

Veränderungen des Körpergewichts und des Ernährungsverhaltens bei Patient*innen mit cystischer Fibrose unter Therapie von Kaftrio® + Kalydeco®

Bachelorarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades
Bachelor of Science im Fach Diätetik

Hochschule Neubrandenburg



Fachbereich Agrarwirtschaft und Lebensmittelwissenschaften
Studiengang Diätetik

Durchgeführt am Klinikum Oldenburg AöR

Eingereicht von: Marina Bülter

1. Prüfer/in: Prof. Dr. Anna Flögel
2. Prüfer/in: Dr. med. Holger Köster

URN: nbn:de:gbv:519-thesis2023-0100-0

Oldenburg, den 10.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abstrakt (deutsch)	VIII
Abstract (english)	IX
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	2
2.1 Cystische Fibrose.....	2
2.1.1 Ätiologie und Pathobiochemie	2
2.1.2 Mutationen	2
2.1.3 Diagnostik	3
2.2 Krankheitsbild der cystischen Fibrose	4
2.3 Therapie der cystischen Fibrose	5
2.3.1 medikamentöse Therapie.....	5
2.3.2 Physiotherapie und Sporttherapie	6
2.3.3 Psychotherapie	6
2.3.4 Ernährungstherapie.....	7
2.3.4.1 Erhöhter Energiebedarf.....	7
2.3.4.2 Pankreasinsuffizienz	7
2.3.4.3 Salzverlustsyndrom.....	8
2.3.4.4 Mangel fettlöslicher Vitamine.....	8
2.3.4.5 CF-related diabetes mellitus (CFRD).....	8
2.3.4.6 Osteoporose	9
2.4 Körpergefühl und Essverhalten von CF-Patient*innen.....	9
2.5 Kaftrio® + Kalydeco®.....	9
2.5.1 Wirkungsweise	10
2.5.2 Einnahme und Dosierung.....	10
2.5.3 Nebenwirkungen	10
2.5.4 Effekt.....	11
2.5.5 Veränderung der Ernährungstherapie	12
3 Methodik	13
3.1 Studiendesign	13
3.2 Endpunkte	13
3.2.1 Primärer Endpunkt	13
3.2.2 Sekundäre Endpunkte.....	14

3.3	Ziele	14
3.3.1	Primäres Ziel.....	14
3.3.2	Sekundäre Ziele	14
3.4	Proband*innen	14
3.4.1	Fallzahlplanung.....	14
3.4.2	Inklusions- und Exklusionskriterien.....	14
3.4.3	Rekrutierungsablauf	15
3.5	Studien- und Untersuchungsablauf	17
3.5.1	Anthropometrie	18
3.5.2	Fragebogen.....	18
3.5.3	Berechnung des Standard Deviation Score BMI.....	19
3.6	Statistische Analyse	19
4	Resultate.....	20
4.1	Grundcharakteristika	20
4.2	Primärer Endpunkt - Veränderung des Körpergewichts.....	21
4.2.1	Veränderung des BMI unter Kaftrio®-Therapie	21
4.2.2	Veränderung des SDS _{LMS} BMI unter Kaftrio®-Therapie	22
4.3	Sekundärer Endpunkt – Veränderung des Ernährungsverhalten.....	23
4.3.1	Durchführung einer besonderen Diät/Ernährungsweise	23
4.3.2	Veränderung der Ernährung seit Beginn der Kaftrio®-Therapie	24
4.3.3	Veränderungen der Lebensmittelverzehrshäufigkeiten.....	25
4.3.3.1	Veränderung des Obstverzehrs.....	25
4.3.3.2	Veränderung des Gemüseverzehrs.....	26
4.3.3.3	Veränderung des Getreideverzehrs.....	27
4.3.3.4	Veränderung des Milch- und Milchproduktverzehrs.....	27
4.3.3.5	Veränderung des Fleischverzehrs	28
4.3.3.6	Veränderung des Fischverzehrs.....	29
4.3.3.7	Veränderung des Fett- und Ölverzehrs	29
4.3.3.8	Veränderung des Süßigkeitenverzehrs	30
4.3.4	Notwendigkeit von enteraler Ernährung	31
4.3.5	Heißhungerattacken.....	33
4.3.6	Bewusste Ernährung.....	34
4.4	Sekundärer Endpunkt - Körpergefühl	35
4.4.1	BMI bei Studienteilnahme	35
4.4.2	Subjektive Zufriedenheit mit dem Körpergewicht.....	35
4.4.3	Subjektiver Wunsch zur Körpergewichtsentwicklung.....	36
4.4.4	Verhinderung einer Körpergewichtszunahme.....	38

4.4.5	Aktuelles Wohlbefinden im Körper.....	39
4.4.6	Subjektive Einschätzung der körperlichen Veränderung.....	40
5	Diskussion.....	41
5.1	Limitationen und Stärken.....	43
6	Schlussfolgerung/Konklusion	45
7	Literaturverzeichnis	46
8	Danksagung	52
9	Anhänge.....	53
10	Eidesstattliche Versicherung.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Charakteristika der CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie bei Einschluss in die Studie	20
Tabelle 2	Veränderung des BMI der CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	21
Tabelle 3	Veränderung des SDS _{LMS} BMI von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	22
Tabelle 4	Vergleich tatsächliche Veränderung der Ernährung anhand der Lebensmittelverzehrhäufigkeiten und angegebene Veränderung der Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	24
Tabelle 5	Subjektive Einschätzung der körperlichen Veränderung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Rekrutierungsablauf und Proband*innenfluss	16
Abbildung 2	graphische Darstellung des Studienablaufs	17
Abbildung 3	Veränderung des BMI von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	21
Abbildung 4	Veränderung des SDS _{LMS} BMI von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	22
Abbildung 5	Durchführung einer besonderen Ernährungsform (z.B. vegan, glutenfrei) zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	23
Abbildung 6	Gruppenvergleich Geschlechter – Durchführung einer besonderen Ernährungsform (z.B. vegan, glutenfrei) zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	23
Abbildung 7	Allgemeine Veränderung der Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	24
Abbildung 8	Veränderung des Obstverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	25
Abbildung 9	Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Obstverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	25
Abbildung 10	Veränderung des Gemüseverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie....	26
Abbildung 11	Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Gemüseverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	26
Abbildung 12	Veränderung des Getreideverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie ...	27
Abbildung 13	Veränderung des Milch- und Milchproduktverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	27

Abbildung 14	Veränderung des Fleischverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	28
Abbildung 15	Gruppenvergleich Geschlechter – Veränderung des Fleischverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	28
Abbildung 16	Veränderung des Fischverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	29
Abbildung 17	Veränderung des Fett- und Ölverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	29
Abbildung 18	Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Fett- und Ölverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	30
Abbildung 19	Veränderung des Süßigkeitenverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	30
Abbildung 20	Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Süßigkeitenverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	31
Abbildung 21	Notwendigkeit einer enteralen Ernährung bei CF-Patient*innen vor Kaftrio®-Therapie	31
Abbildung 22	Art der notwendigen enteralen Ernährung bei CF-Patient*innen vor Kaftrio®-Therapie	32
Abbildung 23	Notwendigkeit einer enteralen Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	32
Abbildung 24	Gruppenvergleich - Notwendigkeit enteraler Ernährung bei CF-Patient*innen vor und unter Kaftrio®-Therapie	33
Abbildung 25	Heißhungerattacken bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	33
Abbildung 26	Bewusstere Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	34
Abbildung 27	Einteilung des BMIs bei Studienteilnahme in Kategorien	35
Abbildung 28	Subjektive Zufriedenheit mit dem Körpergewicht bei Studienteilnahme von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	36
Abbildung 29	Subjektive Zufriedenheit mit dem Körpergewicht bei Studienteilnahme von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien.....	36
Abbildung 30	Subjektiver Wunsch zur Körpergewichtsentwicklung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie	37
Abbildung 31	Subjektiver Wunsch zur Körpergewichtsentwicklung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien.....	37
Abbildung 32	Verhinderung einer Körpergewichtszunahme mit der aktuellen Ernährung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie.....	38
Abbildung 33	Verhinderung einer Körpergewichtszunahme mit der aktuellen Ernährung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien.....	38

Abbildung 34	Aktuelles Wohlbefinden mit dem Körper von CF-Patient*innen unter Kafrio®-Therapie	39
Abbildung 35	Gruppenvergleich Geschlechter - aktuelles Wohlbefinden mit dem Körper von CF-Patient*innen unter Kafrio®-Therapie.....	39
Abbildung 36	Aktuelles Wohlbefinden mit dem Körper von CF-Patient*innen unter Kafrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien	40

Abkürzungsverzeichnis

AöR	Anstalt des öffentlichen Rechts
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CF	cystische Fibrose
CFQR	cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application
CFRD	cystic fibrosis related diabetes mellitus
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
ELX	Elexacaftor
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder Scale
ggf.	gegebenenfalls
IRT	immunreaktives Trypsin
IVA	Ivacaftor
Kaftrio [®]	Kaftrio [®] + Kalydeco [®]
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
NGS	Neugeborenenenscreening
PAP	pankreatitis-assoziiertes Protein
PHQ-9	Patient Health Questionnaire Depression Scale
r	Korrelationskoeffizient
SDS _{LMS} BMI	Standard Deviation Score des Body-Mass-Indexes
SD	Standardabweichung
TEZ	Tezacaftor

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund:

Die seit 2020 zugelassene CFTR-Modulatorentherapie Kaftrio®+Kalydeco hat das Ziel bei Patient*innen mit cystischer Fibrose (CF)® die Lungenfunktion, Schweißchloridkonzentration sowie die Resorptionsrate der Nahrung im Darm zu verbessern und bewirkt einhergehend eine erwünschte Körpergewichtszunahme. Inwieweit es zu einer unerwünschten Körpergewichtszunahme kommt, ist bisher unklar. Ziel dieser Studie war es, die Körpergewichtsentwicklung, die Veränderung der Ernährungsverhaltens und Körperempfindens von CF-Patient*innen unter Kaftrio®+Kalydeco®-Therapie zu untersuchen.

Methoden:

Die Veränderungen des Körpergewichts unter der Therapie von Kaftrio®+Kalydeco® wurde über einen Zeitraum von 1,5 Jahren bei 33 CF-Betroffenen (Kinder im Alter ab zwölf Jahren sowie Erwachsene) untersucht. Das Körpergewicht und der Body-Mass-Index (BMI) wurden standardisiert zu vier Messzeitpunkten in der CF-Ambulanz des Klinikums Oldenburgs AÖR ermittelt. Zusätzlich wurde die Veränderung des Ernährungsverhaltens und das Körpergefühl nach mindestens einem Jahr unter Kaftrio®+Kalydeco®-Therapie mithilfe eines selbsterstellten Fragebogens erhoben.

Resultate:

Der mittlere BMI betrug sechs Monate vor Therapie 20,6(± 3,6) kg/m², bei Therapiebeginn 20,5 (± 3,6) kg/m², nach 3 Monaten 22,2(± 3,6) kg/m² sowie nach einem Jahr 22,9(± 4,1) kg/m². Unter der Therapie von Kaftrio®+Kalydeco® kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg des mittleren BMI (p<0,001).

Es kam bei insgesamt 91% der Proband*innen zu einer Veränderung des Ernährungsverhalten.

Zudem zeigte sich nach einjähriger Medikation eine Zufriedenheit mit dem veränderten Körpergewicht bei 63% der Proband*innen.

Konklusion:

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Kaftrio®+Kalydeco® eine Körpergewichtszunahme bei Betroffenen von CF fördert und zu einer Veränderung des Ernährungsverhalten führt. Zukünftige Studien sollten die subjektive Zufriedenheit der Betroffenen zur Körpergewichtsveränderung sowie das Adipositasrisiko durch Kaftrio®+Kalydeco®-Therapie gezielter untersuchen.

Abstract (english)

Background:

The CFTR modulator therapy Kaftrio®+Kalydeco®, approved since 2020, aims to improve lung function, sweat chloride concentration and intestinal absorption rate of food in patients with cystic fibrosis (CF), accompanied by a desired increase in body weight. The extent to which undesirable body weight gain occurs, is unclear to date. The aim of this study was to investigate the body weight development, the change in eating behaviour and body perception of CF patients under Kaftrio®+Kalydeco® therapy.

Methods:

The changes in body weight during therapy with Kaftrio®+Kalydeco® were investigated over a period of 1.5 years in 33 CF patients (children aged twelve years and older, as well as adults). Body weight and body mass index (BMI) were determined in a standardized manner at four measurement time points in the CF outpatient clinic of the Klinikum Oldenburg AöR.

In addition, the change in dietary behaviour and body image after at least one year of Kaftrio®+Kalydeco® therapy, was assessed using a self-administered questionnaire.

Results:

The average BMI was 20.6(± 3.6) kg/m² six months before therapy, 20.5 (± 3.6) kg/m² at the start of therapy, 22.2(± 3.6) kg/m² after 3 months, and 22.9(± 4.1) kg/m² after one year. There was a statistically significant increase in average BMI during Kaftrio®+Kalydeco® therapy (p<0.001).

There was a change in dietary behaviour in a total of 91% of the study subjects.

In addition, after one year of medication, 63% of the subjects were satisfied with the change in body weight.

Conclusion:

This study showed that taking Kaftrio®+Kalydeco® promotes body weight gain in patient cystic fibrosis sufferers and leads to a change in dietary behaviour. Future studies should investigate more specifically the subjective satisfaction of those affected to the body weight changes, as well as the obesity risk through Kaftrio®+Kalydeco® therapy.

1 Einleitung

Mukoviszidose/cystische Fibrose (engl. cystic fibrosis) (CF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung [1], bei der es durch eine Veränderung des CFTR (=Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) -Gens zu einer Schädigung des CFTR-Kanals kommt [2]. Diese Schädigung äußert sich durch Bildung von zähflüssigem Sekret in den Drüsen unterschiedlicher Organe wie der Lunge, Bauchspeicheldrüse, Galle, Leber, Gonaden und dem Darm [1]. Die zähe Schleimbildung kann Atembeschwerden, Resorptionsstörungen im Darm, Untergewicht, Gedeihstörung und einen Diabetes mellitus hervorrufen [1,2]. Die symptomlindernde Therapie der cystischen Fibrose umfasst die Physiotherapie, Ernährungstherapie und medikamentöse Therapie [2].

Eine dieser medikamentösen Therapien ist die Behandlung mit Kaftrio® + Kalydeco® (Hersteller Vertex Pharmaceuticals), einem CFTR-Modulator. Seit dem 21. August 2020 ist das Kombinationspräparat aus den zwei CFTR-Kanal-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor und dem Potentiator Ivacaftor als Medikament Kaftrio® + Kalydeco® in Europa zugelassen [3,4]. Ab einem Alter von sechs Jahren kann die Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco® für CF-Patient*innen mit mindestens einer F508del-Mutation beginnen [5]. Dadurch kann dieses Medikament für ca. 85% aller CF-Patient*innen eine Therapiemöglichkeit darstellen [3]. Kaftrio® + Kalydeco® führt bei den Patienten zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, der Schweißchloridkonzentration, zu einer verbesserten Resorptionsrate der Nahrung im Darm und somit zu einer Körpergewichtszunahme [5]. Allerdings kann das Medikament auch einige Nebenwirkungen wie erhöhte Leberenzymwerte, Hautveränderungen, Infektionen der oberen Atemwege, Heißhunger sowie Bauchschmerzen mit Diarrhoen oder Obstipation hervorrufen [3,5].

Das primäre Ziel dieser Studie war es daher, die Veränderungen des Körpergewichts bei CF-Patient*innen unter Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco® über einen Zeitraum von 1,5 Jahren zu untersuchen. Dabei wurde das Körpergewicht zu vier Zeitpunkten gemessen (sechs Monate vor Beginn der Therapie, bei Therapiebeginn, sowie drei Monate und ein Jahr nach Beginn der Therapie) erfasst.

Das sekundäre Ziel war die Untersuchung der Veränderungen des Ernährungsverhaltes bei CF-Patient*innen nach mindestens einem Jahr Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco®, sowie die Zufriedenheit mit dem aktuellen Körpergewicht nach mindestens einem Jahr Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco®.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Cystische Fibrose

CF zählt zu den am häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen, die tödlich verlaufen können. Weltweit sind ungefähr 100.000 Menschen von CF betroffen. Davon leben in Deutschland um die 8000 Patient*innen. Die Genträgerhäufigkeit in der deutschen Gesamtbevölkerung liegt bei 1:20.[6] Die Schädigung am CFTR-Kanal führt in den exokrinen Drüsen des Körpers zur Bildung eines zähen Schleims (Mukoviszidose von lat. viscidus mucus = zähflüssiger Schleim [7,8]). Seit 2016 ist die cystische Fibrose in Deutschland Teil des Neugeborenen Screenings (NGS), sodass eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der Erkrankung erfolgen kann [9].

Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Deutschland bei Neugeborenen bei 1: 3300 [10].

2.1.1 Ätiologie und Pathobiochemie

CF wird durch Mutationen des CFTR-Gens verursacht. Die krankmachende Mutation liegt auf dem langen Arm des siebten Chromosoms. Diese Mutationen werden autosomal-rezessiv vererbt [6,11].

Bei einem CF-Betroffenen sind beide Allele des CFTR-Gens von einer Mutation betroffen. Es gibt homozygote und heterozygote Genmutationen. Mit einer Häufigkeit von 85% ist die Mutation deltaF508 die am häufigsten vorkommende Mutation. Mittlerweile sind insgesamt 2.000 verschiedene krankheitsverursachende Mutationen des CFTR-Gens bekannt [11]. Einige Mutationen führen zu einem vollständigen Verlust der Kanalfunktion, während andere zu einer teilweisen Beeinträchtigung führen können.

2.1.2 Mutationen

Die Einteilung der mehr als 2.000 unterschiedlichen Mutationen erfolgt in sechs Klassen [2,12]. Diese werden im Folgenden erläutert:

- **Klasse I-Mutationen:** Synthese des CFTR-Proteins kann nicht vollständig umgesetzt werden, sodass kein CFTR-Kanal entstehen kann [12,13].
Dazu zählt z.B. die Mutation: Fly542X [14]
- **Klasse II-Mutationen:** Die Faltung des CFTR-Proteins ist beeinträchtigt. Das führt dazu, dass der Kanal nicht ordnungsgemäß in die Zellmembran eingebaut und seine Funktion beeinträchtigt wird [12,13].
Dazu zählt z.B. die Mutation: deltaF508 [14]
- **Klasse III-Mutationen:** Die Regulation des CFTR-Kanals ist gestört, sodass die Öffnungswahrscheinlichkeit reduziert ist. Diese Mutationen werden als sog. Gating-Mutationen bezeichnet [12,13].

Dazu zählt z.B. die Mutation: G551Asp [14]

- **Klasse IV-Mutationen:** Die Leitfähigkeit des CFTR-Kanals ist verändert [12,13].

Dazu zählen z.B. die Mutationen: Arg117His [14]

- **Klasse V-Mutationen:** Es liegt ein Splicing-Defekt vor, wodurch eine verringerte Konzentration des CFTR-Proteins entsteht. Das produzierte CFTR-Protein ist funktionsfähig [12,13].

Dazu zählt z.B. die Mutation: 3849+10kbC-T [14]

- **Klasse VI-Mutationen:** Das CFTR-Protein wird vorzeitig abgebaut [12,13].

Dazu zählt z.B. die Mutation: R560T [14]

Mutationen der Klassen I, II, III und VI weisen oft einen vollständigen Funktionsverlust des CFTR-Kanals auf. Die Patient*innen mit homozygoten Mutationen dieser Klassen zeigen das klassische Krankheitsbild mit gastrointestinalen und pulmonalen Beschwerden einer CF [15]. In der Analyse von Bobadilla et al. [16] zeigt sich, dass es weltweit ländertypische Mutationen gibt. Migrationsströme zwischen verschiedenen Ländern führen darüber hinaus zu einer genetischen Akkulturation, sodass eine größere Vielfalt an CF-Mutationen in den verschiedenen Ländern entsteht [16].

2.1.3 Diagnostik

Das Screening auf CF ist seit September 2016 Bestandteil des NGS in Deutschland. Hierbei werden zwei biochemische Testverfahren mit dem Blut durchgeführt. In einem Test wird auf das immunreaktive Trypsin (IRT) geprüft und im zweiten Test auf das pankreatitis-assoziierte Protein (PAP). Zusätzlich wird eine molekulargenetische Untersuchung auf die 31 häufigsten cf-assoziierten Mutationen durchgeführt [17].

Ist der Befund des NGS-Screenings positiv auf CF, wird in einem CF-spezifischen Zentrum ein Schweißchloridtest durchgeführt [18].

Ist auch der Befund des Schweißtests positiv (Werte ≥ 60 mmol/l), erfolgt nach Aufklärung der Eltern eine genetische Untersuchung. Hierbei sollte die ethnische Herkunft der Familie berücksichtigt werden, um auf die dafür typischen Mutationen untersuchen zu können [17,18]. Dass die Untersuchung auf CF Bestandteil des NGS ist, trägt erheblich zu einer frühen Diagnosestellung bei. Laut dem deutschen Mukoviszidose-Register lag das Alter der CF-Diagnose im Jahr 2020 in Deutschland durchschnittlich bei einem Lebensmonat. Im Jahr 2005 lag das Diagnosealter dagegen durchschnittlich bei lediglich sechs Lebensmonaten und 1995 bei zwölf Lebensmonaten [19].

2.2 Krankheitsbild der cystischen Fibrose

Die Symptome einer CF-Erkrankung unterscheiden sich in Intensität je nach zugrundeliegender Mutation des*der jeweiligen Patient*in [12,13].

Die Defekte der CFTR-Kanäle führen zu einer unzureichenden NaCl-Sekretion sowie konsekutiven Wasserretention. So entsteht der zähflüssige Schleim [13].

Die Verschleimung der Lunge zeigt sich oft bereits kurz nach Geburt durch eine bronchiale Obstruktion und/oder produktiven Husten. Der Grund liegt in der eingeschränkten mukoziliären Clearance mit einer Sekretretention der Atemwege. Dadurch entstehen im Verlauf der Erkrankung Lungenemphyse und Infektionen werden begünstigt [20].

Eine durch die verminderten Lungenfunktion entstandene Gewebshypoxie führt zur Bildung von hippokratischen Nägeln [6].

Außerdem weisen CF-Patient*innen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) auf [21,22]. Bei den Betroffenen zeigt sich eine vorübergehende Entspannung des unteren Ösophagus sphinkters und häufig eine verzögerte Magenentleerung [21,22,23].

Der Darm ist ebenfalls von der Erkrankung betroffen. Bei 10-20% der Neugeborenen mit CF tritt ein Mekoniumileus auf [22,24].

Im weiteren Verlauf der CF-Erkrankung ist das Auftreten eines sogenannten distalen intestinalen Obstruktionssyndroms (DIOS) möglich [22], welches aufgrund einer Dysmotilität des Darms, Darmentzündungen, Fettmalabsorption und einer gestörten Ionen- und Wassersekretion in das Darmlumen hervorgerufen wird. Beim Mekoniumileus und DIOS entsteht eine Stuhlobstruktion im Ileocoecalbereich [25].

Bei ca. 85% aller CF-Betroffenen tritt im Laufe ihres Lebens eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf [26]. Durch das visköse Sekret entstehen Obstruktionen der Ausführungsgänge des Pankreas, was zu einer fibrösen Schädigung des Pankreasenchyms führt, sodass unzureichende Mengen an Enzymen und Bicarbonat gebildet werden [26, 27]. Symptome dieser Insuffizienz können Körpergewichtsverlust, Meteorismus und Steatorrhoe sein [26]. Daraus resultiert eine verminderte Aufnahme der fettlöslichen Vitamine [28]. Die verminderte Vitaminresorption, insbesondere Vitamin D, erhöht in der Folge das Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln [28].

Eine weitere Komplikation kann der Cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) darstellen. Diese Form des Diabetes ist gekennzeichnet durch einen Insulinmangel und eine intermittierende Insulinresistenz. Das Risiko für diese Begleiterkrankung steigt mit zunehmendem Alter [26, 29].

Cystic fibrosis related liver-disease (CFLD) betrifft ca. 30% der Erkrankten [30]. Durch die Anhäufung von hydrophilen, toxischen Gallensäuren entsteht eine Schädigung der Hepatozyten. Weitere Faktoren wie Medikamente, Ernährung und Lebensstil begünstigen eine CFLD. Diese Schädigungen der Leber können wiederum zu einer Leberzirrhose führen [31]. Durch die Störung des CFTR-Kanals scheidet ein CF-Betroffener über den Schweiß vermehrt NaCl aus (Nachweis im Schweichloridtest). Das kann bei vermehrtem Schwitzen und unzureichender NaCl Aufnahme über die Nahrung, zu einer metabolischen Alkalose mit einer Hypokaliämie führen [32].

Die Genitalien der CF-Patient*innen sind auch vom mukösen Sekret betroffen. Ungefähr 98% der Männer leiden unter einer obstruktiven Azoospermie [33]. CF-betroffene Frauen können ebenfalls unter einer Infertilität leiden, die durch die Verschleimung des Zervixsekretes und dadurch erschwerter Befruchtung bedingt ist [34].

Durch die zuvor genannten multiplen Symptome einer CF-Erkrankung ist der Energiebedarf bei CF-Betroffenen erhöht. Je verminderter die Lungenfunktion, desto weiter steigt, durch erschwerte Atemtätigkeit, der Energiebedarf. Studien belegen außerdem, dass Patient*innen mit einem niedrigeren BMI eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen als Patient*innen mit einem höheren BMI [35, 36].

Eine verminderte Energie- und Nährstoffresorption im Darm kann im Kindesalter zu einem verminderten Wachstum führen [36].

Im Jahr 2020 lagen laut dem deutschen CF-Register 13% der Frauen und 9% der Männer im Untergewichtsbereich. Insgesamt hat sich der Anteil der untergewichtigen CF-Erkrankten zwischen 2000 und 2022 aufgrund von verbesserten Therapieoptionen und früherer Diagnosestellung um 47% verringert [19].

2.3 Therapie der cystischen Fibrose

Durch die multiplen Symptome einer CF-Erkrankung ergeben sich viele notwendige Therapien, die für die Betroffenen mit einem hohen Therapieaufwand verbunden sind.

2.3.1 medikamentöse Therapie

Tägliches Inhalieren ist Bestandteil der CF-Therapie. Empfohlen sind zweimal tägliche Feuchtinhalationen mit beispielsweise Beta-2-Mimetika, hypertoner Natriumchloridlösung und/oder mit einem Mukolytikum [37].

Der Einsatz von Antibiotika wird bei pulmonaler Exazerbation notwendig oder aber bei einem Keimnachweis im Sputum. Die Therapie sollte mindestens zwei Wochen andauern und kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Auch die Inhalation von einem Antibiotikum kann notwendig sein [37].

Außerdem ist bei pankreasinsuffizienten Patient*innen zu jeder Mahlzeit die Substitution von fettspaltenden Enzymen notwendig [26]. Zusätzlich kann im Verlauf der CF-Erkrankung, bei Entwicklung eines CFRD, eine Insulintherapie erforderlich werden [26].

Die medikamentösen, mutationsspezifischen Therapien haben sich seit 2010 deutlich weiterentwickelt. Die CFTR-Modulatoren Kalydeco® (Wirkstoff Ivacaftor), Orkambi® (Wirkstoffe Ivacaftor und Lumacaftor), Symkevi® (Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor) und Kaftrio® + Kalydeco® (Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) zählen zu diesen Therapien. 2020 nahmen in Deutschland bereits 31% der Kinder und 58% der Erwachsenen mutationsspezifische Medikamente ein. Für immer mehr Patient*innen kommen diese Medikamente in Frage, jedoch stehen diese Therapien nicht für alle CFTR-Mutationen zur Verfügung [19].

Eine Organtransplantation kann im Verlauf des Lebens bei einer deutlich eingeschränkten Lungenfunktion und eventuell auch bei einer Leberzirrhose eine weitere Therapieoption der CF darstellen [37].

Die Erforschung und Entwicklungen neuer Therapieoptionen und auch die Therapietreue der Patient*innen tragen dazu bei, dass die Lebenserwartung von CF-Patient*innen in den letzten Jahren gestiegen ist. Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Neugeborenen lag im Jahr 2021 bei 57 Jahren und im Jahr 2020 noch bei 55 Jahren [38].

2.3.2 Physiotherapie und Sporttherapie

Die Inhalation ist Teil der notwendigen Physiotherapie von CF-Patient*innen. Die Physiotherapie ist notwendig, um das muköse Sekret aus den Lungen zu lösen und die Lungenfunktion bestmöglich zu erhalten. Physiotherapeutische Übungen sollten, angepasst an das Alter des*der Patient*in, im häuslichen Umfeld durch Anleitung der Eltern oder selbstständig durchgeführt werden. Unterstützend ist ein regelmäßiger Besuch bei cf-erfahrenen Physiotherapeut*innen empfehlenswert [37].

Als Ergänzung zur Physiotherapie ist regelmäßige körperliche Aktivität für einen guten Gesundheitsstatus empfohlen. Es sollte bereits im Kleinkindalter mit Eltern-Kind-Turnen begonnen werden, um Spaß an körperlicher Bewegung zu fördern [37].

2.3.3 Psychotherapie

Eine chronische Erkrankung wie CF beeinflusst durch den hohen Therapieaufwand und die gesundheitlichen Einschränkungen im Alltag die Psyche der Patient*innen. Bei chronisch Erkrankten treten häufiger Symptome von Depressionen auf als bei gesunden Gleichaltrigen [39].

In den Studien von Quittner et al. [40] und Alistair et al. [41] zeigten sich ein vermehrtes Auftreten von Depressionen und Angstzuständen bei CF-Patient*innen und deren Eltern.

Symptome von Depressionen und Angstzuständen haben negativen Einfluss auf die Therapietreue von CF-Patient*innen. In der Folge verschlechtert sich dadurch der Gesundheitszustand der CF-Patient*innen. Ein verschlechterter Gesundheitszustand führt wiederum zu einer verringerten Lebensqualität [42].

Insgesamt wird die Lebensqualität von CF-Patient*innen regelmäßig gering eingeschätzt [43]. Aus den oben genannten Gründen ist es deshalb wichtig, die Eltern, Familien und die CF-Betroffenen von Geburt an psychotherapeutisch zu begleiten.

Jährliche Mental-Health Screenings in den CF-Ambulanzen bei Angehörigen von minderjährigen Patient*innen und bei Patient*innen ab 12 Jahren dienen der Früherkennung von psychischen Erkrankungen. Hierzu wird in Deutschland die Patient Health Questionnaire Depression Scale (PHQ-9) und die Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) genutzt [44].

2.3.4 Ernährungstherapie

Die Ernährungstherapie startet, wie die anderen Therapien, bei CF-Patient*innen, unmittelbar nach der Diagnosestellung.

Die Ernährungstherapie bei CF ist als Heilmittel anerkannt.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Aspekte der Ernährungstherapie erläutert.

2.3.4.1 Erhöhter Energiebedarf

Durch den erhöhten Energiebedarf der CF-Patient*innen ist eine hochkalorische und fettreiche Ernährung empfehlenswert [45].

Der Energiebedarf der CF-Patient*innen ist je nach Ausprägung der CF-typischen Symptome individuell erhöht. Eine Kalorienzufuhr von 120% bis zu 150% der altersgerechten Energiezufuhr kann notwendig werden [45, 46].

Kann der Energiebedarf nicht mehr über die natürliche Ernährung gedeckt werden, kann die Notwendigkeit von oralen Nahrungssupplementen (ONS) entstehen. Diese dienen dem Erhalt bzw. der Erreichung des Normalgewichts [45].

2.3.4.2 Pankreasinsuffizienz

Geht die CF bei den Betroffenen mit einer Pankreasinsuffizienz einher, werden nicht ausreichend Enzyme für die Fettresorption produziert. Bei diesen Patient*innen erfolgt die Schulung der Betreuungspersonen zur Notwendigkeit, Verabreichung und Berechnung der benötigten Enzymsubstitution (Lipase). Hierbei wird mit einer Gabe von 2000 IE pro 1g Fett begonnen, um die individuell notwendige Dosierung zu bestimmen. Im Säuglingsalter sind Enzympräparate in Pulverform am sinnvollsten, da diese in Wasser aufgelöst über eine Spritze in den Mund des Säuglings verabreicht werden können [47].

Mit zunehmendem Alter erfolgt dann die Umstellung auf Enzympräparate in Pellet- und Kapselform. Die Kapseln können in unterschiedlichen Einheitsgrößen verordnet werden, sodass bei einer sehr fettreichen Mahlzeit keine große Menge an Kapseln geschluckt werden muss. Wenn die Kinder kognitiv weit genug entwickelt sind, werden sie in die Enzymschulungen weitestgehend mit einbezogen, um sie zu einer selbstständigen Enzymberechnung und -einnahme zu erziehen [45, 48].

Während dieser Therapie können Komplikationen wie Steatorrhoen oder Diarrhoen auftreten, die auf eine falsche Dosierung, Berechnung oder Lagerung der Enzyme zurückzuführen sein können.

Die genannten Optionen sollten in der Ernährungstherapie überprüft werden. Außerdem sollte eine bakterielle Fehlbesiedlung des Darms ausgeschlossen werden [45,48].

2.3.4.3 Salzverlustsyndrom

Ein weiterer Bestandteil der Ernährungstherapie ist die Supplementation von Natriumchlorid. Das kann in Form von Jodsalz erfolgen und sollte je nach Intensität und Dauer von körperlicher Aktivität und dem produzierten Schweiß angepasst werden [45,49].

2.3.4.4 Mangel fettlöslicher Vitamine

Durch die eingeschränkte Resorption fettlöslicher Vitamine ist bei CF-Patient*innen die orale Supplementation dieser notwendig. Der Bedarf wird durch eine Blutanalyse ermittelt. Eine regelmäßige Überprüfung der entsprechenden Blutwerte zeigt, ob die Dosierung ausreichend ist oder angepasst werden sollte [49].

2.3.4.5 CF-related diabetes mellitus (CFRD)

Regelmäßige orale Glucosetoleranztestungen führen zu einer frühzeitigen Diagnose eines Diabetes mellitus [26,45]

Je nach Erhöhung des Blutzuckers (BZ) ergibt sich die notwendige Therapie. Bei einem Prädiabetes (BZ zwischen 100 bis 126mg/dl) werden vorerst ernährungstherapeutische Maßnahmen mit dem*der Patient*in besprochen. Es sollen viele kleine Mahlzeiten mit wenig kurzkettigen Kohlenhydraten verzehrt werden, um Hyperglykämien und anschließende Hypoglykämien zu vermeiden. Ab einem BZ von >126mg/dl wird eine Insulintherapie notwendig. [45, 50]

2.3.4.6 Osteoporose

Da CF-Patient*innen ein großes Risiko für einen Vitamin-D- und Calcium-Mangel aufweisen, ist das Risiko für eine Osteoporose erhöht. Lange Glucocorticoidgaben, die bei CF-Patient*innen notwendig werden können, fördern zudem eine Knochenentmineralisierung. Außerdem kann bei CF-Patient*innen eine verminderte Lungenfunktion zu einer eingeschränkten körperlichen Aktivität führen, was den Knochenaufbau zusätzlich negativ beeinflusst [45].

Diese unterschiedlichen Einflussfaktoren können zu einer Osteoporose führen. Daher ist bei CF-Patient*innen die Supplementation von Calcium ab dem Kindes- und Jugendalter empfohlen [45].

2.4 Körpergefühl und Essverhalten von CF-Patient*innen

CF-Patient*innen ernähren sich in der Regel kalorien- und fettreich, doch weisen aufgrund ihres erhöhten Energiebedarfs oft einen niedrigen BMI auf. Alle beteiligten Therapeuten achten stetig darauf, dass die Patient*innen einen BMI im Normalgewichtsbereich erreichen. Deshalb ist das Körpergewicht und der BMI oft Thema der Therapiegespräche.

Untersuchungen zeigen, dass CF-Patient*innen im Vergleich zu Gesunden ein gestörtes Körpergefühl aufweisen [51]. Auch die Entwicklung von Essstörungen sind bei CF-Betroffenen nicht selten. Oft sind die Symptome jedoch atypisch [52].

In einem Review von Tierney [53] zeigte sich, dass weibliche CF-Patient*innen häufiger mit ihrem niedrigen Körpergewicht zufrieden sind, obwohl es ihren Gesundheitsstatus langfristig positiv beeinflussen würde, ein höheres Körpergewicht zu erlangen [53]. Das Weglassen von Pankreasenzymen wird hierbei von einigen Patient*innen sogar zur Reduzierung der resorbierbaren Kalorien genutzt [53].

Bei Männern hingegen zeigte sich, dass diese sich oft ein höheres Körpergewicht wünschen und sich deshalb eher an Ernährungsempfehlungen halten als Frauen [53].

2.5 Kaftrio® + Kalydeco®

Das Medikament Kaftrio® + Kalydeco® (engl. Trikafta®) ist seit August 2020 für CF-Patient*innen mit mindestens einer F508del-Mutation und einem Alter von mindestens zwölf Jahren zugelassen [54]. Eine weitere Zulassung für Patient*innen ab sechs Jahren erfolgte im Januar 2022 [55].

2.5.1 Wirkungsweise

Bei diesem Medikament handelt es sich um eine CFTR-Modulatorentherapie, bei der die Wirkstoffe Tezacaftor (TEZ), Elexacaftor (ELX) und Ivacaftor (IVA) kombiniert werden. Die Wirkstoffe TEZ und ELX dienen als Korrektor. Sie binden am CFTR-Protein, sodass die zelluläre Verarbeitung und die Transportfähigkeit des F508del-CFTR-Kanals verbessert wird. Dadurch wird die Menge des CFTR-Proteins, welches an die Zelloberfläche gelangt, erhöht [5].

Der Wirkstoff IVA dient als Potentiator, wodurch die Gating-Aktivität (oder Öffnungswahrscheinlichkeit) des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche verstärkt wird [5].

Die Kombination der Wirkungsweisen von ELX, TEZ und IVA führt zu einer Zunahme der Menge und Funktion von F508del-CFTR an der Zelloberfläche, wodurch der Chloridionentransport verbessert und die Schleimbildung verringert wird. [5]

Die Wirkung des Medikaments auf andere Mutationsvarianten als die F508del, die bei heterozygoten F508del-Mutationen auf der zweiten Allele vorliegen, ist nicht vollständig geklärt [5].

2.5.2 Einnahme und Dosierung

Die Einnahme ist zweimal täglich in einem Abstand von zwölf Stunden empfohlen. Die morgendliche Dosis besteht aus den drei Wirkstoffen ELX, TEZ und IVA (Kaftrio®) und die abendliche Dosis aus dem Wirkstoff IVA (Kalydeco®). Die Dosis ist dabei abhängig vom Alter und Körpergewicht des*der CF-Patient*in und wird durch den*die Arzt*in bestimmt [5].

Die vollständige Wirkung des Medikaments wird durch den gleichzeitigen Verzehr einer fetthaltigen Mahlzeit (und Enzymsubstitution) erlangt [5].

Außerdem ist bei der Einnahme zu beachten, dass die Wirkung von Kaftrio® + Kalydeco® durch CYP3A-Inhibitoren heraufgesetzt und durch CYP3A-Induktoren herabgesetzt wird. Je nach Menge der angewendeten CYP3A-Inhibitoren sollte eine Dosisanpassung des CFTR-Modulators erfolgen. Da Grapefruit eine CYP3A hemmende Wirkung hat, ist der Verzehr während der Einnahme untersagt [5].

2.5.3 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen von Kaftrio® + Kalydeco® bei Patient*innen ab zwölf Jahren sind Kopfschmerzen (17,3%), Diarrhoe (12,9%) und Infektionen der oberen Atemwege (11,9%) [5].

Sehr häufige ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen, die sich in allen Phase-3-Studien zeigten, waren Hautausschläge. Die Inzidenz von leichten bis mittelschweren Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) in Studie 445-102 [57] betrug 10,9%. Dabei wurde gleichzeitig festgestellt, dass bei Frauen, die Verhütungsmittel einnahmen, der Hautausschlag häufiger auftrat [56].

Eine weitere sehr häufige Nebenwirkung mit einer Inzidenz von 10,9% in Studie 445-102 sind Transaminaseanstiege (AST oder ALT). Es wurde über Fälle berichtet, bei denen die Therapie von Kaftrio[®] + Kalydeco[®] aufgrund der erhöhten Transaminasewerte abgebrochen werden musste [5].

Außerdem berichteten viele Patient*innen über Heißhungerattacken während der Kaftrio[®] + Kalydeco[®]-Therapie [57].

2.5.4 Effekt

Die Kaftrio[®] + Kalydeco[®]-Therapie zeigt große Effekte auf die unterschiedlichen Symptome der CF.

In der Studie 445-102 [56] wurde bei 403 Patient*innen mit einer F508del-Mutation nach 24-wöchiger Behandlung ein durchschnittlicher Anstieg von 13,9% der expiratorischen Einsekundenkapazität (ppFEV1) festgestellt. In der Studie 445-103 [57] lag der ppFEV1-Anstieg durchschnittlich bei 10,4%. Auch eine Studie aus Deutschland belegte eine Verbesserung der ppFEV1 von 11,3% [58]. Die Studie von Gur A. et al. [55] mit neun Proband*innen belegte eine signifikante Steigerung ($p = 0,008$) der ppFEV1 von durchschnittlich 58,4% ($\pm 26,9$) auf durchschnittlich 70,2% ($\pm 27,1$) [60].

Ein weiterer Effekt ist die Veränderung der Schweißchloridkonzentration. In den Zulassungsstudien zeigten sich durchschnittliche Abnahmen der Schweißchloridkonzentration von -41,2 mmol/l und -45,1 mmol/l [55]. Somit lagen die Ergebnisse des Schweißchloridtests größtenteils im Graubereich (30 mmol/l – 60mmol/l).

In Studie 445-102 lag der durchschnittliche BMI bei Beginn der Studie bei 21,49 ($\pm 3,07$) kg/m². Durch die Therapie von Kaftrio[®] + Kalydeco[®] konnte ein signifikanter Anstieg des BMI nach 24 Wochen von 1,04 kg/m² festgestellt werden [56].

In Gur M et al. [60] zeigt sich ein signifikanter ($p = 0,05$) Unterschied des BMI nach drei Monaten Kaftrio[®] + Kalydeco[®]-Therapie. Lag er zu Beginn der Therapie bei durchschnittlich 19,4 ($\pm 2,6$) kg/m², so lag er nach drei Monaten Therapie bei 20,3 ($\pm 2,19$) kg/m². In dieser Studie wurde außerdem die Körperzusammensetzung der Proband*innen untersucht. Der Knochenmineralgehalt der Patient*innen nahm nach drei Monaten an Hüfte und Wirbelsäule signifikant zu. Bei der Gesamt-Knochenmineraldichte konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [60].

Eine Studiengruppe in Frankreich führte eine Befragung von 101 CF-Patient*innen durch [61], die eine schwere Einschränkung der Lungenfunktion aufwiesen. Es sollte der kurzfristige Effekt, nach sechs Monaten Therapie und die Wahrnehmungen der Patient*innen unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie, erfasst werden. Der Appetit, die Schlafqualität und das Körpergefühl der Proband*innen war verbessert. Die Zeiten für die täglichen Therapien (z.B. Inhalation) reduzierten sich um 75%. Mehr als die Hälfte der Proband*innen hatte weniger Krankenhausaufenthalte und auch intravenöse antibiotische Therapien waren kaum noch notwendig [61]. Die gastro-intestinalen Symptome hingegen waren konstant oder verschlechterten sich sogar.

Zur Befragung aus Frankreich ist jedoch hinzuzufügen, dass nur Patient*innen mit einer stark verminderten Lungenfunktion zu einem kurzfristigen Effekt befragt wurden. Wie die Therapie bei Patient*innen mit leichteren Symptomen wahrgenommen wird und welche Langzeiteffekte und/oder -folgen die Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie hat, konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

Ein weiterer Effekt, der in den Zulassungsstudien nachgewiesen werden konnte, ist die Verbesserung der respiratorisch bezogenen Lebensqualität. Diese wurde durch den sogenannten CFQ-R-Fragebogen erfasst. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, der zur Erhebung der Lebensqualität bei CF-Patient*innen eingesetzt wird. Die erreichten Punkte im Fragebogen der Studie 445-102 hatten sich nach 24 Wochen Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie signifikant ($p = <0,001$) um durchschnittlich 20,2 Punkte erhöht [56]. Diese Verbesserung der Lebensqualität zeigt sich auch in Studie 445-103 mit durchschnittlich 17,4 zusätzlichen Punkten nach acht Wochen Therapie ($p = <0,001$) [58].

2.5.5 Veränderung der Ernährungstherapie

Da sich unter der Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco® durch eine verbesserte Funktion der CFTR-Kanäle eine gestiegene Lungenfunktion zeigt und sich eine verbesserte Resorptionsrate der Nährstoffe im Darm annehmen lässt, erfolgt eine Körpergewichtszunahme. Deshalb verändern sich die Ernährungsempfehlungen für CF-Patient*innen unter dieser Therapie. Die kalorien- und fettreiche Ernährung, die Patient*innen seit dem Kleinkindalter erlernt haben, ist nicht mehr notwendig [62, 63]. Die Empfehlungen in der Ernährungstherapie entsprechen denen einer normokalorischen, gesundheitsfördernden Ernährung nach Vorgaben der deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) [62, 63]. Lediglich die Einnahme von Kaftrio® + Kalydeco® ist täglich an zwei fetthaltige Mahlzeiten gebunden [5].

Auch die Enzyersatztherapie bleibt unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie weiterhin notwendig [62].

3 Methodik

Durchgeführt wurde diese Studie in der CF-Ambulanz, im Fachbereich für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikum Oldenburg Anstalt des öffentlichen Rechts (AöR). Die Studienleitung lag bei Profn. Dr. Anna Flögel. Die Befragung der Proband*innen erfolgte unter der Leitung von Herrn Dr. Holger Köster, leitender Oberarzt des Fachbereichs pädiatrische Pneumologie und Allergologie. Durchgeführt wurde die Befragung von den Pflegekräften der CF-Ambulanz Frau Sylke Rietz, Frau Pamela Drexler und der Studierenden Frau Marina Bülter.

Die Studienteilnehmer*innen und, bei minderjährigen Proband*innen die Erziehungsberechtigten, wurden vor Beginn der Befragung in einem persönlichen Informationsgespräch durch die Studienmitarbeitenden mündlich, sowie schriftlich, über den Ablauf der Studie aufgeklärt und unterzeichneten die schriftliche Einwilligungserklärung.

Das Projekt wurde nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der medizinischen Ethikkommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg bewilligt (Zeichen: 2022-068). Anfallende Studienkosten wurden vom Klinikum Oldenburg AöR getragen.

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine Kohortenstudie. Zielgruppe waren Patient*innen im Alter von mindestens zwölf Jahren mit cystischer Fibrose, die seit mindestens einem Jahr mit dem Medikament Kaftrio® + Kalydeco® therapiert wurden.

Im Rahmen einer Sekundäranalyse wurden bereits prospektiv erhobene Daten aus den Patientenakten ausgewertet. Hierbei handelt es sich um die Daten zum Körpergewicht und –größe zu vier verschiedenen Messzeitpunkten (halbes Jahr vor Beginn der Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco®, bei Beginn der Therapie, drei Monate nach Beginn der Therapie und ein Jahr nach Beginn der Therapie). Zusätzlich fand im Rahmen dieser Studie eine Neuerhebung von Daten dieser Kohorte mittels Fragebogen zu einem Untersuchungszeitpunkt statt. Die Erhebung erfolgte vom 06.06. 2022 bis zum 04.10.2022.

3.2 Endpunkte

3.2.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Körpergewichtsveränderung von CF-Patient*innen ab einem Alter von zwölf Jahren, seit Beginn der Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco®.

3.2.2 Sekundäre Endpunkte

Ein sekundärer Endpunkt war die Veränderung des Ernährungsverhalten von CF-Patient*innen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Vergleich zuvor des Therapiebeginns mit Kaftrio® + Kalydeco®. Der zweite sekundäre Endpunkt war die Zufriedenheit mit dem Körpergewicht der CF-Patient*innen nach mindestens einem Jahr Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco®.

3.3 Ziele

3.3.1 primäres Ziel

Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Körpergewichtsveränderung von CF-Patient*innen ab einem Alter von zwölf Jahren, seit Beginn der Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco® zu untersuchen.

3.3.2 Sekundäre Ziele

Ein sekundäres Ziel dieser Studie war es, die Veränderung des Ernährungsverhalten von CF-Patient*innen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Vergleich zuvor des Therapiebeginns mit Kaftrio® + Kalydeco® zu untersuchen.

Das zweite sekundäre Ziel dieser Studie war es, die Zufriedenheit mit dem Körpergewicht der CF-Patient*innen nach mindestens einem Jahr Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco® zu untersuchen.

3.4 Proband*innen

3.4.1 Fallzahlplanung

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, einer statistischen Power von $(1-\beta) = 0,8$ sowie einer Korrelation von $r = 0,5$ wurde für den Nachweis einer mittleren Effektstärke Cohens $f = 0,25$ insgesamt $n=24$ Proband*innen benötigt [65].

Im Klinikum Oldenburg AöR wurden zum Planungszeitpunkt der Studie 61 Patient*innen mit Kaftrio® + Kalydeco® behandelt, davon waren fünf Patient*innen unter zwölf Jahren und 56 im Alter von mindestens zwölf Jahren. Ziel schien es realistisch 40 der insgesamt 56 Patient*innen ab zwölf Jahren (71%) in die Studie zu inkludieren.

3.4.2 Inklusions- und Exklusionskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Studie festgelegt.

Inklusionskriterien

- Mukoviszidosepatient*innen in der Pädiatrischen Pneumologie und Allergologie des Klinikums Oldenburg AöR
- Alter mindestens zwölf Jahre, auch erwachsene Patient*innen

- Zum Zeitpunkt 16.09.2022 seit mindestens einem Jahr unter Therapie mit Kraftrio® + Kalydeco®

Exklusionskriterien

- Patienten*innen, die eine parenterale Ernährungstherapie oder eine enterale Ernährungstherapie per Sonde erhielten
- Patienten*innen, bei denen die Therapie mit Kraftrio® + Kalydeco® beendet werden musste
- Patienten*innen, bei denen nicht alle benötigten Körpergewichtsangaben zu den Messzeitpunkten vorlagen
- Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung an Krebs erkrankt waren

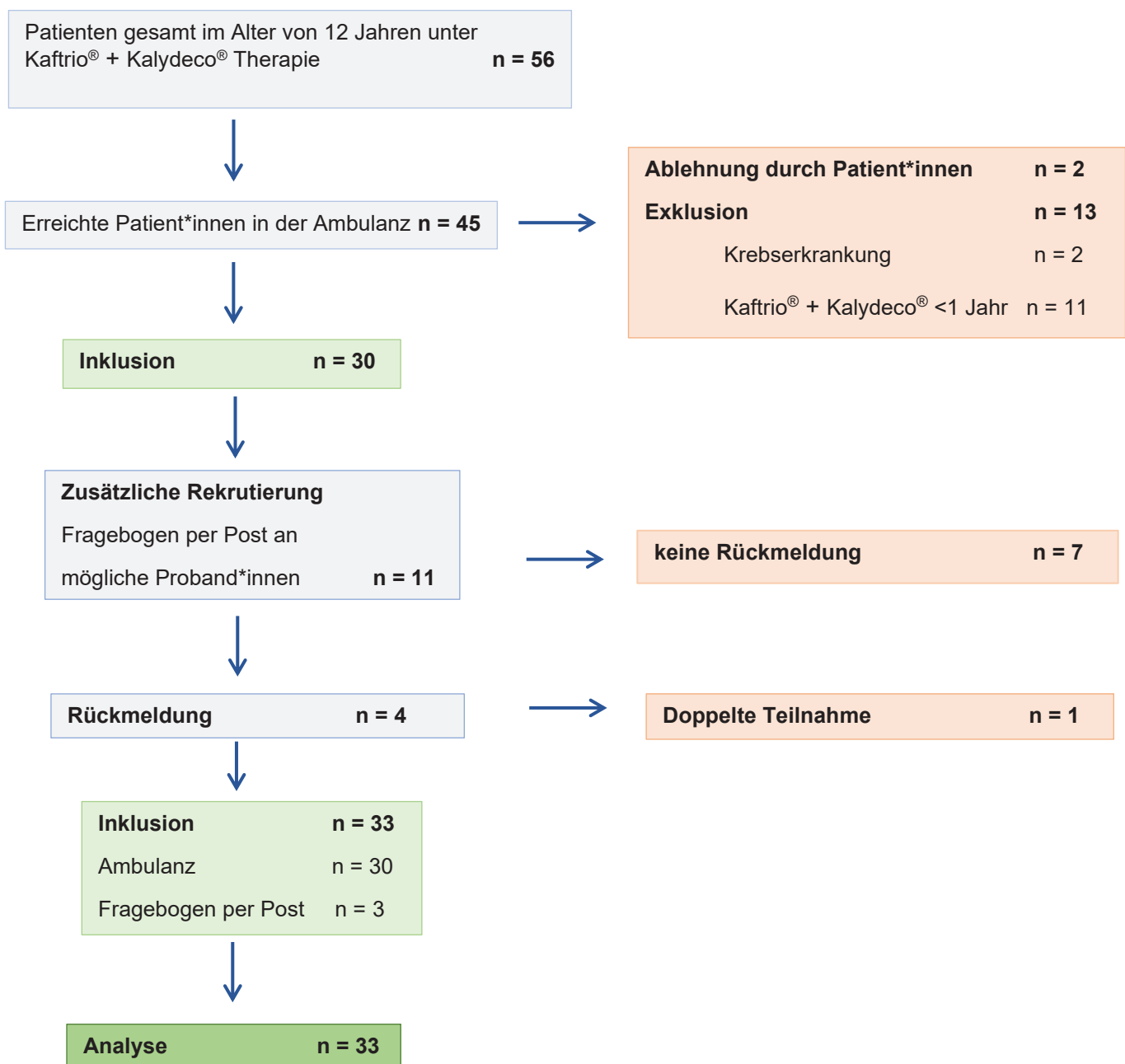
3.4.3 Rekrutierungsablauf

Während des gesamten Studienablaufs wurde der Terminkalender der CF-Ambulanz auf Patient*innen überprüft, die den Inklusionskriterien entsprachen. Für diese Patient*innen wurden die Datenschutz- und Einwilligungserklärung und der Fragebogen vorbereitet und in die jeweilige Patientenakte gelegt.

Während des regulären Ambulanztermins wurden die potentiellen CF-Patient*innen auf die Studie hingewiesen. Bei minderjährigen Patient*innen wurden ebenfalls deren Eltern auf die Studie und eine mögliche Studienteilnahme hingewiesen. Bei Interesse wurden die CF-Patient*innen und deren Eltern über die Studie umfangreich und in verständlicher Sprache durch die Studienmitarbeitenden informiert und hatten die Möglichkeit ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme zu geben. Die Einverständniserklärung wurde durch die Kinder und die Eltern unterschrieben.

Insgesamt konnten während des Studienzeitraums 45 Patient*innen erreicht werden (s. Abbildung 1). Zwei Patient*innen lehnten die Teilnahme ab und 13 Patient*innen wurden exkludiert. Hiervon erfüllten elf Patient*innen das Inklusionskriterium, Einnahme der Kraftrio® + Kalydeco®- Therapie länger als ein Jahr, nicht und zwei waren an Krebs erkrankt. Somit konnten vorerst 30 Proband*innen inkludiert werden. Die gemeinsame Überlegung des Studienteams weitere Patient*innen zu erreichen, führte zu der Entscheidung an elf weitere Proband*innen den Fragebogen per Post zu senden. Hiervon meldeten sich vier Proband*innen zurück. Eine*r diese*r Proband*innen nahm doppelt teil, weshalb dieser nachträglich exkludiert wurde.

Schlussendlich konnten 33 Proband*innen inkludiert werden und flossen in die abschließende Analyse mit ein.



n = Fallzahl

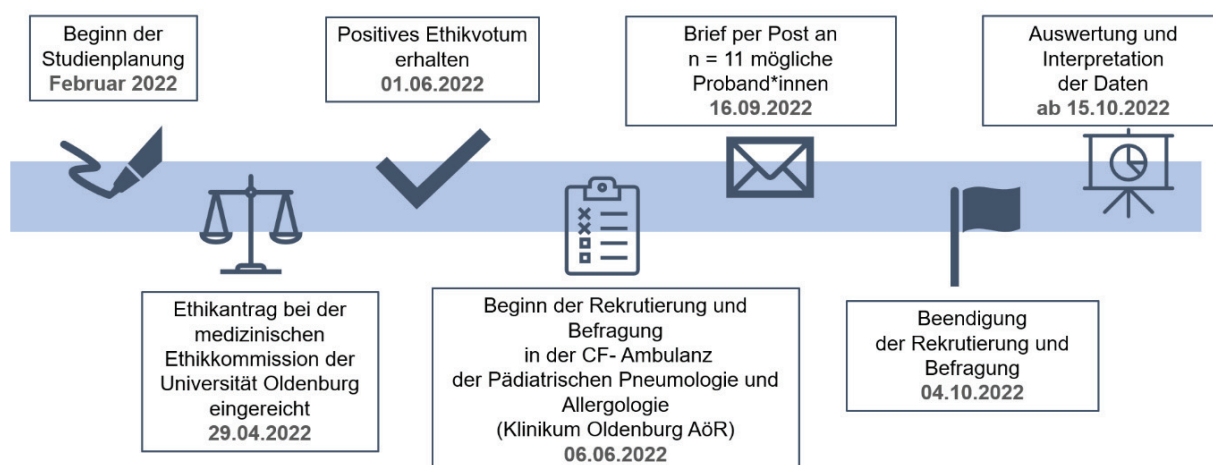
Abbildung 1 Rekrutierungsablauf und Proband*innenfluss

3.5 Studien- und Untersuchungsablauf

Lag die unterschriebene Einverständniserklärung und Datenschutzbestimmung (siehe Anhang) der Proband*innen und, wenn es notwendig war, die der Erziehungsberechtigten, vor, konnten die Proband*innen während ihrer Wartezeit auf Ihren Ambulanztermin mit dem Ausfüllen des Fragebogens beginnen. Eine Ausfertigung der Einverständniserklärung und Datenschutzbestimmung verblieb bei den Proband*innen. Wenn der Fragebogen ausgefüllt war, reichten sie ihn nach Beendigung ihres Ambulanztermins persönlich bei den CF-Schwestern ein. Die Fragebögen wurde dann durch die Studienmitarbeitenden mit einem Proband*innencode versehen und diese in einer Pseudonym-Liste hinterlegt.

Im Anschluss wurden die Daten zum Körpergewicht und-größe der vier verschiedenen Messzeitpunkte den Patient*innenakten entnommen und auf dem dazugehörigen Fragebogen notiert.

Da nicht alle mögliche Proband*innen zwischen dem 06. Juni 2022 bis zum 16. September 2022 einen Termin in der CF-Ambulanz hatten und somit nicht erreicht werden konnten, wurde die Studie bis zum 04. Oktober 2022 in Ambulanz weitergeführt. Zusätzlich wurde an elf Patient*innen eine Vorankündigung und der Bitte zur Teilnahme an der Studie per Mail versandt. Im Anschluss folgte dann die Zusendung der Studienunterlagen, inkl. der Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens und einem frankierten Rücksendeumschlag zu den Patient*innen nach Hause. Alle Patient*innen, die ihre Fragebögen bis zum 04. Oktober 2022 an die CF-Ambulanz zurücksendeten, wurden in die Studie eingeschlossen.



n = Fallzahl; CF = cystische Fibrose; AöR = Anstalt des öffentlichen Rechts

Abbildung 2 graphische Darstellung des Studienablaufs

3.5.1 Anthropometrie

Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden zu den vier Messzeitpunkten

- Sechs Monate vor Beginn der Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco®
- bei Beginn der Therapie
- drei Monate nach Beginn der Therapie
- ein Jahr nach Beginn der Therapie

zu den regulären Ambulanzterminen durch die CF-Schwester Sylke Rietz und Pamela Drexler in der CF-Ambulanz erfasst. Dieses erfolgte im Raum der Lungenfunktion mithilfe einer Standwaage (Modell 910) inkl. Teleskop- Messlatte der Firma Seca (Hamburg, Deutschland). Diese Waage wurde regelmäßig durch die technische Abteilung des Klinikum Oldenburg AöR geeicht, sodass verlässliche Daten von Körpergewicht und -größe vorlagen. Außerdem wurde das Erfassen des Körpergewichts und der -größe standardisiert ohne Schuhe und leicht bekleidet (T-Shirt und Hose) durchgeführt.

3.5.2 Fragebogen

Um die Veränderung des Ernährungsverhaltens unter Kaftrio® + Kalydeco® -Therapie zu erfassen wurde ein selbsterstellter Fragebogen verwendet (siehe Anhang). Dieser beinhaltete sechs Items zum Ernährungsverhalten sowie vier Items zur subjektiven Einschätzung des aktuellen Körpergewichts. Außerdem wurde die subjektiv wahrgenommene körperliche Veränderung durch die Kaftrio®+ Kalydeco®-Therapie durch ein zusätzliches Freitextfeld abgefragt.

Auf die Verwendung eines validierten Fragebogens wurde verzichtet, da es zum einen zur Erfassung der Veränderung des Ernährungsverhaltens bei CF-Patient*innen keinen geeigneten validierten Fragebogen gab. Zum anderen sollte die Beantwortung der Fragen für die Patient*innen möglichst wenig Zeit in Anspruch nehmen, damit dieser während der Wartezeit problemlos ausgefüllt werden konnte und somit möglichst viele Patient*innen zu einer Teilnahme motiviert werden konnten. Außerdem sollte der Fragebogen der Zielgruppe „CF-Patient*innen“ und ihren spezifischen Ernährungsgewohnheiten entsprechen, da sich die Ernährungsempfehlungen zu denen einer standardmäßigen gesundheitsfördernden Ernährung unterscheiden.

3.5.3 Berechnung des Standard Deviation Score BMI

Aus Körpergröße und -gewicht wurde für alle Proband*innen der BMI berechnet. Die Körpergewichtszunahme bzw. die Veränderungen des BMI hat bei den Proband*innen im Kindes- und Jugendalter jedoch eine geringere Aussagekraft. Um die Daten der Kinder und Jugendlichen vergleichbar zu den Erwachsenen auswerten zu können, wurde der Standard Deviation Score des BMI ($SDS_{LMS}BMI$) für alle Proband*innen berechnet. Der $SDS_{LMS}BMI$ gibt an, um ein wie vielfaches ein BMI unter bzw. über den alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Median liegt. Diese Berechnung kann für Menschen im Alter von 0 bis 79 Jahren berechnet werden. Für diese Studie wurde der $SDS_{LMS}BMI$ mithilfe des Rechners des MVZ Labor Ravensburg berechnet [66].

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte elektronisch mit der SPSS Version 25 (IBM, USA). Im Rahmen der deskriptiven Auswertung wurden bei allen kontinuierlichen Variablen Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und die Standardabweichung ermittelt. Für die kategorialen Variablen wurden Häufigkeitsverteilungen eruiert. Um in der primären Fragestellung die mögliche Veränderung des Körpergewichts über die vier Messzeitpunkte zu ermitteln, wurde je nach Art der Verteilung ein adäquater Test für abhängige Stichproben verwendet: Bei normalverteilten Daten wurde für die Körpergewichtsveränderung über die Zeit eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures ANOVA) mit Körpergewicht als abhängiger Variable und Messzeitpunkt als unabhängiger Variable berechnet. Lag keine Normalverteilung vor, wurde anstelle der Varianzanalyse der Friedman-Test verwendet. Auf eine Korrektur für multiples Testen wurde aufgrund der kleinen Stichprobe bei den Post-Hoc-Tests zum Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte verzichtet. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt.

4 Resultate

In diesem Kapitel wird die Bezeichnung Kaftrio® stellvertretend für Kaftrio® + Kalydeco® verwendet.

4.1 Grundcharakteristika

Die Grundcharakteristika der Proband*innen unter Therapie von Kaftrio® ist in Tabelle 1 aufgeführt.

An der Befragung beteiligten sich insgesamt 33 Proband*innen, wovon 16 (48,5%) weiblich und 17 (51,5%) männlich sind.

Die Proband*innen hatten zum Zeitpunkt der Befragung ein Alter zwischen 14 und 61 Jahren. Der durchschnittliche BMI betrug 22,3kg/m² (± 4,3).

Männer zeigten im Vergleich zu Frauen ein im Mittel 12,4 kg höheres Körpergewicht ($p = 0,05^*$) sowie eine im Mittel 10cm höhere Körpergröße ($p = <0,001^{**}$).

Zum Zeitpunkt der Befragung lag die Einnahmedauer von Kaftrio® zwischen zwölf und 25 Monaten und durchschnittlich bei 19,3 Monaten (± 4,5).

Tabelle 1 Charakteristika der CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie bei Einschluss in die Studie

	gesamt	weiblich	männlich	Siginifikanz
Proband*innen	n = 33 (100)	n = 16 (48,5)	n = 17 (51,5)	
Alter (Jahre)				$p = 0,037^1$
MW ± SD	29,1 ± 11,9	26,6 ± 12,7	31,5 ± 10,9	
Median	27	24	33	
(Min – Max)	(14 – 61)	(14 – 61)	(17 – 56)	
Körpergewicht (kg)				$p = 0,05^{*2}$
MW ± SD	69,2 ± 13,2	62,8 ± 12,7	75,2 ± 10,8	
Median	68,4	63,4	77	
(Min – Max)	(43 – 99)	(43 – 88)	(48 – 99)	
Körpergröße (m)				$p = <0,001^{*2}$
MW ± SD	1,73 ± 0,09	1,68 ± 0,06	1,78 ± 0,08	
Median	1,73	1,68	1,76	
(Min – Max)	(1,60 – 1,95)	(1,60 – 1,81)	(1,67 – 1,95)	
BMI (kg/m²)				$p = 0,204^1$
MW ± SD	22,3 ± 4,3	22,2 ± 4,4	23,6 ± 3,9	
Median	22,4	22,1	22,9	
(Min – Max)	(16,8 – 35,5)	(16,8 – 31,9)	(17,01 – 35,5)	
SDS LSM Score				$p = 0,571^2$
MW ± SD	-0,4 ± 1,2	-0,3 ± 1,2	-0,5 ± 1,1	
Median	-0,1	0,1	-0,1	
(Min – Max)	(-3,2 – 2,1)	(-3,2 – 1,5)	(-2,9 – 2,1)	
Dauer der Kaftrio®-Therapie (Monate)				$p = 0,270^1$
MW ± SD	19,3 ± 3,0	19,9 ± 3,0	18,7 ± 3,0	
Median	20	21	19	
(Min – Max)	(12 – 25)	(13 – 25)	(12 – 22)	

¹ p-Wert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test; ² p-Wert ermittelt mit dem t-test für unabhängige Stichproben; *statistisch signifikantes Ergebnis; n = Fallzahl (%), MW = Mittel, SD = Standardfehler des Mittelwertes, Min = Minimum, Max = Maximum, CF = Cystische Fibrose

4.2 Primärer Endpunkt - Veränderung des Körpergewichts

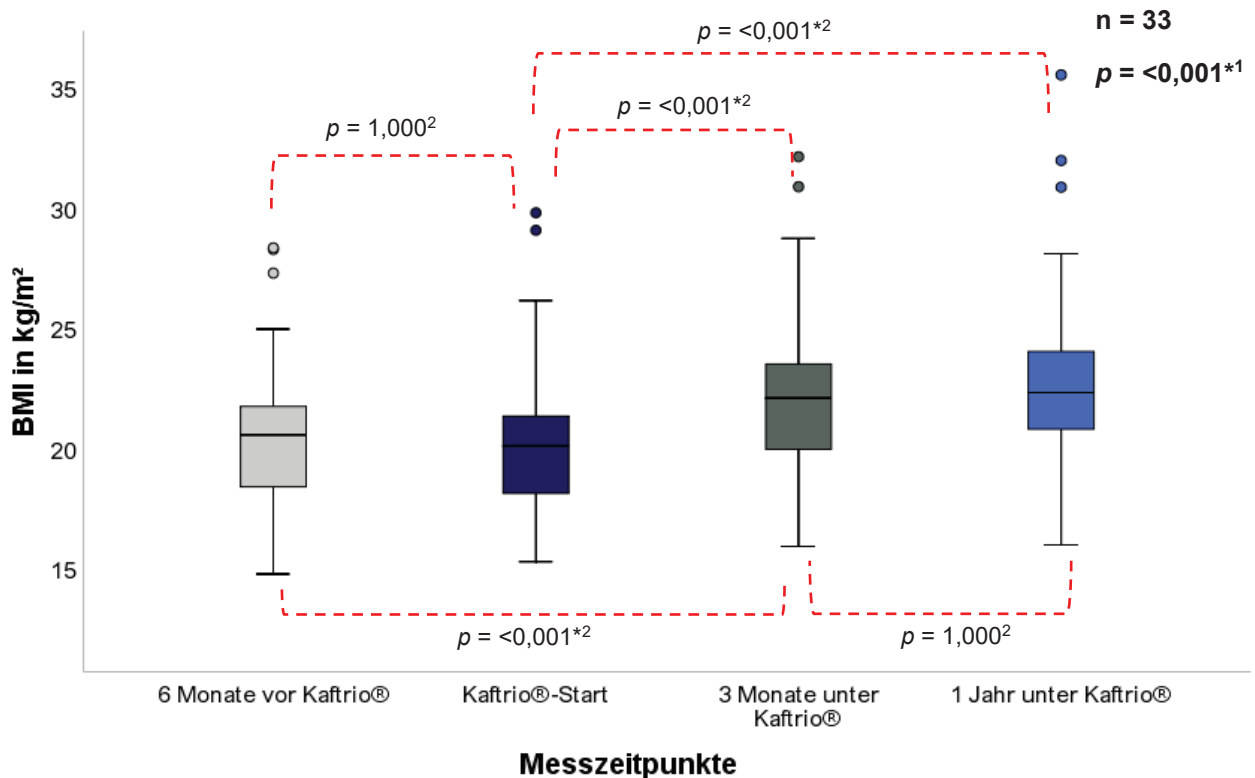
4.2.1 Veränderung des BMI unter Kaftrio®-Therapie

Abbildung 3 zeigt die BMIs zu den vier Messzeitpunkten, sechs Monate vor Kaftrio®-Therapie, bei Beginn der Therapie sowie im Verlauf der Therapie nach drei Monaten und einem Jahr. Der BMI nahm ab Therapiebeginn mit Kaftrio® im Mittel um 2,4 kg/m² zu. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = <0,001$). Der nicht statistisch signifikante Unterschied ($p = 1,000$) u.a. zwischen den Messzeitpunkten ‚drei Monate unter Kaftrio®-Therapie‘ und ‚ein Jahr nach Beginn der Kaftrio®-Therapie‘, zeigt, dass die größte Veränderung des Körpergewichts bzw. BMIs bereits in den ersten drei Monaten der Therapie auftritt (Abbildung 3).

Tabelle 2 Veränderung des BMI der CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

	6 Monate vor Kaftrio®	Kaftrio®-Start	3 Monate unter Kaftrio®	1 Jahr unter Kaftrio®
BMI in kg/m²				
Proband*innen	n = 33	n = 33	n = 33	n = 33
MW± SD	20,6 ± 3,5	20,5 ± 3,6	22,2 ± 3,6	22,9 ± 4,1
Median	20,5	20,1	22,1	22,3
(Min – Max)	(14,7 - 28,3)	(15,2 - 29,8)	(15,9 - 32,1)	(15,9 - 35,5)

CF = cystische Fibrose, n = Fallzahl (%), MW = Mittel, SD = Standardfehler des Mittelwertes, Min = Minimum, Max = Maximum



¹p-Wert ermittelt mit dem Friedman-Test, ²p-Wert ermittelt in der Post-hoc-Analyse des Friedman-Tests, *statistisch signifikantes Ergebnis

Abbildung 3 Veränderung des BMI von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

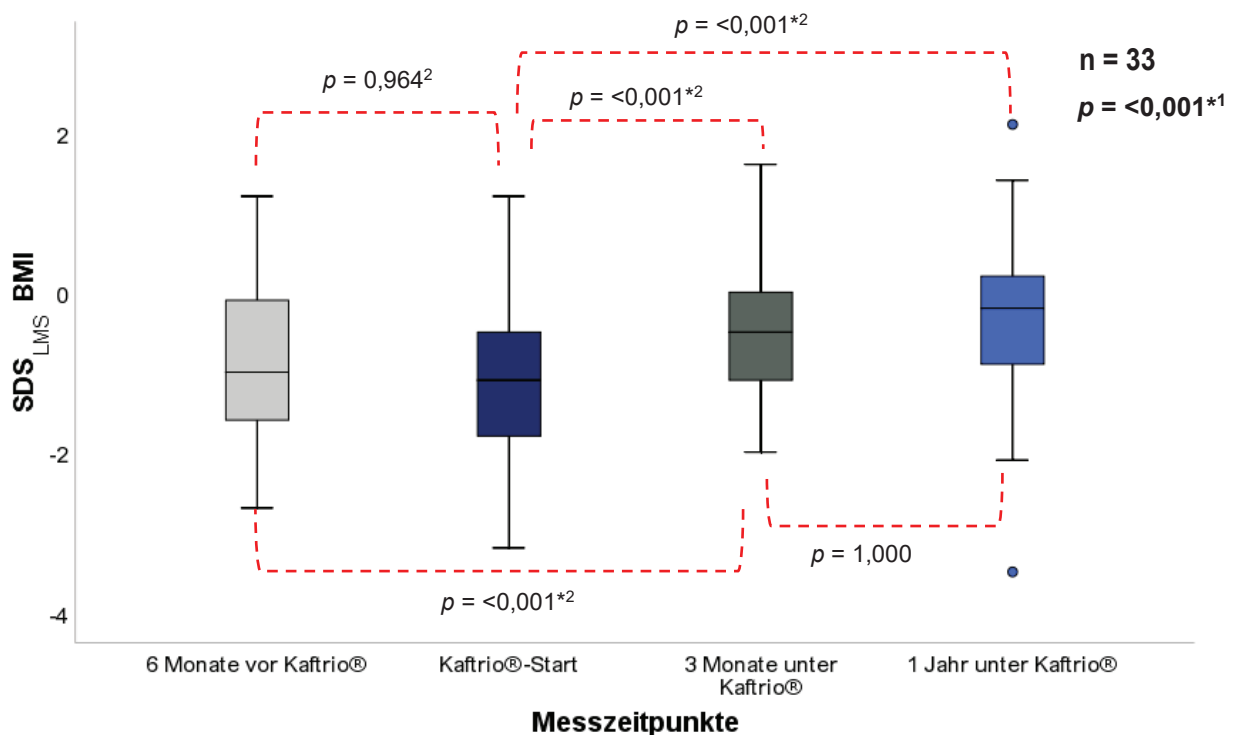
4.2.2 Veränderung des SDS_{LMS} BMI unter Kaftrio®-Therapie

Die Berechnung des SDS_{LMS} BMI zu den vier Messzeitpunkten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 4) ($p = <0,001$). Der SDS_{LMS} BMI stieg von Beginn der Therapie bis ein Jahr unter Kaftrio®-Therapie im Mittel um 0,8. Ebenso wie beim BMI zeigte sich auch hier, dass zwischen den Messzeitpunkten ‚drei Monate unter Kaftrio®‘ und ein Jahr unter Kaftrio® kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 1,000$) festzustellen ist.

Tabelle 3 Veränderung des SDS_{LMS} BMI von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

	6 Monate vor Kaftrio®	Kaftrio®-Start	3 Monate unter Kaftrio®	1 Jahr unter Kaftrio®
SDS_{LMS} BMI				
Proband*innen	n = 33	n = 33	n = 33	n = 33
MW ± SD	-1 ± 1	-1,1 ± 1	-0,5 ± 0,8	-0,3 ± 1,1
Median	-1	-1,1	-0,5	-0,2
(Min – Max)	(-2,7 – 1,2)	(-3,2 – 1,2)	(-2 – 1,6)	(-3,5 – 2,1)

CF = cystische Fibrose, n = Fallzahl (%), MW = Mittel, SD = Standardfehler des Mittelwertes, Min = Minimum, Max = Maximum



¹p-Wert ermittelt mit der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen, ²p-Wert ermittelt in der Post-Hoc-Analyse der einfaktoriellen Varianzanalyse, *statistisch signifikantes Ergebnis

Abbildung 4 Veränderung des SDS_{LMS} -BMI von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.3 Sekundärer Endpunkt – Veränderung des Ernährungsverhalten

4.3.1 Durchführung einer besonderen Diät/Ernährungsweise

Als sekundärer Endpunkt dieser Studie wurde die Veränderung des Ernährungsverhaltens untersucht. In dieser Studie stellte sich heraus, dass insgesamt vier Probandinnen (12%), davon alle weiblich, eine besondere Ernährungsweise durchführten (Abbildung 5 und 6).

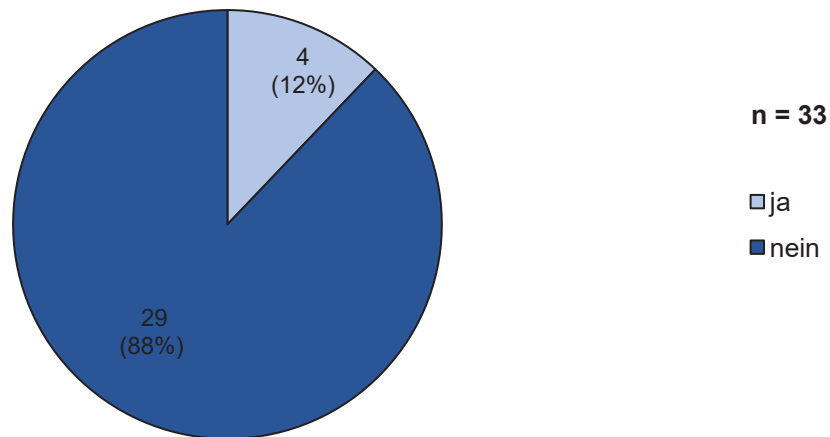
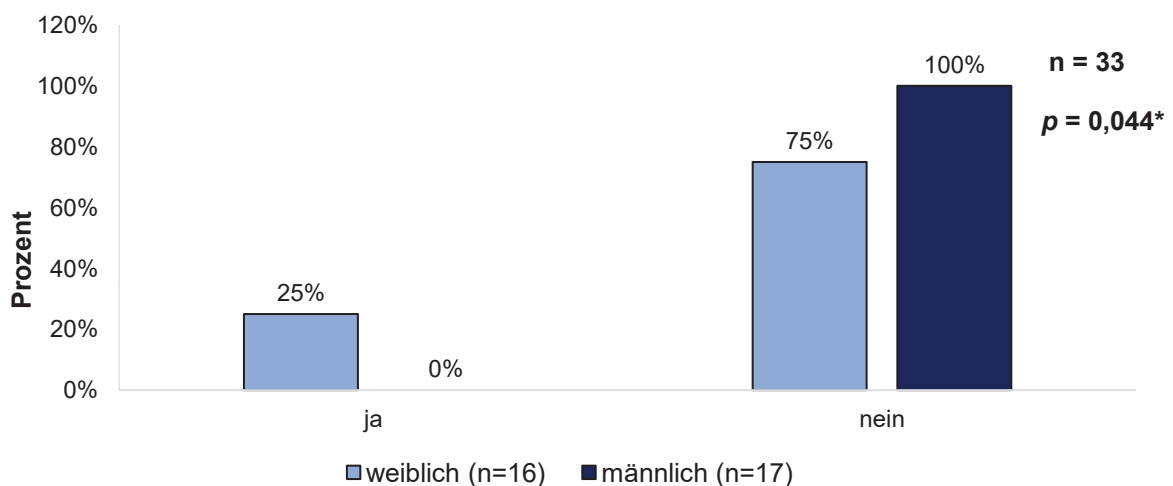


Abbildung 5 Durchführung einer besonderen Ernährungsform (z.B. vegan, glutenfrei) zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bei CF-Patient*innen unter Krafrtio®-Therapie



p-Wert ermittelt mit dem exakten Test nach Fisher, *statistisch signifikantes Ergebnis

Abbildung 6 Gruppenvergleich Geschlechter – Durchführung einer besonderen Ernährungsform (z.B. vegan, glutenfrei) zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bei CF-Patient*innen unter Krafrtio®-Therapie

4.3.2 Veränderung der Ernährung seit Beginn der Kaftrio®-Therapie

Eine allgemeine Veränderung der Ernährung seit Beginn der Kaftrio®-Therapie gaben 25 (76%) der Proband*innen an (Abbildung 7).

Die tatsächlich ermittelte Veränderung anhand der angegebenen Verzehrhäufigkeiten der Lebensmittelgruppen (Tabelle 4) zeigte jedoch, dass bei insgesamt 30 (91%) eine Veränderung des Ernährungsverhaltens seit Beginn der Kaftrio®-Therapie eingetreten war.

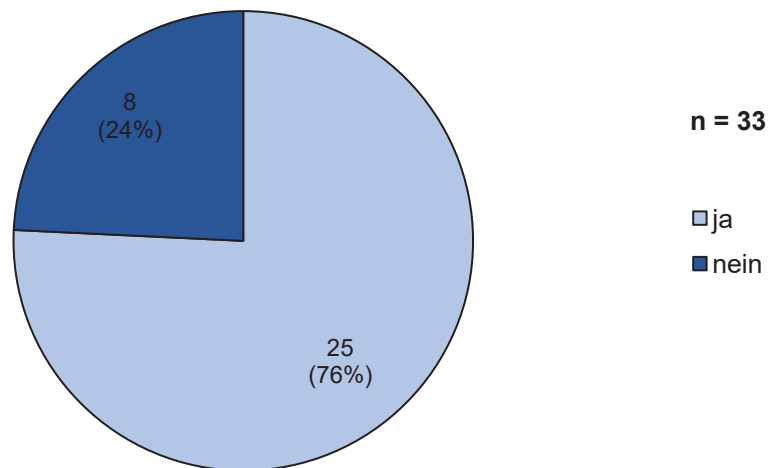


Abbildung 7 Allgemeine Veränderung der Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

Tabelle 4 Vergleich tatsächliche Veränderung der Ernährung anhand der Lebensmittelverzehrhäufigkeiten und angegebene Veränderung der Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

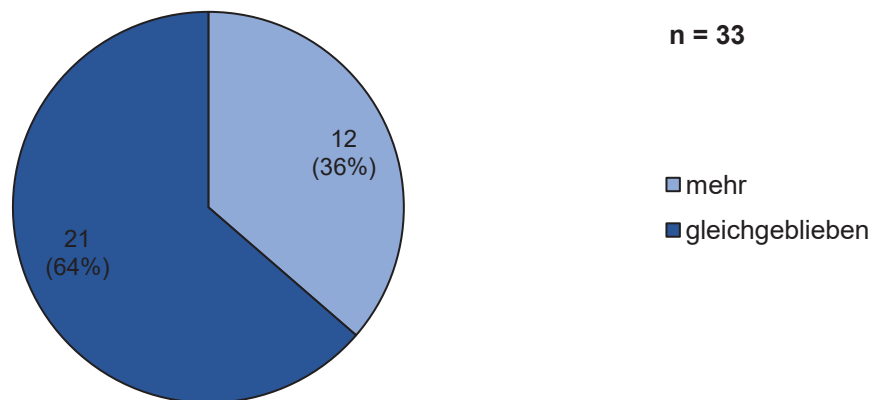
Tatsächliche Veränderung der Ernährung anhand der Lebensmittelverzehrhäufigkeiten n (%)			
Angegebene Veränderung der Ernährung (Frage 2) n (%)		Ja	nein
		ja	25 (76%)
	nein	5 (16%)	3 (9%)
Gesamt		30 (91%)	3 (9%)

n = Fallzahl (%)

4.3.3 Veränderungen der Lebensmittelverzehrshäufigkeiten

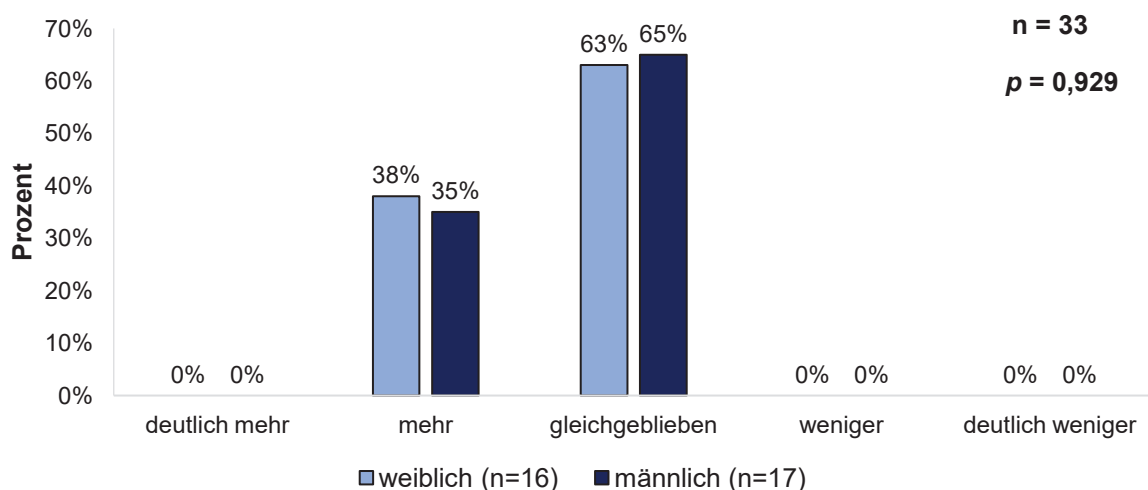
4.3.3.1 Veränderung des Obstverzehrs

Um die Veränderung der Ernährung genauer zu untersuchen, wurde die Veränderung des Verzehrs einzelner Lebensmittelgruppen abgefragt. Insgesamt zwölf Proband*innen (36%) gaben an, dass sich ihr Obstverzehr seit Therapiebeginn vermehrt hatte. Die anderen 21 Proband*innen gaben einen gleichbleibenden Obstverzehr an. Zwischen weiblichen und männlichen Proband*innen bestand hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,929$) (Abbildung 9).



Keine Nennung in den Antwortkategorien „deutlich mehr“, „weniger“ und „deutlich weniger“

Abbildung 8 Veränderung des Obstverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

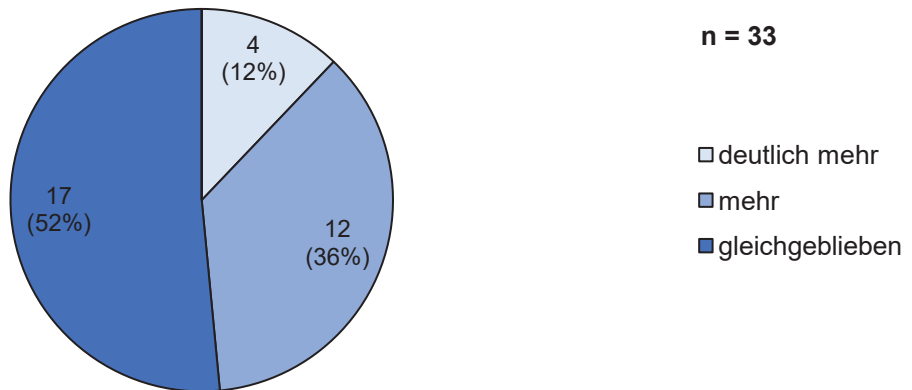


p-Wert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test

Abbildung 9 Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Obstverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

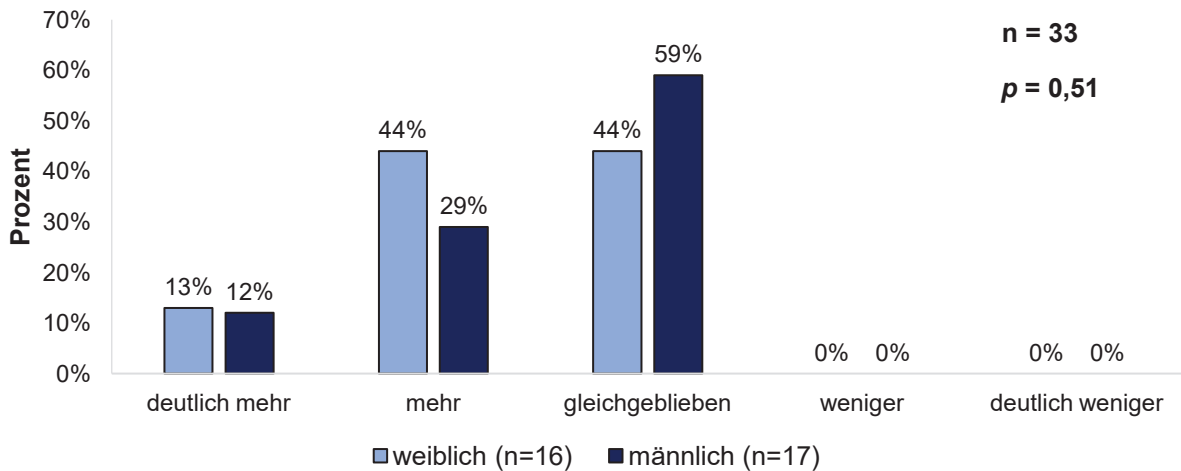
4.3.3.2 Veränderung des Gemüseverzehrs

Bei 17 Proband*innen (52%) war der Gemüseverzehr unter Kaftrio®-Therapie gleichbleibend. Bei insgesamt 16 Proband*innen hatte sich der Gemüseverzehr vermehrt bzw. deutlich vermehrt (Abbildung 10).



Keine Nennung in den Antwortkategorien „weniger“ und „deutlich weniger“

Abbildung 10 Veränderung des Gemüseverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

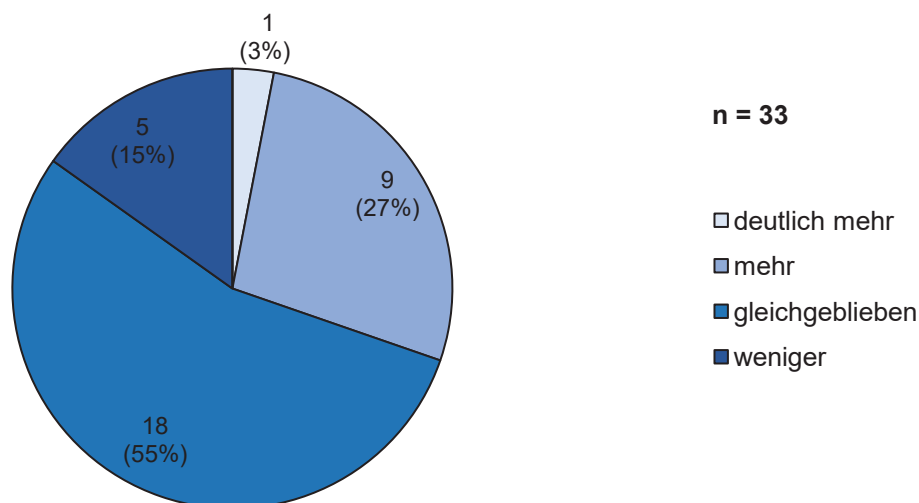


p-Wert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test

Abbildung 11 Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Gemüseverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.3.3.3 Veränderung des Getreideverzehr

Insgesamt 15% der Proband*innen (n = 5) gaben an, unter Kaftrio®-Therapie weniger Getreideprodukte zu verzehren (Abbildung 12). Bei 18 Proband*innen (55%) war der Getreideverzehr unter Kaftrio®-Therapie gleichbleibend, bei einem*r Proband*in war der Getreideverzehr sogar gestiegen.

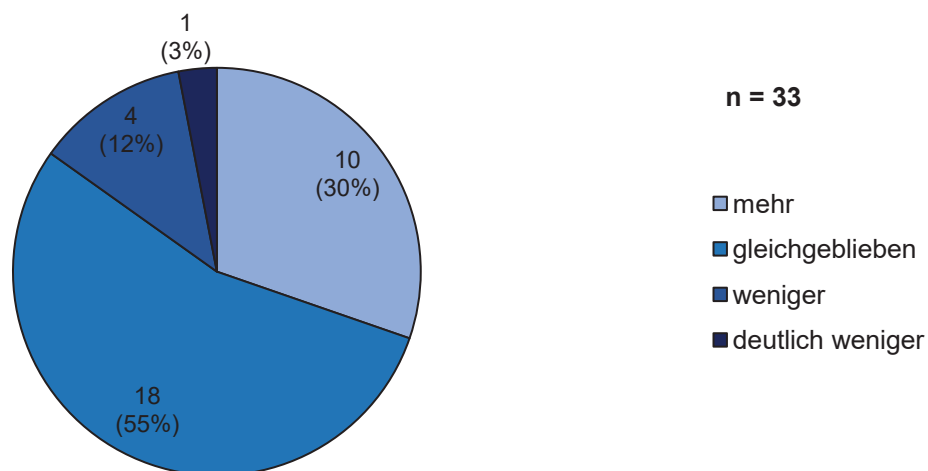


Keine Nennung der Antwortkategorie „deutlich weniger“

Abbildung 12 Veränderung des Getreideverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.3.3.4 Veränderung des Milch- und Milchproduktverzehr

Der Milch- und Milchproduktverzehr hatte sich bei vier Proband*innen (12%) seit Beginn der Kaftrio®-Therapie verringert (Abbildung 13). 55% der Proband*innen (n = 18) gaben an, dass der Verzehr von Milch und Milchprodukten gleichgeblieben war.



Keine Nennung der Antwortkategorie „deutlich mehr“

Abbildung 13 Veränderung des Milch- und Milchproduktverzehr bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.3.3.5 Veränderung des Fleischverzehrs

Insgesamt acht Proband*innen (24%) gaben an, mehr Fleisch zu verzehren. Davon gaben zwei Proband*innen an deutlich mehr Fleisch zu verzehren als vor Beginn der Therapie (Abbildung 15). Im Gegensatz dazu gaben sechs Proband*innen an weniger Fleisch zu verzehren als vor der Kraftrio-Therapie.

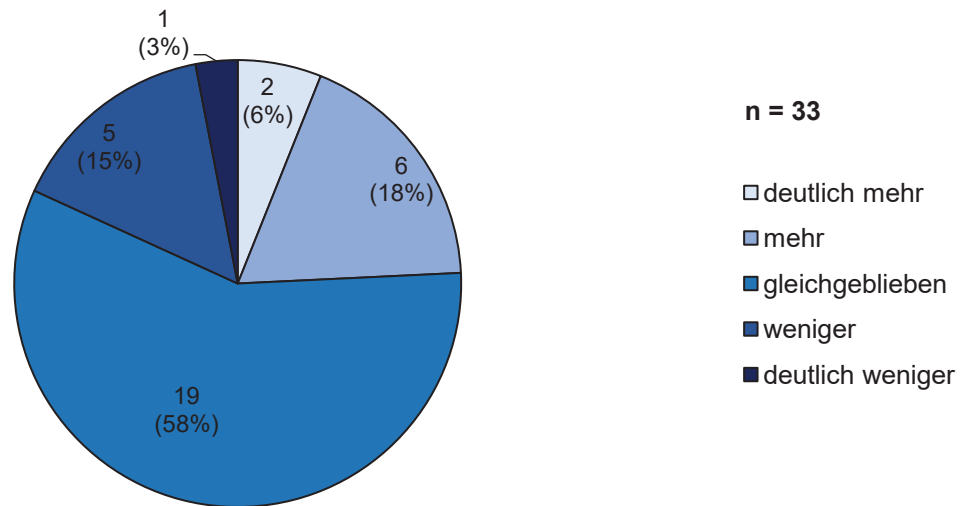
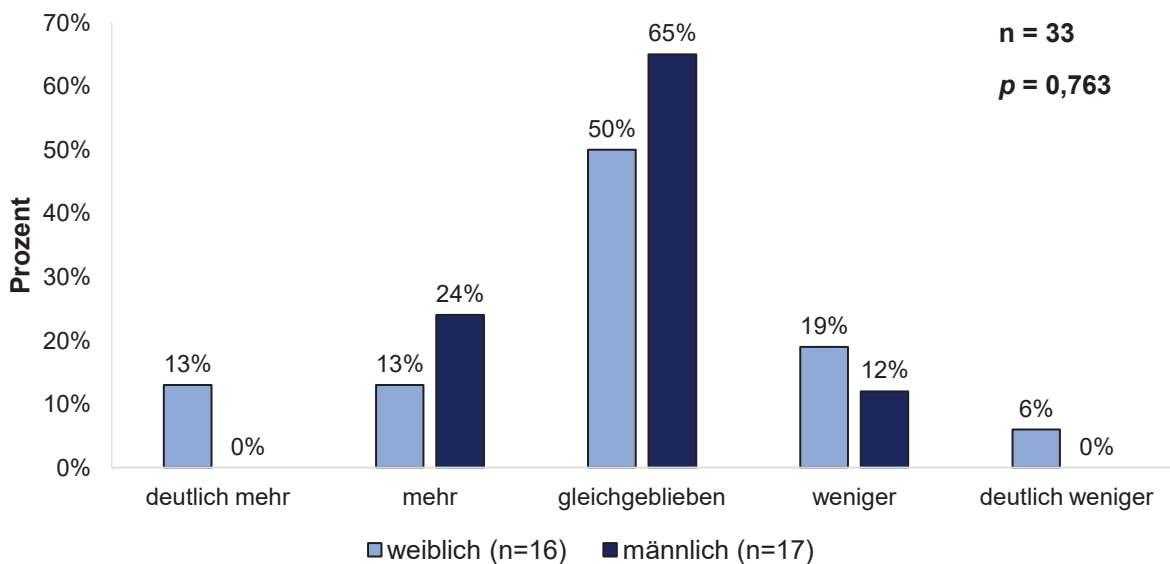


Abbildung 14 Veränderung des Fleischverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kraftrio®-Therapie



p-Wert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test

Abbildung 15 Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Fleischverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kraftrio®-Therapie

4.3.3.6 Veränderung des Fischverzehrs

Seit Beginn der Kaftrio-Therapie gaben acht (24%) Proband*innen an mehr Fisch zu verzehren. Bei 21 (64%) Proband*innen änderte sich der Fischverzehr nicht, nur drei (9%) Proband*innen gaben an weniger Fisch zu verzehren (Abbildung 16).

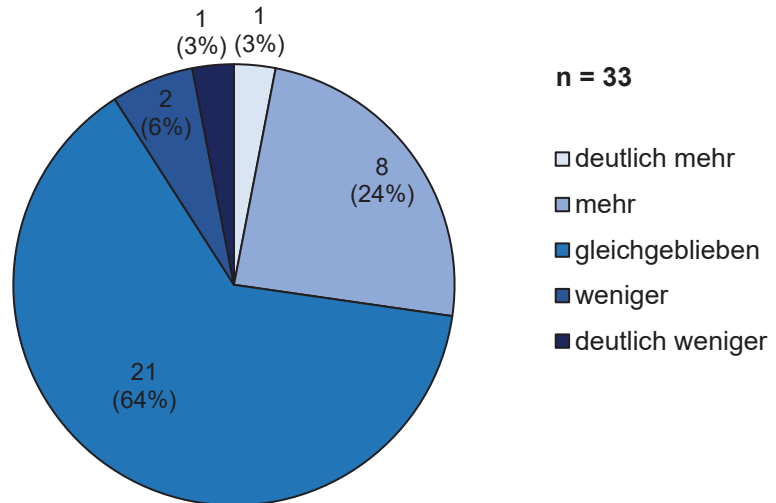


Abbildung 16 Veränderung des Fischverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.3.3.7 Veränderung des Fett- und Ölverzehrs

Trotz der Empfehlung einer fettärmeren Ernährung unter Kaftrio®-Therapie, gaben insgesamt neun Proband*innen (27%) an mehr bzw. deutlich mehr Fett und Öl zu verzehren (Abbildung 17). Hingegen verzehrten elf Proband*innen (33%) weniger bzw. deutlich weniger Fette und Öle.

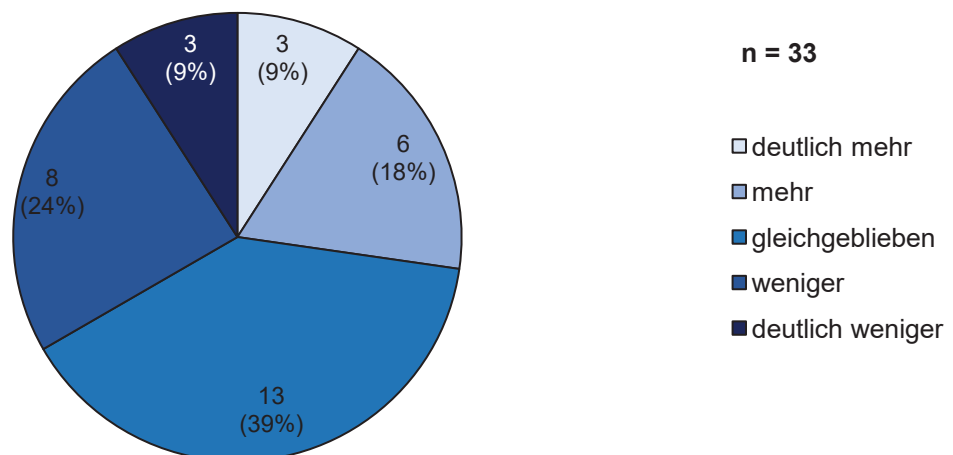
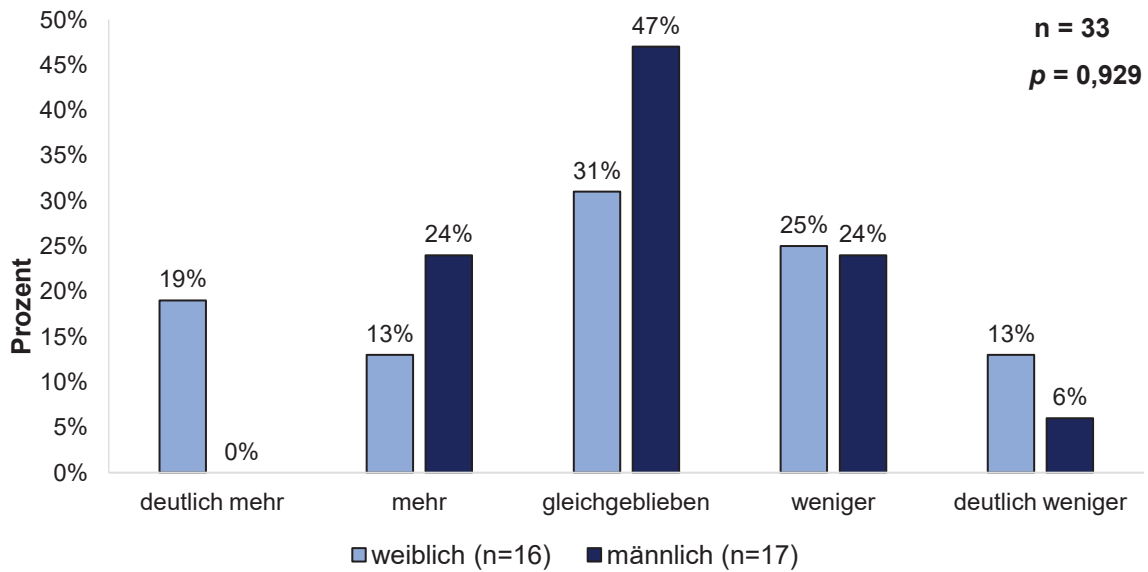


Abbildung 17 Veränderung des Fett- und Ölverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

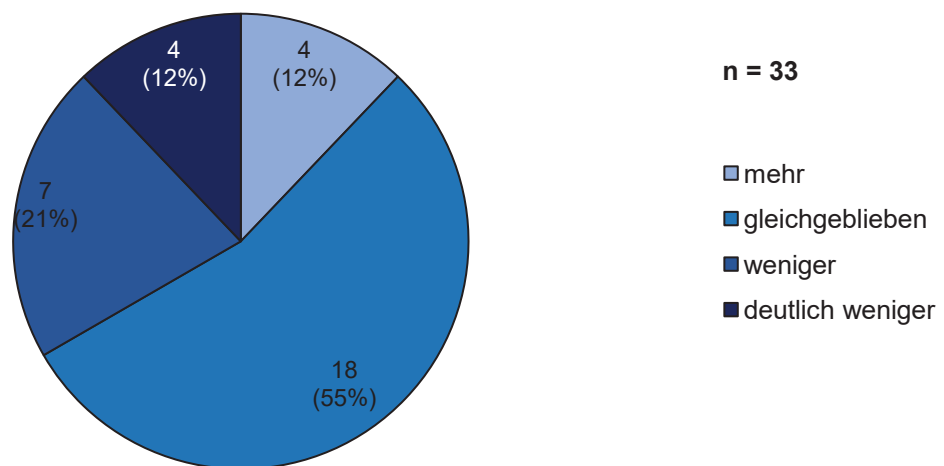


p-Wert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test

Abbildung 18 Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Fett- und Ölverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

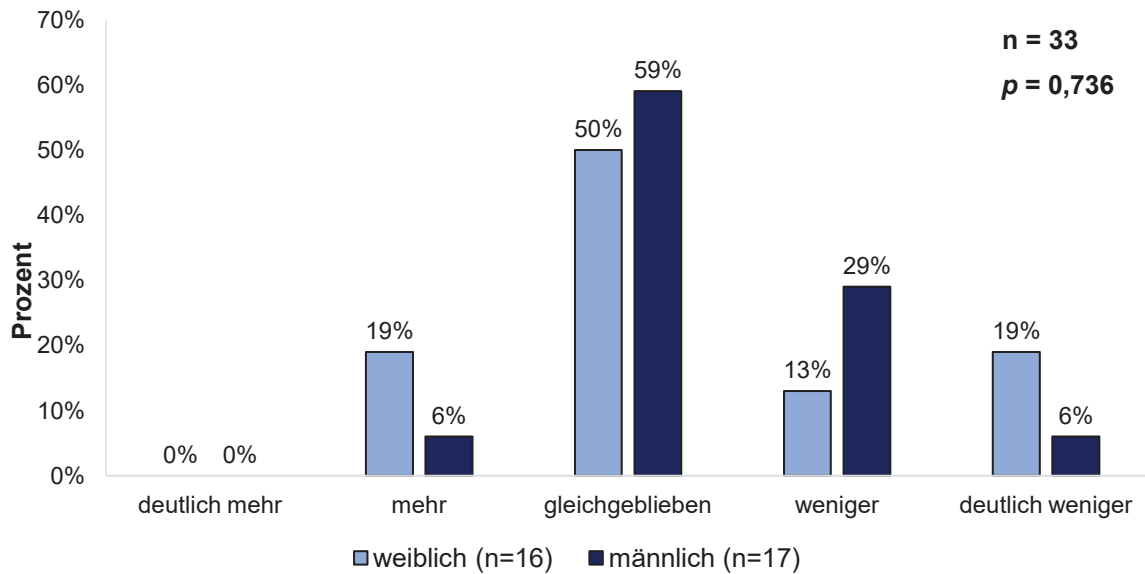
4.3.3.8 Veränderung des Süßigkeitenverzehrs

Insgesamt sieben Proband*innen (21%) verzehrten seit der Kaftrio®-Therapie weniger Süßigkeiten und 4 Proband*innen (12%) deutlich weniger, wohingegen vier Proband*innen (12%) berichteten mehr Süßigkeiten zu verzehren (Abbildung 19).



Keine Nennung der Antwortkategorie „deutlich mehr“

Abbildung 19 Veränderung des Süßigkeitenverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie



p-Wert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test

Abbildung 20 Gruppenvergleich Geschlechter - Veränderung des Süßigkeitenverzehrs bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.3.4 Notwendigkeit von enteraler Ernährung

Bei 14 Proband*innen (42%) war vor Kaftrio®-Beginn eine Therapie mit oralen Nahrungssupplementen notwendig (Abbildung 21). Zehn dieser Proband*innen nutzten vollbilanzierte Nahrungen (Abbildung 22). Seit Beginn der Kaftrio®-Therapie war eine orale Nahrungssupplementation bei nur noch drei Proband*innen notwendig (Abbildung 23).

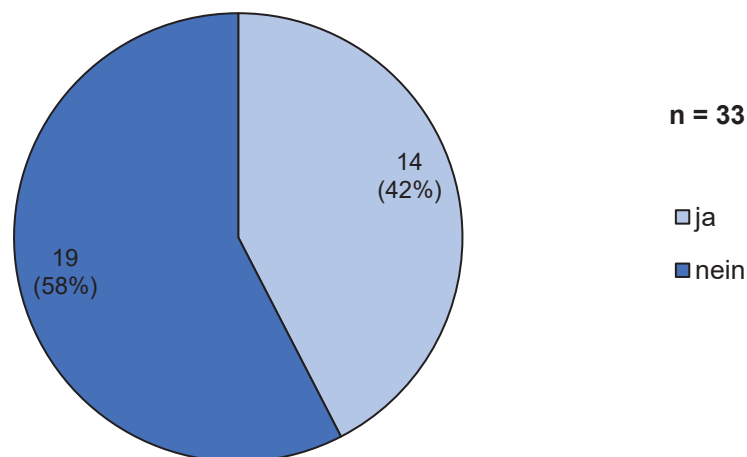
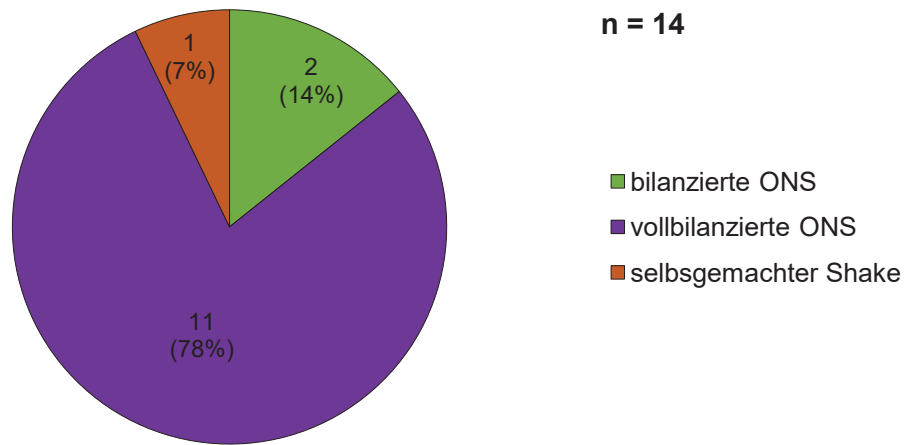


Abbildung 21 Notwendigkeit einer enteralen Ernährung bei CF-Patient*innen vor Kaftrio®-Therapie



ONS = orale Nahrungssupplemente

Abbildung 22 Art der notwendigen enteralen Ernährung bei CF-Patient*innen vor Kafrio®-Therapie

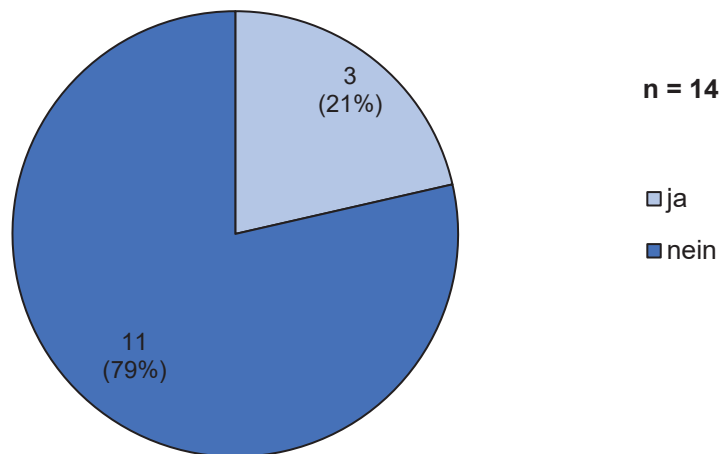
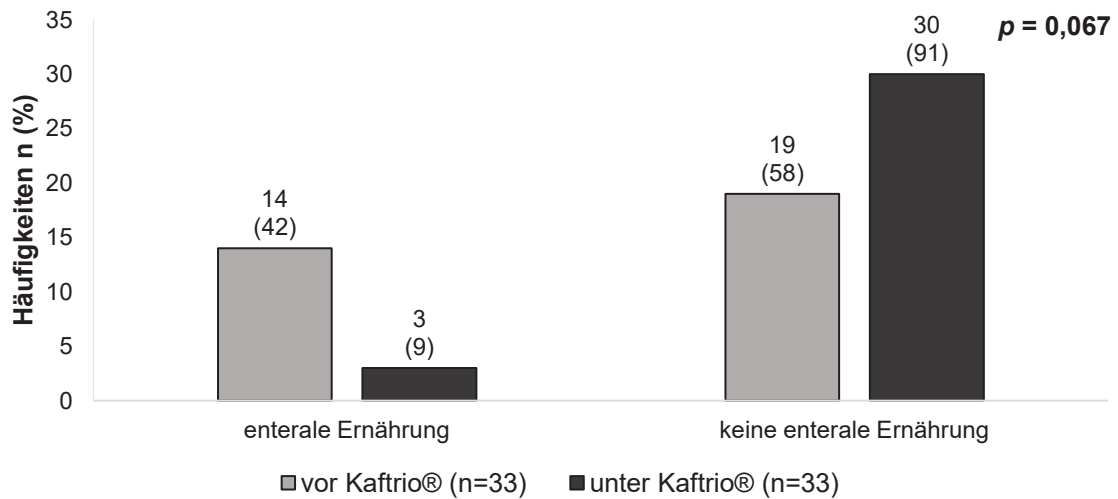


Abbildung 23 Notwendigkeit einer enteralen Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kafrio®-Therapie



p-Wert ermittelt mit dem exakten Test nach Fisher

Abbildung 24 Gruppenvergleich - Notwendigkeit enteraler Ernährung bei CF-Patient*innen vor und unter Kaftrio®-Therapie

4.3.5 Heißhungerattacken

Die Häufigkeit von Heißhungerattacken bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie ist in Abbildung 25 dargestellt. Die Mehrheit der Proband*innen gab an selten (55%) bis gar nicht (21%) unter Heißhungerattacken zu leiden (Abbildung 25). Etwa ein Viertel der Proband*innen berichtete oft bis sehr oft eine Heißhungerattacke zu erleben.

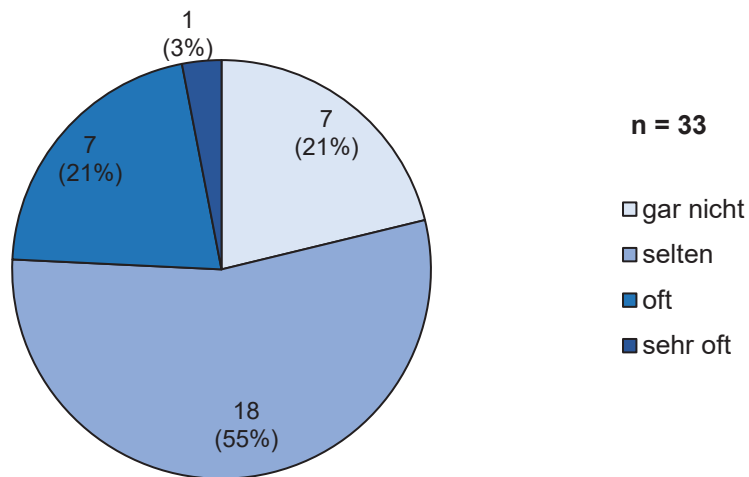


Abbildung 25 Heißhungerattacken bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.3.6 Bewusste Ernährung

In dieser Studie wurde zudem erhoben, wie bewusst sich die Proband*innen seit Beginn der Kaftrio-Therapie ernähren. Insgesamt 21 Proband*innen (64%) gaben an, dass sie sich unter Therapie von Kaftrio® bewusster ernährten als zuvor (Abbildung 26).

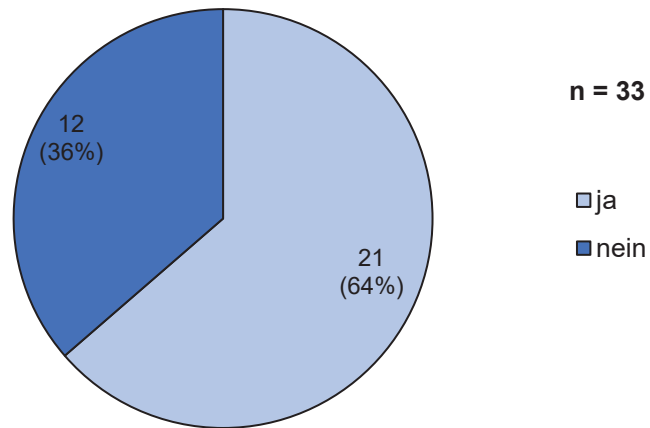


Abbildung 26 Bewusstere Ernährung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

4.4 Sekundärer Endpunkt - Körpergefühl

4.4.1 BMI bei Studienteilnahme

Um den BMI der Proband*innen bei Studienteilnahme zu erfassen, wurden Daten zu Körpergröße und Körpergewicht verwendet um den BMI zu berechnen und dieser nach den WHO-Kriterien kategorisiert in Untergewicht, Normalgewicht, Präadipositas und Adipositas. Im nachfolgenden Abschnitt soll ein Zusammenhang zwischen Zufriedenheit mit dem aktuellen Körpergewicht, Wunsch in Bezug auf das Körpergewicht, die aktuelle Ernährung und das aktuelle Körpergefühl und dem BMI dargestellt werden.

Insgesamt 64 % (n = 21) aller Proband*innen waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme im Bereich des Normalgewichts (Abbildung 27).

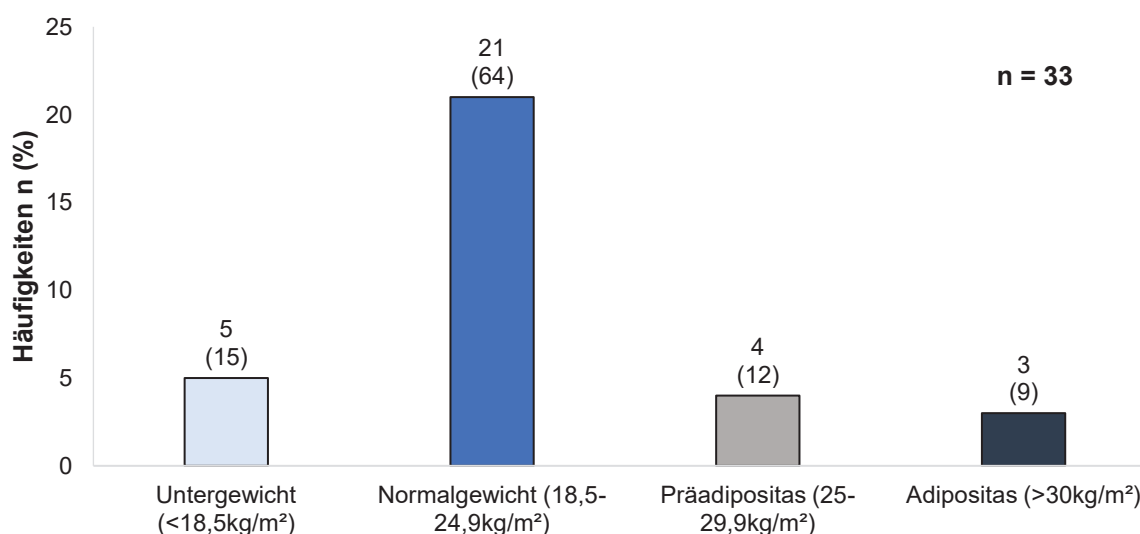


Abbildung 27 Einteilung des BMIs bei Studienteilnahme in Kategorien

4.4.2 Subjektive Zufriedenheit mit dem Körpergewicht

Die subjektive Zufriedenheit mit dem bestehenden Körpergewicht unter Kraftrio®-Therapie zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wurde bei den CF-Patient*innen erfasst. Mit ihrem Körpergewicht sehr zufrieden waren 30% aller Proband*innen (n=10) (Abbildung 28). Insgesamt 47% der männlichen Probanden waren mit ihrem Körpergewicht sehr zufrieden (Abbildung 29). Unzufrieden war ein*e Proband*in im Untergewichtsbereich und ein*e Proband*in im Normalgewichtsbereich. Insgesamt waren 16 normalgewichtige Proband*innen mit ihrem Körpergewicht sehr zufrieden (n = 9) bzw. zufrieden (n = 7) (Abbildung 29).

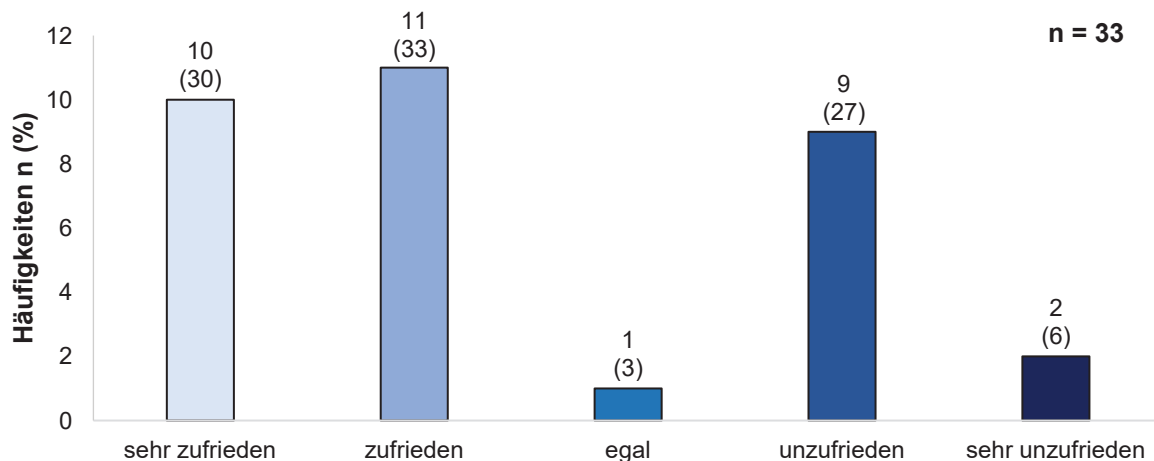


Abbildung 28 Subjektive Zufriedenheit mit dem Körpergewicht bei Studienteilnahme von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

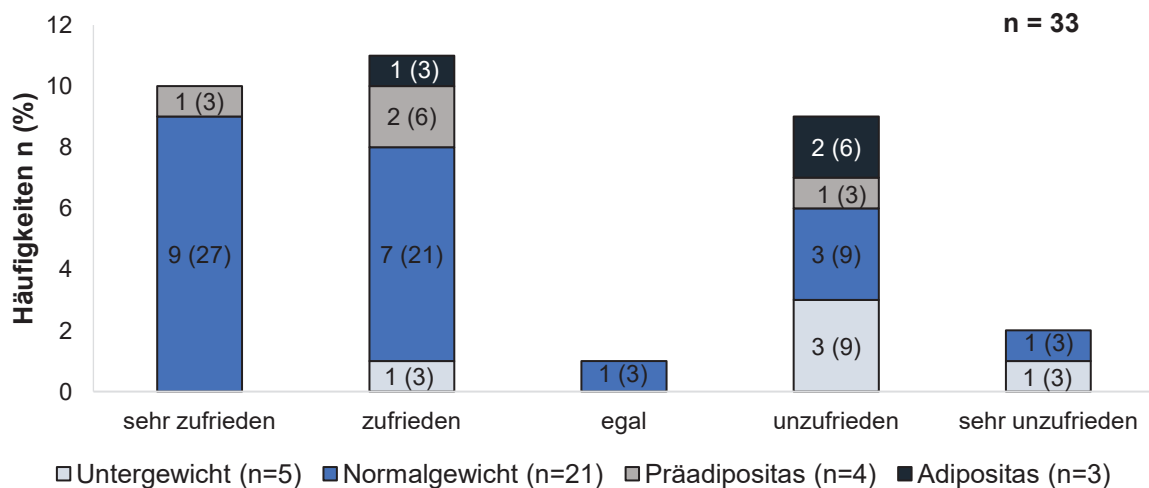


Abbildung 29 Subjektive Zufriedenheit mit dem Körpergewicht bei Studienteilnahme von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien

4.4.3 Subjektiver Wunsch zur Körpergewichtsentwicklung

Etwa die Hälfte aller Proband*innen (49%) gab an, das bestehende Körpergewicht zum Zeitpunkt der Studienteilnahme halten zu möchten, 24% gaben an abnehmen zu wollen und 27% hatten den Wunsch zuzunehmen (Abbildung 30). Betrachtet man diese Ergebnisse stratifiziert nach BMI-Kategorie, so gaben die drei adipösen Proband*innen an, dass sie gerne abnehmen würden und vier der untergewichtigen Proband*innen gaben an zunehmen zu wollen (Abbildung 31). Allerdings gab auch ein Teil der Normalgewichtigen an, dass sie gerne abnehmen (n=4) oder zunehmen (n=5) möchten.

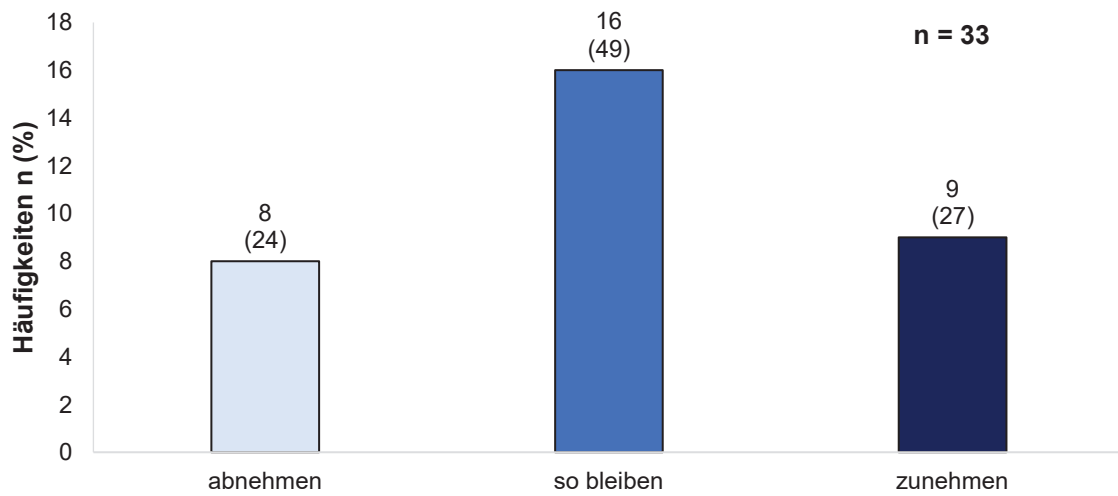


Abbildung 30 Subjektiver Wunsch zur Körpergewichtsentwicklung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

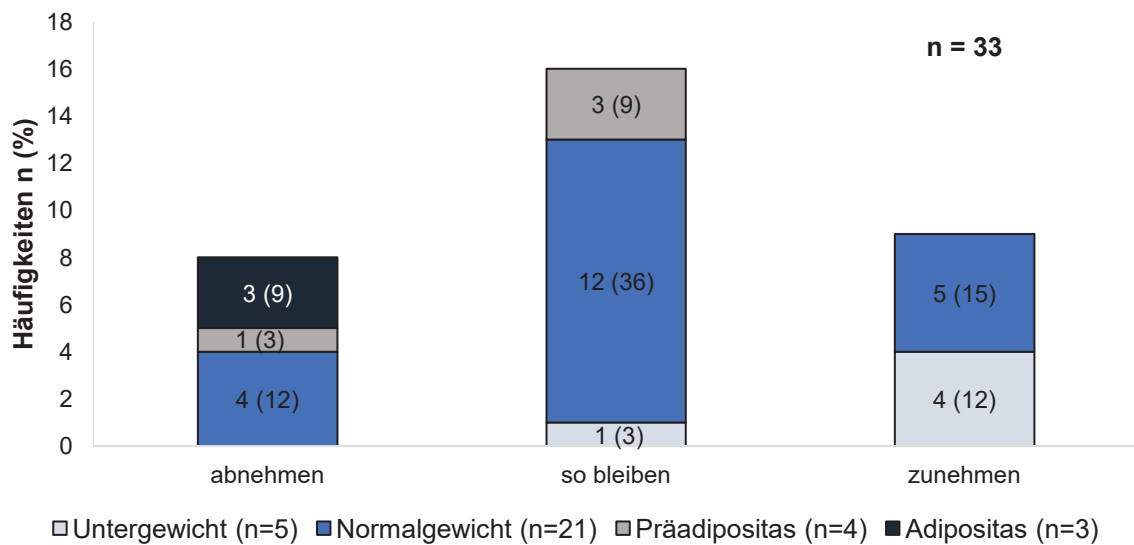


Abbildung 31 Subjektiver Wunsch zur Körpergewichtsentwicklung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien

4.4.4 Verhinderung einer Körpergewichtszunahme

Mit der aktuellen Ernährung zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wollten 49% der Proband*innen (n=16) eine Körpergewichtszunahme verhindern (Abbildung 32), darunter alle adipösen Proband*innen (n=3) (Abbildung 33). Die untergewichtigen Proband*innen wollten einheitlich eine Körpergewichtszunahme nicht verhindern.

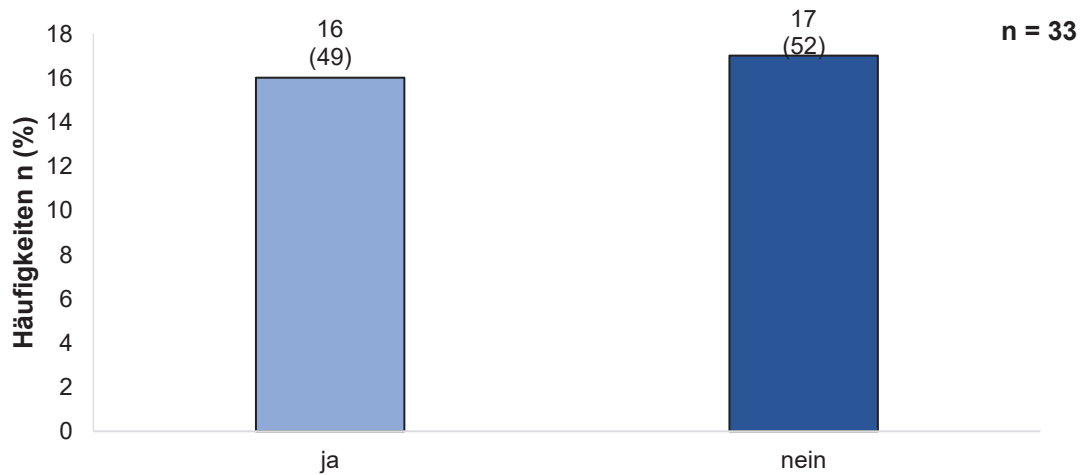


Abbildung 32 Verhinderung einer Körpergewichtszunahme mit der aktuellen Ernährung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

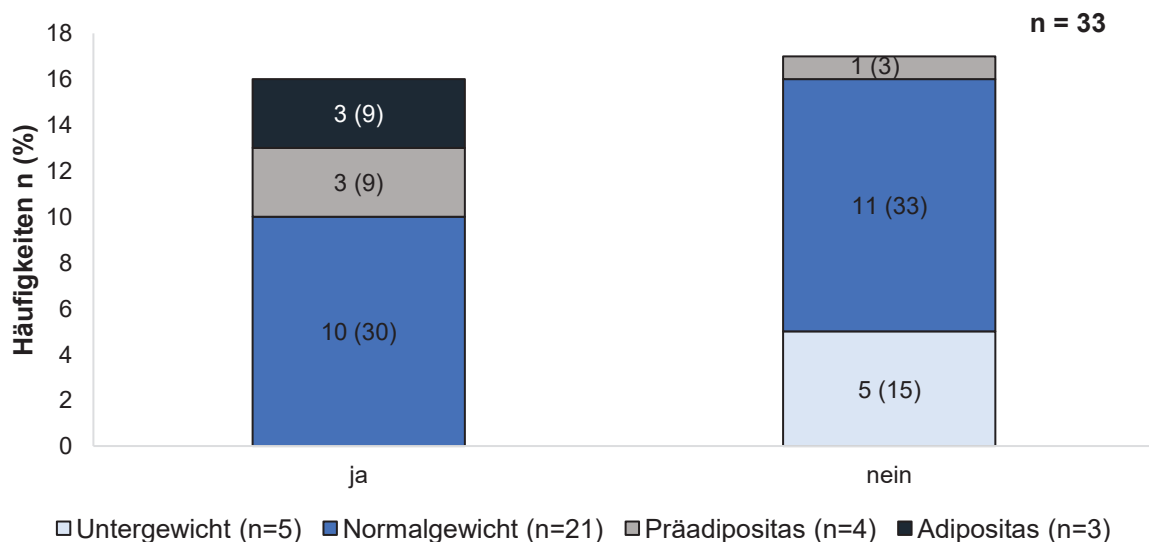


Abbildung 33 Verhinderung einer Körpergewichtszunahme mit der aktuellen Ernährung von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien

4.4.5 Aktuelles Wohlbefinden im Körper

Die Mehrheit der CF-Patient*innen fühlte sich wohl bis sehr wohl mit dem Körper (42% bzw. 33%). Der Gruppenvergleich zwischen männlichen und weiblichen Proband*innen zeigte, dass sich statistisch signifikant mehr CF-Patientinnen unwohl bis sehr unwohl mit Ihrem Körper fühlten als CF-Patienten ($p = 0,017$). Insgesamt 53% der Probanden sowie 13% der Probandinnen fühlte sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme sehr wohl mit ihrem Körper (Abbildung 35). Betrachtet man das Wohlbefinden mit dem Körper stratifiziert nach BMI-Kategorie, so stellte sich heraus, dass insbesondere untergewichtige oder adipöse Patient*innen sich unwohl mit ihrem Körper fühlten (Abbildung 36).

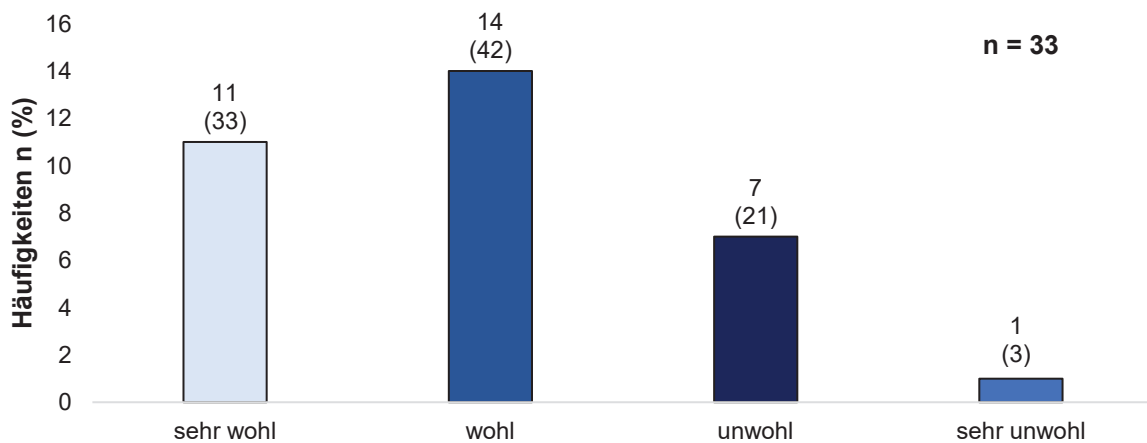
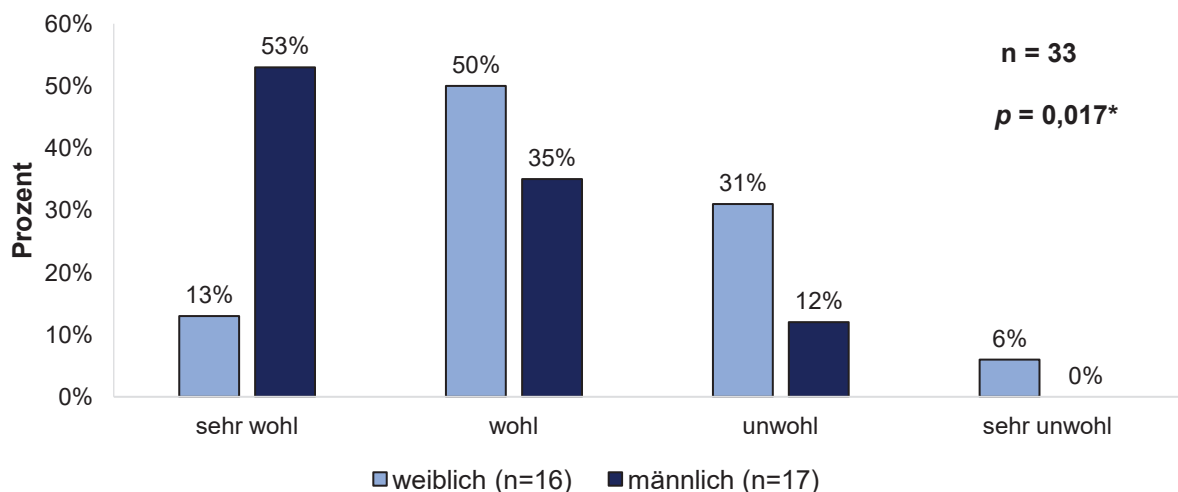


Abbildung 34 Aktuelles Wohlbefinden mit dem Körper von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie



p-Wert ermittelt mit dem Mann-Whitney-U-Test, *statistisch signifikantes Ergebnis

Abbildung 35 Gruppenvergleich Geschlechter - aktuelles Wohlbefinden mit dem Körper von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

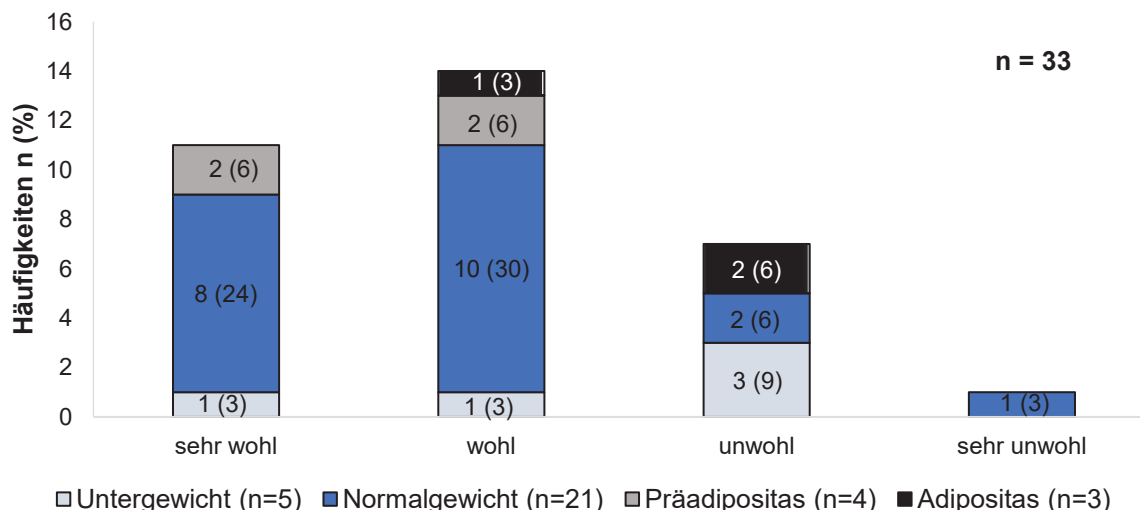


Abbildung 36 Aktuelles Wohlbefinden mit dem Körper von CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie aufgeteilt nach BMI-Kategorien

4.4.6 Subjektive Einschätzung der körperlichen Veränderung

Die Proband*innen konnten weitere subjektive Einschätzungen der körperlichen Veränderungen unter Kaftrio®-Therapie in einem Freitextfeld darstellen (Tabelle 5). Insgesamt 21% der Proband*innen (n=7) gaben an, einen geringeren Kalorienbedarf zu haben, 18% gaben eine subjektive Körpergewichtszunahme an (n=6) und je 12% der Proband*innen gaben an, mehr Hunger bzw. Appetit zu verspüren bzw. eine verbesserte Verdauung zu haben. Nur 6% der Proband*innen (n=2) berichteten, dass sie weniger Hunger verspürten.

Tabelle 5 Subjektive Einschätzung der körperlichen Veränderung bei CF-Patient*innen unter Kaftrio®-Therapie

Subjektive Einschätzung der körperlichen Veränderung*	Häufigkeiten (%) n = 33
Verringerter Kalorienbedarf	7 (21)
Körpergewichtszunahme	6 (18)
Verbesserte Verdauung	4 (12)
Mehr Hunger/Appetit	4 (12)
Weniger Hunger	2 (6)
Hormonveränderung	1 (3)
Verschlechterte Verdauung	1 (3)
Keine Angabe	15 (45)

*Mehrfachantworten möglich, n = Fallzahl (%)

5 Diskussion

Der BMI und der $SDS_{LMS}BMI$ zeigen eine signifikante Zunahme unter der Therapie von Kaftrio® + Kalydeco® ($p < 0,001$). In den ersten drei Monaten der Therapie trat die größte Körpergewichtszunahme auf. Der durchschnittliche BMI lag zum Beginn der Therapie bei 20,5 ($\pm 3,6$) kg/m^2 und drei Monate danach bei 22,2 ($\pm 3,6$) kg/m^2 . Somit ergibt sich eine durchschnittliche BMI-Zunahme von 1,8 kg/m^2 . Zu den Messzeitpunkten ‚drei Monate nach Therapie‘ und ‚ein Jahr unter Therapie‘ zeigte sich dagegen kein signifikanter Unterschied ($p = 1,000$). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der größte Effekt auf das Körpergewicht in den ersten drei Monaten der Therapie auftritt. Anschließend stabilisiert sich das Körpergewicht größtenteils auf einem Niveau.

Die Zulassungsstudien von Kaftrio® + Kalydeco® zeigen ebenfalls eine Körpergewichtszunahme unter der Therapie. An der Zulassungsstudie 445-102 [56], eine randomisierte placebokontrollierte Interventionsstudie, nahmen insgesamt 403 Proband*innen teil. Eine Interventionsgruppe nahm morgens die Wirkstoffe TEZ, ELX und IVA ein und erhielt abends eine Placebodosis. Die Vergleichsgruppe erhielt abends den Wirkstoff IVA. In dieser Studie zeigte sich nach 24 Wochen (sechs Monate) eine durchschnittliche BMI-Zunahme von 1,58 kg/m^2 in der Gruppe die TEZ, ELX und IVA erhielten. Auch die weitere Zulassungsstudie 445-103 [58], eine doppelblinde, kontrollierte Interventionsstudie mit 113 Proband*innen, zeigte eine BMI-Zunahme (1,5 kg/m^2). In dieser Studie erhielt eine Gruppe die Wirkstoffe TEZ und IVA und die zweite Gruppe TEZ, IVA und ELX.

Eine weitere Studie von Gur M et al. [60] zeigt eine BMI-Zunahme nach drei Monaten von durchschnittlich 19,4 ($\pm 2,6$) kg/m^2 auf 20,3 ($\pm 2,19$) kg/m^2 . Bei dieser Studie ist allerdings zu beachten, dass insgesamt nur neun Proband*innen inkludiert wurden und die Aussagekraft daher erheblich geringer ist als in den Zulassungsstudien.

Alle der genannten Studien konnten somit einen signifikanten Anstieg des BMI durch die Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie nachweisen.

Aus diesen Ergebnissen ergeben sich auch neue Hinweise bzw. Herausforderungen für die Ernährungstherapie von CF-Patient*innen. Pauschale Ernährungsempfehlungen wie eine fettreiche und hochkalorische Ernährung können nicht mehr gegeben werden. Die individuelle Ernährungstherapie rückt somit weiter in den Vordergrund und sollte den individuellen Energie- und Nährstoffbedarf von CF-Patient*innen berücksichtigen, um auch das Auftreten von Adipositas bei CF-Patient*innen präventiv zu therapieren.

Das Ernährungsverhalten von 25 der 33 Proband*innen hat sich unter der Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie verändert.

Bei 13 Proband*innen zeigte sich ein gleichgebliebener Fett- und Ölverzehr, während bei sechs Proband*innen vermehrt und bei drei deutlich mehr verzehrt wurde. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die Ernährungsempfehlungen zur fettreichen und hochkalorischen Ernährung zuvor nicht angewandt wurden oder ob eine hohe Fettzufuhr, entgegen der Ernährungsempfehlungen, weiterhin notwendig bleibt. Ein weiterer Grund hierfür könnte die notwendige Fettzufuhr zur Medikamenteneinnahme darstellen. Um die Wirkung von Kaftrio® + Kalydeco® wirklich vollständig auszunutzen, wurde vielleicht mehr Fett verzehrt als tatsächlich notwendig.

Der Verzehr von Lebensmitteln mit einer niedrigen Energiedichte wie Gemüse und Obst zeigte auch eine Veränderung. Dass zwölf Proband*innen seit der Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco® mehr Obst und 21 gleich viel Obst verzehren, weist auf eine geringere Kalorienzufuhr hin bzw. auf eine gesundheitsfördernde Ernährung. Auch beim Gemüseverzehr zeigt sich eine ähnliche Entwicklung: 17 Proband*innen gaben einen gleichbleibenden, zwölf Proband*innen einen höheren und vier Proband*innen einen deutlich höheren Gemüseverzehr an.

Auch die Notwendigkeit oraler Nahrungssupplemente hat abgenommen. Unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie sind orale Nahrungssupplemente nur noch bei drei Proband*innen (zuvor 14 Proband*innen) notwendig. Auch diese Veränderung weist auf einen geringeren Kalorienbedarf hin.

Außerdem gaben 21 (64%) der Proband*innen an, sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bewusster zu ernähren. Das bedeutet, dass sie sich über die Auswahl ihrer Lebensmittel mehr Gedanken machen als zuvor.

Allgemein sind die Veränderungen des Ernährungsverhaltens dieser Studie als positiv zu werten.

Auch diese Ergebnisse unterstützen die vorherige Aussage, dass die Ernährungstherapie die Patient*innen auf dem individuellen Weg begleiten sollte. Pauschale Aussagen zu einer normokalorischen Ernährung unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie ist nicht dem Nährstoffbedarf aller Patient*innen entsprechend.

Weitere Ergebnisse der Studie zeigen, dass insgesamt 63% der Proband*innen mit ihrem Körpergewicht zufrieden (n = 11) bzw. sehr zufrieden (n =10) waren. Auf der anderen Seite hatten acht Proband*innen den Wunsch abzunehmen und neun Proband*innen zuzunehmen. Das vier normalgewichtige Patient*innen ihr Körpergewicht reduzieren möchten, könnte einen ersten Hinweis auf ein gestörtes Körpergefühl geben, welches eventuell durch jahrelang bestehendes Untergewicht entstanden ist.

Außerdem versuchten 16 Proband*innen durch ihre Ernährung eine (weitere) Körpergewichtszunahme zu vermeiden. Hier zeigt sich ein Zusammenhang zur erhöhten Aufnahme von kalorienärmeren Lebensmitteln wie Obst und Gemüse. Auch von diesen Proband*innen sind insgesamt zehn im Normalgewichtsbereich.

Allgemein positiv zu werten ist, dass sich insgesamt 75 % der Proband*innen in ihrem Körper wohl bzw. sehr wohlfühlen. Das zeigt, dass die Proband*innen die Körpergewichtszunahme akzeptieren und verarbeiten konnten und mit ihrem neuen Körpergefühl zufrieden waren.

Da CF-Patient*innen ein erhöhtes Risiko aufweisen, an Essstörungen zu erkranken, ist es gerade bei der Therapie mit Kaftrio® + Kalydeco® umso wichtiger auch in der Ernährungstherapie einen besonderen Blick auf diese Faktoren zu richten.

In Anbetracht der zahlreichen Herausforderungen der CF-Patient*innen, die mit der Ernährung und dem Körpergewicht im Zusammenhang stehen, ist ein angemessenes Screening von CF-bedingten Essstörungen unerlässlich. CF-Patient*innen sollten daher in ihrer CF-Ambulanz durch ein interdisziplinäres und multiprofessionelles Team betreut werden. Darunter ist ein regelmäßiger Kontakt zum*r Arzt*in, Sozialarbeiter*in, Psychotherapeut*in, Physiotherapeut*in und einer Ernährungsfachkraft zu verstehen. Diese Berufsgruppen sollten im Umgang mit CF-Patient*innen erfahren sein und die Schlüsselmerkmale zur Identifizierung einer Essstörung kennen, um eine frühzeitige Intervention einleiten zu können. Leider gibt es wenige zuverlässige Screeningbögen für Essstörungen, die für die besonderen Ernährungsweisen von CF-Patient*innen geeignet sind. Allgemeine Screeningtools weisen jedoch das Risiko auf, Essstörungen bei chronisch Kranken falsch zu bewerten. [55, 68]

Das frühzeitige Erkennen von Essstörungen, insbesondere bei Patient*innen unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie, kann maßgeblich die Lebensqualität und die Lebenserwartung steigern. Aktuell ist nur ein begrenztes Verständnis über die Entwicklung von Essstörungen von CF-Patient*innen vorhanden, sodass es notwendig ist, hierfür geeignete Screeninginstrumente zu entwickeln. Die zukünftige Forschung sollte darauf abzielen, das Verständnis für Essstörungen von CF-Patient*innen zu verstehen und Präventionskonzepte für diese zu entwickeln [68].

5.1 Limitationen und Stärken

Eine Limitation der Studie ist das Verwenden eines selbsterstellten Fragebogens. Es wurde kein validierter Fragebogen gefunden, der für die Befragung der Proband*innen zutreffend und geeignet gewesen wäre. Außerdem war es wichtig, dass das Ausfüllen des Fragebogens möglichst wenig Zeit in Anspruch nimmt, um eine hohe Teilnahme der Patient*innen sicherstellen zu können. Die Angaben im Fragebogen basieren auf den Selbsteinschätzungen der Teilnehmenden zur Veränderung ihrer Ernährung. Eine bessere Aussage bezüglich der Ernährungsveränderungen unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie hätte mithilfe eines Ernährungsprotokolls

getroffen werden können. Dieses Ernährungsprotokoll hätte allerdings vor Beginn der Therapie geführt werden müssen und erneut nach einem Jahr der Therapie. Da die Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie zum Zeitpunkt der Studienplanung bereits begonnen hatte, war das Führen eines Ernährungsprotokolls keine sinnvolle Erfassung des Ernährungsverhalten.

Auch über die Menge der verzehrten Lebensmittel kann mithilfe dieses Fragebogens keine Aussage getätigt werden.

Eine Stärke dieser Studie ist dagegen die Proband*innenzahl. Durch die erreichte Proband*innenzahl von 33 wurde die benötigte Proband*innenzahl von $n = 24$ für eine mittlere Effektstärke deutlich übertroffen.

Außerdem gibt es zum Thema Ernährungsverhalten von CF-Patient*innen unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie keine veröffentlichten Studien. Dieses Thema ist, durch die seit etwa 2,5 Jahren bestehende Zulassung des Medikaments in Europa, ein sehr aktuelles Thema. Somit kann diese Studie weitere Hinweise für die Umsetzung der Ernährungstherapie geben, was wiederum zu einer bestmöglichen Betreuung der Patient*innen beitragen kann.

6 Schlussfolgerung/Konklusion

Das primäre Ziel dieser Studie war die Veränderungen des Körpergewichts von Patient*innen mit cystischer Fibrose unter Therapie von Kaftrio® + Kalydeco® zu untersuchen.

Aus den Ergebnissen geht zusammenfassend hervor, dass eine Therapie von Kaftrio® + Kalydeco® die Körpergewichtszunahme der CF-Patient*innen fördert bzw. unterstützt. Der durchschnittliche BMI hat sich von 20,5 kg/m² bei Beginn der Therapie auf 22,9 kg/m² nach einem Jahr der Therapie erhöht.

Das sekundäre Ziel war die Untersuchung der Veränderung des Ernährungsverhaltens und des Körpergefühls von CF-Patient*innen unter Kaftrio® + Kalydeco®-Therapie.

Das Ernährungsverhalten der CF-Patient*innen hat sich überwiegend zu einer kalorienärmeren Ernährung verändert. Die Ergebnisse geben jedoch keinen Hinweis auf die verzehrten Lebensmittelmengen. Hierzu sind weitere Studien notwendig, um die Ernährungsqualität von CF-Patient*innen genauer beurteilen zu können.

Die Ergebnisse zur Befragung des Körpergefühls zeigen, dass viele Patient*innen mit dem höheren Körpergewicht zufrieden sind. Spannend wären weitere Studien zu diesem Thema, um zu ermitteln, ob durch die Körpergewichtszunahme Körperschemastörungen bei CF-Patient*innen durch Kaftrio® + Kalydeco® entstehen bzw. entstanden sind.

Die Entwicklungen, die sich durch die Zulassung von Kaftrio® + Kalydeco® für die CF-Therapie ergeben, stellen eine große Veränderung für Patient*innen und betreuendes medizinisches Personal dar.

Durch die großen Veränderungen durch die Zulassung von Kaftrio® + Kalydeco® findet in der CF-Therapie daher zurzeit ein Paradigmenwechsel statt, bei dem die CF-Therapie neugedacht werden muss.

7 Literaturverzeichnis

1. Gerlach U, Wagner H, Wirth W. Innere Medizin für Pflegeberufe. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
2. Hügel C, Grünewaldt A, Smaczny C, Eickmeier O, Wagner T OF. Springer Link (Hrsg.). Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie - Update Mukoviszidose. Pneumo News August 2016; doi: 10.1007/s15033-016-0378-x.
3. Mukoviszidose e.V. (Hrsg.) Kaftrio (Trikafta) – Triple-Therapie für Mukoviszidose (CF). [Internet]. 2020. [letzter Zugriff: 10.08.2022]. URL:<https://www.muko.info/informieren/ueberdie-erkrankung/therapie-der-mukoviszidose/kaftrio>.
4. Veit G, Roldan A, Hancock M A, Da Fonte D F, Xu H, Maytham Hussein M, et al. Allosteric folding correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. JCI Insight August 2020; 17;5(18):e139983. doi: 10.1172/jci.insight.139983.
5. European Medicines Agency (Hrsg.). Fachinformation Kaftrio. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-eparproductinformation_de.pdf
6. Rodeck B, Zimmer K. Zystische Fibrose. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung 2013; :575–83. doi: 10.1007/978-3-642-24710-1_24.
7. Dict.cc [Hrsg.]. Übersetzung viscidus latein-deutsch. URL: <https://m.dict.cc/latein-deutsch/viscidus.html>
8. PONS [Hrsg.]. Übersetzung mucus latein-deutsch. URL: <https://de.pons.com/%C3%BCbersetzung/latein-deutsch/mucus>
9. Thieme [Hrsg.]. Frühe Diagnose: Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose startet. [Internet]. [letzter Zugriff: 22.03.2023]. URL: <https://www.thieme.de/de/hebammenarbeit/neugeborenen-screening-auf-mukoviszidose-103389.htm>
10. Screening Labor Hannover [Hrsg.]. Screening auf Mukoviszidose / Cystische Fibrose (CF). [Internet]. [letzter Zugriff: 22.03.2023]. URL: <https://www.metabscreen.de/muko.html>
11. Fischer R. Universimed [Hrsg.]. Cystische Fibrose – ein Update. [Internet]. 20.08.2018. [letzter Zugriff: 23.03.2023]. URL: <https://www.universimed.com/ch/article/pneumologie/cystische-fibrose-ein-update-2128879>.
12. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Nat Genet: Oktober 2013; 45(10):1160-7. doi: 10.1038/ng.2745.
13. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. Mol Biol Cell Februar 2016; 27(3):424-33. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0935.

14. Mukoviszidose e.V. [Hrsg.]. Die Ursache der Mukoviszidose. [Internet]. September 2019. [letzter Zugriff: 23.03.23]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/ursache>
15. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet* Oktober 2013. 45(10):1160-7. doi:10.1038/ng.2745.
16. Bobadilla JL, Macek M, Fine JR, Farrell JP. Cystic fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat* 2002; 19(6):575-606. doi: 10.1002/humu.10041
17. Nennstiel U, Genzel-Boroviczény O, Odenwald B, Ensenauer R, Rossi R, Hoffmann GF, et al. AWMF [Hrsg.]. S2k- Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. 2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2022-02_01.pdf.
18. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Cystic Fibrosis Foundation [Hrsg.]. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* August 2008; 53(2):S4-S14. doi: 10.1016/j.jpeds.
19. Burkhart M, Nährlich L. Mukoviszidose e.V. [Hrsg.]. Zahlen, Daten & Fakten für Patienten und Angehörige- Daten aus dem deutschen Mukoviszidose-Register. [Internet]. 10.06.2021. [letzter Zugriff: 19.03.2023] URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/patientenberichtsband_2022.pdf
20. Hebestreit H, Hebestreit A. Zystische Fibrose. *Pädiatrie* 2019; 445–50. doi: 10.1007/978-3-662-57295-5_19.
21. Pauwels A, Blondeau K, Mertens V, Farre, R, Verbeke K, Dupont LJ, et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(7):799-807. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04786.x.
22. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am* August 2016; 63(4):679-98. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.008.
23. Maqbool A, Pauwels A. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *J Cyst Fibros* 2017; 6 Suppl 2:S2-S13. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.007.
24. Savant A, Lyman B, Bojanowski C, Upadia J. Cystic Fibrosis. 26. März 2001 [updated 2023 Mar 9]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
25. Ley D, Turck D. Digestive outcomes in Cystic fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* Februar 2022; 56-57:101788. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101788.
26. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* November 2017; 6 Suppl 2:S70-S78. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011.

27. Demeyer S, De Boeck K, Witters P, Cosaert K. Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* Juli 2016; 175(7):881-94. doi: 10.1007/s00431-016-2719-5.
 28. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr* November 1999; 135(5):601-10. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70059-4.
 29. Doan LV, Madison LD. Cystic Fibrosis Related Diabetes. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Januar 2023.
 30. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol* 2014 ;9(3):136-41. doi: 10.5114/pg.2014.43574.
 31. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* Oktober 2010; 24(5):585-92. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.003.
 32. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol* Juni 2014; 29(6):1015-23. doi: 10.1007/s00467-013-2712-4.
 33. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* Oktober 2019; 18 Suppl 2: 105-S110. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.007.
 34. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* Oktober 2019; 18 Suppl 2: 95-S104. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.024.
 35. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(6):583-91. doi: 10.1016/0895-4356(88)90063-7.
 36. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the cystic fibrosis foundation national CF patient registry. *J Pediatr* September 2000; 137(3):374-80. doi: 10.1067/mpd.2000.107891.
 37. Renner S. Update zystische Fibrose. *Paediatr. Paedolog* 2020; 55, 197–203. doi: 10.1007/s00608-020-00814-0.
- Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Mukoviszidose e.V. [Hrsg.]. Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2021. [Internet] 12.07. 2022. [letzter Zugriff: 26.03.2023]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2021.pdf.
38. Pinquart M, Shen Y. Depressive Symptoms in Children and Adolescents with Chronic Physical Illness: An Updated Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Psychology* Mai 2011 ;36(4):375-84. doi: 10.1093/jpepsy/jsq104.
 39. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014; 69(12):1090-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205983.

40. Duff AJ, Abbott J, Cowperthwaite C, Sumner C, Hurley MA, Quittner A; TIDES-UK Group. Depression and anxiety in adolescents and adults with cystic fibrosis in the UK: a cross-sectional study. *J Cyst Fibros* Dezember 2014; 13(6):745-53. doi: 10.1016/j.jcf.2014.02.010.
41. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Wleklík M, Rosinczuk-Tonderys J, Dębska G. Health-related quality of life of patients with cystic fibrosis assessed by the SF-36 questionnaire. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82(1):10-7. doi: 10.5603/PiAP.2014.0003.
42. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The Association Between Depression, Lung Function, and Health-Related Quality of Life Among Adults With Cystic Fibrosis. *Chest* 2007; 132(1):231-7. doi: 10.1378/chest.06-2474.
43. Johanna Gardecki J, Lehner S, Seidl S, Siemens C, Thalemann R, Katscher-Peitz A. Mukoviszidose e.V. [Hrsg.] Psychische Gesundheit von Mukoviszidose. [Internet]. [letzter Zugriff: 25.03.2023]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/dmt/dmt_2021_posterpreis_2_gardecki.pdf.
44. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* Juni 2016; 35(3):557-77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
45. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* Juni 2002; 1(2):51-75. doi: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
46. Funk-Wentzel P, Schlüter K. Mukoviszidose e.V. (Hrsg.). Ernährung von Säuglingen mit Mukoviszidose. Ein Ratgeber für Eltern und Betreuer. April 2019. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/mediathek/sport_ernaehrung/broschuere_saeuglingsernaehrung.pdf
47. Mukoviszidose e.V. (Hrsg.). Therapie der Bauchspeicheldrüsenfehlfunktion (Pankreasinsuffizienz): Enzymsubstitution. [Internet]. 20.03.2023. [letzter Zugriff: 25.03.2023]. URL: <https://www.muko.info/ueber-den-verein/arbeitskreise/ak-ernaehrung/ernaehrungstherapie-bei-mukoviszidose/enzymsubstitution>.
48. Mukoviszidose e.V. (Hrsg.). Salz und Elektrolyte. [Internet]. 20.03.2023. [letzter Zugriff: 25.03.2023]. URL: <https://www.muko.info/ueber-den-verein/arbeitskreise/ak-ernaehrung/ernaehrungstherapie-bei-mukoviszidose/salz>.
49. Mukoviszidose e.V. (Hrsg.). Diabetes mellitus bei Mukoviszidose. [Internet]. 20.03.2023. [letzter Zugriff: 25.03.2023]. URL: <https://www.muko.info/ueber-den-verein/arbeitskreise/ak-ernaehrung/ernaehrungstherapie-bei-mukoviszidose/diabetes>.
50. Piquart M. Body image of children and adolescents with chronic illness: a meta-analytic comparison with healthy peers. *Body Image* März 2013; 10(2):141-8. doi: 10.1016/j.bodyim.2012.10.008.
51. Pumariega AJ, Pursell J, Spock A, Jones JD. Eating disorders in adolescents with cystic fibrosis. *J Am Acad Child Psychiatry* März 1986; 25(2):269-75. doi: 10.1016/s0002-7138(09)60237-5.
53. Tierney S. Body image and cystic fibrosis: a critical review. *Body Image* Januar 2012; 9(1):12-9. doi: 10.1016/j.bodyim.2011.09.001.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [Internet] [letzter Zugriff: 22.03.23]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/>
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 6 bis ≤ 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) [Internet] URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/793/>
56. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* November 2019; 381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
57. Schlüter K. Ernährungstherapie bei Mukoviszidose. *JuKiP* April 2021; 10(02): 76-81 doi: 10.1055/a-1352-0113
58. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* November 2019; 394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
59. Thomassen JC, Meyer M, Hagmeyer L, Striegel AK, Metz F, Körner R, et al. 6 Monate Zulassung von Kaftrio® in Deutschland – erste Erfahrungen aus dem „wahren Leben“ von Menschen mit CF. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; doi: 10.1007/s00112-021-01397-1
60. Gur M, Bar-Yoseph R, Hanna M, Abboud D, Keidar Z, Palchan T, et al. Effect of Trikafta on bone density, body composition and exercise capacity in CF: A pilot study. *Pediatr Pulmonol* Februar 2023; 58(2):577-584. doi: 10.1002/ppul.26243.
61. Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, et al. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res* November 2021;80:100829. doi: 10.1016/j.resmer.2021.100829.
62. Mukoviszidose e.V. (Hrsg.) URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/info/erkrankung/infoblatt_kaftrio_und_ern%C3%A4hrung.pdf. Januar 2022 [letzter Zugriff: 20.03.2023].
63. Mukoviszidose e.V. [Hrsg.]. CFTR-Modulatoren und Ernährung. [Internet]. 13.12.2021. [letzter Zugriff: 30.03.2023]. URL: <https://www.muko.info/einzelansicht/cftr-modulatoren-und-ernaehrung>.
64. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.) URL: <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/> [letzter Zugriff: 23.03.2023].
65. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-19

66. Labor Ravensburg (Hrsg.). BMI - Perzentile und SDS. [Internet]. [letzter Zugriff: 01.02.2023]. URL: <https://www.labor-gaertner.de/service/berechnungen/bmi-perzentile-und-sds/>.
67. World Health Organisation (Hrsg.). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:i-xii, 1-253.
68. Darukhanavala A, Merjaneh L, Mason K, Le T. Eating disorders and body image in cystic fibrosis. J Clin Transl Endocrinol November 2021; 26;26:100280. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100280.

8 Danksagung

Ein herzliches Dankeschön geht an das gesamte Team der CF-Ambulanz der pädiatrischen Pneumologie und Allergologie des Klinikum Oldenburg AöR für die Unterstützung bei der Planung dieser Studie.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Holger Köster, der mir bei der Planung stets mit seiner fachlichen Expertise zur Seite stand und mir beim Einreichen des Ethikantrags geholfen hat.

Ein weiterer Dank geht an die CF-Schwester Sylke Rietz und Pamela Drexler für die kontinuierliche Mithilfe bei der Vorbereitung und Rekrutierung der CF-Patient*innen zu den Ambulanzterminen.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an Frau Agnes Voges, Diätassistentin der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, die mir ein lehrreiches Praktikum ermöglicht hat.

Danke an meine Familie und alle Freunde, die mir in der gesamten Zeit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung unterstützend zur Seite standen.

9 Anhänge

Anhang I: Beispiel Einverständniserklärung und Datenschutzbestimmung für Jugendliche

Veränderungen des Körpergewichts und des Ernährungsverhaltens bei Patient*innen mit cystischer Fibrose unter Therapie von Kaftrio®+ Kalydeco®

GERio

Elisabeth- Kinderkrankenhaus des Klinikum Oldenburg AöR- Rahel-Strauss Straße 10, 26133 Oldenburg

Information für Sorgeberechtigte

Version 2 (11.05.2022)

Sehr geehrte*r Sorgeberechtigte*r

zur Teilnahme Ihres Kindes an der von uns vorgesehenen Untersuchung (GERio-Studie) benötigen wir Ihre Zustimmung. Auch ihr Kind selbst soll entscheiden, ob es an dieser Studie teilnehmen möchte.

Diese Untersuchungen wird im Rahmen einer Bachelorarbeit hier im Klinikum Oldenburg durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 40 Personen daran teilnehmen.

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Untersuchungen also nur dann einbezogen, wenn Sie und ihr Kind dazu schriftlich die Einwilligung erklären. Sofern ihr Kind oder Sie nicht möchten, dass ihr Kind an dieser Studie teilnimmt, oder einen späteren Ausschluss wünschen, erwachsen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über die Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Die Studie soll Aufschluss über den Gewichtsverlauf und die Veränderung des Ernährungsverhalten von Mukoviszidose- Patient*innen unter der Therapie von Kaftrio® + Kalydeco® geben.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss bei Teilnahme beachten?

Bei Teilnahme an der Studie müssen die Patient*innen mindestens 12 Jahre alt sein.

Für die Teilnahme an der Studie soll der beigelegte Fragebogen einmal vollständig ausgefüllt werden. Dies dauert ungefähr 10 Minuten. Es gibt keine weiteren Termine, Gespräche oder sonstige Untersuchungen.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich oder mein Kind von der Teilnahme an der Studie?

Ihr Kind wird durch die Teilnahme an dieser Studie voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben.

Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Ernährungstherapie der Mukoviszidose-Patient*innen unter Therapie von Kafrio® + Kalydeco® zu verbessern.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Mit der Teilnahme sind keine Risiken für ihr Kind oder Sie verbunden. Zur Teilnahme ist es notwendig, dass Sie und ihr Kind sich mit dem aktuellen Ernährungsverhalten ihres Kindes im Vergleich zur Ernährung vor Beginn der Therapie mit Kafrio® + Kalydeco® auseinandersetzen. Zusätzlich wird eine Auseinandersetzung mit dem aktuellen Körpergewicht notwendig sein.

5. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalten wir eine Aufwandsentschädigung?

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine Kosten. Sie erhalten keine Aufwandsentschädigung.

6. Was geschieht mit den Daten?

Während der Studie werden persönliche Informationen von Ihrem Kind erhoben und elektronisch gespeichert. Zusätzlich werden Angaben zum Körpergewichtsverlauf und zum Geschlecht aus der Patientenakte Ihres Kindes verwendet. Die für die Studie wichtigen Daten werden ausschließlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls nur an Befugte weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummerncode.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Datenschutzgesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Probandeninformation abgedruckt ist.

7. Wer hat die Daten überprüft?

Das Studienprotokoll, die Patienteninformation und das Einwilligungserklärungsformular wurden bei der medizinischen Ethikkommission der Universität Oldenburg eingereicht.

8. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Studienentwicklung und Durchführung:

Marina Bülter al21065@hs-nb.de

Studienleitung:

Prof. Dr. Anna Flögel floegel@hs-nb.de
Hochschule Neubrandenburg, Studiengang Diätetik

Dr. Holger Köster paed-pneumologie@klinikum-oldenburg.de
Elisabeth-Kinderkrankenhaus des Klinikum Oldenburg AöR

Information für Jugendliche

Version 2 (11.05.2022)

Lieber Interessent, liebe Interessentin,

wir möchten dich fragen, ob du bereit bist, an dieser Untersuchung (GERio-Studie) teilzunehmen.

Diese Untersuchung wird im Rahmen einer Bachelorarbeit hier im Klinikum Oldenburg durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 40 Personen daran teilnehmen.

In dieser Untersuchung geht es um das Ernährungsverhalten und das Körpergewicht von Patient*innen, die Kafrio® + Kalydeco® nehmen.

Deine Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Du wirst in diese Untersuchungen also nur dann einbezogen, wenn du das möchtest und dafür unterschreibst. Wenn du nicht an dieser Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchtest, hast du dadurch keinerlei Nachteile.

Der nachfolgende Text soll dir den Ablauf der Studie erklären. Wenn du Fragen hast oder dir etwas unklar ist, sprich uns gerne an. Du bekommst genügend Zeit gemeinsam mit deiner Begleitperson über deine Teilnahme nachzudenken.

Bei Teilnahme an der Studie musst Du **mindestens 12 Jahre alt** sein.

Für die Teilnahme solltest du den Fragebogen einmal vollständig ausfüllen, dabei darf dir auch deine Begleitperson helfen, wenn du vielleicht bei einigen Fragen unsicher bist. Die Beantwortung des Fragebogens dauert ungefähr 10 Minuten. Danach wirst du keine weiteren Termine, Gespräche oder sonstige Untersuchungen zu dieser Studie haben. Außerdem möchten wir Daten zu deinem Körpergewicht aus deiner Patientenakte entnehmen.

Mit deiner **Unterschrift auf der Einwilligungserklärung** bestätigst du folgende Dinge:

Ich bin einverstanden mit:

- der Verarbeitung meiner Daten, die in der Studie entstehen.
- der verschlüsselten Speicherung meiner Daten mit einem Codewort (Pseudonym).
- der Weitergabe meiner Daten, die mit einem Codewort geschützt sind, an andere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlicher dieser Studie.
- dem Zugriff durch befugte Mitarbeiter auf meine Daten, um diese zu überprüfen oder zu bearbeiten.

Ich weiß, dass:

- alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Studie über meine Teilnahme an der Studie und meine Daten schweigen müssen, da sie sich an die ärztliche Schweigepflicht und an das Datengeheimnis zu halten haben.
- ich an der Studie freiwillig teilnehme und mich niemand dazu zwingt.
- ich meine Teilnahme beenden darf, ohne Gründe angeben zu müssen, warum ich nicht mehr mitmachen möchte.
- jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten verlangen darf und dass fehlerhafte Daten zu mir korrigiert werden müssen.

- ich jederzeit verlangen kann, dass meine Daten gelöscht oder sofort anonymisiert werden.
- die Ergebnisse dieser Studie in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf Kongressen veröffentlicht werden; allerdings sind meine Daten dann anonym, sodass niemand weiß, dass die Daten zu mir gehören.

Wenn ich noch Fragen zur Studie habe, kann ich mich an die folgenden Personen wenden:

Marina Bülter al21065@hs-nb.de (Studentin)

Prof. Dr. Anna Flögel floegel@hs-nb.de
Hochschule Neubrandenburg, Studiengang Diätetik

Dr. Holger Köster paed-pneumologie@klinikum-oldenburg.de
Elisabeth-Kinderkrankenhaus des Klinikum Oldenburg AöR

Veränderungen des Körpergewichts und des Ernährungsverhaltens bei Patient*innen
mit zystischer Fibrose unter Therapie von Kaftrio® + Kalydeco®

GERio

Einwilligungserklärung

Version 2 (11.05.2022)

.....
Name der Probandin/des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am __/__/__

Anschrift:

.....

E-Mail-Adresse:@.....

Telefon-Nr.:

Probandencode: __/___

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch die/den Studienmitarbeitenden

.....
Name der/des Studienmitarbeitenden

ausführlich und verständlich, sowie mündlich und schriftlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Teilnehmendeninformation (Version 2 vom 11.05.2022), sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit den Studienmitarbeitenden über die Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Teilnehmenden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt,

- dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen kann
- dass ich einer Weiterverarbeitung der Daten widersprechen kann und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann
- dass kein studieneigener Versicherungsschutz besteht

Datenschutz für Sorgeberechtigte*n:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die erhobenen Daten werden durch die studienverantwortliche Mitarbeitende Marina Bültner wie in der Probandeninformation [Version 2 vom 10.05.2022] beschrieben weiterverarbeitet.

Ausschließlich die Studienmitarbeitenden haben Einsicht in die Weiterverarbeitung der Daten in verschlüsselter Form. Sämtliche Personen, die Zugang zu den verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten meines Kindes erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten dem deutschen Datenschutzgesetz in seiner gültigen Fassung sowie der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Ich habe das Recht, Auskunft über die erhobenen personenbezogenen Daten zu fordern (unentgeltliche Kopie) und kann eine Berichtigung oder Löschung dieser verlangen. Die Verwendung der Daten erfolgt ausschließlich nach den gesetzlichen Bestimmungen der DSGVO. Die Teilnahme an der Studie setzt die freiwillige Einwilligungserklärung der nachfolgenden Punkte voraus. Ohne meine freiwillige Einwilligung ist die Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

1. Ich erkläre mich einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten über mein Kind erhoben und in Papierform, sowie auf elektronischen Datenträgern in pseudonymisierter Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert oder anonymisiert während der Studiendauer, aber auch nach Studienende, an Dritte zum ausschließlichen Zweck von wissenschaftlichen Kooperati-

onen weitergegeben werden.

2. Ich bin mit der Verwendung der Angaben für wissenschaftliche Untersuchungen in der Probandeninformation [Version 2 vom 10.05.2022] beschriebenen Form einverstanden.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich die Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber den Studienmitarbeitenden widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden die Daten gelöscht. Das bedeutet, die geplante Verarbeitung der erhobenen Daten wird nicht durchgeführt.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden.

5. Ich weiß über mein Beschwerderecht bei einer Datenschutz-Aufsichtsbehörde des Landes Niedersachsen über den Landesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit Niedersachsen, Prinzenstraße 5, 30159 Hannover, Telefon: 0511 120-4500

6. Der Datenschutzbeauftragte für diese Studie ist die Datenschutzbeauftragte des Klinikum Oldenburgs AöR Dorit Barkemeyer, Rahel-Strauss-Str. 10, 26133 Oldenburg;

E-Mail: barkemeyer.dorit@klinikum-oldenburg.de.

7. Die für die Datenverarbeitung verantwortliche Stelle ist das Klinikum Oldenburg AöR, Rahel-Strauss-Straße 10 in 26133 Oldenburg, Telefon: 0441 4030, E-Mail: info@klinikum-oldenburg.de. Die verantwortlichen Personen sind Prof. Dr. Anna Flögel [Hochschule Neubrandenburg, Brodaer Str. 2 in 17033 Neubrandenburg, Tel: 0395 5693 2612, E-Mail: floegel@hs-nb.de] und Dr. Holger Köster [Elisabeth-Kinderkrankenhaus des Klinikum Oldenburg AöR, Rahel-Strauss-Str. 10, 26133 Oldenburg Tel: 0441 403-2024, E-mail: paed-pneumologie@klinikum-oldenburg.de].

Schließlich erkläre ich mein Einverständnis für die wissenschaftliche Auswertung der Daten unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen und in anonymisierter Form. Insbesondere werden die anonymisierten Daten für die Bachelorarbeit von Marina Bülter verwendet. Zusätzlich erkläre ich mich einverstanden, dass die Daten in anonymisierter Form für die Hochschullehre, Bekanntmachungen oder Veröffentlichungen auf Kongressen oder in Fachzeitschriften verwendet werden.

Die Daten dürfen ausschließlich für die genannten Verwendungszwecke verwendet werden.

Ich erkläre mich,

**mit der Teilnahme meines Kindes
an der oben genannten Studie einverstanden.**

.....
Name des*der Proband*in in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift eines oder beider Sorgeberechtigten*in *

*Ich bestätige hiermit, dass ich von der anderen/dem anderen
Sorgeberechtigten bevollmächtigt bin, die Einwilligungserklärung auch
in ihrem/seinem Namen zu unterschreiben.

Ein Exemplar der Probanden-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar
verbleibt im Studienzentrum.

Ich erkläre mich,

**mit der Teilnahme
an der oben genannten Studie einverstanden.**

.....
Datum

.....
Unterschrift des*der **Proband*in**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden und des
Erziehungsberechtigten eingeholt.

.....
Unterschrift des*der Studienmitarbeitenden

Name und Unterschrift der Studienleitung

.....
Name in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift der Studienleitung

Anhang II: Fragebogen

Fragebogen zum Ernährungsverhalten vor und unter Therapie mit Kaftrio®+ Kalydeco®

Das Ausfüllen des Fragebogens dauert ca. 10 Minuten.

1. Führst Du/führen Sie eine besondere Diät/Ernährungsweise durch? (z.B. vegan, glutenfrei etc.)

Ja, folgende:

Nein

Versuche Dich/ versuchen Sie sich nun in die Situation zurückzusetzen, in der Du/Sie noch kein Kaftrio einnahmst/einnahmen und vergleiche/vergleichen Sie es mit Deiner/Ihrer aktuellen Ernährung.

2. Hat sich bei Dir/Ihnen seit Beginn der Therapie mit Kaftrio etwas an der Ernährung verändert?

Ja

Nein

Weiß nicht

3. Hat sich Dein/Ihr Verzehr in Bezug auf die folgenden Lebensmittel verändert?
Bitte Zutreffendes ankreuzen:

	deutlich mehr	mehr	gleich-geblieben	weniger	deutlich weniger
Obst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gemüse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Getreide (z.B. Brot, Nudeln, Müsli)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Milch und Milchprodukte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fleisch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fisch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fett/Öl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Süßigkeiten (z.B. Weingummi, Schokolade) und andere Snacks (z.B. Chips, Salzstangen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Hast Du/haben Sie unmittelbar vor Beginn der Therapie mit Kaftrio Trinknahrungen (z.B. Calshake, Nutrini, Fresubin etc.) verzehrt oder war eine andere künstliche Ernährung notwendig (z.B. Sondennahrungen oder parenterale Ernährung)?

Ja, folgendes:

Nein

Wenn ja:

Sind die Nahrungen bei Dir/Ihnen unter Therapie von Kaftrio weiterhin notwendig?

Ja

Nein

5. Leidest Du/leiden Sie aktuell unter Heißhungerattacken?

gar nicht

selten

oft

sehr oft

6. Ernährst Du Dich/ernähren Sie sich aktuell bewusster als vor Beginn der Therapie?

Ja

Nein

7. Wie zufrieden bist Du/sind Sie mit dem aktuellen Gewicht?

sehr zufrieden

zufrieden

egal

unzufrieden

sehr unzufrieden

8. Was trifft auf Dich/Sie in Bezug auf Dein/Ihr Gewicht zu?

Ich möchte
abnehmen

Ich möchte so bleiben,
wie ich bin

Ich möchte
zunehmen

9. Möchtest Du/Möchten Sie mit Deiner/Ihrer aktuellen Ernährung eine Gewichtszunahme verhindern?

Ja

Nein

10. Fühlst Du/ fühlen Sie sich aktuell in ihrem Körper wohl?

Ich fühle mich....

sehr wohl

wohl

unwohl

sehr unwohl

Ist Dir/Ihnen bei Deiner/Ihrer Ernährung seit Einnahme von Kaftrio eine weitere Veränderung aufgefallen? Falls ja, dann nutzen Sie bitte das folgende Feld zur Erläuterung:

Vielen Dank für Deine/Ihre Teilnahme!

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Marina Bülter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Bachelorarbeit mit dem Thema:

Veränderungen des Körpergewichts und des Ernährungsverhaltens bei Patient*innen mit cystischer Fibrose unter Therapie von Kaftrio® + Kalydeco®

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst habe, Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autor*innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Ort _____, Datum _____

Unterschrift