

chen wurde und alle Patienten Risdiplam erhielten. Die Behandlung über weitere 12 Monate steigerte die motorischen Fähigkeiten in beiden Gruppen stetig, wobei die ehemalige Placebo-Gruppe jedoch nicht das Niveau der Patienten erreichte, die von Anfang an Risdiplam erhalten hatten. Zudem erhöhte Risdiplam die Unabhängigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Essen einer Mahlzeit mit Händen, Gabel oder Löffel oder Zähneputzen, beurteilt mit der SMA Independence Scale (SMAIS). „Risdiplam stellt auch für Patienten mit SMA Typ 2 und 3 eine sinnvolle Therapieoption dar“, so Dr. med. Bianca

Dräger, Steinfurt. Zudem können ältere Patienten davon profitieren, wie die Sicherheitsdaten der JEWELFISH-Studie mit vorbehandelten Patienten bis 60 Jahre belegen [2].

Quelle

Dr. med. Cornelia Köhler, Bochum; Dr. med. Bianca Dräger, Steinfurt; virtuelle Launch-Presskonferenz „Konstant und hoch wirksam: Wie Evrysdi® (Risdiplam) die SMA-Therapie bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen wandelt“, 14. April 2021, veranstaltet von Roche Pharma.

Literatur

- 1 Baranello G, et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular

atrophy (SMA) Poster P.259, präsentiert auf dem 25. Internationalen Jahreskongress der World Muscle Society 2020.

- 2 Chiriboga C. JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naive patients with SMA receiving treatment with risdiplam. Präsentiert auf der Cure SMA Virtual Conference 2020.
- 3 D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 2011;6:71.
- 4 Mercuri E, et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). Neurology 2020;94(Suppl 15):1260.
- 5 Servais L, et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Neurology 2020;94(Suppl 15):1302.

Multiple Sklerose

Teriflunomid reduziert MS-assoziierten Hirnvolumenverlust

Sabine M. Rüdesheim, Frechen

Ein wichtiges Therapieziel bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) ist, das Hirnvolumen möglichst zu erhalten. Studien belegen bei guter Wirksamkeit und Sicherheit positive Effekte des Immunmodulators Teriflunomid auf die Hirnatrophie, so das Fazit einer von der Firma Sanofi Genzyme veranstalteten Pressekonferenz.

Die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien TEMSO [6] und TOWER [4] belegten einen signifikanten Einfluss von Teriflunomid (Aubagio®) auf den Krankheitsverlauf: Die NNT (Number needed to treat), um einen Schub zu verhindern, lag bei 5,9 bzw. 5,6, die NNT zur Verhinderung einer Behinderungsprogression bei 13,7 bzw. 17,1 [4, 6].

Prädiktiver Faktor Hirnatrophie

Allerdings reflektieren Schübe und Läsionen den Erkrankungsprozess bei MS nur partiell – auch Hirnatrophie ist ein Hinweis auf die Krankheitsaktivität. Zwar verlieren auch gesunde Menschen im Laufe des Lebens Hirnvolumen, die-

ser ist jedoch bei MS-Patienten deutlich ausgeprägter. Ein über das altersnormale Maß hinausgehender Hirnvolumenverlust kann zur Krankheitsprogression mit Behinderung führen bzw. sich auf viele Lebensbereiche auswirken und zur Beeinträchtigung von Arbeitsfähigkeit sowie Lebensqualität führen.

Neben der in Studien dokumentierten Reduktion der jährlichen Schubrate sowie der Behinderungsprogression reduziert Teriflunomid signifikant den jährlichen Hirnvolumenverlust vs. Placebo über zwei Jahre, wie die SIENA-Analyse der TEMSO-MRT-Daten zeigte: –36,9% im ersten Jahr und –30,6% im zweiten Jahr [7]. Der Hirnvolumenverlust nach zwei Jahren erklärt 51,3%

des Effekts von Teriflunomid auf die Behinderungsprogression [8]. Die Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass der Effekt von Teriflunomid auf die Behinderungsprogression überwiegend durch den Schutz des Hirnvolumens vermittelt wird.

Die Daten der amerikanischen Real-World-Studie TERI-RADAR untermauern den effektiven Schutz des Hirnvolumens unter Teriflunomid: Gegenüber Dimethylfumarat (DMF) wurde eine signifikant geringere jährliche prozentuale Änderung des Hirnvolumens festgestellt. Zudem war im Teriflunomid-Arm der Anteil Patienten mit neuen und bzw. oder sich vergrößernden T2- oder Gadolinium-aufnehmenden T1-Läsionen numerisch geringer als in der DMF-Gruppe. Darüber hinaus wurde eine numerisch geringere Volumenänderung der lateralen Ventrikel unter Teriflunomid gegenüber Patienten unter DMF festgestellt [9].

Langzeitdaten belegen Wirksamkeit und Sicherheit

Der Immunmodulator überzeugt nach Langzeitdaten darüber hinaus mit einem langfristig konsistenten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil – weltweit wurden etwa 100 000 Patienten mit Teriflunomid behandelt (Stand Januar 2019);

dies entspricht einer „Real-World“-Exposition von etwa 285 800 Patienten-jahren (Stand September 2019). So wurden während der Langzeitbehandlung in den Extensionsstudien über bis zu 13 Jahre keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse beobachtet. Aufgetretene unerwünschte Ereignisse waren meist von milder bis moderater Stärke, die sich im Allgemeinen unter der Therapie zurückbildeten und selten einen Behandlungsabbruch begründeten [6]. Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie, die auf die Therapie mit Teriflunomid zurückgeführt werden konnten, wurden nicht beobachtet.

Darüber hinaus wird über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 12 Jahren eine anhaltend niedrige Schubrate sowie ein im Mittel über den gesamten Zeitraum stabiler Wert der Expanded Disability Status Scale dokumentiert [5].

Wirkungsmechanismus Stoffwechselbremse

Teriflunomid wirkt auf aktivierte T- und B-Zellen, indem selektiv und reversibel Dihydroorotat-Dehydrogenase

(DHODH) gehemmt wird. Das Enzym ist in der Mitochondrienmembran lokalisiert und mit der De-novo-Synthese von Pyrimidin und der Atmungskette verbunden, auf die besonders proliferierende Zellen angewiesen sind. Nach aktuellen Forschungsarbeiten werden jedoch nicht alle Lymphozyten gleich angesprochen, sondern bevorzugt die hochaffinen autoreaktiven T-Zellen gehemmt, während die übrigen Immunzellen nicht beeinträchtigt werden. So bleibt sowohl die Grundfunktion der Immunabwehr unter einer Teriflunomid-Behandlung unangetastet, als auch die Immunantwort auf Impfstoffe erhalten, inklusive Grippeimpfung [1, 2] bzw. Impfungen mit inaktivierten Neo- oder Recall-Antigenen [1]. Ebenso zeigte sich die durchschnittliche Lymphozytenanzahl über mehr als zehn Jahre stabil, ohne dass ein erhöhtes Infektionsrisiko verzeichnet wurde [3].

Quelle

Prof. Dr. med. Till Sprenger, Wiesbaden, Dr. med. Stefan Ries, Erbach; digitale Fach-Pressekonferenz „Weniger Hirnatrophie bei MS: Mit Teriflunomid frühzeitig vor Krankheitsprogression schützen“, 15. April 2021, veranstaltet von Sanofi Genzyme.

Literatur

1. Bar-Or A, et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e70.
2. Bar-Or A, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:552–8.
3. Comi G, et al. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials. *Mult Scler* 2020;26:1083–92.
4. 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.
5. Freedman MS, et al. Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: Assessing absolute differences using a number needed to treat analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:204–12.
6. O'Connor P, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
7. 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.
8. Sprenger T, et al. Association of brain volume loss and long-term disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide. *Mult Scler* 2020;26:1207–16.
9. Zivadinov R, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate in patients with relapsing forms of MS in the retrospective real-world Teri-RADAR study. *J Comp Eff Res* 2019;8:305–16.

Schubförmige multiple Sklerose

S1P1-Modulator Ponesimod senkt Schubrate signifikant stärker als Teriflunomid

Sabine M. Rüdeshiem, Frechen

In der OPTIMUM-Studie wurde für den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-(S1P1-) Modulator Ponesimod bei aktiver schubförmiger multipler Sklerose (RMS) eine Verringerung der jährlichen Schubrate sowie der kumulativen Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen gegenüber dem aktiven oralen Vergleichspräparat Teriflunomid festgestellt. Diese und weitere Studiendaten präsentierten Experten bei einer von der Firma Janssen veranstalteten Launch-Pressekonferenz.

Eine frühe und ausreichend wirksame Therapie der MS gilt als Basis für eine Langzeitstabilität ohne Akkumulation der Behinderung bzw. Übergang

in einen progredienten Verlauf sowie für die Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion des Hirnvolumenverlusts. Die orale Therapie mit Ponesimod

(Abb. 1) vermindert die Blutlymphozytenzahl, indem Lymphozyten in den Lymphorganen sequestriert werden. Das Iminothiazolidinonderivat, das als selektiver, schnell reversibler, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-Modulator wirkt, ist seit Mai 2021 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit RMS – definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung – zugelassen (Ponovry®).

Schubrate und Läsionen reduziert

In der multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten Überlegenheitsstudie OPTIMUM (Oral ponesimod versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis) wurde als erste Head-to-Head-Untersuchung die Wirksamkeit und