

Leberbeteiligung bei Mukoviszidose

Toni Illhardt

26.10.2021

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases



Network

Hepatological Diseases
(ERN RARE-LIVER)

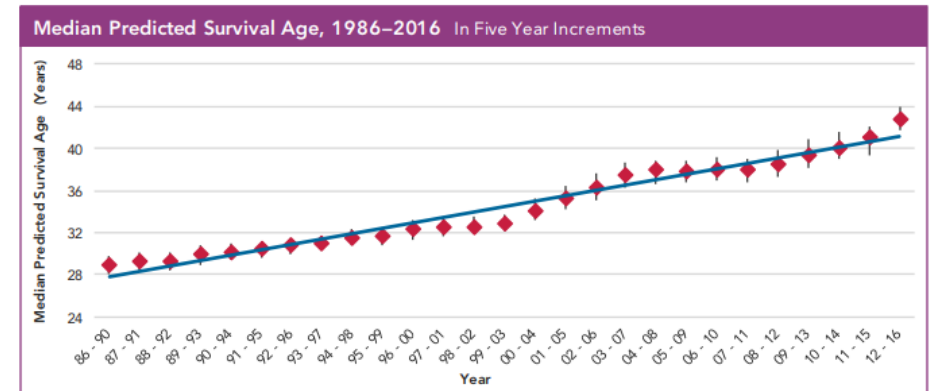


Universitätsklinikum
Tübingen

Klinische Relevanz

- Zunehmende Lebenserwartung
→ Mehr Folge-/Begleiterkrankungen
→ Lebererkrankung:
 - bis zu 30% Kinder/junge Erwachsene

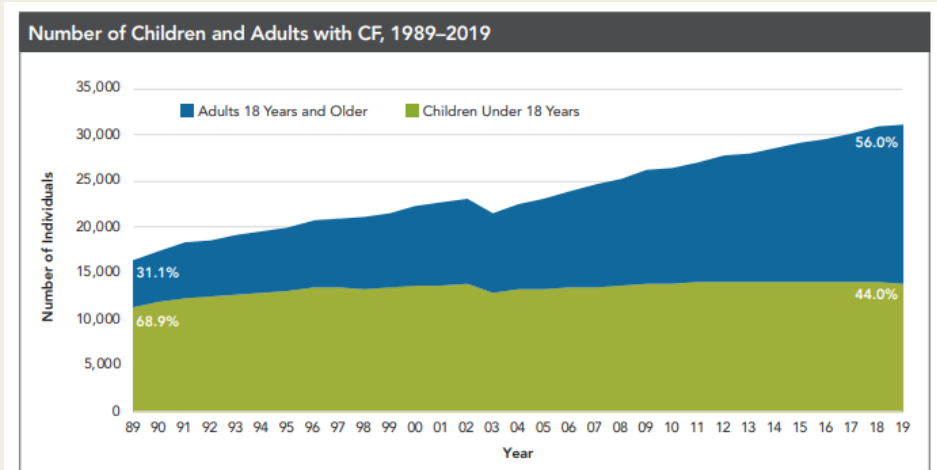
⇒ 3. – häufigste Todesursache bei CF!



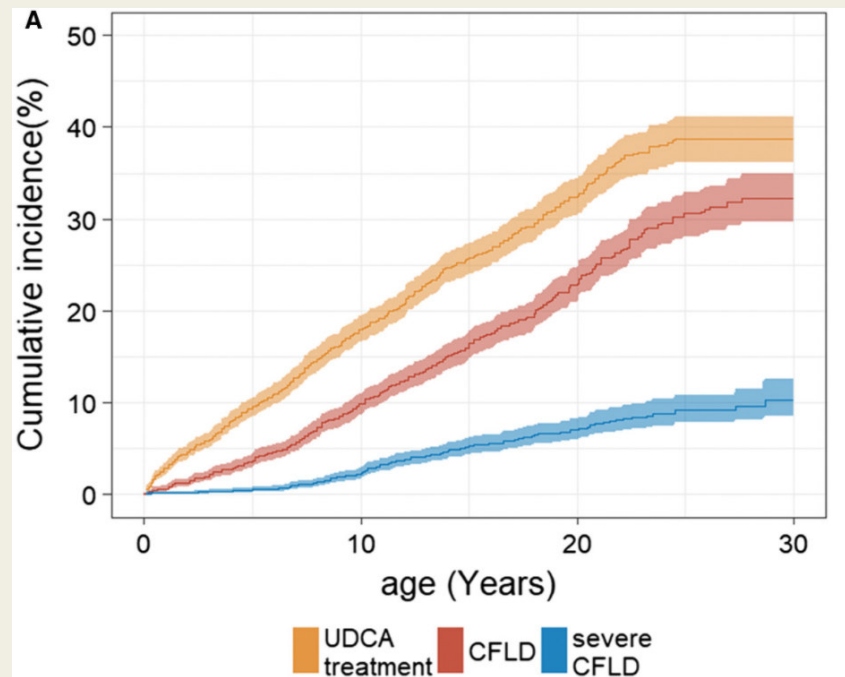
**Using the currently recommended method for calculating median predicted survival.*

Annual Data Report 2016 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry

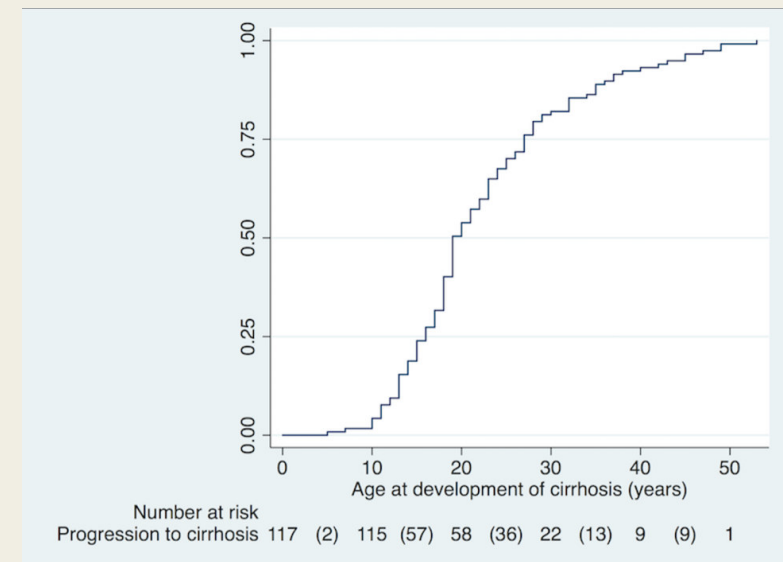
73



Häufigkeit bei bestehender Leberbeteiligung

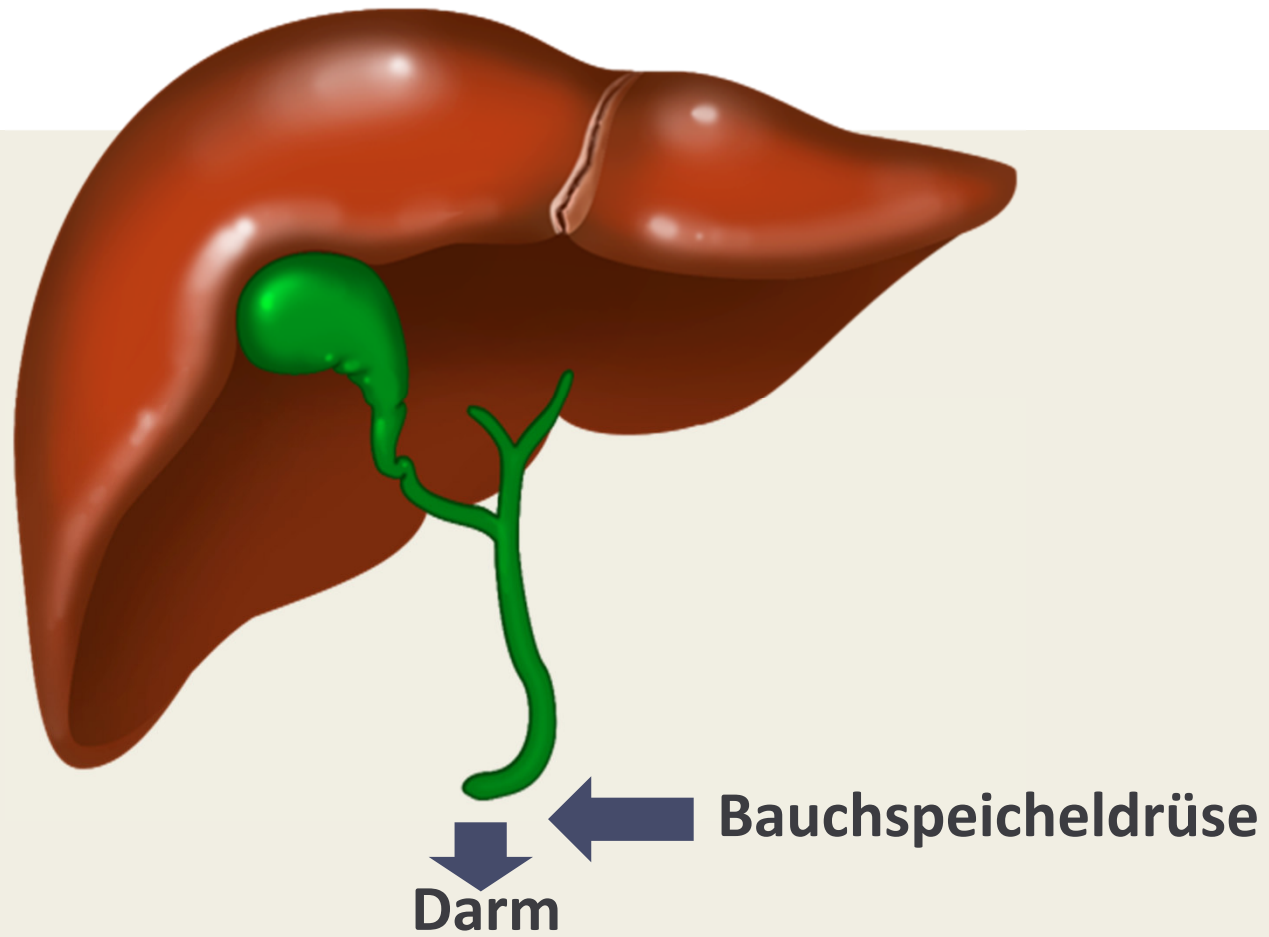


Boëlle, Debray D et al. ; French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. Hepatology. 2019



Toledano et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. PLoS One. 2019





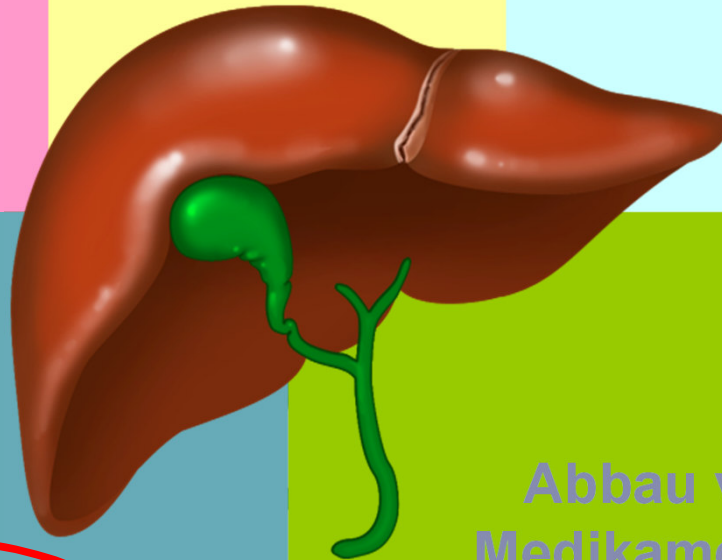
Synthese

**Speicher
(KH, Fette,
Vitamine)**

Abwehr

**Exkretion/Ver-
dauung**

**Abbau von
Medikamenten
und Toxinen**

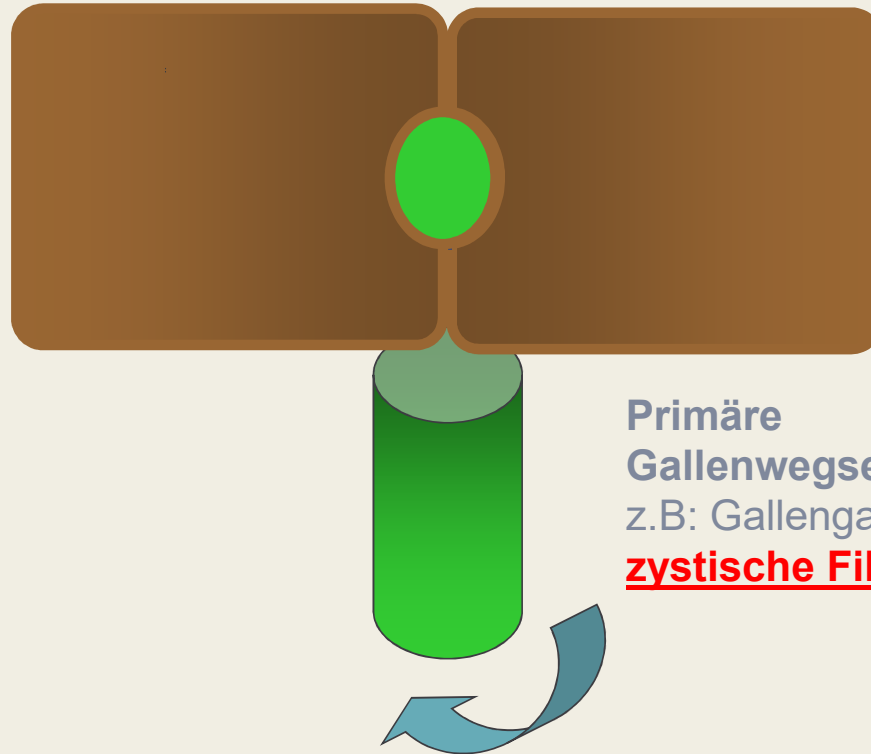


Wo spielen sich Lebererkrankungen ab?

Primäre

Leberzellerkrankungen

z.B: virale Hepatitis,
Stoffwechselerkrankungen



Primäre

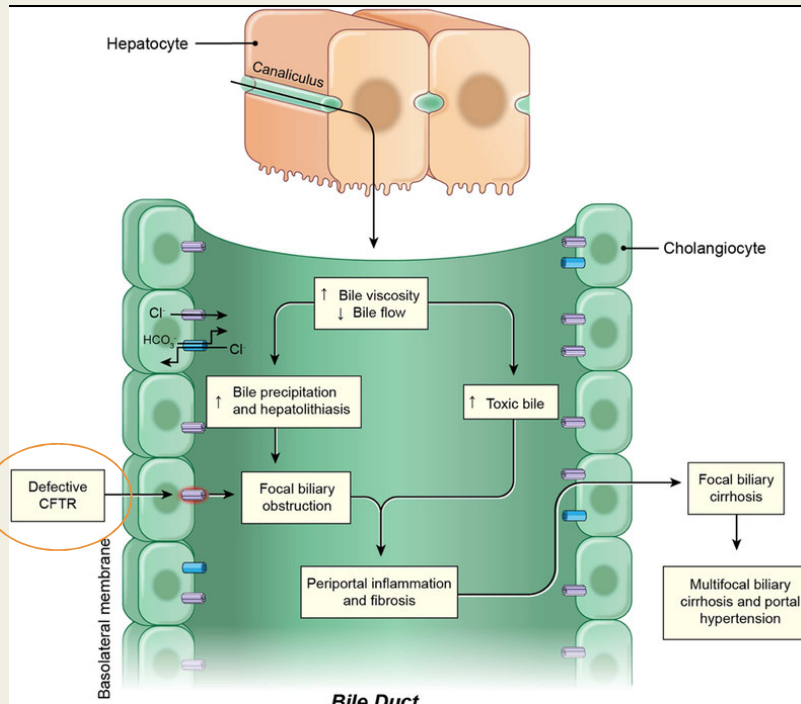
Gallenwegserkrankungen

z.B: Gallengangsatresie,
zystische Fibrose

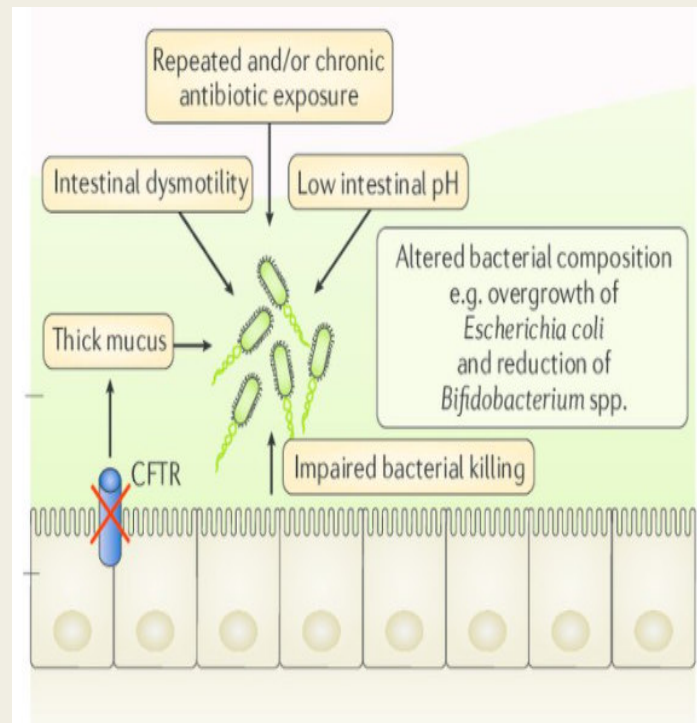


Ursache der Lebererkrankung bei Mukoviszidose

Leber



Darm



Diverse

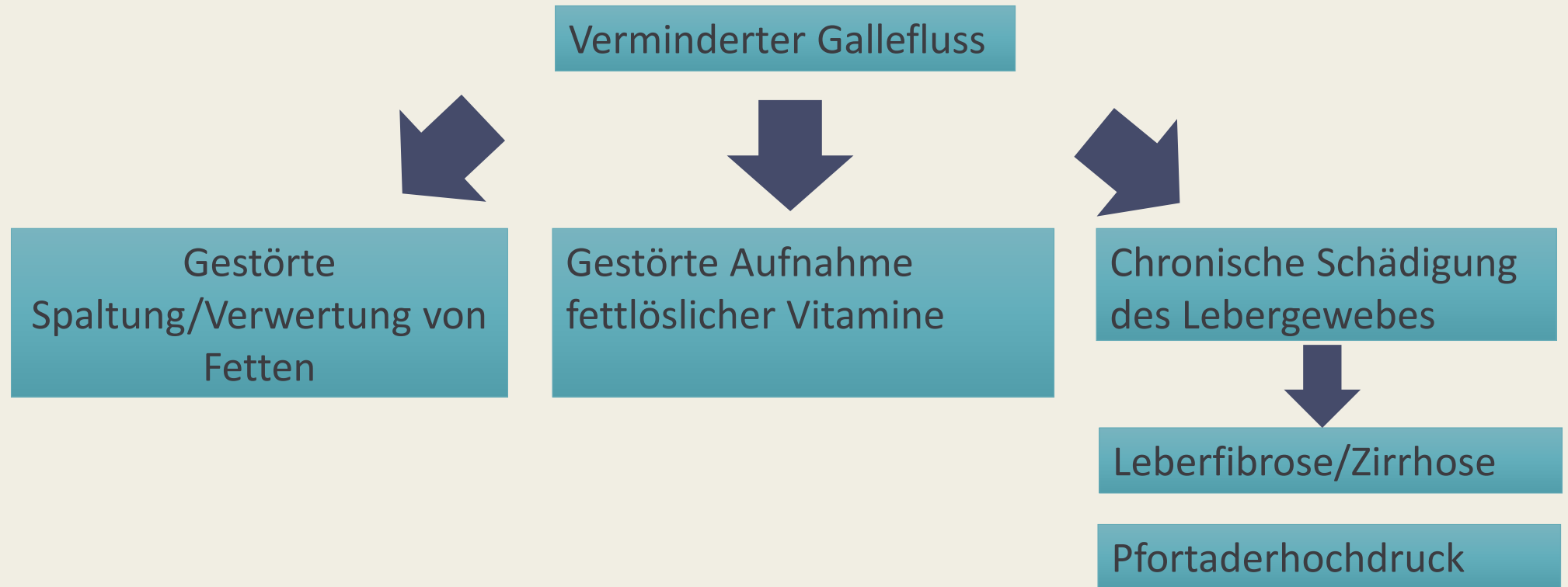
- Genotyp
- Pankreasinsuffizienz
- Vor-Operationen
- Mekoniumileus
- Medikamente
- Ernährung/Lifestyle
- Alter
- ... ???

Sakiani S, et al. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. Clin Liver Dis. 2019

Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016



Folgen – Am Anfang



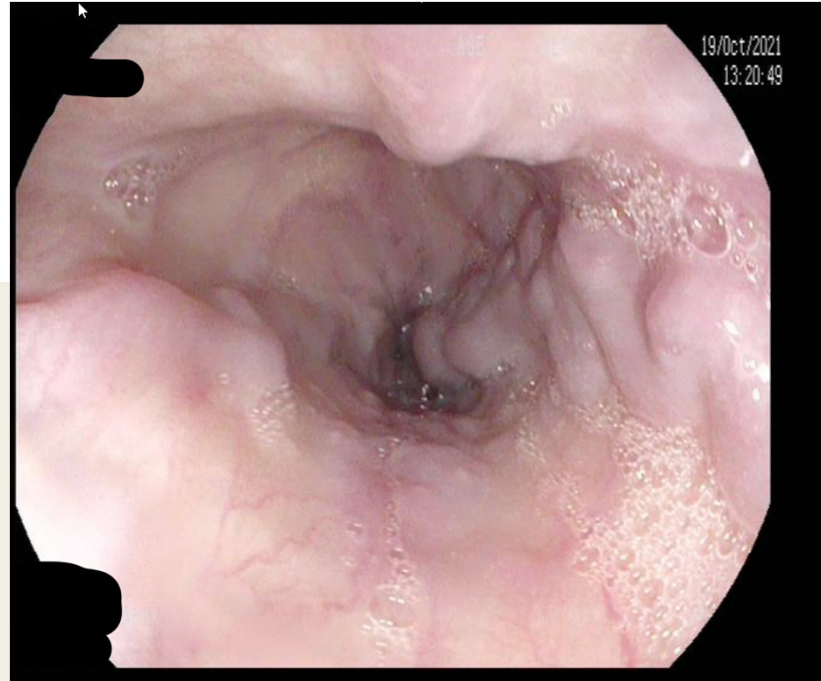
Pfortaderhochdruck

- Krampfadern
- Bauchwasser
- Gestörte Nährstoffaufnahme

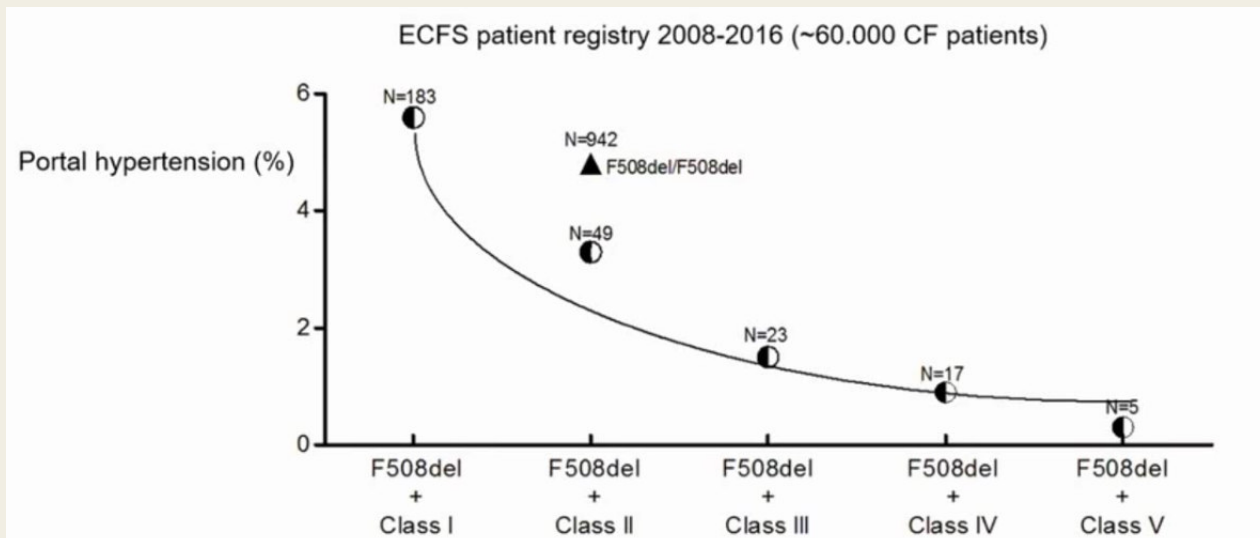


Folgen - langfristig

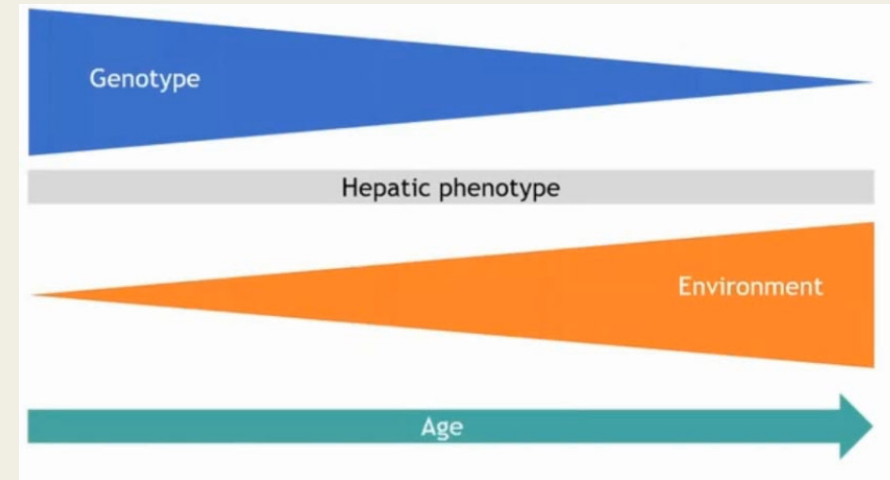
- Gelbsucht
- Juckreiz
- Eingeschränkte Gerinnungsfunktion (Blutungsrisiko!)
- Speiseröhrenkrampfadern
- Gedeihstörung
- Bauchwasser
-
- Leberversagen



Genotyp vs. Phänotyp



Sanne Duursma; European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) 2008-2016. Preliminary data



Differenzialdiagnosen oder Co-Faktoren?

- (Nicht-alkoholische) Fettleber
- Alkohol

Wenige Daten deuten darauf hin, dass CF-Patienten haben ein hohes Risiko für Übergewicht und Alkoholkonsum haben können¹

- Medikamenten-assoziierte Lebererkrankung (Paracetamol, Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel, Vitamine)
- Virushepatitiden
- A1-Antitrypsin-Mangel²
- Einfluss von CFTR-Modulatoren noch nicht geklärt

¹ Panagopoulou Pet al. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatr Int.* 2014;

Lowery EM, Afshar M, West N, Kovacs EJ, Smith B, Joyce C. Self-reported alcohol use in the cystic fibrosis community. *J Cyst Fibros.* 2020

² Bartlett et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA.* 2009



Diagnostik

Untersuchung	Verfügbarkeit	Invasivität	Sensitivität	Spezifität
Transaminasen	+++	+	+	-
Leberfunktionsparameter	+++	+	+	+
Sonografie	++	-	++	+
Elastografie	-	-	+++	++
Biopsie	-	+++	++	+



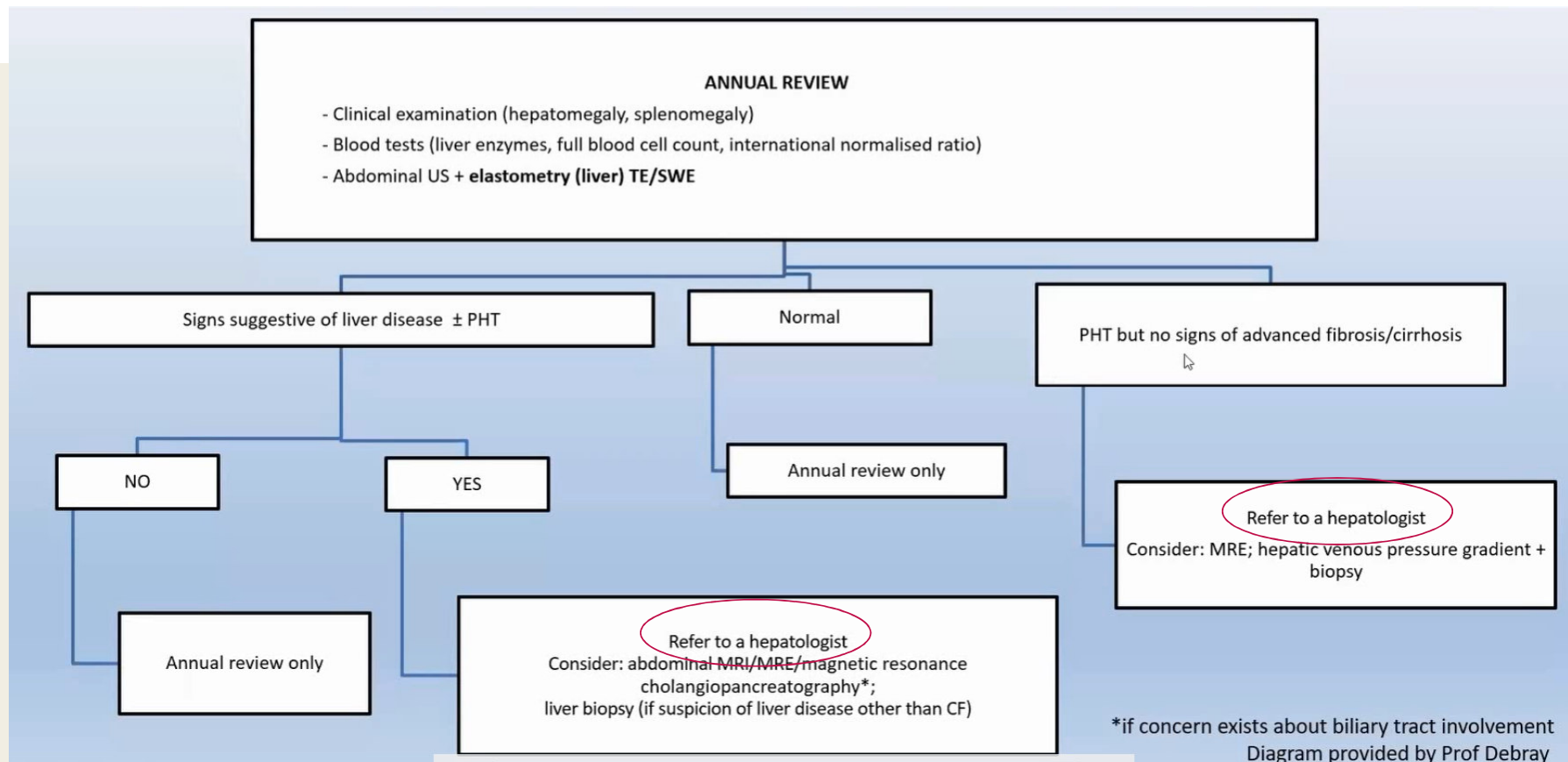
**Interventions for preventing and managing advanced liver disease
in cystic fibrosis (Review)**

Palaniappan SK, Than NN, Thein AW, van Mourik I

Key results

Since we did not find any trials for this review, it is not possible to make any specific recommendations or to develop best-practice guidelines at this stage. Our review highlighted a clear need for randomised controlled trials of treatments for the prevention and management of advanced liver disease in adults and children with cystic fibrosis.

Screening und Follow-up – Kein Goldstandard verfügbar



Therapie

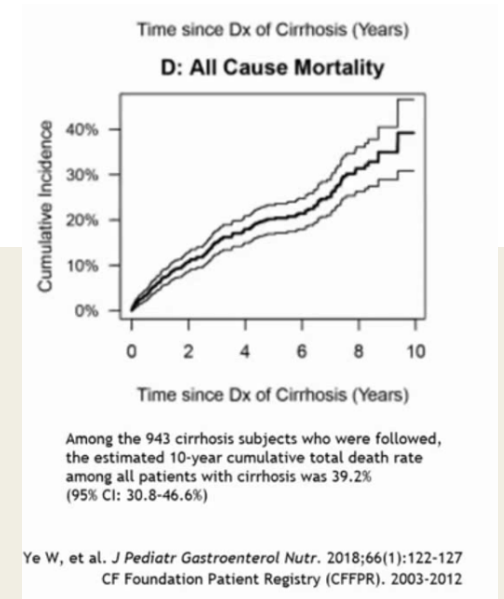
- **Ziel: Verhinderung oder Verlangsamung der Progression zur Zirrhose/PH**
- **Evidenz für klare Empfehlungen unzureichend**
- **Optionen:**
 - Lifestyleoptimierung!!!
 - Ernährung und Vitaminsupplementierung
 - Ursodesoxcholsäure
 - Besseres Survival bei Pat. ohne Zirrhose?
 - Kein Vorteil mit Zirrhose
 - Keine Verhinderung der Progression
Fibrose → Zirrhose
- **Lebertransplantation**



Warum dann screenen?

- **Vermeidung von Komplikationen:**
 - Gastrointestinale Blutungen
 - Acute-on-chronic Leberversagen
- **Richtiges Timing für die Lebertransplantation**
 - Fortschreitenden oder stabile Erkrankung?
 - Lebertransplantation kann Gesamtzustand bei CF positiv beeinflussen

(Leberbeteiligung ist assoziiert mit schlechter Lungenfunktion und reduziertem Ernährungszustand¹)



¹ Boëlle, Debray D et al. ; French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. Hepatology. 2019



Ausblick

1. Besserung durch CFTR-Modulatoren?

- Hepatotoxizität (z.B. Ivacaftor)
- Bislang kein sicherer Nachweis zur Verbesserung der CF-Lebererkrankung¹
- Potentiell positiver Einfluss auf Steatosis²

2. Verbesserung des Galleflusses durch moderne Ursodesoxycholsäuren (Norursodesoxycholsäure)?

- Bislang keine Daten bei CF-Lebererkrankung

1 Staufer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. Int J Mol Sci. 2020

2 Kutney et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. World J Hepatol. 2019



Fazit

- Leberbeteiligung bei CF ist häufig und mit einer Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen verbunden
- Ursache unklar, verschiedene Hypothesen
- Es gibt keine sicheren prognostischen Faktoren und keine klaren Screening- oder Therapieempfehlungen
- Co-Faktoren spielen große Rolle
- Engmaschiges, risikoadaptiertes Screening ist entscheidend für die Früherkennung
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen CF-Ambulanz und Hepatologie ist von entscheidender Bedeutung
 - ➔ Betreuung in einem Zentrum für CF + Hepatologie notwendig



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Toni Illhardt (toni.illhardt@med.uni-tuebingen.de)

26.10.2021

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.



**Universitätsklinikum
Tübingen**