

Aus der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie
(einschl. Arbeitsbereich Stoffwechselerkrankungen) der Medizinischen
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinisches und ernährungsbezogenes Outcome von
Kurzdarmsyndrompatienten mit chronischem Darmversagen
unter adaptionsfördernder GLP-2 Analoga Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Anne Kathrin Pevny

aus Berlin, Deutschland

Datum der Promotion: 18.09.2020

Vorbemerkung

Der überwiegende Anteil der vorliegenden Arbeit wurde am 27. Juli 2018 zur Publikation in „Clinical Nutrition“ akzeptiert.

Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, Thurmann D, Büttner J, Weylandt K-H, Wiedenmann B, Müller VA, Bläker B, Pascher A, Pape U-F. *Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice*. Clinical nutrition 2019;38(4):1745-55. doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.030.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abstract (Deutsch).....	1
Abstract (Englisch)	3
Einleitung	4
Methoden	7
Ergebnisse	10
Diskussion.....	14
Literaturverzeichnis	23
Eidesstattliche Versicherung	28
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	29
Auszug aus der Journal Summary List	30
Publikation.....	31
Lebenslauf.....	42
Komplette Publikationsliste.....	44
Danksagung	48

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BIVA	Bioelektrische Vektoranalyse
CRBSI	zentralvenöse Katheterinfektionen (<i>engl.: Catherer-related bloodstream infection</i>)
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>engl. Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>)
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
e.o.d.	jeden zweiten Tag (<i>engl.: every other day</i>)
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Metabolismus
FE	ESPEN-Kategorie „Flüssigkeit und Elektrolyte“ zur klinischen Einteilung des chronischen Darmversagens
GLP-2	Glucagon-like Peptide-2
IFALD	Darmversagen-assoziierte Lebererkrankung (<i>engl.: Intestinal failure associated liver disease</i>)
IVF	Intravenöse Flüssigkeit und Elektrolytlösungen
Min.	Minute
PN	makronährstoffbeinhaltende Ernährungslösungen (<i>engl. Parenteral Nutrition</i>); auch: ESPEN-Kategorie zur klinischen Einteilung des chronischen Darmversagens
PS	Parenteraler Ernährungssupport (umfasst sowohl IVF als auch PN)
R	Resistenz
SBS-IF	Kurzdarmsyndrom- assoziiertes chronisches Darmversagen (<i>engl. Short bowel syndrome associated intestinal failure</i>)
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
UEs	Unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
Xc	Reaktanz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Responder im zeitlichen Verlauf.....	11
Abbildung 2: Verbesserung der Stuhlkonsistenz unter Teduglutidtherapie.	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifizierung des chronischen Darmversagens der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Metabolismus (ESPEN) anhand des Bedarfs an parenteralen Nährstoffen (PN) und parenteraler Flüssigkeit (FE) (14).	7
Tabelle 2: Reduktion des parenteralen Ernährungssupports unter Teduglutidtherapie.	10
Tabelle 3: Reduktion der Stuhlfrequenz unter Teduglutidtherapie.	12

Abstract (Deutsch)

Der nachfolgende Text entspricht dem übersetzten *Abstract* der Arbeit „*Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice*“; doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.030.

Einleitung: Das *Glucagon-like peptide 2* (GLP-2) Analogon Teduglutid ist eine zugelassene medikamentöse Behandlungsalternative für Kurzdarmsyndrompatienten mit chronischem Darmversagen. Aufgrund der intestinotropen Eigenschaften verbessert es die intestinale Absorption von Flüssigkeiten und Nährstoffen, ein Effekt, der in klinischen Studien zur Reduktion von parenteralem Support führte. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Wirkungen von Teduglutid in der klinischen Routineanwendung zu beschreiben und dabei den Fokus auf ein klinisches und ernährungsbezogenes Patienten-Outcome zu legen.

Methoden: Unizentrische Behandlungsdaten von Kurzdarmsyndrompatienten mit chronischem Darmversagen, welche zwischen September 2014 und Mai 2017 mit Teduglutid innerhalb eines strukturierten und multidisziplinären Programms zur intestinalen Rehabilitation an einem Universitätsklinikum behandelt worden waren, wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 27 Patienten mit Teduglutid behandelt. Die Entwöhnung von parenteraler Ernährung wurde bei 4/19 Patienten (21%) erreicht, wobei zwei dieser Patienten weiterhin auf intravenöse Flüssigkeit angewiesen waren. Eine klinisch signifikante Reduktion an parenteralem Volumen wurde bei 15/19 Patienten nach einer Zeitspanne von 1 - 45 Wochen beobachtet. Signifikante parenterale Reduktionen erstreckten sich von circa -20% bei Patienten, die drei Monate mit Teduglutid behandelt worden waren, bis hin zu -45% bei Patienten, die mindestens zwei Jahre behandelt worden waren. Begleitend zeigte sich eine signifikante Reduktion von Tagen pro Woche, an denen die Patienten parenterale Ernährung benötigten. Des Weiteren berichten wir über den klinisch relevanten und signifikanten Effekt einer verbesserten Stuhlfrequenz und verbesserter Stuhlkonsistenz. In einer Subgruppenanalyse wurden trotz Reduktionen des parenteralen Supports ein stabiles Körpergewicht, stabile Albuminwerte und eine stabile Körperzusammensetzung gezeigt. Die strukturellen Effekte von Teduglutid auf die intestinale Mukosa wurden anhand zunehmender Zottenhöhe und Kryptentiefe, sowie angestiegenen Plasmacitrullin Spiegeln nachvollzogen.

Schlussfolgerung: Teduglutid kann bei Patienten mit anatomisch und klinisch heterogenem Kurzdarmsyndrom mit chronischem Darmversagen angewandt werden und führt in der Behandlungsroutine zu einer adaptativen Antwort mit variabler Ausprägung des zeitlichen

Ansprechens sowie des klinischen Ausmaßes. Die Teduglutid-induzierten funktionellen und strukturellen Veränderungen ziehen eine sukzessive Reduktion an parenteralem Support nach sich, ohne dabei den Ernährungsstatus ungünstig zu beeinflussen, was für eine verbesserte intestinale Funktion mit kompensatorischem Effekt auf den Ernährungszustand spricht.

Übersetzung durch die Autorin

Abstract (Englisch)

Der nachfolgende Text entspricht dem *Abstract* der Arbeit „*Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice*“; doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.030.

Introduction: Teduglutide, a glucagon-like peptide 2 (GLP-2) analogue, is an approved medication specific for short bowel syndrome patients with chronic intestinal failure (SBS-IF). Due to its intestinotrophic properties, it improves intestinal absorption of fluids and nutrients, which was shown to reduce the need for parenteral support in clinical trials. The present report aims to describe the experience of teduglutide's effects in routine medical care with focus on clinical and nutritional effects.

Methods: Data of adult SBS-IF patients, treated with teduglutide between Sept. 2014 and May 2017 within a structured multidisciplinary program to enhance intestinal rehabilitation, were analyzed retrospectively from a single university medical center.

Results: In total, 27 patients were treated with teduglutide. Parenteral nutrition independency was achieved in 4/19 (21%) patients analyzed, with two remaining on intravenous fluids. A clinically significant reduction of parenteral volume was observed in 15/19 patients (79%) with onset between 1 to 45 weeks. Significant parenteral support reductions were observed, ranging from about -20% in patients treated for 3 months to about -45% in patients treated for 2 years. This was accompanied by an increase in parenteral nutrition-free days. We also report on a clinically relevant and significant effect of teduglutide-mediated improvement of stool frequency and consistency. Furthermore, nutritional status subgroup analysis revealed long-term stability in body weight, albumin levels and body composition albeit parenteral support reduction. Structural effects of teduglutide treatment were observed on small intestinal mucosa with significantly increased villus height, crypt depth and plasma citrulline levels.

Conclusion: Teduglutide can be applied to anatomically and clinically heterogeneous SBS-IF patients and results in an adaptive response with variable time and effect range in routine medical care. Teduglutide-induced functional and structural changes bring on a gradual reduction of parenteral support at no cost to body composition and suggest an improved intestinal function with compensatory effect on nutritional status.

Einleitung

Chronisches Darmversagen beschreibt einen komplexen klinischen Zustand, in dem die Funktion des Darmes nicht ausreicht, um die Flüssigkeits-, Elektrolyt- oder Makronährstoffhomöostase aufrecht zu erhalten und intravenöse Supplementation nötig ist, um Wachstum und/oder Gesundheit zu gewährleisten (1). Mit einer geschätzten Prävalenz von 34 Patienten pro 1 Mio. Einwohner hat das chronische Darmversagen gemäß ORPHANET in Deutschland den Status einer seltenen Erkrankung (2, 3). Ursächlich für ein chronisches Darmversagen können intestinale Fisteln, Dysmotilität, mechanische Obstruktion, ausgedehnte Mukosenerkrankung oder die chirurgische Resektion eines oder mehrerer Darmabschnitte sein (1). Patienten, welche aufgrund chirurgischer Resektion ein chronisches Darmversagen entwickeln, leiden unter einem sogenannten Kurzdarmsyndrom (SBS-IF), dessen Pathophysiologie primär durch eine ausgeprägte Malabsorption charakterisiert wird (1). Klinisch zeigt das SBS-IF im unbehandelten Zustand Symptome wie (schwerste) osmotische Diarrhöen, Mangelernährung und Dehydratation und kann somit unbehandelt zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (4). Sowohl die Symptome selbst, als auch die durch die parenterale Ernährung ausgelösten psychosozialen Folgen führen bei Patienten mit chronischem Darmversagen zu einer verschlechterten Lebensqualität (5). Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung ist die Lebensqualität von SBS-IF Patienten dementsprechend signifikant reduziert (6).

Das Ausmaß eines chronischen Darmversagens ist von vielen Faktoren abhängig, wie beispielsweise der Restdarmlänge, intestinalen Komorbiditäten und dem zeitlichen Abstand zur chirurgischen Resektion (7). Im Anschluss an eine chirurgische Darmresektion durchläuft der Darm zur funktionellen Kompensation einen Prozess der intestinalen Adaptation, an dem Wachstumsfaktoren, Enterohormone und Nährstoffe beteiligt sind (1, 8). Es wird davon ausgegangen, dass vor allem in den ersten zwei post-chirurgischen Jahren der Hauptteil des Adaptationsprozesses stattfindet (9), wobei in Einzelfällen auch nach mehreren Jahren noch spätere klinisch nachvollziehbare Anpassungsreaktionen beobachtet wurden (10-13). Das Vorhandensein des Kolons ist hierbei mit einer kürzeren Dauer bis zur Entwöhnung von parenteraler Ernährung (PN) und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Entwöhnung assoziiert (9, 13). Zur Beschreibung des Bedarfs an parenteralen Nährstoffen und parenteraler Flüssigkeit schlägt die Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Metabolismus (ESPEN) eine klinische Kategorisierung vor („PN 1-4“ und „FE 1-4“), welche sowohl die Kommunikation und Kooperation unter Spezialisten im klinischen Alltagsgeschehen vereinfachen, als auch eine Vergleichbarkeit der behandelten Patienten an unterschiedlichen Zentren fördern soll (14).

Gemäß der S3-Leitlinie für chronisches Darmversagen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) sollte bei jeder klinischen Vorstellung der Ernährungs- und Hydrationszustand der Patienten erfasst werden (15). Neben einfachen anthropometrischen Parametern wie Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) ist zur unterstützenden Erfassung der Körperzusammensetzung die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) eine gängige, kostengünstige, einfache und relativ exakte Methode, wobei die Berechnung der einzelnen Körperkompartimente mittels Herstellersoftware einen normalen Hydrationszustand voraussetzt (16). Um die Verwendbarkeit der berechneten Messwerte (z.B. fettfreie Masse in kg) zu überprüfen, sollten die Rohdaten in Form der Bioelektrischen Vektoranalyse (BIVA) als Qualitätskontrolle herangezogen werden (17). Darüber hinaus ermöglicht das Gerät die Darstellung der Rohwerte in Form des Phasenwinkels α , welcher als Indikator für die Zellintegrität gilt und mit dem funktionellen Status bzw. mit dem Ernährungszustand korreliert, sowie bei verschiedenen Erkrankungen als Prädiktor für den klinischen Verlauf angesehen wird (18-20).

Zur Symptombehandlung des chronischen Darmversagens werden antidiarrhoische sowie antisekretorische Medikamente eingesetzt (4). Weitere patientenindividuelle Vorgehensweisen umfassen die Ausschöpfung chirurgischer (Wiederanschluss-) Operationen, die parenterale Ernährungstherapie sowie adaptionsfördernde Maßnahmen (4). Das körpereigene Peptid *Glucagon-like Peptide 2* (GLP-2) rückte aufgrund seiner Eigenschaften i) die Dünndarmepithelproliferation zu fördern (21), ii) die Magenentleerung zu verlangsamen und die Magensekretion zu verringern (22, 23) und iii) den mesenterialen Blutfluss zu fördern (24) in den Fokus klinischer Forschung zur medikamentösen Adaptionsförderung. Aufgrund der geringen Halbwertszeit des humanen GLP-2s ($t_{1/2}$ ca. 7 min.), wurde durch einen Aminosäureaustausch an der 2. Position des N-Terminus ein synthetisches GLP-2 Analogon mit verlängerter Halbwertszeit ($t_{1/2}$ = ca. 3 Stunden) entwickelt, welches seit 2014 unter dem Namen Teduglutid eine adaptionsfördernde, medikamentöse Behandlungsalternative in Deutschland darstellt (25, 26). Es hat zum Ziel, infusionsfreie Tage zu gewinnen und wird in den ESPEN- und DGEM Leitlinien für klinisch stabile SBS-IF Patienten empfohlen (4, 15). Die Applikation erfolgt täglich subkutan mit einer Standarddosis von 0,05 mg/kg Körpergewicht (27). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich unter Teduglutidapplikation die Nettoflüssigkeitsabsorption und folglich die Urinausscheidung steigert (28), die Darmzotten und -krypten in Länge und Tiefe zunehmen (28, 29) und die Konzentrationen von Plasma-Citrullin, einem Enterozytenmasse-Biomarker aus dem intestinalen Aminosäurestoffwechsel (30), ansteigen (31). In den zwei randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III Zulassungsstudien wurde unter striktem Reduktionsalgorithmus eine signifikante Reduktion der parenteralen Flüssigkeit gezeigt (29, 32).

Aufgrund der bisher geringen Anzahl Teduglutid-behandelter Patienten wird in den ESPEN-Richtlinien empfohlen, dass die Behandlung mit Teduglutid durch Ärzte erfolgen sollte, welche im Kurzdarmsyndrom-Management erfahren sind, und dass die Patienten engmaschig während und ggf. nach der Therapie überwacht werden sollten (4). Aktuell beschränken sich Ergebnisse zur klinischen Anwendung mit Teduglutid auf die zwei Zulassungsstudien (29, 32-34) und ihre post-hoc-Analysen (35, 36), sowie eine Fallserie und eine unizentrische Beobachtungsstudie aus den USA, die den Fokus auf die Reduktion des parenteralen Supports legten (37, 38).

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel das Outcome von Teduglutid-behandelten Patienten mit chronischem Darmversagen - über die Reduktion des parenteralen Supports hinaus - zu beschreiben und dabei die in der ambulanten Behandlungsroutine angewandten Untersuchungsergebnisse zu klinischen und paraklinischen Monitoringuntersuchungen sowie zum Ernährungszustand einzubeziehen, um neue Erkenntnisse für die Behandlungsroutine dieser sehr komplexen und seltenen Patienten zu gewinnen.

Methoden

Studienpopulation

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse berücksichtigt alle Patienten, welche zu Therapiebeginn älter als 18 Jahre waren und seit deutscher Marktzulassung im Oktober 2014 innerhalb der Kurzdarm-Spezialsprechstunde der medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstmalig mit Teduglutid behandelt wurden (Datenschluss: Mai 2017).

Parenteraler Ernährungssupport

Der parenterale Ernährungssupport (PS) umfasst sowohl intravenöse Flüssigkeit und Elektrolytlösungen (IVF), als auch makronährstoffbeinhaltende Ernährungslösungen (PN) und wurde vor Therapiebeginn im Rahmen der Versorgungsroutine an den klinischen und metabolischen Bedarf jedes einzelnen Patienten angepasst. Unter Teduglutidtherapie erfolgten Änderungen des PS basierend auf Körpergewichtsverläufen, Bilanzierungsdaten (Flüssigkeitseinfuhr und Urinausfuhr innerhalb von 48 Stunden), klinischen Symptomen der Volumenüberladung (Ödeme, Dyspnoe), Ergebnissen zur Körperzusammensetzung, subjektivem Durstempfinden, physischer Leistungsfähigkeit und unter Berücksichtigung patientenindividueller Bedürfnisse. Aufgrund der kontinuierlichen – und ausschließlich an der Charité erfolgten – ernährungstherapeutischen Betreuung, lagen die Daten des parenteralen Ernährungssupports lückenlos vor, sodass der Bedarf zu Therapiebeginn sowie nach 12, 24, 52, 78 und 104 Wochen für jeden Patienten ermittelt werden konnte. Patienten, welche bis einschließlich 12 Wochen nach Therapiestart eine Reduktion der parenteralen Volumina $\geq 20\%$ aufwiesen, wurden als „frühe Responder“ definiert, Patienten welche in oder nach Therapiewoche 24 eine Reduktion der parenteralen Volumina $\geq 20\%$ aufwiesen, wurden als „Responder“ definiert. Der Begriff „Non-Responder“ beschreibt Patienten, die über die gesamte Behandlungsdauer eine Volumenreduktion $< 20\%$ aufwiesen. Anhand des Bedarfs an parenteralen Nährstoffen und parenteraler Flüssigkeit wurden die Patienten gemäß ESPEN in 8 klinische Subkategorien eingeteilt (s. Tabelle 1): „PN 1-4“ und „FE 1-4“ (14).

PS Typ	PS-Volumen [ml / Tag]			
	≤ 1000 Gruppe 1	1001 – 2000 Gruppe 2	2001 - 3000 Gruppe 3	> 3000 Gruppe 4
Volumen und Elektrolyte (FE)	FE 1	FE 2	FE 3	FE 4
Parenterale Ernährung (PN)	PN 1	PN 2	PN 3	PN 4

Tabelle 1: Klinische Klassifizierung des chron. Darmversagens der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Metabolismus (ESPEN) anhand des Bedarfs an parenteralen Nährstoffen (PN) und parenteraler Flüssigkeit (FE)(14)

Anthropometrie und Körperzusammensetzungsanalyse

Körpergröße und Gewicht wurden erfragt oder mit Seca Modell 910 (Waage und Stadiometer, max. 200 kg \pm 100 g und Range 130 - 230 cm, Vogel & Halke Hamburg, Deutschland)

gemessen. Die Berechnung des BMI erfolgte nach der Formel: $\text{Gewicht [kg]} / \text{Größe}^2 [\text{m}^2]$. Die Messung der Körperzusammensetzung erfolgte nach klinischem Ermessen mittels BIA (Gerät: Nutrigard-M, Data Input GmbH, Deutschland; Messelektroden: Bianostic AT[®], Data Input GmbH, Deutschland; Desinfektionsspray: Softasept N, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Das Prinzip beruht auf der Messung der elektrischen Impedanz des Körpers mittels Wechselstrom. Die Impedanz setzt sich aus 2 Teilen zusammen: der Resistanz „R“, welche durch die intra- und extrazelluläre Flüssigkeit hervorgerufen wird und der Reaktanz „Xc“, welche durch die Kondensatoreigenschaft der Zellmembranen entsteht. Beide Parameter fließen zusammen mit Alter, Gewicht und Größe unter der Voraussetzung einer Hydrierung der Magermasse von 73% in die Berechnung der einzelnen Körperkompartimente ein (18, 40). Hierfür wurde die Herstellersoftware (Nutri Plus, Version 5.4.1., Data Input GmbH, Deutschland) verwendet. Die tetrapolaren Messungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen in Rückenlage mit leicht vom Rumpf abgewinkelten Gliedmaßen und mit Wechselstrom in Höhe von 0,8 mA sowie Frequenzen von 5, 50 und 100 kHz. Die Untersuchungsergebnisse wurden als *baseline*-Werte verwendet, wenn sich der Patient zwischen Messzeitpunkt und Teduglutidinitiation in einem stabilen klinischen Zustand befand. Messergebnissen, denen anormale Rohdaten – bspw. durch Messfehler oder unzureichende (klinisch nicht manifeste) Gewebehydrierung – zugrunde lagen, wurden nicht zur Datenauswertung herangezogen, um eine Auswertung fehlerhaft berechneter Körperkompartimente zu vermeiden (16). Die Beurteilung der Rohdaten erfolgte mittels BIVA (16, 17). Kurz zusammengefasst, werden hierbei die zwei Messwerte der Impedanz in einem Vektorgraphen dargestellt: auf der Ordinate wird Xc und auf der Abszisse wird R abgebildet (41). Dieser Vektor wird im Anschluss mit Referenzellipsen für dasselbe Geschlecht und eine vergleichbare Alters- und BMI-Gruppe verglichen, wobei nach Herstellerempfehlung Werte außerhalb der 75%-Referenzellipse als klinisch relevant gelten und dementsprechend nicht zur Datenauswertung herangezogen wurden (17, 40).

Stuhlcharakteristika

Die Stuhlfrequenz pro 48 Stunden, sowie die Stuhlkonsistenz wurden regelmäßig erfasst. Die Patienten klassifizierten den Stuhlgang als „flüssig“, „dünnbreiig“, „breiig“, „fest“ oder „Verstopfung“, was jeweils den Kategorien 7, 6, 5, 4 und 2&1 der *Bristol Stool Scale* entspricht (39).

Orale Ernährung

Im Rahmen des multidisziplinären Behandlungsansatzes der Kurzdarm-Spezialsprechstunde wurde vor und während der Teduglutidtherapie eine optimale orale Ernährung durch eine, an die Sprechstunde angegliederte, Ernährungsberaterin kontinuierlich gewährleistet.

Blutwerte

Serum Albumin und Citrullin wurden im Rahmen der Routineversorgung bei nicht nüchternen Patienten gemessen. Da Albumin als Anti-Akut-Phase-Protein von systemischen Entzündungsreaktionen beeinflusst wird (42), wurden Messwerte mit gleichzeitig erhöhten Entzündungswerten (Leukozyten, C-Reaktives Protein) nicht zur Auswertung herangezogen. Die Albuminkonzentrationen wurden photometrisch und die Citrullinkonzentrationen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Der Normalbereich für Albumin wurde mit 35 - 52 g/L und für Citrullin mit 12 - 55 μ M angegeben.

Anatomie der Darmmukosa

Zum Ausschluss von gastrointestinalen Neoplasien vor und unter Therapie und um den bekannten Effekt auf die Dünndarmmukosa (43) zu überwachen, wurden Dünndarmbiopsien im Rahmen der Routineversorgung nach Einwilligung durch die Patienten aus distalem Duodenum bzw. proximalem Jejunum entnommen. Die Biopsien wurden im Pathologischen Institut der Charité gemäß Routineprotokoll formalinfixiert und in Paraffin eingebettet. Nach Anfertigung von Schnitten und Hämatoxylin-Eosin-Färbung erfolgte die histologische Begutachtung. Nachträglich wurden Höhe und Tiefe von dem bzw. der längsten und bestausgerichteten Villus bzw. Krypte von ein und demselben verblindeten Pathologen ausgemessen. Die Villushöhe wurde von der Spitze des Villus bis zum Villus-Kriptenübergang, die Krypte vom Tal des Villus bis zur Basalmembran vermessen (s. exemplarisch Abbildung 6 in (44)). Verwendet wurde ein Olympus BX50 Mikroskop, eine Mitocam 3 Digitalkamera und die Software Motic Images Plus 2.0.

Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Version 24 (SPSS GmbH, München, Deutschland). Metrische Werte wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Daten wurden mittels *t*-Test (*baseline* vs. *follow up*), nicht-normalverteilte oder ordinale Daten mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest und kategoriale Variablen mittels exaktem Test nach Fisher untersucht. Die Analyse zu Unterschieden in Therapieansprechraten wurde aufgrund von zu geringer Fallzahl, ebenso wie bei den Korrelationsanalysen der Stoma-Gruppe, auf Woche 12 und 24 beschränkt. Die Korrelationsanalyse erfolgte mittels Pearson-Koeffizient unter Angabe des unadjustierten r^2 -Wertes der einfachen linearen Regressionsanalyse. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt. Bei Analysen mit Messwiederholungen und ungleichen Gruppengrößen wurde der *p*-Wert mittels Bonferroni-Korrektur adjustiert. Bei Vorhandensein aller Messwerte entlang der Zeitachse wurde die Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen (Greenhouse-Geisser-Korrektur) verwendet. Angegeben wurden Mittelwerte \pm Standardabweichung.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden größtenteils veröffentlicht in: Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, Thurmann D, Büttner J, Weylandt K-H, Wiedenmann B, Müller VA, Bläker B, Pascher A, Pape U-F. *Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice*. Clinical Nutrition (2018).

Patientenkohorte

Seit Marktzulassung wurden in der Kurzdarm-Spezialsprechstunde der medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin zum Zeitpunkt der Datenanalyse 27 Patienten mit Teduglutid behandelt (siehe auch Tabelle 1 in (44)).

Hauptursachen für die Darmresektionen waren vaskuläre Erkrankungen (n=12, 44%), gefolgt von entzündlichen Erkrankungen (n=4, 15%), Adhäsionsileus (n=4, 15%), Traumata (n=3, 11%) und anderen (n=4, 15%). Circa drei Viertel der Patienten hatten ein Kolon in Kontinuität (n=21/27; 78%) und ein Viertel der Patienten hatte ein Stoma (n=6/27, 22%). 89% der Patienten erhielten die empfohlene Standarddosis (0,05 mg/kg), 3/27 Patienten erhielten gemäß Fachinformation aufgrund von Niereninsuffizienz eine 50%ige Dosisreduktion.

Funktionelles Therapieansprechen

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren sechs von 27 Patienten weniger als 12 Wochen mit Teduglutid behandelt worden. Zwei weitere Patienten wurden aufgrund von unvollständiger Dokumentation des parenteralen Supports von der Analyse ausgeschlossen, sodass 19 von 27 Patientenfällen nach 12, 24, 52, 78 und 104 Wochen Teduglutidtherapie analysiert wurden.

Tabelle 2: Reduktion des parenteralen Ernährungssupports unter Teduglutidtherapie. In übersetzter Form übernommen aus (44). Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur $p < 0,01$ für *baseline* vs. *follow up*.

	PN-Tage / Woche	IVF-Infusionen / Woche	PN-Kalorien / Woche		Gesamtvol. / Woche (L)		n
12 WOCHEN (<i>baseline</i>)	4.5 (5.4)	3.6 (3.9)	6993 (8662)] -19,3%	11.9 (14.7)] -19,1%	19
p	0.008	0.469	0.001		0.000		
24 WOCHEN (<i>baseline</i>)	4.3 (5.6)	3.9 (4.4)	6610 (9162)] -27,9%	12.2 (15.9)] -23,2%	17
p	0.001	0.422	0.000		0.000		
52 WOCHEN (<i>baseline</i>)	3.6 (5.9)	3.1 (3.6)	5967 (9610)] -37,9%	10.6 (16.9)] -37,2%	11
p	0.002	0.750	0.004		0.000		
78 WOCHEN (<i>baseline</i>)	3.4 (5.5)	2.7 (3.2)	5634 (9005)] -37,4%	9.3 (16.5)] -43,5%	8
p	0.008	1.000	0.004		0.000		
104 WOCHEN (<i>baseline</i>)	3.0 (5.3)	2.1 (2.6)	4362 (8487)] -48,6%	8.6 (15.4)] -44,4%	7
p	0.016	1.000	0.008		0.000		

Unter Teduglutidtherapie kam es zu einer signifikanten Reduktion des parenteralen Flüssigkeits- und Energiebedarfs (Tabelle 2). Neunzig Prozent der Patienten (17/19) zeigten einen reduzierten PS Bedarf. Davon waren 15 Patienten sog. Responder mit einer Flüssigkeitsreduktion $\geq 20\%$.

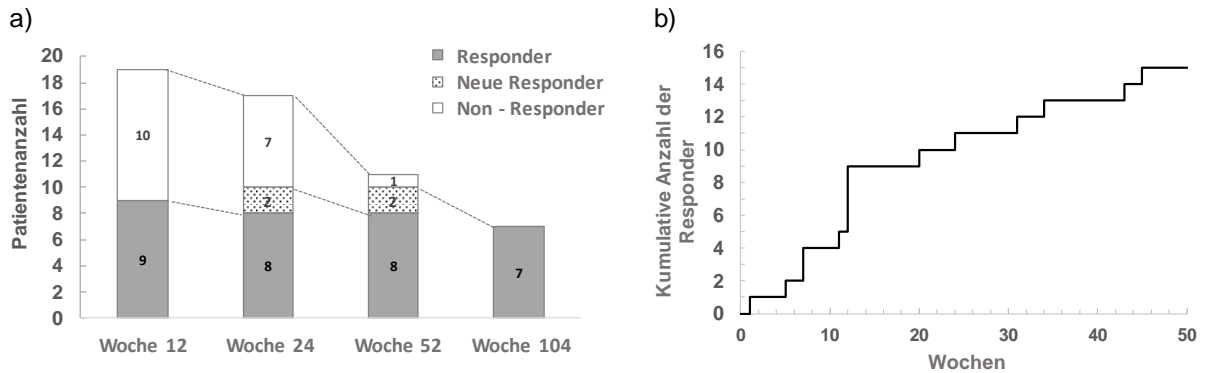


Abbildung 1: Darstellung der Responder im zeitlichen Verlauf. In übersetzter Form übernommen aus (44). a) Anzahl der Patienten mit einem reduzierten PS-Volumen $\geq 20\%$ (Responder) und $\leq 20\%$ (Non-Responder) nach 12, 24, 52 und 104 Wochen Teduglutidtherapie. „Neue Responder“ bezeichnen Patienten, welche ihren Status im Vergleich zum vorherigen Zeitpunkt von Non-Responder zu Responder wechselten. b) Kumulative Darstellung der Responder.

Ein großer Teil der Patienten sprach früh auf die Therapie an: 9/19 Patienten zeigten bereits in der 12. Therapiewoche eine Flüssigkeitsreduktion von $\geq 20\%$ (-29% bis -100%, Abbildung 1a), 5 Patienten sogar früher (Abbildung 1b). Die Responderraten waren bei Patienten mit Kolon in Kontinuität nach 12 (57%) und 24 (67%) Wochen numerisch größer als bei Patienten mit Stoma (20% und 40%; $p=0,3$ und $p=0,59$). Die Anzahl der Responder in Gesamt- und Kolon-in-Kontinuität-Kohorte zeigte keine statistisch signifikante Assoziation mit der Dauer der PN-Pflichtigkeit (<2 Jahre vs. >2 Jahre; <3 Jahre vs. >3 Jahre; <5 Jahre vs. >5 Jahre; alle $p>0,1$). Zusätzlich wurde in keiner Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen absoluter oder prozentualer Volumenreduktion und der Dauer der PN-Pflichtigkeit festgestellt (alle $p>0,062$, alle $r^2<0,291$).

Vier Patienten (21%) (ESPEN-Kategorie PN1: $n=2$; PN3: $n=2$) konnten im Mittel nach 23 [12-37] Wochen von der PN entwöhnt werden, zwei davon (beide initial ESPEN-Kategorie PN3 zugehörig), waren zum Zeitpunkt des Entwöhnens von der PN weiterhin auf IVF angewiesen (FE2 und FE1).

Symptomatisches Therapieansprechen

Die Stuhlfrequenz vor Teduglutidinitiation variierte von 2 bis 30 Stuhlgängen bzw. Stomaentleerungen pro 48 Stunden. Nach 12 ± 1 und 22 ± 3 Wochen war die Stuhlfrequenz signifikant reduziert (Tabelle 3).

Teduglutid Behandlungsdauer	baseline	Unter Therapie	Anzahl	Signifikanz
Woche 12 ± 1	14,2 ± 7,1	10,1 ± 5,5	20	0,001
Woche 22 ± 3	14,6 ± 7,2	9,7 ± 5,8	18	0,002
Woche 48 ± 7	16,4 ± 7,0	11,9 ± 6,7	13	0,029
Woche 72 ± 7	13,6 ± 4,4	8,8 ± 4,5	9	0,03
Woche 92 ± 6	12,8 ± 1,6	10,2 ± 5,0	5	0,336

Tabelle 3: Reduktion der Stuhlfrequenz unter Teduglutidtherapie. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur $p < 0,01$, Mittelwert ± Standardabweichung.

Gleichzeitig verbesserte sich die Stuhlkonsistenz von überwiegend flüssig vor Therapiebeginn hin zu überwiegend breiig unter Therapie (Abbildung 2).

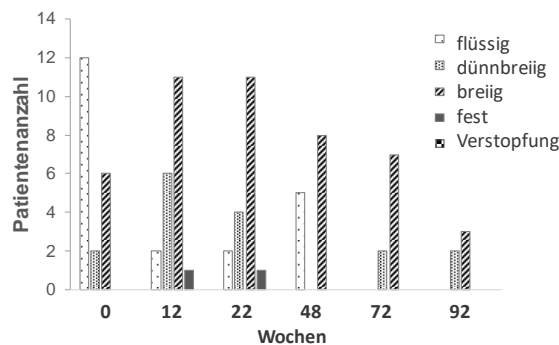


Abbildung 2: Verbesserung der Stuhlkonsistenz unter Teduglutidtherapie. In übersetzter Form übernommen aus (44).

Ernährungszustand: BMI, Körperzusammensetzung und Albuminwerte

Für Patienten, welche in der vorliegenden Arbeit auf funktionelles Therapieansprechen untersucht wurden, wurde eine Ernährungszustandsanalyse durchgeführt. Der mittlere BMI (\pm SD) befand sich vor Therapiebeginn im Normalbereich ($22 \pm 2 \text{ kg/m}^2$, $n=19$), erhöhte sich signifikant nach 12 Wochen ($+0.8 \text{ kg/m}^2$, $n=19$, $p<0.01$) und zeigte nach 24 ($+0.9 \text{ kg/m}^2$, $n=17$), 52 ($+0.8 \text{ kg/m}^2$, $n=11$), 78 ($+0.5 \text{ kg/m}^2$, $n=8$) und 104 Wochen ($\pm 0 \text{ kg/m}^2$, $n=7$) eine Tendenz zur Erhöhung bzw. Stabilität (alle $p>0.01$). Zwei Patienten mit relativ hohem *baseline*-PS zeigten bis zum Zeitpunkt der Entwöhnung eine Gewichtszunahme von $+6,2 \text{ kg}$ und $+3,1 \text{ kg}$ und im Anschluss eine Gewichtsabnahme leicht unter das Ausgangsgewicht (-8 kg und $-7,5 \text{ kg}$) (*baseline*-BMI vs. BMI zum Datenschluss: $22,5 \text{ vs: } 22,1 \text{ kg/m}^2$ und $24,3 \text{ vs: } 22,8 \text{ kg/m}^2$). Im Gegensatz dazu zeigten zwei ebenfalls entwöhnte Patienten mit niedrigerem *baseline*-PS (beide PN1), eine (von den Patienten unerwünschte) Gewichtszunahme unter voller Dosis Teduglutid ($+2,4 \text{ kg}$ und $+2,5 \text{ kg}$).

Messungen der Körperzusammensetzung mittels (BIA) wurden nach klinischem Ermessen durchgeführt und waren von 8 Patienten vor Therapie sowie 6 Monate und ein Jahr nach Therapieeinleitung vorhanden. Zwei Patienten wurden aufgrund anormaler Rohdaten für die Analyse ausgeschlossen (beide Patienten befanden sich außerhalb der 75% BIVA- Referenz-ellipse). Die *baseline*-Messungen wurden 1-13 Wochen vor Therapiestart durchgeführt. Nach 24 ± 4 und 50 ± 4 Wochen zeigten sich keine Veränderungen in Phasenwinkel α (*baseline* $5,6$

$\pm 0,4^\circ$ vs. $5,7 \pm 0,6^\circ$ vs. $5,6 \pm 0,4^\circ$; $p=0.4$), Körperfett ($27,0 \pm 7,6\text{kg}$ vs. $30,0 \pm 7,0\text{kg}$ vs. $28,4 \pm 7,5\text{kg}$; $p=0.2$), prozentualer Körperzellmasse ($50,0 \pm 2,2\%$ vs. $50,5 \pm 3,2\%$ vs. $49,8 \pm 2,3\%$; $p=0.5$), intrazellulärem Wasser ($20,6 \pm 2,5\text{l}$ vs. $21,0 \pm 3,3\text{l}$ vs. $20,7 \pm 3,0\text{l}$; $p=0.4$) und extrazellulärem Wasser ($12,2 \pm 3,1\text{L}$ vs. $12,8 \pm 3,7\text{L}$ vs. $12,5 \pm 3,4\text{L}$; $p=0.4$), trotz wöchentlicher parenteraler Kalorien- und Flüssigkeitsreduktion um 55% und 47% zu Woche 24 und 57% und 54% zu Woche 50. Des Weiteren blieben die Albuminwerte nach 26 ± 4 und 51 ± 4 Wochen im Normalbereich ($n=6$; *baseline*: 42.8 g/l vs. Woche 26: 41.8 g/l vs. Woche 51: 41.2 g/l ; $p=0.6$) (s. Abbildung 5 in (44)).

Strukturelles Therapieansprechen

Bei 10 Patienten lagen die im Rahmen der Routineüberwachung erhaltenen Biopsien des oberen Jejunums bzw. distalen Duodenums vor und nach einem Jahr Therapie vor. Nach 61 ± 17 Wochen Therapie stieg die Villushöhe von $570 \pm 191\mu\text{m}$ auf $805 \pm 235\mu\text{m}$ ($p=0,021$) und die Kryptentiefe von $278 \pm 61 \mu\text{m}$ auf $349 \pm 92 \mu\text{m}$ ($p=0,01$, s. Abbildung 6 in (44)). Die Plasmatrullinwerte stiegen nach 51 \pm 13 Wochen von $16,6 \pm 8,2 \mu\text{M}$ auf $38,6 \pm 26 \mu\text{M}$ ($p=0,008$).

Unerwünschte Ereignisse (UEs) und Medikamentenanpassungen

Die Dokumentation von UEs erfolgte nach Berichterstattung entweder von den Patienten selbst, oder von Mitarbeitern eines häuslichen Pflegedienstes. Im Folgenden werden mehr als einmal aufgetretene UEs benannt: Die häufigsten UEs waren gastroenterologischer Natur wie Meteorismus und Flatulenz (11/27; 41%), Bauchschmerzen (9/27, 33%) und Übelkeit (8/27; 30%), welche in der anfänglichen Behandlungsphase auftraten und anschließend spontan abklangen. Andere UEs, die mehr als einmal auftraten, waren Reaktionen an der Einstichstelle (4/15; 15%), Kopfschmerzen (5/27; 19%), Atemwegsinfektionen (5/27; 19%), Volumenüberladung (6/27; 22%), und Stomavergrößerungen (3/6; 50%). Bei 6/27 (22%) Patienten musste in 15 Fällen die Begleitmedikation angepasst werden, darunter Phenprocoumon, Levothyroxin, Digitoxin und Methotrexat (alle $n=1$). Aufgrund von UEs wurde die Therapie bei 9/27 (33%) Patienten zeitweise unterbrochen, die Dosis zeitweise reduziert oder die Injektionsfrequenz verlängert. In 3 Patientenfällen wurde die Re-Initiierung auf die 50%ige Dosis erreicht, indem die volle Dosis ($0,05 \text{ mg/kg}$) jeden zweiten Tag (e.o.d.) gegeben wurde. Bei zwei Patienten, welche vor Teduglutidtherapie einen niedrigen PS-Bedarf aufwiesen (ESPEN-Kategorie „PN1“ (14)) und unter Therapie entwöhnt wurden (Abb. 3 in (44)), wurde die Dosis wegen unerwünschter Gewichtszunahme reduziert ($0,025 \text{ mg/kg/Tag}$ und $0,025 \text{ mg/kg e.o.d.}$). Bei drei Patienten wurde aufgrund der klinischen Situation (vermuteter Alkoholabusus, Tod, terminale Niereninsuffizienz) die Therapie beendet. Im Rahmen der therapiebedingten Koloskopien vor Teduglutidinitierung und in 1-Jahresabständen wurden bis Datenschluss keine kolorektalen Polypen oder Adenome diagnostiziert.

Diskussion

Die vorliegenden Behandlungsergebnisse mit dem adaptionsfördernden GLP-2 Analogon Teduglutid demonstrieren die funktionellen, symptomatischen und strukturellen Effekte des Medikaments in der praktischen klinischen Routineanwendung bei Patienten mit Kurzdarm-assoziiertem chronischen Darmversagen. Ferner geben sie neue Einblicke in das Therapiemanagement und in ein therapiebegleitendes Ernährungsstatusmonitoring einer interdisziplinär betreuten, europäischen, monozentrischen Kohorte einer seltenen Erkrankung.

Das primäre Ziel der Therapie mit Teduglutid ist die PS-Reduktion und im Idealfall eine komplette Entwöhnung davon. In klinischen Studien wurden ca. 12% der Patienten entwöhnt (35), wohingegen eine unizentrische Beobachtungsstudie von 18 Patienten aus den USA 61% angibt (37). Mit 2/19 Patienten (11%) sind unsere Ergebnisse mit denen aus klinischen Studien vergleichbar, was am wahrscheinlichsten mit der Ähnlichkeit der Patientenauswahl zu erklären ist. Die zwei entwöhnten Patienten der vorliegenden Beobachtungsstudie waren vor Therapie gemäß ESPEN-Klassifizierung in Gruppe „PN1“ eingeordnet, sodass sich die Vermutung bestätigt, dass vor allem – aber nicht ausschließlich (35) – Patienten mit niedrigem *baseline*-PS-Bedarf komplett entwöhnt werden können (35, 37, 38).

Eine parenterale Volumenreduktion von mindestens 20% wird als Therapieansprechen definiert. Nach 20 bzw. 24 Wochen waren in den klinischen Phase-III-Studien 46 bzw. 77% der Patienten sogenannte Responder (29, 32) – die Responderrate der vorliegenden klinischen Routineanwendung lag mit 59% zu Woche 24 dazwischen. Einen Einfluss auf die unterschiedlichen Responderraten haben vermutlich unterschiedliche Reduktionsalgorithmen des PS. Der Reduktionsalgorithmus ließ in der zweiten Phase-III-Studie im Vergleich zur ersten frühere und aggressivere Volumenreduktionen zu und hat somit vermutlich zu höheren Responderraten geführt (32). Im Gegensatz dazu orientierte sich die Volumenreduktion in der vorliegenden Kohorte aus der Behandlungsroutine individuell am Patienten und unterlag keinem strikten Reduktionsalgorithmus. Die Responderraten über 24 Wochen hinaus sind nur eingeschränkt mit klinischen Studien vergleichbar, da noch nicht alle Patienten der vorliegenden klinischen Routineanwendung 52 bzw. 104 Behandlungswochen erreicht hatten (Abbildung 1a, siehe auch Tabelle 4 in (44)). Dennoch sprach der Großteil der Patienten nach 45 Wochen auf die Therapie an (15/19; 79%, Abbildung 1b), sodass – trotz der fehlenden follow-up Datensätze – die langfristige Betrachtung des Therapieansprechens im Vergleich zu klinischen Studien leicht höher scheint.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf das unterschiedliche zeitliche Therapieansprechen von 1 bis 45 Wochen nach Therapiebeginn gelegt werden (Abbildung 1b). Fast die Hälfte der beobachteten Patienten (47%) zeigte bereits vor oder in Behandlungswoche 12 eine Volumenreduktion von mindestens 20% (frühe Responder). Für die Klinikroutine ist dieses

frühzeitige Therapieansprechen von besonderer Bedeutung, da dadurch die Wichtigkeit eines strukturierten Monitorings besonders in der anfänglichen Behandlungsphase verdeutlicht wird, um eine Volumenüberladung zu vermeiden bzw. ihr frühzeitig entgegenzusteuern. Gleichzeitig erreichten einige Patienten erst nach 24 Wochen den Status eines (späten) Responders (33%) und in klinischen Studien wurde das Auftreten von Respondern bis zu 104 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet (33, 34). Als Erklärung hierfür wird ein kumulativer Zeiteffekt vermutet (35) und eine post-hoc Analyse der klinischen Zulassungsstudien schreibt ein schnelleres bzw. langsames Therapieansprechen spezifischen Patientenprofilen zu (45). Da es sich bei Teduglutid als „*orphan drug*“ aktuell um eine sehr kostenintensive Behandlungsalternative handelt (46, 47) und neben den klinischen Studien auch die Ergebnisse der vorliegenden Beobachtungsstudie auf ein sehr heterogenes funktionelles Therapieansprechen hinweisen, rückt die Erforschung zukünftiger Biomarker zum Monitoring des Therapieansprechens in den Fokus, um die Entscheidung zur Weiterbehandlung oder zum Therapieabbruch zu unterstützen. Der Enterozytenmassenmarker Citrullin (30), welcher sowohl in klinischen Studien (31), als auch in der vorliegenden Beobachtungsstudie unter Therapie signifikant in ähnlichem Ausmaß ansteigt, allerdings bisher keine *eindeutige* Korrelation zum funktionellen Therapieansprechen zeigt (31), könnte einen potentiellen Parameter darstellen und Gegenstand zukünftiger prospektiver Studien sein.

Zur kritischen Beurteilung des Therapieansprechens unserer Kohorte sollten auch Faktoren wie die Dauer des chronischen Darmversagens und die Darmanatomie betrachtet werden. Der Hauptteil der natürlichen intestinalen Adaptation erfolgt in den ersten postchirurgischen Jahren und ein Kolon in Kontinuität scheint hierbei von Vorteil (9, 10, 13), mutmaßlich unter anderem aufgrund der möglichen endogenen GLP-2-Sekretion durch kolonische L-Zellen (48). Des Weiteren zeigte eine Analyse der in den klinischen Studien entwöhnten Patienten, dass das Kolon unter Teduglutidtherapie zum Entwöhnungsprozess beitragen könnte (35, 49). Auch ein Großteil der Patienten der vorliegenden Routinebeobachtung hatte das Kolon in Kontinuität. Außerdem persistierte das Darmversagen vor Therapiebeginn bei 42% der Patienten ≤ 2 Jahre (14% ≤ 1 Jahr), weshalb einige der Patienten aufgrund natürlich stattfindender Adaptation auch ohne Teduglutid spontan mit der Zeit einen verminderten PS-Bedarf aufgewiesen haben könnten (9, 10, 13). Deshalb wurde das Ausmaß der Therapieantwort gemäß Kolonstatus und Dauer des Darmversagens analysiert. Obwohl die Responderraten in der Kolon-in-Kontinuität Gruppe höher waren, erreichte dies keine statistische Signifikanz. Es konnte außerdem keine signifikante Assoziation zwischen Responderanzahl und kürzer bzw. länger bestehendem Darmversagen gezeigt werden, ebenso keine statistisch signifikante Korrelation zwischen absoluter oder prozentualer Volumenreduktion und der Dauer des Darmversagens. Auch eine post-hoc Analyse der Zulassungsstudie identifizierte die Dauer der PS-Abhängigkeit vor

Therapie nicht als Vorhersagemarker für ein besseres Therapieansprechen (45). Diese Ergebnisse und ein Therapieansprechen auch bei Patienten, die bereits viele Jahre auf PS angewiesen waren, sprechen für eine Teduglutid-induzierte Adaptation, obwohl eine natürlich aufgetretene Adaptation weiterhin zu einem allerdings kaum zu parametrierenden Anteil beigetragen haben könnte. Eine finale Beurteilung dessen übersteigt die Möglichkeiten der vorliegenden Analyse und bedarf Studien zur Entwicklung von Biomarkern zum GLP-2 Analoga-Management. Auf eine Analyse der Dünndarmlänge als potentielle abhängige Variable für ein Therapieansprechen (9, 13, 50) wurde verzichtet, da sie sich in einer post-hoc Analyse der Zulassungsstudie nicht als Prädiktor bestätigt hat (36).

Vergleicht man die Ausgangsvolumina und das Ausmaß der Volumenreduktion der vorliegenden Studie mit den klinischen Studien, so wird ersichtlich, dass in 4/5 Fällen ein höherer *baseline*-Flüssigkeitsbedarf mit einer höheren absoluten Flüssigkeitsreduktion einhergeht (s. Tabelle 4 in (44)). Diese positive Korrelation wurde auch in einer post-hoc Analyse beschrieben, in der der Behandlungserfolg mit Teduglutid in Abhängigkeit von Erkrankungsursache und Darmanatomie untersucht wurde (36). Demnach könnten Unterschiede in den absoluten Volumenreduktionen zwischen den Patientenkohorten aus klinischen Studien und der vorliegenden Beobachtungsstudie auf einen unterschiedlichen Volumenbedarf, welcher auf unterschiedlichen Darmanatomien basiert, zurückzuführen sein und/oder auf zusätzliche Unterschiede in den Entwöhnungsstrategien.

Neben der Reduktion an parenteralem Volumen zeigen die vorliegenden Ergebnisse auch eine Reduktion an parenteral zugeführten Kalorien – entweder durch die Reduktion an Kalorien pro PN-Infusion und/oder durch die Reduktion an PN-Applikationen pro Woche (Tabelle 2). In Bezug auf das klinische Outcome unter Teduglutidtherapie lassen sich auf dieser Grundlage folgende drei Hypothesen für weiterführende Studien generieren: 1) Da An- und Abschlüsse der PN unter aseptischen Bedingungen zu zentralvenösen Katheterinfektionen (*Catherer-related bloodstream infection CRBSI*) führen können (51) und die Anzahl an zugeführten Kalorien einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von CRBSIs birgt (52), könnten die beobachteten PN-Reduktionen zu reduzierten Katheterinfektionsraten beitragen. 2) Eine verminderte Makronährstoffzufuhr könnte das Risiko für das Auftreten einer Darmversagen-assoziierten Lebererkrankung (engl.: *Intestinal failure associated liver disease, IFALD*) reduzieren, da diese zumindest teilweise nährstoffinduziert scheint (53). 3) Die Assoziation zwischen verbesserter Lebensqualität und einzelner PN-Charakteristika unter Teduglutidtherapie ist bisher nicht abschließend erforscht. Es gibt erste Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität unter Teduglutidtherapie, welche unter anderem auf die Reduktion des parenteralen Volumens zurückgeführt werden (54) und somit indirekt auf die

Infusionsstunden und/oder -frequenz. Da besonders die Menge an Makronährstoffen – im Speziellen die der Glukose – die Infusionsdauer bestimmen (15, 55) und zudem eine Interimsanalyse einer weiterführenden bundesweiten multizentrischen Studie zur Behandlung mit Teduglutid zum ersten Mal empirisch belegt, dass unter Teduglutidtherapie auch die Laufzeit der parenteralen Makronährstoff-enthaltenden Lösung signifikant reduziert wurde (56), lässt sich vermuten, dass der hier gezeigten Kalorienreduktion der parenteralen Ernährungslösung unter Teduglutidtherapie und der damit einhergehenden reduzierten Infusionsdauer (neben der Reduktion kompletter PS-Tage) eine besondere Rolle im Einfluss auf die Lebensqualität der SBS-IF zukommt.

Im Gegensatz zu den PN-Tagen/Woche wurde keine signifikante Reduktion der IVF-Tage/Woche verzeichnet. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass 1) die Anzahl der Applikationen pro Woche (mit oder ohne Volumenveränderung) bei einigen Patienten nicht verändert wurde und 2) bei einigen Patienten eine IVF-Reduktion pro Woche erfolgte, wohingegen andere Patienten, welche PN-freie Tage erreichten, an diesen Tagen kompensatorisch IVF erhielten, um ein Flüssigkeitsdefizit zu vermeiden. Zukünftige Studien, die das Risiko für das Auftreten von CRBSIs bzw. die Risikoreduktion für CRBSI unter Teduglutidtherapie in Bezug auf die An- und Abschlusshäufigkeit von parenteralem Support untersuchen, sollten folglich beide Applikationsarten (PN und IVF) berücksichtigen. Auch klinische Zulassungsstudien zu neuen GLP-2-Analoga sollten neben der Flüssigkeitszufuhr über die PN immer die Flüssigkeitszufuhr in Form von IVF beachten, da 1) durch die alleinige Dokumentation des PN-Volumens ein Therapieeffekt in Form von IVF-Reduktion verschleiert werden könnte und 2) in Fällen der PN-Reduktion mit einhergehender kompensatorischer IVF-Erhöhung fälschlicherweise bei nicht vorhandener IVF-Dokumentation ein Therapieeffekt abgeleitet werden könnte.

Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben zum ersten Mal den Effekt von Teduglutid auf die Verbesserung der Stuhlcharakteristika bei SBS-IF Patienten (Tabelle 3 und Abbildung 2), welche besonders – aber nicht ausschließlich – für Patienten mit endständigem Stoma zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen könnten (57, 58). Trotz unveränderter anti-diarrhoischer Therapie beschrieben die meisten Patienten eine festere Stuhlkonsistenz und eine Abnahme der Stuhlfrequenz. Eine relevante Erklärung für die beobachteten Verbesserungen ist die gesteigerte Flüssigkeitsabsorption (28), wobei auch andere Mechanismen wie beispielsweise Magenentleerung und -sekretion einen Einfluss haben könnten und weitere Studien erfordern (29).

Bei Patienten mit chronischem Darmversagen wird empfohlen, den Ernährungszustand regelmäßig zu überwachen (15). Durch die Therapie mit Teduglutid wird die Homöostase

klinisch stabiler Patienten durch die gesteigerte intestinale Absorption bei Therapieansprechen gestört, weshalb der Überwachung des Flüssigkeits- und Ernährungszustandes besondere Bedeutung insbesondere zur Vermeidung von Komplikationen bei Komorbiditäten (z.B. eingeschränkter Nierenfunktion oder kardiovaskulären Begleiterkrankungen) zukommt. Der Ernährungszustand der beobachteten Kohorte blieb im Durchschnitt trotz Reduktionen im parenteralen Support während der Beobachtungszeit überwiegend stabil: Der BMI zeigte einen leichten Anstieg zu Beginn der Therapie, der vermutlich durch den intestinotropen Therapieeffekt und der damit einhergehenden gesteigerten Flüssigkeits- und/oder Energieabsorption zu erklären ist (29). Langfristig gesehen zeigte der BMI keinen signifikanten Unterschied, am ehesten aufgrund der Kombination aus Therapiewirkung und konsekutiven PS-Reduktionen (Tabelle 1). Ebenso zeigte sich Albumin, ein Biomarker zur Ergänzung des Ernährungsstatus-Monitorings (59), im Verlauf nicht signifikant verändert und im Normalbereich.

Die Analyse der Körperzusammensetzungsergebnisse konnte mittels BIA bei einer Untergruppe der Patienten nach 6 und 12 Monaten durchgeführt werden und zeigte keine signifikanten Veränderungen in Phasenwinkel α , Körperzellmasse und intra- sowie extrazellulärem Wasser. In den klinischen Zulassungsstudien wurde die Körperzusammensetzung mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) bestimmt und die in der Studie beobachtete signifikante Gewichtszunahme nach 24 Wochen auf eine Zunahme der Magermasse zurückgeführt (29). Beide Verlaufsbeobachtungen lassen die Schlussfolgerung zu, dass trotz Reduktion des PS keine Verschlechterung der Körperzusammensetzung resultierte, was für einen kompensatorischen Effekt durch die gesteigerte Absorption spricht. Im Vergleich zur DEXA ist die BIA zur Messung der Körperzusammensetzung kostengünstig, nicht mit der Anwendung ionisierender Strahlung verbunden und leicht im klinischen Alltag anzuwenden und findet bereits bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom Verwendung (60). Im Falle eines anormalen Hydratationszustandes liegt allerdings eine limitierte Verwendbarkeit der berechneten BIA-Ergebnisse vor, da die zugrundeliegenden Formeln zur Berechnung der Körperkompartimente für gesunde Personen validiert wurden und von einem Hydratationszustand von 73% ausgehen (41, 61), sodass bei Vorhandensein eines anormalen Hydratationszustandes fehlerhafte Berechnungen der Körperkompartimente entstehen können (18). Um Patientendaten mit anormalem Hydratationszustand zu erkennen, können die Rohdaten der BIA Messung ergänzend in Form der BIVA als Screening herangezogen werden, um Informationen über Hydratationsstatus und Körperzellmasse zu erhalten (16). Die Arbeitsgruppe um Bosy-Westphal (17) weist darauf hin, dass Rohdaten, welche außerhalb ihres Referenzbereichs liegen, nicht zur Berechnung des Gesamtkörperwassers und der fettfreien Masse verwendet werden dürfen und dass die BIVA als Qualitätskontrolle verwendet werden sollte, um fehlerhafte Berechnungen der Körperkompartimente zu vermeiden. Da

Patienten mit Kurzdarmsyndrom einen veränderten Hydratationszustand aufweisen können (62) und die Teduglutidtherapie eine Hypervolämie induzieren kann (klinisch sichtbar beispielsweise durch periphere Ödeme) (27), ist demnach in der vorliegenden Studienpopulation zur Überprüfung der Verwendbarkeit der BIA-Werte vor und unter Therapie zusätzlich eine Betrachtung der Rohdaten mittels BIVA indiziert.

Zwei von acht Patienten der vorliegenden Kohorte wurden aufgrund anormaler Rohdaten vor Therapieeinleitung für eine Analyse der berechneten BIA-Werte ausgeschlossen. Auch die Arbeitsgruppe um Fassini (62) beobachtete mittels BIVA mehrere Patientenfälle außerhalb der 75%-Referenzellipse, wobei zur Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden muss, dass der Großteil dieser Patientenkohorte (9/11 Patienten) keinen PS erhielt und somit keine direkte Vergleichbarkeit zur vorliegenden Kohorte gegeben ist, bzw. die empfohlene Verwendbarkeit der BIVA bei Kurzdarmpatienten nicht zwingend auf eine durch PS klinisch-kompensierte SBS-IF Population übertragbar ist. Folglich ergibt sich eine weiterführende Fragestellung zur Prävalenz von außerhalb der Referenzellipsen liegenden Rohdaten bei einer größeren Kohorte von SBS-IF Patienten, um eine Aussage zur Wichtigkeit der BIVA-Anwendung in Forschung und Routinemonitoring von SBS-IF Patienten zu erhalten. Des Weiteren bietet die BIVA als semi-quantitative Methode Zukunftspotential für das Monitoring Therapie-induzierter Veränderungen in der Körperzusammensetzung (Körperflüssigkeit und Körperzellmasse) bei SBS-IF Patienten mit anormalen Rohdaten unter Teduglutidtherapie, da sich die BIVA generell zur Überwachung des Hydratations- und Körperzellmassenzustands bei Patienten mit anormalem Hydratationsstatus eignet bzw. zum Monitoring von Hydratationsstatusveränderungen verwendet werden kann (16, 41, 63, 64).

Zwei Patienten, welche unter Teduglutid von der PN entwöhnt wurden, hatten vor Therapiebeginn einen relativ hohen PS-Ausgangsbedarf (beide ESPEN Kategorie „PN3“) und waren nach Absetzen der PN weiterhin auf IVF angewiesen. Nach Absetzen der PN fiel bei beiden der initial gestiegene BMI leicht unter den immer noch normwertigen *baseline*-Wert, vermutlich zumindest teilweise aufgrund eines erhöhten Energiebedarfs, bzw. verminderter oraler Energieaufnahme: Einer der beiden Patienten nahm nach PN-Entwöhnung seine Vollzeitbeschäftigung (inkl. An- und Abfahrt mit dem Rad) wieder auf, die zweite Patientin erlitt einen Katheterinfekt und eine Magenausgangsstenose mit einhergehender Anorexie. Auch in der Folgeanalyse der klinischen Zulassungsstudie (35), sowie in der ersten „*real-life*“-Analyse (37) wurden Einzelfälle von Gewichtsverlust unter PN-Entwöhnung beschrieben und das *Adverse Event* „Gewichtsverlust“ wurde in der Zulassungsstudie mit 25% angegeben (34). Auch die Wiederaufnahme der PN nach Entwöhnung wurde bereits beobachtet (37), sodass deutlich wird, dass auch entwöhnte Patienten hinsichtlich eines plötzlichen ungewollten Gewichtsverlusts, beispielsweise durch gesteigerte körperliche Aktivität oder energiebedarf-

steigernde Erkrankungen, aufgrund der eingeschränkten Resorptionskapazität weiterhin eine vulnerable Patientengruppe darstellen, da dieser Gewichtsverlust in dieser Patientengruppe nicht kurzfristig durch Hyperphagie kompensiert werden kann. Die beschriebenen Ergebnisse zur Gewichtsentwicklung entwöhnter Patienten und die Beobachtung, dass auch langfristig trotz verbesserter intestinaler Absorption unter Teduglutidtherapie entwöhnte Patienten weiterhin einem Risiko für eine Mikronährstoffunterversorgung ausgesetzt sind (37, 65), unterstützen die ESPEN-Empfehlungen, ein regelmäßiges und umfangreiches Monitoring unter Teduglutidtherapie (4) auch bei PS-Entwöhnung durchzuführen.

Bei einem Teil der Patienten musste unter Teduglutidtherapie die Begleitmedikation angepasst werden. Darunter fielen in 27% der Fälle (4/15) Reduktionen von Medikamenten, die Wirkstoffe mit einer geringen therapeutischen Breite enthielten (Phenprocoumon, Levothyroxin, Digitoxin und Methotrexat). Auch in einer Fallserie aus den USA wurde Warfarin, neben Phenprocoumon ein weiterer Vitamin K Antagonist, unter Teduglutidtherapie aufgrund verminderter Blutgerinnung reduziert (38). Die berichteten Fälle sprechen für eine erhöhte Resorption dieser Medikamente und bestätigen erneut die Wichtigkeit des empfohlenen engmaschigen Therapiemonitorings (4, 27).

Im Allgemeinen wurde die Therapie gut vertragen und die hauptsächlich gastrointestinalen Beschwerden (s. Tabelle 2 in (44)) klangen innerhalb der ersten Monate ab, was vermutlich den spezifischen Effekt auf die Mukosahypertrophie und die gastrale Motilität widerspiegelt (66). Gemäß der europäischen Arzneimittelfachinformation (engl. *Summary of Product Characteristics, SmPC*) für Teduglutid wird aufgrund der Heterogenität der SBS-IF Population für manche Patienten eine Heruntertitration der täglichen Dosis in Betracht gezogen, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren (27). Die Gründe für Dosismodifikationen der vorliegenden Kohorte waren bekannte Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit, Abdominalschmerzen oder Hypervolämie, aber auch ungewollte Gewichtszunahme (s. Tabelle 2 in (44)). Letztere wurde bei zwei Patienten beobachtet, welche vor Therapieeinleitung einen niedrigen PS-Bedarf aufwiesen (ESPEN Kategorie „PN1“) und unter Teduglutid komplett entwöhnt wurden. Neben dem bereits diskutierten guten Therapieansprechen bei niedrigem *baseline*-PS-Bedarf, beschreibt dies erstmalig eine Dosisreduktion auf 50% der Standarddosis bei ausreichendem klinischem bzw. funktionellem Therapieansprechen. Bisher wird eine sorgfältige klinische Evaluation des Nutzens für den Patienten (4), sowie eine Reevaluation der Therapie nach 6 Monaten, bzw. bei nicht ansprechenden Patienten erneut nach 12 Monaten empfohlen (27). Die beiden beschriebenen Patientenfälle zeigen, dass auch nach Entwöhnung eine Reevaluation der applizierten Teduglutiddosis sinnvoll sein kann, auch unter dem Aspekt der bis jetzt unbekanntem potentiellen Langzeit-Komplikationen (4), über die das von der *Food and Drug Authority* an die

Teduglutidzulassung gekoppelte internationale Register (NCT01990040) Aufschluss bringen wird. Das Register, sowie weitere Therapiebeobachtungen werden auch Aufschlüsse darüber geben, ob die bisherige Empfehlung zum endoskopischen Monitoring (regelmäßige Koloskopien) einer Erweiterung auf den oberen Intestinaltrakt bedarf, da kürzlich ein Fall eines hamartomatösen Duodenalpolyps nach ca. 2 Jahren Therapie (67) beobachtet wurde und nicht auszuschließen ist, dass das am oberen GI-Trakt wirkende GLP2-Analagon auch dort das Potential besitzt, ungewünschte hypertrophe Effekte zu zeigen.

Die meisten Limitationen der vorliegenden Beobachtungsstudie sind auf ihren retrospektiven und monozentrischen Charakter zurückzuführen, wobei dieses Studiendesign zum Informationsgewinn aufgrund der Seltenheit der Erkrankung angemessen erscheint. Da die Datenakquise retrospektiv erfolgte, kann ein Informationsverlust nicht ausgeschlossen werden. Ebenso konnte die nachträgliche Festlegung der Analysezeitpunkte zu fehlenden Werten führen und im Vergleich zu den kontrollierten Studienbedingungen klinischer Studien sind höhere Messgenauigkeiten möglich. Gleichzeitig ist bei einem monozentrischen Ansatz die Interobserver-Variabilität aufgrund der geringen Anzahl an Untersuchern im Vergleich zu multizentrischen Untersuchungen relativ gering. Ferner wird im monozentrischen Setting die Vollständigkeit der akkumulierten Daten für die Analyse eher erreicht. Die geringe Fallzahl, besonders in den Subgruppen, kann die Verallgemeinerbarkeit der statistischen Ergebnisse herabsetzen, obwohl ähnliche Studienpopulationsgrößen in Teduglutid-behandelten Kohorten üblich sind (28, 37). Obwohl auf der einen Seite monozentrische Studien generell einem sogenannten „Zentrums-Bias“ (bspw. gleiche Beobachtungen, Behandlungen und Entscheidungsalgorithmen (68)) unterliegen, unterliegen klinische multizentrische Studien auf der anderen Seite einer hoch selektiven Patientenauswahl, welche ihrerseits ebenfalls Verzerrungen bedingen kann, sodass die vorliegende Beobachtungsstudie trotz der erörterten Limitationen einen wichtigen Teil zur Validierung klinischer Studienergebnisse beiträgt, die Routineanwendung abbildet und weiterführend durch multizentrische Studien ergänzt werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Teduglutid auch in der klinischen Routineanwendung für einen Großteil der Patienten mit chronischem Darmversagen eine effektive Behandlung zur Reduktion des parenteralen Supports darstellt. Allerdings ist aufgrund des heterogenen Therapieansprechens (Zeit bis zum Therapieansprechen, Ausmaß des Therapieansprechens, Nebenwirkungsprofil) und der zugrundeliegenden unterschiedlichen Komorbiditäten, Darmanatomien und Begleitmedikationen eine sorgfältige Patientenauswahl sowie ein regelmäßiges gastroenterologisches und ernährungstherapeutisches Monitoring – besonders zu Beginn der Therapie – indiziert. Weitere Studien, vor allem zur Etablierung von

therapiebezogenen Biomarkern und zu langfristigen Komplikationen des PS (wie CRBSI) und der PN (IFALD), sind wichtig, um die Entscheidungsfindung zur Weiterbehandlung bei Nichtansprechen bzw. zur Patientenauswahl, sowie eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Kosteneffizienzabschätzung dieser vielversprechenden, aber ressourcen-intensiven Therapie zu unterstützen.

Literaturverzeichnis

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C, Forbes A, Gabe S, Gillanders L, Holst M, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Klek S, Irtun O, Olde Damink SW, Panisic M, Rasmussen HH, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM, Shaffer J. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015;34(2):171-80.
2. von Websky MW, Liermann U, Buchholz BM, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G, Fimmers R, Kalff JC, Schafer N. [Short bowel syndrome in Germany. Estimated prevalence and standard of care]. *Chirurg.* 2014;85(5):433-9.
3. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Orphanet Berichtsreihe, Seltene Krankheiten Datenerhebung. Januar 2019;Nummer 1: Alphabetische Liste der Krankheiten.
4. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307.
5. Persoon A, Huisman-de Waal G, Naber TA, Schoonhoven L, Tas T, Sauerwein H, van Achterberg T. Impact of long-term HPN on daily life in adults. *Clin Nutr.* 2005;24(2):304-13.
6. Bluthner E, Bednarsch J, Stockmann M, Karber M, Pevny S, Maasberg S, Gerlach UA, Pascher A, Wiedenmann B, Pratschke J, Pape UF. Determinants of Quality of Life in Patients With Intestinal Failure Receiving Long-Term Parenteral Nutrition Using the SF-36 Questionnaire: A German Single-Center Prospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019.
7. Jeejeebhoy KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. *Cmaj.* 2002;166(10):1297-302.
8. Dowling RH, Booth CC. Functional compensation after small-bowel resection in man. Demonstration by direct measurement. *Lancet.* 1966;2(7455):146-7.
9. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1043-50.
10. Dibb M, Soop M, Teubner A, Shaffer J, Abraham A, Carlson G, Lal S. Survival and nutritional dependence on home parenteral nutrition: Three decades of experience from a single referral centre. *Clin Nutr.* 2017;36(2):570-6.
11. Joly F, Baxter J, Staun M, Kelly DG, Hwa YL, Corcos O, De Francesco A, Agostini F, Klek S, Santarpia L, Contaldo F, Jonker C, Wanten G, Chicharro L, Burgos R, Van Gossum A, Cuerda C, Virgili N, Pironi L. Five-year survival and causes of death in patients on home parenteral nutrition for severe chronic and benign intestinal failure. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1415-22.
12. Pironi L, Forbes A, Joly F, Colomb V, Lyszkowska M, Van Gossum A, Baxter J, Thul P, Hebuterne X, Gambarara M, Gottrand F, Moreno Villares JM, Messing B, Goulet O, Staun M. Survival of patients identified as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterology.* 2008;135(1):61-71.

13. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2013;32(3):368-74.
14. Pironi L, Konrad D, Brandt C, Joly F, Wanten G, Agostini F, Chambrier C, Aimasso U, Zeraschi S, Kelly D, Szczepanek K, Jukes A, Di Caro S, Theilla M, Kunecki M, Daniels J, Serlie M, Poullenot F, Wu J, Cooper SC, Rasmussen HH, Compher C, Seguy D, Crivelli A, Pagano MC, Hughes SJ, Guglielmi FW, Kozjek NR, Schneider SM, Gillanders L, Ellegard L, Thibault R, Matras P, Zmarzly A, Matysiak K, Van Gossum A, Forbes A, Weyer N, Taus M, Virgili NM, O'Callaghan M, Chapman B, Osland E, Cuerda C, Sahin P, Jones L, Lee ADW, Bertasi V, Orlandoni P, Izbeki F, Spaggiari C, Diez MB, Doitchinova-Simeonova M, Garde C, Serralde-Zuniga AE, Oliveira G, Krznaric Z, Czako L, Kekstas G, Sanz-Paris A, Jauregui EP, Murillo AZ, Schafer E, Arends J, Suarez-Llanos JP, Shaffer J, Lal S. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr.* 2017.
15. Lamprecht G, Pape UF, Witte M, Pascher A, und das DSC. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft fuer Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed.* 2014;39(02):e57-e71.
16. Norman K, Stobaus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854-61.
17. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Piccoli A, Muller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):60-8.
18. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
19. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86(6):509-16.
20. Oliveira CM, Kubrusly M, Mota RS, Silva CA, Choukroun G, Oliveira VN. The phase angle and mass body cell as markers of nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010;20(5):314-20.
21. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(15):7911-6.
22. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Mortensen PB. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology.* 2001;120(4):806-15.
23. Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Hilsted L, Holst JJ. Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2513-7.
24. Bremholm L, Hornum M, Henriksen BM, Larsen S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(3):314-9.

25. Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB, Holst JJ. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2884-8.
26. Marier JF, Mouksassi MS, Gosselin NH, Beliveau M, Cyran J, Wallens J. Population pharmacokinetics of teduglutide following repeated subcutaneous administrations in healthy participants and in patients with short bowel syndrome and Crohn's disease. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):36-49.
27. Europäische Arzneimittelfachinformation Revestive(R) (teduglutide). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revestive-epar-product-information_en.pdf Last update 29. April 2019, accessed 05. May 2019
28. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tappenden KA, Holst J, Mortensen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54(9):1224-31.
29. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut.* 2011;60(7):902-14.
30. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008;27(3):328-39.
31. Seidner DL, Joly F, Youssef NN. Effect of Teduglutide, a Glucagon-like Peptide 2 Analog, on Citrulline Levels in Patients With Short Bowel Syndrome in Two Phase III Randomized Trials. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e93.
32. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe S J, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1473-81.e3.
33. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(7):815-23.e1-3.
34. Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e142.
35. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, Fujioka K, Joly F, Gabe S, Pape UF, Schneider SM, Virgili Casas MN, Ziegler TR, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):946-51.
36. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology.* 2018;154(4):874-85.
37. Lam K, Schwartz L, Batisti J, Iyer KR. Single-Center Experience with the Use of Teduglutide in Adult Patients with Short Bowel Syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2018;42(1):225-30.

38. Ukleja A, To C, Alvarez A, Lara LF. Long-Term Therapy With Teduglutide in Parenteral Support-Dependent Patients With Short Bowel Syndrome: A Case Series. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(4):821-5.
39. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):920-4.
40. Das BIA-Kompendium. Data Input GmbH. 2017; III. Ausgabe.
41. Piccoli A, Pastori G. BIVA software. Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Padova, Italy (available at E-mail:apiccoli@unipd.it). 2002.
42. Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation. *Proc Nutr Soc.* 1989;48(3):347-54.
43. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(7):602-7.
44. Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Bluthner E, Knappe-Drzikova B, Thurmman D, Buttner J, Weylandt KH, Wiedenmann B, Muller VA, Blaker H, Pascher A, Pape UF. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1745-55.
45. Chen KS, Xie J, Tang W, Zhao J, Jeppesen PB, Signorovitch JE. Identifying a subpopulation with higher likelihoods of early response to treatment in a heterogeneous rare disease: a post hoc study of response to teduglutide for short bowel syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1267-77.
46. Vippera K, O'Keefe SJ. Targeted therapy of short-bowel syndrome with teduglutide: the new kid on the block. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:489-95.
47. Billiauws L, Bataille J, Boehm V, Corcos O, Joly F. Teduglutide for treatment of adult patients with short bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(5):623-32.
48. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, Mortensen PB. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut.* 2000;47(3):370-6.
49. Seidner DL, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutr Clin Pract.* 2018.
50. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, Beaugier L, Ngo Y, Malafosse M, Parc R, Le Quintrec Y, Gendre JP. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(4):275-80.
51. Sitges-Serra A, Girvent M. Catheter-related bloodstream infections. *World J Surg.* 1999;23(6):589-95.
52. Dissanaik S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care.* 2007;11(5):R114.
53. Bielawska B, Allard JP. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. *Nutrients.* 2017;9(5).

54. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, Messing B, Loth S, Youssef NN, Heinze H, Berghofer P. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide--analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2013;32(5):713-21.
55. Sobotka L, Camilo ME. Basics in clinical nutrition: Metabolic complications of parenteral nutrition. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2009;4(3):e120-e2.
56. Pevny S, Wehkamp J, Zopf Y, Blumenstein I, Von Websky MW, Schiefke I, Büttner J, Maasberg S, Pape UF. Results of a Multicentric Retrospective Study of Teduglutide Treatment in Benign Short Bowel Syndrome in Germany. *TransplantationDirect.* 2019(103 (7S2)):S8.
57. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):427-37.
58. Carlsson E, Berglund B, Nordgren S. Living with an ostomy and short bowel syndrome: practical aspects and impact on daily life. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2001;28(2):96-105.
59. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, Jevann A, Hanouneh I. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(4):272-80.
60. Chaer Borges V, Teixeira da Silva Mde L, Goncalves Dias MC, Gonzalez MC, Linetzky Waitzberg D. Long-term nutritional assessment of patients with severe short bowel syndrome managed with home enteral nutrition and oral intake. *Nutr Hosp.* 2011;26(4):834-42.
61. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(3):311-7.
62. Fassini PG, Nicoletti CF, Pfrimer K, Nonino CB, Marchini JS, Ferrioli E. Bioelectrical impedance vector analysis as a useful predictor of nutritional status in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1117-21.
63. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, A MWJS, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430-53.
64. Piccoli A. Bioelectric impedance measurement for fluid status assessment. *Contrib Nephrol.* 2010;164:143-52.
65. Compher C, Boullata JI, Pickett-Blakely O, Schiavone P, Stoner N, Kinosian BP. Clinical Management of Patients With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome During Teduglutide Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(8):1183-90.
66. Pape UF, Maasberg S, Pascher A. Pharmacological strategies to enhance adaptation in intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(2):147-52.
67. Ukleja A, Alkhairi B, Bejarano P, Podugu A. De Novo Development of Hamartomatous Duodenal Polyps in a Patient With Short Bowel Syndrome During Teduglutide Therapy: A Case Report. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017:148607117718480.
68. Santis MD, Steininger T. Monozentrische Studie. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H, editors. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 613-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Anne Kathrin Pevny, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinisches und ernährungsbezogenes Outcome von Kurzdarmsyndrompatienten mit chronischem Darmversagen unter adaptionsfördernder GLP-2 Analoga Therapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, Thurmann D, Büttner J, Weylandt K-H, Wiedenmann B, Müller VA, Bläker B, Pascher A, Pape U-F. *Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice*. Clinical nutrition 2019;38(4):1745-55. doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.030.

Beitrag im Einzelnen:

Sophie Pevny hat in Zusammenarbeit mit Dr. Ulrich-Frank Pape und unter Betreuung von Prof. Dr. Dr. Karsten-Henrich Weylandt das Gesamtkonzept der vorliegenden Arbeit entwickelt. Sophie Pevny hat die der Arbeit zugrundeliegenden Daten zusammengetragen, die kompletten statistischen Analysen durchgeführt und die Ergebnisse interpretiert. Im Rahmen der Klinikroutine führte sie einen Großteil der Messungen der Körperzusammensetzung durch. Sophie Pevny hat das Manuskript entworfen und geschrieben, sowie die Kommentare der Peer-Reviewer beantwortet bzw. eingearbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"NUTRITION and DIETETICS"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 81 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Annual Review of Nutrition	5,528	8.886	0.005230
2	PROGRESS IN LIPID RESEARCH	5,302	8.435	0.006750
3	Advances in Nutrition	3,937	6.853	0.012870
4	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	58,213	6.549	0.055760
5	CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION	10,197	6.015	0.011670
6	NUTRITION REVIEWS	7,526	5.788	0.010600
7	International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity	8,371	5.548	0.019780
8	CLINICAL NUTRITION	10,558	5.496	0.016870
9	PROCEEDINGS OF THE NUTRITION SOCIETY	5,238	5.347	0.006230
10	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	22,185	5.151	0.032040
11	FOOD CHEMISTRY	90,665	4.946	0.101120
12	NUTRITION RESEARCH REVIEWS	2,164	4.586	0.001840
13	CURRENT OPINION IN CLINICAL NUTRITION AND METABOLIC CARE	4,842	4.534	0.007130
14	EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION	5,669	4.423	0.011650
15	JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY	9,815	4.414	0.014150
16	JOURNAL OF NUTRITION	38,804	4.398	0.029930
17	JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION	5,287	4.249	0.007990
18	Nutrients	12,031	4.196	0.032520
19	Obesity	17,578	4.042	0.037840
20	Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics	3,687	4.021	0.014370
21	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	8,732	3.897	0.010160
22	NUTRITION	10,167	3.734	0.013010
23	BRITISH JOURNAL OF NUTRITION	26,011	3.657	0.035400
24	Nutrition Journal	4,484	3.568	0.009540

Publikation

Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, Thurmann D, Büttner J, Weylandt K-H, Wiedenmann B, Müller VA, Bläker B, Pascher A, Pape U-F.
Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice.

Clinical nutrition 2019;38(4):1745-55. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.030>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Publikationen

Originalartikel

Pevny, S., S. Maasberg, A. Rieger, M. Karber, E. Blüthner, B. Knappe-Drzikova, D. Thurmann, J. Büttner, K. H. Weylandt, B. Wiedenmann, V. A. Müller, H. Bläker, A. Pascher, and U. F. Pape. "Experience with Teduglutide Treatment for Short Bowel Syndrome in Clinical Practice." *Clin Nutr* 38, no. 4 (Aug 2019): 1745-55. Doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.030;

Journal Impact Factor (2018): 6,402

Originalartikel

Blüthner, E., J. Bednarsch, M. Stockmann, M. Karber, **S. Pevny**, S. Maasberg, U. A. Gerlach, A. Pascher, B. Wiedenmann, J. Pratschke, and U. F. Pape. "Determinants of Quality of Life in Patients with Intestinal Failure Receiving Long-Term Parenteral Nutrition Using the Sf-36 Questionnaire: A German Single-Center Prospective Observational Study." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* (Mar 2019). Doi: 10.1002/jpen.1531;

Journal Impact Factor (2018): 4,109

Review Artikel

Andres, S., **S. Pevny**, R. Ziegenhagen, N. Bakhiya, B. Schäfer, K. I. Hirsch-Ernst, and A. Lampen. "Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement." *Mol Nutr Food Res* 62, no. 1 (Jan 2018). Doi: 10.1002/mnfr.201700447

Journal Impact Factor (2018): 4,653

Review Artikel

Andres, S., R. Ziegenhagen, I. Trefflich, **S. Pevny**, K. Schultrich, H. Braun, W. Schanzer, K. I. Hirsch-Ernst, B. Schäfer, and A. Lampen. "Creatine and Creatine Forms Intended for Sports Nutrition." *Mol Nutr Food Res* 61, no. 6 (Jun 2017). Doi: 10.1002/mnfr.201600772

Journal Impact Factor (2017): 5,151

Review Artikel

Bakhiya, N., R. Ziegenhagen, K. I. Hirsch-Ernst, B. Dusemund, K. Richter, K. Schultrich, **S. Pevny**, B. Schäfer, and A. Lampen. "Phytochemical Compounds in Sport Nutrition: Synephrine and Hydroxycitric Acid (Hca) as Examples for Evaluation of Possible Health Risks." *Mol Nutr Food Res* 61, no. 6 (Jun 2017). Doi: 10.1002/mnfr.201601020

Journal Impact Factor (2017): 5,151

Buchkapitel

Knappe-Drzikova, B., M. Karber, **S. Pevny**, U-F. Pape, Short Bowel Syndrome. In: Sturm, A. und White, L. (Hrsg.) Inflammatory Bowel Disease Nursing Manual. Springer (2019) doi: 10.1007/978-3-319-75022-4

Buchkapitel

Pape, U.F., U. Gerlach, S. Maasberg, V. Müller, A. Pascher, **S. Pevny**, Medikamentöse Therapie beim Kurzdarmsyndrom, S. 40-49. In: Lamprecht, G. (Hrsg.) Kurzdarmsyndrom und Darmversagen, UNI-MED Verlag (2016) ISBN: 9783837415230

Originalartikel

Buhrke, T., E. Krüger, **S. Pevny**, M. Rossler, K. Bitter, and A. Lampen. "Perfluorooctanoic Acid (Pfoa) Affects Distinct Molecular Signalling Pathways in Human Primary Hepatocytes." Toxicology 333 (Jul 2015): 53-62. Doi: 10.1016/j.tox.2015.04.004.

Journal Impact Factor (2015): 3,817

Handbuch

Wilke, T., L. Ihrig, F. Speck, **S. Pevny**, P.C. Langer, C. Döhn, U. Koppe, K. Wollmer, J. Röder., J. Gregory. HIV/STI-Prävention mit Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Berliner Aids-Hilfe e.V., (2015) ISBN 978-3-00-056908-1

Konferenzbeiträge

CIRTA 2019, 16th International Congress of the Intestinal Rehabilitation & Transplant Association, Paris, Juli 2019 – *oral presentation*

Pevny S, J Wehkamp, Y Zopf, I Blumenstein, M von Websky, I Schiefke, J Büttner, M Sebastian, UF Pape,

Results of a Multicentric Retrolective Study of Teduglutide Treatment in Benign Short Bowel Syndrome in Germany; Transplantation Direct 2019; 103(7S2): S8.

Ernährung 2018, 17. Dreiländertagung der AKE, der DGEM und der GESKES, Kassel, Juni 2018 - Posterpräsentation

Pevny S, S Maasberg; M Karber; B Knappe-Drzikova; KH Weylandt; H Jann; ME Pavel; B Wiedenmann; UF Pape

Systemische antitumoröse Therapien beeinträchtigen den Ernährungszustand bei Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren; Aktuelle Ernährungsmedizin 2018; 43(03): 245 - 246

Viszeralmedizin 2017, 72. Jahrestagung der DGVS, 11. Herbsttagung der DGAV, Dresden, September 2017 – Kurzvortrag

Pevny S, S Maasberg, M Karber, B Knappe-Drzikova, D Thurmann, A Pascher, UF Pape
Unizentrische Analyse klinischer und paraklinischer Daten zur Wirkung von Teduglutid auf die intestinale Resorption und den Ernährungszustand bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom; *Z Gastroenterol* 2017; 55(08): e57-e299

39th ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism, Den Hague, September 2017 – Posterpräsentation

Pevny S, S Maasberg, M Karber, B Knappe-Drzikova, D Thurmann, A Pascher, UF Pape
Treatment with Teduglutide in Patients with Short Bowel Syndrome: Parenteral Support and Bioelectrical Impedance Analysis in Clinical Routine; *Clinical Nutrition*, Volume 36, Supplement 1, Page S206

CIRTA 2017, XV International Congress of the Intestinal Rehabilitation & Transplant Association, New York, Juni 2017 - *rapid fire presentation*

Pevny S, S Maasberg, M Karber, B Knappe-Drzikova, D Thurmann, A Pascher, UF Pape
Analysis of Treatment Results with Teduglutide on Intestinal Rehabilitation in Patients with Short Bowel Syndrome ; *Transplantation*, Volume 101(6S2) Supplement 2, p S71

CIRTA 2017, XV International Congress of the Intestinal Rehabilitation & Transplant Association, New York, Juni 2017 - *rapid fire presentation*

Pevny S, S Maasberg, M Karber, B Knappe-Drzikova, D Thurmann, A Pascher, UF Pape
Treatment with Teduglutide in Patients with Short Bowel Syndrome: parenteral support and bioelectrical impedance analysis in clinical routine; *Transplantation*, Volume 101(6S2) Supplement 2, p S73

Ernährung 2017, 16. Dreiländertagung der AKE, der DGEM und der GESKES, Zürich, Juni 2017 – Posterpräsentation

Pevny S, S Maasberg, B Knappe-Drzikova, D Thurmann, A Pascher, UF Pape; *Treatment with Teduglutide in Patients with Short Bowel Syndrome: Parenteral Support and Bioelectrical Impedance Analysis in Clinical Routine*; *Aktuel Ernährungsmed* 2017; 42(03): 241-272

38th ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism, Kopenhagen, September 2016 – Postertourpräsentation (ESPEN 2016 Travel Fellowship)

Pevny S, S Maasberg, M Karber, B Knappe-Drzikova, D Thurmann, UA Gerlach, VA Müller, A Pascher, UF Pape

Analysis of Treatment Results with Teduglutide on Intestinal Absorption and Nutritional Status in Patients with Short Bowel Syndrome; Clinical Nutrition, Volume 35, Supplement 1, Pages S34–S35

UEG (United European Gastroenterology) Week, Wien, Oktober 2016 – Posterpräsentation
Pevny S, S Maasberg, M Karber, B Knappe-Drzikova, D Thurmann, UA Gerlach, VA Müller, A Pascher, UF Pape

Analysis of Treatment Results with Teduglutide on Intestinal Absorption and Nutritional Status in Patients with Short Bowel Syndrome; United European Gastroenterology Journal; 2016: 2 (Supplement 1)

Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der DGVS, 10. Herbsttagung der DGAV, Dresden, September 2017 – Kurzvortrag

Pevny S, S Maasberg, B Knappe-Drzikova, M Karber, D Thurmann, UA Gerlach, VA Müller, B Wiedenmann, A Pascher, UF Pape;

Anwendungsbeobachtung zur Wirkung von Teduglutid auf die intestinale Resorption und den Ernährungszustand bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom; Z Gastroenterol 2016; 54 - KV044

Weitere Abstracts als Ko-Autorin

Danksagung

Ich möchte mich ganz besonders bei Herrn Ulrich-Frank Pape bedanken, der mich hervorragend betreut und gefördert hat und der somit maßgeblich zu meinem wissenschaftlichen Werdegang beigetragen hat – durch seine Erfahrungen, Unterstützung und Ratschläge.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Karsten-Henrich Weylandt und Herrn Prof. Bertram Wiedenmann möchte ich meinen Dank für ihre Unterstützung und für die Möglichkeit aussprechen, die vorliegende Arbeit angefertigt haben zu können.

Ich bedanke mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere bei Dana Thurmann, Barbora Knappe-Drzikova, Maxi Neubauer, Sebastian Maasberg, Elisabeth Blüthner, Janine Büttner und Marika Saegebarth für die konstruktive, angenehme und wertvolle Zusammenarbeit, ohne die die letzten Jahre nicht annähernd so erfüllend und lehrreich gewesen wären. Lindsey Otten und Mirjam Karber gebührt besonderer Dank für ihre fachliche Unterstützung und ihre enge persönliche Begleitung.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Vater, bei meinen Freunden und bei meinem Lebensgefährten von Herzen für ihren Rückhalt und ihren Glauben an mich bedanken.