

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

1
PUNKT
BAK-zertifiziert

Einleitung und Zielsetzung

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit etwa 280.000 Betroffenen die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems in Deutschland. Typischerweise erkranken Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, Frauen sind wesentlich öfter betroffen als Männer.¹ Charakteristisch sind bei der häufigsten MS-Verlaufsform die schubförmig auftretenden Episoden mit deutlicher Symptomverschlechterung. Darüber hinaus präsentiert sich die Erkrankung – sowohl hinsichtlich des Verlaufs als auch der Symptomatik – individuell sehr verschieden. Die vielfältigen Symptome haben der MS den Beinamen „Erkrankung der 1.000 Gesichter“ eingebracht. Mit der Zeit führt die Erkrankung meist zu einer starken Beeinträchtigung der Betroffenen und nicht selten auch zu Arbeitsunfähigkeit und Behinderung.^{1,2}

Die Fortbildung soll zum vielschichtigen Krankheitsbild der Multiplen Sklerose und dessen Therapie informieren (Teil 1). Darüber hinaus wird in Teil 2 der Wirkstoff Teriflunomid eingehend vorgestellt. Beratungshinweise mit allgemeinen Empfehlungen für MS-Patienten sowie ein Beratungsgespräch zu Teriflunomid (Teil 3) komplementieren die Fortbildung.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte des Autors, er ist angestellter medizinisch-wissenschaftlicher Redakteur bei der DAP Networks GmbH. Die DAP Networks GmbH hat für die Erstellung dieser Fortbildung finanzielle Unterstützung sowie Informationsmaterialien der Firma Sandoz Deutschland / Hexal AG erhalten und setzt derzeit auch weitere Maßnahmen mit dieser Firma um.

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

1 Multiple Sklerose

1.1 Definition, Ätiologie und Verlaufsformen

Definition

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit ca. 280.000 Betroffenen die am häufigsten vorkommende chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) in Deutschland – Tendenz steigend. Der Pathogenese der MS liegt eine autoimmun-vermittelte Entzündungsreaktion im ZNS zugrunde. Dadurch kommt es zur Zerstörung der Myelinschicht (Demyelinisierung) von Axonen und in der Folge zum Absterben von Neuronen und zum Verlust von Hirnsubstanz (Atrophie). Charakteristisches Merkmal sind die oft schubförmig auftretenden Episoden deutlicher Symptomverschlechterung (MS-Schub), wobei sich die Symptomatik der MS breitgefächert darstellt und auch progrediente Verlaufsformen existieren.¹ Typischerweise erkranken Betroffene in einem Alter von 20–40 Jahren, einige Betroffene jedoch bereits im Kindesalter bzw. erst im mittleren und höheren Erwachsenenalter. Auffällig ist die ungleiche Geschlechterverteilung unter den MS-Patienten: Bei der häufigsten Verlaufsform, der schubförmig remittierenden MS (RRMS), sind Frauen etwa 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Männer.¹

Ätiologie

Die Ursachen für die Entstehung der MS sind nicht abschließend geklärt. Es wird angenommen, dass die Krankheit durch ein multifaktorielles Zusammenspiel verschiedener Umwelt-/Lebensstilfaktoren und/oder einer genetischen Prädisposition ausgelöst wird (Abb. 1). Die MS zählt zwar nicht zu den klassischen Erbkrankheiten, eine familiäre Häufung ist jedoch nachweisbar: Das Risiko, an MS zu erkranken, steigt für Verwandte 1. Grades von MS-Patienten um das 15- bis 25-Fache an.³ Ein weiterer genetischer Risikofaktor sind bestimmte Genvarianten von *HLA-DRB1*: Sie erhöhen das Erkrankungsrisiko um das 3-Fache.⁴ Vorausgegangene oder persistierende Virusinfektionen, z. B. mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), werden als ein möglicher MS-Auslöser diskutiert. Epidemiologische Untersuchungen konnten ein erhöhtes Risiko für MS nach EBV-Infektion mit infektiöser Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber) aufzeigen.⁵ Dabei stehen kreuzreaktive Antikörper, die initial zur Virusabwehr gebildet werden, im Verdacht, auch an körpereigene Strukturen zu binden und eine Immunreaktion gegen diese auszulösen. Ein kreuzreaktiver Antikörper, der sowohl gegen ein virales Protein als auch ein humanes Neuroprotein gerichtet ist, konnte bei MS-Patienten nachgewiesen werden.⁶

Weitere Risikofaktoren, die derzeit in der Wissenschaft untersucht werden, sind ein niedriger Vitamin-D-Spiegel sowie eine geringe UV-/Sonnenexposition, Rauchen, Adipositas während der Adoleszenz, Exposition gegenüber organischen Substanzen und Nachtschichtarbeit.⁴ Die Prävalenz von MS steigt mit zunehmendem Breitengrad im Vergleich zu Äquatorregionen an, was einen protektiven Einfluss der UV-Bestrahlung und von Vitamin D auf die MS-Entwicklung nahelegt (Abb. 2).^{1,7} Die Rolle des Darmmikrobioms für die Entstehung und den Verlauf der MS ist aktuell ebenfalls Gegenstand der Forschung, wobei insbesondere Daten aus Tierversuchen darauf hinweisen, dass das Mikrobiom das inflammatorische Geschehen beeinflussen kann.⁸

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid



Abb. 1: Risikofaktoren für MS⁴

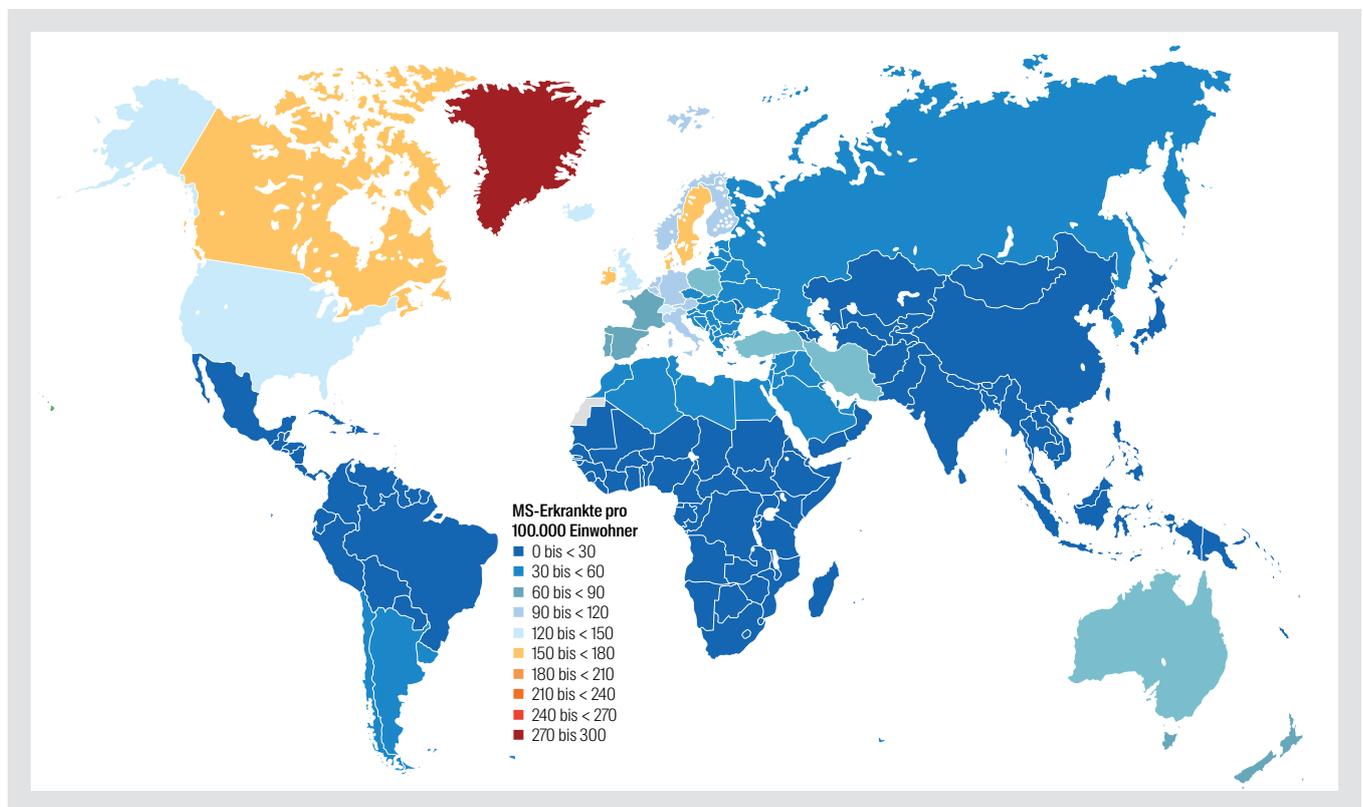


Abb. 2: Prävalenz der MS weltweit; modifiziert nach GBD 2016 Neurology Collaborators⁷

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Verlaufsformen und Frühmanifestationen

Die MS wird in verschiedene Verlaufsformen unterteilt.^{1,9-11} Maßgeblich für die Zuordnung ist der Zeitpunkt und die Symptomatik der Erstmanifestation, der Verlauf mit oder ohne Schübe sowie die Zunahme des Behinderungs-/Erkrankungsgrades. Der Nachweis von entzündlichen Läsionen im ZNS an verschiedenen Orten (räumliche Dissemination) und zu mehreren Zeitpunkten (zeitliche Dissemination) ist ebenfalls ein wichtiges Kriterium zur Unterscheidung der verschiedenen Formen.^{1,11}

- **Schubförmig remittierende MS (RRMS; relapsing-remitting MS):** Häufigste Verlaufsform (80 %) zu Beginn. Wird durch Schübe mit zu Beginn meist kompletter, aber auch inkompletter Symptomremission charakterisiert.
- **Sekundär progrediente MS (SPMS; secondary progressive MS):** Entwickelt sich aus initialer RRMS. Voranschreitende Progression der Erkrankung und der Behinderung mit oder ohne Schübe.
- **Primär progrediente MS (PPMS; primary progressive MS):** Von Anfang an Krankheitsprogression, vereinzelte Schübe möglich.
- **Klinisch isoliertes Syndrom (KIS; CIS, clinically isolated syndrome):** Mutmaßlich erste klinische MS-Manifestation mit einem Schub. Eine MS-Diagnose kann aufgrund fehlender zeitlicher Dissemination nicht gestellt werden, d. h., es kann noch kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt werden. Nachweis räumlicher Dissemination erforderlich.
- **Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS; radiologically isolated syndrome):** Nachweisbare Läsionen im MRT ohne das Vorhandensein von MS-typischen Symptomen. Per definitionem keine MS.

Der Verlauf der MS kann aufgrund der Verlaufsformen und weiterer Faktoren individuell sehr unterschiedlich sein. So zeigen sich bei einigen Patienten mehrjährige Phasen mit weitestgehender Symptombefreiheit, bevor sich Symptome manifestieren. Bei anderen Patienten verschlechtert sich die Erkrankung hingegen rapide. Die verschiedenen Verlaufsformen eint jedoch die Tatsache, dass die Einschränkungen und Behinderungen mit fortlaufender Krankheitsdauer zunehmen – dies ist der voranschreitenden Schädigung des ZNS geschuldet (Abb. 3). 2017 wurde in Deutschland bei den meisten erwachsenen MS-Erkrankten eine RRMS (79 %) diagnostiziert, gefolgt von SPMS (15 %) und PPMS (6 %).¹² Eine Sonderform stellt das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) dar, bei der es sich per definitionem nicht um MS handelt: Es sind zwar MS-typische Läsionen nachweisbar, jedoch keine Symptome vorhanden.¹

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

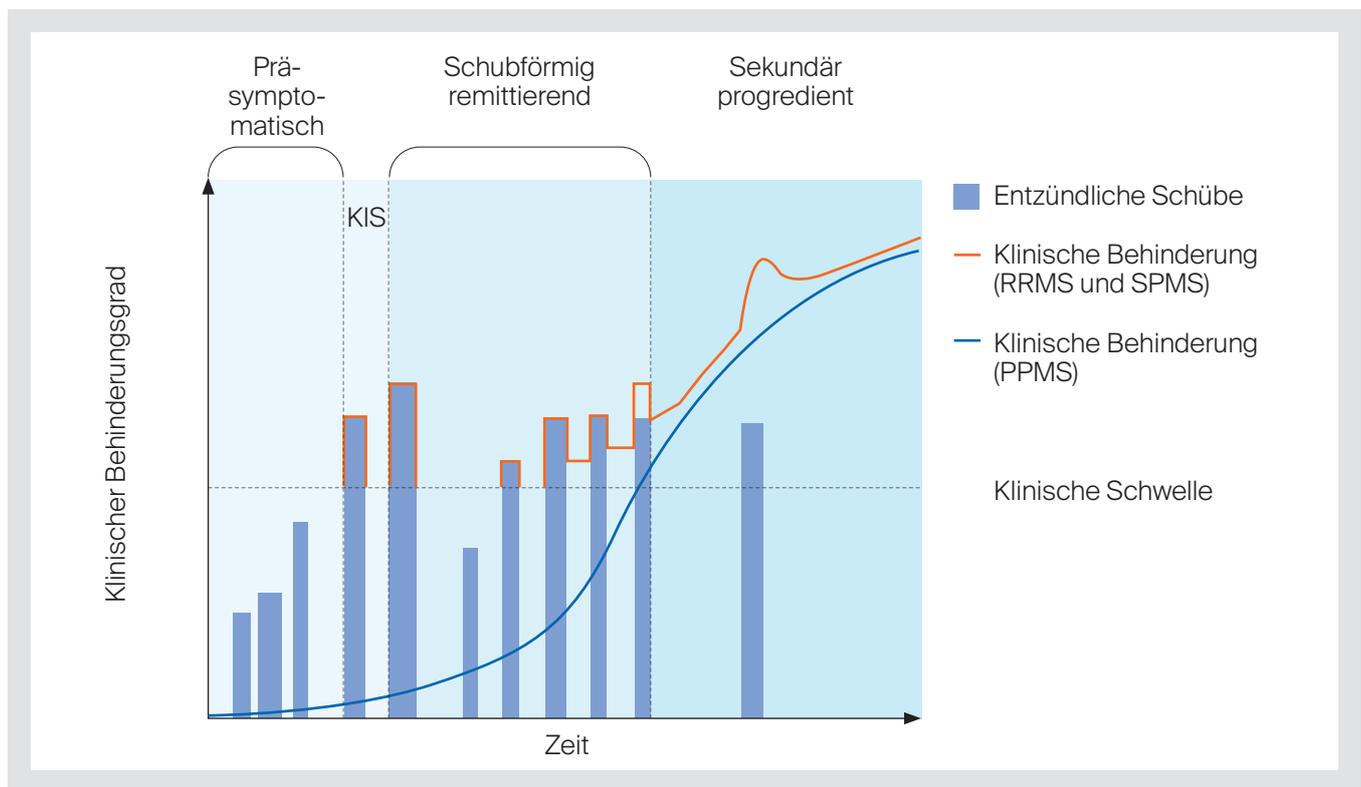


Abb. 3: Klinischer Verlauf der MS; modifiziert nach Filippi et al.¹³

1.2 Symptomatik

Abhängig von Ausmaß und Lokalisation der Läsionen im ZNS sowie von der Erkrankungsdauer präsentiert sich die MS mit unterschiedlichsten Symptomen. Diese sind insbesondere im Falle eines Schubs mit schweren Einschränkungen für die Patienten verbunden. Zu den typischen Symptomen gehören folgende:¹

- Bewegungsstörungen (Gangstörungen, Koordinationsstörungen, Tremor, Spasmen, Lähmung)
- Kognitive Einschränkungen (verminderte Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit, Sprachstörung, Demenz)
- Fatigue (schwere Erschöpfung)
- Depressionen
- Epileptische Anfälle
- Sensibilitätsstörungen (Ameisenlaufen, Taubheitsgefühl, neuropathische Schmerzen, paroxysmale Symptome)
- Sehstörungen und Augenbewegungsstörungen
- Dysphagie
- Blasenfunktionsstörungen (Harndrang, Inkontinenz, Blasenentzündung)
- Darmfunktionsstörungen (Obstipation)
- Sexuelle Dysfunktion

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Viele Patienten haben bereits im Frühstadium der Erkrankung erste Beschwerden, beispielsweise kognitive Einschränkungen, Sensibilitätsstörungen in den Beinen sowie Seh- und Gangstörungen. Am häufigsten leiden MS-Patienten unter Gang- und Bewegungsstörungen, Blasenstörungen, Fatigue und kognitiven Einschränkungen.¹ Neben diesen direkten (primären) Folgen der Demyelinisierung im ZNS treten sekundäre Symptome als Folge der zugrundeliegenden Beeinträchtigungen auf. Dazu zählen u. a. Stürze, Harnwegsinfektionen und Schlafmangel.¹

1.3 Diagnostik

Oft vergehen für Betroffene viele Jahre, bis die Diagnose MS gestellt wird, wobei häufig schon in den Jahren vor der Diagnosestellung verschiedene Symptome auftreten und auch ein erster Schub bereits aufgetreten sein kann.¹⁴ Die Diagnose der MS erfolgt als Ausschlussdiagnose von Erkrankungen mit einem ähnlichen Erscheinungsbild. D. h., die Diagnose MS kann nur dann gestellt werden, wenn die Symptome nicht durch eine andere Erkrankung besser erklärt werden können. Bei Verdacht auf MS folgen umfangreiche neurologische Untersuchungen, einschließlich Magnetresonanztomographie(MRT)-Scans und ggf. einer Lumbalpunktion.¹

Für die Diagnose der schubförmigen und primär progredienten MS werden die McDonald-Kriterien genutzt. Nach diesen Kriterien müssen zur Diagnosestellung MS-typische Symptome einschließlich eines Schubs sowie eine zeitliche und räumliche Dissemination (Verbreitung) der Läsionen im ZNS vorliegen. Demnach ist der Nachweis von entzündlich-demyelinisierenden Herden an mehr als einem Ort (räumliche Dissemination) und zu mehreren Zeitpunkten (zeitliche Dissemination) nötig.^{1,11}

Es existieren mehrere Tests bzw. Skalen, mit deren Hilfe der Behinderungsgrad und die Beeinträchtigung der Gang- und Stehfähigkeit von MS-Patienten beurteilt werden kann, beispielsweise der *Timed 25-Foot Walk*, die *Multiple Sclerosis Walking Scale-12* (MSWS-12) oder die EDSS (*expanded disability status scale*).¹ Bei der EDSS fließen sowohl die Ergebnisse einer neurologischen Untersuchung als auch die Beurteilung der Gehfähigkeit und der Erkrankungsdauer mit ein. Abschließend wird der Schweregrad der Behinderung von MS-Patienten auf einer Bewertungsskala von 0 bis 10 ermittelt.¹⁵

1.4 Medikamentöse Therapie

Die Therapie der MS basiert auf drei Säulen: Schubtherapie, verlaufsmodifizierende Therapie (Immuntherapie) und Symptomtherapie. Neben der medikamentösen Therapie der Erkrankung nimmt die nichtmedikamentöse Therapie einen hohen Stellenwert bei der Behandlung der MS ein.¹ Die drei Säulen der MS-Therapie werden in den nächsten Unterkapiteln näher erläutert, wobei vorrangig auf die medikamentöse Therapie eingegangen wird.

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

1.4.1 Schubtherapie

Bei einem MS-Schub handelt es sich um ein neurologisches Defizit, das typischerweise mit folgenden Symptomen einhergeht:¹

- Augenschmerzen, partieller oder kompletter Sehverlust durch Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis)
- Sprechstörungen, motorische Einschränkungen oder Lähmungen

Ein Schub kann sich darüber hinaus auch atypisch präsentieren, beispielsweise durch isolierte Beschwerden wie Fatigue, epileptische Anfälle, neurokognitive Symptome, unspezifische Enzephalopathien oder Kopfschmerzen.¹¹

Definition des MS-Schubs

Ein Schub äußert sich bei MS-Patienten in Form eines neurologischen Defizits, das entweder durch den Patienten berichtet oder durch Untersuchungen festgestellt wird. Dabei müssen die Symptome seit mindestens 24 Stunden anhalten und der Beginn des letzten vorherigen Schubs muss mehr als 30 Tage zurückliegen. Zudem müssen andere ursächliche Gründe, wie eine Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen), Infektionen oder weitere organische Ursachen, ausgeschlossen werden können.¹

Im Vordergrund der Schubtherapie steht die akute Behandlung des Schubs durch Hemmung der überschießenden Immunreaktion. Dazu werden hochdosiert Glukokortikosteroide eingesetzt, meist Methylprednisolon. Diese werden bevorzugt intravenös appliziert oder wahlweise oral verabreicht. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Glukokortikosteroid-Therapie kann eine Eskalation der Therapiedosis über 3–5 Tage in Erwägung gezogen werden.¹

Anschließend oder alternativ kann eine Plasmapherese oder Immunadsorption eingesetzt werden, wenn die Symptomatik trotz hochdosierter Glukokortikosteroid-Therapie zu starken Einschränkungen und Behinderungen führt oder eine Unverträglichkeit gegenüber Glukokortikosteroiden besteht. Bei der Plasmapherese bzw. Immunadsorption handelt es sich um Verfahren zur Blutreinigung, bei denen Entzündungsmediatoren und Autoantikörper aus dem Blut entfernt werden. Das Verfahren sollte nur in spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden. Zudem müssen Patienten über die Behandlung und ihre möglichen Nebenwirkungen schriftlich aufgeklärt werden.¹

1.4.2 Verlaufsmodifizierende Therapie: Immuntherapie

Die verlaufsmodifizierende Immuntherapie zielt darauf ab, das Fortschreiten der MS günstig zu beeinflussen, die Krankheitsaktivität und die Anzahl der Schübe zu reduzieren sowie die Lebensqualität der Betroffenen bestmöglich zu erhalten.¹ Die Wirkungsweise der Immuntherapeutika beruht auf mehreren, in der Summe entzündungshemmenden Effekten auf beteiligte Immunzellen: Immunmodulation, Apoptoseinduktion sowie eine Hemmung von Proliferation und Migration über die Blut-Hirn-Schranke.¹⁶ Patienten mit KIS oder MS sollen mit einer Immuntherapie behandelt werden. Patienten mit RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, sofern ein Schub oder eine MRT-Aktivität innerhalb der letzten 2 Jahre nachweisbar war.¹

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Die Auswahl eines Immuntherapeutikums unterliegt dabei einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung; eindeutige Prädiktoren für die Wirksamkeit spezifischer Immuntherapeutika existieren bisher nicht. Allerdings profitieren besonders Patienten mit schubförmig verlaufender MS von einer Immuntherapie, Patienten mit PPMS oder SPMS ohne Schübe hingegen weniger.¹⁷ Außerdem weisen Studiendaten darauf hin, dass ein früher Beginn der Immuntherapie und ein niedrigeres Alter (Kinder und junge Erwachsene) sich günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken.^{1,18,19} Ein früher Beginn der Immuntherapie ergibt zudem aus pathophysiologischer Sicht Sinn, denn die konsequente Prävention entzündlicher Läsionen durch die Therapie scheint den Langzeitverlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen.²⁰

Die Immuntherapeutika werden gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in 3 Wirksamkeitskategorien unterteilt (Tab. 1), abhängig von ihrem Potenzial, die Schubrate zu reduzieren. Therapeutika aus der Wirksamkeitskategorie 1 werden eingesetzt, wenn wahrscheinlich kein hochaktiver Verlauf vorliegt. Ist ein hochaktiver Verlauf wahrscheinlich, sollen bei therapie-naiven Patienten Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 zum Einsatz kommen.¹ Ansonsten wird die Therapie i. d. R. mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 gestartet und bei Bedarf im weiteren Verlauf auf Wirkstoffe der Kategorie 2 oder 3 gewechselt.¹

Kategorie	Wirkstoff
Wirksamkeitskategorie 1 Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo: 30–50 %	β-Interferone, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid
Wirksamkeitskategorie 2 Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo: 50–60 %	Cladribin, S1P-Rezeptor-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Siponimod*, Ponesimod)
Wirksamkeitskategorie 3 Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo: > 60 % oder im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: > 40 %	Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab (Off-Label-Use)), Natalizumab, Ublituximab**

* bei SPMS ** Der im Mai 2023 von der EMA zugelassene Anti-CD20-Antikörper Ublituximab kann der Wirksamkeitskategorie 3 zugeordnet werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Tabelle bestand noch keine Zulassung, sodass keine Aufnahme erfolgte.

Tab. 1: Einteilung der Immuntherapeutika¹

Autologe Stammzelltransplantation

Die autologe Stammzelltransplantation wird derzeit im Rahmen von klinischen Studien als Therapiealternative bei MS-Patienten untersucht. Erste Daten aus randomisiert kontrollierten Studien belegen ihren Nutzen. Weitere Studiendaten sind erforderlich, um z. B. Aussagen zu Langzeitnebenwirkungen treffen zu können. Die Methode hat das Potenzial, sich zukünftig als eine Therapieoption zu etablieren, insbesondere für MS-Patienten mit hochaktivem Verlauf und schneller Behinderungsprogression.¹

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

1.4.3 Symptomtherapie

Die Symptomtherapie ist eine weitere, sehr wichtige Säule der MS-Therapie, wobei zu dieser nicht nur medikamentöse, sondern auch viele nichtmedikamentöse Maßnahmen zählen (siehe unten). Sie adressieren die vielfältigen MS-Symptome (siehe Kapitel 1.2) einschließlich der sich manifestierenden motorischen und kognitiven Einschränkungen. Ziel der Symptomtherapie ist, funktionelle Fähigkeiten, die durch die Symptome der Betroffenen eingeschränkt sind, wiederherzustellen, zu verbessern oder eine Verschlechterung zu verlangsamen. Dadurch sollen die Einschränkungen der Patienten in ihrem privaten sowie beruflichen Alltag so gering wie möglich gehalten werden.¹

Nichtmedikamentöse Maßnahmen:

- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Logopädie
- Psychotherapie
- Verhaltenstherapie
- Multimodale Rehabilitation
- Hilfsmittelversorgung

Aufgrund der vielfältigen Symptomatik stehen viele verschiedene Therapeutika zur medikamentösen Symptomtherapie zur Verfügung. Beispielsweise können Spastiken mit oralen Antispastika behandelt und eine eingeschränkte Gehfähigkeit (EDSS-Score von 4 bis 7) mit Fampridin therapiert werden. Auch andere häufige MS-Symptome wie z. B. Schmerzen, Depressionen, Blasenstörungen oder sexuelle Dysfunktion können medikamentös behandelt werden.¹

2 Teriflunomid

2.1 Indikation und Wirkmechanismus

Teriflunomid gehört der Wirksamkeitskategorie 1 an und ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten sowie von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS.^{1,21,22} Es wurde im Jahr 2013 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen.²¹

Bei Teriflunomid handelt sich um einen immunmodulatorischen Wirkstoff, der entzündungshemmende Eigenschaften aufweist.^{21,22} Diese resultieren aus einer Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH), das die Synthese von Pyrimidinnukleotiden mit der Elektronentransportkette der Atmungskette verbindet (Abb. 4).²¹⁻²³ Durch Hemmung der DHO-DH inhibiert Teriflunomid die Proliferation sich schnell teilender Zellen, die von der De-novo-Pyrimidinsynthese abhängig ist. Bisher ist nicht vollständig geklärt, wie der therapeutische Effekt von Teriflunomid bei der MS zustande kommt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass er durch eine Reduktion aktivierter Lymphozyten vermittelt wird.^{21,22}

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Exkurs: Welche Reaktion katalysiert die DHO-DH?

Die DHO-DH ist ein Flavoenzym, das in der inneren mitochondrialen Membran zu finden ist und den vierten enzymatischen Schritt der De-novo-Pyrimidinsynthese katalysiert. Dabei handelt es sich um die Oxidation von Dihydroorotat zu Orotat, die durch die Reduktion von Ubichinon zu Ubichinol ermöglicht wird. Die Elektronen werden zunächst auf FMN (Flavinmononukleotid) und anschließend auf Ubichinon übertragen (Abb. 4). Ausgehend von Ubichinol werden die Elektronen in der Atmungskette weitertransportiert.²³

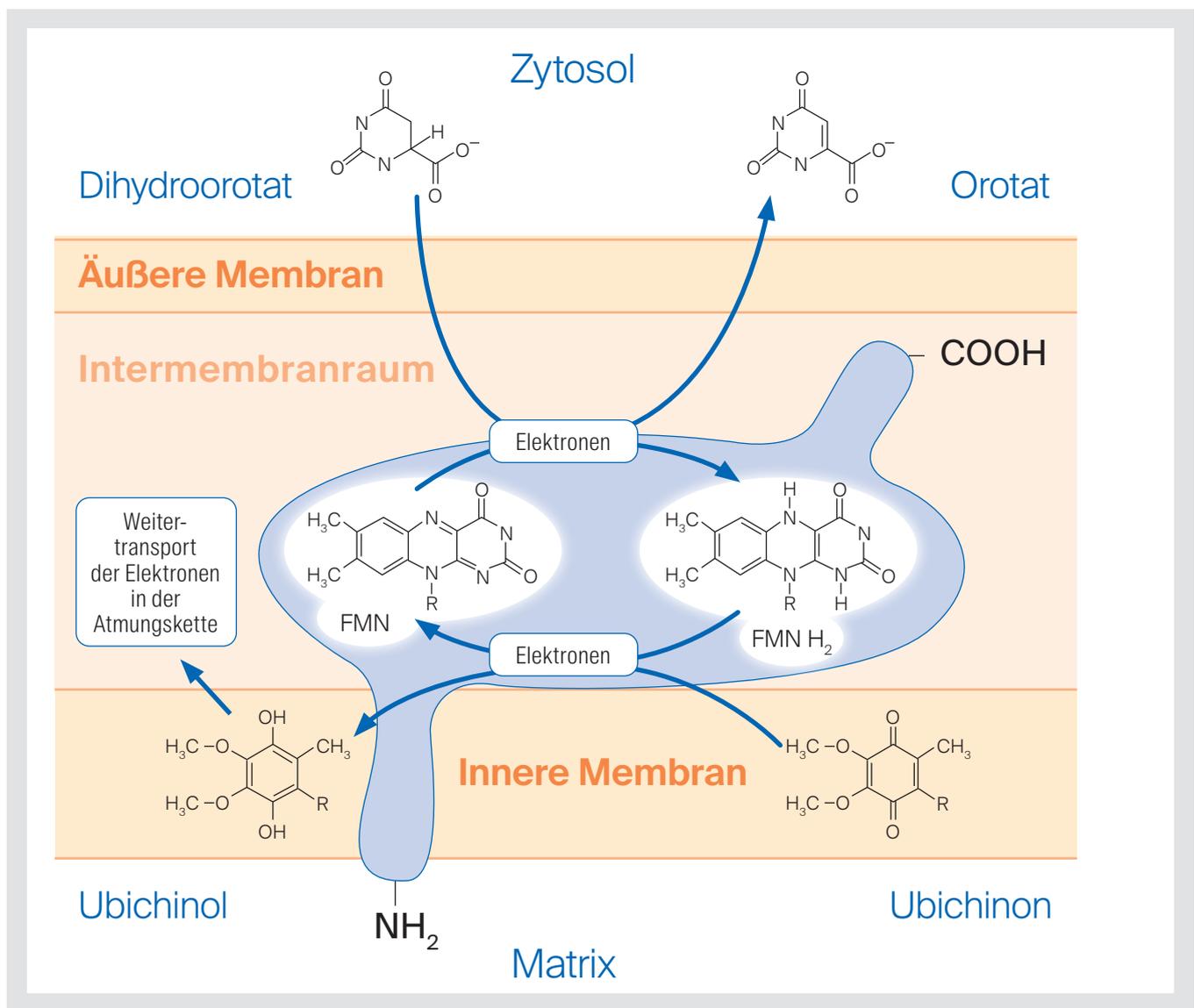


Abb. 4: Katalyse der Dihydroorotat-Oxidation durch die DHO-DH; modifiziert nach Skovgaard et al.²³

Abbildung 5 zeigt den angenommenen Wirkmechanismus von Teriflunomid. Das Enzym DHO-DH wird in proliferierenden Lymphozyten besonders stark exprimiert, sodass Teriflunomid durch Hemmung der DHO-DH und damit der Pyrimidinsynthese einen zytostatischen Effekt auf proliferierende B- und T-Zellen ausübt. Dadurch wird der Einfluss dieser Zellen auf die entzündlichen

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Prozesse in der Pathogenese der MS limitiert. Ruhende, inaktive Lymphozyten sind hingegen nicht auf die De-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen (Abb. 5).²⁴

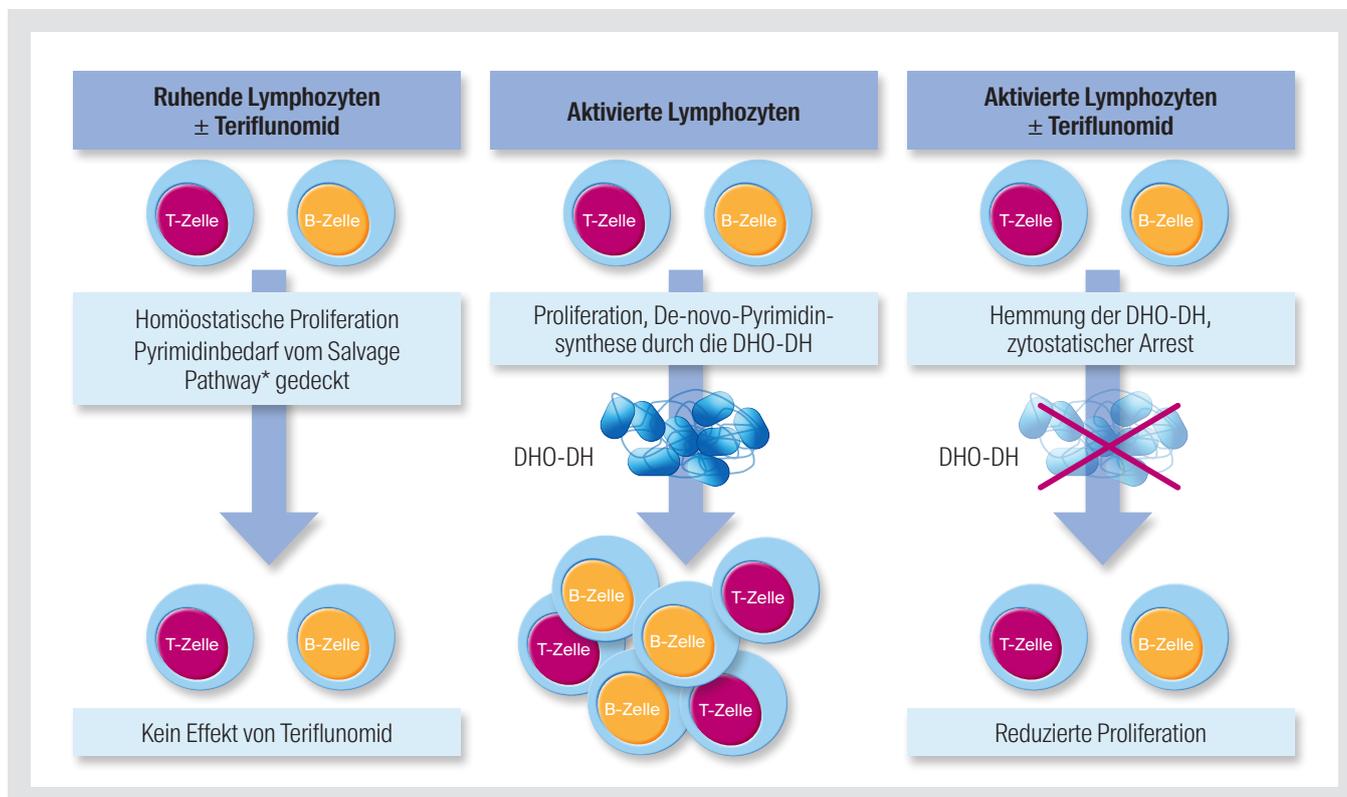


Abb. 5: Angenommener Wirkmechanismus von Teriflunomid; modifiziert nach Bar-Or et al.²⁴

* Salvage Pathway: Bezeichnung für Stoffwechselwege, bei denen Moleküle aus den eigenen Abbauprodukten wiederverwertet werden.

2.2 Dosierung

Teriflunomid wird einmal täglich oral eingenommen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene liegt bei 14 mg. Bei Kindern ist sie abhängig vom Körpergewicht:^{21,22}

- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht > 40 kg: 14 mg
- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg: 7 mg

Teriflunomid sollte unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen werden.^{21,22}

2.3 Bioverfügbarkeit, Verstoffwechslung und Elimination

Teriflunomid steht in Form von Filmtabletten zur Verfügung. Nach wiederholter oraler Einnahme wird die maximale Plasmakonzentration nach ca. 1–4 Stunden erreicht. Nahrung hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, sodass Teriflunomid unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Die Bioverfügbarkeit liegt bei nahezu 100%. Teriflunomid wird mäßig verstoffwechselt und ist der einzige nachgewiesene, therapeutisch wirksame Bestandteil im Plasma. Der primäre Biotransformationsweg ist die Hydrolyse, die Oxidation stellt hingegen einen Biotransformationsweg mit untergeordneter Bedeutung dar.^{21,22}

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Es wird im Gastrointestinaltrakt hauptsächlich über die Galle als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Die Elimination von Teriflunomid aus dem Plasma erfolgt langsam, sodass es durchschnittlich 8 Monate dauert, bis Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l erreicht werden. Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l müssen im Falle eines Kinderwunsches erreicht werden, da Teriflunomid reproduktionstoxisch wirken kann (s. Kapitel 2.6). Zur beschleunigten Elimination nach Beenden der Behandlung können Colestyramin und Aktivkohle zum Einsatz kommen.^{21,22}

2.4 Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid wurden anhand verschiedener klinischer Studien belegt.

An der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Parallelgruppenstudie TEMSO nahmen 1.088 erwachsene Patienten mit schubförmiger MS teil. Diese wurden gleichmäßig auf drei Gruppen verteilt und erhielten für insgesamt 108 Wochen 1-mal täglich entweder Placebo, 7 mg Teriflunomid oder 14 mg Teriflunomid. Teriflunomid reduzierte die jährliche Schubrate um 31,2% bei einer Dosis von 7 mg und um 31,5% bei einer Dosis von 14 mg (Abb. 6). In der höheren Dosierung konnte zudem das Risiko einer Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo signifikant verringert werden (Abb. 6). Auch die mittels MRT nachweisbare Krankheitsaktivität wurde durch Teriflunomid in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den mit Teriflunomid behandelten Patienten waren Diarrhö, Übelkeit, Ausdünnung der Haare oder reduzierte Haardichte und erhöhte Werte des Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALT). Diese Nebenwirkungen führten nur selten zum Abbruch der Therapie. Zu Todesfällen kam es nicht.²⁵

In die internationale randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie TOWER wurden 1.169 erwachsene Patienten mit schubförmiger MS eingeschlossen. Die Zuordnung der Gruppen stimmte mit der TEMSO-Studie überein (Placebo, 7 mg Teriflunomid, 14 mg Teriflunomid). Die Behandlungsdauer variierte und endete 48 Wochen, nachdem der letzte Patient rekrutiert worden war. Ähnlich wie in der TEMSO-Studie konnten beide Dosierungen von Teriflunomid die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo signifikant reduzieren, während das Risiko einer Behinderungsprogression nur in der Dosierung von 14 mg Teriflunomid signifikant reduziert war (Abb. 6). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Teriflunomid waren eine ALT-Erhöhung, Ausdünnung der Haare und Kopfschmerzen. Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen war in allen drei Gruppen vergleichbar.²⁶

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid bei Kindern und Jugendlichen wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Parallelgruppenstudie TERIKIDS durchgeführt. An dieser Studie nahmen 166 Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit schubförmiger MS teil. Die doppelblinde Phase begann mit einer achtwöchigen Einstiegsphase, in der die Patienten entweder Placebo (n = 57) oder eine halbe Dosis Teriflunomid (n = 109; ≤ 40 kg: 3,5 mg Teriflunomid; > 40 kg: 7 mg Teriflunomid) erhielten. Am Ende dieser Einstiegsphase wurde die Teriflunomid-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht und der Pharmakokinetik so angepasst, dass sie der von 14 mg bei Erwachsenen entsprach. Insgesamt betrug

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

die Behandlungsdauer bis zu 96 Wochen. Nach 96 Wochen war die Wahrscheinlichkeit eines Schubes in der Teriflunomid-Gruppe zwar numerisch um 34 % reduziert, der Unterschied war im Vergleich zu Placebo jedoch nicht signifikant (Abb. 7).²⁷

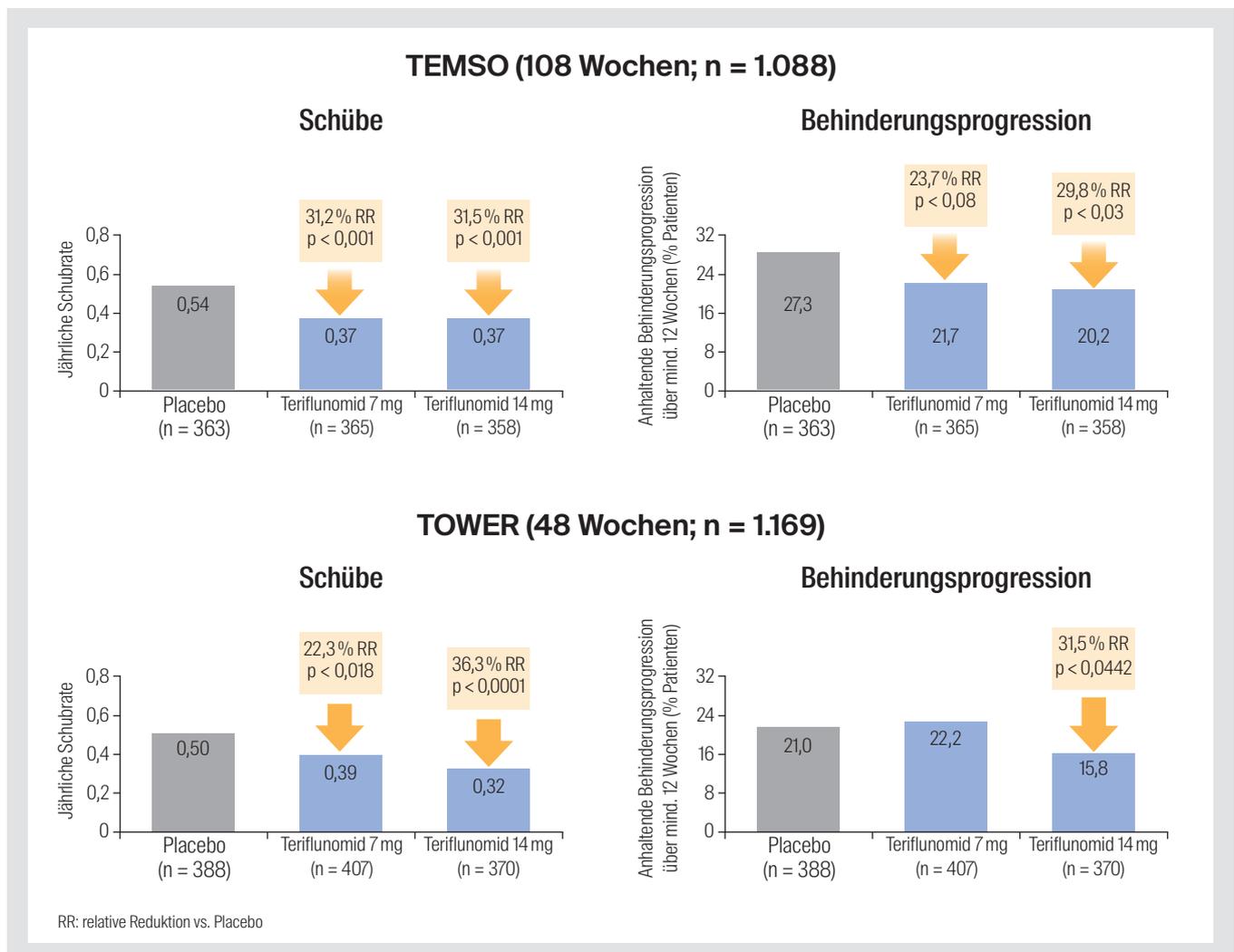


Abb. 6: Jährliche Schubrate und Behinderungsprogression in den Studien TEMSO und TOWER; modifiziert nach O'Connor et al. und Confavreux et al.^{25,26}

Teriflunomid konnte jedoch die Anzahl neuer und vergrößerter Läsionen, die mittels MRT nachweisbar waren, im Vergleich zu Placebo signifikant reduzieren (Abb. 8). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Teriflunomid umfassten Infektionen der oberen Atemwege, Alopezie, Parästhesien (Sensibilitätsstörungen), Bauchschmerzen und eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase-Werte im Blut. Bei Letzterem handelt es sich um einen Laborparameter, der u. a. bei einem Verdacht auf Herz- oder Skelettmuskelerkrankungen bestimmt wird. Zudem kam es unter Teriflunomid bei zwei Patienten zu einer akuten Pankreatitis und bei zwei Patienten zu einer Erhöhung der Pankreasenzyme.²⁷

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Laut Fachinformation gehören zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Teriflunomid Kopfschmerzen, Diarrhö, erhöhte ALT-Werte, Übelkeit und Alopezie.^{21,22}

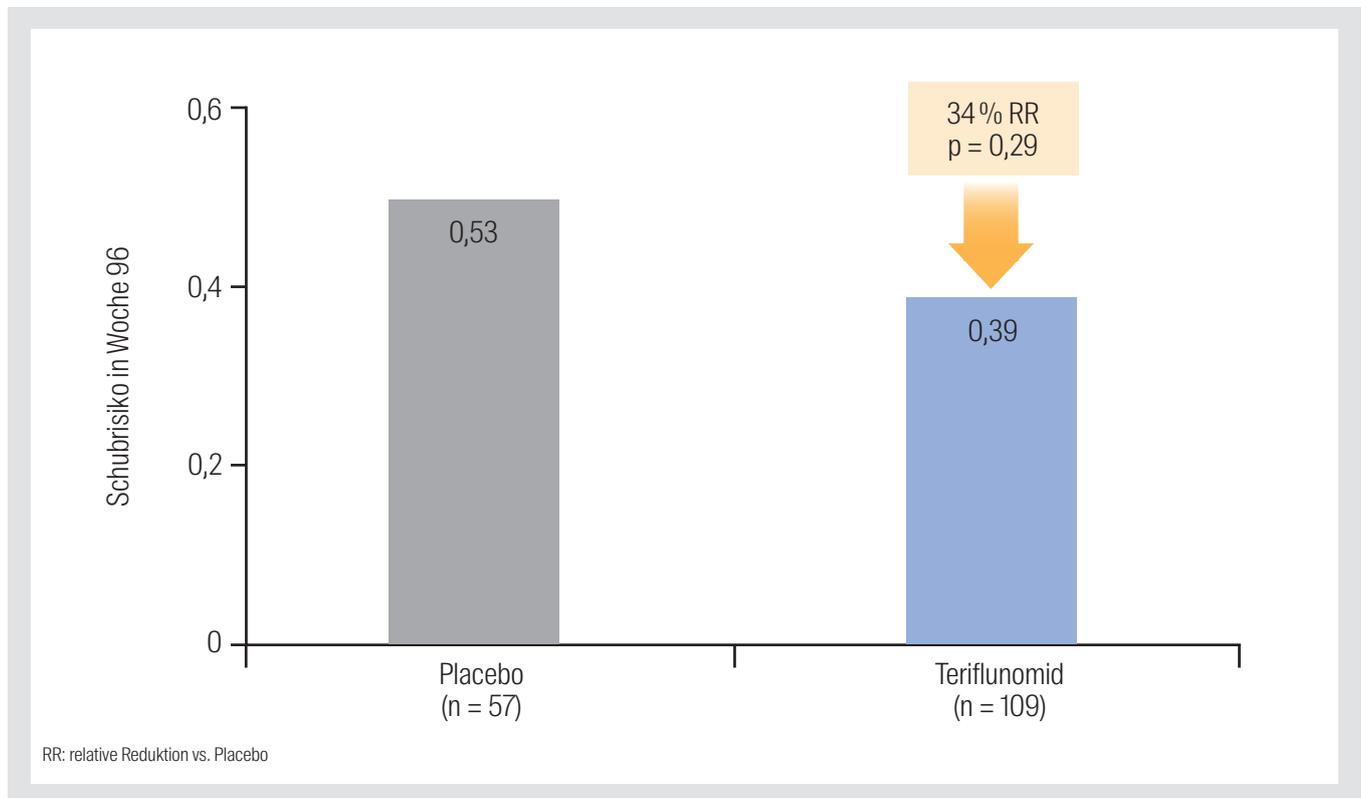


Abb. 7: Schubrisiko in Woche 96 in der TERIKIDS-Studie; modifiziert nach Chitnis et al.²⁷

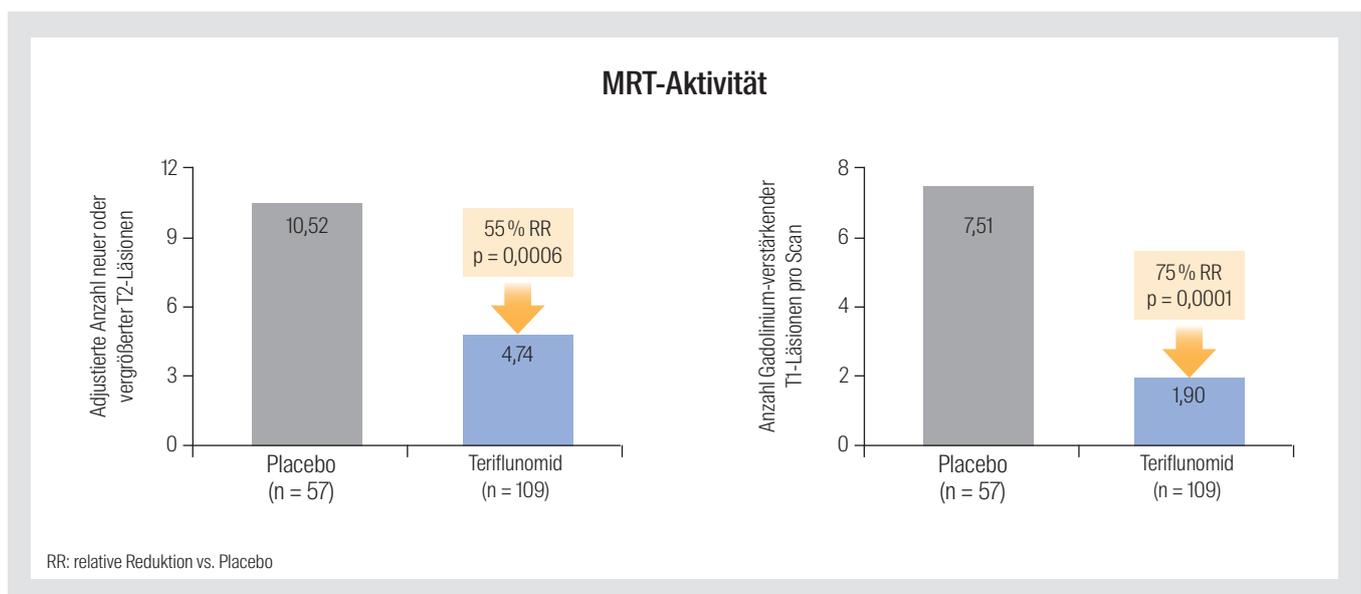


Abb. 8: Anzahl der mittels MRT nachweisbaren Läsionen in der TERIKIDS-Studie; modifiziert nach Chitnis et al.²⁷

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

2.5 Wechselwirkungen von Teriflunomid: Was ist zu beachten?

Bei der Betrachtung der Wechselwirkungen von Teriflunomid ist zu unterscheiden, ob es sich um Wirkungen anderer Wirkstoffe handelt, die sich auf die Behandlung mit Teriflunomid auswirken, oder ob der umgekehrte Fall vorliegt.

Wechselwirkungen anderer Wirkstoffe mit Teriflunomid

Die Wirkung von Teriflunomid kann durch folgende Wirkstoffe beeinträchtigt werden:^{21,22}

- Starke Cytochrom-P450- und Transporter-Induktoren: z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut
 - Die gleichzeitige Anwendung wiederholter Dosen von Rifampicin mit Teriflunomid verringerte die Teriflunomid-Exposition um 40 %.
 - Anwendung mit Vorsicht
- Colestyramin oder Aktivkohle
 - Schnelle Senkung der Plasmaspiegel von Teriflunomid
 - Anwendung nur, wenn eine beschleunigte Elimination von Teriflunomid gewünscht ist

Wechselwirkungen von Teriflunomid mit anderen Wirkstoffen

Teriflunomid kann die Wirkung folgender Wirkstoffe beeinträchtigen:^{21,22}

- Wirkstoffe, die durch CYP2C8 verstoffwechselt werden: z. B. Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon und Rosiglitazon
 - Teriflunomid scheint CYP2C8 zu hemmen.
 - Anwendung mit Vorsicht
- Orale Kontrazeptiva: 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel
 - Erhöhung der höchsten Plasmakonzentration (c_{max}) und der AUC_{0-24} (area under the curve) durch Teriflunomid
 - Dadurch eher keine Wirkungsbeeinträchtigung zu erwarten, aber es sollte bei der Auswahl oraler Kontrazeptiva berücksichtigt werden.
- Wirkstoffe, die durch CYP1A2 verstoffwechselt werden: z. B. Duloxetin, Theophyllin und Tizanidin
 - Teriflunomid scheint ein schwacher Induktor von CYP1A2 zu sein.
 - Anwendung mit Vorsicht, da Teriflunomid die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe reduzieren könnte
- Substrate des organischen Anionen-Transporters 3 (OAT3): z. B. Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indometacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat und Zidovudin
 - Teriflunomid scheint OAT3 zu hemmen.
 - Anwendung mit Vorsicht

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

- Substrate von BCRP und/oder des organischen Anionen-Transporter-Polypeptids B1 und B3 (OATP1B1/B3): z. B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin und HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin)
 - Anwendung mit Vorsicht: engmaschige Überwachung im Hinblick auf Zeichen und Symptome einer übermäßigen Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln; ggf. Dosisreduktion
 - Rosuvastatin: Dosisreduktion um 50 % bei gleichzeitiger Anwendung mit Teriflunomid
- Warfarin
 - Bei gleichzeitiger Anwendung mit Teriflunomid Absenkung der INR (*International Normalized Ratio*) um 25% im Vergleich zu Warfarin allein
 - Engmaschige Nachbeobachtung und Überwachung der INR bei gleichzeitiger Anwendung

INR: Die *International Normalized Ratio* ist ein Maß für die Blutgerinnung. Sie wird berechnet, indem der Quotient aus der Thromboplastinzeit des Patientenplasmas und der Thromboplastinzeit des Normalplasmas gebildet wird. Das Ergebnis wird mit dem ISI (*International Sensitivity Index*) multipliziert, der von der unterschiedlichen Sensitivität des Thromboplastinreagens abhängt und von den Herstellern der Testsysteme für jede Charge mitgeliefert wird.²⁸

2.6 Kontraindikationen und Besonderheiten bei der Therapie mit Teriflunomid

Da Teriflunomid reproduktionstoxisch wirken und in die Muttermilch übergehen kann, ist es für schwangere und stillende Frauen kontraindiziert. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden. Zudem muss während der Therapie und so lange, wie der Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegt, eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Dabei ist die sehr langsame Elimination aus dem Plasma nach Absetzen der Therapie zu berücksichtigen. Darüber hinaus darf es nicht angewendet werden bei Patienten:^{21,22}

- mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C),
- mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus,
- mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie,
- mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat,
- mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die Dialysen erfordern, sowie
- mit schwerer Hypoproteinämie.

Da Teriflunomid den Blutdruck erhöhen kann, sollte dieser vor Beginn der Therapie sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden.^{21,22}

Unter der Therapie mit Teriflunomid wurden eine Erhöhung der Leberwerte sowie Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens beobachtet. Aus diesem Grund sollten die Leberenzyme vor Beginn der Therapie sowie während der ersten 6 Monate nach Beginn der Therapie mindestens alle 4 Wochen und danach regelmäßig überprüft werden.^{21,22}

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Eine mittlere Abnahme der weißen Blutkörperchen von weniger als 15 % ist bei der Therapie mit Teriflunomid beobachtet worden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte ein großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild der Leukozyten und Thrombozyten, vor Beginn der Behandlung bestimmt werden und dieses bei Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) während der Therapie kontrolliert werden.^{21,22}

Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Teriflunomid Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), pulmonaler Hypertonie, Panzytopenie (deutliche Verringerung aller drei Blutzellreihen), peripherer Neuropathie, schwerwiegenden Hautreaktionen sowie bei pädiatrischen Patienten Pankreatitis beobachtet. Diese können eine Beendigung der Therapie und gegebenenfalls Maßnahmen zur beschleunigten Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohle erfordern.^{21,22}

3 Beratung in der Apotheke

3.1 Allgemeine Empfehlungen für MS-Patienten

Für MS-Patienten gelten die gleichen generellen Empfehlungen hinsichtlich eines aktiven Lebensstils und einer abwechslungsreichen sowie pflanzenbetonten Ernährungsweise wie für die Allgemeinbevölkerung (siehe Tab. 2). Übergewicht und Adipositas, insbesondere in der Jugend, stellen Risikofaktoren für die Entwicklung der MS dar und beeinflussen vermutlich auch den Verlauf ungünstig. Aus diesen Gründen sollten sowohl zur Prävention als auch bereits an MS-Erkrankten Maßnahmen angeboten werden, um Normalgewicht zu erreichen.^{1,4}

Regelmäßige Bewegung sollte in den Alltag integriert werden, da sie dabei hilft, ein gesundes Gewicht zu halten bzw. zu erreichen und darüber hinaus auch das Risiko für Komorbiditäten – wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes – reduziert, die den Verlauf der MS negativ beeinflussen. Neben dem wichtigen Baustein der Bewegungs- und Physiotherapie zur Symptomtherapie (siehe Kapitel 1.4.3) wirkt sich insbesondere sportliche Aktivität wie Kraft-, Ausdauer- und Balancetraining positiv aus.¹

Da das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten bei MS-Patienten den Verlauf potenziell negativ beeinflusst, sollte eine präventiv wirksame Ernährungsweise angeraten werden. Diese sollte pflanzenbetont sein: Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukte sind empfehlenswert, ebenso Fette aus Pflanzenölen, Fischen und Nüssen. Eine gute Versorgung mit allen Mikronährstoffen über die Ernährung sollte sichergestellt werden – im Falle von nachgewiesenen Nährstoffmängeln sollten diese ausgeglichen werden. MS-Patienten wird außerdem eine reduzierte Aufnahme von Kochsalz empfohlen, da diese auch die kardiovaskuläre Gesundheit günstig beeinflusst – der direkte Effekt eines erhöhten Kochsalzkonsums auf die MS ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.¹

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Eine besondere Bedeutung nimmt Vitamin D ein, denn ein Mangel dieses Hormons ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung der MS. Daher sollte der Vitamin-D-Spiegel im Blut bestimmt und bei einem vorliegenden Mangel eine Supplementation ärztlich verordnet werden.¹⁴ Zudem kann eine moderate Sonnenexposition ohne Sonnenschutz – unter Einhaltung der individuell tolerierbaren Zeit ohne Entstehung eines Sonnenbrands – ebenfalls dazu beitragen, den Vitamin-D-Spiegel zu erhöhen, und hat darüber hinaus möglicherweise weitere protektive Effekte auf die MS.⁴

Alkohol sollte entsprechend der allgemeinen Empfehlung nicht bzw. nur in Maßen konsumiert werden, wobei bisher kein eindeutiger Effekt des Alkoholkonsums auf die Entwicklung und den Verlauf der MS belegt worden ist. Rauchen ist hingegen ein klarer Risikofaktor für die Entwicklung der MS und es beeinflusst auch den Verlauf der Erkrankung mutmaßlich negativ. Daher sollten ein Rauchstopp und mögliche Hilfeangebote angeraten werden.¹⁴

Empfehlenswert	Nicht empfehlenswert	Unklare Datenlage
Gewicht		
Normalgewicht	Übergewicht und Adipositas	–
Bewegung		
Bewegungstherapie, regelmäßige Spaziergänge, Kraft-, Ausdauer-, Balancetraining (150 Minuten pro Woche, bei intensivem Sport 75 Minuten)	–	–
Ernährung		
Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte, Pflanzenöle, Fisch, Nüsse, fettarme Milchprodukte	Fast Food, salzige Snacks, Fleisch und Wurst, Weißmehlprodukte, Limonaden	Rolle des Darmmikrobioms aktueller Forschungsgegenstand; veränderte Zusammensetzung bei MS-Patienten. ⁸
Kochsalzarm (reduziertes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen)	Salzhaltige Produkte (Fertiglebensmittel)	Exakter Effekt auf MS unklar, aber hoher Kochsalzkonsum ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.
Mikronährstoffe/Supplements		
Nachgewiesene Mängel an Mikronährstoffen ausgleichen	–	Effekt der Supplementation antioxidativer Substanzen und Fettsäuren unklar.
Vitamin-D-Spiegel regelmäßig überprüfen und bei einem Mangel und/oder im Winter durch medikamentöse Supplementation ausgleichen	–	Ein positiver Effekt einer Vitamin-D-Supplementation ist bei Spiegel im Normbereich nicht belegt.
Genussmittel		
–	Rauchen	–
–	–	Übermäßiger Alkoholkonsum stellt ein allgemeines Gesundheitsrisiko dar; Effekt auf MS unklar, bisher kein negativer Effekt beschrieben.

Tab. 2: Empfehlungen zu Lebensstil, Ernährung und Genussmitteln¹⁴

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Digitale Gesundheitsanwendungen und Apps

Zur Unterstützung von MS-Patienten stehen aktuell zwei digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) zur Verfügung: *elevida* (dauerhaft aufgenommen: positiver Versorgungseffekt nachgewiesen) und *levidex* (vorläufig angenommen für bis zu 12 Monate; Nachweis des positiven Versorgungseffekts steht noch aus).^{29,30} *elevida* richtet sich an erwachsene MS-Patienten mit Fatigue und wird als Ergänzung zur üblichen ärztlichen Behandlung eingesetzt. Die DiGA basiert auf einer kognitiven Verhaltenstherapie und soll den Patienten dabei helfen, die Fatigue zu reduzieren. *levidex* richtet sich ebenfalls an erwachsene MS-Patienten und setzt auf die kognitive Verhaltenstherapie, um die Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern. Neben DiGA existieren auch verschiedene kostenlose Apps, die MS-Patienten in ihrem Alltag und im Umgang mit der Krankheit unterstützen sollen. Ein Beispiel dafür ist die *Brisa* App, die therapiebegleitend eingesetzt werden kann. Die App enthält unterschiedliche Funktionen, wie Symptom- und Aktivitäten-Tracking.³¹

3.2 Beratung zur Therapie mit Teriflunomid

Bei der Behandlung mit Teriflunomid sind einige Besonderheiten zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.6), beispielsweise die sehr langsame Elimination des Wirkstoffs aus dem Plasma. Im Folgenden sind einige mögliche Fragen von MS-Patienten unter Teriflunomid-Therapie sowie die dazugehörigen Antworten seitens des Apothekenpersonals aufgeführt.^{21,22}

Frage: Vor einem halben Jahr wurde meine Behandlung mit Teriflunomid beendet. Ich habe gehört, dass Teriflunomid sich nur sehr langsam abbaut. Wann können mein Partner und ich sicher mit der Familienplanung starten?

Antwort: Das stimmt, Teriflunomid wird nur sehr langsam abgebaut und ist noch bis zu 8 Monate nach Beendigung der Einnahme im Blut nachweisbar, im Einzelfall sogar bis zu 2 Jahre. Daher sollten Sie die Konzentration im Blutplasma durch Ihren Arzt bestimmen lassen. Erst wenn zwei Messungen in einem Abstand von 14 Tagen entsprechend niedrig ausfallen (< 0,02 mg/l), ist ungeschützter Sex unbedenklich. Sollte der Wert noch zu hoch liegen, können Substanzen zur schnelleren Elimination eingesetzt werden, wie z. B. Aktivkohle oder Colestyramin. In diesem Fall sind zwei Messungen in einem Abstand von 14 Tagen sowie eine Wartezeit von 1,5 Monaten zwischen der ersten den Grenzwert unterschreitenden Messung und dem ungeschützten Verkehr erforderlich.

Frage: Ich habe in letzter Zeit vermehrt grippale Infekte und bin häufig müde, kann das eventuell auch an meinem Teriflunomid-Medikament liegen?

Antwort: Teriflunomid beeinflusst das Immunsystem und unterdrückt bestimmte Immunzellen, die weißen Blutkörperchen. Das ist auch ein Teil der gewünschten Wirkung des Medikaments. Zur Abklärung sollten Sie bei Ihrem Arzt ein großes Blutbild machen lassen, um eventuelle Veränderungen und Abweichungen feststellen zu können. Bei schwerwiegenden Infektionen sollten Sie auf jeden Fall unverzüglich mit Ihrem Arzt in Kontakt treten, in diesem Fall könnte auch ein Therapiestopp erforderlich sein.

Multiple Sklerose: verlaufsmodifizierende Therapie mit Teriflunomid

Frage: Ich hatte immer schon mal einen etwas erhöhten Blutdruck, seit der Therapie mit Teriflunomid messe ich allerdings regelmäßig leicht erhöhte Werte zuhause. Was kann ich tun?

Antwort: Bei der Behandlung mit Teriflunomid kann es zu einer Erhöhung des Blutdrucks kommen. Falls ein erhöhter Blutdruck bei Ihnen vorliegt, sollte dieser medikamentös behandelt werden. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, er wird entscheiden, ob eine etwaige medikamentöse Therapie erforderlich ist.

Frage: Ich möchte mich wie jeden Herbst gegen die Grippe impfen lassen. Ich bin mir jedoch unsicher, ob ich mich während meiner Therapie mit Teriflunomid, die ich vor einiger Zeit begonnen habe, bedenkenlos impfen lassen kann.

Antwort: Es gibt Studiendaten, die zeigen, dass Erst- und Wiederholungsimpfungen unter Teriflunomid-Therapie sicher und wirksam sind. Allerdings kann gerade eine Impfung mit Lebendimpfstoffen ein erhöhtes Risiko für Infektionen bergen und sollte daher vermieden werden. Influenzaimpfstoffe sind – bis auf eine Ausnahme für Kinder und Jugendliche – keine Lebendimpfstoffe. Sicherheitshalber sollten Sie Rücksprache mit Ihrem behandelnden Arzt halten.

Referenzen

- 1 Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen> (abgerufen am 24.05.2023)
- 2 Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-erforschen/grafiken-des-quartals/monats/berichte-zu-grafiken-des-quartals/monats/edss-und-berentung> (abgerufen am 10.08.2023)
- 3 Dyment DA et al. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3(2): 104–110
- 4 Olsson T et al. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(1): 25–36
- 5 Thacker EL et al. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006; 59(3): 499–503
- 6 Lanz TV et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022; 603(7900): 321–327
- 7 GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(3): 269–285
- 8 Kirby TO, Ochoa-Repáraz J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Med Sci (Basel)* 2018; 6(3): 69
- 9 Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907–911
- 10 Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278–286
- 11 Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–173
- 12 Engelhard J et al. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103326
- 13 Filippi M et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1): 43
- 14 Gasperi C et al. Systematic Assessment of Medical Diagnoses Preceding the First Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurology* 2021; 96(24): e2977–e2988
- 15 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–1452
- 16 Linker RA et al. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29(11): 558–565
- 17 Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology* 2011; 76(1 Suppl 1): S14–25
- 18 Weideman AM et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol* 2017; 8: 577
- 19 Hemmer B et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 406–419
- 20 He A et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19(4): 307–316
- 21 Fachinformation AUBAGIO® 7 mg Filmtabletten und AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten; Stand: November 2022
- 22 Fachinformation Teriflunomid HEXAL® 14 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2023
- 23 Skovgaard T. Deoxynucleotide biosynthesis and regulation: a study of deoxynucleoside kinases and deoxynucleotide pools. Ph.D. thesis 2009, https://www.researchgate.net/publication/228975689_Deoxynucleotide_biosynthesis_and_regulation_a_study_of_deoxynucleoside_kinases_and_deoxynucleotide_pools
- 24 Bar-Or A et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014; 74(6): 659–674
- 25 O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–1303
- 26 Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247–256
- 27 Chitnis T et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(12): 1001–1011
- 28 International Normalized Ratio. *Dtsch Arztebl* 1996; 93(40): A-2530 / B-2159 / C-2023
- 29 DiGA-Verzeichnis, elvedia: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/00419> (abgerufen am 05.07.2023)
- 30 DiGA-Verzeichnis, levidex: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/00752> (abgerufen am 05.07.2023)
- 31 Brisa App: <https://www.brisa-app.de/> (abgerufen am 26.07.2023)

Mit freundlicher Unterstützung der Hexal AG



A Sandoz Brand

DAP