

FASTFACTS

Kurzdarmsyndrom mit chronischem Darmversagen bei Erwachsenen:

Den Bedarf an parenteralem Support mit Teduglutid (Revestive®) verringern

Kurzdarmsyndrom mit chronischem Darmversagen ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung, die meist eine Folge ausgehnter Darmresektionen ist. Durch die Darmverkürzung und die dadurch bedingte verringerte Absorptionskapazität kann es zu einer Unterversorgung mit Makro- und Mikronährstoffen sowie zu einer reduzierten Wasserresorption kommen. Häufige Folgen sind Mangelernährung, Diarrhö und Dehydratation. Einige Patienten mit Kurzdarmsyndrom sind langfristig auf parenterale Ernährung (PEE/IV) und Flüssigkeitszufuhr angewiesen. (1) Der langfristige parenterale Support (PS) ist potentiell mit schweren oder sogar lebensbedrohlichen Komplikationen assoziiert, wie Katheterinfektionen, Nierenfunktionsstörungen und Leberversagen (2).

Mit Teduglutid (Revestive®) steht eine subkutan zu verabreichende Therapie zur Verfügung, die den Bedarf an parenteralem Support reduzieren kann. Im Idealfall können mit Teduglutid behandelte Patienten sogar gänzlich auf PS verzichten. (3–6) Teduglutid, ein Analogon des endogenen Glucagon-Like-Peptide-2 (GLP-2), das physiologischerweise von enteroendokrinen L-Zellen im Ileum und Kolon gebildet wird (7), fördert das Wachstum der Darmschleimhaut im verbliebenen Darm. Teduglutid erhöht zusätzlich den intestinalen und den portalen Blutfluss, hemmt die Sekretion der Magensäure und senkt die Darmmotilität. Dadurch wird die intestinale Adaptation verbessert und die Absorptionskapazität erhöht. (4) Die Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid wurden im STEPS-Studienprogramm untersucht (4–6).

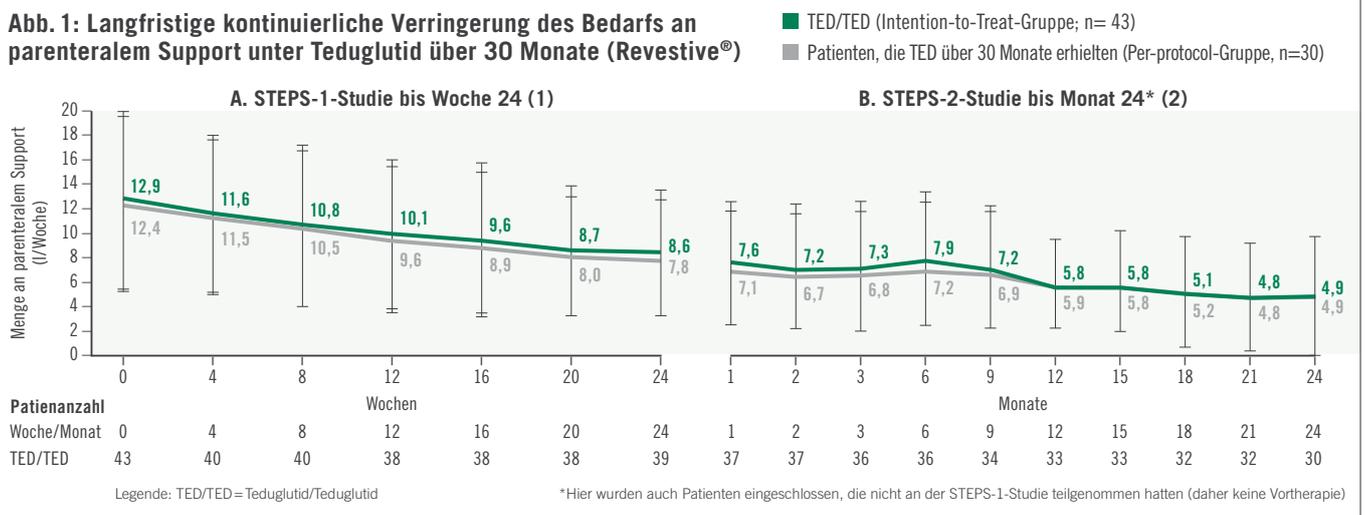
Kontinuierliche Verringerung des parenteralen Supports

STEPS-1 – Teduglutid über 24 Monate (4): Im Rahmen der STEPS-1-Studie wurde der Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen belegt. Eingeschlossen waren 86 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit Kurzdarmsyndrom und chronischem Darmversagen, die zum Studienzeitpunkt an mindestens drei Tagen pro Woche für mindestens ein Jahr auf parenteralen Support angewiesen waren. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten, die das wöchentliche PS-Volumen zu Woche 20 und 24 um mindestens 20% vom Ausgangswert verringern konnten (Responder). Wichtige sekundäre bzw. explorative Endpunkte waren die prozentuelle und die absolute Veränderung des PS, die Anzahl der Patienten, die PS absetzen konnten und die Reduktion der Tage mit PS.

PS-Reduktion: Wie in **Abbildung 1A** dargestellt, verringerte sich der PS-Bedarf über den Zeitraum von 24 Wochen kontinuierlich

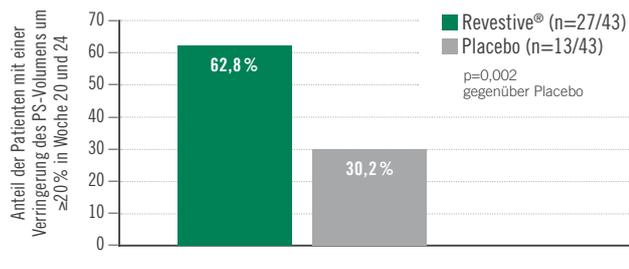
- von 12,9 l/Woche auf 8,6 l/Woche in der Gruppe aller mit Teduglutid behandelten Patienten (Intention-to-Treat [ITT]; n=43; p<0,001) und
- von 12,4 l/Woche auf 7,8 l/Woche bei den 30 Monate lang mit Teduglutid behandelten Patienten (per protocol [PP]; n=30; p<0,001). ▶

Abb. 1: Langfristige kontinuierliche Verringerung des Bedarfs an parenteralem Support unter Teduglutid über 30 Monate (Revestive®)



Modifiziert nach: (1) Jeppesen PB et al., Gastroenterology 2012; 143:1473–81 e3 (2) Schwartz LK et al., Clin Transl Gastroenterol 2016; 7:e142 (3) Seidner DL et al., Nutr Clin Pract 2018; 33:520–7

Abb. 2: Unter Teduglutid (Revestive®) konnten doppelt so viele Patienten ihren Bedarf an parenteralem Support (PS) um >20% verringern.



Modifiziert nach: Jeppesen PB et al., Gastroenterology 2012; 143:1473-81 e3

Höhere Ansprechraten: Mit Teduglutid konnte bei 62,8% der Patienten ein Ansprechen erzielt werden, im Gegensatz zu 30,2% der Placebo-Patienten (p=0,002; **Abb. 2**).

Mehr Tage ohne PS-Bedarf: 54% der Patienten des Teduglutid-Arms, aber nur 23% der Patienten des Placebo-Arms konnten die Tage mit PS-Bedarf um einen Tag pro Woche verringern (p=0,005).

Verträglichkeit: Die Therapie mit Teduglutid wurde generell gut vertragen. Zwei Patienten der Teduglutid-Gruppe und drei Patienten des Placebo-Arms brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab. (4)

STEPS-2 – Teduglutid über 24 oder 30 Monate (5): Patienten, die die STEPS-1-Studie abschlossen, konnten in die STEPS-2-Studie übertreten. Es wurden auch sechs Patienten eingeschlossen, die aufgrund des Rekrutierungsstopps nicht an STEPS-1 teilgenommen hatten. Insgesamt 88 Patienten wurden in STEPS-2 aufgenommen, 65 (74%) beendeten die Studie.

Ansprechraten: 28/30 (93%) der Patienten der Teduglutid/Teduglutid-Gruppe, 16/29 (55%) der Placebo/Teduglutid-Gruppe und 4/6 (67%) der nicht vortherapierten Patienten waren Responder.

PS-Reduktion: Das benötigte PS-Volumen sank

- von 7,6l/Woche auf 4,9l/Woche (ITT) bzw.
- von 7,1l/Woche auf 4,9l/Woche (PP; **Abb. 1B**).
- 13 Patienten wurden vom parenteralen Support völlig unabhängig.

Verträglichkeit: Die häufigsten unerwünschten therapieassoziierten Ereignisse waren Bauchschmerzen (34%) und Gewichtsverlust (25%). Gewicht, BMI und Serum-Albumin blieben im Durchschnitt stabil.

Daten bis zu 42 Monate aus STEPS-3 (6): An die STEPS-2-Studie schloss sich die einjährige offene Verlängerungsstudie STEPS-3 an. Damit liegen nun von Patienten, die bereits in STEPS-1 Teduglutid erhalten hatten, Daten über 42 Monate vor sowie von Patienten, die vor STEPS-2 Placebo oder keine Therapie erhalten hatten, Daten über 36 Monate. In STEPS-3 wurden fünf Patienten aufgenommen, die von Anfang an Teduglutid erhalten hatten und neun Patienten, die erst zu Beginn von STEPS-2 auf Teduglutid eingestellt worden waren. 13 Patienten beendeten STEPS-3.

PS-Reduktion: Das benötigte PS-Volumen sank

- von 10,5l/Woche auf 6,0l/Woche in der Gruppe ohne Vortherapie bzw. nach Placebo (Monat 12) und
- von 13,5l/Woche auf 6,0l/Woche zu Monat 6 in der PP-Gruppe.
- Am Ende der STEPS-3-Studie waren vier Patienten vom parenteralen Support unabhängig. Zwei dieser Patienten hatten bereits in STEPS-2 enterale Autonomie erreicht und behielten diese während STEPS-3.

Bei allen Patienten trat unter Therapie zumindest ein UE, aber keine schweren UE auf. Bei drei Patienten wurden therapiebedingt gewertete UE berichtet. (6)

FAZIT

- **62,8% der Patienten sprachen auf Teduglutid an (Placebo 30,2% STEPS-1-Studie über 24 Wochen) und konnten den Bedarf an parenteralem Support um >20% reduzieren (4).**
- **Teduglutid ist nachhaltig wirksam, wie Daten über 42 Monate zeigen. Im Langzeitverlauf reduzierte sich der PS-Bedarf weiterhin signifikant (6).**
- **Das Sicherheitsprofil der Teduglutid-Langzeittherapie deckte sich mit dem in den Vorstudien (6). Teduglutid wurde im Allgemeinen gut vertragen (4).**

C-APROM/AT//1468

FACHKURZINFORMATION:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **Revestive 1,25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX08. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1,25 mg Teduglutid*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,25 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 2,5 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 mg Teduglutid*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 10 mg/ml. *Analog des Glucagon like Peptids 2 (GLP 2), hergestellt in Escherichia coli Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O. **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Revestive wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom (KDS). Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder gegen das in Spuren vorhandene Tetracyclin. Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität). Patienten mit einer anamnestisch bekannten malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems und des Pankreas, in den vergangenen fünf Jahren. **INHABER DER ZULASSUNG:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Block 2 & 3 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irland. **STAND DER INFORMATION:** 01/2019. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung", „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“, „Nebenwirkungen“ und „Gewöhnungseffekte“ sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

REFERENZEN: (1) Jeppesen PB, JPN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38:8S-13S (2) Winkler MF et al., JPN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38:32S-7S (3) Revestive®-Fachinformation Stand Jänner 2019 (4) Jeppesen PB et al., Gastroenterology 2012; 143:1473-81 e3 (5) Schwartz LK et al., Clin Transl Gastroenterol 2016; 7:e142 (6) Seidner DL et al., Nutr Clin Pract 2018; 33:520-7 (7) Janssen P et al., Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:18-36