

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Multiple Sklerose

Den Hirnvolumenverlust im Blick behalten

Akute Krankheitsschübe sowie der Nachweis von Läsionen im Gehirn geben die Krankheitsaktivität bei der multiplen Sklerose (MS) nur teilweise wieder. Sie zeigen praktisch nur die Spitze des Eisbergs im Krankheitsprozess. Dieser wird wesentlich durch den bei der MS zu beobachtenden beschleunigten Abbau des Hirnvolumens charakterisiert, wobei das Ausmaß des Hirnvolumenverlustes mit der Behinderungsprogression korreliert. Durch Wirkstoffe wie Teriflunomid kann der Hirnvolumenverlust gebremst werden. Der Immunmodulator zeigt zudem eine generell gute klinische Wirksamkeit bei günstigem Sicherheitsprofil. Er gewährleistet außerdem eine adäquate Impfwirkung bei Impfungen unter der Therapie.

Der forcierte Hirnvolumenverlust ist für Menschen mit multipler Sklerose (MS) ein Dreh- und Angelpunkt der Auswirkungen der Erkrankung. Sie ist direkt assoziiert mit der Entwicklung von Behinderungen und Einschränkungen der Kognition, was Beeinträchtigungen der Arbeitsfähigkeit wie auch der allgemeinen Lebensqualität zur Folge hat [13, 16, 19, 21]. „Ein im Vergleich zu Gesunden verstärkter Hirnvolumenverlust kann in allen Krankheitsstadien der MS auftreten“, erklärte Prof. Dr. Till Sprenger, Wiesbaden, bei der Fortbildungsveranstaltung MScience.MShift in Berlin.

Wichtig ist eine breite klinische Wirksamkeit

Aufgrund der hohen Bedeutung des Hirnvolumenverlustes ist eine Medikation mit breiter klinischer Wirksamkeit gefragt. Durch die Therapie soll das Auftreten akuter Krankheitsschübe verhindert werden und die Behandlung soll zugleich eine Behinderungsprogression abwenden, dem Hirnvolumenverlust Einhalt gebieten und damit die Kognition und die Lebensqualität erhalten. Die Therapie soll darüber hinaus einfach und für den Patienten komfortabel anzuwenden sein, eine gute Verträglichkeit aufweisen und außerdem eine adäquate Impfwirkung bei Impfungen unter der Therapie sowie eine hohe Behandlungszufriedenheit gewährleisten.

Zu realisieren sind diese Therapieeffekte mit Teriflunomid (Aubagio®), wie Studien belegen. So reduziert Teriflunomid laut Sprenger signifikant die jährliche Schubrate gegenüber Placebo [3, 14]. Wichtig ist dabei, dass auch die Häufigkeit von akuten Krankheitsschüben mit Residuen durch Teriflunomid signifikant vermindert wird [12].

Signifikante Hemmung des Hirnvolumenverlustes

Teriflunomid reduzierte in der TEMSO-Studie außerdem signifikant den MS-assoziierten Hirnvolumenverlust um ca. 30% [17]. Sowohl therapienaive wie auch vorbehandelte Patienten

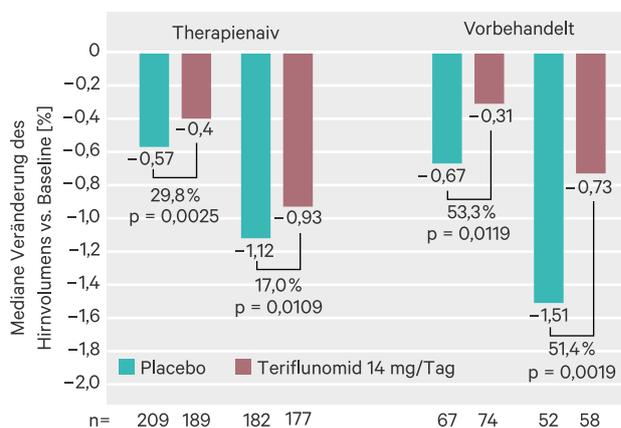


Abb. 1. Teriflunomid reduziert signifikant den Hirnvolumenverlust bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten [7]

profitierten bezüglich des Hirnvolumenverlustes [7] (Abb. 1). Daten aus der TOPIC-Studie zeigen, dass der Effekt durch Teriflunomid auf den Hirnvolumenverlust insbesondere durch eine Wirkung auf die graue Hirnsubstanz vermittelt wird, wie Sprenger darlegte [22]. Es resultiert eine signifikant reduzierte Behinderungsprogression gemessen am EDSS-Score (Expanded disability status scale) [6, 22]. Diese Reduktion dürfte nach Sprenger maßgeblich durch die Hemmung des MS-assoziierten Hirnvolumenverlustes bedingt sein [18].

Vergleichsstudien dokumentieren eine gute klinische Wirksamkeit

Vergleichsstudien mit anderen MS-Therapeutika bekräftigen die gute klinische Wirksamkeit von Teriflunomid: In der retrospektiven Kohortenstudie Teri-RADAR [20] wurde beispielsweise gezeigt, dass der Anteil der Patienten mit neuen und/oder sich vergrößernden T2- oder Gadolinium-auf-

nehmenden (Gd+) T1-Läsionen im Kernspintomogramm (MRT) unter Teriflunomid numerisch geringer ist als unter Dimethylfumarat (DMF). Signifikant geringer war zudem der Hirnvolumenverlust unter Teriflunomid im Vergleich zu DMF [20].

Ein Head-to-Head-Vergleich mit Ponesimod bestätigt die gute Wirksamkeit von Teriflunomid, denn Ponesimod war zwar hinsichtlich der Schubrate und der MRT-Aktivität signifikant überlegen, in Bezug auf die über 12 und 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression gab es aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Substanzen [9]. In einer Vergleichsstudie mit Ofatumumab über ein und zwei Jahre zeigte sich sogar ein numerischer Vorteil von Teriflunomid hinsichtlich der Hemmung des Hirnvolumenverlustes [8].

Dabei ist Teriflunomid laut Sprenger gut verträglich und zeigt ein günstiges Sicherheitsprofil [5].

Gute Immunantwort auf SARS-CoV-2-Impfstoffe

Von hoher aktueller Relevanz ist laut Prof. Claudio Gobbi, Lugano, die Frage, inwieweit unter MS-Therapeutika eine adäquate Immunantwort auf SARS-CoV-2-Impfstoffe und damit eine gute Schutzwirkung hinsichtlich der Infektion gewährleistet wird. Die Immunantworten auf die Impfung sind bei den verschiedenen MS-Therapeutika keineswegs gleich, wie der Mediziner anhand aktueller Studiendaten darlegte [1].

Demnach ist die humorale Immunantwort auf die Verabreichung der modernen mRNA-Vakzine gegen COVID-19 unter Ocrelizumab und auch unter Fingolimod deutlich eingeschränkt. Unter Teriflunomid kommt es demgegenüber bei der SARS-CoV-2-Impfung nicht zu einer Beeinträchtigung der Immunantwort [4].

Selektive Wirkung auf Immunzell-Subgruppen

Teriflunomid hemmt das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) und vermittelt dabei eine selektive Wirkung auf Immunzell-Subgruppen. Dies dürfte, so Dr. Steffen Pfeuffer, Münster, entsprechenden Befunden zum Wirkungsmechanismus zufolge die Ursache für die geringe Immunkompromittierung unter Teriflunomid sein. Der Immunmodulator hemmt stark hochaffine T-Zellen, die für die Aufrechterhaltung von Autoimmunität relevant sind. Niedrigaffine T-Zellen, die noch keiner Immunreife unterliegen, werden dagegen deutlich weniger inhibiert [10].

Breite klinische Wirksamkeit, günstiges Sicherheitsprofil

Für die breite klinische Wirksamkeit von Teriflunomid sprechen nach Pfeuffer auch aktuelle Studiendaten, die positive Effekte des Immunmodulators bei der Optikusneuritis als Erstmanifestation einer schubförmigen MS (RRMS) belegen [15]. Mögliche Ursache ist nach seinen Angaben die Tatsache, dass

es sich bei Teriflunomid um ein kleines Molekül handelt, das ins ZNS penetrieren kann. Es kann damit auch den Metabolismus von Immunzellen wie auch Neuronen/Gliazellen positiv beeinflussen und damit insgesamt eine gute Krankheitskontrolle vermitteln.

Für Teriflunomid sprechen laut Dr. Veit Becker, Hamburg, zudem die umfangreichen und langjährigen Therapieerfahrungen. Weltweit wurden mittlerweile mehr als 100 000 Patienten mit der Substanz behandelt mit Erfahrungen über insgesamt rund 435 000 Patientenjahre [2, 11]. Der Wirkstoff weist dabei ein günstiges Sicherheitsprofil auf mit subjektiv auch im Langzeitverlauf guter Verträglichkeit [5]. Er ist einfach in der Handhabung und die Patienten geben eine hohe Therapiezufriedenheit an. Teriflunomid kann, so Becker, somit dazu beitragen, „dem Patienten so viel Normalität wie möglich zu verschaffen“.

Quelle

Fortbildungsveranstaltung MScience.MShift, 6./7. Mai 2022, Berlin, veranstaltet von Sanofi.

Literatur

1. Achiron A, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:1–8
2. Comi G, et al. *BMC Neurology* 2020;20:364.
3. Confavreux C, et al. *Lancet Neurol* 2014;13:247–56.
4. Disanto G, et al. *JAMA Neurol* 2021;78:1529–31.
5. Fachinformation Aubagio®, Stand Juli 2021_2.
6. Freedman MS, et al. *Mult Scler J* 2018;24(S2):530–737, P1233.
7. Freedman MS, et al. *Neurology* 2017;88(16 Supplement):P6.362.
8. Hauser SL, et al. *N Engl J Med* 2020;383:546–57.
9. Kappos L, et al. *JAMA Neurol* 2021:e21040.
10. Klotz L, et al. *Sci Transl Med* 2019;11: pii: eaa05563.
11. Miller AE. *Neurodegener Dis Manag* 2021;11:387–409.
12. Miller AE, et al. *J Neurol* 2014;261(Suppl1):1781–8.
13. Mowry EM, et al. *Neurology* 2009;72:1760–5.
14. O'Connor P, et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
15. Pfeuffer S, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:1–12.
16. Popescu V, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1082–91.
17. Radue EW, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e390.
18. Sprenger T, et al. *Mult Scler J* 2020;26:1207–16.
19. Tauhid S, et al. *J Neurol* 2015;262:2425–32.
20. Zivadinov R, et al. *J Comp Eff Res* 2019;8:305–16.
21. Zivadinov R, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:773–80.
22. Zivadinov R, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420970754.

In den Daten der Referenzen (außer bei der Fachinformation Aubagio®) waren ausschließlich Patienten über 18 Jahren eingeschlossen.

PPT Report

Redaktion: Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (verantw.)

Anzeigen – Leitung Media: Kornelia Wind

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Druck und buchbinderische Verarbeitung: W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg Str 722, 70329 Stuttgart

Dieser PPT Report erscheint im Auftrag von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Sonderbericht in „Psychopharmakotherapie“ 29. Jahrgang, Heft 4/2022. Berichterstattung Christine Vetter, Köln. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2022