



Abstractband

zur Deutschen Mukoviszidose Tagung
21.-23. November 2024

Mukoviszidose e.V.
Bundesverband Cystische Fibrose (CF)
In den Dauen 6
53117 Bonn
E-Mail: info@muko.info
www.muko.info/dmt

Hinweis: Bitte beachten Sie, dass nicht für alle Veranstaltungen und Vorträge Abstracts eingereicht wurden. Die Abstracts sowie die Autorinnen und Autoren wurden wir eingereicht abgedruckt. Das Programm und alle Informationen zur Tagung finden Sie im Programmheft.

Inhaltsverzeichnis

Plenen, Seminare, Fortbildungen und Workshops	6
Schwangerschaft mit CF - Heute Alltag?	6
Zu wenig, zu viel und dazwischen – Gewichtsentwicklung unter Modulatortherapie objektiv und subjektiv. Eine interdisziplinäre Herausforderung bei CF.....	6
RNA-basierte Methode zur zielgerichteten Korrektur von CFTR-Nonsense-Mutationen.....	7
Makrophagen als Instrument zur Untersuchung der angeborenen Immunität und zur Entwicklung einer zellbasierten Immuntherapie für die Mukoviszidose	7
Entwicklung von synthetischen RNA-Polymerase Inhibitoren und deren Charakterisierung gegen arzneistoffresistente Mykobakterien.....	8
„Wenn Mukoviszidose nicht allein bleibt: Komorbiditäten im Fokus“	9
Erste Hilfe bei Infekten / Bauchschmerzen.....	9
Atemphysiotherapie im Zeitalter der CFTR Modulatoren	10
S8: Transition bei CF unterstützen: Vorstellung und Diskussion der Ideen und Arbeitsmaterialien der AG Mukoviszidoseschulung (AK Psychosoziales).....	10
Herausfordernde, interdisziplinäre Betreuung eines CF- Geschwisterpaares	11
Praktisches Vorgehen Lungenfunktion	12
Der bild-basierte Schweißsekretionstest - aktuelle Empfehlungen zur Durchführung: Stimulation, Versuchsaufbau, Erfassung und automatisierter Auswertung.....	12
S4 CF-spezial: "MUKOweb im Fokus"	13
Industriesymposien	14
Kausale CF-Therapie: Wo stehen wir? Wo wollen wir hin?	14
Posterwalks	15
Posterwalk 1: Grundlagenforschung und Diagnostik.....	15
PW1.1 - Neue Ansätze in der CF-Diagnostik – Wie NGS und Transkriptom-Analyse die diagnostische Ausbeute erhöhen und den Zugang zu gezielter Therapie ermöglichen	15
PW1.2 - Multizentrische Erfassung von Parallelen und Unterschieden in der Symptomatik der entzündlichen Darmbeteiligung bei Patienten mit CF im Vergleich zu Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa.....	16
PW1.3 - Deutliche altersabhängige Unterschiede in systemischen und lokalen Zytokin- Konzentrationen im Blut und in nasaler Lavageflüssigkeit bei CF	17
PW1.4 - Systematische Erfassung der Anatomie dilatierter Bronchialarterien bei Patienten mit Mukoviszidose mittels Magnetresonanz-Angiographie	17
PW1.5 - Veränderungen des Gallensäureprofils als möglicher prognostischer Marker der CF Hepatopathie.....	18
PW1.6 - Antibiotikakombinationstherapie mit Anwendung der zellulären Hysterese für Atemwegsinfektionsmodelle bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19
PW1.7 - Pankreasinsuffizienz und Bronchiektasen bei normwertigem Schweißtest: eine klinische und diagnostische Herausforderung	20
PW1.8 - Ein vollständig glykosyliertes CFTR-C-Protein kann nach zweijähriger Elexacaftor- Tezacaftor-Ivacaftor-Therapie bei einigen Patienten ex vivo in Epithelzellen beobachtet werden.....	21
Posterwalk 2: Fallvorstellungen	22

PW2.1 - Therapie einer jugendlichen CF-Patientin mit Dupilumab bei ausgeprägter Polyposis nasi.....	22
PW2.2 - Monitoring der Pankreasfunktion eines Säuglings mit 1,5 Jahren ETI Exposition in utero, über Muttermilch und oral.....	23
PW2.3 - Bei Homozygotie für das komplexe Allel p.Leu467Phe-p.Phe508del kommt es zu vermindertem Ansprechen auf ETI in der nasalen Potentialdifferenzmessung (nPD)	24
PW2.4 - Migration aus medizinischen Gründen – die ungleiche Verfügbarkeit von CFTR Modulatoren vergrößert die Ausmaße der länderspezifischen CF Therapien	24
PW2.5 - Falsch negatives Neugeborenen-Screening unter CFTR-Modulatoren.....	25
PW2.6 - Schwere postpartale cholestatische Hepatopathie nach Mekoniumileus.....	26
PW2.7 - Idiopathische Lungenfibrose bei CF	27
PW2.8 - Isolierte Herztransplantation bei einem Menschen mit Mukoviszidose.....	27
Posterwalk 3: Mikrobiologie.....	28
PW3.1 - Synergistische Effekte von Superoxid-Dismutasen in der Koexistenz von <i>Staphylococcus aureus</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose.....	28
PW3.2 - Analyse der Atemwegsbesiedelung unter Therapie mit der CFTR-Modulator Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Menschen mit Mukoviszidose	29
PW3.3 - Auswirkungen von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf das nasale mikrobielle Metagenom bei Patienten mit Mukoviszidose.....	30
PW3.4 - Molekulare Epidemiologie und Resistenzverhalten von <i>Burkholderia cepacia</i> -Isolaten bei Mukoviszidose	31
PW3.6 - Östradiol-induzierte Expressionsveränderung von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CF-Isolat Biofilmen	31
PW3.7 - Auftreten von mukoidem <i>Staphylococcus argenteus</i> neben <i>Staphylococcus aureus</i> in den Atemwegen eines Menschen mit Mukoviszidose	32
PW3.8 - Induktion des mukoiden Phänotyps in <i>Staphylococcus aureus</i>	33
PW3.9 - Vergleich mikrobiologischer Untersuchungsmethoden unter CFTR Modulatortherapie	34
PW3.10 - Interferon-gamma response to mycobacterial glycopeptidolipids in patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial infection.....	34
PW3.11 - Serologie der Pseudomonasinfektion bei CF anhand von OprF Antikörpern.....	35
PW3.12 - Burkholderia – Infektionsepidemiologie an der MedHo Hannover 1983 - 2023	36
PW3.13 - Einfluss von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> auf Adhäsion und Internalisierung von <i>Staphylococcus aureus</i> während der chronischen Atemwegsinfektion bei Menschen mit Mukoviszidose.....	36
Posterwalk 4: Nicht-ärztliche Behandlungsfelder.....	37
PW4.1 - Die Rolle der CF-Modulatortherapie bei genetischen Entscheidungen: Pränatale Diagnostik und ethische Herausforderungen.....	37
PW4.2 - Die seelische Gesundheit von Jugendlichen mit Mukoviszidose im Übergang zur Erwachsenenversorgung	38
PW4.3 - Atemphysiotherapie im Zeitalter der CFTR –Modulatoren	38
PW4.4 - Planung und Durchführung von klinisch psychologischen Assessments bei Kindern mit Cystischer Fibrose unter CFTR-Modulator Therapie: Herausforderungen und Empfehlungen.....	39

PW4.5 - "So habe ich mich durchs Leben geschmuggelt" - Die Zeitlichkeit guten Alterns mit Mukoviszidose.....	40
PW4.6 - Veränderungen von körperlicher Aktivität und Schlafverhalten bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2-6 Jahren nach Start einer hocheffektiven CFTR-Modulatortherapie	40
PW4.7 - TRANS-U: Weiterbildungsveranstaltungen mit CF Zentren in der Ukraine.....	41
Posterwalk 5: Therapie	42
PW5.1 - Hautreaktionen nach Therapiebeginn mit Kaftrio: eine Fallsammlung	42
PW5.2 - Gesundheitszustand und Therapieentscheidungen bei Kindern mit CF in Deutschland und Österreich, die LUM/IVA auf ELX/TEZ/IVA umgestellt wurden: Interimsanalyse der nichtinterventionellen DECIDE-Studie.....	43
PW5.3 - Pharmakologische Aktivierung der CFTR-Funktion verbessert die Homöostase des Atemwegsepithels und die Immunabwehr bei Kindern mit Mukoviszidose.....	44
PW5.4 - Vorkommen von Komplexallelen im CFTR-Gen bei Menschen mit Mukoviszidose und ausbleibendem Ansprechen auf die Dreifachmodulatortherapie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI).....	45
PW5.5 - Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Menschen mit Mukoviszidose und ELX/TEZ/IVA-responsiven Nicht- <i>F508del</i> -Genotypen: eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie	45
PW5.6 - Golden Years with CF – hocheffektive CFTR-Modulatortherapie bei Patienten > 50 Jahre	46
PW5.7 - Registerbasierte Studie bei Menschen mit Mukoviszidose (MmM), die mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) behandelt wurden: Bis zu 3 Jahre Real-World Outcome-Daten	47
PW5.8 - Langzeiteffekte von Lumacaftor/Ivacaftor auf Lungenanomalien bei Kindern mit Mukoviszidose detektiert mittels Magnetresonanztomographie.....	48

Plenen, Seminare, Fortbildungen und Workshops

Schwangerschaft mit CF - Heute Alltag?

Rainald Fischer¹

¹Mukoviszidose-Zentrum München-West, München, Germany

Seit Einführung der hochwirksamen Modulatoren-Therapie hat die Zahl der Schwangerschaften bei Patienten mit Mukoviszidose deutlich zugenommen. Die Ursache hierfür ist eine verbesserte Fertilität der Frauen mit Mukoviszidose aufgrund einer Verbesserung des Zervixmilieus bzw. einer zunehmenden Normalisierung der Uterusschleimhaut während des Zyklus. Daher ist es unbedingt notwendig, das Thema Kinderwunsch bei allen Patienten spätestens ab dem 16. Lebensjahr immer wieder anzusprechen und auf die Besonderheiten bei Mukoviszidose hinzuweisen. So ist oft immer noch nicht bekannt, dass fast alle Männer mit CF infertil sind aufgrund des Fehlens der Vas deferens. Welche Maßnahmen beim Mann und bei der Frau mit CF zur Erfüllung des Kinderwunsches führen, muss im Detail ggf. auch mit einem Kinderwunschzentrum besprochen werden. Aber auch die Verhütung einer Schwangerschaft sollte regelmäßig Thema in der Ambulanz sein.

Erfreulicherweise ist der Verlauf einer Schwangerschaft bei vielen Frauen mit CF heute wirklich "Alltag", dh es ist kaum ein Unterschied zu gesunden Frauen gegeben. Trotzdem müssen natürlich ein paar Fragen geklärt werden: Welche Medikamente dürfen während der Schwangerschaft weitergenommen werden (fast alle)? Müssen oder sollten die Modulatoren abgesetzt werden (und wenn ja, wie lange)? Was ist während der Stillzeit?

Beispielhaft werden einige Verläufe von Patientinnen mit Mukoviszidose dargestellt, denn obwohl eine Schwangerschaft heute meistens Alltag ist, kann im Einzelfall die Schwangerschaft auch zu einer Verschlechterung führen. Das gilt insbesondere für die Exacerbationen, die während und besonders nach der Schwangerschaft auftreten, gerade wenn das oder die Kinder älter werden und mehr Keime mitbringen. Dann betrifft eine Schwangerschaft nicht nur die Frau mit CF, sondern auch den Mann mit CF, der plötzlich mit häufigen Infekten konfrontiert wird. Dies gilt es zu beachten und möglichst im Vorfeld schon zu besprechen.

Dadurch können Verschlechterungen der Lungenfunktion vermieden und der Kinderwunsch für beide Geschlechter zur Normalität werden.

Zu wenig, zu viel und dazwischen – Gewichtsentwicklung unter Modulatortherapie objektiv und subjektiv. Eine interdisziplinäre Herausforderung bei CF.

Evita Ausner¹, Robert Jaeschke², Susanne Posselt³, Olaf Schnabel⁴

¹Nordseeklinik Westfalen, Wyk auf Föhr, Deutschland, ²Fachklinik Wangen, Wangen, Deutschland, ³Nachsorgeklinik Tannheim, Tannheim, Deutschland, ⁴Fachklinik Satteldüne, Nebel, Deutschland

Das Thema Ernährung bei CF war schon immer eine Herausforderung. Nicht selten wurden und werden in CF-Betroffenen Familien Ernährungs-Streits und Kalorien-Kämpfe ausgefochten: *Das Kind* isst mäkelig, wenig schmeckt ihm – *die Eltern* haben irgendwo gelesen, dass man bei CF einfach viel Kalorien zu sich nehmen soll, da Gewicht und Gesundheitszustand eng verknüpft sind. An anderer Stelle wird auf diabetes-prophylaktische, antiinflammatorische, hochwertig-gesunde, individual-kalorische Ernährung hingewiesen. Bei all dem soll der Druck raus. Leichter gesagt als getan.

Und wenn man dann einen für alle passablen, vielleicht sogar zufriedenstellenden Umgang mit Essen und Trinken gefunden hat, kommen Ereignisse, die wieder alles über den Haufen werfen: Diagnose Diabetes oder geringerer Kalorienbedarf durch effektive Modulatortherapie ... und die mühsam miteinander erarbeitete Ernährungsweise muss wieder neu durchdacht werden. Eine Ernährungsumstellung selbst ist schon eine Herausforderung und funktioniert nicht immer. Umso schwieriger ist es aber, wenn bewusst oder meist unbewusst, alte Glaubenssätze mit hineinspielen. Wie diese erkennen und überwinden? Was wenn Behandler (nach Perzentilen oder BMI) und Patienten (eigenes Körpergefühl oder Körperbild) eine unterschiedliche Ansicht zum aktuellen Gewicht haben und nicht an einem Strang ziehen. Im Workshop wollen wir uns all dies anschauen und gemeinsam praktische Ansätze erarbeiten.

RNA-basierte Methode zur zielgerichteten Korrektur von CFTR-Nonsense-Mutationen

Suki Albers-Fomenko¹

¹Universität Hamburg, Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Hamburg, Germany

Die Einführung verschiedener CFTR-Modulatoren in der Therapie der Mukoviszidose ermöglicht es, eine immer größere Anzahl von CF-Patienten zu behandeln. Rund 10 % der Betroffenen sind jedoch Träger von Nonsense-Mutationen, für die bislang geeignete Therapieansätze fehlen. Nonsense-Mutationen führen dazu, dass vorzeitig Stopcodons in der messenger RNA (mRNA) auftreten, was die Proteinsynthese unterbricht und somit die Bildung eines funktionalen CFTR-Proteins verhindert. Normalerweise binden Transfer-RNAs (tRNAs) an Sense-Codons und steuern damit den Einbau spezifischer Aminosäuren in die wachsende Polypeptidkette. Durch maßgeschneidertes Sequenzdesign haben wir natürliche tRNAs in effektive Suppressor-tRNAs umgewandelt, die in der Lage sind, die mit Nonsense-Mutationen assoziierten Stopcodons zu erkennen. Dadurch gelingt es, anstelle des Abbruchs der Proteinsynthese, eine Aminosäure an der Position der Nonsense-Mutation einzufügen und diese somit zu reparieren. Diese designten Suppressor-tRNAs weisen eine hohe physiologische Effizienz und Verträglichkeit auf, was sich in einer sehr guten Readthrough-Effektivität und einer geringen Toxizität äußert. Diese tRNA-basierte Strategie könnte eine vielversprechende neue Herangehensweise zur Behandlung von Mukoviszidose-Patienten mit Nonsense-Mutationen darstellen.

Makrophagen als Instrument zur Untersuchung der angeborenen Immunität und zur Entwicklung einer zellbasierten Immuntherapie für die Mukoviszidose

Claudio Rodríguez-González¹, Sylvia Merkert^{2,3}, Silke Hedtfeld^{1,3}, Stephanie Tamm^{1,3}, Olga Halle^{1,3}, Claudia Kessemeier^{1,3}, Ulrich Martin^{2,3}, Anna-Maria Dittrich^{1,3}, Nico Lachmann^{1,3,4}, Manuel Nietert⁵, Burkhard Tümmler^{1,3}, **Antje Munder**^{1,3}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany, ²Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH, Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO), Hannover, Germany, ³Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedizinische Forschung für Lungenerkrankungen im Endstadium und obstruktive Lungenerkrankungen Hannover (BREATH), Hannover, Germany, ⁴Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Hannover, Germany, ⁵Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Abteilung für Medizinische Bioinformatik, Göttingen, Göttingen, Germany

Lange Zeit ging man davon aus, dass das Fehlen oder die Fehlfunktion des CFTR-Ionenkanals in den Epithelzellen der Atemwege dazu beiträgt, eine ideale Nische für opportunistische Krankheitserreger wie *Pseudomonas aeruginosa* zu schaffen, um die Lunge von Mukoviszidose (CF)-Patienten zu besiedeln. Es ist jedoch bekannt, dass die alveolären

Makrophagen, die die erste Verteidigungslinie gegen Bakterien in der Luft bilden, bei CF ebenfalls in ihrer Funktion beeinträchtigt sind.

Wir verwenden induziert-pluripotente Stammzellen (iPSC) von CF-Patienten und differenzieren diese zu makrophagenähnlichen Zellen (iMacs). iMacs von einem CF-Patienten, der homozygot für die p.Phe508del-Mutation ist, wurden mit denen eines gesunden Spenders (WT) verglichen. Sowohl CF- als auch WT-iMacs zeigten eine Morphologie und die Expression von Oberflächenmarkern, die für reife Makrophagen typisch sind. Auffallend ist, dass CF-iMacs im Vergleich zu WT-iMacs eine geringere phagozytische Kapazität aufweisen, wenn sie mit *P. aeruginosa* kultiviert werden. Außerdem fanden wir in CF-iMacs einen höheren lysosomalen pH-Wert.

Parallel zu unseren Untersuchungen mit menschlichen Makrophagen transferieren wir WT-Makrophagen, die aus hämatopoetischen Knochenmarkstammzellen von Mäusen gewonnen wurden, in die Lungen eines CF-Mausmodells vor (präventiver Ansatz) oder nach (therapeutischer Ansatz) einer intratrachealen Infektion der Atemwege mit *P. aeruginosa*. Bei beiden Behandlungsstrategien verringerte die PMT die Anzahl der koloniebildenden Einheiten in der Lunge der Mäuse, aber nur der präventive Ansatz konnte die durch die Infektion verursachten Lungenschäden deutlich begrenzen.

Zusammenfassend zeigen unsere Studien an iPSC-abgeleiteten Makrophagen, dass CFTR eine wichtige Rolle in diesen Immunzellen spielt, was die iMacs zu einem idealen Modell für die Untersuchung der angeborenen Immunität in der CF-Lunge macht. Unsere Ergebnisse im Hinblick auf eine präventive PMT, bei der Immunzellen in der Lunge von CF-Patienten eingesetzt werden könnten, sind ebenfalls ermutigend.

Entwicklung von synthetischen RNA-Polymerase Inhibitoren und deren Charakterisierung gegen arzneistoffresistente Mykobakterien

Adrian Richter¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie, Halle (Saale), Germany

Mycobacterium abscessus ist ein schnell wachsendes multiresistentes Bakterium, das als nicht tuberkulöse Mykobakterium (NTM) klassifiziert wird. Es kann schwer zu behandelnde Infektionen der Lunge verursachen, dabei sind insbesondere Patienten mit Mukoviszidose oder anderen strukturellen Lungenerkrankungen gefährdet. Die Entwicklung neuer Wirkstoffklassen ist erforderlich, um bestehende Antibiotikaresistenzen zu überwinden und neue Optionen für eine wirksame Behandlung zu finden [1].

In einem Screening von 568 antiinfektiven Verbindungen war der synthetische RNA-Polymerase Inhibitor MMV688845 eine der wenigen Substanzen, die eine signifikante Hemmwirkung auf das Wachstum von *M. abscessus* zeigten [2]. Ausgehend von diesem initialen Ergebnis wurde die chemische Struktur von MMV688845 verändert, um die Wirksamkeit zu optimieren.

Neben der synthetischen Bearbeitung der Stoffklasse ist die antimykobakterielle Charakterisierung der Wirkstoffkandidaten ein wichtiger Bestandteil des Forschungsvorhabens. Nach der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration sind wirksame Derivate eingehender untersucht worden. Hierzu erfolgte die *in vitro* Testung von Wirkstoffkombinationen mit der DiaMOND Methode (measurement of n-way drug interactions) [3], wobei Synergie zwischen den RNA-Polymerase Inhibitoren und Makroliden nachgewiesen werden konnte. Eine Testung von MMV688845 Derivaten gegen 25 NTM Spezies und klinische Isolate wurde durchgeführt, wobei sich ausgeprägte *in vitro* Aktivität gegen alle untersuchten Mykobakterien zeigte [4]. Ein weiterer Aspekt der mikrobiologischen Charakterisierung ist die Testung auf Bakterizidie: Hierfür wurde eine fluoreszenzbasierte Methode entwickelt, in der sich die synthetischen RNA-Polymerase Inhibitoren als bakterizid gegen *M. abscessus* zeigten [5].

Die Ergebnisse belegen den Wert der untersuchten Stoffklasse in der präklinischen

Entwicklung von Wirkstoffen gegen den Problemkeim *M. abscessus*. Eine Optimierung der pharmakokinetischen Eigenschaften wird angestrebt, um *in vivo* Studien durchzuführen.

[1] Wu, M.-L. *et al.* Drug Discovery Today, 2018. 23(8). [2] Richter, A. *et al.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018. 62(9). [3] Cokol, M. *et al.* Science Advances, 2017.e1701881. [4] Lang, M. *et al.* Antibiotics, 2024. 13(404). [5] Mann, L. *et al.* Journal of Microbiological Methods, 2024. 224(107002).

„Wenn Mukoviszidose nicht allein bleibt: Komorbiditäten im Fokus“

Friederike Ruf¹, Cornelia Meyer²

¹Robert Bosch Krankenhaus, Mukoviszidose Ambulanz, Stuttgart, Germany, ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Mukoviszidose Ambulanz, Tübingen, Germany

Die Veränderung der Altersstruktur der CF-Patienten und die Erfolge der CFTR-Modulatoren führen zu einer Verschiebung des Therapiefokus weg von der Lunge hin zu den Begleiterkrankungen. Die ärztliche und pflegerische Versorgung umfasst ein zunehmendes Spektrum an allgemein-internistischen Erkrankungen, allen voran Diabetes mellitus. Diese neuen Themenschwerpunkte und der zunehmende Stellenwert von Vorsorge in der Betreuung, sowie ihre regelmäßige Integration in die CF-Ambulanzstruktur möchten wir hier näher beleuchten.

Doch wie lässt sich dies alles in den Patientenalltag integrieren? Dazu haben wir Betroffene befragt, die Ergebnisse stellen wir Ihnen hier vor. Zudem haben wir einen Menschen mit Mukoviszidose eingeladen, der uns einen persönlichen Einblick in seinen Umgang mit Begleiterkrankungen gibt.

Erste Hilfe bei Infekten / Bauchschmerzen

Cornelia Meyer¹, **Stephan Illing**, Ute Graepler-Mainka²

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Mukoviszidose Ambulanz, Tübingen, Germany, ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Mukoviszidose Ambulanz, Tübingen, Germany

Der Erstkontakt bei akuten Problemen wie Infektionen oder Bauchschmerzen findet oft telefonisch statt. Erste Ansprechpartner sind meist die CF-Pflegekräfte in der Ambulanz. Auch wenn man „seine“ Patienten gut kennt, fällt die Einschätzung der Situation oft nicht leicht. Mit wenigen Fragen kann aber meist doch entschieden werden, ob ein akuter Infekt zur persönlichen Vorstellung in der CF-Ambulanz führen muss. Viele teils sogar schwere Infektionen verlaufen bei CF anfangs untypisch. Es gilt vor allem, Infektionen von anderen Problemen wie ABPA bis hin zu Tumoren richtig abzugrenzen.

Auch bei Schmerzen oder anderen Beschwerden im Gastrointestinaltrakt kann es sich einerseits um CF-typische Probleme und funktionelle Beschwerden handeln oder aber um Notfälle, die rasch eine Behandlung brauchen. Bei kleinen Kindern bis ca. 5 Jahre können hinter Bauchschmerzen auch eine Pneumonie stecken, weil die genaue Lokalisation des Schmerzes in dieser Lebensphase oft ungenau ist.

Deshalb ist es wichtig, den Angehörigen bzw. Patienten mitzuteilen, wann sie sich ggf. erneut melden müssen, wenn die erste Einschätzung unter die Kategorie „harmlos“ gefallen ist. Diese altersspezifisch unterschiedlichen „red flags“ werden besprochen, und natürlich einfache Maßnahmen, die man bei harmlosen Atemwegsinfekten und Bauchschmerzen

empfehlen kann.

Nach den Kurzvorträgen gibt es verschiedene Kleingruppen, die das Thema in die Praxis umsetzen. Was gehörte in einen Ersten Hilfekasten für zu Hause? Was muss auf einer Liste für die Kitteltasche stehen? Was können wir den Patienten und ihren Angehörigen an die Hand geben? Im Austausch werden gemeinsame Ideen gesammelt, die im Nachhinein dann aufbereitet und für alle zur Verfügung gestellt werden. Zum Abschluss kommen alle Teilnehmer zusammen und geben ein kurzes Feedback aus den Kleingruppen.

Atemphysiotherapie im Zeitalter der CFTR Modulatoren

Kathrin Könecke-Goerg¹, Burkhard Tümmler²

¹Praxis für Atemphysiotherapie, Edemissen, Germany, ²Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MedHo Hannover, Hannover, Germany

Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA verändert das Management der Mukoviszidose. Angesichts des Rückgangs der Sputumproduktion unter ELX/TEZ/IVA sind bei vielen Patienten Sekret mobilisierende Atemtechniken nicht mehr notwendig. Bestand haben Techniken, die den Thorax mobilisieren und die allgemeine Haltung und Elastizität des Patienten schulen und verbessern. Kraft – und Ausdauertraining werden zukünftig einen höheren Stellenwert in der CF-Behandlung erlangen. Für den Patienten ist ein individuelles, effektives und zeitsparendes Behandlungskonzept zu erstellen.

- Allgemein müssen weiterhin die Kenntnisse für die Schulung und Anwendung der ärztlich verordneten Inhalationen und die damit verbundenen besonderen hygienischen Anforderungen gelehrt und regelmäßig überprüft werden.
- Die Inhalationen von Mukolytika wie DNase oder hypertoner Kochsalzlösung werden sich in Zukunft am Einzelfall orientieren.
- Auch müssen Atemtechniken zur Sekretmobilisation im Hinblick auf auftretende pulmonale Exazerbationen weiterhin vermittelt und regelmäßig überprüft werden.
- Allgemein ist die Atemschulung und die damit verbundene Vermittlung von Körpergefühl und Körperwahrnehmung Bestandteil einer atemphysiotherapeutischen Einheit.
- Die Therapiefrequenz muss (neu) überdacht werden. Behandlungsintervalle von 1 bis 3 x wöchentlich entsprechen für einen Großteil der CF-Patienten nicht mehr der Lebensrealität.
- CF-Patienten mit Neudiagnose und schwer erkrankte CF-Patienten profitieren von engmaschigen Behandlungsintervallen. CF-Patienten, die gut auf die Modulatortherapie ansprechen und geschult sind, können durchaus in größeren Zeitabständen atemphysiotherapeutisch geführt werden. Ausnahme sind pulmonale Exazerbationen.

Dem CF Atemphysiotherapeuten, der vor Ort den engsten Kontakt zum CF Patienten hat, wird in Zukunft die zentrale Rolle zufallen, eine Abnahme der Adhärenz, schleichende Verschlechterungen des Krankheitsbilds und akute pulmonale Exazerbationen frühzeitig zu erkennen und zusammen mit Patient und dem Team der CF Ambulanz zielgerichtet gegenzusteuern.

S8: Transition bei CF unterstützen: Vorstellung und Diskussion der Ideen und Arbeitsmaterialien der AG Mukoviszidoseschulung (AK Psychosoziales)

Robert Jaeschke¹

Die Transition von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose aus der Kinder- und Jugendmedizin und -betreuung hin zur Erwachsenenmedizin und -betreuung ist eine sensible Phase und beeinflusst nicht unerheblich den weiteren Umgang mit der Erkrankung. Unter Federführung des AK Psychosoziales hat sich im Frühjahr 2024 eine Arbeitsgruppe „Transition bei CF“ mit über 30 interdisziplinär und zentrumsübergreifend zusammengesetzten Fachleuten gebildet. Übergeordnetes Ziel ist, Behandlern aller Berufsgruppen aus der CF-Versorgung Hilfestellung zu geben, Jugendliche mit Mukoviszidose „durch die Transition“ zu begleiten. Hierzu sollen Materialien und Hilfen gefunden, gesichtete, verfügbar gemacht und ggf. weiter und neu entwickelt werden, welche grundsätzlich dem Patienten-Empowerment verpflichtet sind. Hierzu gehört, Jugendliche zu befähigen u.a. in Bezug auf

- die entwicklungsgerechte Selbstkompetenz und Bewältigungsfähigkeiten für die eigene Gesundheit,
- das altersgerechte aktive Mitwirken bei der Gestaltung der Behandlungsbeziehung in ihrer CF Versorgung,
- die Ausbildung realistischer Erwartungen hinsichtlich Rolle, Aufgaben und Herausforderungen der Transition/des Transfers
- sowie auf die Stärkung von Zukunftsorientierung, persönliche Zielen und Handlungskompetenzen für den kommenden Lebensabschnitt.

Die Materialien und Hilfen sollen flexibel und modular einsetzbar sein und über unterschiedliche Formate (Print, Filme, digitale Anwendungen etc.) verfügbar gemacht werden.

In dem Seminar werden die aktuellen Ergebnisse des Projektes vorgestellt und Weichen für die weitere Vorgehensweise, insbesondere die niederschwellige und übersichtliche Bereitstellung sowie die Entwicklung neuer CF-spezifischer Materialien zur Begleitung der Transition angebahnt.

Herausfordernde, interdisziplinäre Betreuung eines CF- Geschwisterpaares

Burak Uslu¹, C. Rathemacher¹, K. Plachta¹, K. Herbarth¹, J. Zinn², A. Böhm¹, G. Schäfer¹, L. Kirsten¹, B. Schulte-Hubbert¹, M. Heberling¹, K. Ulbrich¹, J. Hammermann¹

¹UniversitätsMukoviszidoseCentrum"Christiane Herzog" Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität, Dresden, Germany, ²Kinderschutzgruppe Uniklinikum, Dresden, Germany

Hintergrund: Mithilfe des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose (CF-NGS) und der damit assoziierten frühzeitigen Implementierung einer spezialisierten Betreuung und spezifischen Therapie hat sich der frühe Verlauf der Erkrankung bei Mukoviszidose positiv verändert. Wir berichten über ein Geschwisterpaar, welches das multiprofessionelle Team trotz früher Diagnosestellung immer wieder vor besondere Herausforderungen stellte. Deutliche krankheitsspezifische, aber auch die allgemeine Entwicklung betreffende Veränderungen konnten nicht verhindert werden.

Klinisch-psychosozialer Verlauf: 2021 wurde nach auffälligem CF-NGS bei dem 2. Kind der Familie die Diagnose Mukoviszidose (CF) gestellt, das 2 Jahre ältere Geschwisterkind war, bis auf eine Entwicklungsverzögerung, gesund. Hier waren seitens des Kinderarztes bereits unterstützende Maßnahmen (Frühförderung) eingeleitet worden. 15 Monate später kam das 3. Kind der Familie zur Welt. Pränatal hatte eine genetische Beratung und auf Wunsch der Eltern Diagnostik stattgefunden, sodass hier die Diagnose CF bereits pränatal bekannt war. Die

Familie wurde intensiv interdisziplinär und auch immer wieder stationär zur besseren Schulung betreut. Jegliche angebotenen ambulanten Hilfen wurden wiederholt abgelehnt. Die Betreuungssituation erwies sich zwischenzeitlich als undurchsichtig, wobei sich der Kindsvater im Verlauf als Hauptbezugsperson darstellte. Die Kinderschutzgruppe des Uniklinikum Dresdens wurde frühzeitig involviert und es erfolgte eine Meldung an das zuständige Jugendamt. Nach wiederholten Helferkonferenzen mit dem Jugendamt wurden ein Pflegedienst sowie eine Familienhilfe implementiert. Beide Kinder mussten wegen ausgeprägter Gedeihstörung und rezidivierenden pulmonalen Exazerbationen immer wieder stationär betreut werden. Durch die kurzfristige Möglichkeit einer stationären Rehabilitation in Wangen im Allgäu mit Mitaufnahme der gesunden älteren Schwester.

Praktisches Vorgehen Lungenfunktion

Sebastian Schmidt¹, Birte Kinder²

¹Universitätsmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Greifswald, Germany, ²Bonhöffer Klinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neubrandenburg, Germany

Lungenfunktionsuntersuchungen gehören zu den Standarduntersuchungen bei Mukoviszidose und sind notwendig zur Steuerung von Diagnostik und Therapie und werden bei jeder ärztlichen Vorstellung empfohlen, wenn vom Alter her durchführbar. Absolute Kontraindikationen sind akute lebensbedrohliche Krankheitsbilder jeglicher Art, bei Mukoviszidose wichtig z.B. ein Spannungspneumothorax.

Die Lungenfunktion kann verschiedene Ventilationsstörungen differenzieren, z.B. eine Obstruktion, eine Restriktion, Mischungen aus beiden und Stenosen der großen Atemwege (Extrathorakal-intrathorakal). Die wichtigen Parameter der Lungenfunktion werden erläutert. Die Atemmanöver der Spirometrie mit der Entstehung der Fluss-Volumen-Kurve sind nur durch eine aktive Mitarbeit korrekt zu erreichen. Dies erfordert ein Anfeuern des Patienten durch die untersuchende Person. Die Qualitätskriterien einer guten Fluss-Volumen-Kurve sind nach Durchführung der Messung gut beurteilbar. Kriterien der Reproduzierbarkeit sind dagegen in der Regel nur während der Messung zu sehen und müssen durch die untersuchende Person genau eingehalten werden.

Die vom Hersteller angegebenen Hygiene-Anforderungen bei der Lungenfunktion sind insbesondere bei der Mukoviszidose streng zu beachten. Bei unsachgemäßer Aufbereitung können z.B. Lungenfunktionsgeräte Quelle einer nosokomialen Übertragung werden. Die Verwendung von Einmalfiltern ist mittlerweile Standard bei Mukoviszidose-Betroffenen. Risiko-Patienten mit (multiresistentem) *P. aeruginosa*, Erregern des *B. cepacia* Komplexes, Tuberkulose und MRSA sollen auch bei der Lungenfunktion nicht in engen Kontakt zu anderen Patienten mit CF kommen. Sie sollen als letzte Patienten des Tages untersucht werden. Ist dies nicht umsetzbar, muss nach diesen Patienten das gesamte Schlauchsystem gewechselt werden auch bei Verwendung von Filtern. Hausinterne Hygiene-Richtlinien müssen ebenfalls beachtet werden.

Neue Sollwerte nutzen eine breitere Datenbasis und werden mit neuen Grenzwerten genutzt. In einem praktischen Teil werden die Vorgaben an Geräten zur Messung der Fluss-Volumen-Kurve geübt.

Der bild-basierte Schweißsekretionstest - aktuelle Empfehlungen zur Durchführung: Stimulation, Versuchsaufbau, Erfassung und automatisierter Auswertung

Manuel Nietert¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Bioinformatik, Göttingen, Deutschland

Nach erfolgreicher Stimulation produzieren die Schweißdrüsen im Messbereich Schweiß mit einer konstanten Rate [nl/min], solange die Stimulation anhält. Auf der Haut wird ein kleines Ölbad angebracht und in dieser Messkammer kann man dann die Bildung und das Wachstum der einzelnen Schweißtropfen optisch verfolgen. Hierfür werden Bildserien der Haut aufgenommen und in diesen Bildern dann anschließend die Größe der Schweißblasen bestimmt. Die Volumenänderung über die Zeit ist bei diesem Test die abgeleitete Referenzgröße für die Bestimmung der Restaktivität. Der volumetrische Schweißtest nach beta-adrenerger Stimulation kann für die spezifische Bestimmung der CFTR-Restaktivität genutzt werden. Personen mit einer verminderten CFTR-Aktivität haben entsprechend niedrigere Werte als gesunde Kontrollen, in den extremeren Fällen ohne funktionalen CFTR-Ionenkanal in der Membran bleibt die Reaktion entsprechend komplett aus. Zur Kontrolle kann, da hier auch von Mukoviszidose Betroffene reagieren, eine Stimulation wie bei der Chloridmessung mit Pilocarpin eingesetzt werden, um die individuelle maximale Schweißproduktionsrate einer Testperson zu bestimmen.

Anfänglich wurde diese Bestimmung manuell und da zeitintensiv, nur für wenige Aufnahmen einer Messung durchgeführt. Die Auswertung des Schweißtest konnte mittlerweile mittels passender Hardware zur Erfassung und abgestimmter Auswertungssoftware automatisiert werden, so dass ca. 300 Aufnahmen pro Messreihe ausgewertet werden können. Hierdurch können einerseits robustere Messergebnisse erhalten werden, aber auch das Erlernen der Auswertung erleichtert werden.

Hier präsentieren wir den aktuellen Stand der Technik: ein erprobtes Stimulationsprotokoll, die Erfassung mittels unseres Messaufbaus und Erzeugung eines abgeleiteten Berichts mit den Werten. Wir zeigen neben der Durchführung des Tests auch, worauf man bei der Durchführung achten muss, um ein verwertbares Messergebnis zu erzeugen um den Median der Schweißbildungsrate für alle im Aufnahmebereich befindlichen Schweißtropfen bestimmen zu können und die Messqualität einzuschätzen.

Die hier vorgestellten Techniken basieren auf den Arbeiten aus dem AutoBuSTeD-Projekt und dem ERAPerMed Forschungsprojekt Stracyfic, welches es sich zur Aufgabe gemacht hat gemeinsam einen offenen Standard für diesen Test auszuarbeiten. AutoBuSTeD wurde zuvor von der Christiane Herzog-Stiftung gefördert und Stracyfic erhält zurzeit u.a. eine Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit.

S4 CF-spezial: "MUKOweb im Fokus"

Christina Smaczny¹, L. Nährlich², S. Nährig³, N. Wollscheid⁴, M. Burkhart⁵, M. Andert²

¹Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Pneumologie/Allergologie, Christiane Herzog CF-Zentrum, Frankfurt am Main, Germany, ²Justus-Liebig-Universität Universitätsklinikum Giessen-Marburg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Mukoviszidose-Ambulanz, Giessen-Marburg, Germany, ³LMU Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt Medizinische Klinik Pneumologie, Mukoviszidose-Ambulanz für Erwachsene, München, Germany, ⁴Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS), Mainz, Germany, ⁵Mukoviszidose Institut, gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH Tochtergesellschaft des Mukoviszidose e.V., Qualitätsmanagement, Bonn, Germany

Der Begriff "MUKOweb" bedarf im Kreis der CF-Behandler keiner Erklärung mehr. Das Register ist inzwischen gut bekannt und entwickelt sich positiv. Der Mukoviszidose e.V. und die gesamte CF-Gemeinschaft können mit Stolz auf dieses gelungene Registerprojekt blicken. MUKOweb hebt sich deutlich von anderen Patientenregistern ab und dient anderen Gruppen als vorbildliches Beispiel. Es beherbergt eine Fülle an Daten, die durch diverse Auswertungen zu äußerst interessanten Ergebnissen führen, die von großer Bedeutung für die Versorgung von Mukoviszidose-Patienten sind und auch zu Publikationen angeregt und geführt haben.

In unserem Seminar „CF-Spezial“ möchten wir den Fokus auf MUKOweb im Sinne der praktischen Anwendung im Ambulanz-Alltag legen, die praktischen Aspekte betonen und die Stärken sowie Schwächen bei der Nutzung gemeinsam erkunden. Fragen wie "Wie kann MUKOweb bei der täglichen Patientenversorgung unterstützen?" und "Welche neuen Perspektiven eröffnet MUKOweb?" sollen u.a. beantwortet werden. Im Rahmen des Seminars möchten wir den Teilnehmenden MUKOweb näherbringen und ihr Interesse an der Datenanalyse wecken, indem wir einen Austausch und praktische Übungen anbieten.

Industriesymposien

Kausale CF-Therapie: Wo stehen wir? Wo wollen wir hin?

Folke Brinkmann¹, Simon Gräber², Burkhard Tümmler³

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Germany, ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany, ³Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany

Die Moderatorin wird einen kurzen Überblick über das ultimative Ziel einer CF-Therapie geben: Die beeinträchtigte Funktion des CFTR-Proteins der Menschen mit Mukoviszidose auf das Niveau von Menschen, ohne CF zu normalisieren, sodass es zu keinen (weiteren) Krankheitsmanifestationen kommt. Wie nahe sind wir diesem Ziel mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bereits gekommen?

Wie messe ich die CFTR-Funktion?

Vorstellung verschiedener Biomarker der CFTR-Funktion und deren Bedeutung in der Klinik. Die Schweißchlorid (SC) Konzentration ist ein einfach zu messender und breit verfügbarer CFTR-Biomarker. Bei Menschen mit Mukoviszidose zeigen Populationen mit höheren SC-Konzentrationen tendenziell eine geringere CFTR-Funktion und schwerere Krankheitsverläufe. Die Behandlung mit CFTR-Modulatoren kann die CFTR-Funktion bei bestimmten Mukoviszidose-Genotypen verbessern und ist in der Regel mit einer geringeren SC-Konzentration verbunden.

In klinischen Studien von Menschen mit Mukoviszidose mit einer oder zwei F508del-CFTR-Mutationen, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt wurden, erreichte ein erheblicher Teil der Teilnehmenden unter Behandlung mit der Dreifachkombination SC-Konzentrationen <60 mmol/l, dem diagnostischen Schwellenwert für Mukoviszidose, oder sogar unter 30 mmol/l, dem Bereich, der für Menschen ohne CF typisch ist, einschließlich gesunden Genträgern.

Wie korreliert die CFTR-Funktion mit dem klinischen Verlauf?

Das klinische Bild der Mukoviszidose ist variabel und wird unter anderem durch den Grad der CFTR-Dysfunktion bestimmt, der von der Art der CFTR-Mutationen abhängt, sowie durch die Empfindlichkeit der Organe gegenüber der CFTR-Dysfunktion. Daten zum natürlichen Verlauf der CF zeigen, dass Populationen mit einer geringeren CFTR-Funktion, die sich in höheren SCKonzentrationen widerspiegelt, schwerere Krankheitsverläufe aufweisen. Daten aus

klinischen Studien zeigen wiederum, dass Menschen mit CF, die mit CFTR-Modulatoren behandelt wurden, die zu einer höheren CFTR-Funktion führen numerisch größere Verbesserungen der Lungenfunktion, der respiratorischen Symptome, des BMI und eine Reduktion pulmonaler Exazerbationen aufwiesen. Gleiches gilt für den Verlauf der Lungenfunktion über die Zeit. Daten aus Simulationen legen nahe, dass die prognostizierte Überlebenszeit für F508del-homozygote Menschen mit Mukoviszidose durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor gegenüber dualen CFTR-Modulator Kombinationen deutlich verlängert wird.

Klinische Studien zeigen für das Ausmaß der Reduktion der Schweißchlorid Konzentration durch CFTR-Modulatoren eine deutliche Altersabhängigkeit.

Weitere therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung der CFTR-Funktion

Überblick zum aktuellen Stand der Entwicklung therapeutischer Ansätze zur Wiederherstellung der CFTR-Funktion bei Menschen mit Mukoviszidose, die aufgrund der Genetik oder Unverträglichkeiten nicht von CFTR-Modulatoren profitieren können.

Posterwalks

Posterwalk 1: Grundlagenforschung und Diagnostik

PW1.1 - Neue Ansätze in der CF-Diagnostik – Wie NGS und Transkriptom-Analyse die diagnostische Ausbeute erhöhen und den Zugang zu gezielter Therapie ermöglichen

Simone Ahting¹, Maike Karnstedt¹, Stephan Drukewitz¹, Julia Hentschel¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, Leipzig, Germany

Einleitung: Die Behandlung und Therapie von CF erfordert ein tiefes Verständnis der genetischen Variabilität innerhalb des *CFTR*-Gens. Vor allem seltene *CFTR*-Varianten tragen dazu bei, dass viele Menschen mit CF (MmCF) ohne klare Diagnose bleiben und somit nicht von gezielten Modulatortherapien profitieren können. Wir haben es uns daher zum Ziel gesetzt, neue intronische *CFTR*-Varianten zu identifizieren und deren funktionelle Konsequenzen zu untersuchen. Dies wird letztlich die diagnostische Sicherheit erhöhen und den Zugang zu maßgeschneiderten Therapien ermöglichen.

Methoden: Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe konzentrierten sich auf die NGS-Sequenzierung des gesamten *CFTR*-Lokus bei MmCF, die bisher keine eindeutige genetische Diagnose erhalten haben. Nasenepithelabstriche von weiterhin undiagnostizierten Personen werden entnommen, RNA isoliert und mittels gezielter RNA-Seq-Analyse sequenziert. Die resultierenden Daten werden mit den zuvor erhobenen DNA-Sequenzierdaten korreliert, um auffällige Splicingmuster auf identifizierte Varianten zurückzuführen.

Expressionsveränderungen durch weiter entfernte Varianten werden ebenfalls mittels NGS-Transkriptomanalyse erfasst und mittels quantitativer real time PCR (RT-PCR) validiert.

Ergebnisse: Seit Projektbeginn konnten wir insgesamt neun MmCF einschließen. Zudem haben wir vier Kontrollen von MmCF mit bekannten Spleißvarianten im *CFTR*-Gen aus zwei Gewebetypen erhalten und die Expression in diesen Geweben mittels RT-PCR und Gelelektrophorese verifiziert. Wir konnten gezielte Transkriptomanalysen in mehreren Kontrollproben durchführen, wobei die Ausbeute an CFTR-mRNA aus Nasenschleimhautabstrichen jedoch sehr gering ausfiel. Diese geringe mRNA-Menge erschwert die Datenauswertung aufgrund eines relativ hohen Anteils an DNA-Reads in der Sequenzierung. Derzeit verfolgen wir Strategien zur Optimierung dieses Prozesses, einschließlich verbessertem DNase-Verdau und besserer Anreicherung der RNA.

Diskussion: Unsere Studienergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden genetischen Analyse für die präzise Diagnose und Behandlung von CF. Die Identifikation neuer *CFTR*-Varianten und die Aufklärung ihrer funktionellen Auswirkungen sind entscheidend für die Entwicklung von mutationsspezifischen Therapien. Durch die erweiterte Diagnostik können außerdem mehr Patienten von Modulatortherapien profitieren.

Dieses Projekt wird durch den Mukoviszidose e.V. im Rahmen seiner Forschungsförderung gefördert.

PW1.2 - Multizentrische Erfassung von Parallelen und Unterschieden in der Symptomatik der entzündlichen Darmbeteiligung bei Patienten mit CF im Vergleich zu Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Samira Dabelow¹, Carlos Zagoya¹, Franziska Duckstein¹, Pauline Sadrieh¹, Carsten Schwarz², Anton Barucha³, Stefan Trenkel⁴, Gábor A. Dunay⁴, Jochen G. Mainz¹

¹Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Brandenburg an der Havel, Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) Theodor Fontane, Mukoviszidosezentrum, Brandenburg an der Havel, Germany, ²Klinikum Westbrandenburg Standort Potsdam, Health and Medical University, Potsdam, Mukoviszidosezentrum, Potsdam, Germany, ³Universitätsklinikum Brandenburg an der Havel, Medizinische Hochschule Brandenburg (MHB) Theodor Fontane, Gastroenterologie, Brandenburg an der Havel, Germany, ⁴Klinikum Westbrandenburg Standorte Potsdam und Brandenburg an der Havel, Pädiatrische Gastroenterologie, Potsdam, Germany

Hintergrund: Die angeborene Multiorganerkrankung Cystische Fibrose (CF) betrifft v.a. das Atemwegs- und Verdauungssystem. Mit Einführung hochwirksamer *CFTR*-Modulatoren (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor=ETI), welche die Funktionsstörungen des Chloridkanals und die Lebenserwartung verbessern, rückt die abdominelle Beteiligung in den Fokus. PatientInnen mit CF (PmCF) weisen eine chronische intestinale Inflammation sowie abdominelle Symptome (AS) auf.

Ziel ist die Erfassung von Parallelen und Unterschieden der AS von PmCF und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (PmCED) mittels validierter PROMs beider Entitäten.

Methodik: Prospektiv wurden AS von Kindern und Erwachsene mit CF und CED sowie einer gesunden Vergleichskohorte (HC) erfasst und verglichen.

Die Studienteilnehmenden füllten sowohl den CF-spezifischen „CFAbd-Score“, sowie den CED-spezifischen „Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire“ (IBDQ) aus. Höhere Ergebnisse beim CFAbd-Score entsprechen einer größeren Symptomlast, während beim IBDQ-Score höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen. Um AS der prospektiv rekrutierten PmCF vor ETI-Therapiebeginn zu vergleichen, wurden retrospektiv Daten von 12 PmCF aus vor-Studien herangezogen.

Ergebnisse: 31 PmCF, 27 PmCED und 16 Gesunde wurden rekrutiert. PmCF, die zu 65% eine ETI-Therapie erhielten, empfanden ihre AS im Vergleich zu PmCED und Gesunden weniger intensiv (CFAbd-Gesamtscore: PmCED: 19,6 Punkte [IQR:11.4-24.3]; PmCF: 6,6 P.[2.9-15.5]; HC: 7,9 P.[1.4-12.9]). Retrospektive Daten von 12 PmCF zeigten vor ETI eine signifikant höhere Symptomlast: unter ETI fiel der CFAbd-Gesamtscore von 10,8 Punkten [5,9-14,3] auf 4,9 Punkte [1. 4-7,9]; p=0,03. Im Vergleich zu Ergebnissen des CFAbd-Scores weisen PmCED im IBDQ die niedrigste gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) auf (178P.[160-198,5]), gefolgt von PmCF (205P.[191-214]), und HC (212P.[198,8-219]) mit der höchsten HRQOL.

Schlussfolgerung: Chronische intestinale Inflammation und Karzinomrisiken sind Gemeinsamkeiten von CF und CED. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Bauchschmerzen, Völlegefühl, Blähungen und Flatulenzen zentrale AS bei PmCF und PmCED darstellen. Während mehr PmCF unter übelriechenden Stuhlgang und Stuhl-Fettauflagerungen leiden, zeigen PmCED insbesondere eine signifikant höhere alltägliche und psychische Symptomlast.

AS sind bei PmCF geringer als bei PmCED, unterscheiden sich hinsichtlich der Verdauungssymptomatik und verbessern sich relevant unter ETI.

PW1.3 - Deutliche altersabhängige Unterschiede in systemischen und lokalen Zytokin-Konzentrationen im Blut und in nasaler Lavageflüssigkeit bei CF

Teresa Fuchs¹, Dorothea Appelt¹, Anja Siedl², Katharina Niedermayr², Verena Gasser², Johannes Eder², Helmut Ellemunter³

¹Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria, ²Tirol Kliniken, Innsbruck, Austria,

³Medizinische Universität Innsbruck, Medical Research Affiliate, Innsbruck, Austria

Hintergrund: Die Messung inflammatorischer Marker gewinnt zunehmend an Bedeutung. Insbesondere nasale Lavage (NL) bietet sich unter CFTR-Modulatortherapien als leicht zu beschaffendes Probenmaterial an. Primäres Ziel war es, Assoziationen zwischen Zytokinen und dem Alter in einer pädiatrischen/adoleszenten Kohorte zu finden und diese mit Verlaufsparametern zu korrelieren.

Methoden: An zwei Messzeitpunkten (Abstand 22 Mo im Mittel) wurden Immunglobulin G (IgG), Interleukin (IL) 6, 8, 2R, TNF α im Blut, neutrophile Elastase (NE), IL6, 8 und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in NL Proben gemessen. Die Studienkohorte wurde anhand des Alters in drei Gruppen unterteilt: 0-8a, 9-12a und 13-20a. Als Verlaufsparameter waren Lungenfunktion, Lung Clearance Index (LCI) und MDCT-Scores zur Verfügung. Die Basistherapie wurde nicht verändert. Die statistische Analyse erfolgte mittels Kruskal-Wallis Test inkl. post-hoc-Analysen und Spearman-Korrelation.

Ergebnisse: Daten von 34 Patient*innen (median 11 Jahre [2-19]) lagen vor. 63% in Gruppe 0-8a, und damit der größte Anteil in allen Gruppen, hatte einen *Pseudomonas aeruginosa* Nachweis zu Messzeitpunkt 1, 38% erhielten eine inhalative Antibiotika-Therapie. Die Lungenfunktions- sowie LCI-Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, während der Lungen-CT Score mit höherem Alter signifikant schlechter war ($p < .05$). IgG zeigte einen signifikanten Anstieg mit dem Alter ($p < .01$) und korrelierte mit LCI ($r = -.84/p < .01$) und CT Score ($r = -.93/p < .01$) in 0-8-jährigen. Systemisches IL6, TNF α (jeweils $p < .05$) und IL2R ($p < .001$) zeigten höhere Werte in den Gruppen 0-8a und 9-12a. Ähnlich verhielt es sich mit Zytokinen im NL Sekret: NE ($p < .01$), IL6, IL8 und VEGF (jeweils $p < .05$) waren deutlich höher in 0-8-jährigen und zeigten ebenso eine abnehmende Konzentration mit steigendem Alter. IL8 korrelierte als einziges Zytokin mit der FEV₁ ($r = -.97/p < .01$ in 0-8a), und mit dem CT Score ($r = -.59/p < .05$ in 9-12a).

Zusammenfassung: Jüngere Patient*innen (0-8 Jahre) hatten in der Studie signifikant höhere systemische und NL Zytokine. IL8 korrelierte in diesem Alter mit der FEV₁, IgG mit strukturellen und funktionellen Lungenfunktionsveränderungen. Ebenso zeigte sich der höchste Anteil an *P. aeruginosa* Nachweis. Den prädiktiven Wert dieser erhöhten Zytokine müssen Langzeitbeobachtungen zeigen. NL Proben könnten jedoch als gute Alternative zu bronchoalveoläre Lavage Proben dienen.

PW1.4 - Systematische Erfassung der Anatomie dilatierter Bronchialarterien bei Patienten mit Mukoviszidose mittels Magnetresonananz-Angiographie

Julius C. Graefe¹, Lena Wucherpennig^{1,2,3}, Simon M. F. Triphan^{1,2,3}, Sabine Wege⁴, Hans-Ulrich Kauczor^{1,2,3}, Claus P. Heussel^{3,2,1}, Olaf Sommerburg^{2,5}, Mirjam Stahl^{6,7,8}, Simon Y. Graeber^{6,7,8}, Marcus A. Mall^{6,7,8}, Monika Eichinger^{3,2,1}, Mark O. Wielpütz^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heidelberg, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Heidelberg, Germany, ³Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Heidelberg, Germany,

⁴Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg, Germany, ⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Klinik für Pädiatrie III, Heidelberg, Germany, ⁶Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany, ⁷Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) assoziierter Partner, Berlin, Germany, ⁸Berlin Institute of Health (BIH) der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Hintergrund: Eine Komplikation der Mukoviszidose (CF)-bedingten Lungenerkrankung sind Hämoptysen, welche zum Teil lebensbedrohlich verlaufen. In 90% sind dilatierte Bronchialarterien (BAD) die Blutungsquelle. Kürzlich wurde gezeigt, dass die Magnetresonanztomographie (MRT) einschließlich MR-Angiographie (MRA) BAD bei CF-Patienten erkennen kann und dass die Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor zu einer Größenreduktion von BAD führt. Systematische bildgebende Untersuchungen zu der Anatomie von BAD und deren Korrelation mit klinischen Parametern fehlen jedoch bisher. Methoden: 195 Patienten mit CF (Durchschnittsalter 27,3±7,9 Jahre, Bereich 16-60 Jahre; 111 männlich), die sich einer standardisierten Thorax-MRT einschließlich MR-Angiographie (MRA) in unserem Zentrum zwischen 01/2013 und 10/2023 unterzogen, wurden eingeschlossen. 26 Patienten wurden mittels CFTR-Modulator-Therapie behandelt. Die Prävalenz und Anatomie der BAD (Anzahl, Ursprung, Konfiguration) wurde visuell von einem Bewerter nach einem standardisierten Schema beurteilt. Klinische Daten (Hämoptysen, ppFEV1, Leukozyten, Therapie) wurden 2,7±10,8d um den MRT-Termin erhoben. Ergebnisse: Bei 91% der Patienten war mindestens eine BAD vorhanden, wobei die meisten Patienten zwei oder drei BAD aufwiesen (42 bzw. 29%), was zu einer Gesamtanzahl von 413 BAD führte. Diese haben ihren Ursprung zu 88% in der Aorta descendens, wobei die meisten BAD separat aus der Aorta entspringen (52%). 69% der BAD sind linear konfiguriert, 20% wellig und 11% korkenzieherartig. Eine höhere Anzahl von BAD war assoziiert mit einem höheren Anteil von korkenzieherartigen BAD ($p<0,001$). Die BAD-Anzahl pro Patient sowie die BAD-Konfiguration war unabhängig von dem Patientenalter oder einer CFTR-Modulator-Therapie ($p=0,147-0,781$), korrelierte jedoch leicht bis moderat mit der ppFEV1 ($r=0,326$, $p<0,001$ bzw. $r=-0,235$, $p<0,01$). Eine höhere Anzahl von BAD pro Patient war gering assoziiert mit einer höheren Leukozytenanzahl und eine korkenzieherartige Konfiguration mit einem höheren Patientenalter ($r=0,194$, $p<0,01$ bzw. $r=0,244$, $p<0,01$). Hämoptysen traten ausschließlich bei Patienten mit BAD auf ($n=26$), wobei Patienten mit Hämoptysen tendenziell eine höhere BAD-Anzahl aufwiesen als Patienten ohne Hämoptysen ($p=0,098$). Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass die MRA eine sensitive Methode zum Nachweis von BAD bei Patienten mit CF ist und dazu beitragen kann potenzielle Faktoren für die Entstehung von BAD zu identifizieren.

PW1.5 - Veränderungen des Gallensäureprofils als möglicher prognostischer Marker der CF Hepatopathie

Alexander Kiefer¹, Felix Escher¹, Gerhard Liebisch², Michael Melter³, Birgit Knoppke³

¹Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO) der Universität Regensburg, an der Klinik St. Hedwig des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Regensburg, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Regensburg, Germany, ²Universitätsklinikum Regensburg, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Regensburg, Germany, ³Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin (KUNO), Regensburg, Germany

Einleitung: Annähernd 20 Prozent aller Mukoviszidose (CF)-Patienten entwickeln eine Hepatopathie (CFLD). Aufgrund der ausgeprägten Expression des CFTR-Gens in intra- und

extrahepatischem Epithel sowie in der Gallenblase sind die Gallenwege eine wichtige Region für die CFTR-Aktivität. Trotz vorausgegangener Studien bleiben die Auswirkungen der CFTR-Dysfunktion auf die Gallensäurehomöostase und die hepatobiliäre Funktion ungeklärt.

Methoden: Zwischen November 2020 und Juli 2022 wurden an unserer Klinik Serumproben von Kindern und Jugendlichen mit CF gesammelt. Als Kontrollproben wurden Serumproben von ansonsten gesunden Patienten, die z.B. im Rahmen eines elektiven Eingriffs stationär behandelt wurden, gesammelt. Die Gallensäuren wurden mithilfe von Liquid-Chromatographie – Massenspektrometrie/ Massenspektrometrie (LC-MS/MS) analysiert.

Ergebnisse: In die Studie eingeschlossen wurden 81 Kinder und Jugendliche mit CF im Alter von 0–17 Jahre (Median 7 Jahre) und 102 Kontrollpatienten im Alter von 0–17 Jahren (Median 7 Jahre). Innerhalb der CF-Kohorte bestand bei 8 Patienten eine CFLD. Verglichen mit der Kontrollgruppe waren sowohl die Gesamtgallensäurekonzentration ($p < 0.001$) wie auch die Konzentrationen der primären und sekundären Gallensäuren ($p < 0.001$) in der CF-Kohorte erhöht, während die Konzentration der Taurin-konjugierten Gallensäuren erniedrigt war ($p = 0.03$). Bemerkenswerterweise zeigten sich diese Auffälligkeiten erst ab dem Vorschulalter und schritten teilweise mit zunehmendem Alter fort, während Säuglinge diese Veränderung noch nicht zeigten.

Patienten mit CFLD zeigten erhöhte Serumkonzentrationen von Lithocholsäure (LCA) ($p = 0.004$) und Glycerolithocholsäure (GLCA) ($p = 0.01$) verglichen mit CF-Patienten ohne CFLD. Diese beiden Gallensäuren waren zudem bei Jugendlichen im Vergleich zu jüngeren CF-Patienten erhöht (LCA $p < 0.001$, GLCA $p = 0.003$).

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen eine Veränderung des Gallensäureprofils bei CF-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche bereits im Vorschulalter besteht.

Weiterhin zeigen sich Unterschiede des Gallensäureprofils zwischen CF-Patienten mit und ohne Hepatopathie. Beide Veränderungen scheinen mit steigendem Alter zuzunehmen, was auf eine mit dem Alter zunehmende hepatobiliäre Beteiligung bei CF Patienten hinweist.

PW1.6 - Antibiotikakombinationstherapie mit Anwendung der zellulären Hysterese für Atemwegsinfektionsmodelle bei *Pseudomonas aeruginosa*

Miriam Klawitter¹, Johanna Claus^{1,2}, Klara Larissa Leichhardt^{1,2}, Silke Hedtfeld^{1,2}, Claudia Kessemeier^{1,2}, Olga Halle^{1,2}, Florian Buchholz³, Leif Tüffers^{3,4}, Hinrich Schulenburg^{3,5}, Anna-Maria Dittrich^{1,2}, Antje Munder^{1,2}

¹Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease Hanover (BREATH), Hannover, Germany, ³Evolutionary Ecology and Genetics, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Germany, ⁴Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany, ⁵Antibiotikaresistenzentwicklung, Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie, Plön, Germany

Hintergrund: Aufgrund seiner hohen genetischen Anpassungsfähigkeit führt der zu den sogenannten ESKAPE-Organismen gehörende nosokomiale Erreger *Pseudomonas aeruginosa* (PA) bei PatientInnen mit Mukoviszidose (CF) zu chronischen Atemwegsinfektionen, die nur schwer mit gängigen Antibiotika zu behandeln sind. Ein innovativer Ansatz ist eine Antibiotika-Kombinationstherapie nach dem Prinzip der zellulären Hysterese. Hierbei schädigt das zuerst verabreichte β -Laktam-Antibiotikum (Piperacillin/ Tazobactam) die Bakterienzelle, welche danach von einem Aminoglykosid-Antibiotikum (Gentamicin) abgetötet wird. Das frühklinische PA-Isolat RN3 eines CF-Patienten zeigte eine ausgeprägte *in vitro*-Hysterese und wird für die hier gezeigten *in vivo* Tests verwendet.¹

Methoden: Das PA-Isolat RN3 wurde mit anderen PA-Stämmen hinsichtlich Wachstums- und Virulenzfaktoren verglichen. Verkapselt in Agarbeads wurden die Bakterien C57BL/6-Mäusen intratracheal appliziert und der Krankheitsverlauf nach Antibiotikagabe über 3 Tage

überwacht.² Dabei wurden drei verschiedene minimale Hemmkonzentrationen (5xMHK, 20xMHK, 35xMHK) der Antibiotika intraperitoneal einmal täglich über drei Tage hinweg verabreicht.

Ergebnisse: RN3 wächst im Vergleich zu anderen klinischen CF-Isolaten schnell und mukoid, produziert Siderophore, jedoch keine β -Hämolyse. Die Beadherstellung wurde so optimiert, dass die Durchmesser der Beads 150-200 μ m und die Infektionsdosis 4×10^6 KBE/Maus betrugen. Im Vergleich zu nur infizierten Mäusen wiesen die Antibiotika-behandelten Tiere keine mildereren Krankheitsverläufe auf.

Diskussion: RN3 ruft bei einer Dosis von 4×10^6 KBE ein klinisches Krankheitsbild mit Gewichts- und Temperaturverlust und stärkster Ausprägung am Infektionstag hervor. Dabei verhindert die eingestellte Größe der Beads den Verschluss der Atemwege. Offenbar werden jedoch mit den systemisch applizierten Antibiotika keine ausreichend hohen Wirkspiegel in der Lunge erreicht, so dass diese zunächst aus bronchoalveolären Lavagen bestimmt und entsprechend angepasst werden sollen, bevor die eigentliche Hysterese getestet wird.

Literatur:

[1] Roemhild R, Gokhale CS, Dirksen P, Blake C, Rosenstiel P, Traulsen A, Andersson DI, Schulenburg H. Cellular hysteresis as a principle to maximize the efficacy of antibiotic therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(39):9767-9772.

[2] Facchini M, De Fino I, Riva C, Bragonzi A. Long term chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection in mice. *J Vis Exp*. 2014;(85):51019.

PW1.7 - Pankreasinsuffizienz und Bronchiektasen bei normwertigem Schweißtest: eine klinische und diagnostische Herausforderung

Julia Sobel¹, Lutz Nährlich², Christina Bernold¹, Annika Geppert³, Hannah Schenker³, Sabine Zirlík³, Joachim Wölfle¹, Andre Hörning⁴, Sabina Schmitt-Grohé¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Kinderpneumologie, Erlangen, Germany, ²Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kinderpneumologie, Gießen, Germany, ³Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Pneumologie, Erlangen, Germany, ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Kindergastroenterologie, Erlangen, Germany

Fallbericht: Wir berichten über eine 11-jährige Patientin, die sich aufgrund einer schweren Pankreasinsuffizienz unter Therapie mit Pankreatin bereits in Behandlung der Gastroenterologie in domo befand. Auch unter der Therapie mit Pankreatin bestand hoher Leidensdruck der Patientin aufgrund von teilweise nicht beherrschbarer Diarrhoe. Die Diagnostik (Calprotectin, darmpathogene Bakterien/Protozoen, ÖGD, MRCP, Genetik bzgl. Pankreaserkrankungen) ergab zunächst keine wegweisenden Befunde. Der mehrfach durchgeführte Schweißtest zeigte unauffällige Werte, so dass eine genetische Untersuchung veranlasst wurde. Es konnte eine CF-typische Mutation (p(Phe508del)) und eine Mutation mit unklarer Signifikanz (p(Ser1235Arg)) identifiziert werden. Die Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl ergab wiederholt erniedrigte Werte (166 μ g/g, 73 μ g/g, 71 μ g/g). In den Rachenabstrichen ließ sich zweimalig ein *Staphylococcus aureus* nachweisen. Die Lungenfunktionsuntersuchung zeigte eine FEV1 von 90% des Sollwerts. Der Röntgen-Thorax zeigte Bronchiektasen bds. suprahilär, so dass zunächst weitere Diagnostik mittels ICM (Intestinaler Kurzschlussstrom an Rektumbiopsien) und NPD (Nasenpotentialdifferenzmessung) geplant wurde. Die im Mai 2024 in UKGM durchgeführte ICM ergab eine CFTR-Funktionsmessung im Grenzwertbereich. Die NPD-Messung war ebenfalls nicht eindeutig.

Die Patientin erfüllte so klinisch die Kriterien für eine Mukoviszidose, allerdings konnte der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung nicht eindeutig erbracht werden. Therapeutisch wurde eine Inhalationstherapie mit 3%-er NaCl-Lösung eingeleitet.

Unter Berücksichtigung des genetischen Befundes (2 CFTR-Varianten in trans, eine davon von unklarer Signifikanz) und der eindeutigen Klinik (Bronchiektasen, Pankreasinsuffizienz) sowie hohem Leidensdruck der Patientin aufgrund der Durchfälle begannen wir zusätzlich eine Therapie mit Kafrio mit bisher gutem Ansprechen. Wir werden die Patientin weiterhin regelmäßig über unsere Ambulanz betreuen und den klinischen Effekt der Therapie beobachten.

Schlussfolgerung: Der Fall unserer Patientin zeigt, dass die diagnostische Zuordnung von Kindern mit herausfordernd sein kann und eine präzise und konsequente Diagnostik erfordert.

PW1.8 - Ein vollständig glykosyliertes CFTR-C-Protein kann nach zweijähriger Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor-Therapie bei einigen Patienten ex vivo in Epithelzellen beobachtet werden

Frauke Stanke¹, Silke Hedtfeld¹, Stephanie Tamm¹, Rebecca Minso¹, Gesine Hansen¹, Tobias Welte², Felix C. Ringshausen², Anna-Maria Dittrich¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany, ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Hannover, Germany

Hintergrund: Defekte in der Expression, Reifung oder Funktion des epithelialen Membranglykoproteins CFTR sind ursächlich für die fortschreitende Lungenerkrankung Mukoviszidose und können mit molekularen Therapeutika korrigiert werden. Kürzlich haben wir die CFTR-Western-Immunblot-Analyse verwendet, um nach dreimonatiger Behandlung mit ELX/TEZ/IVA nur eine unreife CFTR-Proteinisoform in den Biomaterialien von Patienten nachzuweisen.

Methoden: Wir haben unseren Beobachtungszeitraum auf bis zu zwei Jahre ELX/TEZ/IVA-Behandlung in unserer Studie MODULATE-CF verlängert und einen PNGase-Verdau verwendet, um glykosylierte und andere CFTR-Isoformen zu identifizieren.

Ergebnisse: Die zuvor beobachtete unreife CFTR-Protein-Isoform erwies sich als PNGase-resistent und daher nicht glykosyliert. Allerdings wurde nach 2 Jahren ELX/TEZ/IVA-Behandlung in 5 von 10 Proben PNGase-sensitives und damit vollständig glykosyliertes CFTR-C als dominante CFTR-Isoform beobachtet. Die CFTR-Funktionsanalyse durch ICM bestätigte das Vorhandensein von Inh172-empfindlichen Strömen $> -8 \mu A$ für diese 5 von 10 CFTR-C-positiven Proben, während die Reaktionen auf Inh172 für die verbleibenden 5 von 10 Proben, die vornehmlich CFTR-nonGl trugen, $< -2 \mu A$ waren.

Schlussfolgerung: Signale aus rektalen Saugbiopsien von Mukoviszidosepatienten zeigen unterschiedliche CFTR-Protein-Isoformen, die mithilfe der PNGase-Behandlung unterschieden werden können. Vor Beginn der ELX/TEZ/IVA-Behandlung und kurz danach handelt es sich bei der Mehrzahl der CFTR-Isoformen um die PNGase-resistente, nicht glykosylierte Isoform CFTR-nonGl. Nach zweijähriger Behandlung wird jedoch bei einigen Patienten PNGase-empfindliches, vollständig glykosyliertes CFTR-C beobachtet.

Assoziationen mit ICM-Messungen zur funktionellen Beurteilung der CFTR-Korrektur legen nahe, dass das Expressionsniveau von CFTR-C, nicht jedoch von CFTR-nonGl, mit der CFTR-Funktion korreliert.

PW1.9 - Erfassen mehrerer Readout-Parameter aus einem Epithelzellverband bei der Verwendung von Air-Liquid-Interface-Kulturen für Forschungszwecke und die personalisierte Medizin der Mukoviszidose

Frauke Stanke¹, Longhua Feng¹, Mark Jaboreck², Christopher Lutsch¹, Nadine Alfeis¹, Silke Hedtfeld¹, Stephanie Tamm¹, Felix C. Ringshausen³, Ruth Olmer², Anna-Maria Dittrich¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany, ²Medizinische Hochschule Hannover, Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe, Hannover, Germany, ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Hannover, Germany

Hintergrund: In den letzten Jahren wurden vielfältige Protokolle für primäre Epithelzellverbände in Air-Liquid-Interface-Kulturen (ALI) etabliert. Kenntnisse über die morphologische Struktur des primären ALI-Epithels sind nötig, um die ohnehin in ALI-Kulturen typischerweise beobachtete große Heterogenität zu berücksichtigen, die durch unterschiedliche Behandlungsprotokolle, Probenahmeorte und spenderspezifische Variabilitäten noch verschärft wird. Die zelluläre Morphologie steht normalerweise nicht im Mittelpunkt der Studien, bei denen als Readout-Parameter funktionelle Eigenschaften, oder molekularbiologische Eigenschaften wie Transkript- oder Proteinmessungen im Vordergrund stehen. Daher schlagen wir ein strukturiertes Subsampling vor, um aus einem ALI-Insert sowohl funktionelle als auch molekularbiologische und histologische Parameter abzuleiten. Methoden: ALI-Inserts wurden zunächst funktionell im Hinblick auf ihre Zilienschlagfrequenz und nachfolgend in einer Ussingkammer hinsichtlich ihres Ionenkanalprofils untersucht. Ein Teil des Epithelzellverbandes wurde daraufhin auf dem Insert fixiert und für eine histologische Untersuchung eingebettet. Der verbleibende Teil des primären Epithels wurde in ein SDS-reiches Lysat überführt, aus dem RNA und Proteine gewonnen wurden. Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Wir zeigen Beispiele (a) für eine Fallkontrollstudie an ALI-Kulturen aus den oberen Atemwegen, bei denen im Kontext modifizierender Gene der Mukoviszidose mithilfe von Multiplex-qPCR an 90 Zielgenen der Transkriptionsfaktor EHF als durch IL17A differentiell reguliertes Transkript identifiziert werden konnte (b) für die zytokinvermittelte Regulation der CFTR-Proteinexpressionen in ALI-Kulturen in Abhängigkeit vom Kulturmedium (c) für die sequentielle Analyse von Zilienschlagfrequenz und Ionenkanalprofil an aus nasalen Epithelien gewonnenen ALI (d) für den Einfluss von ALI-Expansionskulturbedingungen auf histologische und funktionelle Readoutparameter.

Posterwalk 2: Fallvorstellungen

PW2.1 - Therapie einer jugendlichen CF-Patientin mit Dupilumab bei ausgeprägter Polyposis nasi

Deborah Adelsberger¹, Holger Köster¹, Till Beckmann²

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg AöR, Oldenburg, Germany, ²Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten und Plastische Operationen, Oldenburg, Germany

Hintergrund: Die Polyposis nasi mit chronischer Rhinosinusitis ist eine häufige Komplikation der Mukoviszidose. Oft ist neben der konservativen Lokalthherapie eine operative Vorgehensweise notwendig. Das Rezidivrisiko ist hoch. Eine weitere Option für Menschen mit Mukoviszidose (MmM), die aufgrund nicht passender Mutationen für eine Modulatortherapie nicht in Frage kommen, könnte z. B. eine Therapie mit dem IL4/IL-13-Rezeptorantagonisten Dupilumab sein. Diese ist aber bisher nur bei Erwachsenen zugelassen und es gibt keine Erfahrungen bei CF.

Fallbericht: Wir berichten über eine 14-jährige CF-Patientin (Homozygotie für W1098L). Bereits bei Diagnosestellung mit 6 Jahren zeigte sich eine Polyposis nasi mit deutlicher klinischer Symptomatik im Sinne einer dauerhaft verlegten Nasenatmung, fehlenden Riechvermögen und Kopfschmerzen. Im Alter von 7 Jahren erfolgte dann eine endoskopische Sinuschirurgie (ESS) aufgrund fehlender Besserung unter intensiver Lokalthherapie mit anfangs gutem

Therapieergebnis. 4 Jahre später zeigten sich allerdings erneut lumenverlegende nasale Polypen und eine deutlicher klinische Beeinträchtigung. Im Prick-Test bei V. a. allergische Mitursache zeigten sich verschiedene Sensibilisierungen ohne direktes klinisches Korrelat. Zusammen mit den Kollegen aus der HNO-Klinik wurde die Frage nach einer off-label-Therapie mit Dupilumab gestellt, die Kostenübernahme durch die Krankenkasse allerdings abgelehnt, sodass dann doch eine erneute ESS erfolgte. Bereits 6 Monate postoperativ waren die nasalen Polypen wieder massiv nachgewachsen und die klinische Situation präsentierte sich wie vor der Rezidiv-Operation. Der nochmalige Kostenübernahmeantrag für Dupilumab wurde nun positiv bescheinigt. Es wurden zunächst 4-wöchige Dosisintervalle gewählt. Darunter zeigte sich bereits eine deutliche Besserung, aber noch nachweisbaren Rest-Polypen. Nach Intensivierung auf 2-wöchentliche Gaben waren nach einem Jahr Therapie keine nasalen Polypen mehr nachweisbar. Die subjektive Lebensqualität hatte sich deutlich gebessert.

Schlussfolgerung: Eine Therapie der Polyposis nasi mit Dupilumab kann bei Mukoviszidose und bei Jugendlichen kann eine Option sein, wenn ein Rezidiv nach initialer Operation vorliegt und eine intensiver Lokaltherapie keine ausreichende Besserung erbracht hat. Möglicherweise mit besonders gutem Erfolg, wenn auch eine allergische Sensibilisierung vorliegt.

PW2.2 - Monitoring der Pankreasfunktion eines Säuglings mit 1,5 Jahren ETI Exposition in utero, über Muttermilch und oral

Dorothea Appelt¹, Teresa Fuchs¹, Johannes Eder², Anja Siedl², Katharina Niedermayr², Helmut Ellemunter³

¹Medizinische Universität Innsbruck, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Department Pädiatrie III, Cystische Fibrose Zentrum Innsbruck, Innsbruck, Austria, ²Tirol Kliniken, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Department Pädiatrie III, Cystische Fibrose Zentrum Innsbruck, Innsbruck, Austria, ³Medizinische Universität Innsbruck, Medical Research Affiliate, Innsbruck, Austria

Die Pankreasinsuffizienz ist weiterhin eine Hauptkomplikation der CF, die auch unter CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) - Modulatortherapie bei der überwiegenden Mehrheit der CF-Patienten mit einer Pankreasenzym-Ersatztherapie (PERT) behandelt werden muss.

Wir berichten über einen 1,5 Jahre alten männlichen Säugling mit CF, der bereits in utero, über Muttermilch und oral Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) erhalten hat. Das Neugeborenencreening mit immunreaktivem Trypsin und Pankreatitis-assoziiertem Protein war negativ. Eine verzögerte Mekoniumpassage oder klinische Anzeichen einer Pankreasinsuffizienz wie Fettstühle oder Bauchschmerzen bestanden nicht. Aufgrund der auffälligen Anamnese wurde ein Schweißtest und eine genetische Untersuchung durchgeführt, wobei sich Befunde passend zur CF zeigten (Chloridkonzentrationen > 60 mmol/l, Genetik F/MF). Zur genauen Überwachung der Pankreasfunktion wurden beginnend ab der ersten Lebenswoche wiederholte Analysen der fäkalen Elastase durchgeführt. Es bestand von Geburt an eine Pankreassuffizienz. Im Verlauf schwankten die fäkalen Elastase-Werte, wobei sie unter Ernährung mit Muttermilch nie nachhaltig unter 100 µg/g fielen. Mit zunehmender Beikost wurde im Alter von 8 Monaten bei niedriger fäkaler Elastase im Sinne einer Pankreasinsuffizienz eine PERT begonnen. Im Alter von 9 Monaten wurde schließlich gemeinsam mit den Eltern des Patienten entschieden, einen individuellen Heilversuch mit Kaftrio/Kalydeco® zu beginnen. Unter dieser Therapie wurden signifikant niedrigere Schweißchlorid-Konzentrationen gemessen (40 mmol/l und 44 mmol/l unter oraler Therapie im Vergleich zu 84, 79 und 88 mmol/l während Muttermilchernährung). 3 Wochen nach Beginn der oralen ETI-Therapie wurde die PERT nach einem anhaltenden Anstieg der fäkalen

Elastase auf >200µg/g bis heute abgesetzt.

Mit diesem Fallbericht möchten wir zeigen, dass eine kontinuierliche pre- und postnatale ETI-Exposition die Funktion der Bauchspeicheldrüse bei CF für mindestens 1,5 Jahre aufrechterhalten kann. Nebenwirkungen der Therapie, wie erhöhte Leberenzyme oder Katarakt, sind bisher nicht aufgetreten. Regelmäßige Messungen der fäkalen Elastase erwiesen sich als zuverlässig und effizient für die Überwachung der Wirkung von ETI auf die Pankreasfunktion.

PW2.3 - Bei Homozygotie für das komplexe Allel p.Leu467Phe-p.Phe508del kommt es zu vermindertem Ansprechen auf ETI in der nasalen Potentialdifferenzmessung (nPD)

Rebecca Dalferth¹, Frauke Stanke^{1,2}, Dominik Funken¹, Nadine Alfeis¹, Burkhard Tümmler^{1,2}, Anna-Maria Dittrich^{1,2}, Katharina Schütz^{1,2}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH), Hannover, Germany

Einleitung: In vitro Studien zeigen, dass Homozygotie für das komplexe Allel p.Leu467Phe-p.Phe508del (L467F-F508del) mit einem ausbleibenden ETI-Therapieerfolg assoziiert ist. Die funktionelle CFTR Antwort ex vivo ist bei homozygoten Trägern dieser Mutationen bisher nicht untersucht.

Methodik: Wir zeigen die Ergebnisse von nasaler Potentialdifferenzmessung (nPD) von zwei Kindern mit CF vor und unter ETI Therapie mit homozygotem Nachweis von L467F-F508del und klinisch eingeschränktem Ansprechen auf ETI.

Resultat: Ein 7-jähriger Junge und ein 12-jähriges Mädchen (Cousin und Cousine, beide F508del homozygot) werden im 1. und 3. Lebensjahr mit CF diagnostiziert. Beide Kinder erhalten im Verlauf den Modulator Lumacaftor/Ivacaftor. Hierunter zeigt sich kein Abfall im Schweißchlorid bei beiden Kindern bei stabiler Lungenfunktion und BMI. Aufgrund hoher Anzahl pulmonaler Exazerbationen und unterdurchschnittlicher Lungenfunktion erfolgt bei dem Mädchen im Alter von 11 Jahren die Umstellung auf ETI. Nachfolgend kommt es zu einer Stabilisierung der Lungenfunktion mit ausbleibenden Exazerbationen. 10 Monate nach Beginn zeigt sich auch nach wiederholter Patientenschulung ein Abfall von lediglich 18mmol/l des Schweißchlorids auf 85mmol/l. Ein Jahr nach ETI Beginn kommt es erneut zu einer rasch progredienten Lungenfunktionsverschlechterung, welche sich trotz intensivierter Therapien nur langsam bessert (ppFEV1 minimal 46%). Bei dem Jungen erfolgt im Alter von 6 Jahren die Umstellung von Lumacaftor/Ivacaftor auf ETI. Es zeigt sich ein Abfall des Schweißchlorids um lediglich 15 mmol/l auf 93mmol/l und wenig Anhalt für eine klinische Verbesserung mit persistierend produktivem Husten. Bei Nachweis von L467F homozygot erfolgt bei beiden Kindern die funktionelle Untersuchung des CFTR im respiratorischen Epithel mittels nPD mit und ohne ETI Therapie. Diese zeigen ähnlich wie die Schweißtestuntersuchungen ein deutlich unterdurchschnittliches Ansprechen auf ETI. **Zusammenfassung:** Bei Vorliegen von L467F-F508del homozygot ist auch in der nPD allenfalls ein reduziertes Ansprechen auf eine Therapie mit ETI zu sehen.

PW2.4 - Migration aus medizinischen Gründen – die ungleiche Verfügbarkeit von CFTR Modulatoren vergrößert die Ausmaße der länderspezifischen CF Therapien

Rebecca Dalferth¹, Burak Uslu², Anna-Maria Dittrich^{1,3}, Jutta Hammermann², Katharina Schütz^{1,3}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany, ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, UniversitätsMukoviszidoseCentrum „Christiane Herzog“, Dresden, Germany, ³Deutsches

Einleitung: Hocheffektive Modulatoren führen zur Verbesserung von Ernährungsstatus und pulmonaler Erkrankung auch bei fortgeschrittener CF Erkrankung. Die ungleiche Verfügbarkeit sowie hohe Kosten von hocheffektiven Modulatoren sind ein zunehmender Grund für Familien mit an CF erkrankten Kindern, aus Ländern, in denen keine Modulatoren erhältlich sind oder keine Kostenübernahme erfolgt, in Hocheinkommensländer wie Deutschland zu emigrieren.

Methodik: Wir berichten über 3 Fälle von medizinischer Migration und deren Herausforderungen für die Familien sowie für das medizinische Personal.

Resultat: Wir berichten über die Hindernisse drei nach Deutschland migrierter Familien zur verbesserten CF Therapie mittels Modulatoren sowie die Herausforderungen für die behandelnden Ärzt:Innen. Die Familien stammen aus der Türkei, dem Kosovo und Albanien. Die Kinder mit CF waren jeweils rudimentär mit CF Therapie im Heimatland behandelt und wiesen bei Ankunft in Deutschland eine im altersvergleich fortgeschrittene Erkrankung auf. Durch die Behandlung mit ETI wurden ppFEV1 Verbesserungen bis zu 34% sowie Zunahmen von BMI und Lebensqualität berichtet. Alle drei Familien besitzen den Status der Duldung und haben Erfahrungen mit akuter Abschiebung inklusive Entzug der Medikation gemacht. Ihr Verbleib in Deutschland konnte nur durch den hohen Einsatz der behandelnden Ärzt:Innen sichergestellt werden.

Im Falle einer Abschiebung von Jugendlichen und ihrer Familie werden im Rahmen des Abschiebeprozesses sämtliche Medikamente entwendet. Dies kann für die Patient:Innen mit z.B. einem Diabetes mellitus fatal enden und eine kurz- oder mittelfristige Verschlechterung des pulmonalen und gastrointestinalen Zustandes sowie eine deutliche Reduktion der Lebenserwartung zur Folge haben.

Zusammenfassung: Medizinische Flucht ist eine große Herausforderung für die Patient:Innen und deren Familien aufgrund ungewissem Aufenthaltsstatus über Jahre und Angst vor Abschiebung, aber auch für medizinisches Personal aufgrund vorliegender Sprachbarrieren und des zusätzlichen Aufwandes für Anträge von Kostenerstattungen (z.B. Sozialamt). Die präsentierten Fälle zeigen das Problem der medizinischen Benachteiligung von Mittel- bis Niedrigeinkommensländer für Menschen mit CF auf. Der weltweite Zugang zu hocheffektiven Modulatoren inklusive der dafür notwendigen Kostenanpassung sollten Fokus aktueller Forderungen sein.

PW2.5 - Falsch negatives Neugeborenen-Screening unter CFTR-Modulatoren

Julian Pott¹, Hans Klose¹, Anna Nolde¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Pneumologie, Hamburg, Germany

Wir berichten über eine 25-jährige Mukoviszidosepatientin mit heterozygotem Mutationsstatus (F508del und 1898+3A>G). Die etablierten Inhalations-, Atem- und Physiotherapien werden nicht regelmäßig durchgeführt. Es besteht eine eingeschränkte gemischt obstruktive-restriktive Ventilationsstörung (FEV₁ 1,1l, 38% vom Soll) eine pulmonale Kachexie und deutliche Bronchiektasen mit häufigen Exazerbationen. Es besteht ein ausgeprägter Kinderwunsch, welcher nicht verwirklicht werden kann. Nach Einführung und Einnahme von Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor (ETI) verbessert sich die Lebensqualität und die Lungenfunktion deutlich (FEV₁ 0,88l, 60% vom Soll). Nach sechs Monaten Therapie wird die Patientin schwanger, eine genetische Testung des Kindesvaters wird abgelehnt. Unter enger Absprache mit der Patientin wird die ETI-Therapie fortgeführt. Die Entbindung gestaltet sich komplikationslos und das Neugeborenen-Screening ergibt kein Hinweis auf eine Mukoviszidose. Das Kind entwickelt sich normal bis die Patientin nach vier Wochen abstillt.

Anschließend zeigt das Kind eine deutliche gesundheitliche Verschlechterung mit Husten und letztendlich der Notwendigkeit einer stationären Behandlung. In der genetischen Testung wird die Diagnose einer Mukoviszidose gestellt und ein Therapieplan entwickelt, worunter eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes erreicht werden kann.

Im Tiermodell konnte bereits gezeigt werden, dass ETI schnell die Plazenta überwindet und in den fetalen Kreislauf eintritt. Außerdem konnte in einer kleinen Fallserie der Wirkstoff im Nabelschnurblut und im Blut eines Neugeborenen nachgewiesen werden. In einem Fallbericht konnte zudem bei einer stillenden Mutter das Medikament in der Muttermilch und im Kind nachgewiesen werden. In weiteren Fallberichten zeigten zwei Kinder nach der Geburt normale Vas deferens unter CFTR-Modulatortherapie der Mutter und in einem anderen Fall eine normale Pankreasfunktion und ein negatives Neugeborenen-Screening.

Der oben genannte Fallbericht zeigt auf, dass das routinemäßige Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose, bei einer Fortführung der Ionenkanalmodulatorischen Therapie der Mutter, nicht zuverlässig ist und falsch negativ ausfallen kann, was zum gesundheitlichen Nachteil des Kindes führen kann. Hierrüber sollten die Patientinnen und die entbindenden Kliniken sorgfältig aufgeklärt werden. Zum sicheren Ausschluss einer Erkrankung sollte eine genetische Testung des Vaters oder des Neugeborenen erfolgen.

PW2.6 - Schwere postpartale cholestatische Hepatopathie nach Mekoniumileus

Samra Roth¹, Andrea Schweiger-Kabesch¹, Alexander Kiefer¹

¹Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO) der Universität Regensburg, an der Klinik St. Hedwig des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Regensburg, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Regensburg, Germany

Einleitung: Neonatale Cholestasen sind eine eher seltene Manifestation bei Mukoviszidose (CF), allerdings treten auch schwere Verläufe auf, sodass CF eine wichtige Differentialdiagnose darstellt.

Fallbericht: Wir berichten über einen Jungen der uns im Alter von 7 Tagen aus einer externen Klinik zuverlegt wurde. Die Geburt erfolgte per Notsectio in Intubationsnarkose bei pathologischem CTG. Im Alter von 5 Tagen Anlage eines Ileostomas bei Mekoniumileus. Postoperativ kam es zu einem deutlichen Anstieg des Bilirubins (gesamt max. 35 mg/dl, direkt max. 22,9 mg/dl). Daher erfolgte die Verlegung in unsere Klinik zur weiteren Diagnostik und Therapie.

Im Verlauf kam es zu einem weiteren Anstieg des direkten Bilirubins bis maximal 40 mg/dl (gesamtes Bilirubin max. 46 mg/dl). Die Lebersynthese, gemessen an Cholinesterase, Albumin und Quick war leicht eingeschränkt. Das Ammoniak als Ausdruck der Entgiftungsfunktion der Leber war initial erhöht und unter Aminosäurensubstitution im Verlauf stetig fallend. Die Cholestaseparameter, gemessen an Gamma-GT, Cholesterin und alkalischer Phosphatase waren initial normwertig, ebenso die Parameter einer hepatozellulären Schädigung (GOT/GPT/GLDH). Im Verlauf zeigte sich das Bilirubin deutlich rückläufig und blieb bei 5-7 mg/dl stabil, jedoch stiegen sekundär die Transaminasen und GLDH als Ausdruck eines Leberzellschadens an, das Stoma förderte zunächst acholischen Stuhl, der Urin zeigte eine braun-gelbe Farbe. Beides besserte sich im Verlauf.

Beim Bruder besteht eine Mukoviszidose, eine Pränataldiagnostik wurde von den Eltern nicht gewünscht. Molekulargenetisch konnte F508del homozygot nachgewiesen werden, es zeigte sich außerdem eine Pankreasinsuffizienz. In der weiteren ausführlichen laborchemischen Diagnostik zeigte sich, ebenso wie in der ERCP und der Leberbiopsie, kein Hinweis auf eine weitere zugrundeliegende Pathologie.

Im weiteren Verlauf kam es zu einer Normalisierung aller Werte. Auch jetzt, im Alter von 1,5 Jahren, zeigt sich unter Ursodeoxycholsäure eine anhaltend stabile Leberfunktion.

Schlussfolgerung: Unser Fall zeigt, dass im Rahmen der Mukoviszidose auch schwere

neonatale Cholestasen auftreten können. Wir gehen davon aus, dass in diesem Fall die Kombination mit dem operationsbedürftigen Mekoniumileus und dem komplizierten postpartalen Verlauf zu einer Verstärkung der Beschwerden geführt hat.

PW2.7 - Idiopathische Lungenfibrose bei CF

Till Othmer¹, **Zulfiya Syunyaeva**¹, Jobst Röhmle^{1,2,3}, Bettina Temmesfeld-Wollbrück⁴, Marcus Mall^{1,2,3}, Stephanie Thee^{1,3}, Mirjam Stahl^{1,2,3}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie, Intensivmedizin, Sektion Mukoviszidose, Berlin, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Assoziierter Partnerstandort Berlin, Berlin, Germany, ³Berlin Institute of Health (BIH), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Intensivmedizin, Berlin, Germany

Wir beschreiben den Fall eines erwachsenen männlichen CF-Betroffenen *1953, Genotyp F508del/L206W, Schweißtest 74 mmol/l, mit exokriner Pankreasinsuffizienz. Die Diagnose der Mukoviszidose wurde 2019 im Alter von 66 Jahren gestellt. Zuvor war der Patient bei Nachweis von Bronchiektasen und rezidivierenden Exazerbationen bereits in pneumologischer Behandlung. Bei Nachweis von nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) erfolgte 2018-2019 eine NTM-Therapie. Berufsbedingt war der Patient Holzstaub und Dämpfen ausgesetzt gewesen, Z.n. 35 pack years. Der Vater des Patienten sei im Alter von 63 Jahren an einer Lungenerkrankung verstorben.

Nach Abschluss der NTM-Therapie wurde die Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) mit guter Verträglichkeit eingeleitet (09/21). Unter der Therapie zeigten sich eine Reduktion des Sputums, des Hustens und der Exazerbationen. Der Schweißtest lag bei 18 mmol/l unter ETI. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein zunehmender Abfall der Lungenfunktion mit restriktivem Muster (Vitalkapazität 09/21: 89%, 08/22: 76%, 02/23: 62%, 06/23: 58%, 10/23: 41%). Klinisch bestanden mehr Husten und eine langsam zunehmende Belastungsdyspnoe. In der Schnittbildgebung zeigten sich neben CF-typischen Veränderungen auch basal betonte subpleurale fibrotische Veränderungen. In der bronchoalveolären Lavage ließ sich eine Neutrophilie mit 54% (Normwert <3%) nachweisen. Klinisch, anamnestisch und laborchemisch bestanden keine Hinweise auf eine Grunderkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis oder eine Hypersensitivitätspneumonie. Nach Vorstellung im ILD-Board wurde die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF) gestellt und eine antifibrotische Therapie eingeleitet (07/23). Auf Grund gastrointestinaler Nebenwirkungen musste die Therapie reduziert und im kurzfristigen Verlauf entsprechend dem ausdrücklichen Patientenwunsch abgesetzt werden. Bei fortschreitenden Atembeschwerden wurde eine Langzeitsauerstofftherapie und der Kontakt zur Palliativmedizin hergestellt. 03/2024 kam es zu einer pulmonalen Exazerbation mit letalem Ausgang auf der Palliativstation.

Dieser Fall beschreibt das Auftreten einer idiopathischen Lungenfibrose bei einem erwachsenen CF-Betroffenen und verdeutlicht die Breite möglicher Komorbiditäten der älter werdenden CF-Betroffenen. Bei Auftreten von neuen oder atypischen Symptomen sollte eine tiefergehende Abklärung erfolgen.

PW2.8 - Isolierte Herztransplantation bei einem Menschen mit Mukoviszidose

Julia Westhoff¹, Sandra Barth¹, Azadeh Bagheri-Potthoff¹, Susanne Skrzypek², Lutz Nährlich¹

¹Justus-Liebig-Universität Giessen, Abteilung für Allgemeinpädiatrie, Pädiatrische Pneumologie, Gießen, Germany, ²Justus-Liebig-Universität Giessen, Abteilung für Kinderkardiologie, Gießen, Germany

Der Zystische Fibrose Transmembran Regulator (CFTR) wird neben den Atemwegen und dem Gastrointestinaltrakt auch in Herzmuskel- und Endothelzellen exprimiert. Deshalb können bei Menschen mit Mukoviszidose (pwCF) kardiovaskuläre Erkrankungen, wie linksventrikuläres Remodelling und erhöhte Steifigkeit der Arterien bereits im Kindesalter auftreten. Wir präsentieren den Fall eines inzwischen erwachsenen pwCF (F508del/CFTRdele2,3(21kb)), der mit 12 Jahren wegen einer dilatativen Kardiomyopathie bei isoliertem Linksherzversagen mit massiv dilatiertem linkem Ventrikel isoliert herztransplantiert wurde. In seinem explantierten Herzen wurde eine myokardiale Fibrose diagnostiziert, ein Befund der bei jungen Kindern mit Mukoviszidose, die an einem Herzstillstand starben, beschrieben wurde (Hide DW, et al., Cystic fibrosis and myocardial fibrosis. Arch Dis Child 1977). Wenige Jahre nach der Herztransplantation hatte unser Patient pulmonale Infektionen, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion führten und eine hohe Belastung durch Therapien, einschließlich ihrer Nebenwirkungen, verursachten. Die hochwirksame CFTR-Modulatoren-Therapie (HEMT) mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) wurde unter engmaschiger Überwachung der Immunsuppressiva-Spiegel begonnen und gut vertragen. Hierunter verbesserte sich die Lungenfunktion von 33% auf 48% FEV1 und es traten weniger pulmonale Exazerbationen auf. Bis heute sind keine Berichte über isolierte Herztransplantation bei pwCF veröffentlicht worden. Linksventrikuläre Dysfunktion und myokardiale Fibrose sind sehr seltene Komplikationen der Mukoviszidose. Bisher gibt es keine Empfehlungen zu kardialen Routine-Untersuchungen in der Kindheit und auch Autopsien werden nicht regelhaft durchgeführt. Deshalb wird eventuell eine frühe kardiale Beteiligung unterschätzt. Wie im beschriebenen Fall kann auch eine isolierte Herztransplantation für Patienten mit schwerer kardialer Beteiligung bei Mukoviszidose eine praktikable Option sein. Nach Transplantation solider Organe sind Patienten bei Zulassungsstudien zu CFTR-Modulatoren-Therapie ausgeschlossen, jedoch wurden Wirksamkeit und Sicherheit von ETI bei dieser Gruppe in Fallserien beschrieben. Während der Eindosierung sind aufgrund von Wechselwirkungen die Immunsuppressiva-Spiegel engmaschig zu überwachen. In dem präsentierten Fall führte die HEMT zu einer Zunahme der FEV1 um 15%, welche sich auch 3 Jahre nach Beginn dieser Therapie noch auf diesem Plateau befindet.

Posterwalk 3: Mikrobiologie

PW3.1 - Synergistische Effekte von Superoxid-Dismutasen in der Koexistenz von *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose

Katharina Trierweiler¹, Jenny Tuyet-Nhung Truong¹, Barbara C. Kahl¹, **Felix Dach**^{1,2}

¹Universität Münster, Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Germany, ²Universität Münster, Medizinische Fakultät, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie, Münster, Germany

In den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose (MmCF) sind zahlreiche Pathogene nachweisbar, wobei *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* auch im Zeitalter der hocheffizienten Modulatortherapie an erster und zweiter Stelle stehen. Diese beiden Pathogene können bei vielen MmCF trotz therapeutischer Interventionen und der Immunabwehr über Jahrzehnte koexistieren. Verschiedene synergistische und konkurrierende Mechanismen zwischen *S. aureus* und *P. aeruginosa* wurden bereits identifiziert.

Neutrophile Granulozyten, die durch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) maßgeblich an der Erregerabwehr beteiligt sind, spielen eine zentrale Rolle in der

Immunabwehr in den Atemwegen von MmCF. Superoxid-Dismutasen (SODs) sind entscheidend für die Entgiftung von ROS. *S. aureus* besitzt zwei Superoxid-Dismutasen, SodA und SodM. Vorherige Arbeiten unserer Gruppe (Treffon et al. 2018) zeigten Veränderungen in der Expression von SODs in CF-adaptierten *S. aureus*-Stämmen als möglichen Adaptationsmechanismus an den kontinuierlichen Selektionsdruck des Immunsystems.

Wir stellen die Hypothese auf, dass auch andere koinfizierende Pathogene von den SODs von *S. aureus* profitieren. Erste Ergebnisse aus in-vitro Kokulturen von *S. aureus* und *P. aeruginosa* unter oxidativem Stress sowie der Verwendung gezielter *S. aureus*-Mutanten bestätigen diese Hypothese. *P. aeruginosa* zeigt im Beisein von *S. aureus* und bei intakter Expression der SODs ein deutlich robusteres Überleben und Wachstum im Vergleich zur Kokultivierung mit *sod*-defizienten *S. aureus*-Varianten.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sollen weiterführende Experimente die protektive Rolle der *S. aureus*-SODs für *P. aeruginosa* in der Interaktion mit dem Immunsystem, insbesondere mit neutrophilen Granulozyten, nachweisen. Klinische, CF-adaptierte Stämme mit unterschiedlicher SOD-Expression dienen hierbei als Kontrollen.

Multipathogene Infektionen sind komplex, schwierig zu therapieren und nur unvollständig verstanden. Unsere Forschung zielt darauf ab, weiterführende Erkenntnisse über die Interaktionsmechanismen relevanter CF-Pathogene zu generieren. Ein besseres Verständnis dieser interbakteriellen Mechanismen könnte zur Entwicklung innovativer Behandlungsstrategien führen, welche die schädlichen Wechselwirkungen zwischen dominanten CF-Pathogenen stören.

PW3.2 - Analyse der Atemwegsbesiedelung unter Therapie mit der CFTR-Modulator Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Menschen mit Mukoviszidose

Simon Rostan¹, Doris Gülke¹, Monika Toth¹, Sebastian Bode¹, **Dorit Fabricius**¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany

Hintergrund: Seit 2020 ist die hocheffektive CFTR-Modulatortherapie ETI (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) für Menschen mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) mit F508del-Mutation zugelassen. Menschen mit CF weisen häufig eine Besiedelung der (oberen) Atemwege mit *Staphylokokkus aureus* (SA) und *Pseudomonas aeruginosa* (PA) auf. Bisher liegen kaum Langzeit-Daten zur Beeinflussung der Atemwegsbesiedelung unter der Therapie mit ETI vor.

Methoden: Die ETI-Auswirkungen auf CF-assozierte Parameter wurden retrospektiv aus Patientenakten des Universitätsklinikums Ulm analysiert. Ausgewertet wurden 64 Menschen mit CF, Alter 7 - 61 Jahre, welche seit mindestens 12 Monaten ETI erhielten. Der Beobachtungszeitraum umfasste patientenspezifisch 48 Monate und richtete sich nach dem Startzeitpunkt der ETI-Therapie (-12 Monate bis max. +36 Monate). Analysiert wurden die mikrobiologischen Befunde, sowie die in der CF-Ambulanz erhobenen klinischen Parameter Schweißchlorid, BMI, Pankreassuffizienz/-insuffizienz, Entzündungsparameter. Von der Studie ausgeschlossen wurden Menschen mit CF mit einer Non-F508del-Mutation, sowie bei einem Zustand nach Lungentransplantation.

Ergebnisse: Die semiquantitative Auswertung der Atemwegsbesiedelung zeigte einen Zuwachs der nicht mit PA besiedelten Menschen mit CF von 58% auf 73%, bei SA stieg der Anteil der Nichtbesiedelten von 32% auf 58%. Bei beiden Keimen war in den starken Besiedlungsformen (massenhaft) ein deutlicher Rückgang hin zu geringeren Keimzahlen zu erkennen, PA 19% auf 3%; SA 14% auf 0%. In der differenzierten Auswertung mit der Einteilung in intermittierende und chronische Besiedelung war die Abnahme der chronischen Besiedelung von 45% auf 9% bei SA ausgeprägter als bei PA, von 25% auf 18%. Die

Lungenfunktion wies im Beobachtungszeitraum eine signifikante Verbesserung, mit Steigerung der medianen FEV1 von 74% auf 84%, der medianen MEF50 von 51% auf 76%, sowie einer Verringerung medianen des Rtot von 126% auf 105%, auf. Die erhobenen Entzündungsparameter zeigten eine abnehmende Tendenz infolge der CFTR-Modulatortherapie ETI, der Median CRP hat sich von 1,65mg/L auf etwa 0,6mg/L reduziert. Diskussion & Schlussfolgerung: Die Behandlung von Menschen mit CF mit ETI stellt eine effektive Option dar, um die Atemwegsbesiedelung sowie klinische Parameter wie die Lungenfunktion zu verbessern. Weiterführende Analysen zu den Entwicklungen in der Gruppe, der unter 7-jährigen Kinder sollten folgen.

PW3.3 - Auswirkungen von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf das nasale mikrobielle Metagenom bei Patienten mit Mukoviszidose

Tom Lennart Hertrampf¹, Simon Genovese², Marie Dorda², Ilona Rosenboom², Sophia Pallenberg^{1,3}, Matthias Steglich², Burkhard Tümmler^{1,3}, Lutz Wiehlmann², Anna-Maria Dittrich^{1,3}

¹Department for Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover Medical School (MHH), Hannover, Germany, ²Research Core Unit Genomics (RCUG), Hannover Medical School (MHH), Hannover, Germany, ³Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH), German Center for Lung Research (DZL), Hannover Medical School (MHH), Hannover, Germany

Hintergrund: Die Einführung der mutationsspezifischen CFTR-Modulatortherapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) in die klinische Praxis hat die Lungenfunktion und Lebensqualität von Patienten mit cystischer Fibrose (CF) nachhaltig verbessert [1-6].

Bisherige Studien haben gezeigt, dass ETI die mikrobielle Zusammensetzung von Rachenabstrichen und Sputumproben signifikant verändern kann [7]. Allerdings ist wenig darüber bekannt, wie ETI das nasale mikrobielle Metagenom beeinflusst.

Methoden: In dieser prospektiven Studie wurde die Auswirkung einer 15-wöchigen Behandlung mit ETI auf das nasale Mikrobiom bei Patienten mit CF im Alter von 12+ Jahren mittels Whole-Genome-Shotgun-Sequencing (WGS) der DNA untersucht, die aus 25 gepaarten Nasallavagen isoliert wurde. Metagenomische Sequenzen wurden mit der KrakenUniq- und der Wochenende-Pipeline prozessiert.

Ergebnisse: Unsere Analysen zeigten zwei dominante Bakterienarten in den Nasenspülungen von Patienten mit CF, Staphylococcus epidermidis und Cutibacterium acnes, typische Hautkolonisatoren. Während die relative Häufigkeit von Staphylococcus epidermidis unverändert blieb, nahm die relative Häufigkeit von Cutibacterium acnes signifikant unter ETI-Therapie zu. Zudem blieben jene Arten, die ein gesundes nasales Mikrobiom repräsentieren, in ihrer Häufigkeit durch ETI unverändert. Die PCA bestätigte, dass sie die Hauptkomponente des nasalen Mikrobioms bei Patienten mit CF darstellen, während CF-typische Krankheitserreger eine untergeordnete Rolle im nasalen Mikrobiom spielen. Es wurden jedoch signifikante Abnahmen der relativen Häufigkeit von Pseudomonas aeruginosa und in geringerem Maße von Haemophilus influenzae beobachtet. ETI führte zu keiner Veränderung der α -Diversität. Interessanterweise nahm die gesamte Bakterienlast nach der Einführung von ETI signifikant zu.

Schlussfolgerung: Die Behandlung mit ETI verändert weder die dominierende Position von Hautkommensalen als mikrobielle Hauptresidenten der Nase noch die Vertreter eines gesunden nasalen Mikrobioms in Patienten mit CF, führt jedoch zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit von Pseudomonas aeruginosa und in geringerem Maße von Haemophilus influenzae.

[1] Barry et al., 2021; [2] Bell et al., 2020; [3] Heijerman et al., 2019; [4] Middleton et al., 2019; [5] Sutharsan et al., 2022; [6] Zemanick et al., 2021; [7] Pallenberg et al., 2022

PW3.4 - Molekulare Epidemiologie und Resistenzverhalten von *Burkholderia cepacia*-Isolaten bei Mukoviszidose

Tobias Burbach¹, Klara Brößner¹, Silke Besier^{1,2}, Annette Schröder^{1,2}, Sören Schubert³, Holger Scholz⁴, **Michael Hogardt**^{1,2}

¹Universitätsmedizin Frankfurt, Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt, Germany, ²Konsiliarlabor für Mukoviszidose Bakteriologie, Frankfurt, Germany, ³Max von Pettenkofer Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, München, Germany, ⁴Robert Koch Institut, Berlin, Germany

Eine chronische Infektion mit dem *Burkholderia cepacia*-Komplex (BCK) ist bei Personen mit Mukoviszidose (PmCF) mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Eine BCK-Lungeninfektion korreliert oft mit einem schlechteren klinischen Verlauf, einem progredienten Verlust der Lungenfunktion und einer reduzierten Lebenserwartung. Selten kann auch eine nekrotisierende und schwer verlaufende Pneumonie (sog. „Cepacia-Syndrom“) entstehen. Der BCK umfasst insgesamt über 20 Spezies, wobei *B. multivorans* und *B. cenocepacia* typischerweise am häufigsten vorkommen. Nach Lungentransplantation können v.a. *B. gladioli* und *B. cenocepacia* zu schweren Infektionen führen. Die antiinfektive Behandlung ist aufgrund der Multiresistenz der Erreger eine Herausforderung, zudem weder für die Eradikationstherapie noch für die Antibiotikabehandlung von Exazerbationen oder einer chronischen BCC-Lungeninfektion anerkannte therapeutische Richtlinien existieren. Ziel dieser Untersuchung war es, das Resistenzmuster von BCK CF-Isolaten gegenüber neuen therapeutischen Optionen wie Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam und Cefiderocol zu ermitteln. Darüber hinaus wurde mittels Gesamtgenomsequenzierung die molekulare Epidemiologie (z.B. Speziesverteilung, MLST-Typisierung) der verfügbaren BCC-Isolate (n=100) untersucht auch um potenzielle (nosokomiale) Übertragungsereignisse aufzudecken. Insgesamt wurden 9 verschiedene Spezies nachgewiesen: *B. cenocepacia* (n=39), *B. multivorans* (n=35), *B. ambifaria* (n=1), *B. cepacia* (n=4), *B. contaminans* (n=4), *B. diffusa* (n=1), *B. stabilis* (n=8), *B. vietnamiensis* (n=6), *B. arboris* (n=2), darunter 75 verschiedene MLST-Typen (17 MLST-Typen wurden mehr als einmal nachgewiesen). Die Genomsequenzdaten werden weiter ausgewertet. Die Empfindlichkeitsraten für Ceftazidim/Avibactam (CZA), Ceftolozan/Tazobactam (CTB) und Cefiderocol (FDC) waren wie folgt: CTB (74 %) < FDC (91 %) < und CZA (92 %), sodass alle drei Wirkstoffe mögliche therapeutische Alternativen darstellen.

PW3.6 - Östradiol-induzierte Expressionsveränderung von *Pseudomonas aeruginosa* CF-Isolat Biofilmen

Jiwar Al-Zawity¹, Janne Gesine Thöming², Matthias Preuße³, Susanne Häußler^{4,2,3}, **Mareike Müller**¹

¹Department Chemie und Biologie, Physikalische Chemie I & Forschungszentrum der Mikro- und Nanochemie und (Bio-) Technologie (Cμ), Siegen, Germany, ²Copenhagen University Hospital-Rigshospitalet, Department of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark, ³Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Germany, ⁴TWINCORE, Institut für molekular Bakteriologie, Hannover, Germany

Die klinische Beobachtung, dass es zu einer früheren chronischen Besiedlung durch *Pseudomonas aeruginosa* bei Frauen mit CF kommt, und die durchschnittliche Lebenserwartung von Frauen mit CF im Vergleich zu Männern niedriger ist, wird als "CF-Gender Gap" bezeichnet. Frühere Studien deuten auf eine Korrelation zwischen Lungenexazerbationen und 17β-Estradiol (E₂)-Blutserumkonzentration hin, die insbesondere während der Ovaluation beobachtet wurde.

Das Ziel dieser Studie war es, solche biologischen Prozesse zu identifizieren, die in *P. aeruginosa* E₂ abhängig reguliert sind und auf mögliche mikrobiologische Ursachen für die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei CF hinweisen.

In einem standardisierten *in vitro* Biofilmmodell wurden CF-*P. aeruginosa*-Isolate unter Behandlung mit 10 nM E₂ zu Biofilmen kultiviert. Das Transkriptom und Proteom der resultierenden Biofilme wurde in Abhängigkeit von der E₂ Behandlung vergleichend mittels Hochdurchsatzverfahren wie RNA-Sequenzierung und Flüssigchromatographie/Massenspektrometrie untersucht.

Auf Basis einer funktionellen Anreicherungsanalyse und der Analyse von Genen, die bei mindestens 4 von 7 untersuchten CF-*P. aeruginosa*-Isolaten E₂-abhängig reguliert waren, wurden der Metabolismus aromatischer Verbindungen, die Alginatbiosynthese, die Typ-III und Typ-VI-Sekretionssysteme sowie die Regulation des Phosphonat-/Phosphathaushalt als E₂-regulierte biologische Prozesse identifiziert. Die Proteomanalyse resultierte in einer Anreicherung zahlreicher Proteine unter E₂ Behandlung, zu denen unter anderem solche Proteine zählten, die in der Redoxhomöostase, der Biofilmbildung und den Sekretionssystemen eine Rolle spielen. Zudem konnte eine E₂-abhängige Regulation der Alginatkonzentration in CF-*P. aeruginosa*-Biofilmen mittels Uronsäure/Carbazol-Assays nachgewiesen werden.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass E₂ einen Einfluss auf einige biologische Prozesse hat, die für die Persistenz und Pathogenität von *P. aeruginosa* relevant sind. Die neuen Erkenntnisse könnten den Weg für innovative Ansätze in der personalisierten CF-Medizin ebnen, wobei der zugrundeliegende Hormonstatus sowie mögliche hormonelle Behandlungsoptionen berücksichtigt werden, was insbesondere während Schwangerschaft sowie der Menopause von Bedeutung ist.

PW3.7 - Auftreten von mukoidem *Staphylococcus argenteus* neben *Staphylococcus aureus* in den Atemwegen eines Menschen mit Mukoviszidose

Christine H. Rumpf¹, Bianca Schwartbeck¹, Maike Sanders¹, Hauke Tönnies², Robert J. Hait¹, Susanne Deiwick¹, Helge Hebestreit³, Barbara C. Kahl¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany,

²Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany, ³Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany

Staphylococcus argenteus ist eine neue Spezies koagulase-positiver Staphylokokken, die *Staphylococcus aureus* phänotypisch sehr ähnlich ist. Des Weiteren macht die enge genetische Verwandtschaft mit *S. aureus* eine Differenzierung schwierig. Die Beteiligung von *S. argenteus* an chronischen/persistierenden Infektionen, einschließlich der Lungen, wurde bislang nur in wenigen Veröffentlichungen thematisiert. In einer multizentrischen Studie zur Prävalenz und Auswirkung von mukoiden *S. aureus* in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose, konnten wir bei einem Individuum neben *S. aureus* auch mukoide und nicht-mukoide *S. argenteus* nachweisen. Interessanterweise wurde *S. aureus* im nachfolgenden Ambulanzbesuch bereits durch einen mukoiden *S. argenteus* verdrängt. Nach Behandlung mit Cefuroxim konnte der mukoiden *S. argenteus* bei drei weiteren Ambulanzbesuchen nicht mehr nachgewiesen werden.

In unserem zentralen Studienlabor in Münster wurden Rachenabstriche eines Menschen mit Mukoviszidose untersucht, die bei fünf Ambulanzbesuchen im Abstand von drei Monaten entnommen wurden. Aus jeder Probe wurden 10 Staphylokokkenisolate mittels MALDI-TOF MS und Ganzgenomsequenzierung identifiziert und phänotypisch charakterisiert. Die Biofilmbildung wurde in Mikrotiterplatten untersucht. Das Wachstumsverhalten wurde *in vitro* verglichen und eine *in vivo* Situation simuliert.

Die Isolate jeder Spezies gehörten jeweils dem gleichen *spa*-Typ an. Die enge Verwandtschaft innerhalb der Isolate einer Spezies und große Unterschiede zwischen den beiden Speziesgruppen wurden mittels cgMLST bestätigt. Mit dem mukoiden Phänotyp von *S. argenteus* wurde eine übermäßige Biofilmbildung und eine Mutation im Repressor des *intercellular adhesin* (*ica*) Operon aufgefunden, welches für die Ausprägung der Biofilmkomponente *polysaccharide intercellular adhesin* (PIA) verantwortlich ist. Die *S. argenteus* Isolate hatten unter den getesteten Bedingungen einen Wachstumsvorteil, unterlagen jedoch unter sub-inhibitorischer Zugabe von Cefuroxim *S. aureus*.

Um Infektionen mit biofilmbildenden *S. argenteus* zu bekämpfen, ist die genaue Identifizierung und Phänotypisierung für die Therapieart entscheidend, da diese eine Herausforderung darstellen können. Weitere Untersuchungen sollten *S. argenteus* als potenziellen Erreger bei Mukoviszidose einbeziehen.

PW3.8 - Induktion des mukoiden Phänotyps in *Staphylococcus aureus*

Maike Sanders¹, Christine Rumpf¹, Lena Wasmuth¹, Elisabeth Reiche¹, Barbara Kahl¹, Bianca Schwartbeck¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum, Münster, Germany

Das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus* gehört zu den Erregern, die am häufigsten in den Atemwegen von Personen mit Mukoviszidose (PmCF) nachgewiesen werden. Aufgrund verschiedener Anpassungsmechanismen kann dieser Erreger dort trotz Antibiotikatherapie lange überleben. Unsere Arbeitsgruppe beschrieb 2016 einen mukoiden *S. aureus*-Phänotypen (mPT). Dieser mPT produziert eine große Menge an Biofilm und weist eine Mutation im *ica*-Operon, das für eine Polysaccharid-abhängige Biofilmbildung zuständig ist, auf. Für die Überproduktion dieses Biofilms ist eine fünf Basenpaar-Deletion (5bp-del) in der intergenischen Region (IGR) des Operons verantwortlich. In einer multizentrischen Studie konnten wir diese Mutation bei ca. 30 % der mukoiden *S. aureus*-Isolate nachweisen. Bei weiteren ca. 30 % der mukoiden Isolate fanden sich verschiedene Mutationen im Repressorgen *icaR* des *ica*-Operons.

In ersten *in vitro* Untersuchungen konnten wir zeigen, dass es bei Langzeitkultivierungen von nicht-mukoiden *S. aureus* Isolaten, z.B. in Gegenwart einer erhöhten Salzkonzentration wie sie in der CF-Lunge vorhanden ist, zum Auftreten von mukoiden Isolaten kommt, die verschiedene Mutationen in *icaR* des *ica*-Operons aufweisen. Allerdings konnten wir bisher noch keine Faktoren identifizieren, die zum Auftreten der 5bp-del führten.

Zur Induktion des mPT in *S. aureus* wurden weitere CF-spezifische Einflussfaktoren systematisch getestet. Hierzu wurden die *S. aureus* Referenzstämme SH1000, Newman und USA300 sowie ein klinisches Isolat einer PmCF unter verschiedenen Bedingungen, wie oxidativem Stress und sub-inhibitorischen Antibiotikakonzentrationen, über 20 Tage kultiviert. Das Medium wurde täglich gewechselt. Nach 10 bzw. 20 Tagen wurde eine Phänotypisierung der Isolate auf Kongorot Agar vorgenommen. Darüber hinaus wurden die mPT mit Hilfe von Biofilm-Assays und der Sanger-Sequenzierung untersucht. Hierbei konnte für alle *S. aureus*-Stämme das Auftreten verschiedener mPT nachgewiesen werden, die ebenfalls eine erhöhte Biofilmproduktion aufwiesen. Auch in diesen Isolaten wurden diverse Mutationen in *icaR* und der IGR identifiziert, allerdings keine 5bp-del. Im Unterschied zu den Referenzstämmen zeigte besonders das klinische Isolat unter den getesteten Faktoren eine erhöhte Biofilmbildung.

Zukünftig sollen weitere Bedingungen (z.B. Gegenwart von Neutrophilen, Ko-Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*) getestet werden, die die Entstehung des mPT mit Auftreten der 5bp-del begünstigen könnten.

PW3.9 - Vergleich mikrobiologischer Untersuchungsmethoden unter CFTR Modulatortherapie

Ewa Romanowska¹, Jochen G Mainz², Patience M Eschenhagen³, Nicole Strieder³, Heike Richter³, Frederik Holz^{1,3}, Jan Oliver Tsching^{4,1}, **Carsten Schwarz**^{3,1}

¹Health and Medical University Potsdam, Potsdam, Germany, ²Klinikum Westbrandenburg, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Brandenburg an der Havel, Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) Theodor Fontane, Brandenburg an der Havel, Germany, ³Klinikum Westbrandenburg, CF Zentrum, Potsdam, Germany, ⁴Ernst von Bergmann Klinikum, Potsdam, Germany

Hintergrund: Die Einführung der CFTR Modulatortherapie Kaftrio (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) und Kalydeco (Ivacaftor) hat erfreulicherweise für viele Menschen mit Mukoviszidose den klinischen Zustand deutlich verbessert. Einher geht mit dieser Verbesserung ebenfalls eine deutliche Reduktion der Sputumproduktion. Da aber weiterhin die Behandlung von Erregern aus dem Respirationstrakt von größter Bedeutung bei Mukoviszidose ist, ist der Nachweis der Infektionserreger weiterhin extrem wichtig. Die Nachweise von Erregern gelingen nur immer schwieriger, da die Sputumproduktion, wie erwähnt, deutlich zurückgegangen ist. Aus diesem Grund wurde ein prospektives Projekt in unserem CF Zentrum gestartet, um die unterschiedlichen Nachweismethoden zu vergleichen.

Methode: In diesem Projekt werden Menschen mit Mukoviszidose untersucht im Hinblick auf den Nachweis von Erregern aus dem Respirationstrakt. Verglichen werden folgende Proben: Induziertes Sputum mit hypertoner Kochsalzlösung, normales Sputum, Sputuminduktion durch Physiotherapie, Sputuminduktion mit Bronchitol, Rachenabstrich und Nasenlavage sowie bei singulären Teilnehmer:innen auch bronchoalveoläre Lavage.

Ergebnisse: Die ersten Interimsanalysen und -ergebnisse werden auf dem DMT Kongress 2024 vorgestellt werden.

Zusammenfassung: Das Projekt konnte erfolgreich gestartet werden und die ersten Menschen mit Mukoviszidose sind erfolgreich in die Studie eingeschlossen worden.

PW3.10 - Interferon-gamma response to mycobacterial glycopeptidolipids in patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial infection

Mathis Steindor¹, Sophia Dachmann¹, Florian Stehling¹, Margarete Olivier¹, Jan Kehrmann², Peter A Horn³, Raquel Villar Hernández⁴, Svenja Straßburg⁵, Matthias Welsner⁵, Sivagurunathan Sutharsan⁵, Monika Lindemann³

¹University of Duisburg-Essen, Pediatric Pulmonology and Sleep Medicine, Essen, Germany, ²University of Duisburg-Essen, Institute of Medical Microbiology, Essen, Germany, ³University of Duisburg-Essen, Institute for Transfusion Medicine, Essen, Germany, ⁴Genome Identification Diagnostics (GenID) GmbH, Straßberg, Germany, ⁵University of Duisburg-Essen, Department of Pulmonary Medicine, Adult Cystic Fibrosis Center, Ruhrlandklinik, Essen, Germany

Background: Nontuberculous mycobacteria (NTM) cause respiratory tract infections predominantly in individuals with underlying chronic (pulmonary) disease, such as Cystic Fibrosis (CF). The understanding of host responses to NTM infection is incomplete and immunodiagnostic tools are not established. Unlike mycobacteria of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, several NTM express glycopeptidolipids (GPLs) as an essential component of their cell wall. In this study, we aimed to investigate the interferon gamma immune response to mycobacterial GPLs and its potential as a diagnostic tool for patients with pulmonary NTM infection.

Methods: Mycobacterial glycopeptidolipids, purified from *Mycobacterium (M.) avium* serovar 4, were used for in vitro stimulation in an ELISpot assay using peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from NTM patients and 3 control groups: 1) patients with TB (TB), 2) patients with CF without evidence of NTM infection (CF) and 3) healthy controls (HC). Immune responses

were compared among groups and, inside the subgroup of NTM patients, those with *M. abscessus* complex (MABC) to those with *M. avium* complex (MAC).

Results: Interferon gamma responses of 31 patients with NTM [17 MABC (of which 16 patients with CF), 11 MAC (7 CF) and 3 other NTM (2 CF), mean age 28 years, range 10-65 years) were compared to 43 controls (15 TB, 15 CF, 13 HC, mean age 37 years, range 7-75 years). Cellular in vitro responses to GPLs were significantly stronger in the NTM group than in the control groups (13.5 vs. 1.5 spots per 300,000 PBMC, $p < 0.0001$, data represent median values). MAC patient had an overall stronger reaction than MABC patients (26 vs. 5 spots, $p = 0.0003$). Overall, with a spot increment cut-off of > 23.25 spots assay sensitivity and specificity was 32.26 and 97.67%, respectively, for all NTM patients, and 63.64 and 97.67%, respectively, for the subgroup of MAC patients.

Conclusion: Mycobacterial GPLs are potent drivers of human interferon gamma responses. Patients with pulmonary NTM infection show a higher interferon gamma response to GPLs compared to controls without NTM infection. Even though they are derived from MAC, these GPLs induce interferon gamma responses also in patients infected with NTM other than MAC. These results make the use of GPLs a promising option in NTM diagnostics.

PW3.11 - Serologie der Pseudomonasinfektion bei CF anhand von OprF Antikörpern

Burkhard Tümmler¹, Christiane Bürger¹, Peter Kubesch²

¹Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MedHo Hannover, Hannover, Germany, ²Institut für Biophysikalische Chemie, MedHo Hannover, Hannover, Germany

Der Pseudomonasstatus des CF Patienten wird von der CF Ambulanz standardmäßig anhand der kulturbasierten Mikrobiologie des respiratorischen Sekrets und der Serumantikörper gegen Pseudomonasantigene dokumentiert. Wir haben einen ELISA der Serumantikörper gegen das *Pseudomonas aeruginosa* Protein OprF entwickelt. Das Porin OprF ist in der äußeren Bakterienmembran und im Biofilm in extrazellulären Vesikeln lokalisiert. OprF wird obligat exprimiert, ist immunogen und speziesspezifisch und in seiner Aminosäuresequenz zu nahezu 100% in allen *P. aeruginosa* Klonen konserviert.

An der CF Ambulanz der MHH wurde von 310 CF Patienten über bis zu 15 Jahre in über 2000 Einzelbestimmungen der Serum IgG Titer gegen OprF gemessen. Verglichen mit dem Referenzwert 1 für ein Serum eines pseudomonasfreien CF Patienten, waren die OprF Titer bei intermittierender Kolonisation (Median 1,7, Wertebereich 0,3 - 13,2) signifikant niedriger ($P = 0$, $Z = -21.7$, Effektstärke 0.62) als bei chronischer Kolonisation der CF Atemwege mit *P. aeruginosa* (Median 11,8; Wertebereich 0,5 bis 51,2). Während nach der 2-wöchigen systemischen Gabe von Antiinfektiva der OprF Titer nur für wenige Wochen rückläufig war, nahm unter täglicher Inhalation mit 2x80 mg Tobramycin der OprF Antikörpertiter kontinuierlich ab ($P = 5 \times 10^{-5}$), insbesondere im 3. und 4. Jahr der chronischen Kolonisation mit *P. aeruginosa*.

Der OprF ELISA und der kommerzielle AP-ELA-ToxA ELISA gegen sezernierte Pseudomonasantigene erkannten mit 100%iger Sensitivität pseudomonasnegative Patienten, aber bei intermittierender oder chronischer Kolonisation waren die Titer von alkalischer Protease (AP), Elastase (ELA) und Exotoxin A (ToxA) weder untereinander noch mit dem OprF Titer korreliert. Ein komplexes Netzwerk aus Umweltfaktoren und bakteriellen Transkriptionsfaktoren steuert die Synthese und Sekretion von AP, ELA und ToxA, so dass der quantitative Antikörpertiter gegen diese drei Virulenzeffektoren keine Aussage über die Bakterienlast zulässt. Die OprF Serologie ist sensitiver und spezifischer, um in Zeiten effizienter Modulatortherapie den Verlauf der Pseudomonasinfektion und den Effekt kurz- und langfristiger Interventionen zu erfassen.

PW3.12 - Burkholderia – Infektionsepidemiologie an der MedHo Hannover 1983 - 2023

Burkhard Tümmler¹, Jutta Ulrich², Ludwig Sedlacek²

¹Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MedHo Hannover, Hannover, Germany, ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MedHo Hannover, Hannover, Germany

Hintergrund: Atemwegsinfektionen mit *Burkholderia* spp. (Bcc) sind bei Mukoviszidose assoziiert mit nosokomialer Ausbreitung, Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhter Mortalität vor und nach Lungentransplantation.

Methodik: Krankenhaushygienische Maßnahmen zur Prävention von nosokomialen Infektionen mit Bcc wurden prospektiv 1983 an der MHH eingeführt. Seit 1984 werden alle Bcc und *Burkholderia gladioli* CF Atemwegs isolate aus den CF und Transplantationsambulanzen bei -80°C asserviert.

Ergebnisse: Die Stammsammlung von 1205 Isolaten (Stand 1.1.2024) wird von *B. multivorans* (56 %) dominiert, gefolgt von *B. cenocepacia* (16 %), *B. stabilis* (10 %) und *B. orbicula* (9%). Die jährliche Inzidenz des Erstnachweises von *Burkholderia* spp. schwankte in den letzten 40 Jahren zwischen 0 und 5 Probanden (Median: 1). 27 CF Patienten waren einmalig für bis zu 12 Monate in ihren Atemwegen mit Bcc kolonisiert. Alle diese Patienten eliminierten spontan ihren Bcc Stamm ohne die Gabe von Burkholderia-spezifischer Chemotherapie und hatten eine bessere Lungenfunktion als gleichaltrige Burkholderia-negative CF Patienten. 13 Patienten waren für einen Zeitraum von 1,7 bis 13,7 Jahren und 15 Patienten waren kontinuierlich mit Bcc kolonisiert.

16 Bcc-positive CF Patienten wurden im Berichtszeitraum lungentransplantiert. Ein *B. multivorans*-positiver, zwei *B. cenocepacia*-positive und zwei *B. orbicula*-positive CF Patienten verstarben unter der Immunsuppression 1, 2, 2, 18 und 23 Monate nach Lungentransplantation an einer von Bcc ausgelösten Sepsis.

Schlußfolgerung: Während *Pseudomonas aeruginosa* sich nach erfolgloser Frühtherapie in der Regel nicht mehr aus den CF Atemwegen eliminieren lässt, ist eine temporäre Kolonisation mit Bcc 2,7-mal häufiger als die persistierende Kolonisation, sofern nicht nosokomial ein Klon höherer Kontagiosität erworben wurde.

PW3.13 - Einfluss von *Pseudomonas aeruginosa* auf Adhäsion und Internalisierung von *Staphylococcus aureus* während der chronischen Atemwegsinfektion bei Menschen mit Mukoviszidose

Jenny Tuyet-Nhung Truong¹, Maria Magdalena Peters¹, Katharina Trierweiler¹, Barbara C. Kahl¹, Felix Dach^{1,2}

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany,

²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany

Bakterielle Atemwegsinfektionen sind eine der Hauptursachen für die verringerte Lebenszeit von Menschen mit Mukoviszidose (MmCF). Die beiden am häufigsten in den Atemwegen von MmCF nachgewiesenen Pathogene sind *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Dabei lassen sich je nach Literatur bei bis zu 60% der MmCF eine Koinfektion mit beiden Erregern nachhalten. Die Erreger können trotz therapeutischer Interventionen und einer ausgeprägten Immunantwort dauerhaft persistieren. Bakterielle geno- und phänotypische Veränderungen durch den Selektionsdruck in den Atemwegen sind typisch. Relevante Virulenzmechanismen sind die Adhäsion an sowie die Internalisierung in Zellen des Wirts, wodurch Erreger sich dem Immunsystem und antimikrobieller Therapie entziehen können. Es wird angenommen, dass intrazellulär überlebende Bakterien ein permanentes Reservoir für chronische Infektionen darstellen. Verschiedene synergistische und

antagonistische Mechanismen zwischen *S. aureus* und *P. aeruginosa* sind bereits beschrieben. Wir nehmen an, dass *P. aeruginosa* einen Einfluss auf die Adhäsion und Internalisierung von *S. aureus* hat.

Dazu wählten wir phänotypisch verschiedene *P. aeruginosa*-Stämme aus, die simultan aus den Atemwegen eines chronisch mit *S. aureus* und *P. aeruginosa* koinfizierten MmCF isoliert wurden. Wir überprüften in der Koinfektion mit *S. aureus* die Fähigkeit von *P. aeruginosa*, die Adhäsion und Internalisierung von *S. aureus* an und in respiratorische Epithelzellen zu beeinflussen.

In der Kokultur auf Agarplatten zeigten sich die *P. aeruginosa*-Isolate durch eine Koexistenz oder ein verdrängendes Verhalten gegenüber *S. aureus* aus. Stammabhängig konnten wir in der Interaktion mit *P. aeruginosa* eine vermehrte oder nicht beeinflusste *S. aureus* Adhäsion an und Internalisierung in humane Lungenepithelzellen beobachten. Expressionsanalysen spezifischer, für die Adhäsion und Internalisierung relevanter bakterieller und humaner Proteine sollen Aufschluss über den zu Grunde liegenden Mechanismus geben. Bakterielle Ganzgenomsequenzierung sollen stammspezifische Unterschiede sowie potenziell für die Interaktion relevante Faktoren von *P. aeruginosa* aufweisen.

Ein tiefgreifendes mechanistisches Verständnis der interbakteriellen und Wirt-Pathogen-Interaktion ist zur Entwicklung neuer und zielgerichteter therapeutischer Ansätze im Hinblick auf die Mischinfektion in CF-Atemwegen essentiell.

Posterwalk 4: Nicht-ärztliche Behandlungsfelder

PW4.1 - Die Rolle der CF-Modulatortherapie bei genetischen Entscheidungen: Pränatale Diagnostik und ethische Herausforderungen

Simone Ahting¹, Anna-Lena Strehlow², Julia Hentschel¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, Leipzig, Germany, ²Mukoviszidose e.V., Bundesverband Cystische Fibrose (CF), Bonn, Germany

Einleitung: Die Modulatortherapie bei Menschen mit CF hat in den letzten Jahren die Lebensqualität vieler Betroffener signifikant verbessert. Diese Entwicklung wirft jedoch neue ethische Fragen für Eltern von CF-Kindern auf, insbesondere im Hinblick auf deren Einstellung zur pränatalen genetischen Diagnostik. Ziel dieser Studie ist es, Einblicke in die Vorstellungen von Eltern zu gewinnen, die bereits CF-Kinder haben. Dabei soll verstanden werden, wie Modulatortherapien deren Überlegungen bei der Entscheidung für oder gegen ein weiteres Kind mit CF beeinflussen könnten.

Methoden: Im April 2024 wurde eine Online-Umfrage mit 471 Eltern von CF-Kindern durchgeführt. Sie umfasste Fragen zur Behandlung und Verbesserung der Symptome sowie zur Lebensqualität der Kinder. Außerdem wurde die Einstellung gegenüber pränataler Diagnostik und die Entscheidung für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch bei CF-Nachweis in einer erneuten Schwangerschaft thematisiert. Die Antworten wurden quantitativ ausgewertet, um Trends und Muster in den elterlichen Entscheidungen und Überzeugungen zu identifizieren.

Ergebnisse: 84% der befragten Eltern berichteten, dass ihre Kinder eine Modulatortherapie erhielten, welche Symptome und Lebensqualität stark verbessert hat. 47% der Eltern würden bei einer erneuten Schwangerschaft keine pränatale Diagnostik durchführen lassen, vor allem, da sie sich unabhängig vom Ergebnis für das Kind entscheiden würden. Die andere Hälfte würde pränatal testen lassen. Davon möchten 37% optimal vorbereitet sein und 25%

wünschen sich kein weiteres Kind mit CF. 27% der Eltern würden nach einem pränatalen CF-Befund die Schwangerschaft abbrechen, wobei sich etwa die Hälfte bei besseren Therapien umentscheiden würde. 51% würden unabhängig vom Genotyp die Schwangerschaft fortsetzen, 37% davon aufgrund der positiven Erfahrungen mit der Modulatortherapie. Diskussion: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Modulatortherapie die elterliche Entscheidungsfindung in der pränatalen Diagnostik erheblich beeinflusst. Dies wirft Fragen zur zukünftigen Häufigkeit von CF-Geburten, zur Finanzierbarkeit teurer Therapien durch Krankenkassen und zur Ausrichtung der pränatalen Beratung auf. Eltern könnten Entscheidungen vom Genotyp und der Verfügbarkeit der Therapie abhängig machen. Auch die psychologischen und sozialen Auswirkungen auf die Eltern sind zu berücksichtigen. Es bedarf ethischer Leitlinien und Unterstützung für Eltern und Fachkräfte bei diesen komplexen Entscheidungen.

PW4.2 - Die seelische Gesundheit von Jugendlichen mit Mukoviszidose im Übergang zur Erwachsenenversorgung

Mario Chamas¹

¹HFH Hamburger Fern-Hochschule gemeinnützige GmbH, Hamburg, Germany

Das Ziel dieser Abhandlung ist es, den Zusammenhang zwischen der subjektiven Wahrnehmung und Bewertung des Übergangsprozesses jugendlicher Menschen mit Mukoviszidose von der Kinderklinik in die Erwachsenenversorgung und den dadurch bedingten Folgen für die Psyche der Erkrankten zu erforschen und so einen Mehrwert für Wissenschaft und Praxis zu generieren. Dazu wird folgende Forschungsfrage gestellt: Wie erleben Jugendliche mit Mukoviszidose den Übergang von der Kinder- zur Erwachsenenversorgung und welchen Einfluss hat dies auf ihre seelische Gesundheit? Um diese Frage zu beantworten, wurde mit fünf betroffenen Personen zwischen 18 und 25 Jahren ein Interview geführt. Die getätigten Aussagen wurden anschließend mittels zusammenfassender Inhaltsanalyse ausgewertet. Die Ergebnisse der qualitativen Untersuchung zeigen, dass ein als negativ erlebter Übergang Stress, Überforderung und Ängste bewirken kann. In Folge dessen bedingt dies mangelnde Therapietreue, eine geringere Lebensqualität sowie Vereinsamung und depressive Episoden. Ein reibungsloser Übergang hingegen trägt zur persönlichen Entwicklung der Jugendlichen auf intellektuellem, gefühlsmäßigem und zwischenmenschlichem Niveau bei. Dies zeigt, dass der Übergangsprozess eine Schlüsselerfahrung im Leben der Betroffenen ist und die Weichen für die Zukunft stellt. Auf dieser Grundlage erscheint es überaus empfehlenswert, in diesem Lebensabschnitt vermehrtes Augenmerk auf die Psyche von Menschen mit Mukoviszidose zu legen.

PW4.3 - Atemphysiotherapie im Zeitalter der CFTR –Modulatoren

Kathrin Könecke-Goerg¹, Burkhard Tümmeler²

¹Praxis für Physiotherapie / Atemphysiotherapie, Edemissen, Germany, ²Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MedHo Hannover, Hannover, Germany

Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA verändert das Management der Mukoviszidose. Angesichts des Rückgangs der Sputumproduktion unter ELX/TEZ/IVA sind bei vielen Patienten Sekret mobilisierende Atemtechniken nicht mehr notwendig. Bestand haben Techniken, die den Thorax mobilisieren und die allgemeine Haltung und Elastizität des Patienten schulen und verbessern. Kraft – und Ausdauertraining werden zukünftig einen höheren Stellenwert in der

CF-Behandlung erlangen. Für den Patienten ist ein individuelles, effektives und zeitsparendes Behandlungskonzept zu erstellen.

- Allgemein müssen weiterhin die Kenntnisse für die Schulung und Anwendung der ärztlich verordneten Inhalationen und die damit verbundenen besonderen hygienischen Anforderungen gelehrt und regelmäßig überprüft werden.
- Die Inhalationen von Mukolytika wie DNase oder hypertoner Kochsalzlösung wird sich in Zukunft am Einzelfall orientieren.
- Auch müssen Atemtechniken zur Sekretmobilisation im Hinblick auf auftretende pulmonale Exazerbationen weiterhin vermittelt und regelmäßig überprüft werden.
- Allgemein ist eine Atemschulung und die damit verbundene Vermittlung von Körpergefühl und Körperwahrnehmung Bestandteil einer atemphysiotherapeutischen Einheit.
- Therapiefrequenz müssen zukünftig (neu)überdacht werden. D.h., dass Behandlungsintervalle von 1 bis 3 x wöchentlich für einen Großteil der CF-Patienten nicht mehr der Lebensrealität entsprechen.
- CF-Patienten mit Neudiagnose und schwer erkrankte CF-Patienten profitieren von engmaschigen Behandlungsintervallen. CF-Patienten, die gut auf die Modulatorentherapie ansprechen und geschult sind, können durchaus in größeren Zeitabständen atemphysiotherapeutisch geführt werden. Ausnahme sind pulmonale Exazerbationen.

Dem CF Atemphysiotherapeuten, der vor Ort den engsten Kontakt zum CF Patienten hat, wird in Zukunft die zentrale Rolle zufallen, eine Abnahme der Adhärenz, schleichende Verschlechterungen des Krankheitsbilds und akute pulmonale Exazerbationen frühzeitig zu erkennen und zusammen mit Patient und dem Team der CF Ambulanz zielgerichtet gegenzusteuern.

(kein Posterabstract, Abstract für die Fortbildung des AK Physiotherapie, Do, 21.11.2024)

PW4.4 - Planung und Durchführung von klinisch psychologischen Assessments bei Kindern mit Cystischer Fibrose unter CFTR-Modulator Therapie: Herausforderungen und Empfehlungen

Karoline Prinz¹, Nicole Martin¹, René Gaupmann¹, Edith Nachbaur¹, Paul Plener², Susanne Ohmann², Petra Sackl-Pammer², Dorothea Appelt³, Adrienne Molnar⁴

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität, Wien, Austria,

²Universitätsklinik Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität, Wien, Austria,

³Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinik, Innsbruck, Austria, ⁴Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kepler Universitätsklinikum, Linz, Austria

Die Einführung von Cystic Fibrosis (CF) Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) - Modulatoren in die klinische Praxis hat zu signifikanten Verbesserungen der physischen Beschwerden und der Lebensqualität von Menschen mit CF geführt. Allerdings wurde vereinzelt von neu aufgetretenen oder verstärkten psychischen Beschwerden unter der CFTR-Modulator-Therapie berichtet. Sowohl Häufigkeit als auch Kausalität dieser psychischen Symptome sind noch unklar, noch weniger ist über das Auftreten bei pädiatrischen CF-Patient:innen bekannt.

Eine aktuelle multizentrische Studie an österreichischen CF-Zentren soll den psychischen Gesundheitszustand junger CF-Patient:innen (Alter 2-5 Jahre) und ihrer Eltern vor und nach CFTR-Modulator-Therapiestart systematisch begutachten. Zur Erhebung werden verschiedene altersadäquate Instrumente zur Selbst- und Fremdbeurteilung herangezogen: Visuelle

Analogskala (VAS), Child Behaviour Checklist (CBCL), Strukturiertes Interview für das Vorschulalter (SIVA), Grenzsteine der Entwicklung nach Nennstiel, Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21) sowie ein Fragebogen zur Erfassung der Emotionsregulation der Eltern (FEEL).

Wir präsentieren erste Erfahrungen der klinisch psychologischen Evaluation. In diesem jungen Kollektiv ist das beschränkte Angebot an standardisierten Verfahren zur Beurteilung der psychischen Gesundheit eine spezifische Herausforderung. Zusätzlich lassen erste Beobachtungen vermuten, dass unter CFTR-Modulator-Therapie berichtete Auffälligkeiten durch die vorhandenen Testbatterien nicht sensitiv genug erfasst werden könnten. Dementsprechend empfehlen wir die Entwicklung einer für CF-Kleinkinder geeigneten standardisierten Testbatterie.

PW4.5 - "So habe ich mich durchs Leben geschmuggelt" - Die Zeitlichkeit guten Alterns mit Mukoviszidose

Stefan Reinsch¹, Lea Freimüller¹, Lara Lemm¹, Laura Podschus¹, Josephine Stark¹

¹Medizinische Hochschule Brandenburg - Theodor Fontane, Zentrum für Versorgungsforschung Brandenburg, Neuruppin, Germany

Das Konzept der Zeitknappheit ist im aktuellen Diskurs allgegenwärtig. Zeitknappheit ist eine Voraussetzung, welche von vielen aufgrund der erlebten Beschleunigung des Lebens als unvermeidbar angesehen wird. Der Soziologe Hartmut Rosa argumentiert, dass die zeitlichen Strukturen der Moderne durch eine dreifache Beschleunigung charakterisiert sind: technologisch Beschleunigung, Beschleunigung des sozialen Wandels, und eine Beschleunigung des Lebensrhythmus. Dies führt zu dem Empfinden, immer mehr Dinge in immer kürzeren Zeitabständen tun zu müssen. Aber was bedeutet diese Beschleunigung für das Wohlbefinden von Menschen mit Mukoviszidose und ihren Umgang mit der verbleibenden Zeit, wenn aufgrund verbesserter Gesundheitsversorgung eine Verschiebung des Alterns in die Zukunft erfolgt?

Um die zeitlichen Erfahrungen des Erreichens eines hohen Lebensalters trotz chronischer Erkrankung zu verstehen, wurden subjektive Erfahrungen von Zeitlichkeit herausgearbeitet. Dafür wurden zehn narrative Interviews mit Menschen mit Mukoviszidose in unterschiedlichen Altersklassen durchgeführt. Die Interviews wurden aufgezeichnet, wörtlich transkribiert und induktiv codiert. Codierte Interviews wurden weitergehend analysiert um diskursive Themen und Kategorien von Themen innerhalb und zwischen den Altersgruppen aufzudecken. Hierfür wurde ein Grounded Theory Ansatz der Datenanalyse verwendet. Es wird gezeigt, welche Alltagskonzepte der Zeitlichkeit genutzt werden, und wie diese von den Betroffenen mit Therapieaufwand, gesellschaftlichen Erwartungen und Strukturen der Gesundheitsversorgung in Einklang gebracht werden. Ein phänomenologisches Verständnis von Zeit und Wohlbefinden wird genutzt, um zeitliche Orientierung zu Gegenwart, Vergangenheit und Zukunft aufzuzeigen, die Wohlbefinden und gutes Altern mit einer seltenen chronischen Krankheit ermöglichen.

PW4.6 - Veränderungen von körperlicher Aktivität und Schlafverhalten bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2-6 Jahren nach Start einer hocheffektiven CFTR-Modulatortherapie

Stella Schellhorn¹, Hanna Schmidt¹, Monika Toth¹, Dorit Fabricius¹, Sebastian Bode¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Ulm, Allgemeinpädiatrie, Ulm, Germany

Zielsetzung und Fragestellung: Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der körperlichen Aktivität sowie des Schlafverhaltens bei Kindern mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) im Alter von 2-6 Jahren vor und nach Beginn der Therapie mit hocheffektivem CFTR-Modulator Elexa-/Teza-/Ivacaftor (ETI).

Methodik: Eingeschlossen wurden insgesamt 11 Kinder mit CF im Alter zwischen 2-6 Jahren mit mindestens einer phe508del-Mutation, welche am Universitätsklinikum Ulm zwischen Dezember 2023 und Juni 2024 eine Therapie mit ETI starteten. Neben Erhebung der täglichen subjektiven körperlichen Aktivität mittels Fragebogen trugen alle Teilnehmenden für je eine Woche vor Start der ETI-Therapie sowie 4 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach Start von ETI einen Aktivitätstracker (Garmin „vívofit junior 2“), der Aktivitätsphasen, gelaufene Schritte und Gesamtschlafzeiten, sowie Tiefschlaf-/ Leichtschlaf und Wachphasen aufzeichnete.

Ergebnisse: Bei Einreichen dieses Abstracts ist die Datenerhebung für den Zeitpunkt „3 Monate nach Start der ETI-Therapie“ abgeschlossen, die 6 Monatsdaten werden zum Zeitpunkt der DMT vorliegen. Die Akzeptanz der Studienteilnehmer*innen für die Schrittzähler war sehr hoch. Es zeigte sich ein signifikanter Zuwachs der Schrittzahl von im Mittel (m)=8157 (Standardabweichung (SD)± 2943) Schritten vor Beginn der ETI-Therapie auf m= 9839 Schritte (SD±3553) nach 3 Monaten (p= 0,002). Bei den Aktivitätsminuten zeigte sich keine signifikante Veränderung. Bei den Schlafminuten zeigte sich ein signifikanter Zuwachs des Tiefschlafs von m=257 (SD±207) Minuten vor Beginn der ETI-Therapie auf m=383 (SD±276) Minuten nach 4 Wochen. Während die alltägliche und sportliche Leistungsfähigkeit nach 4 Wochen unter der ETI-Therapie von der Mehrheit als unverändert bewertet wurde, berichteten knapp die Hälfte der Eltern nach 3 Monaten von einer leichten bis deutlichen Verbesserung der Leistungsfähigkeit.

Diskussion: In einer kleinen heterogenen Kohorte von Klein- und Vorschulkindern mit CF und mindestens einer phe508del-Mutation zeigte sich nach Start der Therapie mit ETI eine signifikante Zunahme der Schrittzahl und Tiefschlafphasen. Limitationen sind weiterhin die mögliche altersbedingte Schrittzunahme auch schon in kurzen Beobachtungsphasen und eine saisonale Zunahme der körperlichen Aktivität, da die Therapie bei 10/11 Kindern in den Wintermonaten (Dezember – Februar) begonnen wurde.

PW4.7 - TRANS-U: Weiterbildungsveranstaltungen mit CF Zentren in der Ukraine

Carsten Schwarz^{1,2}, Delia Winke¹, Christiane Binder¹, Jochen G Mainz³, Nicole Strieder¹, Heike Richter¹, Patience M Eschenhagen¹, Kathrin Waldeck¹, Mandy Hagemeister-Marten¹, Annika Richter¹, Alexandra Jaek⁴, Thomas Erler²

¹Klinikum Westbrandenburg, CF Zentrum, Potsdam, Germany, ²Health and Medical University Potsdam, Potsdam, Germany, ³Klinikum Westbrandenburg, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Brandenburg an der Havel, Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) Theodor Fontane, Brandenburg an der Havel, Germany, ⁴Ernst von Bergmann Klinikum, Potsdam, Germany

Hintergrund: Die Fort- und Weiterbildung aller Berufsgruppen ist ein essenzieller Bestand der Arbeit im Bereich der Mukoviszidose. Seit Februar 2022 herrscht in der Ukraine der Kriegszustand mit all seinen bekannten Folgen. Unter Kriegsbedingungen finden in der Ukraine keine Kongresse mit ausländischen Kolleginnen mehr im Land statt. Zusätzlich ist das Reisen ins Ausland den meisten Bewohnern der Ukraine nicht mehr gestattet. Aus diesem Grund hat das Bundesministerium für Gesundheit eine Förderung für die medizinische Fort- und Weiterbildung in der Ukraine ausgesprochen, die unsere Klinik und unser CF Zentrum erhalten hat.

Methodik: Durchführung von virtuellen Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen in der Ukraine mit professionellen Übersetzer:innen und einem professionellen Filmteam (X-Screen).

Ergebnis: Insgesamt konnten innerhalb von 6 Monaten 27 Fort- und Weiterbildungsthemen im

virtuellen Rahmen für die ukrainischen CF Teams umgesetzt werden. Es nahmen an den Veranstaltungen im Mittel 51 (Range: 44-72) Teilnehmer:innen aus der Ukraine teil. Teilnehmer:innen aus folgenden Bereichen konnten die Veranstaltungen für sich nutzen: Ärzt:innen, Gesundheitspfleger:innen, Psycholog:innen, Sozialarbeiter:innen, Physiotherapeut:innen, Ernährungsberater:innen.

Zusammenfassung: Trotz der schwierigen Umstände aufgrund des Kriegszustandes in der Ukraine sind wissenschaftliche Fort- und Weiterbildungen für alle Fachbereiche erfolgreich umsetzbar. Für die multidisziplinären CF Teams ist das virtuelle Training fast die einzige Möglichkeit, ihr Fachwissen auszuweiten und mit ausländischen Kolleg:innen wissenschaftlich und menschlich im Austausch zu sein. Weitere Veranstaltungen in der Zukunft sind von den Teilnehmer:innen aus der Ukraine durchweg gewünscht worden.

Posterwalk 5: Therapie

PW5.1 - Hautreaktionen nach Therapiebeginn mit Kaftrio: eine Fallsammlung

Christina Bernold¹, Julia Sobel¹, Hannah Schenker², Annika Geppert², Sabine Zirlik², Joachim Wölflé¹, Sabina Schmitt-Grohé¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Kinderpneumologie, Erlangen, Germany, ²Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Germany

Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) ist eine hochwirksame dreifache Kombinationstherapie zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) und spezifischen Mutationen im CFTR-Gen. Trotz seiner Wirksamkeit können Nebenwirkungen auftreten. Diese Fallsammlung beschreibt das Auftreten eines Exanthems bei vier CF-Patienten unserer CF-Ambulanz unter Kaftrio-Therapie.

Patientin 1 wurde im Alter von 11 Jahren mit zystischer Fibrose diagnostiziert, bei primär gastrointestinaler Symptomatik mit ausgeprägter Diarrhoe. 10 Tage nach Behandlungsbeginn zeigte sich ein juckendes, generalisiertes, makulopapulöses Exanthem. Bei nur geringer Besserung durch Anwendung von Antihistaminika wurde die Therapie pausiert, woraufhin das Exanthem rasch verschwand.

Patient 2 (22 Jahre) zeigt seit Therapiebeginn ein generalisiertes makulopapulöses Exanthem ohne Juckreiz. Bei klinischem Verdacht einer Pilzinfektion trat unter Therapie mit Econazol eine Verbesserung auf. Jedoch kam es in Kombination mit Schwitzen bei heisser Witterung zur erneuten Exazerbation. Trotz persistierender Hautsymptomatik, wünscht der Patient, bei deutlicher Besserung seiner Lungenerkrankung, die Therapie mit Kaftrio fortzuführen.

Bei Patientin 3 (43 Jahre) und Patient 4 (20 Jahre) ist ebenfalls nach Therapiebeginn ein generalisiertes Exanthem aufgetreten. Nach Pausieren und Wiedereinführen der Therapie in erst niedrigerer Dosierung mit zusätzlicher Steroidgabe kann nun die Behandlung mit Kaftrio mit guter Verträglichkeit fortgeführt werden.

Ein Exanthem tritt unter Kaftrio-Therapie gemäss Terlizzi V et al (2024) in 41.2 % der Fälle temporärer Nebenwirkungen auf. Unsere Fallsammlung kann zeigen, dass bei Vorhandensein eines Exanthems eine Unterbrechung der Therapie und symptomatische Behandlung sinnvoll sein können. Eine schrittweise Wiedereinführung der Therapie kann das Risiko eines erneuten Auftretens der Hautreaktion minimieren und die gewünschten therapeutischen Effekte ermöglichen.

PW5.2 - Gesundheitszustand und Therapieentscheidungen bei Kindern mit CF in Deutschland und Österreich, die LUM/IVA auf ELX/TEZ/IVA umgestellt wurden: Interimsanalyse der nichtinterventionellen DECIDE-Studie

Olaf Eickmeier¹, Ute Graepler-Mainka², Florian Stehling³, Olaf Sommerburg⁴, Oliver Nitsche⁵, Jutta Hammermann⁶, Michael Lorenz⁷, Klaus Tenbrock⁸, Ernst Eber⁹, Peter Küster¹⁰, Alexandra Hebestreit¹¹, Clemens Boenisch¹², Marvin Heyne¹², Quynh Do¹², Helmut Ellemunter¹³

¹Christiane Herzog CF-Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany, ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abteilung I), Cystische Fibrose-Ambulanz, Sektion für Pädiatrische Infektiologie, Immunologie und Cystische Fibrose, Tübingen, Germany, ³Universitätsklinik Essen (AÖR), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Germany, ⁴Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Heidelberg, Germany, Jugendmedizin, Mainz, Germany, ⁵Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose. Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Germany, ⁶Universitäts Mukoviszidose Centrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden, Germany, ⁷Sektion Pädiatrische Pneumologie/Mukoviszidose Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany, ⁸Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Immunologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany, ⁹Klin. Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Germany, ¹⁰Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Clemenshospital, Münster, Germany, ¹¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidose, Würzburg, Germany, ¹²Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, United States, ¹³zertifiziertes CF -Zentrum am Dept. f. Kinder- und Jugendheilkunde, Univ.-Klinik f. Pädiatrie III, Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria

Hintergrund: DECIDE ist eine laufende, 5-jährige, nicht-interventionelle, einarmige multizentrische Studie, die den Verlauf der Behandlung bei Kindern mit Mukoviszidose, die homozygot für *F508del-CFTR* sind und im Alter von 2 bis 11 Jahren (J.) eine lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA)-Therapie begannen, in Deutschland und Österreich anhand von Daten aus Patientenakten beschreibt. Hier berichten wir Zwischenergebnisse zum Gesundheitsstatus sowie den Therapieentscheidungen bei Kindern, die auf elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) umgestellt wurden.

Methoden: Diese Interimsanalyse (IA; Datenstichtag April 2024) wurde bei Kindern durchgeführt, die auf ELX/TEZ/IVA umgestellt wurden und für die mindestens 12 Monate Daten nach Beginn der ELX/TEZ/IVA-Therapie vorlagen. Deskriptive Analysen vergleichen die 12 Monate nach Beginn von ELX/TEZ/IVA mit den 12 Monaten vor Beginn von ELX/TEZ/IVA (Baseline). Zu den Endpunkten gehörten Gründe für Änderungen der CFTR-Modulatortherapie und anderer mukoviszidosebezogener Behandlungen, die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und klinische Outcomes.

Ergebnisse: Dreißig Teilnehmer wurden in die Zwischenanalyse eingeschlossen. Die meisten Teilnehmer waren weiblich (69,8 %). Bei ELX/TEZ/IVA-Therapiebeginn lag das mittlere Alter (Standardabweichung [SD]) bei 11,5 J. (1,7), der mittlere BMI für den altersbezogenen Z-Score (SD) betrug -0,31 (0,96) und das mittlere ppFEV₁ (SD) betrug 87,9 (15,3). Im Vergleich zum Baseline-Zeitraum führte die ELX/TEZ/IVA-Behandlung zu einer mittleren Verbesserung des ppFEV₁ von 9,9 (SD: 10,2). Bei 79,4 % (n = 50/63), wurde „Arztentscheidung“ als Hauptgrund für den Wechsel zu ELX/TEZ/IVA genannt; bei 82,5 % (n = 52/63) der Teilnehmer erfolgte der Wechsel direkt von LUM/IVA. Kein Teilnehmer setzte ELX/TEZ/IVA innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn ab oder wechselte zu einem anderen CFTR-Modulator. Beim Vergleich von Baseline zum Follow-up wurden Verringerungen bei der Zahl der pulmonalen Exazerbationen (27 ggü. 17) und der

mukoviszidosebedingten Hospitalisierungen (23 ggü. 7) beobachtet.

Schlussfolgerungen: Diese Ergebnisse bieten Einblick in die Entscheidungsfindung von Ärzten im klinischen Behandlungsalltag in Deutschland und Österreich und verdeutlichen die positiven Effekte von ELX/TEZ/IVA auf den Krankheitsverlauf bei Kindern mit Mukoviszidose, die homozygot für *F508del-CFTR* sind, auch bei denen mit einem gut erhaltenen ppFEV₁ bei Baseline.

PW5.3 - Pharmakologische Aktivierung der CFTR-Funktion verbessert die Homöostase des Atemwegsepithels und die Immunabwehr bei Kindern mit Mukoviszidose

Jennifer Loske^{1,2}, Mirjam Völler³, Sören Lukassen⁴, Loreen Thürmann¹, Anke Seegebarth¹, Jobst Röhmel^{3,5,6}, Sebastian Wisniewski³, Marey Messingschlager^{1,2}, Stephan Lorenz⁷, Sven Klages⁷, Roland Eils^{4,5,6,8,9}, Irina Lehmann^{1,5,6}, Marcus A. Mall^{3,5,6}, Saskia Trump¹, **Simon Graeber**^{3,5,6}

¹Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité, Center of Digital Health, Forschungsgruppe Molekulare Epidemiologie, Berlin, Germany, ²Freie Universität Berlin, Institut für Biologie, Berlin, Germany, ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany, ⁴Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité, Center of Digital Health, Berlin, Germany, ⁵Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité, Berlin, Germany, ⁶Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Assoziiertes Zentrum, Berlin, Germany, ⁷Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin, Germany, ⁸Universitätsklinikum Heidelberg, Health Data Science Unit und BioQuant, Heidelberg, Germany, ⁹Freie Universität Berlin, Fachbereich Mathematik und Informatik, Berlin, Germany

Hintergrund: Die pharmakologische Verbesserung der CFTR-Funktion mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) bewirkt deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion und anderer klinischer Parameter bei Patient:innen mit Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF). Die Auswirkungen von ETI auf die gestörte Schleimhauthomöostase und die Immunabwehr auf molekularer und zellulärer Ebene in den Atemwegen von Patient:innen mit CF sind jedoch nach wie vor unbekannt. Ziel dieser Studie war es daher die Auswirkungen von ETI auf das Transkriptom von nasalen Epithel- und Immunzellen von Kindern mit CF auf Einzelzellebene zu untersuchen.

Methoden: Es wurden Nasenabstriche von 13 Kindern mit CF und mindestens einem *F508del*-Allel im Alter von 6 bis 11 Jahren vor und drei Monate nach Beginn der ETI entnommen, eine Einzelzell-RNA-Sequenzierung (single cell RNA sequencing, scRNA-seq) durchgeführt und die Ergebnisse mit denen von 12 gleichaltrigen, gesunden Kindern verglichen.

Messungen und Hauptergebnisse: Bei Baseline war der Anteil CFTR-positiver Zellen in epithelialen Basal-, Club- und Becherzellen, jedoch nicht in Ionocyten von Kindern mit CF reduziert und wurde durch die ETI-Therapie auf nahezu gesunde Werte verbessert. Einzelzell-Transkriptomik zeigte eine beeinträchtigte Interferon-Antwort und eine reduzierte Expression von MHC I und II kodierenden Genen in epithelialen Zellen von CF-Kindern bei Baseline, was durch ETI teilweise wiederhergestellt wurde. Darüber hinaus reduzierte die ETI-Therapie deutlich den inflammatorischen Phänotyp von Immunzellen, insbesondere von Neutrophilen und Makrophagen.

Schlussfolgerungen: ETI verbessert die angeborene Schleimhautimmunität und reduziert die Entzündungsreaktionen der Immunzellen in den oberen Atemwegen von Kindern mit CF auf Einzelzellebene. Dies unterstreicht das Potenzial zur Wiederherstellung der epithelialen Homöostase und der Immunabwehr in den CF-Atemwegen durch einen frühzeitigen Start der Therapie mit ETI.

PW5.4 - Vorkommen von Komplexallelen im CFTR-Gen bei Menschen mit Mukoviszidose und ausbleibendem Ansprechen auf die Dreifachmodulatortherapie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

Maike Karnstedt¹, Simone Ahting¹, Katharina Schütz², Julia Hentschel¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, Leipzig, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung MHH, Klinik für Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany

Die Mehrzahl der CF-Diagnosen wird durch genetische Analysen gesichert, die bestimmte Bereiche des CFTR-Gens abdecken (Mutationspanel/Screening). Sind auf einem Allel mehrere Varianten vorhanden, sprechen wir von einem Komplexallel. Sogenannte Komplexallele werden routinemäßig nicht untersucht. Bisher ist nur wenig über das Vorkommen von Komplexallelen und ihren Einfluss auf die Funktion und Struktur des CFTR-Proteins bekannt. Es ist ungewiss, wie viele Menschen mit CF (MmCF) zusätzlich zu den zwei bei ihnen identifizierten kausalen CFTR-Varianten noch weitere Varianten tragen, die das CFTR-Protein beeinflussen könnten. Die Identifizierung solcher Komplexallele ist mit Screeningverfahren unmöglich, NGS-basierten Verfahren jedoch leicht zugänglich. Einige wenige Studien zeigen, dass gewisse Komplexallele die Wirksamkeit der hoch funktionalen CFTR-Modulatortherapien beeinflussen können. Die genaue Kenntnis des vollständigen Genotyps eines MmCF könnte daher von entscheidender Bedeutung für die aktuelle Therapieempfehlung und zukünftige Forschungsinitiativen sein, die darauf abzielen, Genotyp-basierte Therapien weiter zu optimieren.

Mit unserem bereits etablierten Custom-Panel-Design für Next-Generation-Sequencing (NGS) untersuchen wir die DNA von MmCF und vermindertem oder ausbleibendem Ansprechen auf den Dreifachmodulator Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) auf das Vorhandensein von Komplexallelen. Unser Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem L467F-F508del-Komplexallel, das bislang primär in der russischen Population beschrieben wurde und einen Einfluss auf die Wirksamkeit von ETI vermuten lässt. Die Prävalenz dieses Allels in der deutschen Bevölkerung ist noch unerforscht. Aktuell rekrutieren wir unsere Patientenkohorte aus dem deutschen CF-Register bzw. über die CF-Ambulanzen und erfassen die klinischen Daten mittels eines RedCap-Fragebogens. Den Start der Sequenzierungen erwarten wir für September 2024.

Unser Projekt zielt darauf ab, einerseits wertvolle Einblicke in die Funktion und Struktur des CFTR-Proteins zu gewinnen und somit die Grundlage für zukünftige Projekte zu individualisierten Therapien für MmCF zu legen. Andererseits könnte das Vorliegen von zum Beispiel L467F-F508del ein ausbleibendes Ansprechen auf eine initiierte ETI Therapie erklären.

PW5.5 - Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Menschen mit Mukoviszidose und ELX/TEZ/IVA-responsiven Nicht-F508del-Genotypen: eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie

Carlo Castellani¹, Pedro Mondejar-Lopez², Bradley S. Quon³, Federico Alghisi⁴, Benedetta Fabrizzi⁵, Bonnie Ramsey⁶, Elizabeth Tullis⁷, Edward McKone⁸, Jennifer L. Taylor-Cousar⁹, **Marcus A. Mall¹⁰**, Neil Ahluwalia¹¹, Mark Jennings¹¹, Yaoyuan V. Tan¹¹, Vladimir Vinarsky¹¹, David Waltz¹¹, Isabelle Fajac¹²

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy, ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain, ³University of British Columbia, Vancouver, Canada, ⁴Cystic Fibrosis Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy, ⁵Cystic Fibrosis Centre - AOU delle Marche, Ancona, Italy, ⁶Seattle Children's Hospital, University of Washington, Seattle, United States, ⁷St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada, ⁸St. Vincents University

Hospital, University College Dublin, Dublin, Ireland, ⁹National Jewish Health, Denver, United States, ¹⁰Charité Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany, ¹¹Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, United States, ¹²APHP-Université Paris Cité, Paris, France

Ziele: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) bei Menschen mit Mukoviszidose, die kein *F508del*-CFTR-Allel, jedoch ELX/TEZ/IVA-responsive Nicht-*F508del*-CFTR-Varianten haben.

Methoden: Studie 445-124 war eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Menschen mit Mukoviszidose im Alter von ≥ 6 Jahren mit ≥ 1 der 18 häufigsten ELX/TEZ/IVA-responsiven Nicht-*F508del*-CFTR-Varianten (15 Varianten, die mit dem Fisher Rat Thyroid (FRT) *in vitro* Zellsystem identifiziert wurden und 3 nicht-kanonische Spleißvarianten). Der primäre Endpunkt war die absolute Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24. Die sekundären Endpunkte waren unter anderem die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration und des CFQ-R Respiratory Domain Scores von Baseline bis Woche 24, BMI und Gewicht zu Woche 24 sowie die Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24.

Ergebnisse: Insgesamt 307 Teilnehmer wurden eingeschlossen und randomisiert (2:1) und erhielten ELX/TEZ/IVA (n=205) oder Placebo (n=102). Die Teilnehmer, die ELX/TEZ/IVA erhielten, zeigten statistisch signifikante Veränderungen bei ppFEV₁ (mittlere Behandlungsdifferenz 9,2 Prozentpunkte [95 % KI: 7,2, 11,3]; $p < 0,0001$), Schweißchloridkonzentration (mittlere Behandlungsdifferenz -28,3 mmol/l [-32,1, -24,5]; $p < 0,0001$), CFQ-R Respiratory Domain Score (mittlere Behandlungsdifferenz 19,5 Punkte [15,5, 23,5]; $p < 0,0001$), BMI (mittlere Behandlungsdifferenz 0,47 kg/m² [0,24, 0,69]; $p < 0,0001$), Gewicht (mittlere Behandlungsdifferenz 1,3 kg [0,6, 1,9]; $p < 0,0001$) und Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Ratenverhältnis 0,28 [0,15, 0,51]; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo. Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen zeigten konsistente Ergebnisse zwischen individuellen CFTR-Varianten, einschließlich nicht-kanonischen Spleißvarianten. Die Sicherheit und Verträglichkeit stimmten im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von ELX/TEZ/IVA überein.

Schlussfolgerungen: Die ELX/TEZ/IVA-Behandlung führte zu schnellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion, CFTR-Funktion und der respiratorischen Symptome sowie deutlichen Reduktionen pulmonaler Exazerbationen bei Menschen mit Mukoviszidose mit ELX/TEZ/IVA-responsiven Nicht-*F508del*-CFTR-Genotypen.

PW5.6 - Golden Years with CF – hocheffektive CFTR-Modulatortherapie bei Patienten > 50 Jahre

Anne Moeser¹, Marius Rasche¹, Natalie Beiersdorf¹, Mariya Pavlova¹, Michael Lorenz¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Germany

Einleitung: Mit den medizinischen Fortschritten in der Therapie der CF inklusive der Therapie mit hocheffektiven CFTR-Modulatoren (HEMT) ist ein beeindruckender Anstieg der Lebenserwartung von Menschen mit CF (MmCF) gelungen. Allerdings sind mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 23-26 Jahren ältere Patienten in den Zulassungsstudien für HEMT deutlich unterrepräsentiert.

Ziele und Patientencharakteristika Ziel dieser retrospektiven Studie in unserem CF-Zentrum war daher die Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit von HEMT bei Patienten über 50 Jahren.

Wir analysierten die Daten von n=11 Patienten (27% weiblich, 3/11) zwischen 50 und 86 Jahren (Median 60 Jahre). Von diesen wurden 73% (8/11) mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI), 18% (2/11) mit Tezacaftor/Ivacaftor und ein Patient (9%) mit Ivacaftor therapiert. 36% (4/11)

hatten bereits eine Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator (TEZ/IVA vor ETI). Eine chronische Kolonisation *Pseudomonas aeruginosa* besteht bei 45% (5/11) der Patienten. Ergebnisse: Unter der Therapie mit HEMT stieg der BMI von $22,9 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ signifikant innerhalb eines Jahres auf $23,7 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,022$) an. Die Lungenfunktion (FEV₁ % Norm) verbesserte sich innerhalb der ersten 3-6 Monate von $55 \pm 23 \%$ auf $65 \pm 27\%$ ebenfalls signifikant ($p=0.001$) und blieb über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren stabil ($64 \pm 27\%$). Insgesamt zeigte sich eine gute Verträglichkeit. Bei 3 MmCF traten Symptome nach Einleitung von ETI auf, die bei einem Patienten zum Therapieabbruch (Unruhe, Stimmungsbeeinträchtigung, Skrotalschwellung), bei einem weiteren zur vorübergehenden Dosisreduktion führten. Bei einem dritten MmCF war eine Dosisanpassung der vorbestehenden antihypertensiven Therapie aufgrund deutlich erhöhter Blutdruckwerten. Die QTc-Zeit zeigte keine signifikanten Unterschiede (410 ± 26 vs. 417 ± 17 ms, $p=0.14$). Diskussion: Obwohl ältere Patienten in den Zulassungsstudien für CFTR-Modulatoren kaum eingeschlossen waren, zeigen die Ergebnisse unserer Beobachtungen, dass die Effektivität und Verträglichkeit der Therapie auch bei Patienten im höheren Lebensalter vergleichbar sind. Umfangreichere Studien an größeren Patientenzahlen sind jedoch notwendig, um genauere Aussagen zur Sicherheit und Langzeitverträglichkeit treffen zu können - insbesondere im Hinblick auf spezifische Komorbiditäten und Nebenwirkungen.

PW5.7 - Registerbasierte Studie bei Menschen mit Mukoviszidose (MmM), die mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) behandelt wurden: Bis zu 3 Jahre Real-World Outcome-Daten

Julie Bower¹, Ching-Yuan Chang¹, Gurvaneet Sahota¹, Anna Chin¹, Neil Ahluwalia¹, Haotian Zheng¹, Tanya Weinstock¹, Joshua Ostrenga², Nicole Regenfuß³, **Lutz Nährlich**⁴

¹Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, United States, ²Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, United States, ³Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS) der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany, ⁴Abteilung für Pädiatrie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Germany

Um die Langzeiteffekte der ELX/TEZ/IVA-Anwendung unter Praxisbedingungen zu verstehen, läuft derzeit eine 5-jährige EMA-Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS; EUPAS43022). Wir berichten die Ergebnisse aus der dritten jährlichen Zwischenanalyse.

Berücksichtigt wurden Daten bis Ende 2022 aus dem US CF Foundation Patient Registry und dem Deutschen Mukoviszidose-Register für Menschen mit Mukoviszidose und Behandlungsbeginn 2019–2020 in den USA bzw. 2020–2021 in Deutschland. Die Muster der pulmonalen Exazerbationen (PE_x), Hospitalisierungen, FEV₁ in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁) und Bakterienkulturen nach Behandlungsbeginn wurden mit den 5 Jahren vor Behandlungsbeginn verglichen. Sterblichkeits- und Lungentransplantationsraten wurden für Menschen mit Mukoviszidose im Alter ≥ 12 Jahren mit mind. einem *F508del*-Allel mit Daten aus 2019 verglichen.

Es wurden 16.109 Menschen mit Mukoviszidose in den USA und 2.861 in Deutschland eingeschlossen; bei 74 % der US-Kohorte ($n=11.963$) und 51 % der deutschen Kohorte ($n=1.465$) lagen Daten nach Behandlungsbeginn von mehr als 2 Jahren vor. Die PEX-Häufigkeit ging zurück und blieb niedriger als bei Baseline; die kumulative mittlere Anzahl PEX/Person/Jahr nach der Behandlung lag 76 % niedriger im Verhältnis zu dem Jahr vor Behandlungsbeginn in den USA und 70 % niedriger in Deutschland. Die Ergebnisse für Hospitalisierungen jeglicher Ursache und PEX waren vergleichbar. Das mittlere ppFEV₁ nahm nach Behandlungsbeginn zu und blieb im Jahr 3 höher als bei Baseline (USA: +8,2 Prozentpunkte [95 % KI: 8,0, 8,4]; Deutschland: +10,2 Prozentpunkte [95 % KI: 9,7, 10,8]). Die Prävalenz von Lungenpathogenen (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) ging nach Behandlungsbeginn zurück.

In den USA betrug die Mortalitätsrate 0,63 %/Jahr (62 % niedriger als 2019) und die Lungentransplantationsrate 0,15 %/Jahr (86 % niedriger als 2019). In Deutschland betrug die Mortalitätsrate 0,13 %/Jahr (84 % niedriger als 2019) und die Lungentransplantationsrate 0,04 %/Jahr (96 % niedriger als 2019). Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Diese Zwischenanalyse der größten Real-World-Kohorten von Menschen mit Mukoviszidose und Behandlung mit ELX/TEZ/IVA zeigt den krankheitsmodifizierenden Nutzen von ELX/TEZ/IVA, einschließlich anhaltender Verbesserungen beim Überleben, der Lungentransplantationsrate, der Lungenfunktion, der PEx- und Hospitalisierungs-Häufigkeit und der Prävalenz bakterieller Pathogene.

PW5.8 - Langzeiteffekte von Lumacaftor/Ivacaftor auf Lungenanomalien bei Kindern mit Mukoviszidose detektiert mittels Magnetresonanztomographie

Lena Wucherpfennig^{1,2,3}, Monika Eichinger^{3,2,1}, Mirjam Stahl^{4,5,6}, Simon Y. Graeber^{4,5,6}, Jens-Peter Schenk⁷, Abdulsattar Alrajab⁷, Hans-Ulrich Kauczor^{1,2,3}, Rory E. Morty^{2,8}, Julian Berges^{2,9}, Marcus A. Mall^{4,5,6}, Mark O. Wielpütz^{1,2,3}, Olaf Sommerburg^{2,9}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heidelberg, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Heidelberg, Germany, ³Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Heidelberg, Germany, ⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany, ⁵Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) assoziierter Partner, Berlin, Germany, ⁶Berlin Institute of Health (BIH) der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁷Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heidelberg, Germany, ⁸Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Translationale Pneumologie, Heidelberg, Germany, ⁹Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Klinik für Pädiatrie III, Heidelberg, Germany

Hintergrund: Frühere Studien mit Magnetresonanztomographie (MRT) zeigten kurzfristige Verbesserungen von morphologischen Lungenanomalien und Perfusionssörungen bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) ab zwölf Jahren, die acht bis 16 Wochen lang mit Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) behandelt wurden. Es fehlen jedoch Langzeitdaten zu den Behandlungseffekten von LUM/IVA auf Lungenanomalien bei Kindern mit CF im Vorschul- und Schulalter.

Methoden: 40 Kinder mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation sind (mittleres Alter bei Therapiebeginn 6,2±2,8 Jahre, Bereich 2-12 Jahre), unterzogen sich vor (MRT1) und dann jährlich (Median 3 Folge-MRTs, Bereich 1-4) nach Beginn der LUM/IVA-Behandlung (MRT2-4) einer MRT. Die MRT wurde von einem Bewerter anhand des validierten Thorax-MRT-Scores bewertet.

Ergebnisse: Der MRT-Global-Score in der Baseline-MRT war bei Kindern, die im Schulalter mit LUM/IVA begannen, tendenziell höher als bei Kindern, die die Therapie im Vorschulalter begannen (16,6±5,8 vs. 12,6±6,4, p=0,127). Bei Kindern, die im Vorschulalter mit LUM/IVA begannen, blieben die Thorax-MRT-Scores während der Therapie bei allen drei Folge-MRTs stabil (p=0,411 bis 0,999 vs. MRT1). Bei Kindern, die die Therapie im Schulalter begannen, tendierten der MRT-Global- und der MRT-Morphologie-Score dazu von MRT1 zu MRT2 abzufallen (-2,0±4,0, p=0,102 vs. MRT1 bzw. -1,6±2,4, p=0,248 vs. MRT1), während der MRT-Perfusions-Score von MRT1 zu MRT2 stabil blieb (-0,4±2,3, p=0,754 vs. MRT1). Anschließend (MRT3, MRT4) blieben die Thorax-MRT-Scores bei Kindern, die die Therapie im Schulalter begannen, konstant (p=0,325 bis 0,999 vs. MRT2).

Schlussfolgerungen: Die longitudinale Thorax-MRT zeigt, dass eine Zunahme der Schwere von

Lungenanomalien bei Kindern mit CF, die im Vorschulalter mit der LUM/IVA-Therapie beginnen, verhindert werden kann. Darüber hinaus kann mittels longitudinaler Thorax-MRT zunächst eine tendenzielle Verbesserung der morphologischen Lungenanomalien und anschließend eine Stabilität der Lungenanomalien nach dem Therapiestart mit LUM/IVA bei Kindern mit CF im Schulalter gezeigt werden. Unsere Daten unterstützen die Rolle der MRI für eine umfassende nicht-invasive Therapie und Krankheitsüberwachung von Lungenanomalien bei Kindern mit CF.