

09.09.2013 - 08:01 Uhr

Neue Daten liefern wertvolle Hinweise zur Prophylaxe gegen Organabstoßung und Pilzinfektion bei Lebertransplantatpatienten

England (ots/PRNewswire) -

Spätes Nierenversagen ist bei Lebertransplantatpatienten eine signifikante Ursache für Morbidität und wird mit vorzeitiger Mortalität in Verbindung gebracht[1],[2],[3]

Invasive Pilzinfektionen betreffen 8,4 %-17,7 % aller Lebertransplantatpatienten und werden mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert[4],[5],[6],[7]

Auf dem 16. Kongress der European Society for Organ Transplantation (ESOT) präsentierte neue Daten zeigen, dass bei Lebertransplantatpatienten die Einleitung einer Behandlung mit ADVAGRAF(TM) Retard-Kapseln (Tacrolimus) unmittelbar nach der Transplantation mit einer Dosis 25 % unter der empfohlenen Höchstmenge,[8] in Kombination mit Basiliximab, zu signifikant besserer Nierenfunktion und geringerer Inzidenz von akuter Organabstoßung führt als die Behandlung mit der Standarddosis von ADVAGRAF.[9] Im Übrigen bietet die Verzögerung der Verabreichung von ADVAGRAF nach Transplantation keine zusätzlichen Vorteile für die Nierenfunktion.[9]

In einer separaten und grössten derartigen Untersuchung wurde festgestellt, dass MYCAMINE(TM) (Micafungin) bei der Vorbeugung gegen Pilzinfektionen bei Lebertransplantatpatienten dem Pflegestandard nicht unterlegen ist und ein ähnliches Sicherheitsprofil aufweist.[10]

Resultate der Studie DIAMOND (ADVAGRAF studied In combinAtion with MycOphenolate mofetil aND basiliximab in liver transplantation) zeigen, dass eine Anfangsdosis von Retard-Tacrolimus (0,15-0,175 mg/kg/Tag) plus MMF und Induktionstherapie (ohne Steroid-Erhaltungsbehandlung) zu besserer Nierenfunktion und signifikant niedrigerer Inzidenz von akuter Abstoßung in einem Zeitraum von 24 Wochen führte als andere Behandlungsregime; Tacrolimus (Anfangsdosis: 0,2 mg/kg/Tag) gegenüber Tacrolimus (0,2 mg/kg/Tag verzögert bis Tag 5) plus Basiliximab.[9]

"Diese Daten bieten neue Einsichten und Denkanstösse für die immunsuppressive Behandlung in der unmittelbar postoperativen Phase," kommentierte Dr. Ayad Abdulahad, Leitender Vizepräsident für medizinische Angelegenheiten und die Gesundheitswirtschaft bei Astellas Pharma Europe Ltd. "Die Nierenfunktion ist ein wichtiger Indikator für den langfristigen Transplantationserfolg. Die DIAMOND-Studie suggeriert, dass das Risiko einer Abstoßung ausgeglichen und gleichzeitig das Risiko einer Nierenschädigung minimiert sowie potenziell das Risiko langfristiger Komplikationen reduziert werden kann. Die Studie zeigt, dass geringer dosiertes Tacrolimus, verabreicht unmittelbar nach Transplantation, die potenziellen Vorteile eines immunsuppressiven Regimes bietet, nämlich Minimierung des Risikos einer Transplantatabstoßung bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ohne Steroid-Erhaltungsbehandlung."

Infektionen gehören zu den schweren Komplikationen nach Transplantation, und die Häufigkeit von Infektionen nach Lebertransplantation ist höher als bei anderen Organtransplantationen.[4] Zwischen 8,4 % und 17,7 % aller Lebertransplantatpatienten können von Pilzinfektionen betroffen werden, die mit Organabstoßung, erhöhter Mortalität und längerem Verbleiben auf der Intensivstation in Verbindung gebracht werden.[4],[5],[6],[7]

In der TENPIN-Studie (Liver Transplant European Study Into the Prevention of Fungal INfection), der ersten randomisierten kontrollierten Erprobung eines Echinocandins in diesem Zusammenhang und grössten derartigen Studie, erwies sich Micafungin in der Vorbeugung gegen invasive Pilzinfektionen bei Lebertransplantatpatienten als mindestens genauso wirksam wie der einrichtungsspezifische Pflegestandard (Fluconazol, Liposom-Amphotericin B oder Caspofungin). Aktuell empfehlen die Richtlinien Fluconazol oder Liposom-Amphotericin B zur Vorbeugung gegen invasive Kandidose bei Lebertransplantationen,[11] und entweder Lipidformulierungen von Amphotericin B oder ein Echinocandin zur Vorbeugung gegen invasive Aspergillose.[12] Daneben ähnelte das Sicherheitsprofil von Micafungin für Leber und Niere dem des Pflegestandards der Studie.[10]

Die TENPIN-Studie wurde an 340 Lebertransplantatpatienten mit hohem Risiko für Pilzinfektion durchgeführt, die randomisiert mit Micafungin 100 mg (2 mg/kg bei Patienten less than or equal to 40 kg) einmal täglich (n=173) oder gemäss dem einrichtungsspezifischen Pflegestandard (Fluconazol 200-400 mg; Liposom-Amphotericin B 1-3 mg/kg/Tag oder Caspofungin 70 mg anfänglich, 50 mg Erhaltung) einmal pro Tag (n=172) behandelt wurden. Am Behandlungsende waren 98,6 % der Micafungin-Patienten in der per Protokoll behandelten Population (n=140) frei von invasiven Pilzinfektionen und benötigten keine weiteren Antimykotika, verglichen mit 99,3 % der Pflegestandard-Patienten (n=137).[10]

"Die in dieser Studie beobachtete geringe Inzidenz invasiver Pilzinfektionen ist ein deutliches Indiz für den Wert einer prophylaktischen antifungalen Behandlung bei hoch gefährdeten Lebertransplantatpatienten," kommentierte Professor Saliba, ausserordentlicher Professor für Hepatologie und Gastroenterologie, Hôpital Paul Brousse Villejuif, Frankreich. "Angesichts der Nachteile der aktuell empfohlenen Behandlungen, was das Risiko von Resistenzen und Wechselwirkungen betrifft, erscheint Micafungin als eine begrüssenswerte und dringend benötigte zusätzliche Behandlungsoption."

Informationen zu ADVAGRAF(TM) und Tacrolimus

Tacrolimus ist ein wichtiges Immunsuppressivum zur Vorbeugung gegen Allotransplantatabstossung nach Organtransplantation. Es ist weltweit als zweimal pro Tag einzunehmende Formulierung (PROGRAF(TM)) und als Retard-Formulierung (ADVAGRAF(TM)) erhältlich, welche die bequemere einmal tägliche Dosierung erlaubt und eine gleichmässige Tacrolimus-Wirkung gewährleistet. Der Tacrolimus-Spiegel muss sorgfältig kontrolliert werden, damit genügend Tacrolimus vorhanden ist, um der Allotransplantatabstossung entgegenzuwirken, während zu hohe Spiegel das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöhen. Die Retard-Formulierung von ADVAGRAF verteilt Tacrolimus zur Absorption über einen grösseren Teil des Gastrointestinaltrakts. Diese andersartige Abgabeprofil reduziert potenziell die Variabilität der Tacrolimus-Wirkung und erhält ein konsistentes Zielniveau aufrecht, sodass Dosierungsanpassungen reduziert werden, während die einmalige Einnahme am Morgen der Einnahmetreue entgegen kommt.[8],[13] Jüngste Daten zeigen, dass diese Eigenschaften von ADVAGRAF die klinischen Resultate günstig beeinflussen können.[14]

Informationen zu DIAMOND

DIAMOND ist eine multizentrische, randomisierte Studie an 901 Patienten, in der die Nierenfunktion nach Behandlung mit ADVAGRAF Retard-Kapseln (Tacrolimus) untersucht werden sollte. Die Patienten erhielten entweder Tacrolimus in Retard-Form (0,15-0,75 mg/kg/Tag) und Induktionstherapie mit Basiliximab, Tacrolimus (Anfangsdosis: 0,2 mg/kg/Tag) oder Tacrolimus (0,2 mg/kg/Tag verzögert bis Tag 5) plus Basiliximab.[9] Alle Patienten erhielten MMF, Steroid-Erhaltungsbehandlung wurde nicht angewendet.

In der Studie hatten die Patienten mit der geringeren Tacrolimus-Dosis (0,15-0,175 mg/kg/Tag) plus MMF und Induktionstherapie (ohne Steroid-Erhaltungsbehandlung) einen höheren EGFR als die mit Tacrolimus (0,2 mg/kg/Tag) behandelten Patienten und gegenüber Tacrolimus (0,2 mg/kg/Tag verzögert bis Tag 5) plus Basiliximab (76,4 gegenüber 67,4 gegenüber 73,3 ml/min/1,73 m²). Die Patienten mit dem geringer dosierten Tacrolimus-Regime hatten ausserdem signifikant bessere Werte bei der Abstossungsfreiheit als bei den anderen Regimen (85,7 % gegenüber 79,9 % gegenüber 79,6 %). Die Komplikationen waren bei allen Behandlungsregimen vergleichbar.[9]

Informationen zu MYCAMINE

Mycamine ist ein Antimykotikum der Echinocandin-Klasse.[15] In Europa sind seine Indikationen für Erwachsene, Jugendliche ab 16 Jahren und ältere Patienten wie folgt: Behandlung von invasiver Kandidose, Behandlung von ösophagealer Kandidose bei Patienten, die nicht für intravenöse Therapie in Frage kommen, und Prophylaxe gegen Candida-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation unterziehen, oder Patienten, bei denen Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl <500 Zellen/mul) für 10 oder mehr Tage zu erwarten ist.[15]

Für Kinder (einschliesslich Neugeborene) und Jugendliche unter 16 Jahren ist Micafungin wie folgt indiziert: Behandlung von invasiver Kandidose und Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation unterziehen, oder Patienten, bei denen Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl 500 Zellen/mul) für 10 oder mehr Tage zu erwarten ist.[15]

Informationen zu TENPIN

TENPIN ist eine offene, randomisierte, multizentrische Erprobung an 345 Lebertransplantatpatienten. In der Studie sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Micafungin im Vergleich mit dem einrichtungsspezifischen Pflegestandard in der Prophylaxe für Lebertransplantatpatienten mit hohem Risiko einer invasiven Pilzkrankung untersucht werden. Nach der Transplantation wurden die Patienten randomisiert Micafungin iv.100 mg einmal täglich (n=173) oder dem Pflegestandard der Einrichtung (Fluconazol 200-400 mg einmal täglich oder Liposom-Amphotericin B 1-3 mg/kg/Tag oder Caspofungin 70 mg anfänglich, 50 mg Erhaltung einmal täglich; n=172) zugewiesen.[10]

Am Ende der Prophylaxe (Behandlungsdauer im Mittel 17 Tage) war der klinische Erfolg bei Micafungin 98,6 % (n=140) und bei Pflegestandard 99,3% (n=137) in der per Protokoll behandelten Population (primärer Wirksamkeitseindpunkt). In der vollständig analysierten Population war der klinische Erfolg 96,5 % bei Micafungin (n=172) und 93,6 % bei Pflegestandard (n=172). Die Häufigkeit von Medikament-Komplikationen bei Micafungin und Pflegestandard war 11,6 % bzw. 16,3 %, was in 6,4 % bzw. 11,6 % der Fälle zum Behandlungsabbruch führte. Die Leber- und Nierenfunktion war bei allen Gruppen ähnlich. [10]

Informationen zu Astellas Pharma Europe Ltd.

Die in Grossbritannien ansässige Astellas Pharma Europe Ltd. ist die europäische Zentrale von Astellas Pharma Inc in Tokio. Astellas ist ein Pharmaunternehmen, das sich der Verbesserung der Gesundheit von Menschen rund um die Welt durch innovative, zuverlässige Pharmazeutika widmet. Das Unternehmen will durch hervorragende F&E, geschicktes Marketing und weiteres Wachstum seine Präsenz auf dem pharmazeutischen Weltmarkt ausbauen. Astellas Pharma Europe Ltd. ist für 21 Vertretungen in Europa, dem Nahen Osten und Afrika, einen F&E-Standort und drei Produktionsanlagen zuständig. In den genannten Regionen arbeiten etwa 4300 Menschen für das Unternehmen. Für nähere Informationen zu Astellas Pharma Europe Ltd. besuchen Sie bitte <http://www.astellas.eu>.

Literatur

1. Cohen AJ, et al. Chronic Renal Dysfunction Late After Liver Transplantation. Liver Transpl. 2002 Vol 8, No 10 (October): pp 916-921.
2. Fisher NC, et al. Chronic Renal Failure Following Liver Transplantation. Transplantation. 1998; 66:59-66.

3. Ojo AO, et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *N Engl J Med.* 2003; 349:931-40.
4. Vera A, et al. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis.* 2011 Dec;13(6):608-15. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00640.x.
5. Zhou T, et al. Invasive fungal infection after liver transplantation: risk factors and significance of immune cell function monitoring. *J Dig Dis.* 2011 Dec;12(6):467-75. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00542.x.
6. Pacholczyk M, et al. Invasive fungal infections following liver transplantation - risk factors, incidence and outcome. *Ann Transplant.* 2011 Jul-Sep;16(3):14-6.
7. Raghuram A, et al. Invasive fungal infections following liver transplantation: incidence, risk factors, survival, and impact of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* (2003-2007). *Liver Transpl.* 2012 Sep;18(9):1100-9. doi: 10.1002/lt.23467.
8. European Public Assessment Report (EPAR). Advagraf. Verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000712/WC500022235.pdf. Zuletzt im August 2013 abgerufen.
9. Truncka P et al. Preserving Renal Function with Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression in De Novo Liver Transplantation: Initial Results from the DIAMOND Study. 16. Kongress der European Society for Organ Transplantation; Wien, Österreich, 8.-11. September 2013. [Abstrakt Nr: LB02].
10. Saliba F, et al. Micafungin as Antifungal Prophylaxis in High-Risk Liver Transplantation: Randomised Multicentre Trial. 16. Kongress der European Society for Organ Transplantation; Wien, Österreich, 8.-11. September 2013. [Abstrakt Nr: P217].
11. Pappas PG et al. Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161-89.
12. Singh N et al. Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transpl.* 2009;9(4):S180-S191.
13. Abrams et al. Role of tacrolimus prolonged release in the prevention of allograft rejection. *Transpl Research and Risk Management*, 2010:2 65-70.
14. Valente G, et al. Conversion From Twice-Daily to Once-Daily Tacrolimus in Stable Liver Transplant Patients: Effectiveness in a Real-World Setting. *Transplantation Proceedings*, 45, 1273-1275 (2013).
15. Mycamine Summary of Product Characteristics. Verfügbar unter <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20997/SPC/Mycamine+50mg+and+100mg+powder+for+solution+for+infusion/#INDICATIONS>. Zuletzt im August 2013 abgerufen.

Kontakt:

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an: Donna Wright, Ruder Finn, dwright@ruderfinn.co.uk, Tel: +44(0)207-438-3085;
Mindy Dooa, Astellas Pharma Europe Ltd, Mindy.dooa@astellas.com, Tel: +44(0)7826-912-339

Diese Meldung kann unter <https://www.presseportal.ch/de/pm/100010016/100743478> abgerufen werden.