

FASTFACTS

Kurzdarmsyndrom mit chronischem Darmversagen bei Kindern:

Teduglutid (Revestive®) ermöglicht die Unabhängigkeit von parenteralem Support

Bei Kindern ist das Kurzdarmsyndrom mit chronischem Darmversagen meist eine Folge ausgedehnter Darmresektionen aufgrund angeborener Fehlbildungen des Darms. Kindern ab dem Alter von einem Jahr, kann mit Teduglutid 0,05mg/kg/Tag (Revestive®) eine Therapieoption angeboten werden, die nachweislich den Bedarf an parenteralem Support (PS) verringert und im Idealfall sogar eine Unabhängigkeit von PS ermöglicht. (1–3) Das ist bedeutsam, da ein langfristiger PS das Risiko für potentiell lebensbedrohliche Komplikationen wie katheterassoziierte Infektionen, Nierenfunktionsstörungen und Leberversagen mit sich bringt (4).

Teduglutid ist ein Analogon des endogenen Glucagon-Like-Peptide-2 (GLP-2), das physiologischerweise von enteroendokrinen L-Zellen im Ileum und Kolon gebildet wird (5). Es wird subkutan verabreicht und fördert das Wachstum der Darmschleimhaut im verbliebenen Darm. GLP-2 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. (1,6)

Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid bei Kindern ab dem Alter von einem Jahr wurden in zwei Phase-III-Studien über einen Zeitraum von 12 Wochen bzw. 24 Wochen belegt (2,3).

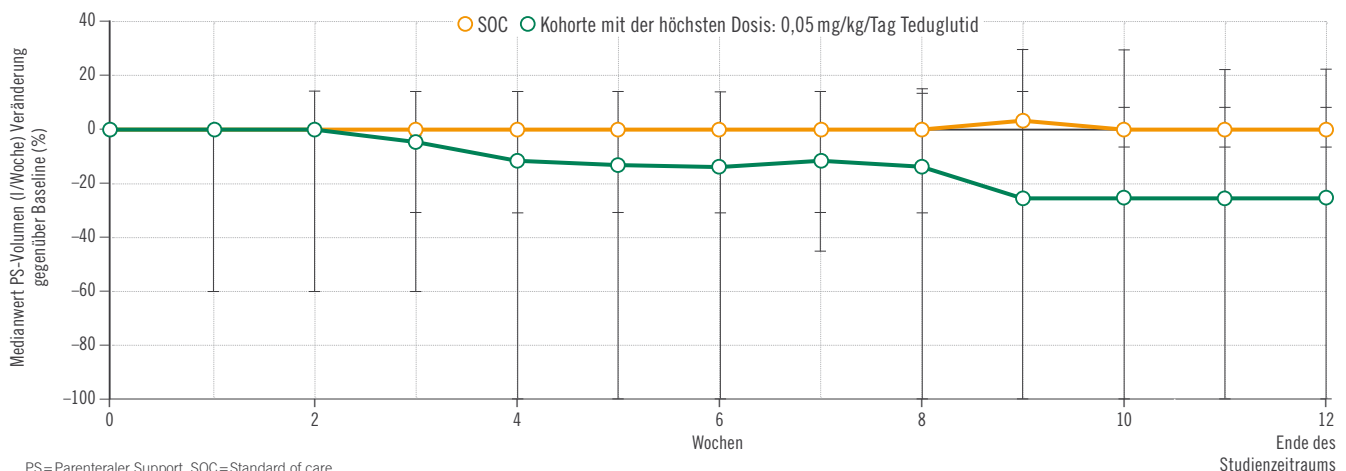
Unverblindete nicht-randomisierte Studie über 12 Wochen

In die 12-wöchige multizentrische, nicht-randomisierte, unverblindete Studie zu Teduglutid vs. Standardtherapie wurden 42 pädiatrische Patienten im Alter von 1–17 Jahren eingeschlossen, von denen 40 die Studie beendeten (2). Die Patienten mussten zu Studienbeginn abhängig von PS sein (parenterale Ernährung und/oder intravenöse Flüssigkeitssubstitution) und keine oder nur minimale Verbesserungen bei der enteralen Ernährung (orale oder Sondenernährung) zeigen. Die Patienten erhielten

- Teduglutid 0,0125 mg/kg/Tag (n=8) oder
- Teduglutid 0,025 mg/kg/Tag (n=14) oder
- Teduglutid 0,5 mg/kg/Tag (n=15) oder eine
- Standardtherapie (SOC) (n=5).

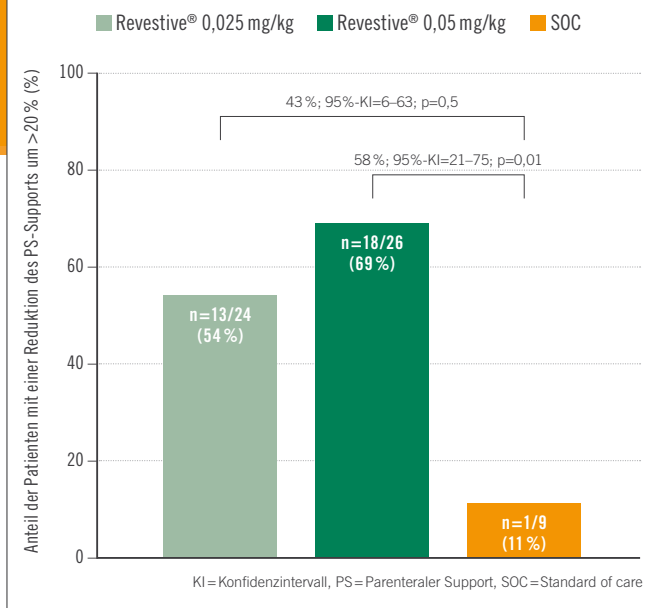
Verträglichkeit: Teduglutid wurde im Allgemeinen gut vertragen. Das Sicherheitsprofil entsprach dem der erwachsenen Population mit Kurzdarmsyndrom und chronischem Darmversagen. (2,6–8) Unerwünschte Ereignisse (UE) waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von UE ▶ ab. (2)

Abb. 1: Langfristige kontinuierliche Verringerung des Bedarfs an parenteralem Support 12 Wochen Revestive® versus Standardtherapie (unverblindete, nicht-randomisierte Studie)



Modifiziert nach: Carter BA et al., J Pediatr 2017; 181:102–111.e105

Abb. 2: Reduktion des PS nach 24 Wochen Revestive® versus Standardtherapie



Modifiziert nach: Kocoshis SA et al., JPEN J Parenter Enteral Nutr 2019, Sep 8; DOI: 10.1002/jpen.1690. [Epub ahead of print]

Wirksamkeit: Bei den 15 Patienten, die Teduglutid in der zugelassenen Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag (n=15) erhielten, war der PS-Bedarf zu Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert klinisch relevant um 25% verringert. (Abbildung 1) Das entsprach einer Reduktion des PS-Volumens um 1,3l/Woche. Zudem machten die Kinder unter Teduglutid Fortschritte bei der enteralen Ernährung (+11% Volumen und +41% kcal/kg/Tag zu Woche 12 vs. Ausgangswert). Drei der 15 Patienten waren zu Woche 12 unabhängig von PS. (1,2)

Randomisierte Doppelblindstudie über 24 Wochen

Zu Teduglutid liegt nun auch eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie über 24 Wochen vor (3). Eingeschlossen wurden 59 Patienten im Alter von 1–17 Jahren mit einem seit mindestens 12 Monaten bestehenden Kurzdarmsyndrom und PS-Abhängigkeit im Ausmaß von $\geq 30\%$ des Kalorien- und/oder Flüssigkeits- bzw. Elektrolytbedarfs. Der PS-Bedarf musste zu Studienbeginn

stabil sein und die enterale Ernährung durfte sich innerhalb der letzten drei Monate nicht maßgeblich verändert haben. Die Patienten erhielten

- Teduglutid 0,025 mg/kg/Tag (n=24) oder
- Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag (n=26) oder eine
- Standardtherapie (n=9).

Verträglichkeit: Das Verträglichkeitsprofil von Teduglutid über den Zeitraum von 24 Wochen war ähnlich wie in der unverblindeten 12-Wochen-Studie.

Wirksamkeit: 69% der pädiatrischen Patienten, die mit Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag behandelt wurden, erreichten eine PS-Reduktion um $\geq 20\%$ (Abbildung 2). Bei insgesamt fünf Patienten konnte gänzlich auf PS verzichtet werden. (3)

FAZIT

- Teduglutid in der zugelassenen Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag reduzierte bei Kindern und Jugendlichen (1–17 Jahre) nachweislich und dauerhaft den Bedarf an parenteralem Support. Einige Patienten erreichten enterale Autonomie. (2,3)
- 69% der pädiatrischen Patienten, die mit Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag behandelt wurden, erreichten eine PS-Reduktion um $\geq 20\%$
- Das Verträglichkeitsprofil von Teduglutid war in beiden Studien günstig. (2,3,6–8)

C-APROM/AT//1469

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 anamnestic 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.**