

Kurzdarmsyndrom mit Darmversagen (KDS-DV)

Erste Real-World-Daten unterstützen Einsatz von Teduglutid bei Kindern mit KDS-DV

Das Glukagon-like-Peptid-2 (GLP-2)-Analogon Teduglutid kann bei Kindern ab einem Jahr mit einem Kurzdarmsyndrom die intestinale Rehabilitation unterstützen und dazu beitragen, eine enterale Unabhängigkeit zu erreichen bzw. den Bedarf an parenteralem Support (PS)[‡] zu verringern [1]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid bei Kindern mit KDS-DV bestätigten nun auch erste Real-World-Daten: 93 % der Patienten hatten nach zwölf Monaten auf die Therapie mit Teduglutid angesprochen[#] [2].

Impressum

„Kurzdarmsyndrom mit Darmversagen (KDS-DV): Erste Real-World-Daten unterstützen Einsatz von Teduglutid bei Kindern mit KDS-DV“
Literaturarbeit

Bericht:
Monika Walter, München

Redaktion:
Andrea Krahnert

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report aus der Industrie in „Monatsschrift Kinderheilkunde“, Band 169, Heft 8, August 2021

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

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH Heidelberg Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

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

© Springer Medizin Verlag GmbH

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

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 vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Ein KDS-DV bei Kindern ist eine lebensbedrohliche komplexe Erkrankung, bei der der Körper nicht in der Lage ist, seinen Bedarf an Nährstoffen und Flüssigkeit über den Gastrointestinaltrakt zu decken. Das Kurzdarmsyndrom bei Kindern kann durch kongenitale Fehlbildungen oder durch chirurgische Eingriffe, die beispielsweise aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis oder einer Aganglionose durchgeführt wurden, begründet sein [3, 4].

Hohe Belastung für die betroffenen Familien

Zwar haben sich die Langzeitüberlebensraten der Kinder mit einem KDS-DV in den letzten Jahrzehnten verbessert [5, 6], im Vergleich zu gesunden Kindern kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch einen dauerhaften PS jedoch deutlich eingeschränkt sein: Die Kinder haben Schwierigkeiten, altersgerechte Tätigkeiten wie z. B. das Essen bestimmter Lebensmittel auszuführen bzw. Nahrung oral aufzunehmen, es gibt Probleme beim Toilettentraining, und aufgrund des häufigeren Stuhlgangs sowie von Erbrechen sind Schamgefühle bei den Eltern häufig.

Auch die psychosoziale Gesundheit der Kinder – insbesondere das Zurechtkommen im schulischen Umfeld – ist reduziert. Eltern erleben durch die Erkrankung ihres Kindes deutlichen Stress [5, 6] und beschreiben ihre Belastungen beispielsweise so: „Sie liebt es, gebadet zu werden, [...] aber aufgrund des Infektionsrisikos ist das nicht mög-

lich.“ Oder: „Statt mit ihr auf den Spielplatz zu gehen, fahre ich mit ihr in die Klinik“ [5].

Ein KDS-DV erfordert eine multidisziplinäre Versorgung zu der u. a. chirurgische Interventionen und spezielle Ernährungskonzepte gehören. Darüber hinaus steht zur Unterstützung der intestinalen Rehabilitation in der Erholungsphase das GLP-2-Analogon Teduglutid (Revestive[®]) zur Verfügung: Teduglutid kann u. a. das Wachstum der Darmschleimhaut – mit Zunahme der Darmzottenhöhe und der Darmkryptentiefe – im verbliebenen Darm fördern. Dies ergaben präklinische Studien sowie Untersuchungen bei erwachsenen KDS-Patienten. Damit kann die resorptive Kapazität des Restdarms weiter gesteigert werden [1, 7]. Teduglutid ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von einem Jahr mit Kurzdarmsyndrom.

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

Auch PS-Reduktion ist ein Therapieerfolg

Wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von Teduglutid bei pädiatrischen Patienten lieferten zwei klinische Studien:

Die zwölfwöchige offene multizentrische Phase-III-Studie schloss 42 Kinder und Jugendliche im Alter von einem bis 17 Jahren mit einem KDS-DV ein. Unter 0,05 mg/kg/Tag

[‡]parenterale Support (PS)=parenterale Ernährung (PE) und/oder intravenöse Flüssigkeitssubstitution (IVF)

[#]Therapieansprechen: Reduktion des PS-Volumens um $\geq 20\%$. In der Publikation wird von PE gesprochen, gemeint ist jedoch PS.

Abb. 1 Ansprechraten[#] pädiatrischer Patienten unter Teduglutid-Behandlung

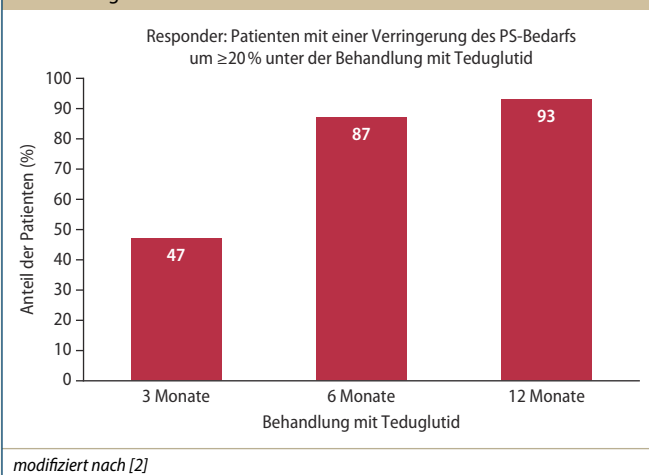
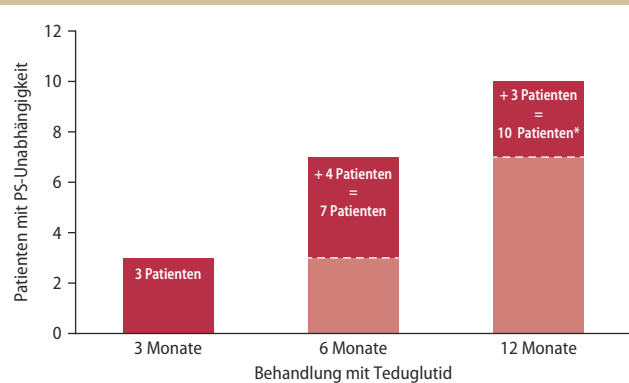


Abb. 2 Patienten, die unter der Behandlung mit Teduglutid eine Unabhängigkeit vom parenteralen Support (PS) erreicht haben



* Patient Nr. 17 (siehe auch Kasten) hatte für 11 Monate keine Teduglutid-Therapie; nach der Wiederaufnahme der Therapie erreichte er nach 3 Monaten Behandlung eine enterale Autonomie – d.h., dass insgesamt n=11 Patienten enteral autonom geworden sind

modifiziert nach [2]

Teduglutid (n=15) zeigte sich eine klinisch bedeutsame Verringerung des erforderlichen PS im Median um 25% vom Ausgangswert bis Woche zwölf [8].

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie über 24 Wochen mit 59 pädiatrischen KDS-DV-Patienten (1–17 Jahre) und Abhängigkeit vom PS er-

reichten 69% (18/26) der mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid behandelten Patienten ein klinisches Ansprechen, d.h. eine PS-Reduktion um mindestens 20% nach 24 Wochen. Außerdem nahmen das Volumen sowie der Energiegehalt der enteralen Ernährung unter Teduglutid gegenüber Baseline zu [9].

Geduld kann sich auszahlen

Beispiel aus der Praxis

Die genaue Betrachtung einzelner Patienten macht deutlich, dass es sich lohnen kann, bei der Therapie mit Teduglutid geduldig zu bleiben und gegebenenfalls einen zweiten Therapieversuch zu starten:

„Patient Nr. 17 aus Ramos et al.“:

Bei diesem Patienten wurde die Behandlung mit Teduglutid für elf Monate aufgrund einer kardialen Dekompensation bei vorbestehender Kardiomyopathie unterbrochen und danach wieder aufgenommen. Nach weiteren drei Monaten konnte damit eine Entwöhnung vom parenteralen Support erreicht werden [2].

Hohe Ansprechraten im klinischen Alltag

Eine im Jahr 2020 publizierte prospektive Beobachtungsstudie an acht spanischen Kliniken schloss 17 pädiatrische Patienten mit KDS-DV im Alter von einem bis 18 Jahren ein, die von parenteralem Support (in der Publikation wird von PE gesprochen, gemeint ist jedoch PS) abhängig waren. Sie waren in den letzten drei Monaten nicht operiert worden und hatten zu Studienbeginn keine Änderungen ihres PS. Alle Patienten wurden mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid behandelt. Zu Beginn sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten wurden u.a. ernährungsspezifische Parameter, Stuhlauscheidungen und Citrullin-Spiegel der Patienten erfasst. Zu den Wirksamkeitsparametern gehörte das Erreichen einer vollständigen Unabhängigkeit vom PS, d.h. das Erreichen einer enteralen Autonomie, sowie Veränderungen des PS-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert. Als Responder wurden Teilnehmer eingestuft, bei denen der PS-Bedarf um $\geq 20\%$ gegenüber dem Ausgangswert zurückging. Darüber hinaus wurden Sicherheit und Verträglichkeit von Teduglutid bewertet [2].

Die Auswertung der Daten demonstrierte eine sehr hohe Ansprechrate von 93% unter Teduglutid. Bis auf einen sprachen alle Patienten auf das GLP-2-Analogon an: 47% nach drei, 87% nach sechs und 93% nach zwölf Monaten (**Abb. 1**) [2]. Eine Unabhängigkeit vom PS erreichten insgesamt elf Patienten. Davon

drei Patienten nach drei Monaten, vier weitere Patienten nach sechs Monaten, weitere drei nach zwölf Monaten sowie Patient Nr. 17 (**Abb. 2 und Kasten**). Alle Patienten, die vom PS entwöhnt wurden, zeigten ein ansteigendes Wachstum dem Verlauf der pädiatrischen Perzentilenkurve folgend [2].

Unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit Teduglutid waren meist mild bis moderat in ihrer Ausprägung, mit Ausnahme von einem Fall einer Cholecystitis und einem Fall einer Flüssigkeitsüberladung (Patient Nr. 17). Es wurden keine neuen Sicherheits-signale detektiert [2].

In ihrem Fazit betonen die Autoren die positiven Ergebnisse der Behandlung mit Teduglutid im Real-World-Setting. Bei der Mehrheit der Patienten war eine vollständige Entwöhnung vom PS möglich [2].

Literatur

1. Fachinformation Revestive® 1,25 mg und 5 mg, Stand: Mai 2020
2. Ramos Boluda E et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020, 71:734–739
3. Buchmann AL, Gastroenterology 2006, 130:S5–S15
4. Leiß O, Z Gastroenterol 2005, 43:661–675
5. Sanchez E et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013, 57:330–334
6. Mutanen A et al., J Pediatr Surg 2015, 50:1854–1858
7. Tappenden KA et al., J Clin Gastroenterol 2013, 47:602–607
8. Carter B et al., J Pediatr 2017, 181:102–111.e5
9. Kocoshis SA et al., J Parenter Enteral Nutr 2020, 44:621–631

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

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-Werteinstellung). **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 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. *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