

hin unbehandelt, 788 (60,0%) wurden mit einer DMT behandelt und 404 Patienten (30,8%) erhielten mindestens zwei DMTs. Im Vergleich zu unbehandelten Personen war eine Hierarchie in der Therapieeffektivität erkennbar, die nachfolgend in absteigender Reihenfolge dargestellt ist:

- Monoklonale Antikörper: Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab und Rituximab
- Orale Therapie mit Dimethylfumarat, Fingolimod, Siponimod und Teriflunomid
- Interferon beta und GLAT
- Unbehandelt

Im ersten Jahr nach Therapieeinleitung sanken die sNfL-Z-Scores bei allen behandelten Patienten rasch, wohingegen sie bei Unbehandelten nur marginal abnahmen. Besonders schnell erfolgte die Abnahme unter Antikörpertherapie ($p < 0,0001$), etwas langsamer unter oraler Therapie mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen und am geringsten ausgeprägt war sie bei Patienten mit Interferon beta oder GLAT. Innerhalb von

vier Jahren näherten sich die sNfL-Konzentrationen der Patienten unter Antikörpertherapie an das Kontrollgruppen-Niveau an. Im Gegensatz dazu blieben die Werte unter Interferon beta und GLAT erhöht, und zwar auf dem Level unbehandelter Patienten. Die geschätzte Reduktion der sNfL-Z-Scores betrug $-0,14$ (95%-KI $-0,23$ bis $0,05$; $p = 0,0018$) unter Antikörpertherapie versus oraler Therapie und $-0,23$ (95%-KI $-0,36$ bis $0,10$; $p < 0,0001$) für die orale Therapie versus Interferon beta und GLAT.

Fazit der Studienautoren

Die Autoren konnten zeigen, dass erhöhte sNfL-Z-Scores mit einem erhöhten Risiko für zukünftige akute (Rezidiv, Ausbildung von Läsionen) und chronische (zunehmender Behinderungsgrad) Krankheitsaktivität assoziiert sind. Neben der Vorhersage der individuellen zukünftigen Krankheitsprogression ermöglichte die Anwendung der sNfL-Z-Scores auch (Langzeit-)Wirksamkeitsvergleiche zwischen DMTs. Vor allem die Antikörpertherapie war im Ver-

gleich zu allen anderen Therapien hocheffektiv und nachrangig eine orale Therapie gegenüber Interferon beta und GLAT überlegen. sNfL besitzt das Potenzial, als Biomarker und Prädiktor die diagnostische Lücke in der Detektion subklinischer Krankheitsaktivität bei MS-Patienten zu schließen und Ärzten eine zielgerichtete Therapieauswahl zu ermöglichen. Um den Gebrauch von sNfL-Z-Scores in der klinischen Praxis zu erleichtern, steht die Referenz-Datenbank in Form einer App zur Verfügung.

Quelle

Benkert P, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* 2022;21:246–57.

Literatur

1. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018;14:577–89.
2. Sormani MP, et al. Blood neurofilament light as a potential endpoint in Phase 2 studies in MS. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1081–9.

Multiple Sklerose

Mit Teriflunomid auch gegen die Hirnatrophie

Christine Vetter, Köln

Der Wirkstoff Teriflunomid zeichnet sich durch Wirksamkeit bei der leichten bis moderaten, schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) aus. Er senkt signifikant die Schubrate und hemmt langfristig die Behinderungsprogression. Teriflunomid wirkt zugleich der bei der MS forcierten Hirnatrophie entgegen, was sich positiv auf den Erhalt der kognitiven Fähigkeiten auswirken dürfte. Die Wirkungen von Teriflunomid beleuchteten drei Experten in einer virtuellen Fachpressekonzferenz von Sanofi Genzyme.

Akute Krankheitsschübe und sich oft schleichend entwickelnde Behinderungen gelten als zentrales Problem bei der schubförmigen MS. Oft wird dabei übersehen, dass die Erkrankung für die Betroffenen noch weitaus

mehr Auswirkungen hat. So geht sie mit einer gegenüber gesunden Menschen verstärkten Hirnatrophie einher. Dies hat häufig kognitive Einbußen zur Folge, die Probleme am Arbeitsplatz wie auch im sozialen Umfeld nach sich zie-

hen können. Die Hirnatrophie ist laut Prof. Dr. Dr. Mike P. Wattjes, Hannover, außerdem mit einer Behinderungsprogression assoziiert.

Umfassende und langanhaltende Wirksamkeit

Den vielfältigen Symptomen der MS lässt sich durch eine Behandlung mit Teriflunomid entgegenwirken, wie die Experten betonten. So belegten laut Prof. Dr. Mark Obermann, Höxter, kontrollierte Studien eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate, einschließlich der Schübe mit Residuen. Der Wirkstoff besitzt zudem klinische Wirksamkeit über alle Altersgruppen hinweg [3, 8, 9, 10]. Er bewirkt auch eine anhaltende Hemmung der Behinderungsprogression mit einem in Studien über bis zu zwölf Jahre dokumentierten stabilen EDSS (Expanded disability status scale) [5].

Reduktion der Hirnatrophie

Teriflunomid verlangsamte außerdem die bei der MS zu beobachtende Hirnatrophie, die ihrerseits ein Prädiktor für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen sowie für die Krankheits- und Behinderungsprogression ist. So zeigte sich bei Patienten mit nur geringem Hirnvolumenverlust eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer über zwölf oder 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression im Verlauf von sieben Jahren. Die Begrenzung der Hirnatrophie ist somit ebenfalls ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der MS.

Dass Teriflunomid auch in dieser Hinsicht eine Schutzwirkung entfaltet, wurde in Studien dokumentiert, wobei der Hirnvolumenverlust um mehr als 30 % in zwei Jahren reduziert wurde [11]. Der Therapieeffekt zeigte sich vor allem im Bereich der kortikalen grauen Substanz. Es handelt sich hierbei um einen relevanten Befund, da insbesondere die kortikale Dicke einen Prädiktor für kognitive Symptome darstellt. Das spiegelt sich auch in Studienbefunden wider, wonach ein stabiler Anteil von Patienten unter Teriflunomid 48 Wochen nach Therapiebeginn nur minimale oder sogar keine kognitiven Beeinträchtigungen berichtete [4].

Vergleichbare klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Teriflunomid bei der leichten bis moderaten MS

ist mit anderen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln (Disease-modifying drugs, DMD) vergleichbar. Das belegt die Number needed to treat (NNT), also die Anzahl Patienten, die behandelt werden muss, um einen Krankheitsschub zu verhindern, die in der gleichen Größenordnung liegt wie unter der Behandlung mit Dimethylfumarat (DMF). Auch in einer Vergleichsstudie mit Ponesimod gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schubrate, der Fatigue-Symptomatik, der MRT-Aktivität wie auch der über zwölf und 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression [7]. In einer Vergleichsstudie mit Ofatumumab über ein und zwei Jahre zeigte sich sogar ein numerischer Vorteil hinsichtlich der Begrenzung der Hirnatrophie [6].

Antivirale Effekte

Besonders aktuell sind zudem Hinweise darauf, dass Teriflunomid wahrscheinlich auch eine antivirale Wirkung besitzt [1, 2]. Diese dürfte direkt im Wirkungsmechanismus der Substanz begründet sein. So hemmt Teriflunomid das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) [1] und vermindert damit in der Zelle Substanzen, die für die Virusreplikation benötigt werden.

Quelle

Prof. Dr. Mark Obermann, Höxter, Dr. Boris-Alexander Kallmann, Bamberg, Prof. Dr. Dr. Mike P. Wattjes, Hannover; Fachpressekonferenz „Vielseitigkeit von Teriflunomid – Überzeugende Therapie mit umfassender Wirksamkeit“, 30. März 2022, veranstaltet von Sanofi Genzyme.

Literatur

1. Bar-Oh A, et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014;74:74659–74.
2. Cherwinski HM, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:460–8.
3. Confavreux C, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247–56.
4. Coyle PK, et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:107–15.
5. Freedman MS, et al. The efficacy of teriflunomide in patients who received prior disease-modifying treatments: Subgroup analyses of the teriflunomide phase 3 TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler J* 2018;24(Suppl 2):530–737; P1233.
6. Hauser SL, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546–57.
7. Kappos L, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78:558–67.
8. Miller AE, et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J Neurol* 2014;261(Suppl 1): 1781–8.
9. O'Connor P, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
10. Oh J, et al. Imaging outcome measures of neuroprotection and repair in MS: a consensus statement from NAIMS. *Neurology* 2019;92(Suppl):P2–047.
11. Radue EW, et al. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: a reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e390.



Die Psychopharmakotherapie im Internet

www.ppt-online.de

Inhaltsverzeichnisse – Volltextsuche – Termine – Autorenhinweise
Für Abonnenten mit Volltextzugriff auf alle Ausgaben seit 2005!