Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft

Tacrolimus in der retardierten Formulierung (MeltDose®-Technologie) zur einmal täglichen Einnahme führt zu flacheren, stabilen Wirkstoffspiegeln

Hamburg (4. Dezember 2017) - Die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation mit Tacrolimus ist heute klinischer Standard. Envarsus® ist ein Tacrolimus-Präparat, das seinen Wirkstoff durch die spezielle MeltDose®-Technologie verzögert freisetzt und so zu flacheren, stabilen Wirkstoffspiegeln im Blut führt. Dadurch können Toxizitätsrisiken durch zu hohe Wirkstoffspiegel reduziert und das Transplantatüberleben durch Vermeidung von Abstoßungen unter zu niedrigen Wirkstoffspiegeln verbessert werden. Besonders Patienten, die eine niedrige C/D-Ratio (concentration-dose-ratio) aufweisen, also zu sogenannten schnellen Metabolisierern zählen, können von Envarsus® profitieren. Aktuelle Studiendaten dazu wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Chiesi im Rahmen der 26. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft in Bonn gezeigt.

Die immunsuppressive Therapie ist heute essenzieller Bestandteil der Transplantationsmedizin – so auch bei der allogenen Nieren- und Lebertransplantation. Der Calcineurininhibitor (CNI) Tacrolimus bildet bereits seit vielen Jahren die Basis der meisten immunsuppressiven Therapieregime. Grund hierfür sind unter anderem die Ergebnisse der Meilenstein-Studie SYMPHONY, die vier medikamentöse Therapieschemata bei Patienten nach Nierentransplantation (NTx) verglich. Hierbei zeigte sich für das Niedrigdosis-Tacrolimus-Regime im Vergleich zu anderen Regimen (mit Cyclosporin in Standard- bzw. Niedrigdosierung und Niedrigdosis-Sirolimus) ein besseres Transplantatüberleben und weniger akute Abstoßungsreaktionen nach einem Jahr.1 Das zunächst signifikant bessere Abschneiden des Tacrolimus-Armes war im Langzeitverlauf nicht mehr so ausgeprägt, so Prof. Dr. med. Barbara Suwelack, Münster. Das zeige, dass das Langzeittranspantatüberleben nicht in gleichem Maße verbessert wird wie das 1-Jahres-Überleben. Grund hierfür ist vermutlich im Wesentlichen das enge therapeutische Fenster von Tacrolimus, so Prof. Suwelack. Eine mögliche Erklärung kann die geringe Resorption des Wirkstoffs und seine schlechte Bioverfügbarkeit sein, die zu Unterimmunsuppression oder auf der anderen Seite zur Toxizität führen kann – hinzu kommt eine hohe intraindividuelle Variabilität der Wirkstoffspiegel.

MeltDose®-Technologie für stabile Wirkstoffspiegel

Bei zu hohen Wirkstoffspiegeln droht Toxizität, bei zu geringen eine Transplantatabstoßung. Die in der klinischen Praxis relevantesten toxischen Nebenwirkungen, die bei einer Tacrolimus-Therapie auftreten können, sind Neurotoxizität, wie z. B.das Auftreten von Tremor2, und Nephrotoxizität, erläuterte Prof. Dr. med. Klemens Budde, Berlin. Das therapeutische Fenster von Tacrolimus liegt etwa zwischen 5 ng/ml und 15 ng/ml, so Prof. Budde. Bekannt ist zudem, dass mit einer hohen intraindividuellen Variabilität der Tacrolimus-Talspiegel ein schlechteres Langzeitüberleben assoziiert ist.3 Zwei wesentliche Faktoren, die diese intraindividuelle Variabilität reduzieren können, sind ein einmal tägliches Einnahmeschema und eine verbesserte Bioverfügbarkeit, erläuterte Prof. Budde. Diesen beiden Anforderungen wird das Tacrolimus- Präparat Envarsus® mit seiner innovativen MeltDose®-Technologie gerecht.

Beim MeltDose®-Verfahren wird der Wirkstoff zunächst geschmolzen und danach auf die Trägermoleküle aufgesprüht, was zu einer kontrollierten Agglomeration führt. Das entstandene Granulat wird dann in Tablettenform weiterverarbeitet. Das Ergebnis ist eine einmal täglich einzunehmende Tablette mit höherer Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs. Dass Envarsus® tatsächlich in der Praxis ein stabiles, flacheres pharmakokinetisches Profil aufweist, konnte unter anderem in der Phase-II-Studie ASTCOFF an stabil eingestellten NTx-Patienten gezeigt werden, die von Prograf®, einem schnell freisetzenden Tacrolimus-Präparat, auf Envarsus® bzw. Advagraf® (Tacrolimus-Formulierung mit verzögerter Freisetzung) umgestellt wurden. Es zeigte sich, dass Patienten unter Envarsus® niedrigere, zeitlich verzögerte Spitzenspiegel und geringere Fluktuationen des Wirkstoffspiegels aufwiesen.4 Dass die vorteilhafte Pharmako-kinetik von Envarsus® auch klinische Verbesserungen bewirkt, konnte in der STRATO-Studie gezeigt werden: So reduzierte eine Umstellung des Medikationsregimes von einer zweimal täglichen Tacrolimus-Formulierung auf Envarsus® bei 38 NTx-Patienten den Tremor signifikant.2

Envarsus® stellt somit eine bewährte, innovative Tacrolimus-Formulierung mit einmal täglicher Gabe dar, so Prof. Budde. Durch die höhere Bioverfügbarkeit wird der Zielwirkstoffspiegel schneller erreicht, was für den Patienten das Potenzial für bessere initiale Wirksamkeit, weniger Variabilität des Wirkstoffspiegels und weniger Dosisanpassung birgt. Die niedrigeren Spitzenspiegel, schloss Budde, bedeuten für Patienten eine Chance auf weniger Tremor und andere mit erhöhten Spitzenspiegeln einhergehende Nebenwirkungen.

C/D-Ratio – Metabolismus-Marker für individuelle Tacrolimus-Therapieregime

In der Praxis beeinflussen zahlreiche patientenindividuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Nahrungsaufnahme, Medikamenteninteraktionen und genetische Faktoren wie Cytochrom-Varianten (z. B. CYP3A4/5-Varianten) den Tacrolimus-Metabolismus. Möglichst stabile Wirkstoffspiegel sind aber für eine langfristige Therapie unerlässlich. Die sogenannte C/D-Ratio (concentration-dose-ratio) stellt laut Prof. Suwelack ein einfaches Tool zur Charakterisierung des individuellen Tacrolimus-Metabolismus dar. Die C/D-Ratio berechnet sich aus dem gemessenen Tacrolimus-Talspiegel bezogen auf die täglich verabreichte Tacrolimus-Dosis (ng/ml*1/mg). Ist dieser Wert < 1,05 handelt es sich bei dem NTx-Patienten um einen schnellen Metabolisierer, bei einem Wert ? 1,05 um einen sogenannten intermediate oder langsamen Metabolisierer. Ein schneller Tacrolimus-Metabolismus ist unter anderem mit einer schlechteren Nierenfunktion und einem höheren Risiko für Komplikationen, wie BKV-Infektionen, assoziiert.5,6 Durch die Bestimmung der C/D-Ratio, so Prof. Suwelack, kann der Tacrolimus-Metabolismus in der Praxis einfach abgeschätzt werden. Envarsus® ermöglicht insbesondere bei schnellen Metabolisierern, die ansonsten einem erhöhten Risiko für CNI-Toxizität oder BKV-Infektionen unterliegen, eine individuelle und stabile Tacrolimus-Therapie und somit potenziell eine stabile Nierenfunktion im Langzeitverlauf.

Die Chiesi Gruppe

Chiesi Farmaceutici S.p.A. ist ein internationales, privat geführtes Pharma-Unternehmen mit Hauptsitz in Parma, Italien. Chiesi widmet sich der Forschung, der Entwicklung und dem Vertrieb innovativer verschreibungspflichtiger, therapeutischer Produkte in den Bereichen Atemwegserkrankungen, Neonatologie, Transplantationsmedizin sowie Seltene Erkrankungen. Das 1935 gegründete Unternehmen beschäftigt heute über 4.800 Mitarbeiter in weltweit 26 Tochtergesellschaften und vertreibt seine Produkte in über 70 Ländern. Im Jahr 2016 konnte ein Umsatz von 1,571 Mrd. Euro erzielt werden.

Die Chiesi GmbH in Deutschland

Die Chiesi GmbH mit ihrem Sitz in Hamburg beschäftigt in Deutschland insgesamt 300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Innen-und Außendienst. Als eine der größten Vertriebsgesellschaften von Chiesi erwirtschaftete sie im Jahr 2016 einen Umsatz von insgesamt 153 Mio. Euro. Chiesi unterstützt alle an der Versorgung der Patienten Beteiligten darin, diesen ein besseres Leben zu ermöglichen und engagiert sich in der Gestaltung und Fortentwicklung des Gesundheitssystems. 2017 wurde Chiesi erneut vom TOP Employers Institute als Top Arbeitgeber ausgezeichnet.

Referenzen

1. Ekberg H et al. N Engl J Med 2007; 357: 2562-75
2. Shuker N et al. Transplant Int 2016; 29(11): 1158-67
3. Tremblay S et al. Am J Transplant 2017; 17(2): 432–442
4. Langone A et al. Clin Transplant 2015; 29: 796-805
5. Thölking G et al. PLoS One 2014; 9(10): e111128
6. Thölking G et al. Sci Rep 2016; 6: 32273

Basisinformationen

Envarsus® 0,75 mg Retardtabletten, Envarsus® 1,0 mg Retardtabletten, Envarsus® 4,0 mg Retardtabletten.
Wirkstoff: Tacrolimus. Zus.: Jede Retardtablette enthält 0,75 mg/1,0 mg/4,0 mg Tacrolimus (als Monohydrat), sonst. Best.: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Poloxamer 188, Magnesiumstearat, Weinsäure (E334), Butylhydroxytoluol (E321), Dimeticon 350.
Anw.: Prophylaxe der Transplantatabstoßung b. erwachsenen Nieren- od. Lebertransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, b. erwachsenen Patienten.
Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen einen d. Bestandteile u. sonstige Makrolide.
Nebenw.: Tacrolimus verringert die körpereigenen Abwehrmechanismen und kann die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen. Schwerwiegende Nebenw. einschließl. allergische u. anaphylaktische Reakt. können auftreten. Über gutartige u. bösartige Tumoren wurde nach Behandlung mit Envarsus berichtet. Sehr häufig: erhöhte Blutzuckerspiegel, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonz. im Blut, Schlafstörungen, Zittern, Kopfschmerzen, erhöhter Blutdruck, anormale Leberfunktionstests, Durchfall, Übelkeit, Nierenbeschwerden. Häufig: geringere Anzahl v. Blutkörperchen, erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränd. der Anzahl roter Blutkörperchen, verringerte Konz. v. Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium od. Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberlastung, erhöhte Harnsäure- od. Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, erhöhte Blutsäurewerte, andere Veränderungen der Blutsalze, Angsterscheinungen, Verwirrtheit u. Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, psychiatrische Erkrankungen, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Kribbeln u. Taubheitsgefühl (manchmal schmerzhaft) in Händen u. Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen, Ohrensausen, verringerte Durchblutung d. Herzgefäße, beschleunigte Herzfrequenz, Blutungen, teilweiser od. vollständiger Verschluss v. Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck, Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome, Magenprobleme wie Entzündung od. Geschwüre in Verb. mit Bauchschmerzen od. Durchfall, Magenblutung, Entzündung od. Geschwür im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerz, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, weiche Stühle, Erkrankungen d. Gallenwege, Gelbfärbung d. Haut infolge v. Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes u. Leberentzündungen, Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, verstärktes Schwitzen, Gelenkschmerzen, Schmerzen in Gliedmaßen u. Rücken, Muskelkrämpfe, beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes od. schmerzhaftes Harnlassen, allg. Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung im Körper, Schmerzen u. Beschwerden, erhöhte Blutspiegel d. alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden, unzureichende Funktion des transplantierten Organs. Gelegentlich: Veränderungen d. Blutgerinnung, Verringerung d. Anzahl aller Blutkörperchen, Dehydrierung, Unfähigkeit zu urinieren, auffällige Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verringerte Eiweiß- od. Zuckerwerte, erhöhte Phosphatspiegel, Erhöhung d. Lactatdehydrogenasekonz., Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Gehirnerkrankungen, Sprachstörungen, Gedächtnisprobleme, Linsentrübung, vermindertes Hörvermögen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Herzleistung, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, abnormale Herz- u. Pulsfrequenz, Blutgerinnsel in Arm- od. Beinvene, Schock, Atembeschwerden, Erkrankungen d. Atemwege, Asthma, Darmverschluss, erhöhte Blutamylasewerte, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung, Hautentzündungen, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung, Gelenkerkrankungen, Menstruationsschmerz u. abnorme Regelblutungen, Multiorganversagen, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme u. Kälte, Druckgefühl auf der Brust, Zittrigkeit od. Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust. Selten: geringfügige Blutungen in Ihrer Haut durch Blutgerinnsel, erhöhte Muskelsteifigkeit, Blindheit, Taubheit, Flüssigkeitsansammlung um das Herz, akute Atemlosigkeit, Zystenbildung in der Bauchspeicheldrüse, Durchblutungsstörungen in d. Leber, schwere Erkrankung mit Blasenbildung (Haut, Mund, Augen, Geschlechtsorgane), verstärkter Haarwuchs, Durst, Stürzen, Beklemmung im Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre. Sehr selten: Muskelschwäche, abnorme Befunde b. Ultraschalluntersuchungen des Herzens, Leberversagen, schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin, Zunahme des Fettgewebes. Häufigkeit nicht bekannt: Fälle v. Erythroblastopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie.
Verschreibungspflichtig. Stand: Juli 2015. Chiesi GmbH, Hamburg

Quelle: Chiesi, 04.12.2017 (tB).

Phoca PDF