

Wirkung von Teriflunomid beim radiologisch isolierten Syndrom

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Die Behandlung mit Teriflunomid konnte in der kleinen, Placebo-kontrollierten Studie TERIS bei Personen mit radiologisch isoliertem Syndrom (RIS) die klinische Manifestation einer multiplen Sklerose verzögern. Dies ist die zweite Studie, die auf einen Nutzen einer krankheitsmodifizierenden Therapie in dieser Situation hinweist.

Kernspintomographische (MRT) Untersuchungen des Gehirns können als Zufallsbefund Läsionen anzeigen, die auf eine Multiple-Sklerose-(MS-)Erkrankung hinweisen. Solange keine klinischen Anzeichen für eine MS vorliegen, wird dieser Zustand als radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) eingestuft. Das Vorliegen eines RIS spricht für ein erhöhtes Risiko, klinische Symptome einer MS zu entwickeln. Die Leitlinien empfehlen in dieser Situation, abzuwarten und regelmäßige klinische und MRT-Kontrollen durchzuführen [1]. Dennoch liegt der Gedanke nahe, ob sich nicht durch frühzeitigen Einsatz einer krankheitsmodifizierenden Therapie das Risiko für die Entwicklung eines RIS zu einer klinischen MS verringern lässt. Eine kleine Studie mit Dimethylfumarat wies bereits in diese Richtung [2] (**Kasten** „Es stand in der PPT“). In der TERIS-Studie wurde nun die Wirkung von Teriflunomid untersucht.

Studiendesign

Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie wurde an 21 Zentren in Frankreich, der Schweiz und der Türkei durchgeführt. Probanden mit einem RIS wurden im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach geographischer Region, der Einnahme von einmal täglich 14 mg Teriflunomid (n = 44) oder Placebo (n = 45) zugewiesen. Die Studie war auf 96 Wochen angelegt. Teilnehmer, die bis dahin keine klinischen Symptome oder Nebenwirkungen entwickelt hat-

ten, konnten ein weiteres Jahr in ihrem Studienarm verbleiben. MRT-Kontrollen erfolgten nach 48, 96 und 144 Wochen sowie nach Bedarf dazwischen. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zu einem ersten akuten oder progredienten neurologischen Ereignis infolge einer ZNS-Demyelinisierung (Konversion zu klinischer MS) in der Intention-to-treat-Population. Als sekundäre Endpunkte wurden verschiedene MRT-Parameter ermittelt (neue/neu vergrößerte T2-Läsionen, Gadolinium-aufnehmende Läsionen). Funktionelle Tests, zum Beispiel zur kognitiven Leistungsfähigkeit und Fatigue sowie zur Lebensqualität, wurden zu Beginn und im Jahresabstand lediglich exploratorisch durchgeführt.

Studienergebnisse

Die Studienteilnehmer waren im Mittel 37,8 Jahre alt, 63 (71 %) waren Frauen. Die häufigsten Gründe für das Index-MRT waren Kopfschmerzen (46 %), Kontrolle anderer neurologischer Erkrankungen (28 %), Schwindel (17 %) und visuelle Symptome (6,7 %).

Nach der Randomisierung ereignete sich eine Konversion zu einer klinischen MS:

- In der Teriflunomid-Gruppe in acht Fällen, nach durchschnittlich 128,2 ($\pm 7,25$) Wochen
- In der Placebo-Gruppe in 20 Fällen, nach durchschnittlich 109,4 ($\pm 7,44$) Wochen

Die Teriflunomid-Behandlung reduzierte demnach das Risiko für ein erstes klinisches MS-Ereignis um 63 % (Hazard-Ratio [HR] 0,37; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,16–0,84; $p=0,02$). Nach Adjustierung für verschiedene Risikofaktoren betrug die Risikoreduktion 72 % (HR 0,28; 95%-KI 0,11–0,71; $p=0,007$) zugunsten von Teriflunomid. Für die MRT-Parameter (sekundäre Endpunkte) und für die exploratorischen klinischen Endpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Teriflunomid- und Placebo-Gruppe.

In beiden Gruppen schieden je neun Teilnehmer vorzeitig aus, davon einer (Teriflunomid) bzw. zwei (Placebo) wegen unerwünschter Ereignisse. Nebenwirkungen, die unter Teriflunomid-Einnahme häufiger beobachtet wurden als unter Placebo, waren gastrointestinale Beschwerden (n = 5), Dysmenorrhö (n = 4), Atemwegsinfektionen (n = 3), Allgemeinerkrankungen (n = 3) und ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen (n = 2).

Diskussion

Die TERIS-Studie mit Teriflunomid ist nach der ARISE-Studie mit Dimethylfumarat [2] die zweite Studie, in der gezeigt werden konnte, dass die Einnahme eines niedermolekularen, oralen Immunmodulators bei RIS die Entwicklung zu einer klinischen MS verzögern kann. Daraus kann nun aber noch keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz dieser Immunmodulatoren bei RIS abgeleitet werden. Da nur bei einem Teil der Betroffenen die Entwicklung zu einer MS zu erwarten ist, ist die Frage nach dem Verhältnis zwi-



Es stand in der PPT

Multiple Sklerose (MS). Dimethylfumarat bei Patienten mit radiologisch isoliertem Syndrom. Psychopharmakotherapie 2023;30:37

schen dem potenziellen Nutzen und den Nebenwirkungsrisiken besonders streng zu stellen. Die Autoren der TERIS-Studie empfehlen, sich in weiteren, größeren Studien darauf zu fokussieren, welche Risikogruppen besonders von dem frühen Einsatz von Immunmodulatoren profitieren können.

Quelle

Lebrun-Frény C, et al. Teriflunomide and time to clinical multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome. The TERIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, published online August 21, 2023; doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2815.

Literatur

1. Hemmer B, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spek-

trum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (Zugriff am 12.09.2023).

2. Okuda DT, et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2023;93:604–14; doi: 10.1002/ana.26555.

Multiple Sklerose

Risiko neuer Krankheitsaktivität nach Absetzen krankheitsmodifizierender Arzneimittel

Dr. Jasmine Naun, Stuttgart

Bei multipler Sklerose nimmt die Krankheitsaktivität mit dem Alter ab. In einer Phase-IV-Nichtunterlegenheitsstudie konnte nicht nachgewiesen werden, dass das Absetzen der Medikation bei Patienten über 55 Jahren ohne aktuelle Krankheitsaktivität einer Weiterführung der Medikation gleichwertig ist.

Seit 1993 wurden 20 krankheitsmodifizierende Therapien aus zehn verschiedenen Wirkstoffklassen zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS) zugelassen und finden derzeit breite Anwendung in der Indikation. Obwohl 46 % der US-amerikanischen Erwachsenen mit MS inzwischen 55 Jahre oder älter sind, wurden die meisten krankheitsmodifizierenden Therapien auf Basis von Phase-III-Studien zugelassen, in denen Personen dieser Altersgruppe ausgeschlossen waren. Aus diesem Grund sind wenige Daten zu möglichen Vorteilen dieser Therapien für diese Altersklasse verfügbar. Auch stellt sich die Frage nach der Sicherheit dieser Arzneimittel in dieser Altersgruppe, da sich beispielsweise die Risiken für Infektionskrankheiten mit dem Alter erhöhen. Darüber hinaus konnte in Subgruppen-Analysen festgestellt werden, dass die Behandlungseffekte bei jungen Patienten deutlich höher ausfallen als bei älteren

Patienten. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Rückfälle bei älteren Patienten seltener auftreten. Ziel der vorliegenden Studie war daher, zu untersuchen, ob die Krankheitsaktivität zunimmt, wenn ältere Patienten ohne kürzliche Krankheitsaktivität ihre krankheitsmodifizierende Therapie absetzen im Vergleich zu Patienten, die ihre Medikation weiter einnehmen.

Studiendesign

DISCOMS ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete, Phase-IV-Nichtunterlegenheitsstudie. Studienteilnehmer wurden an 19 Standorten in den USA eingeschlossen. Einschlusskriterien waren:

- Alter \geq 55 Jahre
- Bestätigte MS-Diagnose nach McDonald-Kriterien
- Jeglicher MS-Typ
- Kein MS-Rückfall seit mindestens 5 Jahren oder keine neuen Läsionen seit mindestens 3 Jahren

- Mindestens 5 Jahre kontinuierliche Einnahme krankheitsmodifizierender Therapie durch ein bei der FDA zugelassenes Arzneimittel und mindestens 2 Jahre kontinuierlich auf der aktuellen Therapie

Hauptausschlusskriterien waren Off-Label-Medikationen der MS (Rituximab, Cyclophosphamid, Methotrexat oder Ciclosporin) sowie Siponimod oder Cladribin, die so spät zugelassen wurden, dass eingeschlossenen Patienten eine Anwendung von zwei Jahren innerhalb des Studienzeitraums nicht möglich gewesen wäre. Patienten, die Mitoxantron erhalten hatten, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die Alemtuzumab erhielten, das zwar eine Zulassung hat, in den USA aber zu selten Anwendung findet. Beide Arzneimittel haben zudem langanhaltende pharmakodynamische Effekte. Die Verabreichung von systemischen Glucocorticoiden in den letzten 5 Jahren war ein weiteres Ausschlusskriterium.

Patienten wurden in 19 MS-Zentren in den USA eingeschlossen und 1:1 randomisiert in eine Gruppe, die die Medikation absetzte, und eine Gruppe, die ihre Medikation wie bisher weiter anwendete. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einem neuen Krankheitsereignis (Rückfall oder eine neue T2-Läsion im Gehirn). Dabei wurde untersucht, ob das Absetzen der Therapie der Weiterführung der Therapie nichtunterlegen war. Für die Nichtunterlegenheit wurde eine vordefinierte Spanne von 8 % festgelegt.