



Medizinische Universität Graz

LEBER- UND DARMPROBLEME BEI CF

Assoz. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner



Interessenskonflikte

- ▶ In Bezug auf diesen Vortrag:
Keine finanziellen
Interessenskonflikte

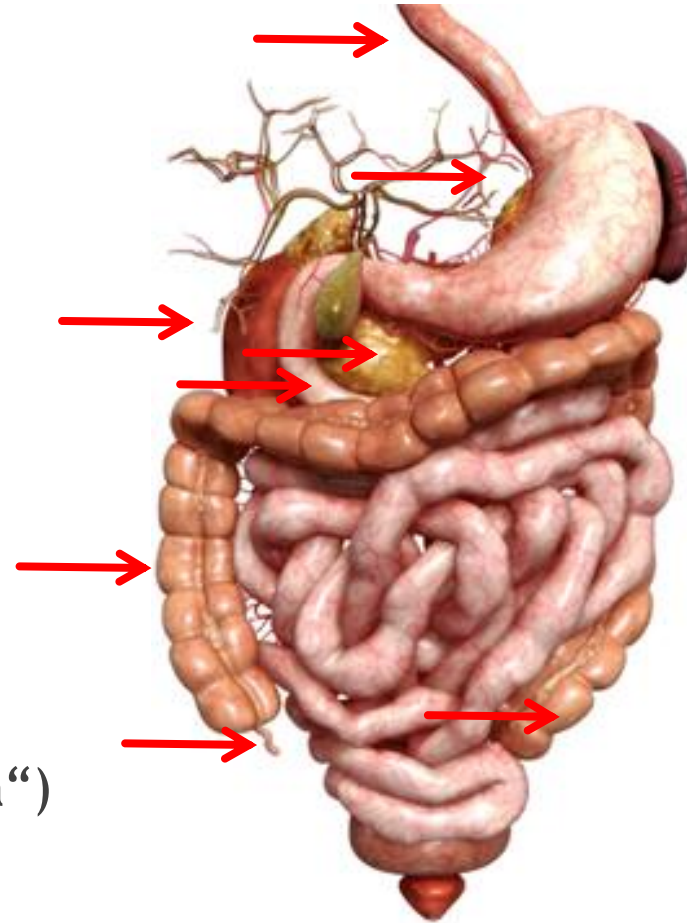


CF und der Verdauungstrakt

- ▶ 60% der Kinder und 36% der Erwachsenen mit CF haben chronische Bauchschmerzen
 - ▶ Beginn früh im Verlauf
 - ▶ verminderte Lebensqualität

Der Bauch bei CF

- ▶ Gastroösophagealer Reflux („Sodbrennen“)
- ▶ Pankreasinsuffizienz (Fettstühle)
- ▶ Fibrosierende Colonopathie - seltenes Krankheitsbild
- ▶ DIOS (distales intestinales Obstruktionssyndrom) (Darmverschluss)
- ▶ Verstopfung
- ▶ Blinddarmentzündung
- ▶ Lebererkrankungen
- ▶ Krebs
- ▶ Veränderungen des Darmmikrobioms („Darmflora“)



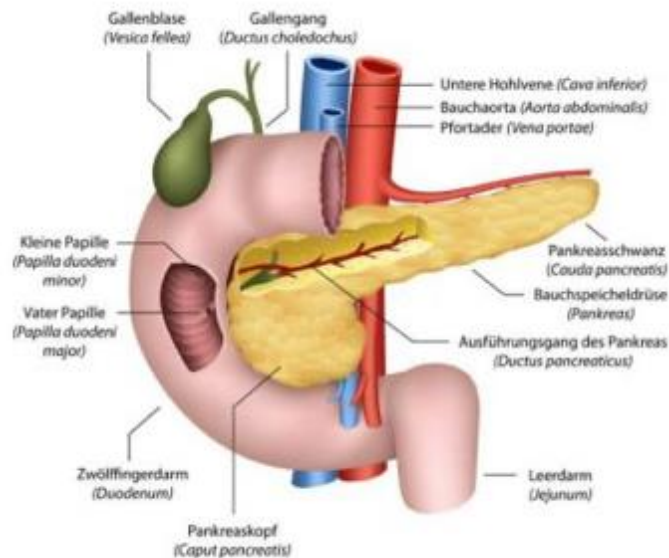
Gastroösophageale Refluxerkrankung - „Sodbrennen“

- ▶ 40-50% der erwachsenen CF Patient*innen
 - ▶ Problem: Verschlechterung der Lungenfunktion
 - ▶ Therapie: H₂-Blocker, PPI („Magenschutz“)
- ▶ Ursachen
 - ▶ Muskulatur der Speiseröhre
 - ▶ Medikamente
 - ▶ Diät (Fett+Zucker)
 - ▶ Lagebedingt (Physiotherapie)



Mangel an Verdauungsenzymen (exokrine Pankreasinsuffizienz)

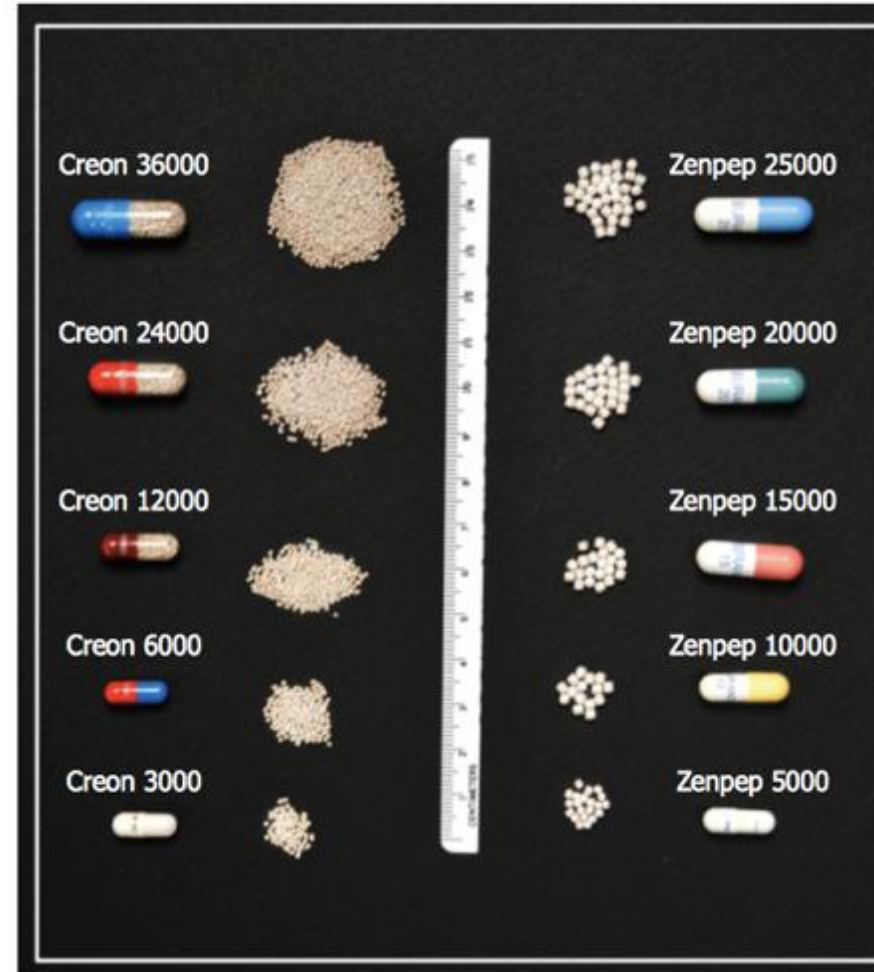
- ▶ Aufnahme von Nährstoffen und Vitaminen eingeschränkt
- ▶ Blähungen, Durchfall
- ▶ Muskelschwund
- ▶ Osteoporose



- ▶ Diagnose: Elastase im Stuhl
- ▶ Korrekte Bestimmung:
 - ▶ 3 unterschiedliche Stuhlproben
 - ▶ Stuhl darf nicht flüssig sein

Therapie

- ▶ Pankreasenzym-Substitution (zB Kreon®)
- ▶ Rauchen und Alkohol vermeiden
- ▶ zusätzliche Vitaminzufuhr



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 wenn es nicht zu sauer im Darm ist
 - ▶ „Magenschutz“
 - ▶ 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 x 15.000 Einheiten Lipase = 900.000 Einheiten Lipase pro Tag

Rechenbeispiel



Rechenbeispiel

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



Alternativen?

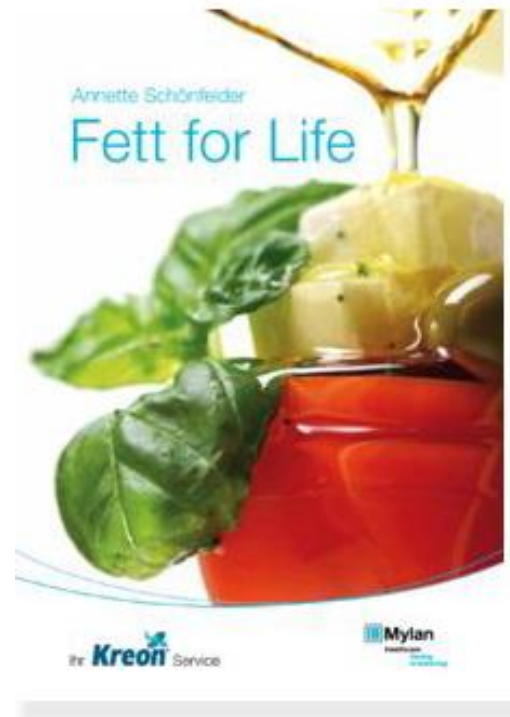
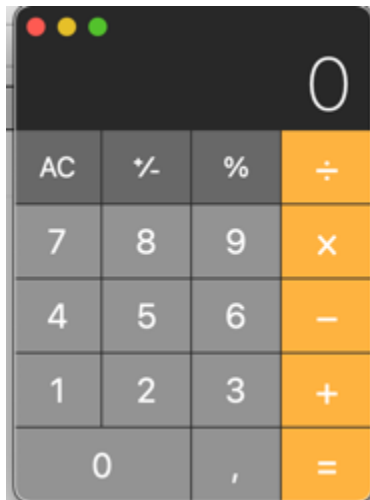
- ▶ „pflanzliche/vegane“ Enzyme
 - ▶ aus Pilzen oder Bakterien
 - ▶ „vegane“ Präparate aus Früchten
- ▶ bisher keine wirksamen Präparate verfügbar



Hilfe beim Berechnen?

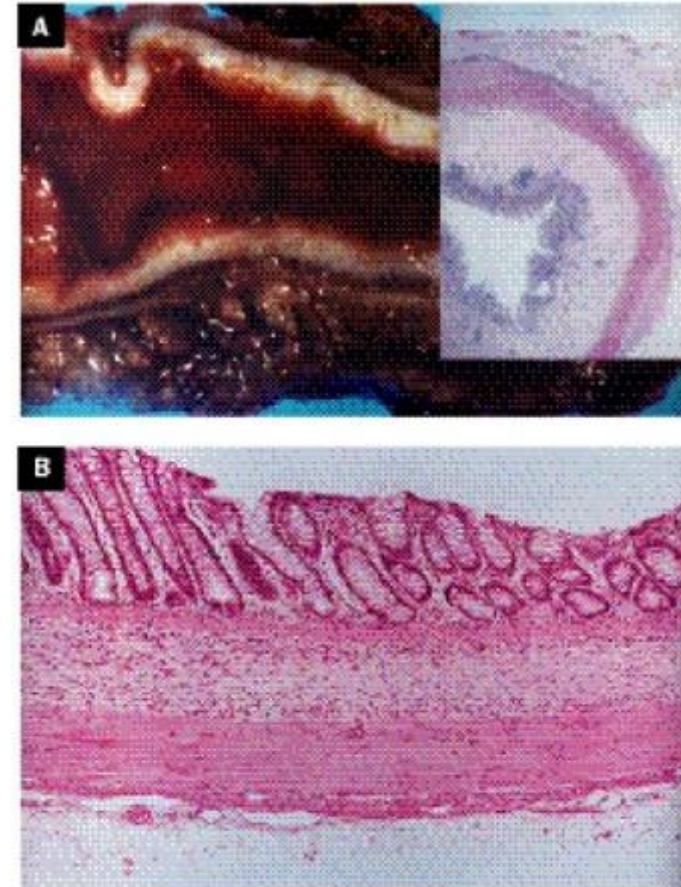
► <https://fddb.info>

+



Fibrosierende Colonopathie

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



(Powell 1999)



DIOS - Darmverschluss

- ▶ „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

- ▶ Transport von Stuhl funktioniert nicht richtig
- ▶ oft bei Unterdosierung von Pankreasenzymen



(Fettberg in der Kanalisation von London)



Therapie des DIOS

- ▶ Infusionen
- ▶ Abführmittel
- ▶ Einlauf
- ▶ keine morphiumhaltigen Schmerzmittel
- ▶ Operation nur sehr selten notwendig

- ▶ Vorbeugung
 - ▶ Abführmittel
 - ▶ ausreichend Salz und Flüssigkeit
 - ▶ Pankreasenzym-Dosis optimieren



Uptodate



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
 - ▶ Abführmittel
 - ▶ ausreichend Flüssigkeit und Salz



Blinddarm-Entzündung

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

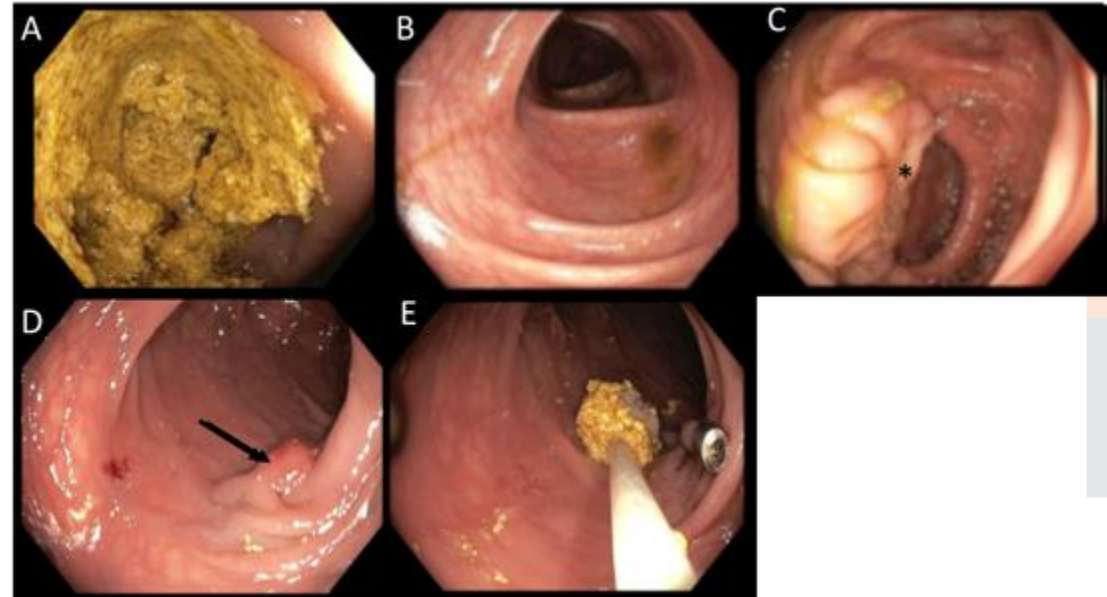


(Fields, Am J Radiol 2006)



Krebs

- ▶ CF: erhöhtes Risiko für Darmkrebs und Gallenwegskrebs
 - ▶ insbesondere nach Transplantation
- ▶ erhöhtes Risiko für Polypen (Krebsvorstufen) schon ab dem 40. Lebensjahr (Vorsorge-Darmspiegelung!)
- ▶ Problem: Entleerung - am besten über 2 Tage (am 1. Tag kann noch leichte Kost gegessen werden)



Lebererkrankungen

- ▶ Auch die Gallengänge sind betroffen
- ▶ Fettleber, Gallestau, Zirrhose
- ▶ Besonders hohes Risiko bei bestimmten genetischen Konstellationen
- ▶ Therapie
 - ▶ Ernährungszustand optimieren
 - ▶ Ursodeoxycholsäure (Ursofalk®)
 - ▶ andere leberschädigende Substanzen vermeiden
 - ▶ Impfungen um andere Lebererkrankungen zu vermeiden
 - ▶ Vorsorgeuntersuchungen um Komplikationen zu vermeiden
 - ▶ in manchen Fällen Lebertransplantation



10 FAKTEN ZUM MIKROBIOM

NEBENWIRKUNG

1 2 3 **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.

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

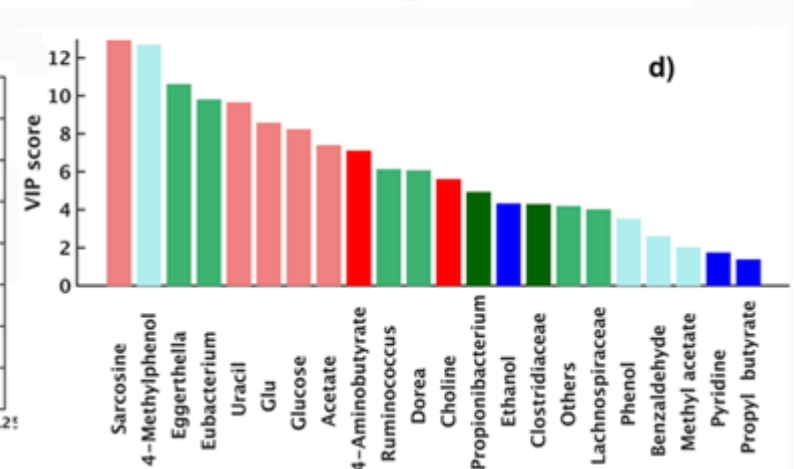
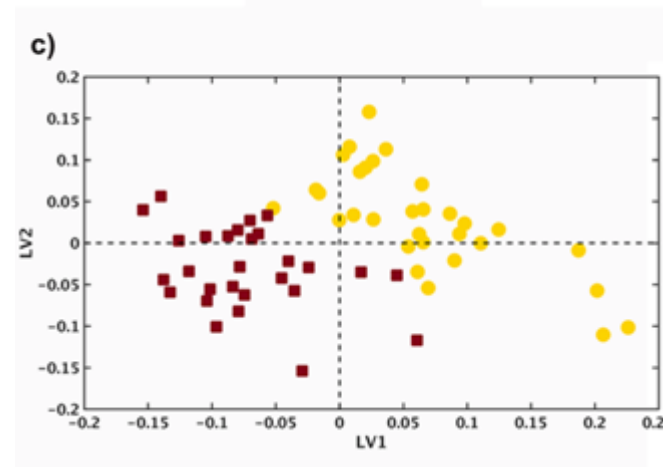
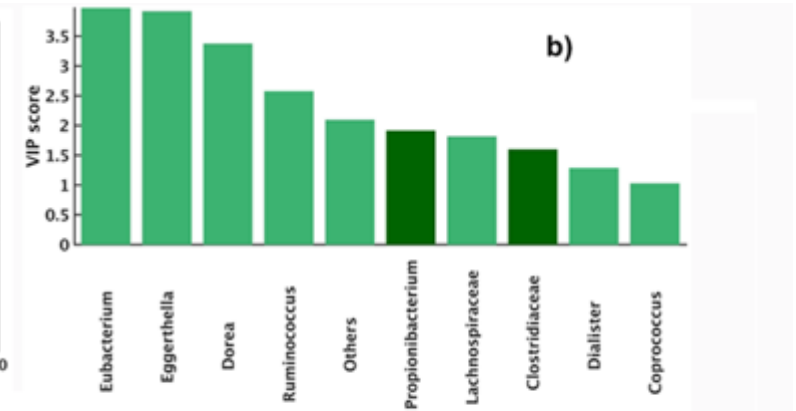
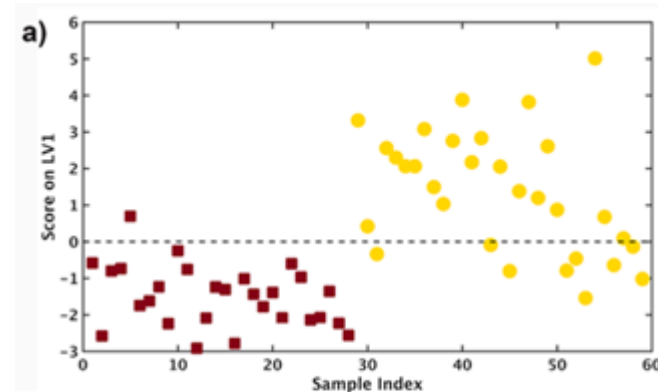
gilt jetzt schon als Medizin der Zukunft.

 MICROBOTICA



Darm-Mikrobiom bei CF

- ▶ Einfluss durch
 - ▶ Medikamente
 - ▶ Erkrankung
 - ▶ Ernährung
 - ▶ Salz
- ▶ Datenlage heterogen
 - ▶ verminderte Diversität
 - ▶ Abnahme von “guten“ Bakterien-Spezies
 - ▶ Zunahme von pathogenen „bösen“ Spezies

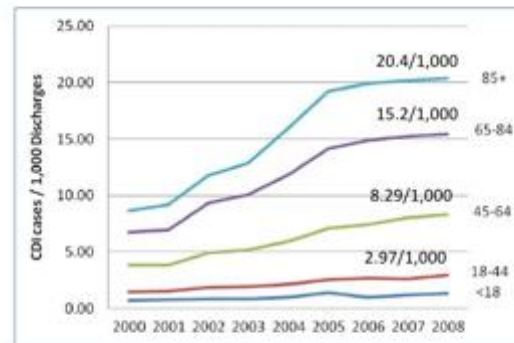


Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

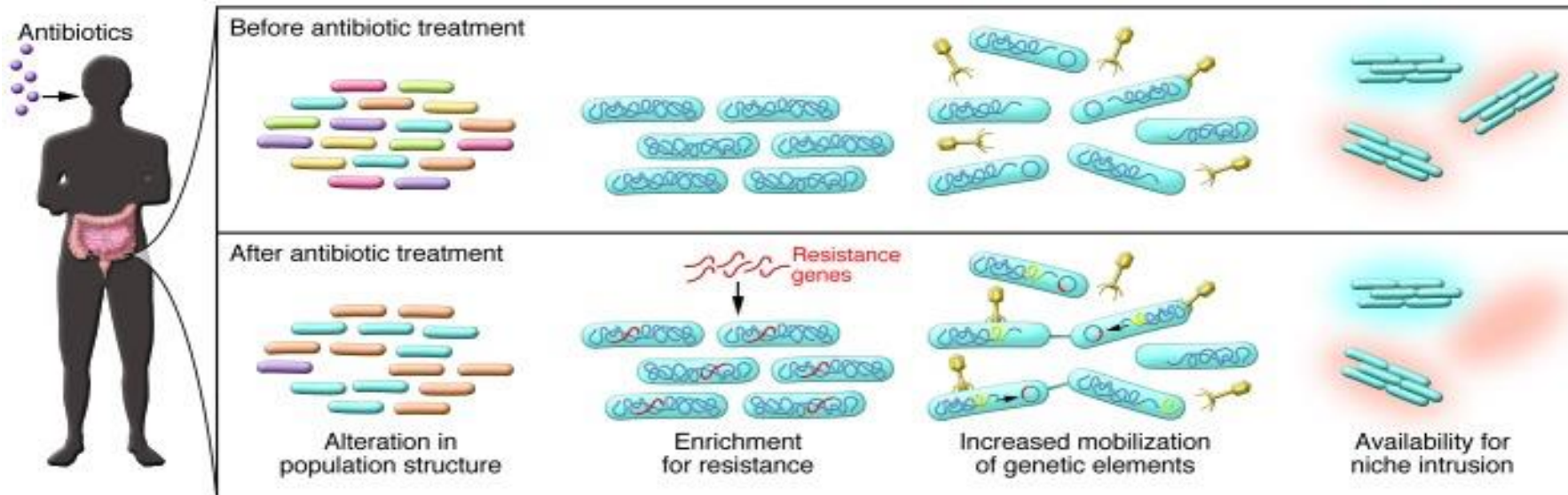
- ▶ Definition
 - ▶ Durchfall während oder bis 2 Monate nach Antibiotikatherapie
- ▶ Häufigkeit 5-25%
- ▶ Höchstes Risiko
 - ▶ Kinder und ältere Menschen

| Häufig | Selten |
|-----------------------------------|-----------------|
| Cephalosporine (3./4. Generation) | Metronidazol |
| Ampicillin/Amoxicillin | Fluorochinolone |
| Clindamycin | Rifampin |
| Andere Penicilline | |
| Makrolide | |
| Tetrazykline | |
| Trimethoprim/Sulph-methoxazol | |

Increased incidence especially in patients ≥ 65 years



Effekt auf das Mikrobiom



Dysbiose - Verlust der Kolonisationsresistenz - Überwucherung durch potentielle Pathogene

Probiotika um Antibiotika-Durchfall zu vermeiden

- ▶ Risikoreduktion nachgewiesen - Risiko wird um 60% reduziert
- ▶ Wann und wie?
 - ▶ Sofort (spätestens 48h nach Antibiotikabeginn)
 - ▶ 2-3h Zeitabstand zur Antibiotika-Gabe
- ▶ Was?
 - ▶ Probiotika verwenden, für die es gute Studiendaten gibt
 - ▶ Auf hohe Keimzahl achten (mehr als 1 Milliarde Keime pro Tag)
 - ▶ Mehrere Bakterienstämme besser als einzelne Stämme



Zukunft? Modulatoren



Sinus
•↓CRS symptom burden and CT inflammation (Very low quality; IVA only)

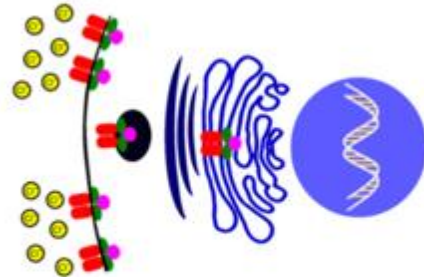


CNS
•↓Risk of depression (very low quality; IVA only)
•reports of ϕ complications (very low quality; LUM-IVA only)



Immunity
•↑killing of PA (very low quality; IVA only)
•↓inflammation (very low quality; IVA only)

Liver
•↓Risk hepatobiliary complications* (Very low quality; IVA only)



Pancreas
•↑early-phase insulin response (very low quality; IVA only)
•↑markers of exocrine function (low quality; IVA and LUM-IVA)

GI, nutrition and growth
•↑linear growth (moderate quality; IVA only)
•↑BMI (high quality; IVA and LUM-IVA)
•↓GERD (very low quality; IVA only)
•↑GI pH (very low quality; IVA only)
•↓Intestinal inflammation (very low quality; IVA only)



Musculoskeletal
•↑bone density (very low quality; IVA only)
•↑exercise tolerance (moderate quality IVA only; very low quality LUM-IVA only)



Reproductive
•Possible improvement in fertility (very low quality; IVA only)
•No reports of maternal-fetal harm (very low quality; IVA and LUM-IVA)



CFTR Modulatorentherapie - eigene Erfahrungen

- ▶ Lebererkrankungen können sich bessern - aber manchmal auch erhöhte Leberwerte durch CFTR Modulatoren: daher Kontrolle der Leberwerte + Ultraschall
- ▶ Mangelernährung bessert sich: Ernährungsempfehlungen müssen angepasst werden
- ▶ Bauchspeicheldrüse: weniger Bauchspeicheldrüsenentzündungen, seltene Fälle von Verbesserung der exokrinen Pankreasinsuffizienz, Kreon nicht eigenmächtig absetzen!, Kontrolle der Vitaminspiegel
- ▶ Bauchschmerzen: Sodbrennen wird oft besser, aber Blähungen/Bauchschmerzen verschlimmern sich in der ersten Phase der Therapie - gute und genaue Kreoneinstellung, nach Rücksprache Dosisreduktion der CFTR Modulatoren





vanessa.stadlbauer@medunigraz.at

