

zurückzuführen. Die Pankreaswerte (Amylase- und Lipasespiegel) blieben in allen drei Gruppen im Normbereich. Schwere Infektionen traten in allen Gruppen etwa gleich häufig auf (1,6 bzw. 2,5% vs. 2,2%).

Die Zahl der Neutrophilen und Lymphozyten sank im Mittel nur wenig ($\leq 1,0/\text{nl}$ bzw. $\leq 0,3/\text{nl}$), allerdings unter der höheren Teriflunomid-Dosis tendenziell stärker als unter der niedrigeren Teriflunomid-Dosis und Placebo. Die Werte sanken innerhalb der ersten drei Monate der Therapie, anschließend stabilisierte sich die Zellzahl. Unter Teriflunomid traten drei Fälle einer moderaten Neutropenie ($< 0,9/\text{nl}$) auf.

Diskussion

Die Behandlung mit Teriflunomid hat bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eine zwar mäßige, aber anhaltende Wirkung, die mit einer Reduktion der Schubrate um rund 30% in der gleichen Größenordnung wie die der bisher verfügbaren Basistherapeutika liegt. Im Unterschied zu diesen kann Teriflunomid aber oral verabreicht werden. Die höhere Dosis (14 mg/Tag)

scheint insbesondere im Hinblick auf das Fortschreiten der Behinderung von Vorteil zu sein. Nebenwirkungen, die auf Teriflunomid zurückzuführen waren, waren selten so schwer, dass sie zum Abbruch der Therapie führten [1]. Teriflunomid ist zu mehr als 99% an Plasmaproteine gebunden und hat eine Plasmahalbwertszeit von fast zwei Wochen. Es kann jedoch mithilfe von Colestyramin, das den enterohepatischen Kreislauf durchbricht, innerhalb weniger Tage aus dem Körper eliminiert werden. Dies ist beispielsweise notwendig, wenn eine Schwangerschaft nach Einnahme der Substanz geplant oder eingetreten ist, da Teriflunomid potenziell teratogene Wirkungen hat [2].

Die langfristige Sicherheit von Teriflunomid kann noch nicht beurteilt werden. Bei Rheumapatienten, die mit Leflunomid behandelt wurden, wurden in 1,9 Millionen Patientenjahren zwei Fälle einer lebensbedrohlichen progressiven multifokalen Leukenzephalopathie gemeldet. Ob dieses Risiko auch bei Teriflunomid besteht, wird sich erst in längerfristigen Studien mit höheren Patientenzahlen zeigen [1].

Fazit

Die Ergebnisse der TEMSO-Studie zeigen, dass Teriflunomid ein wirksames, oral anwendbares Therapeutikum für Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose mit und ohne Progredienz ist. Es ist zwar im indirekten Vergleich nicht besser wirksam als die bisherigen Basistherapeutika, es ist aber durch die einmal tägliche Einnahme einer Tablette einfacher anzuwenden. Daten zur Verträglichkeit bei einer Anwendungsdauer von mehr als zwei Jahren liegen zurzeit noch nicht vor.

Quellen

1. O'Connor P, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
2. Warnke C, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5: 333–40.
3. O'Connor PW, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66:894–900.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Polyneuropathien

Tafamidis bringt Stabilität bei TTR-FAP

Im November 2011 erhielt Vyndaqel® (Wirkstoff: Tafamidis) die Zulassung zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) bei Erwachsenen mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Details zu dieser seltenen Erkrankung und den Wirkungen von Tafamidis wurden bei einer Presseveranstaltung der Firma Pfizer anlässlich der Markteinführung vorgestellt.

Die familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) ist eine progrediente und tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankung, von der weltweit nur etwa 8000 Menschen betroffen sind. Gehäuft tritt sie in Portugal, Schweden und Japan auf. Ursache ist eine Mutation im Transthyretin-Gen, am häufigsten die *V30M-Mutation*, die zu einem Austausch von Valin an Position 30 durch Methionin führt.

Transthyretin (TTR) wird zu 95% in der Leber produziert und liegt normalerweise als tetrameres lösliches Protein im Serum vor. Die TTR-FAP entsteht durch Mutationen im Transthyretin-Gen, die bewirken, dass instabiles Transthyretin gebildet wird. Transthyretin-Monomere aggregieren zu Amyloidfibrillen, die sich an Nerven, Nieren oder Herz ablagern. Hauptmerkmal ist eine *Polyneuropathie*, die das sensomotorische

und autonome Nervensystem betrifft. Die Symptome sind sehr variabel und umfassen zum Beispiel kardiale Arrhythmien, orthostatische Hypotension, erektile Dysfunktion sowie Diarrhö im Wechsel mit Obstipation. Ein tückisches Symptom ist das Nachlassen des Kälte- und Wärmeempfindens; es kann dazu führen, dass beispielsweise Verbrennungen oder Verbrühungen nicht wahrgenommen werden und irreversible Gewebeschäden zur Folge haben. Insgesamt ist der Verlust an Lebensqualität durch die TTR-FAP immens. Die progressive Neuropathie führt im Mittel nach zehn Jahren zum Tod.

Die bislang einzige symptomatische Maßnahme ist eine *Lebertransplantation*, um die Hauptquelle des instabilen Transthyretins zu entfernen. Die Progression der Neuropathie wird dadurch aufgehalten. Da im Mittel vier Jahre bis zur Diagnosestellung einer TTR-FAP vergehen, kann es für eine Lebertrans-

plantation aber schon zu spät sein; auch ist nicht jeder Patient hierfür geeignet. *Tafamidis* (Vyndaqel®) ist die erste *medikamentöse* Möglichkeit, den Anfall von Transthyretin-Monomeren zu verringern. Es besetzt die Thyroxin-Bindungsstellen von Transthyretin und stabilisiert das Protein dadurch.

In der zulassungsrelevanten Phase-II/III-Studie *Fx-005* wurden 128 Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie mit V30M-Mutation bis zu 18 Monate randomisiert und doppelblind mit Tafamidis 20 mg/Tag (n=65) oder Plazebo behandelt. Die Patienten befanden sich vorwiegend im Stadium 1 der Erkrankung, benötigten also noch keine routinemäßige Hilfe beim Gehen. Primäre Endpunkte waren der *NIS-LL-Score* (Neuropathy impairment score of the lower limb) als Maß für die neurologische Funktionsstörung der Beine und der *Norfolk-QoL-DN-Score* als Maß für die Lebensqualität, ermittelt mit einem ursprünglich auf diabetische Neuropathie gemünzten Patientenfragebogen.

Gemäß NIS-LL-Score sprachen 45,3% der Verum- und 29,5% der Plazebo-behandelten Patienten an, zeigten also keine Progression (p=0,0682). Als Nonresponder galten dabei auch Patienten, die wegen einer Lebertransplantation vorzeitig ausschieden (je n=13). Wurden diese ausgeschlossen und nur die Patienten berücksichtigt, für die Daten bis 18 Monate vorlagen (n=45 bzw. 42), ergaben sich Ansprechraten von 60,0% vs. 38,1%; dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,04). Auch in Bezug auf die Lebensqualität ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis nur bei dieser Auswertung, die aber im Studienprotokoll vorgesehen war. Weiterhin wurde mit Tafamidis eine um 51 bis 81% geringere Verschlechterung der neurologischen Funktionen erreicht als bei Patienten unter Plazebo.

Häufige oder sehr häufige Nebenwirkungen der Therapie waren Diarrhöen, Oberbauchschmerzen, Harnwegs- und Vaginalinfektionen.

Fazit

Mit dem TTR-Stabilisator Tafamidis besteht nun auch eine medikamentöse Option, um bei Patienten mit TTR-FAP das Fortschreiten der peripheren neurologischen Ausfälle zu verzögern. Dies kann die Zeit bis zu einer Lebertransplantation überbrücken helfen. Darüber hinaus gibt es damit eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten, für die eine Transplantation nicht mehr infrage kommt.

Quellen

- Prof. Dr. Ernst-Fritz Hund, Heidelberg, Prof. Dr. Giampaolo Merlini, Pavia/Italien, Priv.-Doz. Dr. Ana Barreiros, Mainz, Prof. Hartmut Schmidt, Münster; Europäisches Media-Briefing „TTR-FAP – the protein misfolding disease“, Berlin, 3. Februar 2012, veranstaltet von Pfizer GmbH.
- CHMP. Assessment report „Vyndaqel“. EMA/729083/2011. 22. September 2011. <http://www.ema.europa.eu> (Zugriff am 05.03.2012).
- Fachinformation Vyndaqel, Stand November 2011.

*Dr. med. Nana Mosler,
Wiesbaden*

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

- Prof. Dr. G. Laux (federführend), Kliniken des Bezirks Oberbayern (Kbo), Inn-Salzach-Klinikum, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Gabersee 7, 83512 Wasserburg a. Inn
- Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
- Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
- Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
- Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

- Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Birgit Hecht, Dr. Tanja Liebing, Dr. Mirjam Tessmer Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
- Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
- E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

- Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
- Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
- Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
- www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

- Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

- Leitung Media:** Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
- Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52

- Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,

- Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
- Tel. (02235) 770754, Fax: -53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
- Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 19 vom 1.10.2011

Abonnenten-Service

- Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
- Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
- E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 98,- zzgl. Versandkosten (Inland € 19,80; Ausland € 28,-), Einzelheft € 22,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. – Mit Namen ge-

kennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

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