

Jahrgang 37

Nummer 3/2015

Multiple Sklerose: drei «neue» Medikamente (E. Gysling) 9

Zwei oral verabreichbare Medikamente – Teriflunomid und Dimethylfumarat – und ein Mittel zur Injektion – Alemtuzumab – sind neu zur Behandlung der schubförmig remittierenden MS zugelassen. Nach aktuellem Wissen bringt keines dieser drei überzeugende Vorteile.

Synopsis

Multiple Sklerose: drei «neue» Medikamente

E. Gysling

Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) ist in der Schweiz im November 2013 zur oralen Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS) zugelassen worden.

Chemie/Pharmakologie

Teriflunomid (A771726) entspricht dem aktiven Metaboliten (M1) von *Leflunomid* (Arava® und andere). Die Wirkung des letzteren – bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis – beruht auf Teriflunomid.¹ Dieses hemmt die Dihydroorotatdehydrogenase und beeinträchtigt so die Pyrimidinbiosynthese, was dem Medikament immunsuppressive Eigenschaften verleiht. Die Wirkung bei MS soll darauf beruhen, dass weniger aktivierte Lymphozyten ins Zentralnervensystem gelangen.

Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird das Medikament offenbar gut resorbiert; in 1 bis 4 Stunden sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit ist jedoch nicht bestimmt worden. Der Metabolismus von Teriflunomid ist nur ungenau bekannt. Untersuchungen mit Leflunomid ergaben, dass Teriflunomid vorwiegend langsam mit dem Stuhl (vermutlich via Gallensekretion) ausgeschieden wird. Ein Teil des Medikamentes wird als Metaboliten im Urin ausgeschieden. In geringer Menge entsteht ein Nebenmetabolit, 4-Trifluormethylanilin, der möglicherweise karzinogene Eigenschaften hat. Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 20 Tage; die Ausscheidung kann durch die Verabreichung von Aktivkohle oder Colestyramin (Quantalan®) beschleunigt werden.

Klinische Studien

Teriflunomid wurde in zwei Doppelblindstudien mit Placebo verglichen. Erwachsene mit einer schubförmig verlaufenden

MS wurden aufgenommen, unter der Voraussetzung, dass sie im Jahr vor der Studie mindestens einen MS-Schub (oder in zwei Jahren zwei Schübe) und einen Behinderungs-Score gemäss der Kurtzke'schen «Expanded Disability Status Scale» (EDSS) von höchstens 5,5 hatten. In der ersten dieser Studien – *TEM-SO* – wurden 1'088 Kranke in drei Gruppen während 108 Wochen mit Teriflunomid (7 oder 14 mg/Tag) oder Placebo behandelt. Die Resultate waren fast identisch für die beiden Teriflunomid-Dosierungen. Unter Teriflunomid betrug die Zahl der MS-Schübe pro Jahr durchschnittlich 0,37 und war damit signifikant kleiner als unter Placebo (0,54). Auch eine gemäss der EDSS während drei Monaten anhaltende Zunahme der Behinderung war mit rund 20% signifikant seltener unter Teriflunomid als unter Placebo (27%).² Die zweite Studie – *TOWER* – wurde grundsätzlich nach demselben Schema durchgeführt, hatte aber eine variable Dauer (min. 48 Wochen). Die Resultate von *TOWER* entsprechen weitgehend der *TEM-SO*-Studie.³ In diesen beiden Studien liess sich bezüglich einer sechs Monate anhaltenden EDSS-Verschlechterung kein signifikanter Unterschied zwischen Teriflunomid und Placebo feststellen.⁴

Unter der Bezeichnung *TENERE* wurde auch ein Vergleich zwischen Teriflunomid (7 oder 14 mg/Tag) und *Interferon-beta-1a* (dreimal wöchentlich 44 µg, Rebif®) durchgeführt. Die 48-Wochen-Studie war offen, wobei die beurteilenden Fachleute in Unkenntnis der verabreichten Medikation waren. Die Behandlungsgruppen umfassten je 104 bis 111 Personen, die nach denselben Kriterien wie in den anderen Studien ausgeschlossen worden waren. Unter der 7-mg-Teriflunomid-Dosis war die Zahl der MS-Schübe pro Jahr signifikant grösser als unter Interferon-beta-1a. Zwischen der höheren Teriflunomid-Dosis und Interferon-beta-1a ergab sich kein signifikanter Unterschied; ein Therapieversagen trat jedoch auch in der 14-mg-Teriflunomidgruppe häufiger auf.⁵ Diese Studie erlaubt aufgrund ihres Designs keine Aussage zur Frage nach der Überlegenheit der einen oder anderen Therapie.

Mit anderen verlaufsmodifizierenden Medikamenten ist Teriflunomid nicht verglichen worden.

Unerwünschte Wirkungen

Unter Teriflunomid ist mit einer ungewöhnlich grossen Zahl von unerwünschten Wirkungen zu rechnen, die weitgehend dem Toxizitätsprofil von Leflunomid entsprechen. Häufig oder