

Multizentrische Erfassung von Parallelen und Unterschieden in der Symptomatik der entzündlichen Darmbeteiligung bei Patient-Innen mit Cystischer Fibrose (PmCF) im Vergleich zu Patient-Innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (PmCED) wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Samira Dabelow, Franziska Duckstein, Carlos Zagoya, Anton Barucha, Gábor A. Dunay, Prof. Dr. med. Jochen G. Mainz

Klinikum Westbrandenburg, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Brandenburg an der Havel, Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) Theodor Fontane

Hintergrund

Die angeborene lebensverkürzende Multiorganerkrankung Cystische Fibrose (CF) betrifft v.a. das Atemwegs- und Verdauungssystem (1, 2). Durch Mutationen des CF-Transmembranleitfähigkeitregulators (CFTR), einem in allen Epithelzellen des Körpers vorkommender Chloridkanal, entsteht eine gestörte Flüssigkeitshomöostase. Es kommt zur viskösen Schleimproduktion und Obstruktion von Drüsenausführungsgängen (2, 3, 4). Die Atemwegsbeteiligung stand bisher im Fokus, weil die Mehrheit der Betroffenen an den Folgen von frühzeitiger Lungendstruktion verstarben. Mit Einführung hochwirksamer CFTR-Modulatoren (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor = ETI, Kaftrio®), welche die Funktionsstörung des Chloridkanals und die Lebenserwartung verbessern, rückt die abdominelle Beteiligung in den Fokus (5).

CF-Patienten weisen eine chronische intestinale Inflammation sowie abdominelle Symptome (AS) auf. Dabei bestehen Parallelen zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (6).

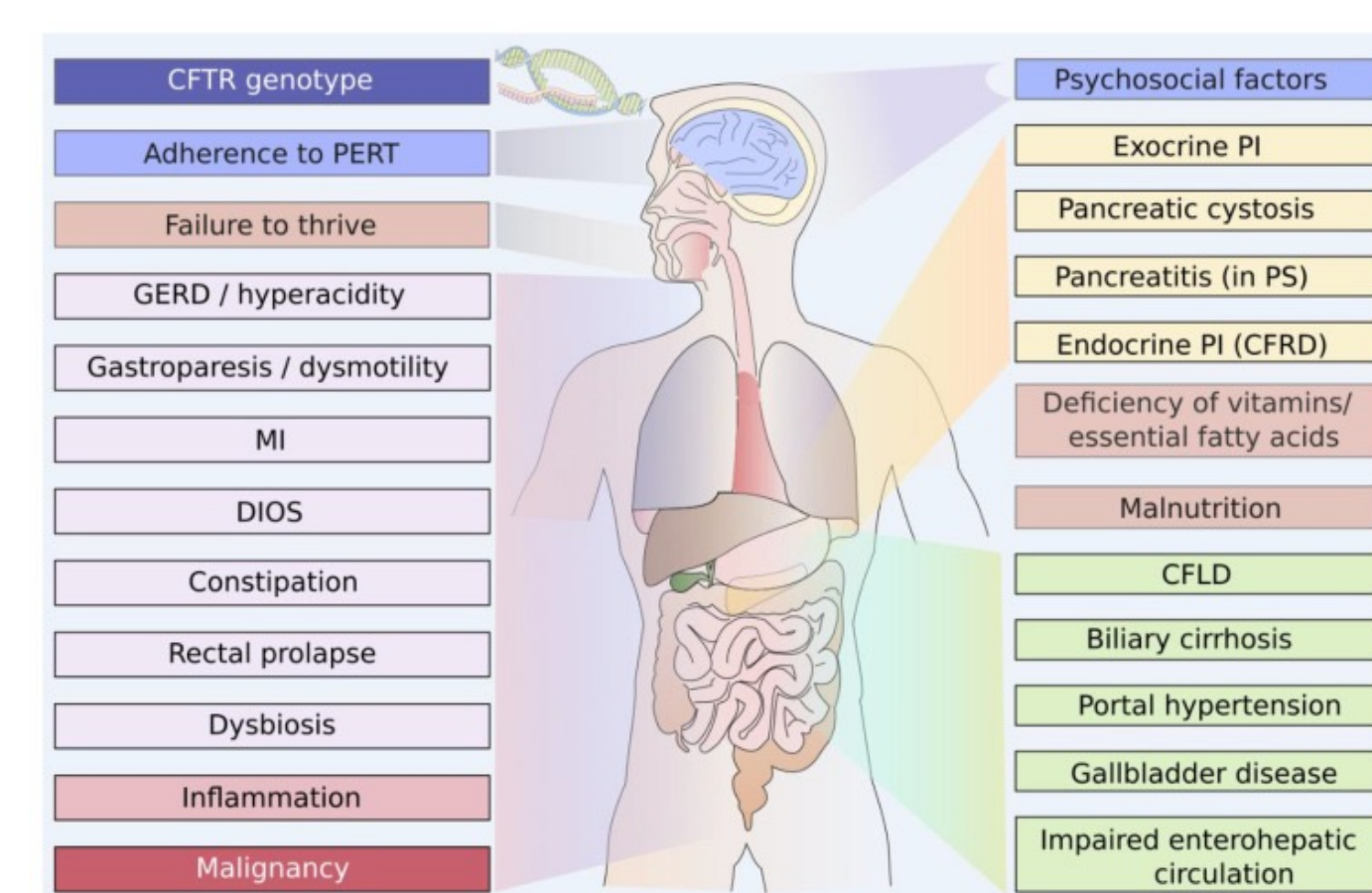


Abbildung 1: Multifaktorielle Ursachen für abdominelle Symptome bei CF (Tabori, 2024)
CF-LD=CF-associated liver disease, CFRD=CF-related diabetes, DIOS=distal intestinal obstruction syndrome, GERD=gastroesophageal reflux disease, MI=meconium ileus, PI=pancreatic insufficiency.

Ergebnisse (1)

Im Zeitraum von April bis Juli wurden 31 CF-PatientInnen, 27 CED-PatientInnen und 16 Gesunde rekrutiert. CF-PatientInnen, worunter 65% eine ETI-Therapie erhielten, empfanden ihre AS im Vergleich zu CED-PatientInnen und Gesunden weniger intensiv (CFAbd-Gesamtscore: PmCED: 19,6 Punkte [IQR:11,4-24,3]; PmCF: 6,6 P. [2,9-15,5]; HC: 7,9 P. [1,4-12,9]).

Retrospektive Daten von 12 CF-PatientInnen zeigten vor ETI-Therapie eine signifikant höhere Symptomlast: unter ETI fiel der CFAbd-Gesamtscore von 10,8 Punkten [5,9-14,3] auf 4,9 Punkte [1,4-7,9]; $p=0,03$. Dabei wurde ein signifikanter Symptomrückgang in den Domänen „Schmerzen“ (von 25,8 P., [20-30] auf 5 P., [0-21,2]; $p=0,03$) und „Darmbewegung“ (von 11,2 P. [6,9-15] auf 6 P., [5-6,9]; $p=0,01$) beobachtet.

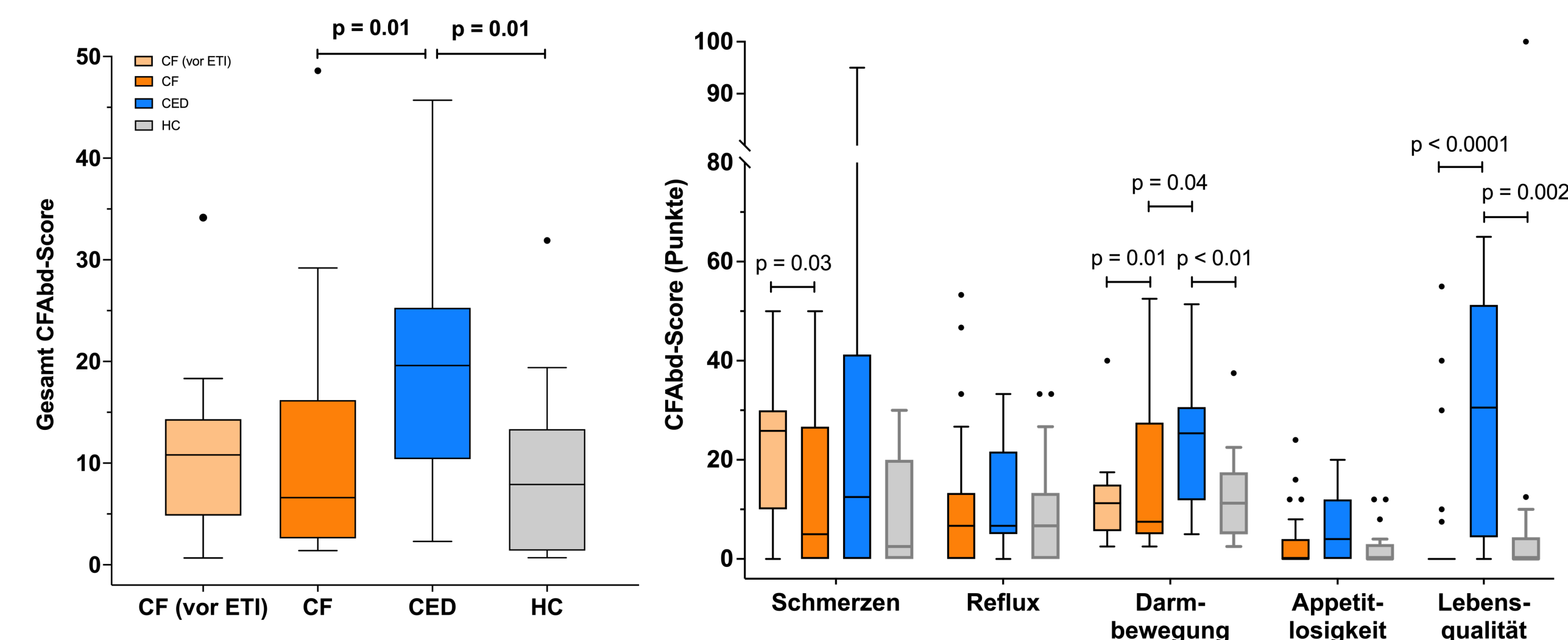


Abbildung 2: Vergleich der fünf Domänen des CFAbd-Scores zwischen PmCF vor ETI, PmCF, PmCED, HC

Im Gegensatz zum CFAbd-Score, bei dem höhere Ergebnisse einer größeren Symptomlast entsprechen, zeigen beim IBDQ-Score niedrige Zahlen größere Beschwerden. Deswegen invertierten wir für den graphischen Vergleich die y-Achse im IBDQ.

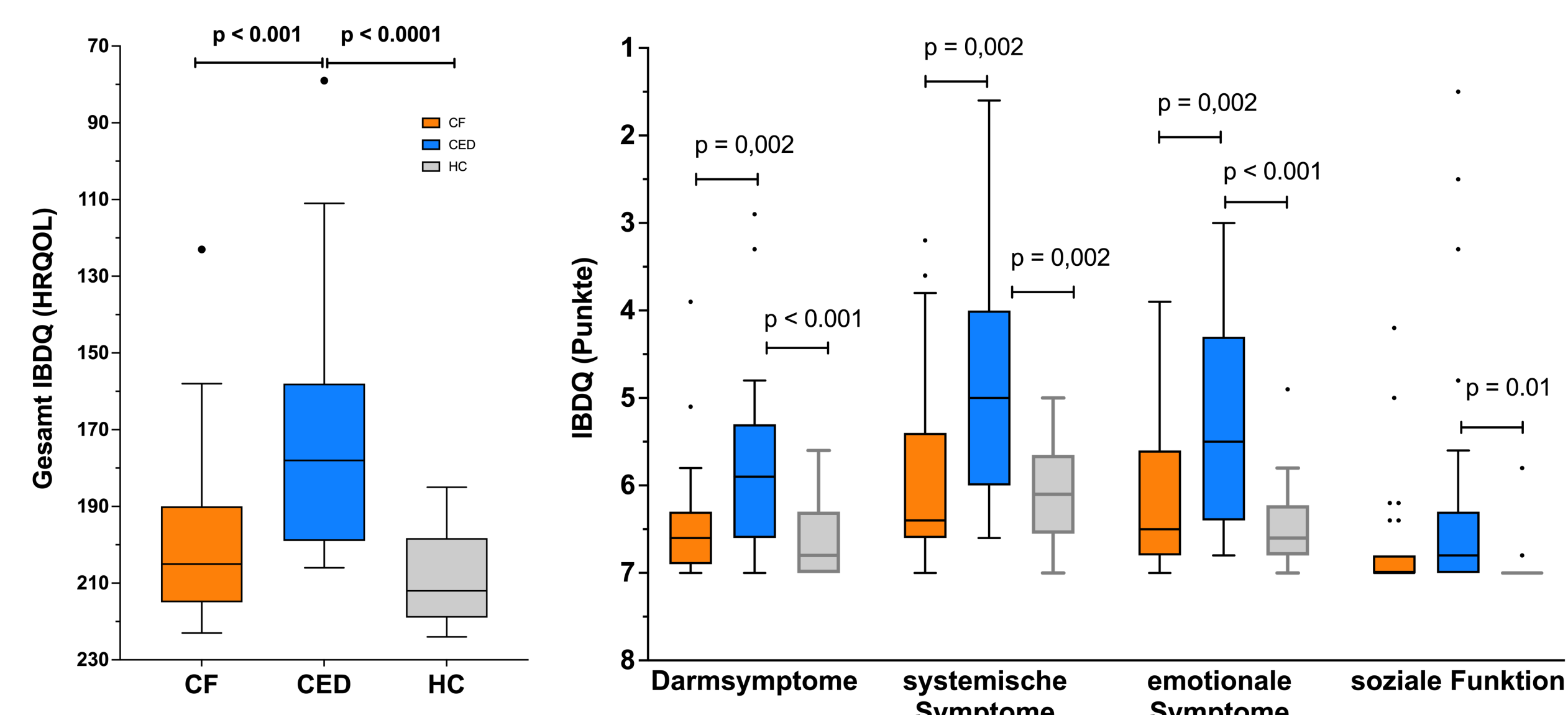


Abbildung 3: Vergleich der vier Domänen des IBDQs zwischen PmCF, PmCED, HC

Im Vergleich zu Ergebnissen des CFAbd-Scores weisen PmCED im IBDQ die niedrigste gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) auf (178 P. [160-198,5]), gefolgt von PmCF (205 P. [191-214]), und Gesunden (212 P. [198,8-219]) mit der höchsten HRQOL.

Methodik

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist die Erfassung von Parallelen und Unterschieden in der abdominellen Symptomatik von PatientInnen mit CF und CED mittels validierten PROMs beider Krankheitsentitäten.

Prospektiv wurden im Rahmen von Verlaufskontrollen in spezialisierten Zentren Brandenburgs die abdominellen Symptome von Kindern und Erwachsenen mit CF und CED sowie einer gesunden Vergleichskohorte (HC) quantitativ erfasst und verglichen. Dafür füllten die Studienteilnehmenden sowohl den CF-spezifischen „CFAbd-Score“, sowie den CED-spezifischen „Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire (IBDQ-32)“ aus.

Um die abdominellen Beschwerden der prospektiv rekrutierten CF-PatientInnen, die während der Studie ETI-Therapie erhielten, mit den AS vor Beginn der ETI-Therapie zu vergleichen, wurden retrospektive Daten von 12 der 31 CF-PatientInnen aus vergangenen Studien herangezogen.

Ergebnisse (2)

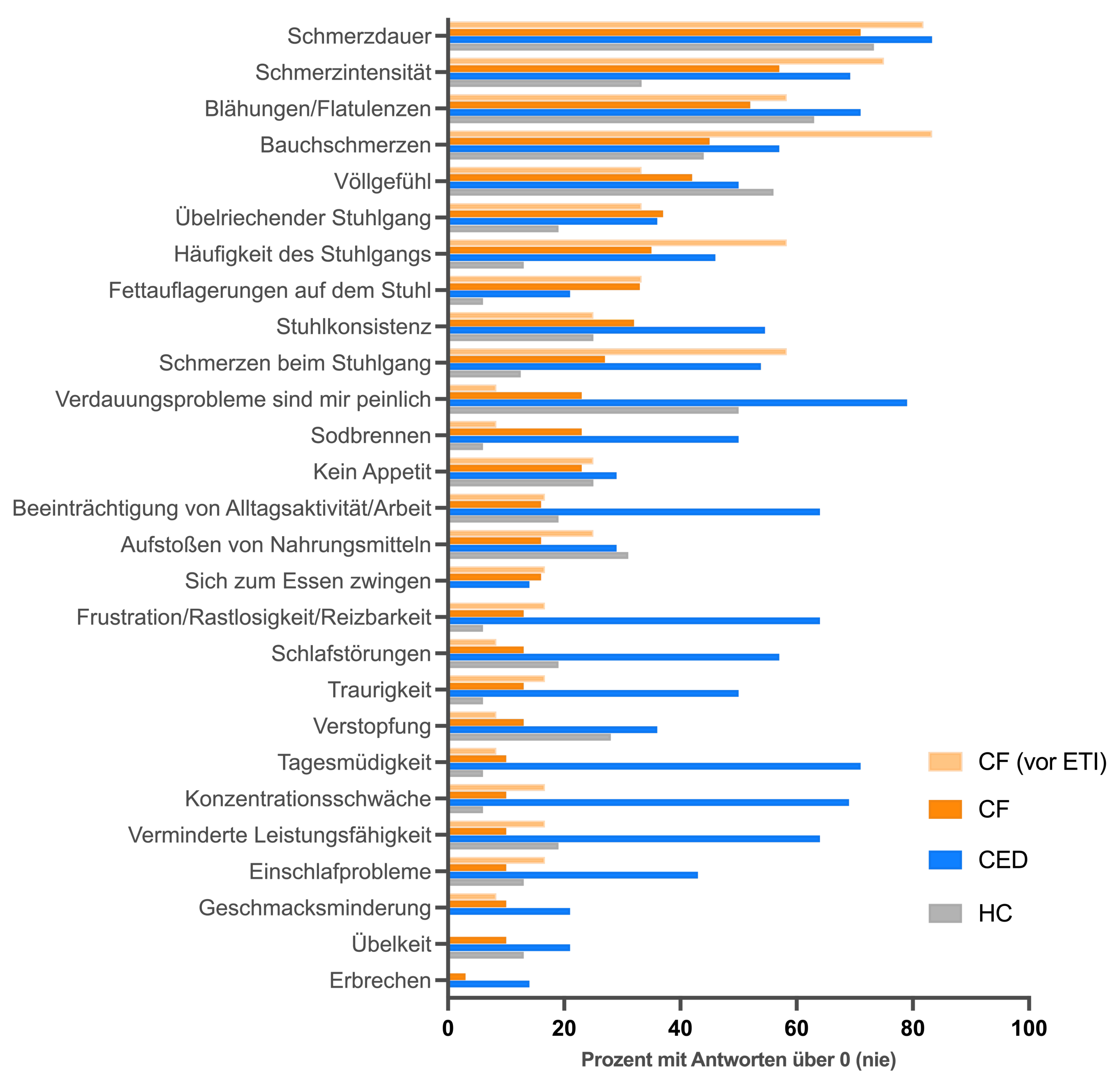


Abbildung 4: Vergleich der Items des CFAbd-Scores zwischen PmCF vor ETI (n=12), PmCF (n=31), PmCED (n=14) und HC (n=16)

Schlussfolgerung

Völlegefühl, Blähungen/Flatulenzen, Bauchschmerzen und Schmerzen beim Stuhlgang stellen zentrale AS bei PmCF und PmCED dar. Während mehr CF-PatientInnen unter **übelriechendem Stuhlgang** und **Stuhl-Fettauflagerungen** leiden, zeigen CED-PatientInnen insbesondere eine signifikant höhere alltägliche und psychische Symptomlast, die sich in Symptomen wie **Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche und verminderter Leistungsfähigkeit** äußert.

Der Schweregrad der Darmbeteiligung ist bei CF-PatientInnen geringer als bei CED-PatientInnen, unterscheidet sich jedoch hinsichtlich der Verdauungssymptomatik und verbessert sich unter ETI.

Ausblick

Aufgrund des komplexen Zusammenhangs der Multiorganbeteiligung, medikamentöser Einflüsse sowie der psychosozialen Verfassung, stellt die Differenzierung der zahlreichen AS eine herausfordernde Aufgabe dar, welche im Rahmen einer größer angelegten Studie und der zusätzlichen Betrachtung inflammatorischer Biomarker in Serum- sowie Stuhlproben genauer untersucht werden sollte.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Studiendatenlage, welche belegt, dass PmCF ein stark erhöhtes Risiko sowie früheres Auftreten für das kolorektale Karzinom haben, ist eine Folgestudie von Bedeutung, um Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung und onkologische Prävention für PmCF zu entwickeln (7, 8).

Referenzen:

- Wetzstein C. Die Krankheit Mukoviszidose: Daten und Fakten. Deutsches Mukoviszidose Register, Berichtsband 2020. 2020.
- Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006;354(3):291-3.
- Silbernağl S. Mukoviszidose (zystische Fibrose). In: Silbernağl S, Lang F, editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
- Dr. Volker Melichar PDMH. Mukoviszidose Ursache, Krankheitsbild und Therapie. Mukoviszidose eV 2021.
- Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(3).

- Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(3).
- Dhalwal J, Leach S, Katz T, Nahidi L, Pang T, Lee JM, et al. Intestinal inflammation and impact on growth in children with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(4):521-6.
- S JB, Hachem C, Abraham JM. Luminal Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. Curr Gastroenterol Rep. 2021;23(3):4.
- Birch RJ, Peckham D, Wood HM, Quirke P, Konstant-Hambling R, Brownlee K, et al. The risk of colorectal cancer in individuals with mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene: An English population-based study. J Cyst Fibros. 2023;22(3):499-504.