

## Orale MS-Therapie in der Praxis

# Teriflunomid: Klinische Wirksamkeit auf vielen Ebenen

Mit der Zulassung von Teriflunomid ist erstmals eine orale Basistherapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) möglich geworden. Der Wirkstoff hat seine klinische Wirksamkeit in einem umfassenden Studienprogramm unter Beweis gestellt. Dokumentiert wurde dabei eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate [1, 2], der Behinderungsprogression [1, 2], der Anzahl an Krankheitsschüben mit Residuen [3] und auch der Veränderungen im MRT [1].

**B**ereits in den beiden Phase-III-Zulassungsstudien TEMSO [1] und TOWER [2] wurde eine beeindruckende klinische Wirksamkeit von Teriflunomid (Aubagio®) bei der RRMS belegt: In beiden Studien war eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um mehr als 30 Prozent zu registrieren (TEM-SO-Studie  $p < 0,001$ , TOWER-Studie  $p = 0,0001$ ).

Für die Patienten noch relevanter dürfte die Entwicklung von Behinderungen durch die MS sein, wobei Teriflunomid laut *Professor Dr. Matthias Mäurer*, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim, auch in diesem Punkt überzeugte: So wurde in der TEMSO-Studie [1] eine signifikante Reduktion ( $p = 0,03$ ) der Behinderungsprogression durch Teriflunomid im Vergleich zu Placebo erwirkt und diese in der TOWER-Studie [2] ( $p = 0,0442$ ) bestätigt. »Dass Teriflunomid in zwei kontrollierten Doppelblindstudien eine Hemmung der Behinderungsprogression erzielen konnte, ist ein eindeutiger Beleg für die Wirksamkeit der Substanz«, erklärt der Neurologe.

Relevant sind aus seiner Sicht weitere Befunde: Nicht nur die Gesamtschubrate ging unter Teriflunomid im Vergleich zu Placebo zurück, es resultierte in einer Post-hoc Analyse der TOWER-Studie [3] ferner eine signifikante ( $p = 0,0004$ ) Reduktion der Rate an Krankheitsschüben mit Residuen um 53,5 Prozent im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus zeigte sich in der TEMSO-Studie [1] eine signifikante Reduktion der Zahl T1-Gd<sup>+</sup>-aufneh-

menden Läsionen um 80,4 Prozent ( $p < 0,001$ ) sowie eine Minderung des gesamten Läsionsvolumens (T2 und »black holes«) um 67,4 Prozent ( $p < 0,001$ ) gegenüber der Vergleichsgruppe.

### Langzeitdaten bis zu neun Jahren

Inzwischen liegen nach Mäurer auch Langzeitdaten aus der TEMSO-Verlängerungsstudie [4] bis zu fünf Jahren und aus einer Phase-II-Studie sogar bis zu neun Jahren [5] vor. Sie belegen die Ergebnisse der Zulassungsstudien und dokumentieren eine anhaltend niedrige Schubrate und Reduktion der Behinderungsprogression.

Mit der TENERE-Studie [6] liegt außerdem eine erste Head-to-Head-Studie vor. Sie dokumentiert für Teriflunomid eine dem Interferon beta-1a vergleichbare Wirksamkeit beim Endpunkt »Zeit bis zum Therapieversagen« ( $p = 0,60$  vs s.c. INFβ-1a). Signifikant besser als unter der Vergleichstherapie aber war unter Teriflunomid die Therapiezufriedenheit der Patienten ( $p = 0,02$ ).

### Einfaches Therapieregime: Nur eine Tablette täglich

Für Teriflunomid spricht nach Mäurer nicht zuletzt die Tatsache, dass der Wirkstoff nur einmal täglich als Tablette eingenommen werden muss. »Das vereinfacht die Basistherapie erheblich, da keine Injektionen mehr notwendig sind«, so der Mediziner. Mit dem einfachen Therapieregime verbindet sich nach seinen Worten die Hoffnung auf eine deutliche Stärkung der langfristigen The-

rapietreue als eine wesentliche Voraussetzung für einen dauerhaften Therapieerfolg.

Gestützt wird diese Hoffnung laut Mäurer durch die gute Verträglichkeit von Teriflunomid. Vor allem zu Behandlungsbeginn ist mit dem Auftreten von Übelkeit und Durchfällen zu rechnen, die Nebenwirkungen sind jedoch in aller Regel moderat und führen nicht zum Therapieabbruch. Das gilt auch für die reversibel verminderte Haardichte, auf die die Patienten laut Mäurer allerdings vorbereitet werden sollten. Es kann ferner zu einer Erhöhung der Leberwerte kommen, so dass in den ersten sechs Behandlungsmonaten regelmäßige Kontrolluntersuchungen angezeigt sind [7].

### Literatur

1. O'Connor P et al. N Engl J Med 2011; 365 (14): 1293-1303.
2. Kappos L et al., Mult Scler 2012; 18 (Suppl 4), 50; [www.posters2view.com/ectrims2012/view.php?nu=88](http://www.posters2view.com/ectrims2012/view.php?nu=88)
3. O'Connor P et al. AAN 2013, P07.109; [www.neurology.org/cgi/content/meeting\\_abstract/80/1/MeetingAbstracts/P07.109?sid=7bae19ca-0889-4d25-896a-52ec366fd496](http://www.neurology.org/cgi/content/meeting_abstract/80/1/MeetingAbstracts/P07.109?sid=7bae19ca-0889-4d25-896a-52ec366fd496)
4. O'Connor P et al. Mult Scler 2011; 17 (Suppl 10): S414, P924.
5. Confavreux et al. Mult Scler 2012; 8 (9): 1278-1289.
6. Vermersch P et al. Mult Scler J 2013; Oct 15. DOI: 10.1177/1352458513507821
7. Fachinformation, Stand November 2013.

Nach Informationen der Genzyme GmbH

## Neue Option bei RRMS

## Dimethylfumarat in der Europäischen Union als orale Basistherapie bei schubförmiger MS zugelassen

Die Europäische Kommission (EC) hat Dimethylfumarat (DMF, Handelsname Tecfidera®) als orale Basistherapie für Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien zeigen, dass Dimethylfumarat die Krankheitsaktivität, einschließlich Schübe und Entwicklung von Hirnläsionen, reduzieren und das Fortschreiten der Behinderung verlangsamen kann. Gleichzeitig überzeugt das neue Medikament mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Die Zulassung der Europäischen Kommission basiert auf den Ergebnissen eines umfangreichen klinischen Studienprogramms mit über 3.000 MS-Patienten in den beiden globalen Phase-3-Studien DEFINE und CONFIRM sowie auf der laufenden Erweiterungsstudie ENDORSE, bei der einige der teilnehmenden Patienten bereits bis zu sechseinhalb Jahre mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) behandelt wurden.

In DEFINE zeigte die zweimal tägliche Gabe von Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren eine signifikante Reduktion sowohl des Schubrisikos um 49 % ( $p < 0,001$ ) als auch der jährlichen Schubrate (ARR) um 53 % ( $p < 0,001$ ) und eine Risikoreduktion der Behinderungsprogression gemessen am EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) nach 12 Wochen um 38 % ( $p = 0,005$ )<sup>1</sup>. Die CONFIRM-Studie enthielt zusätzlich eine Referenzgruppe, die mit Glatirameracetat (GA; 20 mg/d s.c.) behandelt wurde und nicht verblindet war. Bei zweimal täglicher Einnahme von Dimethylfumarat ging im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren die jährliche Schubrate (ARR) signifikant um 44 % ( $p < 0,001$ ) zurück. Das Risiko einer nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression gegenüber der Placebogruppe wurde mit DMF um 21 % ( $p = 0,25$ ) und mit GA um 7 % gesenkt ( $p = 0,70$ ).

<sup>1</sup> Der Behandlungseffekt auf Schübe war auch in der Subgruppe der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität nachweisbar, während der Effekt auf die Zeit bis zur Behinderungsprogression (anhaltend über 3 Monate) in dieser Subgruppe nicht eindeutig nachgewiesen wurde.

Sowohl in der DEFINE- als auch in der CONFIRM-Studie wurde durch kernspintomographische Messungen (MRI) belegt, dass Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Rückgang der Hirnläsionen führt. In der DEFINE-Studie senkte DMF in der zweimal täglichen in der Europäischen Union als orale Basistherapie bei MS zugelassenen Gabe signifikant die Last entzündlicher Läsionen um 90 %, neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen um 85 % und neue T1-Läsionen um 72 %.

»Das neue, oral verabreichte Medikament ist eine wertvolle Erweiterung der Therapieoptionen für RRMS-Patienten mit hoher Wirksamkeit und geringer Therapiebelastung. Es kann sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten gleichermaßen eingesetzt werden«, so der Leiter der DEFINE-Studie, *Professor Ralf Gold*, Bochum.

### Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten im Therapieverlauf

Auch wenn der exakte Wirkmechanismus noch nicht bekannt ist, ist Dimethylfumarat bisher der einzige in klinischen Studien untersuchte Wirkstoff für die Behandlung von MS, für den angenommen wird, dass er den Nrf2-Signalweg aktiviert. Der Nrf2-Signalweg ist ein körpereigener Abwehrmechanismus, der Zellen vor potenziell schädlichen Einflüssen wie Entzündungen und oxidativem Stress schützt, die unter anderem bei der MS-Pathophysiologie eine Rolle spielen.

Die häufigsten mit Dimethylfumarat assoziierten Nebenwirkungen sind Flush (Hitzegefühl) und gastrointestinale Beschwerden (Durch-

fall, Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Oberbauchbeschwerden). Die Inzidenz war im ersten Monat der Therapie am höchsten und nahm im weiteren Studienverlauf ab. Therapieabbrüche aufgrund von Flush und gastrointestinalen Beschwerden waren mit 3 bzw. 4 % gering.

Dimethylfumarat kann zu einem Abfall der Lymphozytenzahl führen. Wie die Ergebnisse der klinischen Studien zeigen, ging die Anzahl der Lymphozyten im ersten Behandlungsjahr zurück und blieb dann stabil. Im Mittel blieb sie über den gesamten Therapiezeitraum im Normalbereich. Opportunistische Infektionen traten bei den mit Dimethylfumarat behandelten Patienten in DEFINE und CONFIRM nicht auf; ebenso wurde im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko schwerer Infektionen beobachtet. Vor Beginn der Behandlung muss ein aktuelles Differentialblutbild vorliegen. Nach sechs Monaten Therapie und weiterhin alle sechs bis zwölf Monate bzw. nach Ermessen des behandelnden Arztes sollten die Werte kontrolliert werden.

In den klinischen Studien wurden unter Dimethylfumarat zu Behandlungsbeginn eine geringe bis mäßig Erhöhung der Leberwerte sowie eine ebenfalls meist geringgradige Proteinurie ohne Abnahme der glomerulären Filtrationsrate beobachtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn sowie nach drei und sechs Monaten Therapie und danach alle sechs bis 12 Monate bzw. nach dem Ermessen des behandelnden Arztes Leber- und Nierenfunktionstests durchzuführen.

Nach Informationen der Biogen Idec GmbH

## Das Vector Gait &amp; Safety System™

# Sturzverhinderndes Therapie- und Trainingssystem für Gangschule über normalem Untergrund

Das Vector Gait & Safety System™, ein neues, weltweit einzigartiges Unterstützungssystem für das Gang- und Gleichgewichtstraining in der Rehabilitation, ermöglicht Patienten zum frühestmöglichen Zeitpunkt ihrer Genesung ein intensives physisches Therapieprogramm mit Übungen zur Gewichtsbelastung frei im Raum und unabhängig von gängigen Lokomotionssystemen. Es bietet ein beispielloses Maß an Sicherheit und Vielseitigkeit in den therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten auch bei schwerstbetroffenen Patienten.

Über ein deckenimplantiertes Schienensystem ermöglicht ein kabellos gesteuerter Trolley die Bewegungsbegleitung eines Patienten in einem Trainingsraum. Die gezielte Steuerung dieses Trolleys ermöglicht dem Therapeuten eine individuelle Festlegung der Gewichtsunterstützungs- und Entlastungsparameter, ganz dem jeweiligen Stand der Rehabilitation des Patienten entsprechend.

So sind individuelle Trainings- und Rehabilitationsprogramme auf den jeweiligen Patienten abstimmbare, das notwendige Maß der Unterstützung sowie therapieangepasste Sturzgrenzen können individuell festgelegt werden.



Abb. 1: Das Vector Gait & Safety System™

Dynamisch sind mit dem Vector Gait & Safety System™ Gewichtsentlastungen bis zu 100 kg möglich, statisch bis zu 200 kg. Über einen Tablet-PC können die Unterstützungsparameter individuell festgelegt werden, eine entsprechende Datenaufzeichnung des Trainingsablaufes wird gespeichert und steht für vielfältige Auswertungen zur Verfügung.

### Freie Beweglichkeit in allen drei Ebenen ohne Sturzgefahr

Das deckengeführte Therapiesystem ermöglicht es dem Patienten, auf normalem Untergrund reale und physiologische Bewegungsabläufe in allen drei Ebenen (frontal, sagittal und transversal) unter Ausschluss der Gefahr des Fallens zu erlernen.

Dies vermittelt eine natürliche Erfahrung, die der alltäglichen Welt des Bewegens entspricht. Mit dem Vector Gait & Safety System™ ist es nun möglich, unter vollständiger Sicherung des Patienten gangvorbreitende Übungen in die Therapie zu integrieren, wie

- Transfers und Lagewechsel,
- Balancetraining,
- Gleichgewichtsübungen,
- Anbahnung des Treppensteigens,
- das Bewältigen von Hindernissen ebenso wie letztendlich
- das Gehen auf verschiedenen Untergründen.

Einzigartig ist letztendlich die Möglichkeit, im Rahmen der entsprechenden Installation bis zu 4 Patienten gleichzeitig in einem Vector Gait & Safety System™ trainieren zu lassen. Dabei sind einer individuellen Streckenführung der Deckenschienen kaum Grenzen gesetzt, so dass

eine Integration in bestehende Räumlichkeiten gut möglich ist.

Völlig neue therapeutische Möglichkeiten ergeben sich für verschiedenste Patientengruppen (Neurologie, Orthopädie, Amputations- oder Querschnitt-Rehabilitation).

Das Vector Gait & Safety System™ unterstützt die Therapeuten in der praktischen Umsetzung, in der Sicherung und stellt quantitative Resultate sicher. Zudem verbessert die Arbeit mit dem neuartigen System die persönliche Effektivität und minimiert das Risiko in deutlicher Weise.

### Erstes Vector Gait & Safety System™ in Deutschland installiert

Das erste Vector Gait & Safety System™ in Deutschland wurde im Zentrum der Rehabilitation R. Geerlofs GmbH in Pforzheim installiert. »Wir haben es immer als unsere Aufgabe gesehen, den Patienten in all seinen Phasen individuell, aktiv und kompetent zu unterstützen, um so therapeutische Erfolge, mehr Selbstständigkeit und Lebensqualität zu schaffen«, sagt Inhaber Ruud Geerlofs. In Pforzheim kann das System besichtigt werden, auch Erfahrungen in der praktischen Anwendung können ausgetauscht werden.

Das System erstmalig in Deutschland bzw. Europa auf den Markt gebracht zu haben und in Zusammenarbeit mit einem kompetenten Partner wie dem Zentrum der Rehabilitation R. Geerlofs GmbH zu erproben, ist für den Hersteller Bioness ein Meilenstein, dem weitere folgen sollen.

*Kontakt:*  
Cees Zuiderwijk, Geschäftsführer Bioness Europe  
cees.zuiderwijk@nl.bioness.com  
Daniela Dorschner-Geerlofs, R. Geerlofs GmbH  
info@zentrum-der-rehabilitation.de



Neue Daten zur Adhärenz in der MS-Therapie

## Elektronische Injektion fördert Therapieerfolg signifikant

Moderne und einfach anzuwendende Injektionsgeräte wirken in der MS-Therapie unterstützend. Neue Interimsdaten aus der fortlaufenden READOUT<sup>smart</sup>-Studie zeigen: Fast 90% der Patienten, die den elektronischen Injektor RebiSmart<sup>TM</sup> nutzen, lassen nahezu keine Injektion aus. Dies ist umso bedeutsamer, da positive Behandlungsergebnisse wesentlich an langfristige Therapietreue geknüpft sein können. Die objektive Bewertung von Adhärenz ist durch die Auslesefunktion des elektronischen Injektors erstmals in der Praxis untersucht.

In der nicht-interventionellen, multizentrischen READOUT<sup>smart</sup>-Studie wird die Therapietreue von Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS), die mit Interferon beta-1a s.c. behandelt werden, durch die automatische Auslesefunktion des RebiSmart<sup>TM</sup> dokumentiert. Die zweite Interimsanalyse [1] erfasst die Adhärenzdaten von 189 Patienten nach drei Monaten und von 114 Patienten nach sechs Monaten. Der Anteil der Patienten, die sich mehr als 85% der verordneten Injektionen tatsächlich verabreichten, war jeweils sehr hoch: Nach drei Monaten 93,7% und nach sechs Monaten 88,6%. Von den 36 Injektionen, die innerhalb der ersten drei Monate verordnet wurden, wurden durchschnittlich 34,7 tatsächlich durchgeführt; innerhalb von sechs Monaten wurden durchschnittlich 74,1 von 78 Injektionen realisiert. »Dieses Zwischenergebnis legt nahe, dass Patienten sich sehr adhärenz verhalten, wenn sie einen elektronischen Injektor verwenden«, so Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Kleinschütz bei einem Round Table in Darmstadt. Vergleichbares zeigte sich bereits in der ersten Auswertung nach drei Monaten, in der sich 65 von 84 RebiSmart-Patienten als 100% therapietreu erwiesen.

Die automatische Auslesefunktion des RebiSmart<sup>TM</sup> unterstützt auch in der Praxis den Therapieerfolg, denn sie dokumentiert Adhärenz objektiv und unterstützt so das ärztliche Gespräch mit dem Patienten. Der Injektor ist einfach zu bedienen und kann MS-Patienten neben einer starken Rebif<sup>®</sup>-Therapie – basierend auf umfassender Erfahrung – ein gutes Gefühl vermitteln, eine wirksame Basisbehandlung auch langfristig anzunehmen.

Begleitend zur Therapie bietet Merck Serono mit RebiSTAR<sup>TM</sup> den einzigen professionellen MS-Patientenservice mit belegtem Einfluss auf die Adhärenz an [2]. Dass das Engagement für Patienten ein Schwerpunkt des forschenden biopharmazeutischen Unternehmens ist, zeigt sich auch in der gezielten Forschung und in der konsequenten Entwicklung neuer Medikamente für die MS-Therapie.

1. Rieckmann P et al., ECTRIMS, DK – Kopenhagen, Poster 1042: Interimsanalyse nach 6 Monaten.
2. Ries S, Elias WG, Japp G, Lang M. Steigerung der Therapietreue durch ein Therapiebegleitprogramm bei Multipler Sklerose. Nervenheilkunde 2008; 27: 818-822

Quelle: Presse-Round-Table am 30.01.2014 in Darmstadt. Veranstalter: Merck Serono GmbH

# ZENTRUM DER REHABILITATION

PHYSIOTHERAPIE • ERGOTHERAPIE • LOGOPÄDIE  
LOKOMAT<sup>®</sup> • I.N.P.U.T. (INTENSIVTHERAPIE) • HIPPOThERAPIE

## PERSONALTRAINING NUN AUCH IN DER NEUROLOGISCHEN REHABILITATION

Das Zentrum der Rehabilitation R. Geerlofs begleitet Betroffene und Angehörige **in allen Phasen** der Genesung individuell und kompetent.

Ein **persönliches Therapie- und funktionell motorisches Trainingsprogramm** wird über **mindestens 6 Stunden pro Tag** 1:1 oder 1:2 (Verhältnis Klient zu Therapeut) aufgestellt. Das Ziel ist der größtmögliche motorische Gewinn für den Alltag mit aktiver Teilnahme am Leben.

Neueste **wissenschaftliche Erkenntnisse** und praktische Erfahrung haben dieses spezielle Konzept entstehen lassen.



## R. GEERLOFS GMBH

Zentrum der Rehabilitation  
Karolingerstraße 32 | 75177 Pforzheim

T +49 (0) 72 31 – 139 86 00

F +49 (0) 72 31 – 139 86 10

info@zentrum-der-rehabilitation.de

www.zentrum-der-rehabilitation.de