



GPGE

Gesellschaft für Pädiatrische
Gastroenterologie und Ernährung e.V.

GPGE e.V.
Vorstand und
AG chronisches Darmversagen
Chausseestraße 128
10115 Berlin
Tel: 030 / 27 58 23 45
Fax: 03222 / 24 55 839
E-Mail: info@gpge.de
Website: www.gpge.de

Berlin, den 11. März 2018

Positionspapier Teduglutid

Mit dem folgenden Positionspapier nimmt die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE; www.gpge.de) und deren AG chronisches Darmversagen* zur Therapie mit Teduglutid bei Kindern und Jugendlichen Stellung.

Das Papier entstand im Rahmen eines konsensorientierten Abstimmungsprozesses von Vorstand und Mitgliedern der GPGE in Kooperation mit Prof. Dr. Lucas Wessel von der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH).

Dr. Antje Ballauff, Krefeld
Dr. Andreas Busch, Tübingen
PD Dr. Jan de Laffolie, Gießen
Dr. Gunter Flemming, Leipzig
Dr. Stephan Henning, Berlin
PD Dr. André Hörning, Erlangen
Dr. Martina Kohl, Lübeck
Prof. Dr. Sibylle Koletzko, München
Prof. Dr. Lucas Wessel, Mannheim
PD Dr. Carsten Posovszky, Ulm

*AG chronisches Darmversagen (Dr. Antje Ballauff, Dr. Marc Bohn, Dr. Gunter Burmester, Dr. Andreas Busch, PD Dr. Jan de Laffolie, Dr. Judith Garino, Dr. Katrin Krohn, Dr. Martina Kohl, PD Dr. Carsten Posovszky, Dr. Steven Warmann, Prof. Dr. Lucas Wessel, Prof. Dr. Klaus-Peter Zimmer)

Einleitung:

Das Kurzdarmsyndrom (KDS) mit chronischem Darmversagen (CDV) ist eine komplexe und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die mit erheblichen Einschränkungen im Alltag der Patienten verbunden ist. Bei Kindern und Jugendlichen basiert das KDS meist auf einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) oder angeborenen Fehlbildungen des Darms, wie zum Beispiel der intestinalen Atresie oder einer Gastroschisis, die teilweise mit ausgedehnten Resektionen des Dünndarms einhergehen [Squires RH et al. J Pediatr 2012;161:723–728]. Aufgrund unzureichender Resorptionsleistung des verbleibenden Restdarms sind einige KDS-Patienten langfristig auf parenterale Ernährung (PE) und Flüssigkeitszufuhr – komplett oder teilweise – angewiesen [Lamprecht G et al. Aktuel Ernährungsmed 2014; 39: e57–e71]. Damit verbunden sind im Langzeitverlauf Komplikationen wie z.B. rezidivierende Infektionen zentralvenöser Katheter, thrombotische Gefäßverschlüsse, Wachstumsretardierung oder einer chronischen Hepatopathie (Intestinal Failure Associated Liver Disease; IFALD).

Seit Juli 2016 steht zur Therapie des Kurzdarmsyndroms mit chronischem Darmversagen für Kinder- und Jugendliche (> 1 Jahr) das Analogon des humanen Glucagon-like Peptids-2 (GLP-2) mit dem Wirkstoff Teduglutid zur Verfügung (Revestive®). Teduglutid vermittelt unter anderem Signale, die eine Verlangsamung der Magenentleerung bewirken, eine Steigerung der Darmzottenhöhe und Kryptentiefe bewirken und die intestinale und portale Durchblutung anregen und somit die Aufnahme von Flüssigkeit, Elektrolyten und Nährstoffen verbessern. Die Behandlung mit Teduglutid erfolgt laut Fachinformation einmal täglich subkutan mit 0,05 mg/kgKG (Fachinformation Revestive® 5 mg bzw. 1,25 mg Stand: 06/2017). In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) wird eine Therapie mit Teduglutid bei erwachsenen Patienten mit stabil infusionspflichtigem Darmversagen empfohlen, um infusionsfreie Tage zu gewinnen (Empfehlung 36) (Lamprecht G et al. Aktuel Ernährungsmed 2014; 39: e57–e71). Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen gibt es derzeit noch keine Leitlinienempfehlung. Die empfohlene Dosis Revestive® laut Fachinformation beträgt bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 17 Jahren) 0,05 mg/kg Körpergewicht einmal täglich.

Datenlage:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag bei der Behandlung von stabil infusionspflichtigen Erwachsenen mit Kurz-

darmsyndrom wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen und multinationalen Studien der Phase 3 untersucht (n = 109). In der pivotalen Phase-3-Studie STEPS führte die Behandlung mit Teduglutid im Vergleich zur Kontrollbehandlung nach 24 Wochen zu einem statistisch signifikanten Gewinn an infusionsfreien Tagen (p = 0,008), verbunden mit einer statistisch signifikanten Volumenreduktion der parenteralen Ernährung (p = 0,01). Bei mehr als 20 % der durchgehend mit Teduglutid behandelten Patienten konnte bis zum Ende der 24-monatigen Verlängerungsstudie STEPS-2 die parenterale Ernährung vollständig abgesetzt werden. Teduglutid (Revestive®) wurde am 30. August 2012 von der Europäischen Kommission zugelassen und am 1. September 2014 in Deutschland zur Behandlung von Erwachsenen eingeführt.

In einer klinischen open-label Studie wurden 42 pädiatrische Kurzdarmpatienten im Alter von 1 bis 14 Jahren eingeschlossen und über 12 Wochen mit 0,05; 0,025 und 0,0125 mg/kgKG Teduglutid behandelt (NCT01952080). Alle Teilnehmer gaben Nebenwirkungen an, am häufigsten Erbrechen, doch keiner brach die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Nach 12 Wochen zeigte sich sowohl bei einer Dosierung mit 0,05 als auch mit 0,025 mg/kgKG ein Trend zur Reduktion der parenteralen Ernährung um 25 bzw. 41% des Gesamtvolumens und 45 bzw. 52% der Kalorien im Median [Carter et al. J. Pediatrics 2017, 181: 102-111]. In dieser Studie konnten 4 Patienten von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden. Eine weitere randomisierte doppel-blinde Phase 3 Studie mit 0,05 und 0,025 mg/kgKG Teduglutid über 24 Wochen mit 34 pädiatrischen Teilnehmern wurde im August 2017 abgeschlossen (NCT02682381). Hierzu liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor. Das Sicherheitsprofil von Teduglutid bei Kindern und Jugendlichen war insgesamt ähnlich wie das bei Erwachsenen. Die folgenden Ereignisse wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger berichtet als bei Erwachsenen: Müdigkeit (sehr häufig), schmerzhafte Defäkation (sehr häufig) und Schwindel (häufig) (Fachinformation Revestive® 1,25 mg Stand: 06/2017). Die Datenlage zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist allerdings begrenzt.

Für Kinder und Jugendliche dieser Altersgruppe liegen noch keine Langzeitsicherheitsdaten vor. Für Kinder unter 1 Jahr sind noch keine Daten verfügbar.

Die empfohlene Dosis Revestive® bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 17 Jahren) beträgt 0,05 mg/kg Körpergewicht einmal täglich (Fachinformation Revestive® Stand: 06/2017). Im Falle von Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist die Dosis entsprechend anzupassen. Aufgrund der nur in geringem Umfang verfügbaren Studiendaten sollen die Patienten vor und während der Behandlung umfassend untersucht werden (siehe praktisches Vorgehen).

Behandlungsziele:

Das Behandlungsziel bei chronischem Darmversagen bei Kindern und Jugendlichen ist eine individuell optimierte Darmfunktion und schließlich eine enterale Autonomie zu erreichen.

Neonatologen, Kinderchirurgen, Kindergastroenterologen, Diätassistenten und Ernährungsmediziner haben das gemeinsame Ziel, durch die maximale Ausnutzung der Restdarmfunktion eine Optimierung der intestinalen Adaptation zu erreichen. Dies kann auch durch die chirurgische Optimierung der intestinalen Resorptionsfläche unterstützt werden. Für die Gesamtprognose der betroffenen Patienten mit CDV ist eine optimale intestinale Rehabilitation entscheidend. Entsprechende multidisziplinäre intestinale Rehabilitationsprogramme erfolgen an Zentren und in Kooperation mit erfahrenen Behandlern.

Die Therapie mit Teduglutid wird von den Autoren als ein weiterer Bestandteil im Konzept der CDV Behandlung gesehen. **Ein sinnvoller Einsatz und die optimale Nutzung der Wirkung von GLP-2 gelingt nur dann, wenn die enterale bzw. orale Ernährung optimiert, eine bakterielle Fehlbesiedelung oder Darmstenosen bzw. schwere Motilitätsstörungen behandelt und die mukosale Barriere stabilisiert werden.**

Praktisches Vorgehen:

Indikation:

Folgende Voraussetzungen sollten bei Therapiebeginn erfüllt sein:

1. Revestive® wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom (KDS) (Fachinformation Revestive® 1,25 mg Stand: 06/2017).
2. Patienten mit angeborenem oder post-operativem Kurzdarmsyndrom (anatomisch zu kurzer Darm) unabhängig von der Restdünndarmlänge und Abhängigkeit von parenteraler Ernährung
3. Parenterale Ernährung über mindestens 12 Monate, sowie seit mindestens 3 Monaten keine weitere Optimierung der PN mehr möglich (Patient ist „stabil“)
4. Angemessener Zeitraum zur intestinalen Adaptation nach letztem chirurgischen Eingriff
5. Behandlung durch KDS-erfahrenen Kindergastroenterologin/en bzw. nach Rücksprache mit einem KDS-erfahrenen Kollegen/Zentrum und Vorstellung des Patienten, wenn keine weitere Optimierung der oralen, enteralen und parenteralen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr durch ernährungstherapeutische, medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen erreicht werden kann.

Folgende weitere Kriterien können zusätzlich eine Therapieentscheidung unterstützen:

Zusätzliche drohende oder bestehende Komplikationen; z. B. durch:

- Chronisch schwere Leberschädigung
- Multiple Gefäßverschlüsse
- Kleinwuchs/Gedeihstörung
- Sepsis-Episoden
- Fehlen weiterer adäquater Gefäßzugänge für zentralvenöse Katheter

Für die Gabe außerhalb der Zulassung von Revestive® und den oben aufgeführten Indikationskriterien gibt es derzeit keine auf Studien basierenden Daten. Aufgrund der Wirkung von Teduglutid wurden Situationen diskutiert, die bei Patienten mit KDS **ohne** parenterale Ernährung im Einzelfall einen Einsatz ebenfalls begründen könnten, wie z. B.:

- drohende parenterale Ernährung bei fehlgeschlagener Beendigung der parenteralen Ernährung mit Gewichtsabnahme, Malnutrition, Gedeihstörung
- ungünstige Gefäßsituation

Die Kostenübernahme sollte in diesen Einzelfällen auch bei den Krankenkassen beantragt werden.

Voraussetzungen für die Behandlung mit Revestive®:

1. Eine Steigerung der oralen/enteralen Ernährung soll möglich sein, damit das Therapieziel von infusionsfreien Tagen erreicht wird. Diesbezüglich sollten relevantes Erbrechen, Motilitätsstörungen, Kapazitätsprobleme, oder Stenosen nicht vorliegen.
2. Eine individuelle Nutzen-Risiko Bewertung sollte den Nutzen der Revestive® Behandlung für den Patienten höher als mögliche Risiken oder Nebenwirkungen einschätzen.
3. Im Rahmen von kollegialen Falldiskussionen sollten Indikation und Therapie erörtert werden. Diese dienen sowohl der Qualitätssicherung als auch der Dokumentation.
4. Es sollte im interdisziplinären Konsens die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung des Kurzdarmsyndroms abgewogen werden.
5. Eine gute Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten bzw. dessen Eltern ist für die Behandlung erforderlich. Ebenso sollte eine gute Compliance bestehen.
6. Die Behandlung soll unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit KDS begonnen werden (Fachinformation Revestive® Stand: 06/2017).
 - Bei Kleinkindern bis 6 Jahre sollte der Therapiestart stationär, oder unter engmaschiger ambulanter Kontrolle erfolgen. Ebenso sollte bei schwierigen Grunderkrankungen, Spritzenphobien, schwierigen familiären Situationen und Problemen mit der anfänglichen Compliance ein stationärer Therapiebeginn in Erwägung gezogen werden.

7. Eine Einrichtung mit entsprechender Versorgungsausstattung soll in erreichbarer Nähe zur Verfügung stehen.
 - 7d/24h Erreichbarkeit
 - KDS erfahrene Ernährungsberatung
 - Entsprechende strukturelle Voraussetzungen zur Therapieüberwachung.

Aufklärung und Dokumentation:

Vor Beginn der Therapie mit Revestive® sind die Eltern sowie der/die Patient/in altersgerecht über die Chancen und Risiken der Therapie aufzuklären. Die Inhalte der Aufklärung sollten schriftlich dokumentiert werden. Als Grundlage der Aufklärung soll die jeweilig aktuelle Fachinformation von Revestive® (Teduglutid) verwendet werden. Weiterhin können auch Aufklärungsmaterialien des Herstellers herangezogen werden.

Es wird empfohlen, die ambulante Behandlung des Therapieverlaufes zu dokumentieren. Dies kann auch durch einen Home-Care Service erfolgen.

Empfängnisverhütung und Schwangerschaft?

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Revestive bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Revestive während der Schwangerschaft vermieden werden (Fachinformation Revestive® Stand: 06/2017).

Interferenz mit anderen Medikamenten?

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine in-vitro-Studie zeigte, dass Teduglutid die Wirkstoffabbauenden Cytochrom-P450-Enzyme nicht inhibiert. Basierend auf der Wirkung von Teduglutid besteht die Möglichkeit einer erhöhten Resorption von Begleitmedikationen (Fachinformation Revestive® Stand: 06/2017).

Empfohlene Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Hauptuntersuchungen, die erfolgen sollen:

- a. **Anamnese:** (Erfassung der kompletten medizinischen Vorgeschichte) mit Dokumentation von Indikationen und Kontraindikationen
- b. **Koloskopie/Sigmoidoskopie:** (Ausschluss intestinales Passagehindernis, Malignome)
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren sollen endoskopiert werden, sofern innerhalb des vorangegangenen Jahres keine solche Untersuchung durchgeführt wurde, um anatomische Passagebehinderungen und Malignome vor Behandlungsbeginn auszuschließen.

Kinder unter 12 Jahren sollen bei unerklärlichen Blutbeimengungen im Stuhl und bei V.a. Darmpassagebehinderung endoskopiert werden.

- c. **Radiologie:** (Ausschluss von Stenosen und Motilitätsstörungen)
- Magen-Darm-Passage (MDP)
 - Darstellung bzw. Abklärung der anatomischen und funktionellen Darmsituation

d. Erfassung **Basisparameter:**

Status (*fakultativ)

- Körperlänge
- Körpergewicht
- Blutdruck, Puls
- Pubertätsstadium
- Hautfaltendicke*
- Körperzusammensetzung*
- ÖGD*
- Erfassung familiäres Risiko für Malignome
- Tetrazyklin-Unverträglichkeit (Kontraindikation für Revestive ®)

Blut (*fakultativ)

- Elektrolyte inkl. Mg, Ca, P
- Nierenwerte (Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, Harnsäure)
- Säure-Base Status
- Leberwerte/Funktionsparameter (GOT, GPT, GGT, GLDH, Bilirubin dir./ges., basale Gerinnung, Albumin)
- Lipase
- Spurenelemente (Zn, Se, Cu)
- Vitamine (A, E, D, 1,25-OH-Vitamin-D, Folsäure)
- IGF-1, IGFBP-3
- Parathormon
- Aldosteron*
- Citrullin-Spiegel* (als indirektes Maß der Enterozytenmasse)

Urin

- 24h Sammelurin (ggf. Spontanurin)
- Urinelektrolyte (Na, Cl, K, Ca, P)
 - Kreatinin/Eiweiß
 - Spezifische Dichte, Osmolarität

Stuhl

- Hämoglobin im Stuhl
- Calprotectin

Bakteriologie

- nur individuell bei Problematik in der Anamnese

Kardiale Untersuchungen:

- Echokardiografie
- EKG

Ultraschall

- Leber
- Milzgröße
- Darmdilatation/Darmmotilität/Darmstenose

Ernährung (mind. 3 Tage Ernährungsprotokoll):

Bestimmung von:

- PE-Volumen
- PE-Energiegehalt
- Orale und enterale Zufuhr
- Makronährstoffe
- NA/K-Zufuhr

Zur weiteren Unterstützung und Dokumentation der Therapie kann zusätzlich die Lebensqualität mittels Fragebogen erfasst werden.

Empfohlene Untersuchungen während der Behandlung:

Erfassung **Basisparameter:**

Status (* fakultativ)

- Körperlänge
- Körpergewicht
- Blutdruck, Puls
- Pubertätsstadium
- Hautfaltendicke*
- Körperzusammensetzung*
- ÖGD*

Blut (* fakultativ)

- Elektrolyte inkl. Mg, Ca, P & Säure-Basen Status
1. Woche ca. 2x
2./3. Woche: je 1x (evtl. durch Kinderarzt)
dann im 1. Halbjahr monatlich
ab 2. Halbjahr vierteljährlich
- Nierenwerte (Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, Harnsäure)
monatlich
- Leberwerte/Funktionsparameter
(GOT, GPT, GGT, GLDH, Bilirubin dir./ges., basale Gerinnung, Albumin)
monatlich
- Lipase
monatlich
- Spurenelemente (Zn, Se, Cu) Vitamine (A, E, D, 1,25-OH-Vitamin-D, Folsäure)
alle 3 Monate
- Parathormon
Höchstens alle 3 Monate
- Aldosteron*
nur bei Patienten mit V.a. sekundären Hyperaldosteronismus
- Citrullin-Spiegel*
Als Verlaufsparemeter zur indirekten Messung der Enterozytenmasse

Urin

- 24h Sammelurin (ggf. Spontanurin)
- Urinelektrolyte (Na, K, Ca, P)
- Kreatinin/Eiweiß
- Spezifische Dichte
Entsprechend Serumelektrolyte

Zusätzliche **Verlaufsuntersuchungen:**

Stuhl

- Hämoglobin im Stuhl
- Calprotectin
Vor Beginn, dann nach 3-6 Monaten

Koloskopie/Sigmoidoskopie: (* fakultativ)

- Histologie*
- Bakteriologie*
Nach einjähriger Behandlung
Bei fortgesetzter Behandlung mit Revestive® mind.
alle 5 Jahre

Kardiale Untersuchungen:

- Echokardiografie
- EKG
1x/Jahr

Ultraschall: (* fakultativ)

- Leber (Fibroscan*)
- Milzgröße
1x/Jahr

Ernährung (mind. 3 Tage Ernährungsprotokoll):

Bestimmung von:

- PE-Volumen
- PE-Energiegehalt
- Orale und enterale Zufuhr
- Makronährstoffe
Mindestens halbjährliche Ernährungsprotokolle
Bei jedem ambulanten Verlaufskontroll-Termin: Kalkulation & Anpassung
TPN Verordnung: Flüssigkeit, Kalorien

Dokumentation:

Erfassung von unerwünschten Ereignissen

Durch Arzt bzw. Pflegepersonal (gesetzlich vorgeschrieben)

Patiententagebuch (dauerhaft)

Schulfehltag

Dokumentation durch Eltern

Compliance

Standardabfrage und Dokumentation bei jedem Patientenkontakt

Lebensqualität (fakultativ)

Max. alle 6 Monate durch Eltern und Kind