

Positive Langzeit- und Real World-Daten

Das bei schubförmig-remittierender MS (RRMS) einmal täglich oral eingenommene Teriflunomid (Aubagio®)¹ geht – bei nachgewiesener Langzeitwirksamkeit auf Schubrate, EDSS-Verlauf und Läsionslast – mit einer hohen Therapiezufriedenheit und zusätzlichen Effekten auf die Fatigue und Kognition einher. Teriflunomid ist außerdem das einzige MS-Medikament, das aktiv innerhalb weniger Tage eliminiert werden kann, wenn ein Kinderwunsch zeitnah realisierbar werden soll. Nicht zuletzt blieben die Lymphozytenzahlen in Studien im Durchschnitt über dem erforderlichen Maß (LLN).²

Die anhaltenden Therapieeffekte von Teriflunomid auf die primär klinischen MS-Parameter wurden in mehreren Studien nachgewiesen: In den beiden großen zulassungsrelevanten Phase-III-Studien TEMSO³ und TOWER⁴ belegte Teriflunomid seine konsistente klinische Wirksamkeit mit einer signifikanten Reduktion der Schubrate und der Behinderungsprogression. Darüber hinaus zeigte eine Post-hoc-Analyse⁵ der gepoolten Daten eine signifikante Reduktion der Schübe mit Residuen um 53% versus Placebo.*

Wirksamkeit nach Wechsel

Auch bei Patienten, die von einer anderen MS-Therapie auf Teriflunomid umgestellt wurden, konnte eine Reduktion der Schubrate und der Behinderungsprogression sowie – prognostisch besonders wichtig – eine Verringerung des Hirnvolumenverlustes belegt werden.^{6,7} In der Verhinderung eines Schubes sind die

„Number needed to treat“ (NNT) im Übrigen für Teriflunomid, Dimethylfumarat und Fingolimod vergleichbar.⁸

Wirksamkeitsdaten über bis zu 14 Jahre

Aus den Verlängerungen der Phase-III-Studien und einer Phase-II-Studie zu Teriflunomid liegen Behandlungsdaten über bis zu 14 Jahre vor. Sie zeigen unter der Therapie mit Teriflunomid eine anhaltend niedrige Rate an Schüben (auch solche mit Residuen)⁹, einen stabilen EDSS¹⁰ und eine anhaltend niedrige Läsionslast in der MRT.¹¹

Aktuelle Studiendaten sprechen dafür, dass Teriflunomid außerdem positive Effekte auf die oft stark belastende Fatigue⁴ hat, und dass es kognitive Fähigkeiten der Patienten nach dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) verbessern¹² bzw. nach der Multiple Sclerosis Performance Scale (MSPS)¹³ erhalten kann.

Die bei einem einfachen Behandlungsmodus erzielte konsistente Wirksamkeit von Teriflunomid wird begleitet von einer hohen Therapiezufriedenheit der Patienten, wie die Ergebnisse der multizentrischen, prospektiven Phase-IV-Studie Teri-PRO¹³ zeigen. Die entsprechenden Werte des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) stiegen bei den MS-Patienten, die von Injektionstherapien (Interferone oder Glatirameracetat) sowie von der oralen Behandlung mit Dimethylfumarat auf Teriflunomid wechselten, signifikant von Baseline bis Woche 48 an. Dies betraf alle TSQM-Domänen, also die allgemeine Zufriedenheit, die Wirksamkeit, die Nebenwirkungen und die Einfachheit der Therapie (Abb. 1a/b).

In der deutschen Real World-Beobachtungsstudie TAURUS-MS I bestätigte sich dieser Effekt: Etwa ein Jahr nach der Umstellung auf Teriflunomid zeigte sich bei den Studienteilnehmern gegenüber Baseline eine signifikant höhere Therapiezufriedenheit in allen TSQM-9-Domänen.¹⁴

Lymphozyten meist in der Norm

Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) hemmt und damit die de-novo-Synthese von Pyrimidin blockiert.¹ Die Grundfunktion der Immunabwehr bleibt erhalten, die Infekt-Rate

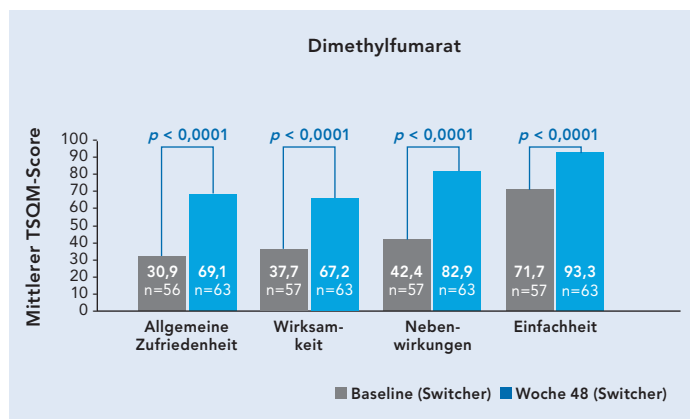
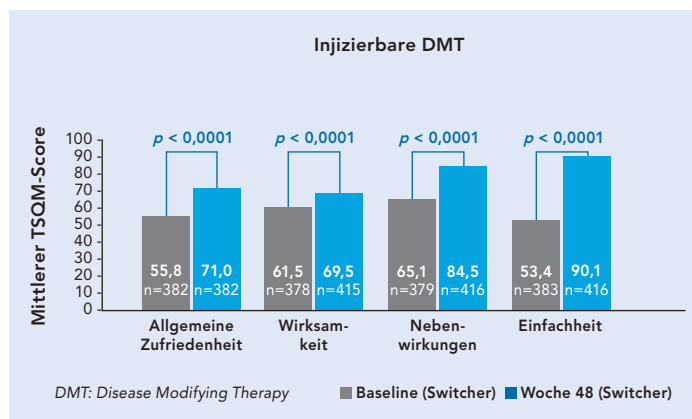


Abb. 1a/b Nach Umstellung von injizierbaren MS-Medikamenten (Interferone/Glatirameracetat, links) wie auch von dem oralen Dimethylfumarat (rechts) auf Teriflunomid stieg die Therapiezufriedenheit der Patienten an. Mod. nach [13]

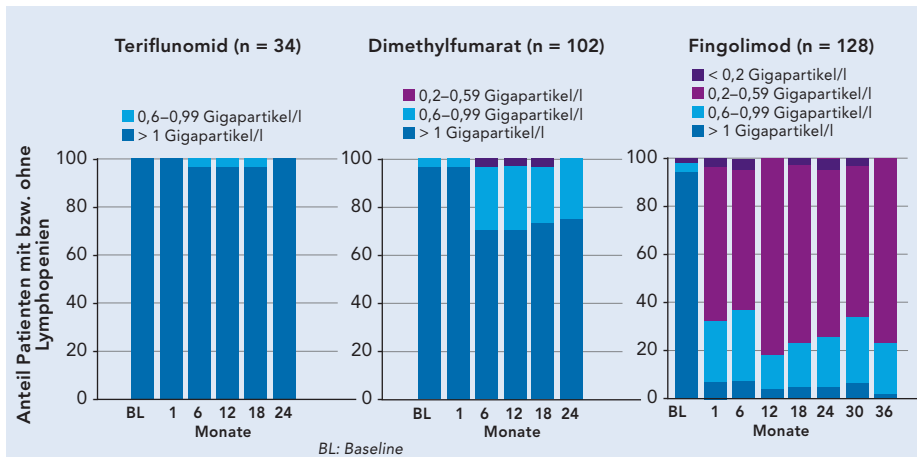


Abb. 2 Lymphopenien bei RRMS-Patienten unter Behandlung mit oralen DMTs in der Real World. Mod. nach [15]

ist unter Teriflunomid nicht erhöht.^{1,2} Die Lymphozytenzahl blieb unter Teriflunomid im Durchschnitt über dem erforderlichen Maß (Lower limit of normal, LLN).² Die gegenüber Dimethylfumarat und Fingolimod geringe Auswirkung auf die Gesamt-Lymphozytenzahl belegt auch eine Real World-Studie (Abb. 2).¹⁵ Im Übrigen ist die Immunreaktion auf diverse Impf-

stoffe (z. B. gegen die saisonale Grippe) unter Teriflunomid ausreichend.¹⁶

Konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Nach den verfügbaren klinischen Studiendaten weist Teriflunomid ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeits-

profil auf. Als häufigste Nebenwirkungen der Behandlung werden eine Erhöhung des ALT-Wertes, Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und eine meist reversibel verminderte Haardichte** berichtet.¹ Weitere Nebenwirkungen sind in der Fachinformation einsehbar.¹

* In den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt 31,5% bzw. 36,3% gegenüber Placebo. Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

** 87,1% der Fälle unter Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten bildeten sich zurück. Bei 1,3% der Fälle kam es zu einem Behandlungsabbruch.

Literatur

1. Fachinformation AUBAGIO®, Stand Mai 2018; 2. Comi G et al., Mult Scler Relat Disord 2016; 5: 97-104; 3. O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365 (14): 1293-1303; 4. Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13 (3): 247-56; 5. Miller AE et al., J Neurol 2014; 261 (9) (Suppl 1): 1781-88; 6. Freedman MS et al., Mult Scler J 2018, 24(4): 535-39; 7. Freedman MS et al., Neurology 2017; 88 (16 Suppl), P6-362; 8. Freedman MS et al., Mult Scler Relat Disord 2016; 10: 204-12; 9. Mäurer M et al., Neurology 2017; 88 (16 Suppl), P6-361; 10. Freedman MS et al., Mult Scler J 2017; 23 (S3): 427-679, P1203; 11. O'Connor P et al., Neurology 2016; 86 (10): 920-30; 12. Sprenger T et al., Mult Scler J 2017; 23 (S3): 85-426, P685; 13. Coyle PK et al., Mult Scler Relat Disord 2017; 17: 107-15; 14. Chan A et al., Mult Scler J 2017; 23 (S3): 85-426, P707; 15. Kaufmann M et al., DGN 2017, Leipzig, P752, <https://www.neurowoche.org/images/docs/abstracts2017/#376> (Letzter Zugriff: 14.06.2018); 16. Bar-Or A et al., Neurology 2013; 81(0): 552-8; 17. Confavreux C et al., N Engl J Med 1998; 339: 285-91; 18. Kieseier BC et al., Neurol Ther 2014; 3 (2): 133-38

Impressum

Herausgeber: GfI Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GfI Ges. f. medizinische Information mbH, München

Druck: Vogel Druck, Hötting

© 2018 GfI

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Familienplanung und MS

Dass die Entscheidung für ein Kind gut geplant sein sollte, gilt auch und besonders für die Familienplanung bei MS-Patientinnen: Ärzte sollten eine mögliche Familienplanung aktiv ansprechen und unzutreffende Ängste ausräumen. Die meisten immunmodulatorischen MS-Therapien sind in der Schwangerschaft nicht empfohlen oder kontraindiziert. Auch Teriflunomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, stellt jedoch den einzigen Wirkstoff dar, der bei aktuellem Kinderwunsch innerhalb weniger Tage nachweislich eliminiert werden kann.¹ So bleibt die Familienplanung steuer- bzw. planbar.

Frauen sind dreimal so häufig von einer MS betroffen wie Männer. Bei einem Inzidenzgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr befinden sich viele Frauen in einer Lebensphase, in der sich neben der Frage nach der beruflichen Zukunftsplanung auch die der Familiengründung stellt.

MS-Patientinnen scheinen in der Regel kein höheres Risiko für Komplikationen während und nach der Geburt zu haben als Frauen ohne eine MS.¹⁷ Auch im Schwangerschafts-Outcome der Kinder

(Fehlgeburten, Missbildungen) sind durch die MS-Erkrankung kaum gravierende Nachteile zu erwarten.

Gute Steuerbarkeit

Äußert eine Frau im Arzt-Patienten-Gespräch einen aktuellen Kinderwunsch, so hat dies Konsequenzen für die Therapieplanung. Bei einem aktuellen Kinderwunsch kann Teriflunomid mit oralem Colestyramin oder Aktivkohle aus dem Körper beschleunigt eliminiert werden:

Liegen die Teriflunomid-Plasmaspiegel bei zwei im Abstand von mindestens 14 Tagen durchgeführten Bestimmungen bei < 0,02 mg/l, ist eine wichtige Bedingung geschaffen, dass die Patientin schwanger werden kann.¹

Das beschleunigte Eliminationsverfahren ist nicht nur bei aktuellem Kinderwunsch indiziert, sondern auch für den Fall, dass eine Frau während der Behandlung ungewollt schwanger wird, da das rasche Senken der Teriflunomid-Blutspiegel beim ersten Ausbleiben der Menstruation möglicherweise das Risiko für den Fetus senkt.¹ In den klinischen Studien wurden 70 Schwangerschaften von Frauen mit Teriflunomid-Exposition erfasst.¹⁸ Es gab bis dato keine teratogenen Signale, und es traten in diesen Studien außerdem keine strukturellen oder funktionellen Defizite bei den Neugeborenen auf.*

* Für eine valide Bewertung des Risikos einer Teriflunomid-Exposition in der Schwangerschaft sind die bisherigen Fallzahlen zu gering.