

Signifikante Abnahme abdomineller Beschwerden unter einer Triple-CFTR-Modulator Therapie - erste Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit dem CFAbd-Score

Jochen G. Mainz^{1,2}, Louise Polte², Lutz Nährlich³, Lenny Sasse³, Olaf Eickmeier⁴, Christina Smaczny⁴, Anton Barucha², Lilith Bechinger², Carlos Zagoya², Franziska Duckstein², Helmut Ellemunter⁵, Patience Eschenhagen^{6,7}, Ludwik Kurzidim^{1,7}, Carsten Schwarz^{6,7}

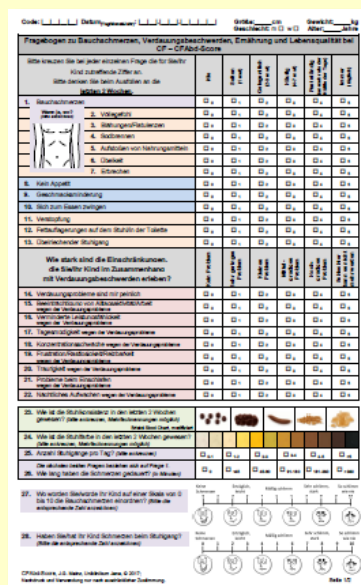
1 CF-Zentrum Klinikum Westbrandenburg, Standort Brandenburg an der Havel, 2 Medizinische Hochschule Brandenburg (MHB), Universitätsklinikum, Brandenburg an der Havel, 3 CF Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH, 4 Christiane Herzog CF-Zentrum Frankfurt am Main, Universitätsklinikum Frankfurt am Main CF-Zentrum, 5 Cystische Fibrose Zentrum Innsbruck, Dept. Kinder- und Jugendheilkunde, 6 Christiane Herzog CF-Zentrum, Charite, Universitätsmedizin, Berlin, 7 CF-Zentrum Klinikum Westbrandenburg, Standort Potsdam

Hintergrund: Die Einführung der Triple-CFTR-Modulatorbehandlung bietet für einen Großteil der CF Patienten die Möglichkeit einer effektiven Therapie der Multiorganerkrankung.

Ziel: Untersuchung von Änderungen der abdominalen Symptomatik bei Patienten mit Mukoviszidose unter der neuen Triple-CFTR-Modulation mit dem bisher einzigen nach FDA-Leitlinien entwickelten und validierten CF-spezifischen Fragebogen zur Erfassung abdomineller Beschwerden (CFAbd-Score).

Methoden: Prospektiv wurden CF Patienten der Mukoviszidosezentren am Klinikum Westbrandenburg (Standorte Brandenburg an der Havel und Potsdam), Gießen, Frankfurt am Main und Innsbruck vor und unter der neuen Triple-Modulatortherapie mit dem CFAbd-Score befragt (1-5). Ergebnisse des einseitigen Bogens, der 28 Fragen aus 5 Domänen enthält, wurden korreliert zu Änderungen des Körpergewichts, der Lungenfunktion und in Bezug auf eine Vor-Therapie mit anderen CFTR-Modulatoren.

Grafik 1: CFAbd-Score in der deutschen Version (inzwischen übersetzt in 8 Sprachen)

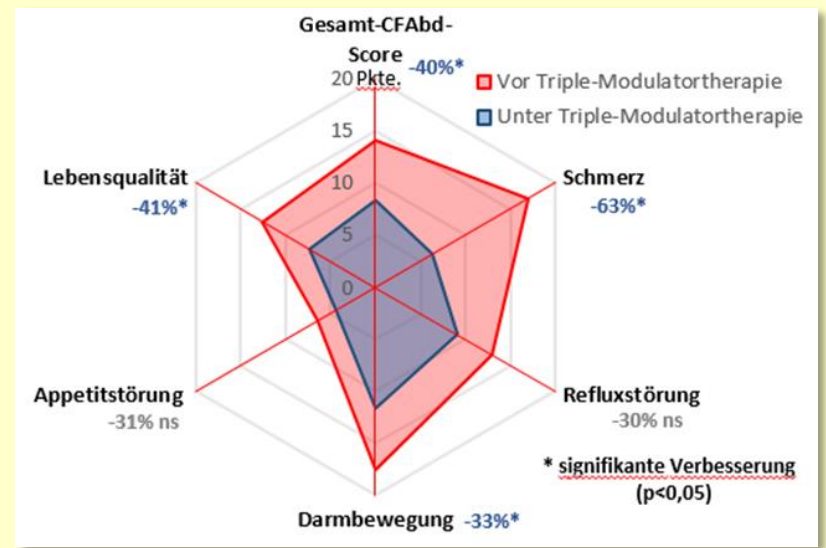


Ergebnisse: Insgesamt 47 CF-Patienten (MW Alter: 19,8 ± 1,1; 12-57J; 20 w) komplettierten den Fragebogen und mindestens ein weiteres Mal während der ersten 4 Monate der Triple-Modulatortherapie (MW: 55,0±22,0 Tage). Insgesamt wurden 100 Fragebögen ausgewertet. Die Gesamtpunktzahl im CFAbd-Score (max. 100 Pkte.) fiel signifikant im Mittel von 14,1 auf 8,4 Punkte ab. Auch für Schmerzen, Darmbewegungen und abdominal bedingte Lebensqualität kam es zum signifikanten Abfall. Dagegen erreichten Abwärtstrends für Reflux und Appetitstörung in dieser Kohorte keine Signifikanz (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Gesamtmittelwerte

Domänen	Vor Triple-Modulatortherapie	Während Triple-Modulatortherapie (60 Tagen)	Abfall um Faktor:	P
Gesamt-CFAbd-Score	14,1 ± 1,8	8,4 ± 2,2	1,7	<0,0001
Schmerz	17,0 ± 2,2	6,3 ± 3,4	2,7	<0,001
Refluxstörung	12,9 ± 2,2	9,1 ± 2,9	1,4	n.s.
Darmbewegung	17,5 ± 1,9	11,7 ± 2,5	1,5	0,001
Appetitstörung	6,4 ± 1,4	4,4 ± 2,0	1,5	n.s.
Lebensqualität	12,5 ± 3,1	7,4 ± 3,6	1,7	0,006

Grafik 2: Vergleich des CFAbd-Scores vor und unter der Triple-CFTR-Modulatortherapie mit signifikanter Abnahme des Gesamt-Scores um 40%, sowie signifikanter Abnahme der Domänen Schmerz, Lebensqualität und Darmbewegung.



Bei Studieneinschluss wurde kein Unterschied in der Gesamtpunktzahl zwischen Patienten mit- und ohne Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren gesehen (n=21/26; 45/55%). Während der neuen Triple Therapie nahmen die Beschwerden im Gesamt-CFAbd-Score der Unbehandelten um den Faktor 1,8 und der Vorbehandelten um den Faktor 1,7 ab (p< 0,05). Zudem ergaben sich Unterschiede in den verschiedenen Domänen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der Therapieeffekte auf abdominelle Symptome im CFAbd-Score in Abhängigkeit einer Vorbehandlung mit anderen CFTR-Modulatoren

	Vorbehandlung CFTR-Modulator	Vor Triple-Therapie	Während Triple-Therapie (im Mittel 60 Tage)	p
Gesamt-CFAbd-Score	Nein (26)	12,3±2,0	7,0±2,0	0,015
	Ja (21)	16,3±3,1	9,8±2,3	0,001
		p=0,275	p=0,558	
Schmerz	Nein (26)	16,5±3,0	6,0±3,8	0,029
	Ja (21)	17,6±3,4	7,3±2,9	0,001
		p=0,814	p=0,886	
GÖR (Reflux)	Nein (26)	9,4±2,2	7,3±2,3	0,423
	Ja (21)	17,3±3,9	11,1±3,4	0,085
		p=0,069	p=0,298	
Darmbewegung	Nein (26)	15,2±2,1	8,3±2,2	0,009
	Ja (21)	20,2±3,3	15,6±2,7	0,068
		p=0,194	p=0,596	
Appetitstörung	Nein (26)	7,8±2,2	6,1±2,3	0,512
	Ja (21)	4,6±7,2	1,8±1,6	0,149
		p=0,253	p=0,653	
Lebensqualität	Nein (26)	9,0±3,1	6,1±2,9	0,271
	Ja (21)	16,9±5,7	9,0±4,2	0,020
		p=0,210	p=0,220	

Diskussion: Der nach FDA Richtlinien zur Entwicklung eines PROMs erstellte CFAbd-Score zeigte bei vorausgehenden Studien eine hohe Sensitivität zur Differenzierung von unterschiedlichen Gruppen. So zeigt er eine große "known group validity" mit signifikanten Unterschieden zwischen Gesunden und CF Patienten sowie zwischen CF-Patienten mit und ohne exokrine Pankreasinsuffizienz, und korrelierend zu sonographischen Auffälligkeiten im Pankreas.

In der aktuellen Studie weisen wir eine hochsignifikante Minderung der abdominalen Symptomatik mit Hilfe des CFAbd-Scores unter einer neuen Triple-Modulatortherapie nach. Der Score erweist sich somit als ein sensitives Instrument, um Änderungen der abdominalen Beschwerden unter Einführung einer hochpotenten CFTR-Modulatortherapie bei CF Patienten zu erfassen ("sensitivity to changes"). Bei Einschluss einer größeren Kohorte von CF Patienten können auch für die beiden Domänen Reflux- und Appetitstörung signifikante Änderungen resultieren, die hier um im Mittel > 30% abnahmen aber noch keine Signifikanz erreichten.

Referenzen

1. Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel HJ, Renz DM, Reinsch S, Lorenz M, Michl R, Gerber A, Lehmann T, Mainz JG. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. PLoS one. 2017;12(5):e0174463.
2. Tabori H, Jaudszus A, Arnold C, Mentzel HJ, Lorenz M, Michl RK, Lehmann T, Renz DM, Mainz JG. Relation of Ultrasound Findings and Abdominal Symptoms obtained with the CFAbd-Score in Cystic Fibrosis Patients. Sci Rep. 2017;7(1):17465.
3. Jaudszus A, Zeman E, Jans T, Pfeifer E, Tabori H, Arnold C, Michl RK, Lorenz M, Beiersdorf N, Mainz JG. Validity and Reliability of a Novel Multimodal Questionnaire for the Assessment of Abdominal Symptoms in People with Cystic Fibrosis (CFAbd-Score). Patient. 2019;12(4):419-28.
4. Ng C, Dellschaft NS, Hoad CL, Marciani L, Ban L, Prayle AP, Barr HL, Jaudszus A, Mainz JG, Spiller RC, Gowland P, Major G, Smyth AR. Postprandial changes in gastrointestinal function and transit in cystic fibrosis assessed by Magnetic Resonance Imaging. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2021;20(4):591-7.
5. Boon M, Calvo-Lerma J, Claes I, Havermans T, Asseseira I, Bulfamante A, et al. Use of a mobile application for self-management of pancreatic enzyme replacement therapy is associated with improved gastro-intestinal related quality of life in children with Cystic Fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2020;19(4):562-8.