

Kurzdarmsyndrom (KDS)

Teduglutid jetzt auch für Kinder mit KDS ab einem korrigierten Gestationsalter von vier Monaten

Um Kindern und Jugendlichen mit einem Kurzdarmsyndrom (KDS) mehr „normales Leben“ zu ermöglichen, gilt es die Abhängigkeit von parenteralem Support (PS) – d. h. parenterale Ernährung und/oder intravenöse Flüssigkeitsgabe – zu verringern. Dazu beitragen kann die Therapie mit Teduglutid, das ab einem korrigierten Gestationsalter von vier Monaten eingesetzt werden kann [1]. Mit Teduglutid kann bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (1–17 Jahre) der PS-Bedarf klinisch bedeutsam reduziert und sogar eine PS-Entwöhnung erreicht werden, wie klinische Studien und Real-World-Erfahrungen zeigen konnten [2–4]. Aktuelle Daten bestätigten die Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid auch bei Kindern mit KDS <1 Jahr [5].

Das Kurzdarmsyndrom ist ein komplexes Krankheitsbild, bei dem es nach ausgedehnter Dünndarmresektion zu einem Darmversagen (DV) kommt. Etwa 80 % der pädiatrischen KDS-Fälle entwickeln sich in der Neugeborenenperiode. Zu den möglichen Ursachen gehören die nekrotisierende Enterokolitis (NEK), Gastroschisis, intestinale Atresien und Volvulus. Bei älteren Kindern können auch Traumata, Morbus Crohn und Malignome Hintergrund eines KDS sein [6].

Ziel der Therapie – mehr „normales Leben“

Die betroffenen Kinder können wegen der stark reduzierten Resorptionskapazität des Restdarms ihre Mikro- und Makronährstoffbilanz sowie ihre Flüssigkeitsbilanz mit einer konventionellen Diät nicht aufrechterhalten [7, 8]. Als Folge der Mangelernährung können Gewichtsverluste sowie Wachstums- und Gedeihstörungen auftreten [9]. Die Betroffenen sind daher häufig auf einen dauerhaften parenteralen Support angewiesen, was zahlreiche Komplikationen mit sich bringen kann [9, 10].

Ziel der KDS-Therapie ist es, zunächst das Überleben der Kinder zu sichern und sie dann bei normalem Wachstum und Gedeihen so weit wie möglich vom PS zu entwöhnen, bis hin zur enteralen Autonomie [10, 11]. Um den Kindern langfristig „mehr normales Leben“ zu ermöglichen, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unverzichtbar.

Postoperativ drei Phasen der Adaptation

Die postoperative Anpassung des Darms an die neue Situation verläuft in der Regel in drei Phasen: Nach der Darmresektion kommt es zunächst einige Wochen lang zur Phase der Hypersekretion mit hohen intestinalen Flüssigkeitsverlusten und Stoffwechselstörungen. Es folgt eine ca. ein bis zwei Jahre dauernde Adaptationsphase mit zunehmend verbesserten absorptiven Funktionen. Daran schließt sich eine Stabilisierungsphase an, idealerweise mit Wiedererlangung der enteralen Autonomie [7, 12].

Um die Resorptionskapazität des Restdarms zu maximieren, kommen neben der oral-enteralen Ernährung die parenterale Ernährung, chirurgische Maßnahmen, das Management von Komplikationen sowie eine pharmakologische Therapie, z. B. mit Teduglutid (Revestive®), zum Einsatz [1].

Zielgerichtete Behandlung des KDS mit Teduglutid

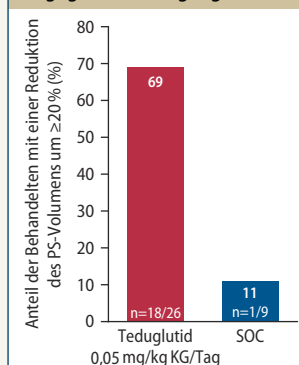
Teduglutid ist ein Analogon des natürlich vorkommenden humanen Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2) [1]. Es fördert u. a. das Wachstum der Darmschleimhaut – mit Zunahme der Darmzottenhöhe und der Darmkryptentiefe – im verbliebenen Darm. Damit kann die resorptive Kapazität des Restdarms weiter gesteigert werden [1, 13]. Teduglutid ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Kurzdarmsyndrom ab einem korrigierten Gestationsalter von vier Monaten.

Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst die Zeit der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patientinnen und Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden [1].

Teduglutid kann PS-Bedarf reduzieren

Eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie über 24 Wochen schloss 59 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit KDS-DV im Alter von 1 bis 17 Jahren ein, die mit Teduglutid oder Standardtherapie (SOC, Standard of Care) behandelt wurden. 69 % der mit der zugelassenen Teduglutid-Dosis (0,05 mg/kg Körpergewicht [KG]/Tag) Behandelten zeigten ein klinisches Ansprechen, d. h. eine PS-Reduktion um mindestens 20 % nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (absolute PS-Volumenänderung:

Abb. 1 Pädiatrische 24-Wochen-Studie: Veränderung des Therapieansprechens in Woche 24 gegenüber Ausgangswert



PS: parenterale Support; KG: Körpergewicht; SOC: Standardtherapie

modifiziert nach [2]

Impressum

„Kurzdarmsyndrom (KDS):
Teduglutid jetzt auch für Kinder
mit KDS ab einem korrigierten
Gestationsalter von vier Monaten“
Literaturarbeit

Bericht:
Monika Walter, München

Redaktion:
Andrea Krahnert

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report aus der Industrie
in „Monatsschrift Kinderheilkunde“,
Band 172, Heft 3, März 2024

Mit freundlicher Unterstützung der
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG,
Berlin

Die Herausgeberinnen und Herausgeber
der Zeitschrift übernehmen keine
Verantwortung für diese Rubrik.

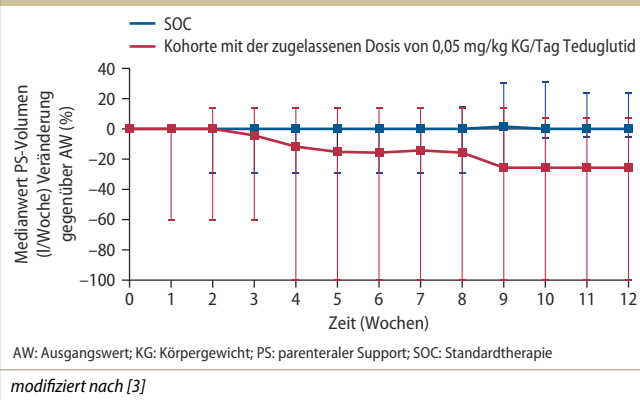
Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführung: Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH
ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Abb. 2 Pädiatrische Zwölf-Wochen-Studie: Veränderung des PS-Volumens gegenüber Ausgangswert unter Teduglutid (0,05 mg/kg KG/Tag) sowie unter Standardtherapie



-23,3 ± 17,5 ml/kg/Tag; **Abb. 1** [2]. Zusätzlich kam es zu einer Verringerung der PS-Kalorien gegenüber dem Ausgangswert sowie zu einer Zunahme des enteralen Ernährungsvolumens und der enteralen Kalorienmenge [2].

Zuvor hatte eine zwölfwöchige, multizentrische, nicht randomisierte, unverblindete Studie mit 42 pädiatrischen KDS-DV-Patientinnen und -Patienten (1–17 Jahre) eine Verringerung des PS-Volumens (**Abb. 2**) sowie der PS-Kalorien im Median um 25 % bzw. 52 % gegenüber dem Ausgangswert demonstriert. Darüber hinaus zeigte sich eine Zunahme des enteralen Ernährungsvolumens im Median um 40 % und der enteralen Kalorienzufuhr um 63 % im Vergleich zum Studienbeginn [3].

Teduglutid konnte zur PS-Entwöhnung führen
Nach zwölf Wochen erzielten drei von 15 Patientinnen und Patienten unter 0,05 mg/kg KG/Tag Teduglutid eine enterale Autonomie [3]. In der 24-Wochen-Studie erreichten drei von 26 Behandelten dieses Therapieziel [2].

Real-World-Daten bestätigen klinische Studien
Die positiven Ergebnisse der Behandlung mit Teduglutid bestätigen sich auch im Praxisalltag: Eine prospektive Beobachtungsstudie schloss 17 Patientinnen und Patienten mit KDS-DV im Alter von 1 bis 18 Jahren ein, die von parenteraler Ernährung (PE) abhängig waren, und die 0,05 mg/kg KG/Tag Teduglutid erhalten hatten [4].

Auch junge Säuglinge können profitieren

Basis der Zulassungserweiterung von Teduglutid (0,05 mg/kg KG/Tag) auf Kinder mit KDS ab einem korrigierten Gestationsalter von vier Monaten waren Daten von Chiba et al.: Ausgewertet wurden dabei zwei offene Phase-III-Studien (n=12 Säuglinge, 8 Kinder) und eine Verlängerungsstudie (n=2 Säuglinge, 7 Kinder)^a [5].

Nach 24 Behandlungswochen hatte sich der PS-Bedarf bei vier Säuglingen (57,1 %) und vier Kindern (66,7 %) unter Teduglutid sowie bei zwei Säuglingen, die SOC erhielten (50,0 %), um ≥20 % gegenüber dem Ausgangswert verringert. Bei einem Säugling (50,0 %) und vier Kindern (80,0 %) unter Teduglutid blieb die Verringerung des PS um ≥20 % nach 48 Behandlungswochen erhalten. Zwei Kinder, die Teduglutid erhielten, erreichten nach 12 bzw. 28 Wochen Behandlungsdauer enterale Autonomie [5].

Real-World-Daten bestätigen klinische Studien

Die positiven Ergebnisse der Behandlung mit Teduglutid bestätigen sich auch im Praxisalltag: Eine prospektive Beobachtungsstudie schloss 17 Patientinnen und Patienten mit KDS-DV im Alter von 1 bis 18 Jahren ein, die von parenteraler Ernährung (PE) abhängig waren, und die 0,05 mg/kg KG/Tag Teduglutid erhalten hatten [4].

Bis auf einen waren alle Behandelten Responder (Verringerung des PS-Bedarfs um ≥20 % ab Ausgangswert): 47 % der Patientinnen und Patienten sprachen nach drei Monaten an, 87 % nach sechs Monaten und 93 % nach zwölf Monaten (**Abb. 3**) [4]. Ins-

gesamt erreichten elf Behandelte eine Unabhängigkeit von der PE. Bei allen, die eine enterale Autonomie erreichten, zeigte sich ein ansteigendes Wachstum dem Verlauf der pädiatrischen Perzentilkurve folgend [4].

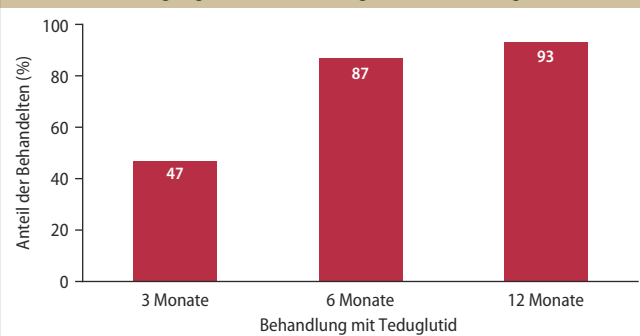
Teduglutid wurde in allen Studien im Allgemeinen gut getragen. Die meisten TEAEs (treatment-emergent adverse events) waren mild bis moderat [2–5, 14, 15].

^a24-wöchige Studie an Säuglingen (korrigiertes Gestationsalter von 4–12 Monaten), die randomisiert Teduglutid oder SOC erhielten, und 24-wöchige Studie an Säuglingen und Kindern (1–15 Jahre), die alle Teduglutid erhielten; 24-wöchige Verlängerungsstudie mit den Behandelten, die die randomisierte Studie abgeschlossen haben (bis zu 48 Wochen Gesamtbehandlung)

Literatur

1. Fachinformation Revestive® 1,25 mg und 5 mg, aktueller Stand
2. Kocoshis SA et al., JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020, 44:621–631
3. Carter BA et al., J Pediatr 2017, 181:102–111
4. Ramos Boluda E et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020, 71:734–739
5. Chiba M et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023, 77:339–346
6. Leiss O, Z Gastroenterol 2005, 43:661–675
7. Lamprecht G et al., Aktual Ernährungsmag 2014, 39:e57–e71
8. Goulet O, Ruemmele F, Gastroenterology 2006, 130(2 Suppl 1):S16–S28
9. Duggan CP, Jaksic T, N Engl J Med 2017, 377:666–675
10. Hofstetter S et al., Curr Med Res Opin 2013, 29:495–504
11. Gosselin KB, Duggan C, J Pediatr 2014, 165:1085–1090
12. Leuenberger M et al., Aktuelle Ernährungsmedizin 2006, 31:235–242
13. Tappenden KA et al., J Clin Gastroenterol 2013, 47:602–607
14. Hill S et al., JPEN J Parenter Enteral Nutr 2021, 45:1456–1465
15. Pevny S et al., Clin Nutr 2019, 38:1745–1755

Abb. 3 Beobachtungsstudie: Responder (Verringerung des PS-Bedarfs um ≥20 % ab Ausgangswert) unter Teduglutid-Behandlung



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. Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Wirkstoff: Teduglutid. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1,25/5 mg Teduglutid. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,25/5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entspr. einer Konzentration von 2,5/10 mg/ml; **Sonstige Bestandteile:** Pulver L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O; Natriumhydroxid/Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) (nur 5 mg); **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Patienten ab einem korrigierten Gestationsalter von 4 Monaten 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 fünf Jahren. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Atemwegsinfektion, 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; *G gelegentlich:* Synkope, Duodenumpolyp; *Nicht bekannt:* Überempfindlichkeit, Magenpolyp, Flüssigkeitsretention. **Verschreibungspflichtig.** Takeda Pharmaceuticals International AG, Irland. **Stand der Information:** Juni 2023