



Med Uni  
Graz

*Pioneering Minds*

## DER VERDAUUNGSTRAKT BEI CF

Univ. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner

Medizinische Universität Graz

# Interessenskonflikte

- ▶ In Bezug auf diesen Vortrag: Keine finanziellen Interessenskonflikte

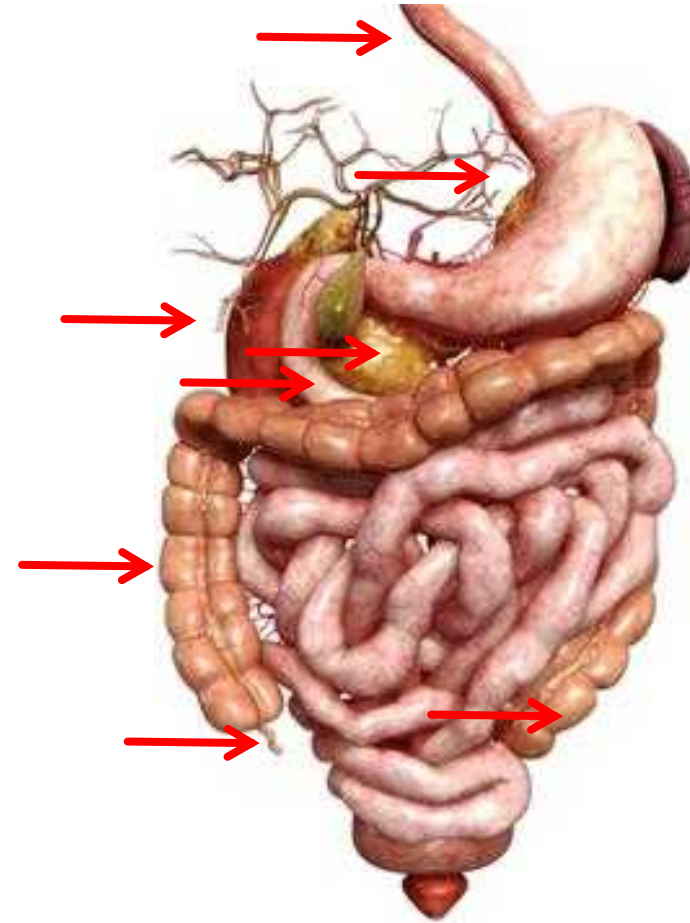


# CF und der Verdauungstrakt

- ▶ 60% der Kinder und 36% der Erwachsenen mit CF haben „Bauch“-Beschwerden
  - ▶ Beginn früh im Verlauf
  - ▶ verminderte Lebensqualität
- ▶ Durch die hocheffektiven CFTR Modulatoren verbessert/normalisiert sich die Lebenserwartung
  - ▶ Praktisch alle Betroffenen werde erwachsen und „Erwachsenen“- Erkrankungen des Verdauungstrakts werden relevant
  - ▶ „Bauch“-Symptome werden nicht immer besser

# Gastrointestinale Probleme bei CF

- ▶ Gastroösophagealer Reflux
- ▶ Pankreasinsuffizienz
- ▶ Fibrosierende Colonopathie
- ▶ DIOS (distales intestinales Obstruktionssyndrom)
- ▶ Obstipation
- ▶ Appendix-Mukozele
- ▶ Lebererkrankungen
- ▶ Kolonkarzinom
- ▶ Veränderungen des Darmmikrobioms („Darmflora“)



# Gastroösophageale Refluxerkrankung - „Sodbrennen“

- ▶ 40-50% der erwachsenen CF Betroffenen
- ▶ Problem: Verschlechterung der Lungenfunktion



- ▶ Ursachen
  - ▶ Muskulatur der Speiseröhre
  - ▶ Medikamente
  - ▶ Diät (Fett+Zucker)
  - ▶ Lagebedingt (Physiotherapie)
- ▶ Therapie
  - ▶ nicht-medikamentös
    - ▶ Lebensstil, Kopfende des Bettes erhöhen
  - ▶ medikamentös
    - ▶ PPI, H2 Blocker, SH-Protektoren (Alginat, Sucralfat)

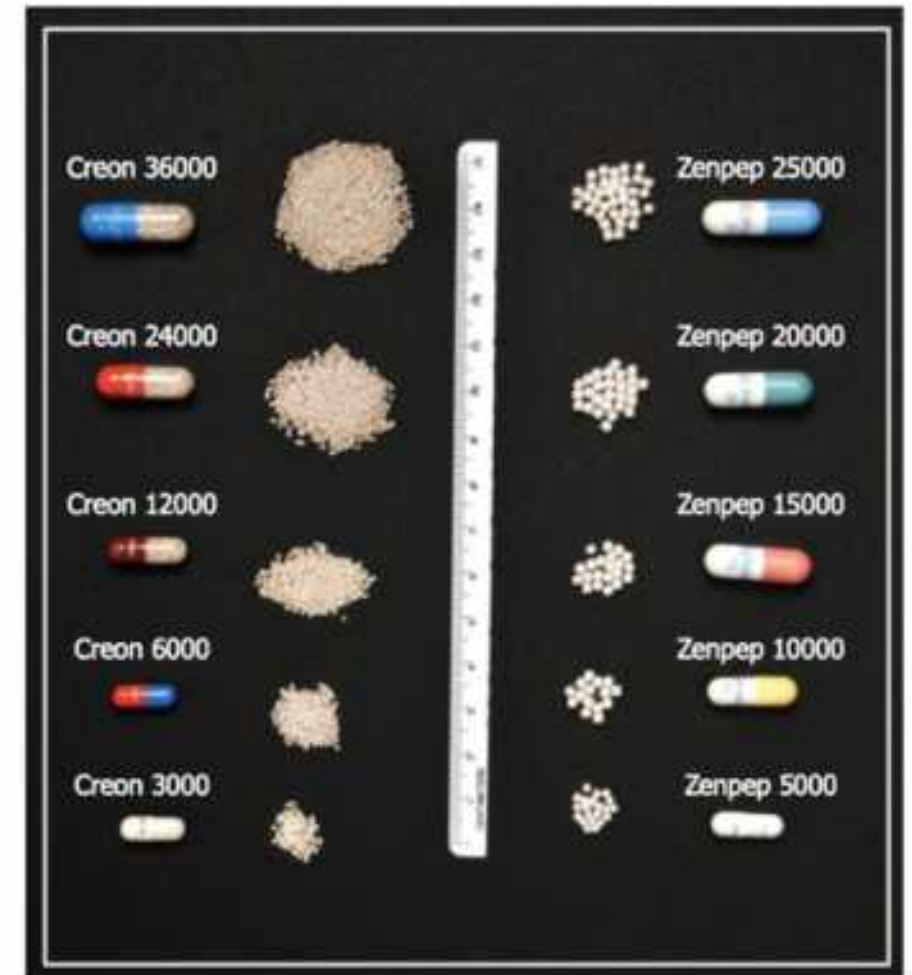
# Exokrine Pankreasinsuffizienz

- ▶ 85-88% der Pat. mit CF sind pankreasinsuffizient (bei Geburt 60%)
- ▶ Aufnahme von Nährstoffen und Vitaminen eingeschränkt
  - ▶ Symptome: Blähungen, Durchfall
  - ▶ Sarkopenie
  - ▶ Osteoporose
- ▶ Diagnose: Elastase im Stuhl
- ▶ Korrekte Bestimmung:
  - ▶ 3 unterschiedliche Stuhlproben
  - ▶ Stuhl darf nicht flüssig/wässrig sein



# Therapie

- ▶ Pankreasenzym-Substitution (bei uns verfügbar: Kreon®)
- ▶ Rauchen und Alkohol vermeiden
- ▶ zusätzliche Vitaminzufuhr - vor allem fettlösliche Vitamine (ADEK)
- ▶ „Verfügbarkeitsprobleme“ sind meist nur „Verteilungsprobleme“ aus ökonomischen Überlegungen
- ▶ Bei folgendem Großhändler bis dato (fast) immer Verfügbarkeit
  - ▶ Viatris Austria GmbH
  - ▶ [Viatris.com](http://Viatris.com)
  - ▶ [verkauf.at@viatris.com](mailto:verkauf.at@viatris.com)



# Anwendung Pankreasenzyme

- ▶ Start: 2000 Einheiten Lipase/g Nahrungsfett
  - ▶ steigern bis Symptome gebessert sind - 4000-7000 Einheiten Lipase/g Nahrungsfett
  - ▶ genau rechnen!
- ▶ Mehrere kleinere Mahlzeiten
- ▶ Enzyme beim ersten Bissen der Mahlzeit, eventuell ein Teil der Dosis während oder unmittelbar nach Mahlzeit
- ▶ Lipase funktioniert nur bei neutralem pH
  - ▶ PPI oder H2 Blocker
  - ▶ Bikarbonat (zB Samarin® aus dem Supermarkt)
- ▶ Überdosis? Gibt es praktisch gesehen nicht
  - ▶ 15.000 - 20.000 Einheiten pro kg Körpergewicht und Tag
  - ▶ zB 60 kg = 900.000 - 1.200.000 Einheiten Lipase pro Tag = 36-48 Kapseln mit 25.000 IE

# Rechenbeispiel



# Rechenbeispiel

- ▶ 1 Riegel hat 21 Gramm
- ▶ 11 Gramm davon sind Fett (!)
- ▶ Wieviel Kreon nehmen Sie bzw Ihr Kind/Ihre Patient\*in dazu?



# Hilfe beim Berechnen?

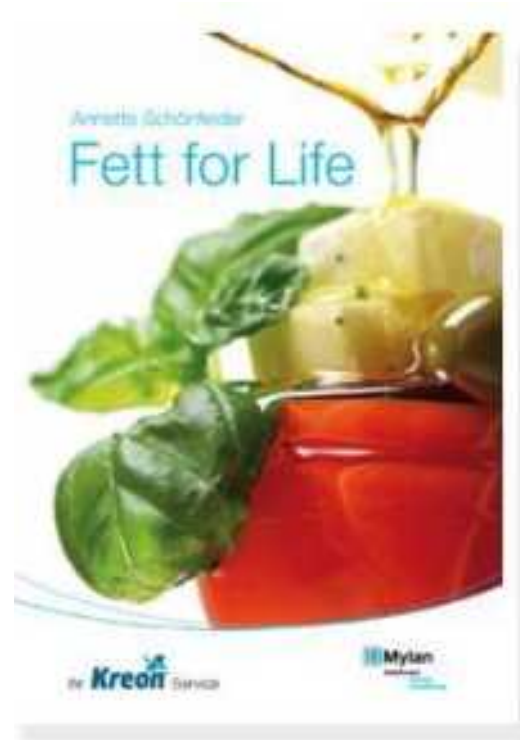
► <https://fddb.info>

+



Berechnen

Nachschauen

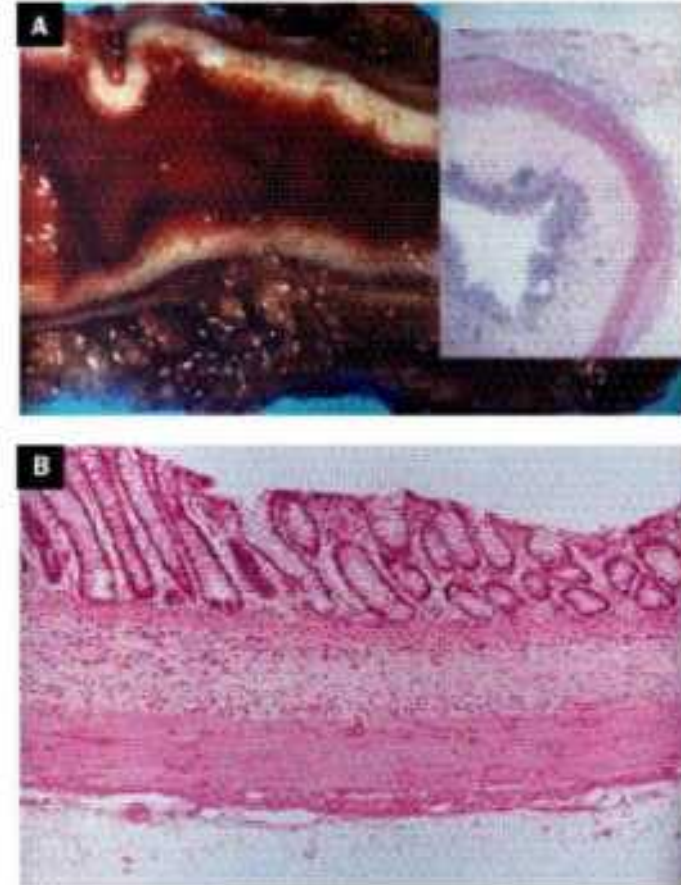


Listen mit "Lieblingessen"



# Fibrosierende Colonopathie

- ▶ Dickdarm: Entzündung - Vernarbung - Verengung
- ▶ Bauchschmerzen, Verstopfung, Blutungen
- ▶ wurde mit hochdosierten Pankreasenzympräparaten in Verbindung gebracht
- ▶ Es gibt Diskussionen über die Existenz des Krankheitsbildes!







# Alternativen?

- ▶ „pflanzliche/vegane“ Enzyme
  - ▶ aus Pilzen oder Bakterien
  - ▶ „vegane“ Präparate aus Früchten
- ▶ bisher keine wirksamen Präparate verfügbar
- ▶ Nortase® kann aus Deutschland bezogen werden
  - ▶ Achtung: Dosisberechnung - sehr große Mengen notwendig



# Vitaminsubstitution

- ▶ **Notwendig**
  - ▶ Standardpräparat: Dekas plus Weichkapseln 1-0-0
  - ▶ Mit einer fetthältigen Mahlzeit + Kreon®
- ▶ Kontrolle Vit D, Vit A+E und Gerinnung 1x pro Jahr
- ▶ Achtung: Einleitung Modulatoren - oft deutlich bessere Resorption der Vitamine, Hypervitaminosen!
- ▶ Absetzen von zusätzlichen Präparaten wie Etocovit, Elevit, K-Vit, zusätzlichen Vit D Präparaten

Product		 DEKAs Plus softgels	 DEKAs Plus chewables	 DEKAs Essential capsules	 DEKAs Plus liquid	
One pack contains		60 softgels	60 chewables	60 capsules	60 ml liquid	
		1 softgel	1 chewable	1 capsule	1 ml	2ml
Vitamin A as retinyl palmitate	IU (µg RE)*	1500 (450)	1500 (450)	500 (150)	750 (225)	1500 (450)
Vitamin A as β-carotene	IU (mg RE)*	16667 (5)	16667 (5)	1500 (0,45)	5001 (1,5)	10002 (3)
Vitamin D <sub>3</sub>	IU (µg)	3000 (75)	2000 (50)	2000 (50)	750 (18,8)	1500 (37,5)
Vitamin E	IU (mg)	150 (101)	100 (67,2)	150 (101)	50 (33,6)	100 (67,2)
Vitamin K <sub>1</sub>	µg	1000	1000	1000	500	1000
Thiamin (B <sub>1</sub> )	mg	1,5	1,5		0,6	1,2
Riboflavin (B <sub>2</sub> )	mg	1,7	1,7		0,6	1,2
Niacin	mg	10	10		6	12
Vitamin B <sub>6</sub>	mg	1,9	1,9		0,6	1,2
Folic acid	µg	200	200		-	
Vitamin B <sub>12</sub>	µg	12	12		-	
Vitamin C	mg	75	75		45	90
Biotin	µg	100	100		15	30
Pantothenic Acid	mg	12	12		3	6
Zinc	mg	10	10		5	10
Selenium	µg	75	75		10	20
Co-enzyme Q <sub>10</sub>	mg	10	10		2	4

\* RE = all trans retinol equivalent. β-carotene is a precursor to vitamin A, and is converted by the body to vitamin A as needed.

# Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS)

- ▶ „Mekoniumileus nach dem Neugeborenenalter“
  - ▶ bis zu 50% der Erwachsenen mit CF
  - ▶ Kann in jedem Alter auftreten
  - ▶ kann mehr als 1x auftreten
- ▶ Symptome
  - ▶ krampfartige Bauchschmerzen
  - ▶ Verstopfung
  - ▶ Aufgetriebener Bauch - tastbare „Stuhlwalze“ im rechten Unterbauch



- ▶ Ursache (vermutlich)
  - ▶ Transport von Stuhl funktioniert nicht richtig
  - ▶ oft bei Unterdosierung von Pankreasenzymen
  - ▶ „Gefühlt“ seit Verfügbarkeit der CFTR Modulatoren kaum mehr gesehen

(Fettberg in der Kanalisation von London)

# Therapie des DIOS

- ▶ Flüssigkeitshaushalt ausgleichen
  - i.v. Hydrierung
- ▶ forcierte Stuhlsorge (Molaxole® - 6-8 Beutel, Gastrograffin®)
- ▶ Einlauf
- ▶ keine morphiumhaltigen Schmerzmittel
- ▶ Operation nur sehr selten notwendig

- ▶ Vorbeugung
  - ▶ regelmäßige Stuhlsorge
  - ▶ ausreichend Salz und Flüssigkeit
  - ▶ Pankreasenzym-Dosis optimieren



# Obstipation - Verstopfung



- ▶ 25-50% der CF Patient\*innen
  - ▶ Häufige Ursache für Bauchschmerzen und Blähungen
  - ▶ Mechanismen ähnlich wie bei DIOS
  - ▶ Unterscheidung schwierig - zeitlicher Verlauf (kein akutes Krankheitsbild)
  - ▶ hängt nicht mit der Dosis von Pankreasenzymen zusammen
  - ▶ auch bei CF Patient\*innen mit funktionierender Bauchspeicheldrüse
- ▶ Therapie: Wie jede Obstipation
    - ▶ regelmäßige Stuhlsorge zB mit Molaxole®
    - ▶ ausreichend Flüssigkeit und Salz
    - ▶ Bewegung

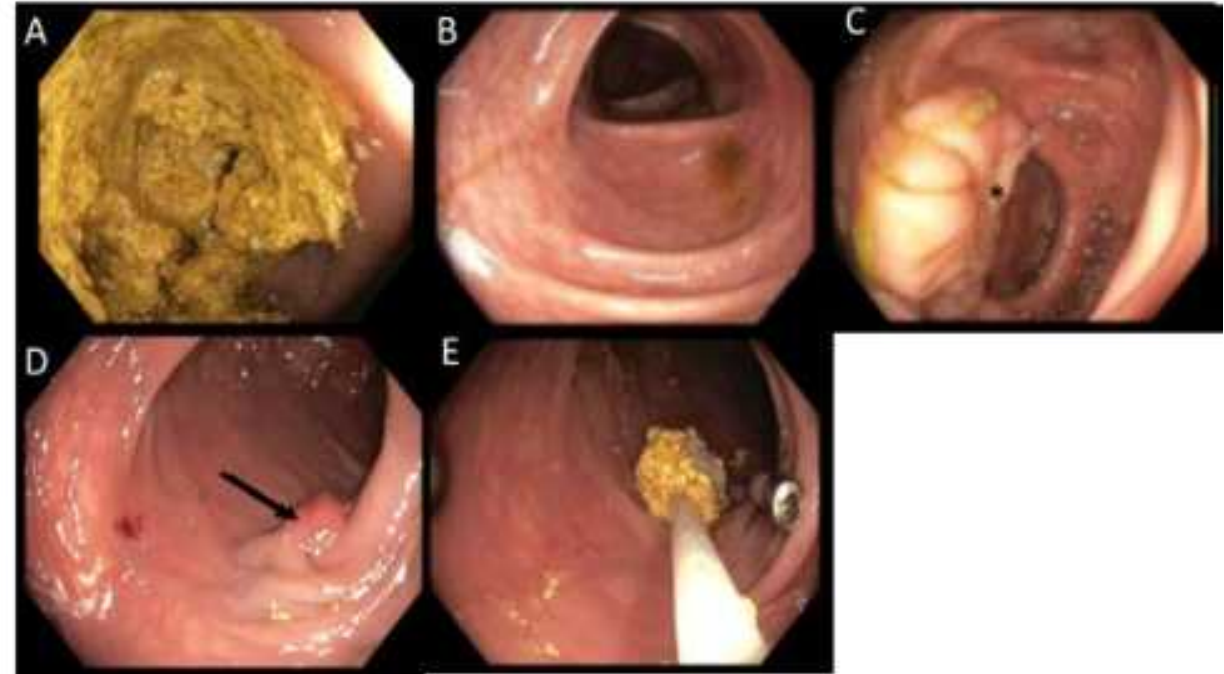
# Appendix - „Blinddarm“

- ▶ seltener als in der Allgemeinbevölkerung
- ▶ Diagnose schwierig
  - ▶ oft untypische Beschwerden
  - ▶ mit DIOS verwechselt
- ▶ Besonderer Befund: Appendixmukozele
  - ▶ kann asymptomatischer Zufallsbefund sein



# Erhöhtes Darmkrebsrisiko

- ▶ Insbesondere nach Lungentransplantation
- ▶ Erhöhtes Risiko für Polypen schon ab dem 35. Lebensjahr (Vorsorgekoloskopie!)
- ▶ Problem: Entleerung - am besten über 2 Tage (am 1. Tag kann noch leichte Kost gegessen werden)



# Lebererkrankungen

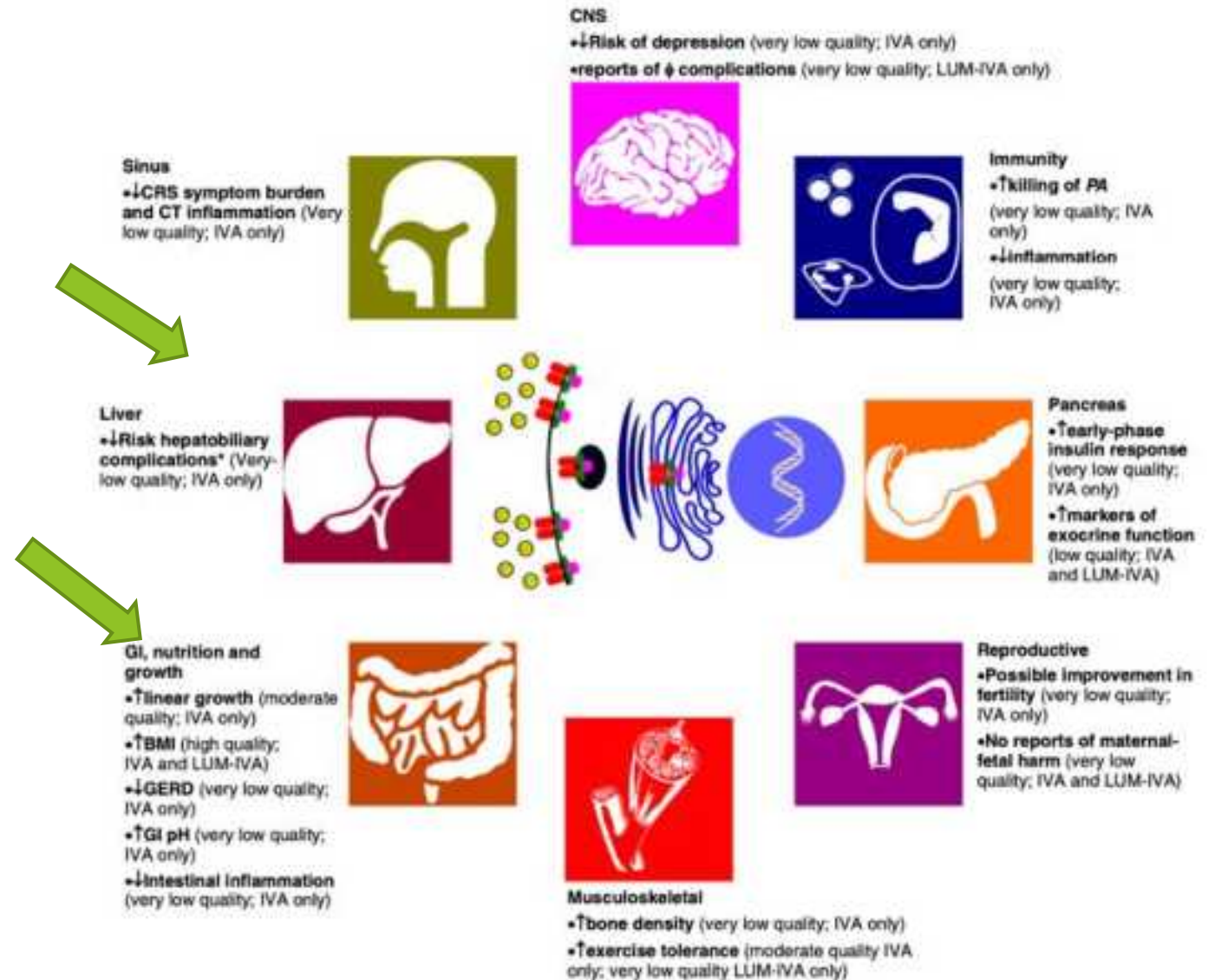
- ▶ Auch die Gallengangszellen sind vom CFTR Gendefekt betroffen
- ▶ Fettleber, sekundär sklerosierende Cholangitis, Zirrhose
- ▶ Besonders hohes Risiko bei bestimmten genetischen Konstellationen (SERPINA1 Z-Allel)
- ▶ Therapie
  - ▶ Ernährungszustand optimieren
  - ▶ Ursodeoxycholsäure (Ursofalk®) - wenig Evidenz für klinischen Benefit, „Laborwertkosmetik“?
  - ▶ Andere leberschädigende Substanzen vermeiden
  - ▶ Impfungen, um andere Lebererkrankungen zu vermeiden
  - ▶ Surveillance, um Komplikationen zu vermeiden
  - ▶ In manchen Fällen Lebertransplantation



(Staufer, Int J Mol Sci 2014, Bartlett, JAMA 2009)

# CFTR Modulatoren

- ▶ Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)
  - ▶ Hocheffektive Kombination aus Chloridkanal-Korrektor und Verstärker
  - ▶ Bei ca 90% aller Mutationen wirksam/möglich
  - ▶ Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor wird ca Mitte 2026 kommen (nur 1x am Tag)
- ▶ Verbesserung von Lungenfunktion, Überleben, GI Funktion
  - ▶ Gewichtszunahme - vor allem Fettmasse
- ▶ Leber
  - ▶ Verbesserung der Lebererkrankung - deutlich weniger Komplikationen
  - ▶ Selten, aber möglich: Leberschädigung durch die Medikament: Dosisreduktion oder Absetzen



# Verdauungsbeschwerden unter CFTR-Modulatoren

- ▶ Phase 2 Studien: ca 12% (Plazebo 7%)
- ▶ Durchfall, Blähungen, Stuhlnunregelmäßigkeiten
- ▶ Eigene Beobachtungen
  - ▶ Wenn Kreondosis suboptimal
  - ▶ Treten auch bei Pancreas-suffizienten Patient\*innen auf
  - ▶ Noch keine Literatur zu Management - eigene Erfahrungen
    - ▶ Kreondosis optimieren vor Start
    - ▶ Dosisreduktion unter Monitoring der Schweiß-Chloridsekretion
    - ▶ Rolle von Probiotika
- ▶ Neue Daten: vorbestehende GI Symptome bessern sich kaum/nicht durch ETI Therapie

# Was ist das Mikrobiom?

- ▶ Gesamtheit aller Mikroorganismen, die ein bestimmtes Habitat (=Lebensraum) besiedeln



# 10 FAKTEN ZUM MIKROBIOM

## NEBENWIRKUNG

4

Jedes 4. Medikament belastet die Darm-Mikrobiota (Antibiotika, PPI, Metformin).

## FUNKTIONALITÄT



Das Mikrobiom bringt 150x mehr Erbinformationen (also Funktionen) mit, als wir Menschen.

## STRUKTUR

Das Mikrobiom ist **DYNAMISCH** und **STABIL** zugleich.

## UNIKAT

Das Mikrobiom ist so individuell wie ein Fingerabdruck.

DER DARM BEI CF  
Mikrobiom zwischen Dysbiose  
und Therapieansätzen

## DARM-HIRN-ACHSE

Das Mikrobiom beeinflusst viele neurologische Funktionen (Emotionen, Hungergefühl, Darmbewegung)

## NEWS

200g

Neue Berechnung zeigen, dass das Darm-Mikrobiom ca. 200g wiegt.

## IMMUNSYSTEM

Das Immunsystem funktioniert nicht ohne Darmbakterien.

## SYMBIOSE

Es gibt mehr Bakterien im Körper, als Sterne in der Milchstraße.

## ZENTRALE



95% der Bakterien auf dem Menschen, besiedeln den Magen-Darm-Trakt.

## THERAPIE

Die gezielte

Mikrobiom-Modulation

gilt jetzt schon als Medizin der Zukunft.

# Darm-Mikrobiom bei CF

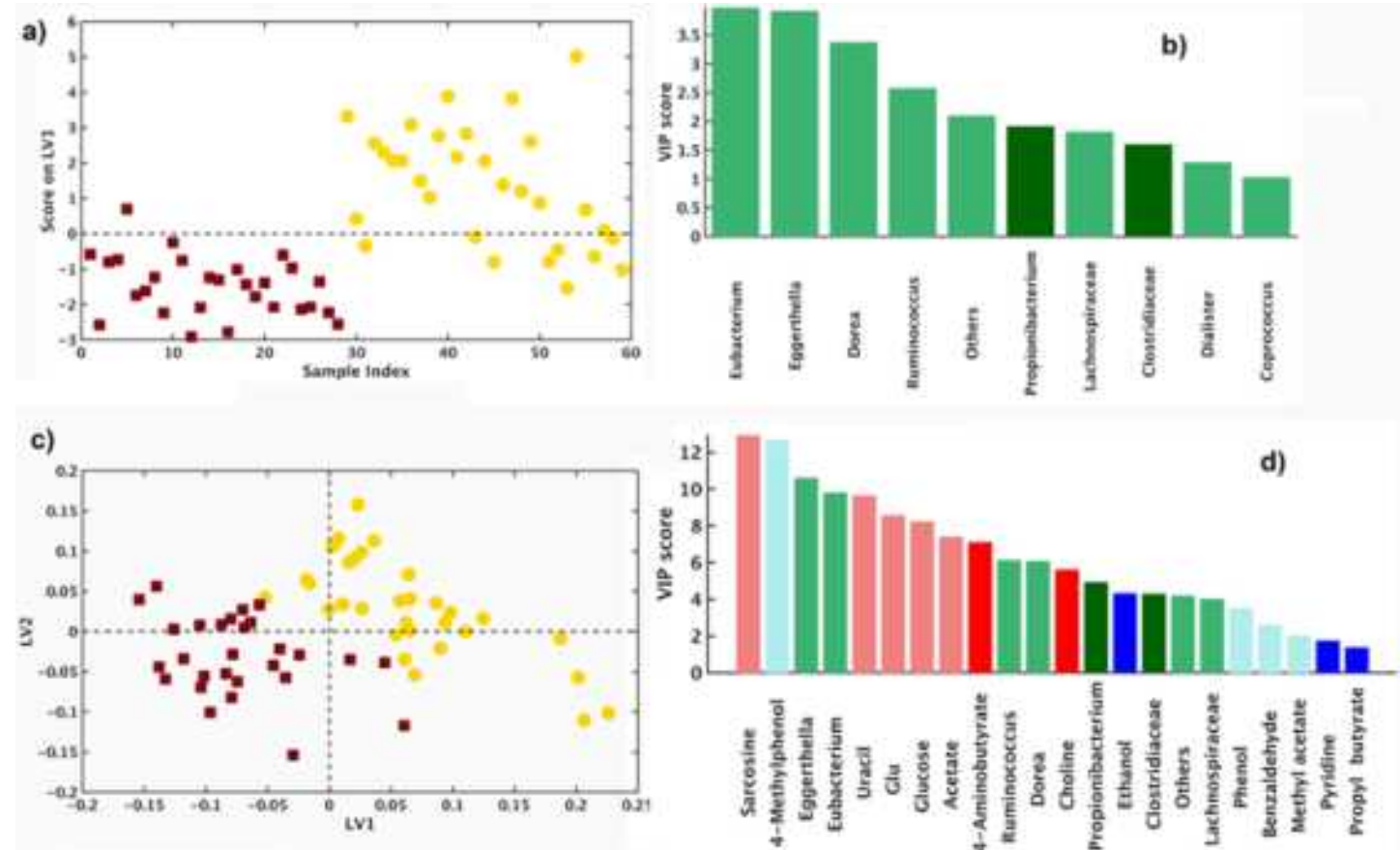
## ► Dysbiose

- verminderte Diversität
- Abnahme von “guten“ Bakterien-Spezies
- Zunahme von pathogenen „bösen“ Spezies

## ► Einfluss durch

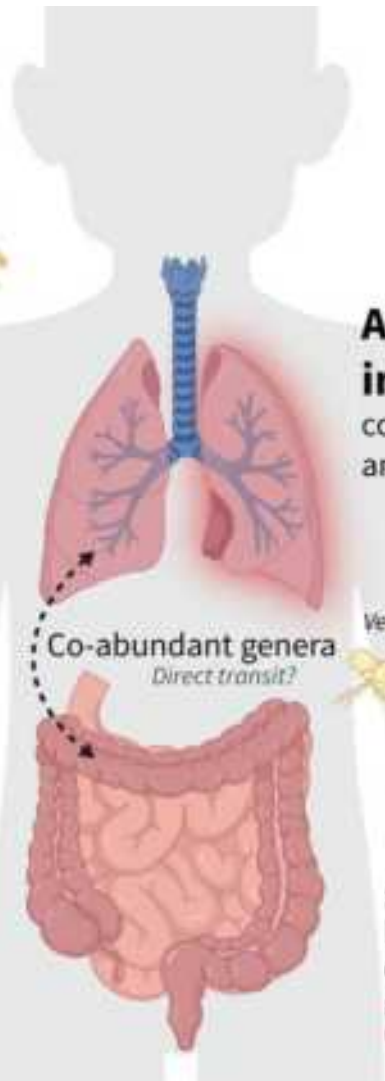
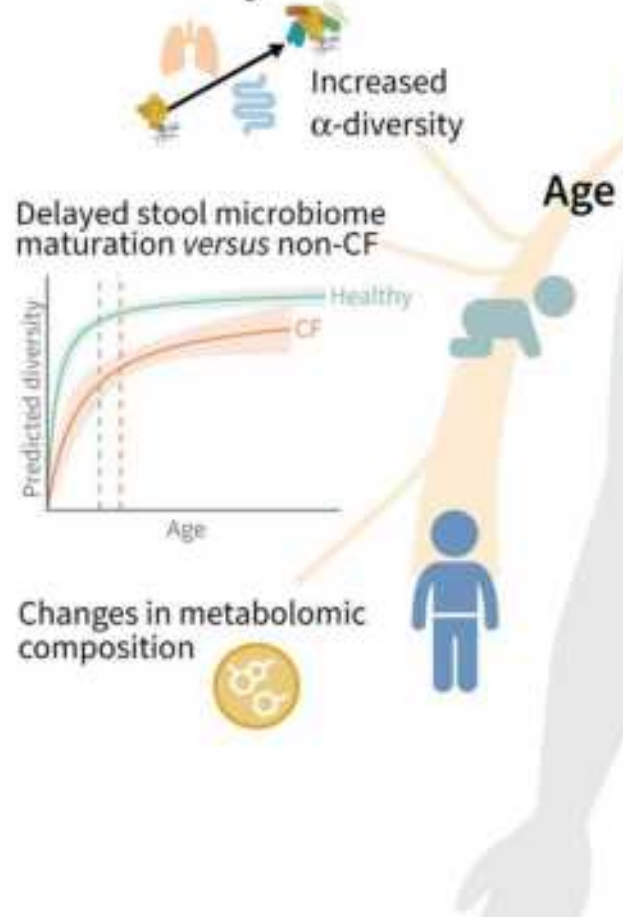
- Medikamente
- Erkrankung
- Ernährung
- Salz

## ► Verlangsamung der Entwicklung des Mikrobioms

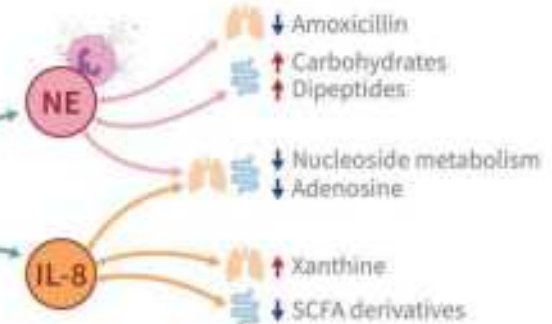


# Auswirkungen der Dysbiose bei CF

## Infant cystic fibrosis



**Airway inflammation**  
correlates with BALF and stool metabolites



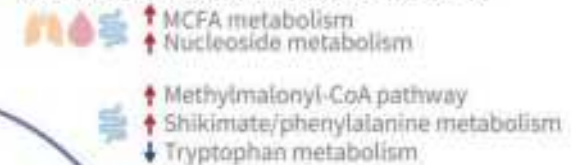
Co-abundant genera  
*Direct transit?*



Stool as possible proxy for lower airway *Pseudomonas aeruginosa*

Potential clinical utility in non-expectorating patients

Multisite metabolite correlations



BALF abundance correlates with altered stool microbiota



# Einfluss von Modulatorentherapie



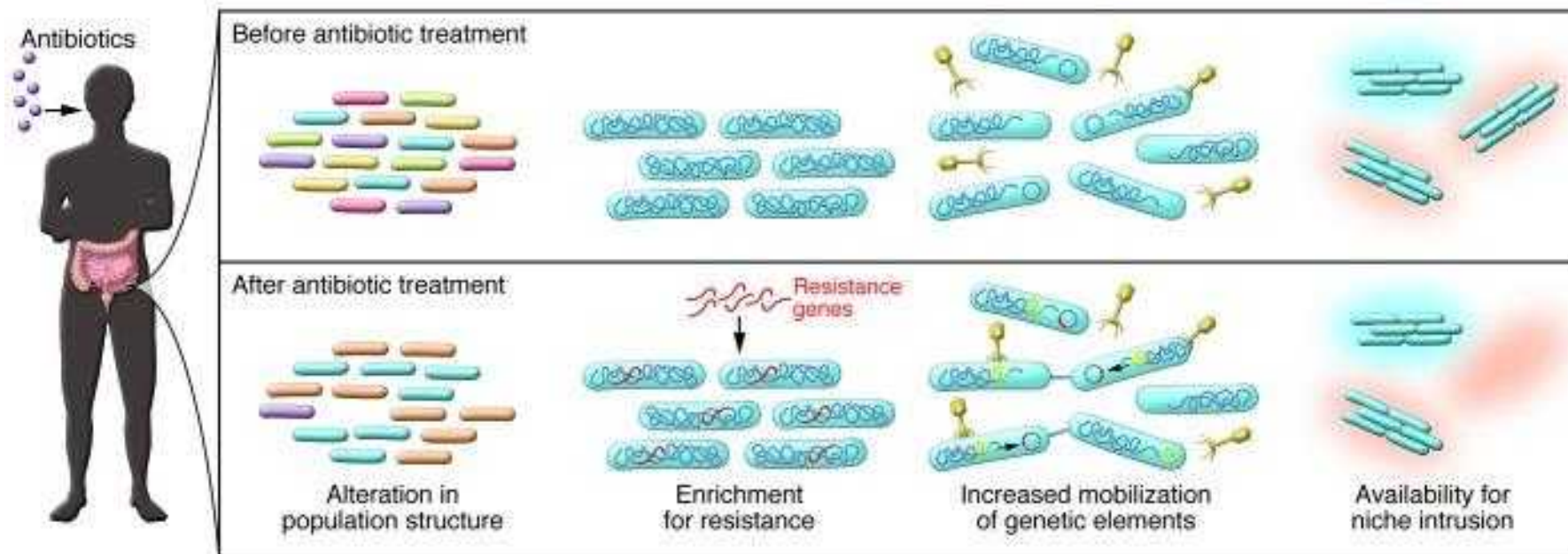
- ▶ Mikrobiom wird ähnlich dem Mikrobiom von gesunden Menschen
  - ▶ Diversität steigt
  - ▶ Zusammensetzung und Funktion verbessert sich
- ▶ Längere Therapiedauer notwendig

# Was kann ich heute schon für mein Mikrobiom tun?



- ▶ Ernährung - Ballaststoffreich, abwechslungsreich
- ▶ Gezielter Einsatz von Mikrobiom-modulierenden Therapien
  - ▶ Probiotika zur Vermeidung von antibiotikaassoziiertem Durchfall

# Effekt von Antibiotika auf das Mikrobiom

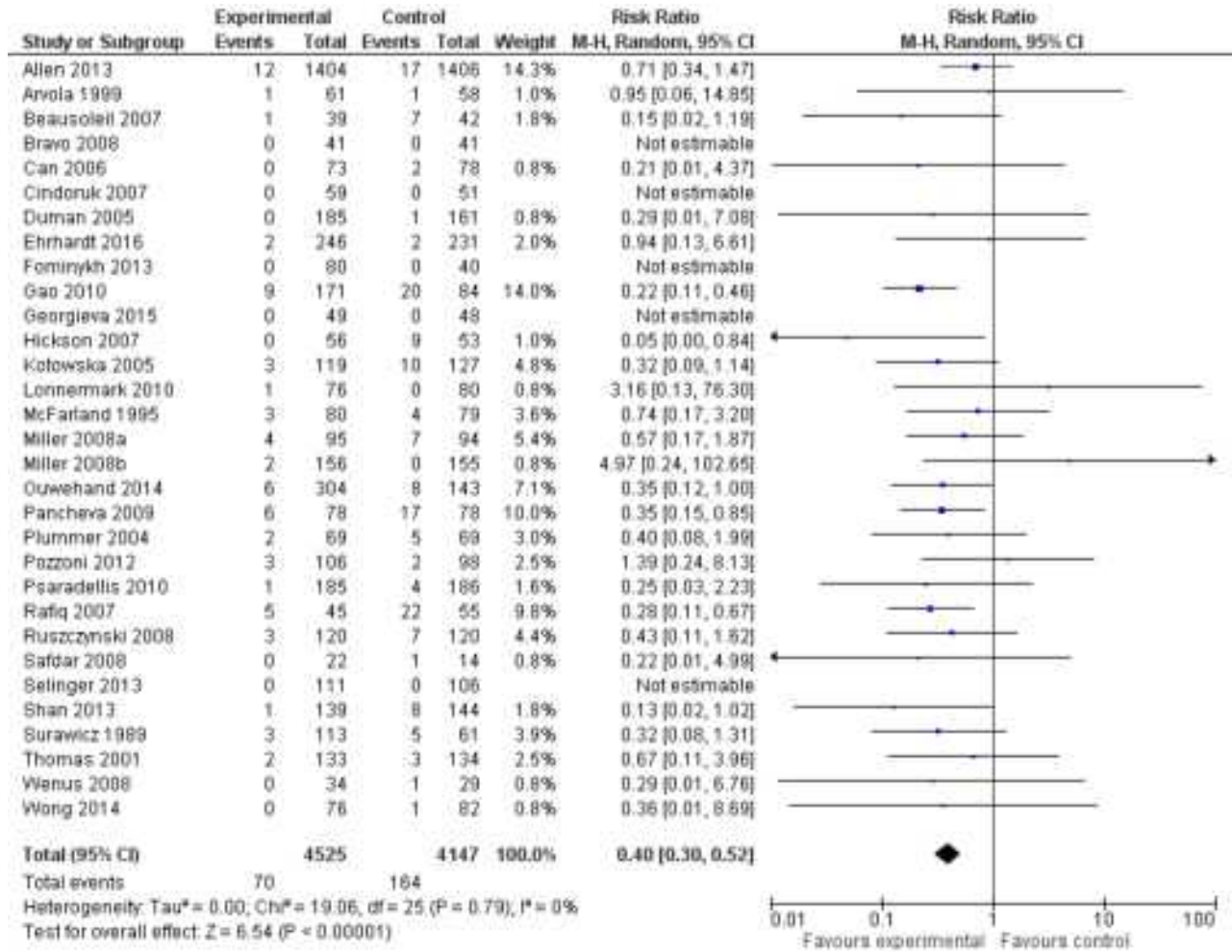


Dysbiose - Verlust der Kolonisationsresistenz - Überwucherung durch potentielle Pathogene

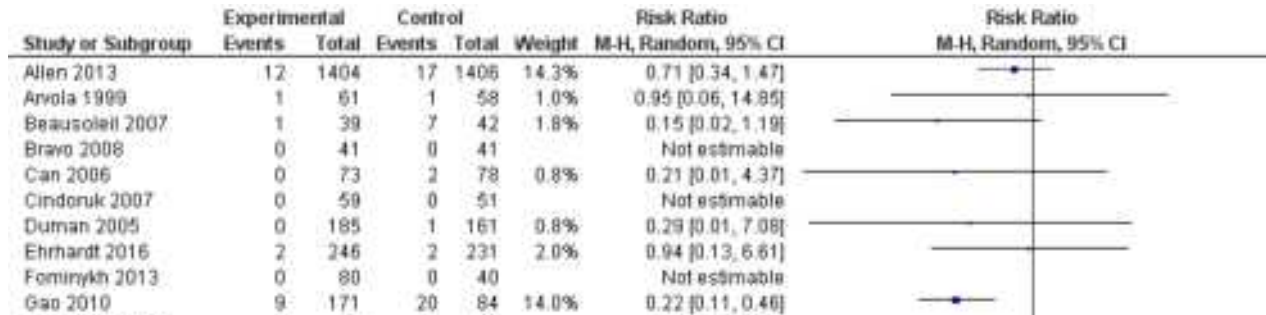
# Vorbeugung durch Probiotika?

- ▶ Probiotika: lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge eingenommen werden, gesundheitsfördernde Effekte haben
- ▶ Vorbeugung von Antibiotikadurchfall: Risiko kann um 60% reduziert werden
- ▶ Unklar, welches Probiotikum am besten wirkt
- ▶ Wichtig: Frühzeitiger Beginn (innerhalb von 48h)
- ▶ Dauer - bis zum Ende der Antibiotikatherapie oder eine Woche länger

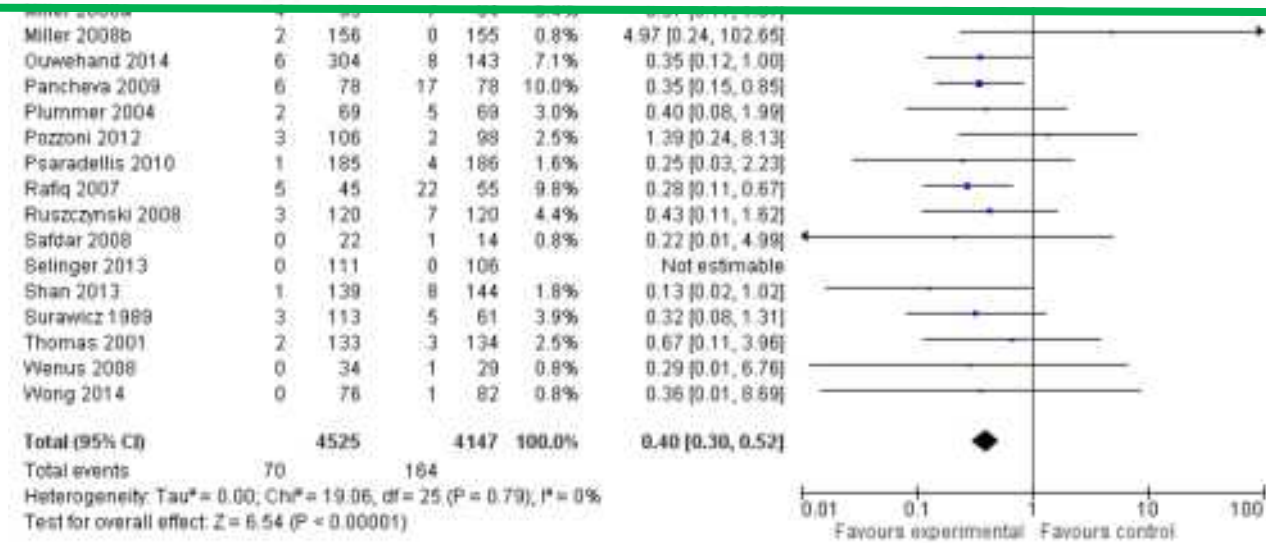
# Prophylaxe mit Probiotika (C.diff)



# Prophylaxe mit Probiotika (C.diff)



Despite the need for further research, hospitalized patients, particularly those at high risk of CDAD, should be informed of the potential benefits and harms of probiotics.



60% Risikoreduktion!

(Goldenberg 2017)

# Wirkt das auch bei Kindern?

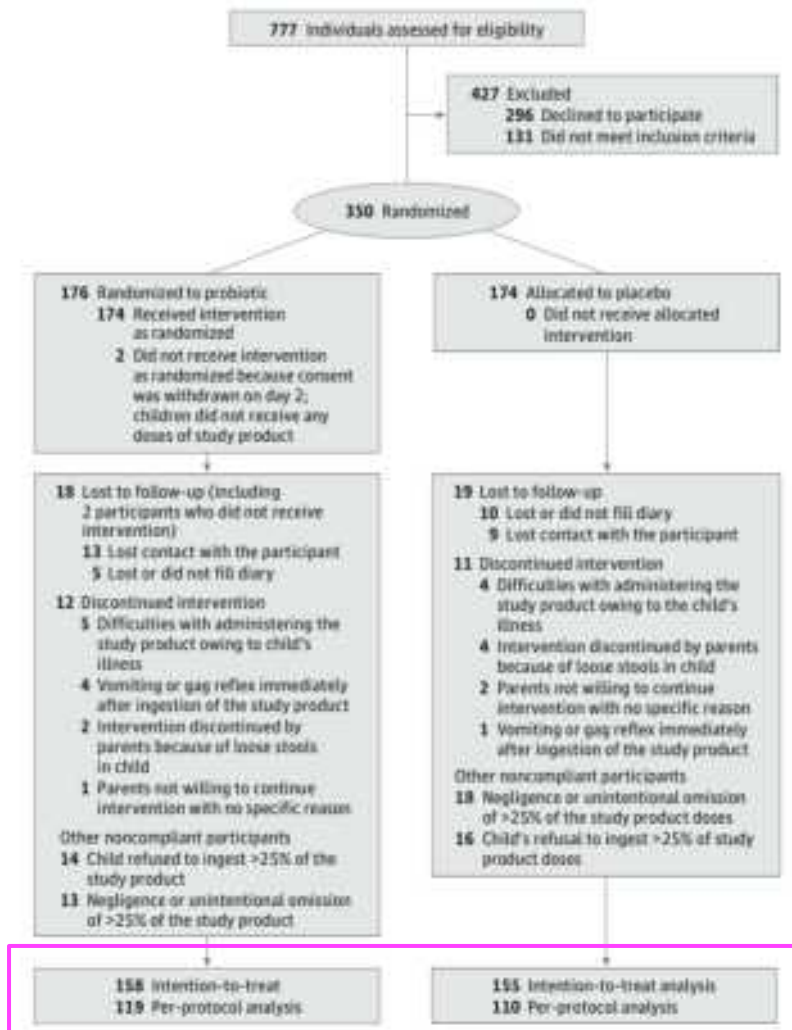


Table 2. Main Results of the Available Case Analysis

Outcome	Events, No. (%)		Relative risk (95% CI)	Absolute risk reduction, %	NNTB (95% CI)
	Probiotic group	Placebo group			
AAD	23 (14.6)	28 (18.1)	0.81 (0.49-1.33)	3.5	NA
Severe AAD	18 (11.4)	19 (12.3)	0.93 (0.51-1.69)	0.9	NA
Mild AAD	40 (25.3)	38 (24.5)	1.03 (0.7-1.52)	-0.8	NA
Diarrhea <sup>b</sup>	33 (20.9)	50 (32.3)	0.65 (0.44-0.94) <sup>a</sup>	11.4	9 (5-64) <sup>a</sup>
Clostridoides difficile diarrhea	1 (0.6)	3 (1.9)	0.33 (0.05-2.26)	1.3	NA
Hospitalization owing to diarrhea	1 (0.6)	2 (1.3)	0.49 (0.06-3.71)	0.7	NA
Antibiotic cessation owing to diarrhea	0	0	NA	0	NA
Intravenous rehydration owing to diarrhea	0	5 (3.2)	NA	3.2	32 (14-125) <sup>a</sup>
Adverse events <sup>a</sup>	16 (10.1)	10 (6.5)	1.57 (0.75-3.3)	-3.6	NA

Abbreviations: AAD, antibiotic-associated diarrhea; NA, not applicable; NNTB, number needed to benefit.

<sup>a</sup> P < .05.

<sup>b</sup> Diarrhea duration in days, median (IQR) for probiotic group (5 [3-7]) and placebo group (4 [3-7]).

<sup>a</sup> Including readmission to hospital owing to reasons other than diarrhea (5 in probiotic group; 4 in placebo group), rash (2 in probiotic group; 3 in placebo group), vomiting (3 in probiotic group; 1 in placebo group), gag reflex (2 in probiotic group), abdominal pain (3 in probiotic group; 2 in placebo group), trace of blood in the stool (1 in probiotic group).

# Zusammenfassung

- ▶ Verdauungstrakt bei CF in vielen Bereichen betroffen
  - ▶ Speiseröhre, Darm, Bauchspeicheldrüse, Leber, Mikrobiom
- ▶ CFTR Modulatoren bessern viele Aspekte
- ▶ Darmkrebsrisiko nicht vergessen!
- ▶ Darm-Mikrobiom als therapeutisches Ziel in der Zukunft

