

Gepoolte Analyse bestätigt Sicherheit von Teduglutid



Teduglutid kann bei Patient:innen mit einem Kurzdarmsyndrom dazu beitragen, die Resorptionskapazität des Restdarms zu verbessern [1]. Eine aktuelle gepoolte Analyse von vier Studien unterstreicht die Sicherheit und Verträglichkeit des GLP-2-Analogons bei Kindern und Jugendlichen mit Kurzdarmsyndrom und Darmversagen. In der Untersuchung zur Langzeitsicherheit wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert [2].

Ein Darmversagen nach ausgedehnter Dünndarmresektion – ein Kurzdarmsyndrom (KDS) – ist ein komplexes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Ursachen. Die Betroffenen können wegen der starken Reduktion der Resorptionskapazität des Restdarms ihre Mikro- und Makronährstoffbilanz sowie ihre Flüssigkeitsbilanz mit einer konventionellen Diät nicht aufrechterhalten [3]. Sie sind daher in unterschiedlichem Maße auf einen oft dauerhaften parenteralen Support (PS) – d. h. parenterale Ernährung und/oder intravenöse Flüssigkeitsgabe – angewiesen.

PS-Bedarf langfristig reduzieren

Ziel einer KDS-Therapie ist die Maximierung der Resorptionskapazität des Restdarms, um den PS-Bedarf langfristig zu reduzieren. Als Therapieoption steht hierfür Teduglutid (Revestive®) zur Verfügung. Das GLP-2-Analogon ist indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab dem Alter von 1 Jahr mit einem Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, die Patient:innen sollten sich in einer stabilen Phase befinden [1].

Um eine noch breitere Datenbasis für die Sicherheit von

Teduglutid bei Kindern und Jugendlichen zu gewinnen, wurde eine gepoolte Analyse von vier Studien durchgeführt.

Breitere Basis für Sicherheitsprofil

Gemeinsam ausgewertet wurden eine 12-wöchige open-label Phase-III-Studie [4] sowie

duglutid in der Extensionsstudie erhalten hatten). 64 dieser Patient:innen wurden in einer der Extensionsstudien mit Teduglutid behandelt [2].

19,1% der Patient:innen (n = 17) waren mit einem Stoma versorgt. 85,4% (n = 76) wiesen eine Kolonkontinuität auf. Die mittlere Restlänge des Dün-

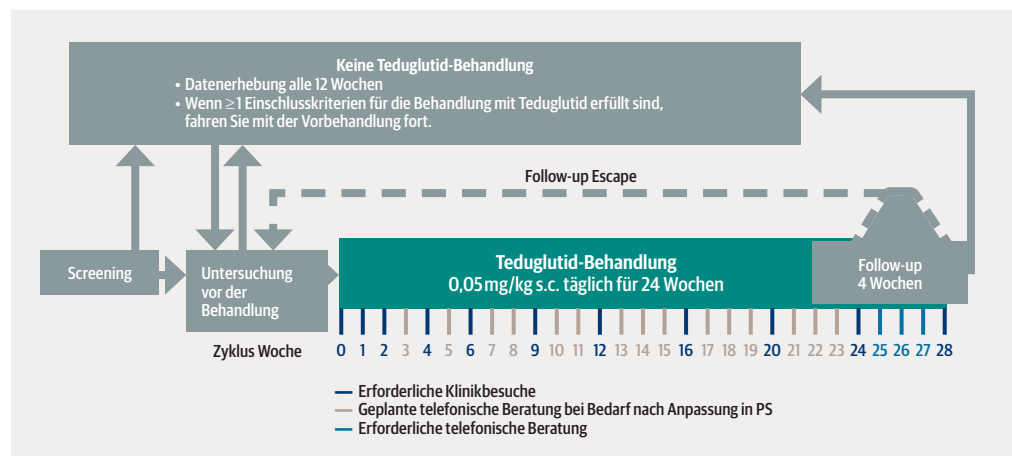


Abb. 1: Design der Extensionsstudien [2, 6, 7] (mod. nach [2])

eine randomisierte 24-wöchige Phase-III-Studie [5], jeweils mit Patient:innen im Alter von 1 bis 17 Jahren, außerdem die Interimsanalysen der Extensionsstudien dieser beiden Untersuchungen (Abb. 1) [6, 7].[§] Insgesamt konnten so 89 mit Teduglutid behandelte Patient:innen eingeschlossen werden (37 aus der 12-Wochen-Studie, 50 aus der 24-Wochen-Studie und 2 Patienten, die Standard-of-Care in der 24-Wochen-Studie und Te-

darms betrug 45,9cm (Range 0-147cm; n=80).

Langjährige PS-Abhängigkeit

Die Patient:innen waren vor der Teduglutid-Therapie im Mittel seit 5 Jahren von einem PS abhängig gewesen. Das mittlere PS-Volumen bei Baseline betrug 62,7ml/kg/Tag (n=82).^{§§} Im Mittel wurde pro Woche an 6,7 Tagen eine PS-Infusion mit einer mittleren täglichen Infusionsdauer von 12 Stunden verabreicht (n=85) [2].^{§§}

Impressum

Verlag Kirchheim + Co GmbH,
Wilhelm-Theodor-Römheld-Str. 14, 55130 Mainz
Redaktion: Monika Walter
Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Inhalte.
Mit freundlicher Unterstützung der
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin

Gute Verträglichkeit und bestätigtes Sicherheitsprofil

64 Patient:innen (71,9%) erhielten eine Teduglutid-Therapie über mehr als 24 Wochen, die mediane Behandlungsdauer lag bei 51,7 Wochen. Das mediane Follow-up betrug 83 Wochen [2].

Es zeigte sich, dass Teduglutid gut verträglich war und dass das Sicherheitsprofil dem der bisherigen Erfahrung mit dem GLP-2-Analogen bei Kindern und Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom entsprach [4, 5, 8]. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert - das galt auch für Krebserkrankungen und Neoplasien [2]. Bei einem Patienten wurde ein zökaler Polyp identifiziert, der in Follow-up-Biopsien jedoch nicht bestätigt werden konnte [2].

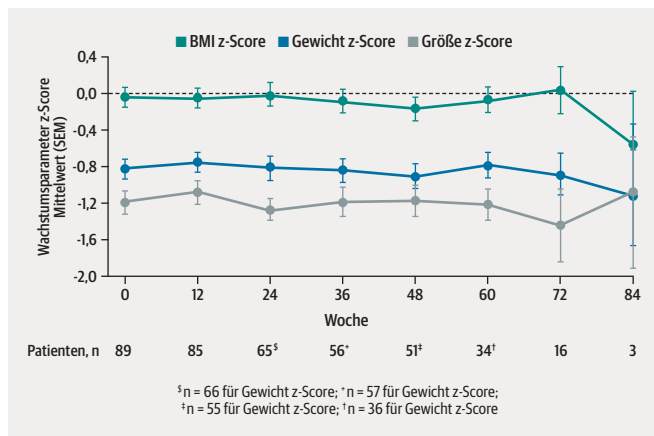


Abb. 2: Keine Veränderung bei den z-Scores von Gewicht, Größe und BMI unter Langzeittherapie mit Teduglutid (mod. nach [2])

Reaktionen an der Injektionsstelle (14,6%) [2].

Als schwerwiegende UE (SUE) wurden Fieber (28,1%), Katheter-assoziierte Infektionen (27,0%) und grippeähnliche Erkrankungen (10,1%) beobachtet. Nur bei drei Patient:innen gab es SUE, bei denen der/die untersuchende Arzt/Ärztin ei-

und Body-Mass-Index [BMI]) (Abb. 2) [2].

Die Auswertung der Daten ergab insgesamt eine hohe Compliance^{§§§} der Patient:innen im Mittel von 98,8% - auch dies spricht dafür, dass Teduglutid gut vertragen wurde [2].

Fazit

Die gemeinsame Analyse der vier Studien unterstützt die Konsistenz der bisher vorliegenden Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit von Teduglutid bei Patient:innen mit Kurzdarmsyndrom: Die beschriebenen gastrointestinalen UE waren vergleichbar mit jenen der Standard-of-Care-Gruppe der Phase-III-Studien [4, 5]. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert [2].

⁵ Behandlungslücke von 2,4 bis 3,3 Jahren zwischen der 12-Wochen-Studie [4] und der Extensionsstudie [6] (Sicherheitsereignisse aus dieser Zeit nicht eingeschlossen).
^{§§} Basierend auf Daten aus dem Patiententagebuch; PS-Volumen und -Kalorien wurden wöchentlich berechnet und durch die Anzahl der Tage geteilt, um die angegebenen Werte zu erhalten.
^{§§§} Compliance berechnet wie folgt: 100 x (gegebene Dosen/Anzahl der Behandlungstage); Patienten wurden als „compliant“ angesehen, wenn die Gesamteinhaltung der Teduglutid-Therapie bei ≥ 80% lag.

Teduglutid - ein GLP-2-Analagon bei Kurzdarmsyndrom

Teduglutid ist ein GLP-2-Analagon, das im Vergleich zu nativem GLP-2 durch den Austausch einer Aminosäure in vivo resistenter gegen die enzymatische Spaltung ist, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt [1]. Teduglutid in einer 1-mal tgl. subkutanen Gabe von 0,05 mg/kg Körpergewicht bewirkt eine Vergrößerung der verbleibenden Darmoberfläche durch Wachstum der Darmzotten und -krypten. Dies kann zu einer besseren Absorption von Flüssigkeiten sowie Mikro- und Makronährstoffen führen [1, 9].

Im Beobachtungszeitraum traten bei allen Patient:innen unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die in der Mehrzahl leicht oder mäßig ausgeprägt waren. Am häufigsten kam es zu Erbrechen (51,7%), Fieber (43,8%), Infektionen der oberen Atemwege (41,6%), Husten (33,7%) und Katheterbedingten Infektionen (29,2%). Bei 39,3% dieser UE wurde ein Zusammenhang mit der Teduglutid-Therapie in Betracht gezogen: abdominelle Schmerzen (5,6%), Erbrechen (5,6%) und

nen Zusammenhang mit der Teduglutid-Behandlung sah. Die SUE klangen ohne Folgen ab. Aufgrund von UE, die als unabhängig von Teduglutid angesehen wurden, kam es zu zwei Therapieabbrüchen. Neutralisierende Antikörper gegenüber Teduglutid wurden insgesamt nur bei wenigen Patient:innen detektiert. Zudem zeigte sich unter Teduglutid-Langzeittherapie keine wesentliche Veränderung der Wachstumsparameter (z-Scores von Gewicht, Größe

Literatur

1. Fachinformation Revestive® 1,25 mg und 5 mg; Stand: Dezember 2021
2. Hill S et al. JPEN 2021; 45(7): 1456-1465
3. Lamprecht G et al. Aktuel Ernährungsmed 2014; 39: e57-e71
4. Carter BA et al. J Pediatr 2017; 181: 102-11e105
5. Kocoshis SA et al. JPEN 2020; 44(4): 621-631
6. www.clinicaltrials.gov NCT02949362 (letzter Zugriff 25.01.2022)
7. www.clinicaltrials.gov NCT02954458 (letzter Zugriff 25.01.2022)
8. Schwartz LK et al. Clin Transl Gastroenterol 2016; 7: e142
9. Tappenden KA et al. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 602-607

Revestive® 1,25 mg/5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

▼ 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.

Wirkstoff: Teduglutid, Analogon des Glucagon-like Peptids-2 (GLP-2), hergestellt in *E. coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 1,25 mg bzw. 5 mg Teduglutid. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,25 mg bzw. 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entspr. einer Konzentration von 2,5 mg/ml bzw. 10 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Pulver: L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, 5 mg zusätzl.: Natriumhydroxid/Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung). **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 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, die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonst. Bestandteile oder 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 5 Jahren. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Atemwegsinfektion, Kopfschmerzen, Kopfschmerzen, abdominale Distension, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastrointestinale Stomakomplikation, Reaktion an der Injektionsstelle. Häufig: Grippeähnliche Erkrankung, verminderter Appetit, Hyperhydratation, Angst, Insomnie, kongestive Herzinsuffizienz, Dyspnoe, Husten, kolorektaler Polyp, Kolonstenose, Blähungen, Darmobstruktion, Stenose des Ductus pancreaticus, Pankreatitis, Dünndarmstenose, (akute) Cholezystitis, peripheres Ödem. Gelegentlich: Synkope, Duodenumpolyp. Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeit, Magenpolyp, Flüssigkeitsretention. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Dublin, Irland. **Stand der Information:** Mai 2020