

Teriflunomid

Heinz Wiendl, Münster

Seit Oktober 2013 ist mit Teriflunomid (Aubagio®) ein neues orales Medikament in Deutschland zur Immuntherapie der multiplen Sklerose auf dem Markt. Die Substanz wurde in großen klinischen Studien getestet und hat sich in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose als wirksam erwiesen. Teriflunomid konnte in der zugelassenen Dosis von 14 mg/Tag die Schubfrequenz signifikant reduzieren und das Fortschreiten der Behinderung verlangsamen. Damit ist das Medikament – auch weil es nur einmal täglich appliziert werden muss – eine Alternative zu den zugelassenen Ersttherapien wie Interferon beta und Glatirameracetat. Teriflunomid hemmt reversibel die Pyrimidinsynthese und vermindert damit die Proliferation und Zytokinsekretion in proliferierenden Immunzellen. Dieser therapeutische Effekt ist bereits von der Vorgängersubstanz Leflunomid (Arava®) bekannt, das zur Therapie der aktiven, rheumatoiden Arthritis und Psoriasisarthritis bei Erwachsenen zugelassen ist.

Teriflunomid hat ein gut bekanntes Sicherheitsprofil. Allerdings sind während der Therapie das Blutbild und die Leberwerte zu kontrollieren und die Kontraindikation bei Schwangerschaft zu beachten. Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über Wirkungsmechanismus, Pharmakokinetik, relevante klinische Studiendaten und den Stellenwert in der MS-Therapie.

Schlüsselwörter: MS, orale Therapie, Basistherapie, Immuntherapie

Psychopharmakotherapie 2014;21:3–6.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten sind zahlreiche neue Therapieoptionen für Patienten mit multipler Sklerose (MS) auf den Markt gekommen. Neue Immuntherapeutika wie Fingolimod (Gilenya®) und Natalizumab (Tysabri®) sind wegen ihrer besonders hohen Wirksamkeit für die Eskalationstherapie nach Versagen der Basistherapie oder bei primär hochaktiver MS zugelassen. Natalizumab ist mit dem Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) vergesellschaftet [4, 21, 23]. Deshalb ist das sorgfältige Abwägen von Nutzen und Risiko zentral, will man die Therapie für jeden individuellen Patienten finden.

Die Basistherapien mit Glatirameracetat und Interferon beta hingegen haben ein nunmehr bereits seit Jahrzehnten bekanntes und relativ unkritisches Sicherheitsprofil. Nun gibt es auch im Bereich der Basistherapie mit Teriflunomid eine neue vielversprechende Option, die seit Oktober 2013 zur verlaufsmodifizierenden Therapie Erwach-

sener mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose zugelassen ist.

Pharmakologie

Pharmakokinetik

Das oral einzunehmende Präparat ist der aktive Metabolit von Leflunomid, einer Substanz, die bereits seit 1998 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt wird. Laut WHO-Klassifikation gehört Teriflunomid – wie auch Natalizumab, Leflunomid und Fingolimod – zu den selektiven Immunsuppressiva [14, 15, 19].

Teriflunomid zeichnet sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit von fast 100% aus. Es hat eine hohe Plasmaeiweißbindung (>99%, überwiegend an Albumin) und ein geringes Verteilungsvolumen. Teriflunomid wird nur mäßig verstoffwechselt und ist der einzige nachgewiesene Bestandteil im Plasma. Es wird primär hydrolysiert, weitere Metabolisierungswege umfassen Oxidation, N-Acetylierung und Sul-

fat-Konjugierung. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich unmetabolisiert über die Galle, zu einem geringen Teil renal in Form wasserlöslicher Metaboliten [3, 6].

Ein bis vier Stunden nach der Einnahme von oralem Teriflunomid wird die maximale Plasmakonzentration erreicht, nach etwa drei Monaten eine Steady-State-Konzentration im Plasma.

Die Elimination nach Absetzen der Substanz dauert bei einer Tagesdosis von 14 mg etwa 19 Tage. Aufgrund seines deutlichen enterohepatischen Kreislaufs ist der Wirkstoff noch über Monate im Körper nachzuweisen. Auch durch eine Dialyse wird Teriflunomid nicht aus dem Körper eliminiert. Wenn erforderlich, kann Teriflunomid jedoch akzeleriert aus dem Körper eliminiert werden, entweder über Colestyramin oder über Aktivkohle.

Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl, Klinik für Allgemeine Neurologie, Albert Schweitzer Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, E-Mail: heinz.wiendl@ukmuenster.de

Wirkungsmechanismus

Teriflunomid wirkt, indem es das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) nichtkompetitiv und reversibel blockiert. So wird insbesondere die Proliferation stimulierter T- und B-Zellen signifikant gehemmt, ohne aber generelle immunkompromittierende oder klinische immunsupprimierende Wirkung zu entfalten.

Durch Einnahme von 14 mg/Tag verringerten sich bei Probanden innerhalb von sechs Wochen die Zahl der Thrombozyten um etwa 10% und die Zahl der Leukozyten um etwa 15% (vorwiegend neutrophile Granulozyten und Lymphozyten). Teriflunomid begrenzt vorübergehend die Expansion aktivierter T- und B-Zellen. Sie sind in die entzündlichen Prozesse eingebunden, von denen man annimmt, dass sie eine bedeutende Rolle für die Pathogenese der multiplen Sklerose spielen [8]. Zugleich aber erhält es die Lymphozyten, sodass sie die Funktion der Immunüberwachung weiter ausführen können. Immunologische Gedächtnisantworten bleiben im Wesentlichen erhalten, auch Reaktionen gegen Neuantigene (wie Rabies-Virus) erreichen ein protektives Niveau [2].

Klinische Studien zeigten zudem, dass durch Teriflunomid die Produktion einiger proinflammatorischer Zytokine aus Monozyten reduziert wird [1]. Es wurde keine Zytotoxizität und kein oder nur ein geringer Einfluss auf die Aktivierung von peripheren mononukleären Zellen (PBMC) wie Lymphozyten oder Monozyten festgestellt.

Klinische Studien

Generell zeigt Teriflunomid in klinischen Studien eine gute Wirksamkeit bei relativ geringem Nebenwirkungsprofil [5, 16, 17].

Wirksamkeitsnachweis

In einem umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramm hatte Teriflunomid eine bleibende positive Wirkung sowohl auf die klinischen als auch auf die MRT-Parameter. In zwei großen, Plazebo-kontrollierten klinischen Stu-

dien (TEMPO und TOWER) hat sich die Substanz als wirksam zur Therapie der schubförmigen MS erwiesen: Im Vergleich zu Plazebo konnte die Schubhäufigkeit um 32% bzw. 36% reduziert werden (in der 14-mg-Dosis) und die Zahl der Fälle, bei denen die Behinderung anhaltend fortschritt, war um 30% bzw. 32% niedriger als unter Plazebo [11, 17]. Die Behinderungsprogression konnte nur unter einer Dosierung von 14 mg/Tag längerfristig reduziert werden. Über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren minderte Teriflunomid dann die mindestens über 12 Wochen anhaltende Behinderungsprogression um 29,8% [17].

In Langzeitstudien wurde die Behandlung mit Teriflunomid mit niedrigen Schubraten und einer geringen Behinderungsprogression über einen Zeitraum von bis zu acht Jahren in Verbindung gebracht.

In der TENERE-Studie wurde Teriflunomid mit dem etablierten Basistherapeutikum Interferon beta-1a verglichen, Endpunkt war die Zeit bis zum Therapieversagen (Auftreten von Schüben und Behinderungsprogression). Hier zeigt sich, dass die Substanz in der höheren Dosierung von 14 mg Interferon beta-1a nicht unterlegen ist [22]. Für die niedrige Dosierung von 7 mg gilt diese Aussage nur eingeschränkt, da hier die Schubrate im Vergleich zu Interferon beta-1a s.c. leicht erhöht war.

Die *Kombination* einer Basistherapie mit Interferonen oder Glatirameracetat erwies sich zwar in einer ersten Phase-II-Studie als sehr wirksam und sogar überlegen gegenüber einer reinen Teriflunomid-Therapie [7], doch der Hersteller hat dieses Konzept aus marktstrategischen Überlegungen nicht weiter verfolgt [23]. Eine Kombinationstherapie mit anderen zugelassenen Immuntherapeutika ist derzeit nicht zugelassen [13].

In Bezug auf die MRT-Parameter erwies sich Teriflunomid sowohl in der Dosierung 7 mg als auch 14 mg/Tag als signifikant wirksamer als Plazebo. In einer Phase-II-Studie wurden MRT-Bilder nach 24, 48, 72 und 108 Wochen

sowie die jährliche Schubrate verglichen. Dabei zeigte sich eine deutliche Reduktion neuer oder zunehmender T2-Läsionen um 61,1% (7 mg) und 61,3% (14 mg) [5, 7].

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Teriflunomid entspricht – mit den Einschränkungen der anderen Indikation sowie des minimal anderen Wirkungsmechanismus – dem von Leflunomid. In den Plazebo-kontrollierten Studien war das Risiko schwerer Infektionen unter Teriflunomid nicht erhöht (1,4% in der 7-mg- und 2,2% in der 14-mg-Gruppe sowie 2,1% unter Plazebo). Es wurde jedoch ein Fall einer fatalen Klebsiellen-Sepsis unter 14 mg Teriflunomid beschrieben. Unter der Vorläufersubstanz Leflunomid traten mehrere opportunistische Infektionen auf, unter anderen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien und Aspergillosen, häufig jedoch unter Kombinationstherapie [10]. Die Zahl von Infekten unterschied sich nicht zwischen Verum und Plazebo, auch die Zahl schwerer Infektionen war in der TEMPO-Studie für Teriflunomid und Plazebo gleich.

Im *Nebenwirkungsprofil* sind neben gastrointestinalen UAW (Diarrhö, Übelkeit) besonders zwei Nebenwirkungen zu nennen: Haarausdünnung trat in den ersten Wochen der Therapie bei Patienten der Verum-Gruppe deutlich häufiger (13,4% oder 14% unter 14 mg) auf als bei denjenigen, die Plazebo (3,3% oder 4,7%) verabreicht bekamen, war jedoch reversibel [13]. Von größerer Bedeutung sind die medikamenteninduzierten *Leberwertveränderungen*, die mit der Substanz einhergehen können: So zeigten in der Phase-II-Extensionsstudie 60% der Patienten asymptotische Anstiege der Alanin-Aminotransferase-(ALT-)Werte bis zum dreifachen Wert der oberen Normgrenze und bei weiteren 12% lag der Anstieg noch höher [5]. Daher ist Teriflunomid bei schwerer Leberfunktionsstörung sowie akuter Hepatitis kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind das Vorliegen einer Immundefizienz oder chronische

Infektionen (insbesondere chronische Virushepatitis und Tuberkulose) [13]. Da die Substanz bewirkt, dass sich die aktivierten Leukozyten schlechter teilen, ist das Präparat auch bei einer deutlichen Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion oder einer signifikanten Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombopenie nicht anzuwenden. Gleiches gilt bei schwerer Hypoproteinämie und schwerer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [12].

Daneben wurden unter der Behandlung mit Teriflunomid *periphere Neuropathien* vermehrt elektromyographisch nachgewiesen (TEMSO-Studie 14 mg: 1,9%; 7 mg: 1,2%; Plazebo: 0%) [17]. Für den Fall, dass klinische Zeichen einer Neuropathie auftreten, ist ein Ende der Behandlung zu erwägen. Auch die Nierenfunktion sollte unter der Therapie überwacht werden, da Teriflunomid die renale Harnsäure-Clearance deutlich erhöht, was in den beiden Studien TEMSO und TOWER bei 10 von 844 behandelten Patienten zu einer akuten Harnsäure-Nephropathie und einem vorübergehenden akuten Nierenversagen – definiert als ein Anstieg des Serumcreatinin-Werts auf mehr als 200% des Ausgangswerts – geführt hat [12]. In allen untersuchten Fällen normalisierte sich der Serumcreatinin-Wert auch ohne dass Teriflunomid abgesetzt werden musste. Allerdings kann es bei einer Harnsäure-Nephropathie zu einer Hyperkaliämie kommen, weshalb Nierenfunktion und Kaliumspiegel überwacht werden und bei Verdacht auf Nierenversagen oder Hyperkaliämie sofort eine entsprechende Abklärung erfolgen sollten [23]. Bestätigt sich die Annahme, sollte – je nach Schweregrad – gegebenenfalls die Therapie mit Teriflunomid beendet und die Substanz forciert eliminiert werden [13].

Wie bei allen Immuntherapeutika müssen auch bei Teriflunomid vor Therapiebeginn eine sorgfältige *Indikationsprüfung* und der *Ausschluss von Kontraindikationen* erfolgen. Dazu gehören folgende Untersuchungen:

- Laborbasisprogramm
- MRT des Schädels (obligat),
- Blutdruckmessung (obligat),

- Sonographie des Abdomens (fakultativ, bei Hinweis auf Nierenfunktionsstörungen) sowie
- die dokumentierte Aufklärung des Patienten über Therapien und Risiken [13].

Beim Laborbasisprogramm ist die Bestimmung von Blutbild und Differenzialblutbild, Leberwerten (GOT [=Aspartat-Aminotransferase, AST], GPT [=ALT], Gamma-Glutamyltransferase [GGT], Bilirubin), Pankreaswerten (Lipase, Amylase), Gesamtprotein und Creatinin obligat. Bei Verdacht auf Tbc in der Vorgeschichte ist auch ein Tuberkulinhauttest obligat. Fällt dieser positiv aus, ist die Behandlung einer latenten Tuberkulose angeraten [13].

Eine bestehende *Schwangerschaft* muss bei gebärfähigen Frauen, die bislang keine effektive Kontrazeption angewendet haben, ausgeschlossen werden. Sie ist eine Kontraindikation für Teriflunomid. Auch bei einer geplanten Schwangerschaft ist die Substanz kontraindiziert. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten – ebenso wie deren Partner – das Medikament zuvor absetzen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei einer Dosis von 14 mg 19 Tage. Aufgrund seines ausgeprägten entheropatischen Kreislaufs kann der Wirkstoff auch nach Absetzen noch über Monate nachgewiesen werden. Eine unerwartete Schwangerschaft unter Teriflunomid ist keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Das Medikament sollte in diesem Fall aber sofort abgesetzt und eine forcierte Elimination durchgeführt werden. Dies gilt auch bei deutlicher Leberwerterhöhung oder dem Wechsel auf eine andere Immuntherapie oder bei schweren Hautreaktionen unter Teriflunomid. Der Wirkstoff wird dann mit Colestyramin in einer Dosis von 3-mal 8 g über 11 Tage oder über die Einnahme von Aktivkohle gebunden und ausgeschieden, wobei es unter Colestyramin zu starken unerwünschten Begleiterscheinungen (Bauchschmerz, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Völlegefühl) kommen kann [13]. In diesem Fall kann alternativ 3-mal 4 g verabreicht werden. Un-

abhängig von der Methode reduziert die beschleunigte Ausscheidung die Eliminationshalbwertszeit von Teriflunomid auf zwei bis drei Tage. Nach 11 Tagen sind $\geq 97\%$ des Arzneimittels eliminiert. Dann liegt die Plasmakonzentration von Teriflunomid bei $> 0,02$ mg/l, einem Wert der sich bei tierexperimentellen Versuchen als unbedenklich erwiesen hat [13].

Stellenwert in der MS-Therapie

Angesichts der derzeitigen Studienlage ist Teriflunomid als gut verträgliches Basistherapeutikum einzustufen, das sowohl die Behinderungsprogression als auch die Krankheitsaktivität bei der schubförmigen MS effektiv positiv beeinflusst. Es wird damit auch in Deutschland – wie schon in den USA und Australien – das Therapiespektrum zur Behandlung der schubförmigen MS erweitern [9]. Im Gegensatz zu einigen anderen Medikamenten bei dieser Indikation können Therapeuten bei Teriflunomid – obwohl ein neuer Wirkstoff bei MS – bereits auf die langjährigen Sicherheitserfahrungen mit Leflunomid zurückgreifen. Die maximale Therapiedauer mit Teriflunomid kann jetzt noch nicht angegeben werden. Die Studiendaten beziehen sich meist auf eine zweijährige Einnahme. Es liegt jedoch eine Phase-II-Studie mit bis zum Zulassungszeitpunkt neunjähriger Behandlungserfahrung vor [5].

Zu beachten ist allerdings, dass bei der Therapie mit Teriflunomid kontrazeptive Maßnahmen streng eingehalten werden müssen. Dies kann sich angesichts des mehrheitlich weiblichen Patientenkollektivs im gebärfähigen Alter als praktischer Nachteil in der Anwendung erweisen. In diesem Zusammenhang sei auf die Maßnahmen zur deutlich schnelleren Elimination des Medikaments verwiesen, die vor einer geplanten, aber auch bei einer akzidentiellen Schwangerschaft von Bedeutung sind [18].

Der Stellenwert von Teriflunomid liegt in der nunmehr gegebenen Verfügbarkeit eines oral applizierbaren Immun-

therapeutikums zur Basistherapie mit vergleichbarer Wirksamkeit zu den bisherigen Injektionsimmunmodulatoren (Interferone, Glatirameracetat).

Danksagung

Der Autor dankt Sarah Khalil (Münster) für ihre redaktionelle Mitarbeit.

Interessenkonflikterklärung

HW hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Bayer Healthcare, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis und Sanofi Aventis, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Bayer Healthcare, Bayer Vital, Biogen Idec, EMD Serono, Genzyme, Lilly, Merck Serono, Novartis und Sanofi Aventis sowie Forschungsbeihilfen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Münster und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BBF) erhalten.

Teriflunomide

Since 10/2013 teriflunomide is licensed as a new oral substance for multiple sclerosis therapy in Germany. The substance has been tested in large-scale clinical studies and proven to be effective in the therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis. Applied in the admitted dosage of 14 mg/day it significantly reduced the relapse rate and slowed down the progression of disability. Considering these features and the fact that it needs to be applied only once a day teriflunomide can be considered as an alternative to approved first-line therapies such as interferon beta und glatiramer acetate. Teriflunomide reversibly inhibits pyrimidine synthesis and therefore reduced proliferation and cytokine secretion in proliferating immune cells. This method of action is already known from its prodrug leflunomide (Arava®), which is licensed for the treatment of active rheumatoid arthritis for years. Teriflunomide's safety profile is well-known. Nevertheless blood cell counts and liver enzymes have to be checked regularly under therapy. Teriflunomide is contraindicated during pregnancy. The following article provides a short overview on mechanisms of action, pharmacokinetics, relevant study data and the role of teriflunomide in MS therapy.

Key words: MS, oral therapy, first-line therapy, immune therapy

Literatur

1. Allison AC, Eugui EM. Inhibitors of de novo purine and pyrimidine synthesis as immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1993;25:8–18.
2. Bar-Or A. Immune response to neoantigen and recall antigens in healthy subjects receiving teriflunomide. *ECTRIMS 2013, Copenhagen, Abstract*.
3. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webster DJ, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1043–9.
4. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438–46.
5. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, et al.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012;18:1278–89.
6. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1998;53:20–6.
7. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, Confavreux C, et al.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the MRI Analysis Center. Teriflunomide added to interferon-β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology* 2012;78:1877–85.
8. Freedman MS. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4:192–205.
9. Garnock-Jones KP. Teriflunomide: A review of its use in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2013 Nov 7 [Epub ahead of print].
10. Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, Savage RL, et al. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2201–3.
11. Kappos L, Comi G, Confavreux C, et al. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER, a phase III placebo-controlled study. Conference paper. Lyon: European Committee for treatment and research in MS.
12. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose: Patientenaufklärung zur Behandlung mit Aubagio® (Wirkstoff: Teriflunomid). Im Druck.
13. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose: Praktische Aspekte der Therapie mit Teriflunomid. Im Druck.
14. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26:447–59.
15. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:280–6. Review. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:569.
16. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, et al.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66:894–900.
17. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:303–10.
18. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:177–90.
19. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30:1182–90.
20. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* CD002047.
21. Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, Haghikia A, et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012;78:1736–42.
22. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, et al.; for the TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2013 Oct 14 [Epub ahead of print].
23. Warnke C, Meyer zu Horste G, Menge T, Stuve O, et al. Teriflunomid zur Behandlung der multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2013;84:724–31.