

Orales Teriflunomid beim ersten MS-Verdacht

Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten TOPIC-Studie

Die TOPIC-Studie untersuchte, ob bei klinisch isoliertem Syndrom durch eine orale immunmodulierende Behandlung das Rückfallrisiko und das Fortschreiten zur gesicherten multiplen Sklerose reduziert werden können.

Lancet Neurology

Der Beginn einer multiplen Sklerose (MS) wird gewöhnlich durch eine Episode neurologischer Symptome und Befunde markiert, die als klinisch isoliertes Syndrom bezeichnet wird. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine früh einsetzende Therapie mit injizierbaren krankheitsmodifizierenden Medikamenten das Auftreten einer zweiten klinischen Episode und das Fortschreiten zur gesicherten MS verzögern kann. Oft ist es jedoch nicht einfach, die Patientinnen und Patienten nach nur einem einzigen klinischen Ereignis für eine Injektionsbehandlung zu motivieren, weshalb eine effektive orale Therapie beim isolierten klinischen Syndrom einen Vorteil bieten könnte. Teriflunomid (Aubagio®) ist als einmal täglich per os einzunehmende Medikation bei schubförmig remittierender MS zugelassen. Teriflunomid entfaltet eine immunmodulierende und entzündungshemmende Wirkung, indem es die Aktivierung und Proliferation der stimulierten Lymphozyten blockiert.

Methodik

TOPIC war eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Parallelgruppenstudie, für die an 112 Zentren in 20 Ländern Patienten zwischen 18 und 55 Jahren

mit klinisch isoliertem Syndrom rekrutiert wurden. Definitionsgemäss hatten alle innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung ein durch Demyelinisierung erklärbares neurologisches Ereignis erlitten und zwei oder mehr T2-gewichtete MRI-Läsionen mit mindestens 3 mm Durchmesser. Die Studienteilnehmer wurden 1:1:1 zu Teriflunomid 14 mg/Tag, Teriflunomid 7 mg/Tag oder Plazebo per os für bis zu 108 Wochen randomisiert. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Rückfall, definiert als erneute neurologische Abnormität von mindestens 24-stündiger Dauer in mindestens 30 Tagen Abstand zum vorangehenden klinischen Ereignis bei fehlendem Fieber oder bekannter Infektion. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die Zeit bis zum Rückfall respektive zu neuen MRI-Läsionen.

Resultate

Insgesamt wurden 618 Patienten rekrutiert; 216 erhielten 14 mg/Tag Teriflunomid, 205 7 mg/Tag Teriflunomid und 197 Plazebo.

Im Vergleich zu Plazebo reduzierte Teriflunomid das für eine klinisch gesicherte MS massgebliche Rückfallrisiko signifikant. Dies galt für die 14-mg-Dosierung (Hazard Ratio [HR]: 0,574, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,379–0,869; $p = 0,0087$) und für die 7-mg-Dosierung (HR: 0,628, KI: 0,416–0,949; $p = 0,0271$).

Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 Prozent der Patienten in den beiden Teriflunomidgruppen auftraten und deren Inzidenz um mindestens 2 Prozent höher war als in der Plazebogruppe, betrafen Erhöhung der Alaninaminotransferase (19% in der 14-mg-, 17% in der 7-mg- und 14% in der Plazebogruppe), Haarausdünnung (12%, 6% und 8%), Diarrhö (11%, 14% und 7%), Parästhesien (10%, 5% und 5%) sowie Infekte der oberen Atemwege (9%, 11% und 7%).

Diskussion

Das Rückfallrisiko, das eine Konversion zur klinisch gesicherten MS anzeigt, konnte mit einer Teriflunomidbehandlung signifikant reduziert werden. Die 14-mg-Dosierung besass eine grössere Wirksamkeit als Plazebo und ging auch mit einer signifikanten Verminderung der Häufigkeit von Rückfällen oder MRI-Läsionen sowie mit einer signifikanten Reduktion des Gesamtvolumens der Läsionen oder der Anzahl von gadoliniumanreichernden T1-Läsionen einher. Diese günstigen Auswirkungen passen gut zu den in bisherigen Studien mit Teriflunomid bei Patienten mit schubförmig remittierender MS beobachteten klinischen Outcomes.

Eine Verzögerung der Entwicklung zur klinisch gesicherten MS wurde zuvor in Studien an Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom beobachtet, die mit Betainterferonen oder Glatirameracetat behandelt worden waren. Der jetzt mit Teriflunomid dokumentierte Effekt (Reduktion der HR für das Rückfallrisiko im Vergleich zu Plazebo) zeigt ein ähnliches Ausmass.

Ungefähr 85 Prozent der Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom schreiten im Verlauf zu einer gesicherten MS und zunehmenden Behinderung voran. In dieser Studie hatte über zwei Jahre ein Drittel der Patienten einen Rückfall, der als klinische Sicherung einer MS-Diagnose gewertet wurde. Teriflunomid ist bis heute die einzige bei schubförmig remittierender MS zugelassene Therapie, für die Behandlungsergebnisse im Frühstadium der Erkrankung vorliegen, und könnte nach einem ersten klinischen Ereignis dank seiner oralen Verabreichung eine attraktive Alternative zu den injizierbaren Therapien werden. ❖

Halid Bas

Miller AE et al.: Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986.

Interessenlage: Die Studie wurde von Genzyme (Sanofi) finanziert. Die Autoren deklarieren finanzielle Beziehungen zu verschiedenen Pharmafirmen mit Produkten zur Behandlung der multiplen Sklerose.

Merksatz

- ❖ Die TOPIC-Studie konnte erstmalig zeigen, dass eine oral verabreichbare krankheitsmodifizierende Substanz (Teriflunomid) bei Patienten mit früher multipler Sklerose einen therapeutischen Nutzen hinsichtlich Rückfallrisiko und Fortschreiten zur klinisch gesicherten MS bringt.