



Abstractband

zur 28. Deutschen Mukoviszidose Tagung
27.-29. November 2025

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 wie eingereicht abgedruckt. Das Programm und alle Informationen zur Tagung finden Sie im Programmheft.

Inhaltsverzeichnis

Plenen	7
P3 Rückblick und Ausblick: CFTR-Modulatoren - neue Herausforderungen	7
Es braucht EINE mukolytische Dauertherapie unter CFTR-Modulatoren	7
Fortbildungsveranstaltungen	7
F2 Interdisziplinäre Fallvorstellung	7
Fall 2: Zystische Fibrose, Frühgeburtlichkeit und Darmperforation – eine fatale Risikokombination?	7
Fall 3: Immer wieder Bauchschmerzen	8
F4 Praktisches Vorgehen Lungenfunktion	9
F5 Unberechenbar stabil – wie die Spiel- und Handlungsweise der Kunstfigur Clown dem CF-Team neue und stabile Handlungs-Spielräume öffnet. Ein erlebnisorientierter Workshop für CF-Behandler*innen	9
CLOWN SEIN. Macht unberechenbar stabil	10
F6 Sekretmobilisation unter Modulatorentherapie	10
F7 "Hier gilt es der (Atem)Kunst" Zitat Hans Sachs aus: Die Meistersinger von Nürnberg (Oper: Richard Wagner)	11
Workshops und weitere Veranstaltungen	11
W1 FGM Workshop	11
Bioenergetische Plastizität von Staphylokokken-Kleinkolonievarianten im Milieu der zystisch-fibrotischen Lunge	11
W3 Die angstfreie Sprechstunde – Prävention von Behandlungsangst und medizinischen Trauma	12
Austauschforum	12
Austauschforum Nachwuchsforscherinnen und -forscher: NextGen CF - Deine Forschung, Deine Zukunft	12
FGM Mitgliederversammlung	13
VOC-basierte nicht-invasive Diagnostik bei Mukoviszidose – eine vielversprechende Option?	13
Seminare	14
S1 CF kompakt für Ärztinnen und Ärzte	14
Industriesymposien	14
Vanzacaftor-Tripel: Therapievereinfachung und noch mehr?	14
Aktuelle Ansätze im Umgang mit Exazerbationen bei Mukoviszidose: Von Keimsituation bis Monitoring	15
Posterwalks	15
Posterwalk 1: Grundlagenforschung und Diagnostik	15
PW1.1 - Künstliche Intelligenz automatisiert und verbessert die Interpretation von Röntgenaufnahmen des Brustkorbs unter Verwendung der Magnetresonanztomographie als Ground Truth bei Mukoviszidose	15
PW1.2 - Long-Read-Sequenzierung als Schlüssel zur Verbesserung der CF-Diagnostik: Charakterisierung von Spleiß-Varianten zur Steigerung der diagnostischen Ausbeute	16

PW1.3 - Künstliche Intelligenz gestützte MRT-Bewertung von Atemwegsanomalien und Schleimverlegungen bei zystischer Fibrose	17
PW1.4 - Implementierung des automatisierten β -adrenergen Schweißsekretionstests bei Patienten mit unklarer CFTR-Genetik und Schweißchloridkonzentration	18
PW1.5 - Nicht-invasive Diagnose bei Mukoviszidose: VOC-Analyse mit der elektronischen Nase Cyranose® 320	19
PW1.6 - Vorstellung des neuen optimierten Messaufbaus für die Durchführung des beta-adrenergen bildbasierten Schweißratentest aus dem ERA PerMed Projekt Stracyfic	19
PW1.7 - In-vivo-Untersuchungen der CFTR-Funktion nach intratrachealer Applikation von CFTR-mRNA in neu entwickelten Nanopartikeln in einem Mukoviszidose-Mausmodell.....	20
PW1.8 - Reproduktive Entscheidungsfindung im Kontext therapeutischer Innovation im Spannungsfeld von genetischen Tests und Erfahrungswissen von Eltern, deren Kinder eine seltene genetische Erkrankung haben.....	21
PW1.9 - Messung der CFTR-Funktion mittels Ussing-Kammer und Nachweis von CFTR mittels Immunfluoreszenzmikroskopie in Zellkulturen von humanem nasalen Atemwegsepithel.....	21
PW3.7 - CFTR-Komplexallele bei Menschen mit Mukoviszidose und ausbleibendem Ansprechen auf die Dreifachmodulatortherapie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) ..	22
Posterwalk 2: Fallvorstellungen und weitere Themen.....	23
PW2.1 - Chronische kavitätäre pulmonale Mykose in vorbestehenden Bronchiektasen bei CF unter CFTR-Modulatortherapie – eine Fallserie.....	23
PW2.2 - Einflussfaktoren auf Beginn und Progression der Leberbeteiligung bei Kindern mit Mukoviszidose	23
PW2.3 - Phänotypisierung von monozygoten CF Zwillingen	24
PW2.4 - Elektrolytentgleisung und Pseudo-Bartter Syndrom bei Säuglingen mit Mukoviszidose: Eine seltene Manifestation bei Mukoviszidose	25
PW2.5 - ETI-Therapie bei einem Patienten mit komplexer Dreifach-Mutation	25
PW2.6 - Erste Einleitung mit Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor bei Mukoviszidose in Deutschland außerhalb einer Studie.....	26
PW2.7 - ConneCT CF – Coaching und Telemonitoring für Patienten mit Cystischer Fibrose	26
PW2.8 - Azithromycintherapie bei Menschen mit zystischer Fibrose: Real-world Evidence aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register	27
PW2.9 - Nasennebenhöhlenoperationen verbessern die mittels Magnetresonanztomographie detektierte Deformation der Sinus maxillares bei Patienten mit Mukoviszidose	28
Posterwalk 3: Mikrobiologie.....	29
PW3.1 - Molekularer Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aus Atemwegssekreten von Mukoviszidose-Patienten mittels Real-Time PCR.....	29
PW3.2 - Induktion des mukoiden Phänotyps von <i>Staphylococcus aureus</i> durch subinhibitorische Konzentrationen verschiedener Antibiotika.....	30
PW3.3 - Diversität von biofilmbildenden <i>Staphylococcus aureus</i> Isolaten aus den Atemwegen einer Person mit Mukoviszidose	30
PW3.4 - Genetische Regulation der Biofilmbildung in <i>Staphylococcus aureus</i>	31
PW3.5 - Dynamik der Staphyloxanthin-Produktion von <i>Staphylococcus aureus</i> während der Koinfektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> im Langzeitverlauf.....	32

PW3.6 - Detektion von mukoiden <i>Staphylococcus aureus</i> Isolaten aus Atemwegsproben von Personen mit Mukoviszidose auf Kongorot-Agar	32
PW3.8 - Adhärenz serieller klonaler <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CF Isolate an Submaxillarmuzine und CF Atemwegsmuzine	33
PW3.9 - Synergistische Verbesserung der CFTR-Funktion durch kurzkettige Fettsäuren und CFTR-Modulatoren in Zellmodellen für Mukoviszidose	33
PW3.10 - Die Rolle der pulmonalen Pilzinfektionen in der Ära der CFTR Modulatortherapie	34
PW3.11 - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Serologie - neue Relevanz bei Patienten mit Mukoviszidose unter Modulatortherapie?.....	35
PW1.10 - Experimenteller Nachweis der Biofilmbildung bei 23 ausgewählten <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Stämmen	35
Posterwalk 4: Nicht-ärztliche Behandlungsfelder	36
PW4.1 - Niedriger Cholinpiegel und hohes Trimethylaminoxid sind charakteristisch für Mukoviszidose-Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz	36
PW4.2 - Cholinchlorid-Supplementation bei Menschen mit CF mit Cholinmangel und hepatischer Steatose - eine Fallserie	37
PW4.3 - Empfehlungen zur Festlegung der Atemphysiotherapiefrequenz bei Kindern und Jugendlichen unter CFTR-Modulatortherapie.....	38
PW4.4 - Der Einfluss gelebter Erfahrungen auf die reproduktive Entscheidungsfindung von Menschen mit Mukoviszidose: Die Rolle kindlicher Erfahrungen in einem sich wandelnden therapeutischen Umfeld.....	38
PW4.5 - Wie verändern sich Lebensziele und Lebenswege von Menschen mit einer lebensverkürzenden Erkrankung durch die Einführung einer neuen Therapie?.....	39
PW4.6 - Einfluss des sozioökonomischen Status der Eltern auf den Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose	40
PW4.7 - Studie zur psychologischen Intervention bei MmCF	40
PW4.8 - Die Zukunft vorwegnehmen: Reproduktive Entscheidungsfindung bei Menschen mit Mukoviszidose in Deutschland.....	41
PW4.9 - Körperliche Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidose ist im Mittel gut, aber es gibt Ausnahmen	41
Posterwalk 5: Therapie.....	42
PW5.1 - Effekte von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die CFTR Funktion bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2 bis 11 Jahren	42
PW5.2 - Real-World Ergebnisse bei Menschen mit Mukoviszidose, die mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) behandelt wurden, mit bis zu vier Jahren Follow-up	43
PW5.3 - Guts N´ Noses. Effekte von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf sinunasale und abdominelle Symptome und deren Korrelation.....	44
PW5.4 - Bronchiales FeNO unter Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI).....	44
PW5.5 - Langfristiger klin. Nutzen von ELX/TEZ/IVA bei Kindern mit zystischer Fibrose, die von einer LUM/IVA-Behandlung umgestellt wurden: Zwischenergebnisse der nicht-interventionellen DECIDE-Studie 809-127.....	45
PW5.6 - Evaluation metabolischer Marker nach Beginn einer CFTR-funktionsverbessernden Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose	46

PW5.7 - Verbesserung der Lebersteifigkeit bei pädiatrischen Mukoviszidose-Patienten unter Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-Therapie	47
PW5.8 - Höhere Rate normaler Glukosetoleranz, reduziertes HbA1c sowie reduzierte postprandiale Glykämie und Insulinsekretion bei Kindern und Jugendlichen unter Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor-Therapie.....	48
PW5.9 - Veränderungen der Lebensqualität bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 6 bis 11 Jahren nach Beginn der Behandlung mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI).....	49
PW5.10 - Adhärenz und Therapieansprechen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose unter ETI-Therapie – alles nur Kalte Luft?.....	49

Plenen

P3 Rückblick und Ausblick: CFTR-Modulatoren - neue Herausforderungen

Es braucht EINE mukolytische Dauertherapie unter CFTR-Modulatoren

Freerk Prenzel¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Leipzig, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Leipzig, Deutschland

Durch die Triple-Modulatortherapie ist es zu wesentlichen Verbesserungen der Mukoviszidose-Lungenerkrankung gekommen: Zunahme der Lungenfunktion, Abnahme von pulmonalen Exazerbationen, pulmonaler Inflammation, Erregernachweisen und respiratorischen Symptomen sowie reduzierte Mukusviskosität und -plugging. Gleichwohl bleibt die CFTR-Aktivität eingeschränkt, für Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor bei Vorhandensein von F508del im Studiensetting (ICM) 46 bzw. 42 %. Bei Vanzacaftor-Tezacaftor-Deutivacaftor ist von einer höheren, aber weiterhin klar eingeschränkten CFTR-Aktivität auszugehen. Für pathogene non-508del Varianten ist die CFTR-Aktivität teils deutlich geringer. Zusammenfassend ist die CFTR-Aktivität nicht in einen physiologischen Bereich wiederhergestellt.

Struktureller Schaden wird durch Modulatoren wenig beeinflusst, die Lungenfunktion bleibt eingeschränkt, ein Viertel aller Menschen mit CF (MmCF) hat eine Pseudomonasinfektion, 15-30% erleiden mindestens eine pulmonale Exazerbation und Mucus plugging mit Ventilationsdefekten persistieren (obschon auf geringerem Level). All dies sind Gründe eine hydratisierende bzw. mukolytische Inhalation fortzusetzen.

Bisher haben Studien keine überzeugenden Nachweise geliefert, dass eine Beendigung gefahrlos möglich ist. Die Simplify-Studien wurden überwiegend mit MmCF mit sehr guter Lungenfunktion durchgeführt, Ergebnis innerhalb von 6 Wochen: Nichtunterlegenheit zur Therapiefortsetzung. Die Subkohortenanalyse mit niedriger Lungenfunktion jedoch war mit n=23 klar unterpowert. Die Studie veranlasste MmCF jedoch dazu weiterhin die Therapie wegzulassen, was insbesondere für kränkere Subkohorten nachteilig sein dürfte. Daten zu langfristigen Auswirkungen der Beendigung der Inhalation wurden bisher nicht publiziert. Persistierender Mukus und Lungeninfektion sind eng assoziiert. Untersuchungen des mikrobiellen Metagenoms bei ELX/TEZ/IVA-Therapie zeigen, dass nach einer vorübergehenden Normalisierung die Dysbiose wiederauftritt und pathogene Erreger selten eradiziert werden.

Zukünftige, langfristige Studien an großen Kohorten müssen gezielt Verläufe verschiedener Subkohorten von MmCF analysieren, um Erkenntnisse zu Modifikationen der Inhalationstherapie auf die Lungengesundheit bei CF in der Modulator-Ära zu generieren. Derzeit ist eine Fortsetzung der mukolytische Inhalation auch bei Einnahme von Triple-Modulatoren klar zu empfehlen, Modifikationen auf individueller Basis bei guter Lungenfunktion erscheinen denkbar.

Fortbildungsveranstaltungen

F2 Interdisziplinäre Fallvorstellung

Fall 2: Zystische Fibrose, Frühgeburtlichkeit und Darmperforation – eine fatale Risikokombination?

Pia Maier¹, Katharina Schütz¹, Caroline Fortmann², Carolin Stiel², Jens Dingemann², Norman Junge³, Gesine Hansen¹, Corinna Peter¹, Bettina Bohnhorst¹, Anna-Maria Dittrich¹

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

Kinderchirurgie, Hannover, Deutschland, ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, Deutschland

Fallvorstellung: Ein Frühgeborenes der 29. Schwangerschaftswoche wurde nach pränataler Kortikosteroidgabe wegen Hydrops fetalis und Verdacht auf intrauterine Dünndarmperforation per Sectio entbunden. Postnatal waren Intubation und Drainage von über 200 ml mekoniumhaltigem Aszites notwendig. Die Laparotomie zeigte Jejunumatriesie, Adhäsionen und nekrotische Darmabschnitte durch intrauterinen Volvulus mit Dünndarmperforation. Es erfolgte die Resektion von 23 cm Jejunum und Anlage eines doppelläufigen Enterostomas. Die genetische Untersuchung bestätigte eine F508del-Homozygotie (zystische Fibrose). Trotz intakter Passage und manueller Stuhlübertragung war enterale Ernährung nicht möglich; eine totale parenterale Ernährung wurde fortgeführt. Am 40. Lebenstag (LT) konnte der Patient auf Low-Flow-Sauerstoff (LFS) umgestellt werden. Am 56. LT verschlechterte sich die Atmung und ein Kapillarlecksyndrom entstand, sodass eine Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFO) eingeleitet wurde. Aufgrund zunehmender Cholestase und Leberfunktionsverschlechterung wurde am 73. Tag die Jejunostomie verschlossen, um eine enterale Passage zu ermöglichen. Diese war jedoch bei verlängerten Transitzeiten von 22 Stunden bis 6 Tagen weiterhin nicht möglich. Laborwerte zeigten progrediente Unterernährung, Cholestase und Leberversagen. Die Off-Label-Anwendung eines Triple-CFTR-Modulators wurde als unwirksam erachtet, da der Patient nie mehr als 5 ml fettreiche enterale Nahrung vertragen hatte. Nach Weaning an LFS am 80. LT kam es am 90. LT erneut zur respiratorischen Dekompensation und Reintubation mit HFO. Eine Umkehr des Pfortaderflusses wurde diagnostiziert. Wegen der Multiorganbeteiligung entschieden das interdisziplinäre Team und die Eltern den Therapieabbruch. Das Kind verstarb am 98. Lebenstag. Die Obduktion bestätigte eine ausgeprägte Leberzirrhose als Folge und Mitursache des Leberversagens und letalen Verlaufs.

Fazit:

1. Unser Fall zeigt, dass auch in wohlhabenden Ländern Frühgeburtlichkeit, CF und Darmatriesie / schwere Darmadhäsionen lebensbedrohlich sein können.
2. Bei intrauteriner Darmperforation sollte zystische Fibrose bedacht und eine CFTR-Modulator-Therapie antenatal und/oder postnatal erwogen werden – vorausgesetzt, eine enterale Ernährung ist möglich.

Fall 3: Immer wieder Bauchschmerzen

Petra Kaiser-Labusch¹

¹ElKI Prof. Hess, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Deutschland

Vorgestellt wird ein 15-jähriger CF Patient, Compound heterozygot Delta 508/542X. Frühe Diagnosestellung postpartal bei Mekonium Ileus, exokrine Pankreasinsuffizienz; im Säuglingsalter danach unkomplizierter Verlauf.

Mäßige Hepatopathie, stabile Werte unter UDC, keine Zirrhose.

Seit ca. 5. LJ: Bauchschmerzprobleme; Kuhmilchallergie, IgE vermittelt mit pos. nBos8; dabei keine atopische Dermatitis, zu dem Zeitpunkt keine andere Manifestation einer atopischen Erkrankung. Macrogoltherapie bei Z.n. MI, nie schwere Obstipationssymptome, nie DIOS-Bild. Fructose-Malabsorption; unter Kuhmilchkarenz und Fructose-Reduktion weiter Bauchschmerzen, daher wurde 2016 eine Koloskopie mit dem Befund einer eosinophilen Colitis durchgeführt.

Nach 6- food Eliminationsdiät vollständiges Sistieren der Beschwerden.

Lungenfunktionell stabiler Verlauf; liebevolles Elternhaus, hohe Therapieadhärenz; 1-2x orale Antibiotikatherapien/ Jahr bei Exazerbationen, FEV1 um 85%. Ab ca. 10 LJ milde allerg.

Rhinitis-Symptome, Sensibilisierungen bzgl. Baumpollen und Hausstaubmilben.

Seit 2022 erneut langwierige Bauchschmerzprobleme, Dünndarm- Fehlbesiedelung: Therapieversuche mit PPI, Probiotika, nie durchgreifende Besserung.

Beginn ETI- nach wenigen Wochen abgebrochen wegen (vermehrter) Bauchschmerzen.

Zunehmende Schulfehlzeiten, depressive Symptomatik, psychiatrische Auffälligkeiten mit Kontrollbedürfnis, "Orthorexie". Nach Androhung eines KJP Aufenthaltes schlagartige Verbesserung zunächst, sportliche Aktivitäten intensiviert.

Ab 2024 nun wieder, diskreter, aber tägliche Beschwerden. Lipaseeinnahme korrekt.

Beschäftigt sich intensiv mit Essen/ Lebensmittel. Therapieversuche mit PPI, Probiotika und Metronidazol ohne Erfolg; bei zunehmenden Sinunasalen Beschwerden Therapieversuch mit Dupilumab- abgebrochen nach 2 Gaben. Entocort probatorisch- ohne Erfolg; erneute 6-food Diät: ohne Besserung, daher Re-Koloskopie: makroskopisch viel zähes Sekret, CF-typisch, Schleimhaut imponiert unauffällig, mikroskopisch 49 Eosinophile/HF.

Große Vorbehalte bzgl ETI: "dann ist meine CF ja weg, die gehört zu mir". Psychotherapie begonnen.

Eine Gemengelage von CF, IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie, eosinophiler Darmerkrankung und psychischen Auffälligkeiten; es helfen m.E am ehesten: strukturierte Therapieversuche.

F4 Praktisches Vorgehen Lungenfunktion

Sebastian Schmidt¹, Birte Kinder²

¹Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Greifswald, Germany, ²Bonhoeffer 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.

F5 Unberechenbar stabil – wie die Spiel- und Handlungsweise der Kunstfigur Clown dem CF-Team neue und stabile Handlungs-Spielräume öffnet. Ein erlebnisorientierter Workshop für CF-Behandler*innen

Heike Stock¹, Johanna Gardecki²

¹Unternehmenskunst Clown, Heidelberg, Deutschland, ²Universitätsmedizin Frankfurt, Christiane Herzog CF-Zentrum für Kinder, Jugendliche und Erwachsene, Frankfurt am Main, Deutschland

Die Herausforderungen des CF-Arbeitsalltags sind sehr komplex, gleichzeitig sind die Abläufe für deren Bewältigung häufig zeitlich eng getaktet. In der Dichte dieses Berufsalltags gehen Freude und Energie mitunter verloren. Die Konzentration fällt schwer, die Anstrengung ist groß, der Humor macht sich rar und die Motivation hat sich heimlich davongeschlichen. Wo aber sind sie hin, die Ideen, die Resilienz, die Freude und die Handlungskraft in der Zusammenarbeit mit Kolleg*innen oder auch im Kontakt mit Patient*innen?

Über ‚Clown sein‘ lassen sie sich neu entdecken und nachhaltig aktivieren!

Mit kreativen Methoden und Ansätzen aus den Bereichen Improvisation, Schauspiel, Körperarbeit, Wahrnehmungs- und Ensembletraining nähern wir uns in diesem Workshop der Spiel- und Handlungsweise des Clowns, seiner Philosophie und Lebenshaltung an.

Bitte mitbringen:

Neugier, bequeme Kleidung, leichte Sportschuhe oder rutschfeste Socken, Offenheit für sich selbst und andere.

CLOWN SEIN. Macht unberechenbar stabil.

Heike Stock¹

¹Unternehmenskunst Clown, Heidelberg, Deutschland

„[Anleitung zum Umgang mit der Angst aus der Perspektive einer Clownin](#)“. So lautet der Titel des Abschlussberichts für ein vom Fonds Darstellende Künste aus Mitteln der Beauftragten der Bundesregierung für Kultur und Medien gefördertes Rechercheprojekt. Der Bericht beschreibt zunächst die Ausgangssituation für das Entstehen der Projektidee, eine Trauerfeier im März 2020, vollzogen gemäß den genau zu diesem Zeitpunkt verhängten Corona-Auflagen. Im Weiteren werden die künstlerischen Interventionen/Aktionen dargestellt, welche für das Rechercheprojekt im Jahr 2021 durchgeführt worden und unter Corona-Auflagen möglich gewesen sind. Im Vordergrund des Rechercheberichts steht jedoch weniger die Untersuchung von gewählten Theatermitteln, Kunstformen oder Settings. Fokussiert wird die Betrachtung der Qualität von Kontakt, welcher durch clowneskes Spiel entstehen kann. Ebenso wie die facettenreiche Haltung der Kunstfigur Clown, welche ihrer Spielweise zugrunde liegt. Hervorgehoben wird hierbei der Aspekt schamlos-freundlicher Selbstzumutung des Clowns gegenüber seinem Publikum, unabhängig davon, wo und in welcher Anzahl er dieses antrifft. Jenseits von Angst und im Sinne einer selbst gewählten Exponiertheit, um authentischen Kontakt zu ermöglichen. Die damit einhergehende Verletzbarkeit wird dabei als souverän, kraftvoll, inspirierend und konstruktiven Kontakt ermöglichend beschrieben. Aufbauend auf den im Bericht dargelegten Überlegungen sowie den aus dem Rechercheprojekt gewonnenen Erkenntnissen existiert mittlerweile ein spezifisches, weiterführendes Vermittlungskonzept, um die Haltung der Kunstfigur Clown in Institutionen, medizinischen Einrichtungen sowie Wirtschaftsunternehmen zu etablieren und dort eine selbstbewusste, stabile und stärkende Arbeitskultur zu fördern. Der anlässlich der 28. Deutschen Mukoviszidose Tagung durchgeführte Workshop 'CLOWN SEIN. Macht unberechenbar stabil.' bietet diesbezüglich Einblick und direktes Erleben.

F6 Sekretmobilisation unter Modulatorentherapie

Rebecca Minso¹, Kathrin Könecke-Goerg², **Burkhard Tümmeler**^{1,3}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland, ²Praxis für Atemphysiotherapie, Edemissen, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Lungenforschung, BREATH, Hannover, Deutschland

Die Fortbildung befasst sich mit der Sekretmobilisation im diagnostischen und therapeutischen Setting.

Diagnostisches Setting: Viele CF Patienten geben mittlerweile an, dass sie unter CFTR

Modulatortherapie nicht mehr spontan Sputum mobilisieren können. Basierend auf der SOP der ECFS werden theoretischer Hintergrund und praktisches Vorgehen für die Gewinnung von induziertem Sputum für die Mikrobiomanalyse und für die kulturabhängige Diagnostik im mikrobiologischen Labor besprochen. Die quantitative Zusammensetzung des induzierten Sputums ändert sich kontinuierlich nach Entnahme. Empfindliche Keime wie viele Anaerobier sterben innerhalb von Minuten bis Stunden ab, während robuste Keime wie die Neisserien die mikrobielle Lebensgemeinschaft überwuchern und die abgestorbenen Keime als Nährstoffquelle nutzen. Die Probe für die kulturabhängige Diagnostik sollte daher umgehend zum Labor transportiert werden. Die Probe für die Untersuchung des Mikrobioms wird unmittelbar nach Entnahme mit einer DNA/RNA Shield™ Konservierungslösung versetzt oder sofort bei -80 °C schockgefroren und gelagert.

Therapeutisches Setting: Die Atemphysiotherapie setzt sich zum Ziel, aus Kenntnis des akut erhobenen klinischen Befunds und Kenntnis von Lungenfunktion und Bildgebung das Sekret aus der gesamten Lunge zu mobilisieren und zu drainieren. Da die pathognomonischen Keime auch unter Modulatortherapie weiter in den Atemwegen persistieren, müssen Hygiene, Inhalationstechniken und Atemtechniken zur Sekretmobilisation weiterhin vermittelt und regelmäßig überprüft werden.

F7 "Hier gilt es der (Atem)Kunst"

Zitat Hans Sachs aus: Die Meistersinger von Nürnberg (Oper: Richard Wagner)

Michael Renke¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, mobile Physiotherapie, Frankfurt am Main, Deutschland

Belcanto ist ein italienischer Begriff für schönen Gesang. Er bezeichnet unter anderen auch einen klassischen Gesangstil in der klassischen Musik. Bezeichnend sind seine fließenden Melodien, der weiche Stimmklang und ein perfektes Legato. Getragen wird diese Gesangstechnik durch eine ausgefeilte Atemtechnik und Atemstütze, damit der Atemapparat und das Gesangsorgan harmonisch und perfekt miteinander arbeiten können.

Inwieweit kann diese Atemtechnik und vor allem diese Atemstütze für die Atemphysiotherapie von Nutzen sein?

Sehen, Hören, Fühlen, Atmen und Singen sie mit.

Workshops und weitere Veranstaltungen

W1 FGM Workshop

Bioenergetische Plastizität von Staphylokokken-Kleinkolonievarianten im Milieu der zystisch-fibrotischen Lunge

Dorothea Bünsow^{1,2,3,4,5}, Verena Winstel^{1,2,3,4,5}, Marc Lindenberg⁶, Barbara Kahl⁷, Antje Munder^{8,9}, Volker Winstel^{1,2,3,4,5}

¹Medizinische Klinik V, Klinik für Innere Medizin m.S. Infektiologie u. Krankenhaushygiene, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Gießen-Marburg-Langen, Gießen, Deutschland, ³Institut für medizinische Mikrobiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland, ⁴Exzellenzcluster Cardio-Pulmonales Institut (CPI), Gießen, Deutschland, ⁵Institut für Lungengesundheit (ILH) und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Gießen, Deutschland, ⁶Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ⁷Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, ⁸Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ⁹BREATH und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland

Staphylococcus aureus gilt als einer der wichtigsten Infektionserreger bei Patienten, die unter zystischer Fibrose (CF) leiden. Im klinischen Fokus stehen hierbei insbesondere sogenannte *S. aureus* Kleinkolonievarianten (SCVs), welche sich häufig aus den Atemwegen und Lungen von infizierten CF-Patienten isolieren lassen. Alarmierenderweise stellen SCVs auffällig hartnäckige und schwer behandelbare Staphylokokken-Varianten dar, die entsprechend oft mit schweren und ungünstigen klinischen Verläufen in Verbindung stehen. Die molekularen Mechanismen, die das Überleben von SCVs im respiratorischen Milieu unterstützen, sind bislang jedoch nur unzureichend verstanden. Unter Zuhilfenahme eines mehrstufigen experimentellen Ansatzes, der pulmonale Maus- und Gewebekulturmodelle sowie umfassende mikrobiologische und biochemische Analysen beinhaltet, ist es uns gelungen, bislang unbekannte Wachstumsfaktoren von SCVs zu identifizieren, die für das Überleben von Staphylokokken im erkrankten Lungengewebe entscheidend sind. Interessanterweise fördern diese Determinanten die Synthese essenzieller Wachstumsmediatoren und ermöglichen es dem pathogenen Keim selbst unter inflammatorischen und nährstofflimitierten Bedingungen zu proliferieren. Die Untersuchung klinischer SCV-Isolate bestätigte zudem adaptive phänotypische Veränderungen, die zur Persistenz im Wirt beitragen. Entsprechend eröffnen diese Erkenntnisse neuartige therapeutische Perspektiven, indem sie gezielt in die metabolische Achillesferse des Erregers eingreifen. Die resultierenden Strategien könnten nicht nur gegen persistente *S. aureus*-Stämme, sondern auch gegen andere multiresistente Keime in Menschen mit CF oder anderen Patientengruppen wirksam sein.

W3 Die angstfreie Sprechstunde – Prävention von Behandlungsangst und medizinischen Trauma

Johanna Gardecki¹, Cornelia Meyer², Hana Isijanov²

¹Universitätsmedizin Frankfurt, Christiane Herzog CF-Zentrum für Kinder, Jugendliche und Erwachsene, Frankfurt am Main, Deutschland, ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mukoviszidose-Zentrum, Tübingen, Deutschland

Blutentnahmen, Rachenabstriche, Lungenfunktionen, Gewichtsmessungen, umziehen, ausziehen, und so weiter... Für Kinder und Jugendliche mit CF sowie ihre Eltern, aber auch für uns Behandler:innen manchmal eine echte Herausforderung. Nicht selten erleben Kinder und Jugendliche Grenzüberschreitungen im medizinischen Kontext. Eltern und das Behandlungsteam fühlen sich oft hilflos. Dabei gibt es viele Möglichkeiten die Sprechstunde durch achtsame Sprache und gezielte Maßnahmen angstfrei und kindgerecht zu gestalten. In diesem Workshop wollen wir uns das Erleben des Kindes genauer anschauen und gezielte Interventionen für eine angstfreie Sprechstunde erarbeiten, um die Handlungskompetenz auf Seiten des Behandlungsteams zu stärken.

Austauschforum

Austauschforum Nachwuchsforscherinnen und -forscher: NextGen CF - Deine Forschung, Deine Zukunft

Mirjam Stahl¹, Simon Gräber¹, Eva Steinke¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, PPI, Sektion CF, Berlin, Deutschland

Im Rahmen der Deutschen Mukoviszidosekonferenz findet das Austauschforum „**NextGen CF – Deine Forschung, Deine Zukunft**“ statt – ein interaktives Format für junge Nachwuchswissenschaftler*innen und Ärzt*innen, die sich für das Thema Mukoviszidose engagieren. Ziel der Veranstaltung ist es, ein Netzwerk junger Forschender und klinisch tätiger Kolleg*innen aufzubauen und den interdisziplinären Austausch zu fördern. Teilnehmende haben die Möglichkeit, sich in entspannter Atmosphäre kennenzulernen, potenzielle Kooperationspartner*innen zu treffen und praxisnahe Informationen zu

Fördermöglichkeiten sowie Karrierewegen im Bereich Mukoviszidoseforschung zu erhalten. Erfahrene Expert*innen aus verschiedenen Stationen des akademischen Weges stehen für den Austausch zur Verfügung und teilen persönliche Einblicke in ihre Laufbahn und Forschungsschwerpunkte.

Das Forum richtet sich an alle, die im Bereich Mukoviszidose bereits forschen, z.B. im Rahmen einer Doktorarbeit, oder an einem Projekt interessiert sind. Eingeladen sind nicht nur Ärzt*innen, sondern ausdrücklich auch Vertreter*innen anderer medizinischer Professionen sowie Naturwissenschaftler*innen.

Zur Vorbereitung:

Alle Teilnehmenden werden gebeten, **ein Slide** mitzubringen, das folgende Punkte enthält:

- Vorstellung der eigenen Person
- bisheriger Ausbildungs- oder Karriereweg (im Bereich Mukoviszidose)
- geplante Projekte und Interessen für zukünftige Arbeiten im CF-Bereich

Die Veranstaltung bietet den idealen Rahmen, um gemeinsam an der Zukunft der Mukoviszidoseforschung mitzuwirken – **vernetzt, interdisziplinär und praxisnah**.

FGM Mitgliederversammlung

VOC-basierte nicht-invasive Diagnostik bei Mukoviszidose – eine vielversprechende Option?

Sybelle Goedicke-Fritz¹, Charline Schmitt¹, Anne Färber¹, Ayesha Amin¹, Katharina Remke¹, Michael Zemlin¹, Michelle Bous¹

¹Universität des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Deutschland

Hintergrund:

Bei Mukoviszidose (CF) führen chronische Entzündungen, mikrobielle Dysbiosen und wiederkehrende Atemwegsinfektionen zu charakteristischen metabolischen Veränderungen. Flüchtige organische Verbindungen (volatile organic compounds, VOCs) spiegeln diese Prozesse wider und bieten Potenzial für eine nicht-invasive Diagnostik. Ziel der Studie war die Etablierung und Bewertung der elektronischen Nase (Cyranose® 320) zur Differenzierung von CF-Patient:innen und gesunden Kontrollen sowie die Prüfung ihrer Anwendbarkeit bei viralen und bakteriellen Infektionen.

Methoden:

Insgesamt wurden **2217 biologische Proben** (Atem vor/nach Wasseraufnahme, Speichel, Schweiß) von CF- und Nicht-CF-Kindern analysiert und in **acht Klassen** eingeteilt. Zusätzlich wurden **Atemproben von Kindern mit definierten viralen (n = 800) und bakteriellen Infektionen (n = 705)** als Vergleichsgruppen untersucht, um die Robustheit der Methode zu evaluieren.

Die VOC-Signaturen wurden mittels Cyranose® 320 erfasst, PCA-basiert vorverarbeitet und mithilfe einer **linearen Diskriminanzanalyse (LDA)** sowie **Mahalanobis-Distanzen** analysiert.

Ergebnisse:

Atemproben – insbesondere **nach Wasseraufnahme** – ermöglichten eine hochsignifikante Trennung von CF- und Nicht-CF-Proben (Mahalanobis-Distanz > 2,0; Sensitivität > 90 %, Spezifität bis 100 %). Schweißproben zeigten moderate Unterschiede (Distanz ≈ 2,1), während Speichelproben eine deutliche Überlappung aufwiesen. Die **Etablierung der Methode war erfolgreich**, die elektronische Nase zeigte sich robust, reproduzierbar und klinisch praktikabel.

Schlussfolgerung:

Die VOC-Analyse der Ausatemluft stellt eine **nicht-invasive, schnelle und kindgerechte Methode** zur Differenzierung von CF und gesunden Kindern dar und eignet sich auch für die Erkennung infektiöser Atemwegserkrankungen.

Zum Zeitpunkt der Abstract-Einreichung laufen die **Auswertungen klinisch relevanter CF-**

Parameter, insbesondere der **Keimbesiedelung** sowie der **Therapieeffekte unter Kaftrio**, um den diagnostischen Wert weiter zu präzisieren.

Seminare

S1 CF kompakt für Ärztinnen und Ärzte

J. Hammermann, U. Niehammer, T. Nüßlein, K. Plachta, J. Prophet, M. Welsner

Mit dem Format CF-Kompakt soll im gegenseitigen Austausch Kompetenz rund um die Erkrankung Mukoviszidose vermittelt werden.

Beleuchtet werden zum einen aktuelle Standards zur Diagnosestellung, Diagnostik und Therapie nach nationalen und internationalen Leitlinien, zum anderen sollen nützliche Tipps für den Betreuungsalltag in der Ambulanz und der Umgang mit möglichen Komplikationen auch anhand von Fall-Beispielen vermittelt werden. Neben der ärztlichen Perspektive werden auch Aspekte aus den Bereichen Physiotherapie, Ernährungsmedizin und der psychosozialen Mitbetreuung vermittelt.

Angesprochen sind vor allem Ärzte und Ärztinnen, die dabei sind, in die Betreuung von Menschen mit Mukoviszidose neu oder wieder einsteigen, sowohl aus dem pädiatrischen, als auch aus dem internistischen Bereich.

Die vermittelten Informationen sollen auch die unterschiedlichen Lebensphasen von Menschen mit CF und ihren Familien berücksichtigen – Neugeborene- und Säuglinge, Jugend- und Adoleszenz und Erwachsene – und die damit verbundenen Veränderungen und Herausforderungen in der Betreuung.

Um den Workshop möglichst interaktiv zu gestalten und auf die Wünsche der Teilnehmer individuell eingehen zu können, sind diese aufgefordert Fragen und Fälle gerne bereits im Vorfeld zur Diskussion einzureichen oder auch gerne vor Ort vorzustellen.

Industriesymposien

Vanzacaftor-Tripel: Therapievereinfachung und noch mehr?

ausgerichtet von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

PD Dr. Sivagurunathan Sutharsan¹, Prof. Dr. Carsten Schwarz², Dr. Katharina Schütz³

¹Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik, Klinik für Pneumologie, Mukoviszidose-Ambulanz für Erwachsene, Essen, Deutschland, ²Klinikum Westbrandenburg Standort Potsdam, Health and Medical University, Potsdam, Mukoviszidosezentrum, Potsdam, Deutschland, ³ Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany

PD Dr. Sutharsan wird mit dem Ziel der kausalen Therapie der Mukoviszidose, der Wiederherstellung der CFTR-Funktion, beginnen. Außerdem wird er den Zusammenhang zwischen CFTR-Funktion, gemessen anhand der Schweißchlorid-Konzentration, und dem klinischen Verlauf beleuchten.

Nachfolgend werden die Daten der Zulassungsstudien der einmal täglichen CFTR-Modulator-Tripelkombination (Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, VTD) und die Implikationen für die klinische Praxis diskutiert.

Prof. Dr. Schwarz wird die Ergebnisse von zwei randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-3-Studien (SKYLINE VX21-121-102/103), die die Wirksamkeit und Sicherheit von VTD im Vergleich zu Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) bei Studienteilnehmenden mit Mukoviszidose im Alter ab 12 Jahren präsentieren.

Dr. Schütz wird die Ergebnisse der multizentrischen, einarmigen Phase-3-Studie (RIDGELINE VX21-121-105), die die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von VTD bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 6-11 Jahren vorstellen.

Prof. Dr. Schwarz und Dr. Schütz werden auch der Frage nachgehen, warum mehr CFTR-Funktion langfristig besser ist. Dabei werden Sie die Sichtweisen eines Erwachsenenbehandlers und einer Kinderbehandlerin darlegen.

Neben den Studiendaten werden praktische Aspekte und Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag mit CFTR-Modulatoren diskutiert werden.

Prof. Dr. Schwarz, PD Dr. Sutharsan und Dr. Schütz laden Sie dazu ein, mit Ihnen Fragen und Sichtweisen auf die aktuellen Möglichkeiten der CFTR-Modulator-Therapie aus verschiedenen Blickwinkeln zu diskutieren und daraus mögliche Konsequenzen für Ihren klinischen Alltag abzuleiten.

DE-20-2500102

Aktuelle Ansätze im Umgang mit Exazerbationen bei Mukoviszidose: Von Keimsituation bis Monitoring

ausgerichtet von CHIESI GmbH

Vorsitz: Prof. Dr. med. Mirjam Stahl, Charité

Titel der Vorträge:

Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich, MHH: "Keimsituation in der Ära der CFTR-Modulatoren: Herausforderungen und Applikationsformen von Antibiotika"

PD Dr. Stephanie Thee, Charité: "Neue Monitoringstrategien für pulmonale Exazerbationen: Von Home Spirometrie bis Cough Monitoring"

Inhalte der Vorträge:

Keimsituation in der Ära der CFTR-Modulatoren: Herausforderungen und Applikationsformen von Antibiotika:

- Änderung der mikrobiologischen Materialien zur Untersuchung von Atemwegskolonisatoren und der Keimsituation durch CFTR-Modulatoren.
 - Aktuell vorhandene Möglichkeiten der antibiotischen Therapie typischer CF-Keime.
- „Neue Monitoringstrategien für pulmonale Exazerbationen: Von Home Spirometrie bis Cough Monitoring“
- Früherkennung durch Home-Spirometrie: Möglichkeiten, Herausforderungen und Validität von Lungenfunktionsmessungen im häuslichen Umfeld zur frühzeitigen Detektion von Exazerbationen.
 - Cough Monitoring als innovativer Biomarker: Einsatz von digitalen Tools zur Hustenfassung und deren Korrelation mit Exazerbationen und Therapien
 - Integration von Monitoringdaten in die Versorgung: Wie können kontinuierlich erhobene Patientendaten sinnvoll in klinische Entscheidungsprozesse eingebunden werden?
 - Patientenakzeptanz und -adhärenz: Erfahrungen mit digitalen Monitoringstrategien im Alltag – Chancen, Grenzen und Einfluss auf die Patientenführung.

Posterwalks

Posterwalk 1: Grundlagenforschung und Diagnostik

PW1.1 - Künstliche Intelligenz automatisiert und verbessert die Interpretation von Röntgenaufnahmen des Brustkorbs unter Verwendung der Magnetresonanztomographie als Ground Truth bei Mukoviszidose

Shengkai Zhao¹, Lena Wucherpennig¹, Yao Kou¹, Julian Grolig¹, Simon M.F. Triphan¹, Oliver Weinheimer¹, Oyunbileg von Stackelberg¹, Friedeman Ringwald¹, Olaf Sommerburg¹, Mirjam Stahl², Marcus A. Mall², Hans-Ulrich Kauczor¹, Urs Eisenmann¹, Petra Knaup-Gregori¹, **Mark O. Wielpütz**³

Hintergrund: Mukoviszidose (CF) ist eine lebensbedrohliche, genetisch bedingte Erkrankung, die vor allem die Lunge betrifft. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax ist ein etabliertes Outcome-Instrument zur Beurteilung der CF-assoziierten Lungenerkrankung. Thoraxröntgenaufnahmen sind zwar deutlich breiter verfügbar, aber weniger sensitiv und auf die visuelle Befundung durch Fachpersonal angewiesen.

Zielsetzung: Deep-Learning-Verfahren sollten eingesetzt werden, um den Schweregrad der Lungenerkrankung aus Thoraxröntgenbildern und Lungenfunktionstests (Pulmonary Function Testing, PFT; Lungen-Clearance-Index, LCI; prozentual vorausgesagtes forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde, ppFEV₁) abzuleiten. Als Referenz diente jeweils eine am selben Tag durchgeführte MRT.

Methoden: Prospektiv wurden 1 041 MRT-, 644 Röntgen-, 644 LCI- und 775 ppFEV₁-Datensätze von 197 CF-Patientinnen (Basalter 7,5 ± 8,9 Jahre; Spannweite 0–48 Jahre) erhoben. Bei 20 CF-Patientinnen (29,8 ± 5,9 Jahre; 19,8–43,2 Jahre) erfolgten Thoraxröntgenaufnahmen vor und während einer Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA). Die MRT wurde mit dem etablierten Chest-MRT-Score, das Röntgen mit dem Chrispin-Norman-Score bewertet. Ein ResNet-50-Modell wurde trainiert, um aus den Röntgenbildern den globalen MRT-Score vorherzusagen; ein zentroidbasierter Klassifikator sagte aus den PFT-Daten den MRT-Perfusionsscore voraus.

Ergebnisse: Die aus dem Röntgen vorhergesagten MRT-Scores korrelierten moderat bis stark mit den visuell bestimmten MRT-Werten: globaler MRT-Score ($r = 0,83$; $p < 0,001$), MRT-Morphologie-Score ($r = 0,86$; $p < 0,001$) und MRT-Perfusionsscore ($r = 0,61$; $p < 0,001$). Der aus den PFT abgeleitete MRT-Perfusionsscore zeigte ebenfalls eine moderate Korrelation mit dem visuellen MRT-Perfusionsscore ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Unter ELX/TEZ/IVA sank sowohl der röntgenbasierte, vorhergesagte globale MRT-Score (von $21,2 \pm 6,6$ auf $16,8 \pm 6,4$) als auch der visuelle Chrispin-Norman-Score (von $18,0 \pm 5,8$ auf $10,9 \pm 6,7$); jeweils $p < 0,001$.

Aktivierungskarten des Deep-Learning-Modells deckten sich räumlich mit pathologischen Arealen in der zeitgleichen MRT.

Schlussfolgerung. Die Deep-Learning-basierte Quantifizierung des CF-Lungenschweregrads aus Thoraxröntgenbildern und PFT korreliert moderat bis stark mit dem MRT-Referenzstandard und ist sensibel für Therapie-Effekte. Dieser Ansatz könnte die Befundung von Röntgenaufnahmen automatisieren und qualitativ verbessern.

PW1.2 - Long-Read-Sequenzierung als Schlüssel zur Verbesserung der CF-Diagnostik: Charakterisierung von Spleiß-Varianten zur Steigerung der diagnostischen Ausbeute

Simone Ahting¹, Maike Karnstedt¹, Denny Popp¹, Patricia Duffek¹, Stephan Drukewitz¹, Julia Hentschel¹

¹Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Humangenetik, Leipzig, Germany

Einleitung: Die Behandlung von Cystischer Fibrose (CF) mit neuen Modulatoren erfordert Kenntnis der genetischen Variabilität des *CFTR*-Gens. Seltene, oft intronische *CFTR*-Varianten werden jedoch mit Standardmethoden oft verpasst und führen dadurch zu unklaren Diagnosen bei Menschen mit CF (MmCF). Unsere Arbeitsgruppe hat ein NGS-Panel entwickelt, das den gesamten *CFTR*-Lokus sequenziert, um diese Varianten zu identifizieren. Darauf aufbauend wollen wir diese Varianten charakterisieren und deren funktionelle Konsequenzen untersuchen, um die diagnostische Ausbeute und den Zugang zu gezielten Therapien zu verbessern.

Methoden: Wir isolierten und amplifizierten die gesamte *CFTR*-mRNA aus Nasenabstrichen und sequenzierten diese mittels Nanopore-Long-Read-Sequenzierung. Der Einfluss von potenziell pathogenen intronischen Varianten im *CFTR*-Gen, die aus DNA-Daten bekannt sind und das Spleißen beeinträchtigen könnten, kann so untersucht und charakterisiert werden. Die Analyse der gesamten mRNA bietet zusätzlich einen hypothesenfreien Ansatz, den wir bei

MmCF, bei denen bisher keine Variante durch computergestützte Vorhersagen als auffällig identifiziert wurde, anwenden können.

Ergebnisse: Zur Validierung der Methode wurden fünf Proben mit bekannten Spleißvarianten sequenziert und die Spleißvorhersagen bestätigt. Zusätzlich wurden 19 Kontrollproben ohne CFTR-Varianten sequenziert, und physiologisches Spleißen der CFTR-mRNA nachgewiesen, einschließlich einiger alternativ gespleißter Transkripte ohne Exons 10 und 13. Insgesamt konnten wir bei 68 MmCF nach NGS-Panel-Analyse trotz klinischem Verdacht auf CF keine oder nur eine pathogene Variante identifizieren, von 30 dieser MmCF erhielten wir bisher Nasenschleimhautproben. Die Analyse der ersten neun Proben zeigte in vier Fällen ein krankheitsrelevantes aberrantes Spleißereignis, zwei Proben lieferten unauffällige Ergebnisse, drei weitere Proben waren nicht auswertbar. Trotz verbleibender technischer Herausforderungen zeigt sich, dass dieser Ansatz zur Aufklärung bislang nicht (eindeutig) diagnostizierter Fälle beitragen kann.

Diskussion: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus erweiterter DNA-Diagnostik inklusive intronischer Bereiche und long read-mRNA-Sequenzierung eine wichtige Ergänzung in der Aufklärung unklarer CF-Fälle darstellt. Dies unterstreicht den Stellenwert einer umfassenden molekulargenetischen Analyse für eine präzise Diagnose und den breiteren Zugang zu Modulatortherapien.

PW1.3 - Künstliche Intelligenz gestützte MRT-Bewertung von Atemwegsanomalien und Schleimverlegungen bei zystischer Fibrose

Friedemann G. Ringwald^{1,2}, Lena Wucherpfennig^{2,3,4}, Anna Martynova^{1,2}, Niclas Hagen^{1,2}, Jacqueline Kürschner^{2,3}, Shengkai Zhao^{2,3}, Mirjam Stahl^{2,5,6,7,8}, Olaf Sommerburg^{2,9,10}, Marcus A. Mall^{5,6,7,8}, Simon Y. Graeber^{5,6,7,8}, Petra Knaup-Gregori^{1,2}, Mark O. Wielpütz^{2,3,4,11,12}, Urs Eisenmann^{1,2}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Medizinische Informatik, Heidelberg, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Heidelberg, Deutschland, ³Universitätsklinikum Heidelberg, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Heidelberg, Deutschland, ⁴Thoraxklinik at University Hospital Heidelberg, Department of Diagnostic and Interventional Radiology with Nuclear Medicine, Heidelberg, Deutschland, ⁵Charité-Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Deutschland, ⁶Deutsches Zentrum für Lungenforschung, associated partner site Berlin, Berlin, Deutschland, ⁷German Center for Child and Adolescent Health (DZKJ), partner site Berlin, Berlin, Deutschland, ⁸Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland, ⁹Universitätsklinikum Heidelberg, Division of Pediatric Pulmonology & Allergy and Cystic Fibrosis Center, Heidelberg, Deutschland, ¹⁰Universitätsklinikum Heidelberg, Department of Translational Pulmonology, Heidelberg, Deutschland, ¹¹University Medicine Greifswald, Department of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, Greifswald, Deutschland, ¹²University Medicine Greifswald, Department of Nuclear Medicine, Greifswald, Deutschland

Mukoviszidose (CF) ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung, die unter anderem die Lunge betrifft und eine lebenslange medizinische Betreuung erfordert. Die zuverlässige, strahlungsfreie Bildgebung spielt dabei eine zentrale Rolle für die Verlaufsbeobachtung. Gleichzeitig besteht ein wachsender Bedarf an automatisierten Analysemethoden, um subjektive Einflüsse bei der Befundung zu minimieren und den klinischen Workflow zu unterstützen.

Wir entwickelten einen Deep-Learning-basierten Ansatz zur automatisierten Klassifikation zweier zentraler pulmonaler Pathologien bei CF – Bronchiektasen/Wandverdickung (BTWT) und Schleimverstopfung (MP) auf T2-gewichteten Magnetresonanztomographien (MRT) des Thorax. Retrospektiv wurden 627 MRT von 164 Patientinnen (Basialter $7,03 \pm 6,15$ Jahre; Spannweite 0,1-53 Jahre) erhoben. Zum Training wurden die Bilddaten, sowie der etablierte morpho-funktionale MRT Score genutzt. Zu Beginn wurde eine Segmentierung der Lungenhälften mittels nnU-Net durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Approximation und

Extraktion der Lungenlappen basierend auf einem anatomischen Lungenmodell. Diese wurden in eine Dual-View-CNN-Architektur eingespeist, die koronale und axiale MRT-Schnitte verarbeitet. Für jeden Lappen wurde ein Pathologie-Score vorhergesagt.

Die Kreuzvalidierung ergab eine hohe Vorhersagegenauigkeit insbesondere für MP, mit einer Genauigkeit von bis zu 0,87 und moderater Korrelation ($r = 0,68$; $p < 0.001$) auf Lungenlappenebene. Über die gesamte Lunge erreichte die Klassifikation eine starke Pearson-Korrelation ($r = 0,84$; $p < 0.001$). Für BTWT wurde eine vergleichbare Genauigkeit in Höhe von 0,87 und ebenfalls moderater Korrelation ($r = 0,55$; $p < 0.001$) je Lappen erreicht. Die Pearson-Korrelation über die gesamte Lunge war moderat ($r = 0,74$; $p < 0.001$). Die mittleren Abweichungen und 95%-Übereinstimmungsgrenzen lagen im Bereich der in der Literatur beschriebenen Leservariabilität.

Unser Ansatz zeigt, dass eine automatisierte, objektive MRT-basierte Bewertung CF-assoziierter Lungenveränderungen möglich ist und dabei die Klassifikationsleistung von radiologischem Fachpersonal nahezu erreicht wird. Potenziale zur Verbesserung liegen in der Verfeinerung des Scoring-Systems, präziseren Segmentierungsmethoden und der besseren Einbindung in klinische Workflows. Die Erweiterung auf zusätzliche MRT-Bewertungsmerkmale könnte zudem die klinische Anwendbarkeit verbessern und zu einem stärker personalisierten Mukoviszidose-Management beitragen.

PW1.4 - Implementierung des automatisierten β -adrenergen Schweißsekretionstests bei Patienten mit unklarer CFTR-Genetik und Schweißchloridkonzentration

Sophia Pallenberg¹, Luisa Knabenreich¹, Rebecca Minso¹, Nadine Alfeis¹, Gesine Hansen¹, Burkhard Tümmler¹, Anna-Maria Dittrich¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany

Die zystische Fibrose (CF) resultiert aus Defekten im CFTR-Gen und manifestiert sich in einem breiten klinischen Spektrum, das über die klassische CF hinausgeht. Die Diagnostik gestaltet sich insbesondere bei intermediären Schweißchloridwerten als herausfordernd.

Weiterführende elektrophysiologische Untersuchungen, wie die intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM) und die Messung der nasalen Potenzialdifferenz (nPD), sind derzeit auf wenige spezialisierte Zentren beschränkt und zeigen eine begrenzte Fähigkeit, zwischen normaler und hoher CFTR-Restfunktion zu differenzieren.

Die CFTR-abhängige Schweißsekretion nach β -adrenerger Stimulation wurde bereits in den 1980er Jahren als diagnostisches Verfahren beschrieben. Aufgrund methodischer Herausforderungen bei der Datenerhebung, -analyse und fehlender Standardisierung hat sich diese Methode bislang nicht in der klinischen Routine etabliert.

Wir präsentieren eine automatisierte Methode zur Erfassung und quantitativen Analyse der Schweißblasenkinetik, welche die Durchführung des β -adrenergen Schweißsekretionstests (SST) signifikant vereinfacht. Dieses Verfahren wurde in unseren diagnostischen Algorithmus bei Patienten mit unklarer CFTR-Dysfunktion integriert. Insgesamt wurden 94 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine CFTR-Dysfunktion, jedoch unklaren genetischen Befunden und intermediären Schweißchloridwerten untersucht. Die Kombination von SST, ICM und nPD erlaubte eine differenzierte Charakterisierung der CFTR-Funktion in vivo.

Darüber hinaus wurde der SST erfolgreich zum Monitoring der CFTR-Funktionsverbesserung eingesetzt, u.a. bei 13 Patienten mit seltenen CFTR-Mutationen unter off-label Therapie mit ELX/TEZ/IVA. Die Anwendbarkeit des Tests konnte zudem auf pädiatrische Patienten ab 6 Jahren ausgeweitet werden.

Unsere Daten zeigen, dass der SST ein sensibler und zuverlässiger Biomarker für die CFTR-Funktion ist, insbesondere bei Patienten mit hoher Restfunktion. Der Test ist gut tolerierbar, schmerzfrei und einfach anzuwenden.

PW1.5 - Nicht-invasive Diagnose bei Mukoviszidose: VOC-Analyse mit der elektronischen Nase Cyranose® 320

Anne Färber¹, Ayesha Amin¹, Michelle Bous¹, Katharina Remke¹, Michael Zemlin¹, **Sybelle Goedicke-Fritz¹**

¹Universität des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Germany

Hintergrund und Ziele: Diagnostik und Verlaufskontrollen bei Mukoviszidose (CF) sind häufig invasiv, belastend und zeitaufwändig – besonders für Kinder. Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob sich pädiatrische CF-Patient:innen allein anhand nicht-invasiv gewonnener flüchtiger organischer Verbindungen (VOCs) zuverlässig von gesunden Kontrollen unterscheiden lassen und welcher Probenotyp sich dafür am besten eignet.

Methoden: Mittels der elektronischen Nase **Cyranose® 320** (Sensigent, USA) wurden **2 217 Proben** von **100 Kindern und Jugendlichen** (45 CF, 55 Kontrollen; Alter 1–19 J., Median 11,5 J.; 47 w / 44 m / 9 div.) analysiert. Erfasst wurden Atemproben vor und nach Wasseraufnahme, Schweiß- und Speichelproben. Nach Standardisierung und PCA-gestütztem Feature Engineering erfolgte eine lineare Diskriminanzanalyse. Die diagnostische Güte wurde mit Mahalanobis-Distanzen (MD) sowie Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bestimmt.

Ergebnisse: Atemproben, die unmittelbar nach Wasseraufnahme entnommen wurden, zeigten das eindeutigste Differenzierungspotenzial: Sie trennten Mukoviszidose-Patient:innen und gesunde Kontrollen sehr zuverlässig (MD > 2,3) und erreichten sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von über 95 %. Schweißproben lieferten mit einer Mahalanobis-Distanz von etwa 2,1 eine etwas geringere, aber dennoch konsistente Trennschärfe und eignen sich somit als ergänzender Bioprobe. Dagegen wiesen Speichelproben deutliche Überlappungen zwischen den Gruppen auf; ihre diagnostische Aussagekraft war entsprechend limitiert.

Schlussfolgerung: Die bisherigen Daten legen nahe, dass die VOC-Analyse mit der Cyranose® 320 das Potenzial hat, CF-Patient:innen rasch und schmerzfrei von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Atemproben nach Wasseraufnahme erscheinen dabei am aussagekräftigsten, Schweißproben können ergänzende Hinweise liefern. Für eine belastbare klinische Anwendung sind jedoch noch umfangreiche zusätzliche Messungen und multizentrische Validierungsstudien erforderlich. **Zudem wird aktuell erforscht, inwiefern das Verfahren CF-Patient:innen mit bzw. ohne bakteriellen Keimnachweis – beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa* – differenzieren kann.**

PW1.6 - Vorstellung des neuen optimierten Messaufbaus für die Durchführung des beta-adrenergen bildbasierten Schweißratentest aus dem ERA PerMed Projekt Stracyfic

Manuel Manfred Nietert¹, ERA PerMed 2022 - Stracyfic Projekt Team

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

Im Rahmen des ERA PerMed-Projekts wurde basierend auf den Vorarbeiten des AutoBuSTeD-Projekts ein neuer Messaufbau entworfen und getestet. Der letzte Prototyp ist seit 2020 in Hannover erfolgreich im Einsatz und wurde seit 2023 auch an unseren Projekt-Standorten in Brüssel und Paris erfolgreich eingeführt. Anhand der gewonnenen Erfahrungen an diesen Standorten und bei vier von uns durchgeführten Schulungen konnten wir weitere Punkte identifizieren, die eine Handhabung weiter vereinfachen werden. Das hier nun vorgestellte neue Design, welches weiter auf ein USB-Mikroskop zur Aufnahme setzt, wurde mit neuen Adaptern und spezialisierteren Beleuchtungseinheiten entworfen um die Ausleuchtung des Sichtfelds weiter zu verbessern. Entgegen dem Vorgängermodell entfällt nun die Nutzung des Stativs und die Messkammer und das Mikroskop werden mittels dreier passender 3D-gedruckter Adapter direkt am Arm fixiert. Das Mikroskop wird nun in einem optimalen Abstand für die Aufnahmen fixiert und ein verrutschen deutlich erschwert. Die eigentliche Messkammer wurde ebenfalls im Design verändert und besteht nun statt aus einer Acrylglasplatte mit Bohrung und Fräsungen aus einem Acrylglasring mit Überzügen aus medizinischen Silikon. In diese wurde auch ein kontrastreicher Ring eingearbeitet, so dass

die Identifizierung der Beobachtungsfläche erleichtert wurde. Diese neue Referenz in den Bildern ermöglicht es nun die Kante der Messkammer robuster automatisch zu identifizieren und ermöglicht so endlich die vollständige automatische Größenbestimmung und auch das einfachere Ausrichten der Bilder, sollte es zu einer Verschiebung kommen. Zuvor wurden zwar bereits die Flächen der Bläschen automatisch mit unserer Software gefunden, jedoch war die Kante der Bohrung, welche als Größenreferenz dient nicht voll-automatisiert auslesbar, daher wurde dieser Schritt zur Qualitätssicherung noch von Menschen übernommen, welche zunächst ein automatisches Ausrichten der Bilder zueinander mittels ImageJ-Skript durchführen mussten um dann eine Maske für die Bohrung in Inkscape zu erstellen, damit diese von der Analysesoftware für die Größenberechnung genutzt werden konnte. Beiden Schritte entfallen nun und das Anbringen an den Arm wurde ebenfalls vereinfacht und die Ausleuchtung erneut verbessert.

Das Stracyfic Projekt wird gefördert durch einen Beschluss des Deutschen Bundestages vom Ministerium für Gesundheit im Rahmen der joint transnational call initiative [ERA PerMed](#) in 2022.

PW1.7 - In-vivo-Untersuchungen der CFTR-Funktion nach intratrachealer Applikation von CFTR-mRNA in neu entwickelten Nanopartikeln in einem Mukoviszidose-Mausmodell

Antje Munder^{1,2}, Silke Hedtfeld^{1,2}, Stefan Lienenklaus³, Xiaoyan Ding⁴, Giovana Bampi⁴, Anna-Maria Dittrich^{1,2}, Josef Rosenecker⁴

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Hannover, Germany, ³Medizinische Hochschule Hannover, Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, Hannover, Germany, ⁴Klinikum der Universität München, LMU, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, Germany

Hintergrund: trotz herausragender Erfolge in der Behandlung der CF durch die CFTR-Modulatortherapien, verbleiben etwa 10 % der Menschen mit CF (PwCF) deren Mutationen auf diese Therapien nicht ansprechen. Für diese Patientengruppe besteht eine große Notwendigkeit innovativer Therapie-Ansätze, die die Krankheitsursache direkt adressieren. *In-vitro*-transkribierte (IVT) CFTR-mRNA hat sich als vielversprechender Ansatz zur Behandlung der CF-Lungenerkrankung herausgestellt. Allerdings zeigten bisherige klinische Studien zur Anwendung von IVT-CFTR-mRNA in der Lunge von PwCF, nur eine begrenzte Wirksamkeit, was auf eine ineffiziente Übertragung der mRNA in die Zielzellen der Atemwege zurückzuführen ist.

Unser Projekt untersucht deshalb die Applikation IVT-CFTR-mRNA, verpackt in neuartigen Polix-Nanopartikeln, für den gezielten Transfer in Zellen des Atemwegsepithels in einem CF-Mausmodell.

Methoden: Die Applikation der Polix-Nanopartikel erfolgt intratracheal in die Lungen anästhesierter CF-Mäuse. Sechs und 24 Stunden nach Applikation wird die Expression der *Luc-CFTR*-mRNA anhand des Signals des Reportergens Firefly-Luciferase mittels *in vivo*-Imaging überprüft. Über die Signalstärke kann eine indirekte Quantifizierung der CFTR-Expression erfolgen, welche mittels Immunoblotting aus Lungenlysaten der behandelten Mäuse überprüft wird. Ein Einfluss der Polix-Nanopartikel auf die Lungenhomöostase erfolgt durch Histopathologie HE-gefärbter Lungenschnitte.

Ergebnisse: Das bildgebende Verfahren des *in vivo*-Monitorings zeigte sechs Stunden nach intratrachealer Applikation eine deutliche Biolumineszenz über den Lungenfeldern. Nach 24 h war dagegen keine Expression mehr nachweisbar. Der Nachweis der CFTR-Expression über Immunoblotting und die Überprüfung möglicher Entzündungsreaktionen durch die Applikation der Nanopartikel in der Lunge sind noch ausstehend.

Diskussion: Im Gegensatz zu bisherigen Therapien könnten PwCF, die aufgrund ihrer zugrunde liegenden Mutationen nicht auf eine CFTR-Modulatortherapie ansprechen von der

Behandlung mit IVT-CFTR-mRNA profitieren. Durch die Wiederherstellung der CFTR-Funktion im Lungengewebe durch mRNA-Applikation, könnte der Krankheitsverlauf verlangsamt und die Lungenfunktion verbessert werden. Die zu überprüfende CFTR-Proteinexpression in der Lunge und der mögliche Einfluss der Nanopartikel auf die Lungenhomöostase sollen weiteren Aufschluss über Effizienz und Sicherheit der geplanten Therapie geben.

PW1.8 - Reproduktive Entscheidungsfindung im Kontext therapeutischer Innovation im Spannungsfeld von genetischen Tests und Erfahrungswissen von Eltern, deren Kinder eine seltene genetische Erkrankung haben

Laura Podschus¹, Simone Ahting², Stefan Reinsch³, Anna-Lena Strehlow⁴, Julia Hentschel²

¹MHB Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg an der Havel, Deutschland, ²Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, ³Zentrum für Versorgungsforschung & Zentrum für Studiengangsentwicklung, Aus- und Weiterbildungsforschung, Medizinische Hochschule Brandenburg – Theodor Fontane, Brandenburg an der Havel, Deutschland, ⁴Mukoviszidose e.V., Bundesverband, Bonn, Deutschland

Wenn bei einem Kind eine autosomal-rezessive genetische Erkrankung wie Mukoviszidose (CF) diagnostiziert wird, stehen Eltern vor der Frage, ob sie eine weitere Schwangerschaft in Erwägung ziehen – und ob sie genetische Testverfahren nutzen, um das Risiko erneut zu bewerten. Solche Entscheidungen werden heute in einem sich wandelnden therapeutischen, gesellschaftlichen und technologischen Kontext getroffen. Während frühere Studien aus den 1980er- Jahren zeigten, dass viele Eltern sich gegen weitere Kinder entschieden, hat sich der medizinische und gesellschaftliche Kontext seither grundlegend geändert. Die zunehmende Lebenserwartung durch CFTR-Modulatoren hat die Wahrnehmung von CF verändert, stellt Eltern aber auch vor neue Fragen im Hinblick auf eine weitere Familienplanung.

Wir untersuchen, wie Eltern eines Kindes mit CF reproduktive Entscheidungen fünf Jahre nach Einführung hochwirksamer Modulatortherapien treffen. In einer bundesweiten Online-Umfrage wurden 471 Eltern in Deutschland befragt. Etwa 50 % (n=232) der befragten Eltern an, in einer weiteren Schwangerschaft eine pränatale Diagnostik (PND) auf CF durchführen lassen zu wollen; ein etwa gleich großer Anteil (n=222) lehnt dies ab. Unter den Eltern mit zwei betroffenen Kindern würden drei Viertel (n=32) auf PND verzichten – nur 10 Befragte würden sie in Erwägung ziehen.

Von den 222 Eltern, die keine PND wünschen, wurden vor allem drei Begründungsmuster genannt: persönliche Werte, das emotionale und körperliche Wohl der bestehenden Kinder sowie eine durch Therapieerfolge veränderte Wahrnehmung von CF als lebenswertes Leben. Von den 232 Eltern, die sich für PND aussprachen, würde die Hälfte (n = 112) auch bei positivem Testergebnis keinen Schwangerschaftsabbruch in Betracht ziehen. Ein Viertel (n = 66) würde sich in diesem Fall für einen Abbruch entscheiden, während 54 unentschlossen waren.

Die Schwere der Erkrankung allein hat – entgegen früherer Annahmen – in dieser Gruppe einen geringeren Einfluss auf die Entscheidung. Stattdessen stehen individuelle Erfahrungen, moralische Überzeugungen und das subjektive Verständnis von Lebensqualität im Vordergrund.

Diese Ergebnisse zeigen, dass reproduktive Entscheidungen weit über medizinische Risikoabwägungen hinausgehen. Sie machen deutlich, dass Eltern fachlich fundierte, zugleich empathische und werteorientierte Beratung benötigen – gerade in einer Zeit, in der sich das Bild von Mukoviszidose durch therapeutischen Fortschritt stark verändert.

PW1.9 - Messung der CFTR-Funktion mittels Ussing-Kammer und Nachweis von CFTR mittels Immunfluoreszenzmikroskopie in Zellkulturen von humanem nasalen Atemwegsepithel

Roshani Narayan Singh¹, Wolf-Michael Weber¹, Heymut Omran¹, Joerg Grosse-Onnebrink¹

¹Univeristätsklinikum Münster, Pädiatrische Pneumologie, Allgemeine Pädiatrie, Münster, Deutschland

Die Messung der CFTR-Funktion am respiratorischen Epithel von Patienten mit CF (PwCF) ist erstrebenswert, um therapeutische Effekte verschiedener Modulatoren zu erfassen und um die Entwicklung neuer CFTR-beeinflussender therapeutischer Verfahren voranzutreiben. Wir haben mit Air-liquid-interface (ALI)-Kulturen aus Nasenbürstenbiopsaten von gesunden Kontrollen (HC) und PwCF ein in-vitro-Modell des menschlichen Atemwegsepithels hergestellt. Hier untersuchten wir die CFTR-Funktion mit einem neu entwickelten MultiTransEpithelialCurrentClamp-Ussing-Kammersystem (MTECC). MTECC ermöglicht die kontinuierliche Messung des transepithelialen Widerstands (R_t), der Potenzialdifferenz (PD) und des Leitwerts (G_t) über den ALI-Kulturen. Weiterhin untersuchten wir die CFTR-Expression in den ALI-Kulturen mittels Immunfluoreszenzmikroskopie (IF). G_t war in CF-Kulturen im Vergleich zu HC signifikant reduziert ($0,825 \pm 0,024$ vs. $-0,054 \pm 0,016$ mS/cm²), was einen beeinträchtigten Ionentransport zeigt. Die Applikation von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor (Kaftrio®) auf die ALI-Kulturen führte zu einer erhöhten G_t , was auf eine teilweise Wiederherstellung der CFTR-Funktion hinweist. Die IF zeigte eine apikale CFTR-Expression bei Kulturen von HC, aber ein reduziertes oder fehlendes Signal bei PwCF. Wir können zeigen, dass mittels des hier dargestellten Atemwegsepithel-Modells die CFTR-Funktion von HC und PwCF unterschieden werden kann, dass die Messung der CFTR-Funktion mit dem Nachweis von CFTR mittels IF korreliert und dass therapeutische Effekte auf die CFTR-Funktion dargestellt werden können. Die Methode hat das Potential, das individuelle Ansprechen von Modulatoren auf die CFTR-Funktion vorherzusagen und so zur Entwicklung von personalisierten Behandlungsstrategien für CF-Patienten beizutragen sowie die Entwicklung neuer CFTR-modifizierender Therapeutika zu erleichtern.

PW3.7 - CFTR-Komplexallele bei Menschen mit Mukoviszidose und ausbleibendem Ansprechen auf die Dreifachmodulatortherapie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

Maike Karnstedt¹, Julia Hentschel¹, Simone Ahting¹, Katharina Schütz²

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Institut für Humangenetik, Leipzig, Germany, ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany

Bei vielen Menschen mit Mukoviszidose (CF, MmCF) wird die Diagnose CF genetisch gestellt, wobei die Analysen oft nur die häufigsten Varianten des CFTR-Gens erfassen. Besonders sogenannte Komplexallele, also mehrere Varianten auf demselben Allel, bleiben oft unentdeckt. Diese können die Funktion des CFTR-Proteins und damit auch den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf Modulatoren wie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) beeinflussen. Die Anwendung von Next-Generation-Sequencing (NGS) ist daher entscheidend, um bisher unbekannte Varianten zu detektieren und eine Phasenbestimmung von Varianten (*in cis/in trans*) zu ermöglichen. Das tiefere Verständnis der genetischen Vielfalt bei CF ist der Ausgangspunkt, um personalisierte Therapien weiterzuentwickeln. Ziel unserer Studie ist es, herauszufinden, ob Personen mit einem verminderten Ansprechen auf ETI – definiert durch einen geringen Abfall des Schweißchlorids (<10–15 mmol/l) – Komplexallele tragen und diese weiter zu charakterisieren.

Im Rahmen unserer Pilotstudie konnten wir Fälle aus teilnehmenden CF-Kliniken rekrutieren, darunter 14 Positivkontrollen (High-Responder), die gut auf ETI ansprechen (definiert durch einen Rückgang des Schweißchlorids nach ETI-Einleitung um 40–50mmol/l) und 10 Fälle, deren Ansprechen auf ETI nicht so gut ist wie erwartet (Low Responder).

Wir konnten bei einem von 14 High Respondern ein Komplexallel nachweisen, welches vermutlich die Wirkung von einer ETI-Therapie nicht einschränkt. Erste Analysen der Low Responder zeigen: Sieben der zehn bisher untersuchten MmCF tragen ein Komplexallel, sechs davon [Phe508del; Leu467Phe] und ein noch nicht vorgeschriebenes Komplexallel: [Phe508del; c.1585-9412A>G].

Geplant ist die Rekrutierung von etwa 50 MmCF, deren CFTR-Genetik mittels NGS hinsichtlich des Vorliegens von Komplexallelen analysiert wird. Langfristig soll durch diese Analyse ein

vertieftes Verständnis der genetischen Heterogenität der Mukoviszidose in Deutschland im Hinblick auf das Vorkommen von Komplexallelen erlangt werden. Dies soll eine Basis für zukünftige Projekte im Bereich der personalisierten Therapie von MmCF schaffen und perspektivisch in die Routinediagnostik übertragen werden.

Posterwalk 2: Fallvorstellungen und weitere Themen

PW2.1 - Chronische kavitäre pulmonale Mykose in vorbestehenden Bronchiektasen bei CF unter CFTR-Modulatortherapie – eine Fallserie

Patience Eschenhagen^{1,2}, Frederik Holz^{2,1}, Jan-Oliver Tscheinig^{2,3}, Carsten Schwarz^{1,2}

¹Klinikum Westbrandenburg im Klinikum Ernst von Bergmann, Campus Potsdam, Potsdam, Germany, ²HMU Health and Medical University, Potsdam, Germany, ³Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany

Hintergrund: *Aspergillus fumigatus* und *Scedosporium apiospermum* sind Fadenpilze, die bei Menschen mit Cystischer Fibrose (MmCF) chronische pulmonale Infektionen verursachen können. In präformierten Hohlräumen wie Bronchiektasen kann es zur Ausbildung von Myzetomen kommen. Über die klinische Relevanz solcher Befunde unter hochwirksamen CFTR-Modulatortherapien (CFTRm) ist bislang wenig bekannt. Wir berichten über vier MmCF mit Neunachweis multipler Myzetome nach dem Beginn einer hochwirksamen CFTRm.

Fallbeschreibungen: Wir berichten über vier MmCF (weiblich, Alter: 27–36 Jahre, davon 3 F508del homozygot, 1 F508del heterozygot) mit Beginn einer Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 05–10/2020, bei denen zwischen 2022 und 2025 computertomographisch multiple Myzetome, zum Teil ausgedehnt über beide Lungen, in präformierten Bronchiektasen nachgewiesen wurden - mit mikrobiologischem Wachstum von *Aspergillus fumigatus* oder *Scedosporium apiospermum* im Sputum. Alle Patientinnen zeigten rezidivierende Hämoptysen und vermehrte pulmonale Exazerbationen. Es kamen unterschiedliche antifungale Kombinationstherapien zum Einsatz, u. a. inhalatives liposomales Amphotericin B, inhalatives und systemisches Voriconazol, Posaconazol und Caspofungin. Eine inhalative Dauertherapie wurde bei den Mehrzahl der Betroffenen etabliert.

Diskussion: Bemerkenswert ist, dass sich die Myzetome in zuvor mucusgefüllten, unter CFTRm besser drainierten Bronchiektasen entwickelten. Da sich Myzetome durch Fadenpilze in präformierten Kavitäten bilden, stellt sich die Frage, ob die verbesserte mucoziliäre Clearance durch CFTRm in bestimmten Fällen das Risiko für eine chronische kavitäre Mykose erhöhen kann. Eine regelmäßige radiologische und mikrobiologische Überwachung sowie eine gezielte Aufklärung zu Hygienemaßnahmen erscheinen bei dieser Patientengruppe erforderlich. Die Unterscheidung zwischen *Aspergillus*- und *Scedosporium*-bedingten Läsionen ist therapeutisch relevant. Intermittierende oder dauerhafte antifungale Inhalationstherapien können ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung sein.

Schlussfolgerung: Diese Fallserie illustriert, dass auch unter hochwirksamer CFTR-Modulatortherapie schwerwiegende Pilzinfektionen auftreten können und unter bestimmten Umständen das Risiko für eine Myzetombildung durch Fadenpilze sogar erhöht sein könnte.

PW2.2 - Einflussfaktoren auf Beginn und Progression der Leberbeteiligung bei Kindern mit Mukoviszidose

Charlotte O. Pioch¹, Eva Steinke^{1,2,3}, Virginia Rossow¹, Shasha Wang¹, Simon Y. Gräber^{1,2,3}, Alice Lejeune¹, Paulina Aleksander¹, Stephanie Thee^{1,2,3}, Olaf Sommerburg^{4,5}, Susanne Hämmerling⁴, Katja Glutig⁶, Yuliya Sharkovska⁶, Simon Veldhoen⁶, Stephan Henning⁷, Philip Bufler⁷, Marcus A. Mall^{1,2,3}, Mirjam Stahl^{1,2,3}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie, m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partner, Berlin, Germany, ³Berlin Institute of Health der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Pneumologie,

Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg, Germany, ⁵Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Heidelberg, Germany, ⁶Charité - Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Radiologie, Berlin, Germany, ⁷Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie, m.S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Berlin, Germany

Mukoviszidose (CF) ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch einen Defekt im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gen zu einem gestörten Elektrolyt- und Wasseraustausch führt. Bei etwa der Hälfte der Personen mit CF führt dies zu einer Beteiligung des hepatobiliären Systems, die von leichten Verläufen mit Leberwerterhöhung bis zu schwerem Leberversagen reichen kann. Da sich die Leberbeteiligung meist im ersten Lebensjahrzehnt manifestiert, ist die genaue Beschreibung einer pädiatrischen Kohorte besonders interessant, um Einflussfaktoren auf Beginn und Progression zu identifizieren. In unserer Studie haben wir klinische Daten der TRACK-CF-Kohorte (NCT02270476) analysiert, die seit der Diagnosestellung prospektiv erhoben wurden. Als Endpunkt wurde die Entwicklung einer Leberbeteiligung nach verschiedenen publizierten Klassifikationssystemen betrachtet. Dazu wurden insbesondere Labor- und Sonografiebefunde in die Analyse einbezogen. Zudem sind Parameter zu möglichen Einflussfaktoren wie Symptome zum Diagnosezeitpunkt, Beteiligung von Lunge, Gastrointestinaltrakt und Pankreas, Gedeihen, CFTR-Genotyp und das bei der Geburt zugeordnete Geschlecht erhoben worden.

Von den 83 zwischen 2013 und 2025 in die Studie eingeschlossenen Kindern konnten 76 in die Analyse einbezogen werden. Bei Diagnosestellung waren sie im Median 1,2 Monate alt. Etwa 85% der Kinder begannen im Studienverlauf eine Therapie mit CFTR-Modulatoren. 59,2% erfüllten zu mindestens einem Zeitpunkt die Kriterien einer Leberbeteiligung, 4 davon wurden als „schwer“ klassifiziert und 1 Kind musste lebertransplantiert werden. In ersten Querschnittsanalysen zwischen der Gruppe mit und der ohne Leberbeteiligung hatten mehr Kinder mit Leberbeteiligung auch einen Mekoniumileus ($P=0,04$; Odds Ratio für das Auftreten einer Lebererkrankung 1,27) und es zeigte sich ein Trend für die vermehrte Zuordnung zum männlichen Geschlecht ($P=0,06$; Odds Ratio 1,13). Andere Faktoren wie das Alter bei Diagnosestellung, der Genotyp, eine verminderte Lungenfunktion, Pankreasinsuffizienz oder eine Gedeihstörung schienen keinen Einfluss zu haben ($P=0,61$, $P=0,55$, $P=0,23$, $P=0,18$ und $P=0,90$).

Die Leberbeteiligung bei Kindern mit CF trägt maßgeblich zur Morbidität und Mortalität bei. Die deskriptive Beschreibung einer longitudinalen pädiatrischen Kohorte sowie die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Leberbeteiligung ermöglichen ein tieferes Verständnis des Krankheitsverlaufes.

PW2.3 - Phänotypisierung von monozygoten CF Zwillingen

Burkhard Tümmler^{1,2}, Till Frederik Kaireit^{3,2}, Ilona Rosenboom¹, Patrick Chhatwal⁴, Nadine Alfeis¹, Rebecca Minso¹, Keerthi Sannareddy⁴, Katrin Schlüter⁵, Stephanie Tamm¹, Andreas Voskresenzov³, Jens Vogel-Claussen^{3,2}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung, BREATH, Hannover, Deutschland, ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hannover, Deutschland, ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland, ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrische Diätetik, Hannover, Deutschland

Dank der effizienten CFTR Modulatortherapie benötigen wir in Zukunft sensitive Biomarker, um Gesundheitsrisiken frühzeitig vor der Manifestation klinischer Symptome zu erkennen und die Therapieprogramme adäquat anzupassen. Monozygote Zwillingspaare sind fast identisch im Genotyp und sehr ähnlich im Phänotyp, so dass im Intrapaarvergleich mit hoher Sensitivität auf personenspezifische Biomarker geprüft werden kann. Wir untersuchten vier p.Phe508del compound heterozygote monozygote CF Zwillingspaare im Alter von 9, 18, 29 und 52 Jahren. Die Zwillinge eines Paares waren ununterbrochen seit Geburt in derselben

Umgebung und mit derselben medizinischen Versorgung aufgewachsen.

Methoden. Anamnese und klinischer Befund wurden mit dem Fragebogen der Europäischen CF Zwillings- und Geschwisterstudie erhoben. Der Basisdefekt wurde mit Schweißtest, NPD und ICM und die Zusammensetzung der Körpermasse mit der Messung der bioelektrischen Impedanz erfasst. Der pulmonale Phänotyp wurde anhand von Spirometrie, MBW, PREFUL MRI und der Hochdurchsatzsequenzierung des mikrobiellen Atemwegsmetagenoms charakterisiert.

Ergebnisse. Die beiden Zwillinge eines Paares konnten beim Erstkontakt anhand von Physiognomie, Anthropometrie, Motorik und non-verbaler Kommunikation nicht oder kaum voneinander unterschieden werden. CFTR Basisdefekt, Spirometrie und Lung Clearance Index waren nahezu identisch innerhalb eines Zwillingspaares, aber individuelle Signaturen waren typisch für die Zusammensetzung der Körpermasse, das Mikrobiom der Atemwege und die regionale Ventilation und Perfusion der Lunge.

Fazit. Bioelektrische Impedanz, PREFUL MRI und das Atemwegsmetagenom sind sensitive Biomarker für die personalisierte Phänotypisierung von CF Patienten in Zeiten effizienter Modulatortherapie.

PW2.4 - Elektrolytentgleisung und Pseudo-Bartter Syndrom bei Säuglingen mit Mukoviszidose: Eine seltene Manifestation bei Mukoviszidose

Burak Uslu¹, Jutta Hammermann¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Universitätsmukoviszidose Centrum „Christiane Herzog“, Dresden, Kinderklinik, Dresden, Germany

Einleitung: Das Pseudo-Bartter-Syndrom (PBS) ist eine seltene Manifestation bei Mukoviszidose und kann oft das erste klinische Anzeichen bei diesen Patienten sein. Aufgrund ähnlicher oder überlappender Symptome wird es oft fälschlicherweise als einfache Dehydratation oder Bartter-Syndrom diagnostiziert. Die seltene PBS ist charakterisiert durch Hyponatriämie, Hypoclorämie, Hypocalcämie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose ohne renale tubuläre Erkrankung.

Fallbeispiel: Wir berichten über 2 Säuglinge mit PBS und Elektrolytentgleisungen. Beide Säuglinge hatten ein positives Neugeborenencreening und einen klinisch stabilen Verlauf ohne pulmonale Symptomatik, jedoch standen Gedeih- und Essstörungen bei Pankreasinsuffizienz wiederholt im Vordergrund. Die klinische Symptomatik manifestierte sich in Gedeihstörung, Gewichtsverlust und Elektrolytentgleisung mit metabolischer Alkalose in der Blutgasanalyse. Die Kinder wurden stationär aufgenommen, die Elektrolyte wurden intravenös und oral substituiert und die Verluste konnten durch Kostaufbau ausgeglichen werden.

Schlussfolgerung: Die häufigsten klinischen Symptome bei Mukoviszidose sind pulmonal und gastrointestinal. Bei Elektrolytentgleisungen und metabolischer Alkalose ohne renale Verluste sollte an PBS gedacht werden. Bei Mukoviszidose kann es das erste klinische Zeichen (insbesondere in warmen Ländern oder im Sommer) sein und wiederholt auftreten. Anhand unserer Fallbeispiele möchten wir eine seltene klinische Manifestation bei Mukoviszidose in Deutschland aufzeigen.

PW2.5 - ETI-Therapie bei einem Patienten mit komplexer Dreifach-Mutation

Annika Geppert¹, Julia Sobel², Sabina Schmitt-Grohé², Sabine Zirlik¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Germany,

²Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, Germany

Wir berichten über einen 50-jährigen CF-Patienten mit einer sehr seltenen Dreifach-Mutation (Delta F508-1874insT/4005+5727 A>G) und pulmonal schwerem Krankheitsverlauf. Aufgrund der 1874insT-Mutation, die molekulargenetisch nachgewiesenermaßen auf einem komplexen Allel mit DeltaF508 liegt (in cis), bestanden Zweifel, ob der Patient im Zulassungslabel für eine ETI-Therapie lag. Die Zulassung fußte auf der Verbesserung der F508del-CFTR-Funktion durch ETI. Die funktionelle Auswirkung dieser vorliegenden, seltenen 2. Mutation in cis ist

bisher nicht beschrieben und war daher aus unserer Sicht und nach Rücksprache mit der Fa. Vertex nicht durch die Zulassung abgedeckt.

Bei sehr hoher Infektfrequenz wurde im Verlauf der Einsatz einer dauerhaften oralen Antibiotikatherapie notwendig. Nach Vorliegen neuerer Daten aus dem französischen Compassionate Use Programm zur ETI-Wirksamkeit bei der ebenfalls vorliegenden Mutation 4005+5727A>G, stellten wir Mitte 2024 einen Off-label-Antrag für Kaftrio / Kalydeco. In diesem Register waren 3 Patienten erfolgreich mit ETI behandelt worden. Nach Kostenzusage seitens der Krankenkasse konnte die Therapie ab Oktober 2024 begonnen werden.

Klinisch zeigte sich eine deutliche Besserung des Befindens mit Reduktion der Sputummenge und Steigerung der Belastbarkeit. Die FEV1 konnte von 42% Soll auf 50% Soll gesteigert werden. Die Schweiß-Chloridkonzentration lag vor ETI bei 48mmol/l, unter ETI-Therapie dann im Normbereich bei 29mmol/l. CT-morphologisch wurden regrediente mukoide Impaktationen eindrucksvoll dargestellt. Bezüglich des Keimstatus im Sputum beobachteten wir einen selteneren Nachweis des zuvor seit vielen Jahren fast durchgehend isolierbaren MRSA. Zudem ließ sich durch die medikamentös vermittelte initiale Sputummobilisation erstmals nach vielen Jahren wieder ein *Pseudomonas aeruginosa* nachweisen und somit adäquat inhalativ antibiotisch adressieren. Die dauerhafte orale antibiotische Therapie wurde gegen Ende der Infektsaison im Frühjahr 2025 beendet.

Zusammenfassend erfolgte über die letzten Jahre bezüglich des Mutationsstatus unseres Patienten immer wieder eine Literaturrecherche, da eine hohe Krankheitslast bestand. Letztlich konnte der Patient dadurch noch vor Zulassung von einer wirksamen (ETI)-Therapie profitieren. Mittlerweile besteht nun erfreulicherweise eine Zulassungserweiterung.

PW2.6 - Erste Einleitung mit Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor bei Mukoviszidose in Deutschland außerhalb einer Studie

Maria Pilot¹, Adrian Endres², Christina Smaczny¹, Julius Kohlhäufel¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Germany, ²Universitätsklinikum Marburg, Marburg, Germany

Wir berichten über den ersten bekannten Einsatz des CFTR-Modulators Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor bei einem 51-jährigen Patienten mit fortgeschrittener zystischer Fibrose in Deutschland außerhalb eines Studienkontextes nach Zulassung des Medikaments in den USA. Eine Vorbehandlung mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor war aufgrund therapielimitierender Nebenwirkungen (insbesondere Transaminasenanstieg) abgebrochen worden. Unter der neuen Kombinationstherapie zeigten sich stabile Leberwerte sowie eine rasch einsetzende subjektive Besserung. Im Verlauf kam es jedoch zu Hämoptysen, die schließlich zu einer Hospitalisation führten – ein bislang nicht in der Fachinformation beschriebenes Ereignis. Der Fall illustriert sowohl das potenzielle therapeutische Fenster als auch mögliche unerwartete Risiken dieses neuartigen Modulators. Wir diskutieren Verträglichkeit, klinischen Verlauf und Nebenwirkungen unter besonderer Berücksichtigung der komplexen Komorbiditäten des Patienten.

PW2.7 - ConneCT CF – Coaching und Telemonitoring für Patienten mit Cystischer Fibrose

Stephanie Thee^{1,2,3,4}, Mirjam Stahl^{1,2,4,3}, Sivagurunathan Sutharsan⁵, Rainald Fischer⁶, Manfred Ballmann⁷, Svenja Straßburg⁵, Janette Tatersall-Wong¹, Felicitas Laue⁶, Julia Weitzel⁷, Ann-Kathrin Ketter⁸, Wolfgang Weber⁸, Cornelia Kittlick⁸, Juliane Schiller⁹, Franziska Püschner⁹, Volker Eric Amelung⁹, Carola Fuchs¹⁰, Marcus Alexander Mall^{1,2,4,3}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Christiane-Herzog-Zentrum, Berlin, Germany, ²Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ³Deutsches Zentrum Kinder- und Jugendgesundheit, Partnerstandort Berlin, Berlin, Germany, ⁴Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Assoziierter Partner, Berlin, Germany, ⁵Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Mukoviszidose-Ambulanz, Essen, Germany, ⁶Pneumologisches Studienzentrum München-West, München, Germany, ⁷Universitätsmedizin Rostock,

Mukoviszidose-Ambulanz, Kinder-und Jugendklinik, Rostock, Germany, ⁸Thieme TeleCare GmbH, Stuttgart, Germany, ⁹Privates Institut für angewandte Versorgungsforschung (Inav) GmbH, Berlin, Germany, ¹⁰PARI Medical Holding GmbH, Starnberg, Germany

Hintergrund: Auch im Zeitalter hochwirksamer CFTR-Modulatortherapien (CFTRm) bestimmt die Lungenerkrankung den Schweregrad der Erkrankung bei Menschen mit Mukoviszidose (CF). Eine mangelnde Therapieadhärenz wurde als Hauptursache für ein Therapieversagen identifiziert. Wir präsentieren die Ergebnisse einer telemedizinischen Versorgungsform mit digitalen Technologien und verhaltensverändernden Maßnahmen, die darauf abzielen, die Adhärenz zur Inhalationstherapie zu verbessern und pulmonale Exazerbationen (PEX) zu reduzieren.

Methoden: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie bei Personen mit CF (PmCF) ab einem Alter von 12 Jahren. Die Standardversorgung wurde mit einem innovativen Programm verglichen, das eine kontinuierliche objektive Überwachung der Inhalationsadhärenz (eFlow[®] rapid Vernebler), wöchentliche Heimspirometrie, eine Selbstmanagement-App (PARI Connect), professionelles telefonisches Coaching sowie optional zusätzliche Videokonferenzen über einen Zeitraum von 18 Monaten umfasste.

Daten zur Adhärenz und Heimspirometrie wurden sowohl für die Patient:innen als auch für die behandelnden Ärzt:innen sichtbar gemacht. Bei einer Abnahme der Adhärenz von >10 % oder einem Abfall des FEV1 (in Litern) um >5 % erhielten sowohl die Patient:innen als auch das Studienzentrum einen Warnhinweis.

Ergebnisse: Die Ausgangsmerkmale von 296 Personen mit CF (jeweils 148 in Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG)) waren zwischen IG und KG vergleichbar: mittleres Alter 31,3 Jahre (SD 10,8), ppFEV1 70,2 (SD 24,7; 11,1 % mit ppFEV1 < 40), Infektion mit *P. aeruginosa* bei 156 (52,7 %), CFTRm-Therapie (zu >90 % Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) bei 252 (85,1 %).

Zu Beginn der Intervention, als die Patient:innen bereits die Selbstmanagement-App mit Visualisierung der Adhärenz nutzten, jedoch noch keine weiteren Interventionselemente eingesetzt wurden, lag die Adhärenz zur Inhalationstherapie in der IG bei 58 % im Vergleich zu 45 % in der KG und blieb während der gesamten Studiendauer höher (52 % in der IG, 38 % in der KG am Studienende). PmCF mit einem ppFEV1 < 40% hatten ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für eine PEX, während eine Erhöhung der Adhärenz um 10 % das Risiko für eine PEX signifikant um 9 % senkte.

Diskussion: Die telemedizinische Versorgung führte zu einer signifikanten Verbesserung der Adhärenz. Die beobachtete Assoziation zwischen hoher Adhärenz und reduziertem Risiko für PEX unterstreicht die Bedeutung der Inhalationstherapie für pwCF mit chronischer Lungenerkrankung – auch im Zeitalter der CFTR-Modulatoren.

PW2.8 - Azithromycintherapie bei Menschen mit zystischer Fibrose: Real-world Evidence aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register

Zulfiya Syunyaeva¹, Sylvia Hafkemeyer², Sarah Sieber³, Lutz Naehrlich^{4,5}, Mirjam Stahl^{1,6,7}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Sektion Mukoviszidose, Berlin, Deutschland, ²Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn, Deutschland, ³STAT-UP Statistical Consulting & Data Science GmbH, München, Deutschland, ⁴Justus-Liebig-Universität Gießen, Pädiatrie, Gießen, Deutschland, ⁵Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), German Center for Lung Research (DZL), Gießen, Deutschland, ⁶Berlin Institute of Health (BIH) at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ⁷Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partner Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Azithromycin (AZM) wird häufig als Zusatztherapie bei Menschen mit Mukoviszidose (MmCF) eingesetzt, insbesondere bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa* (PsA)-Infektion, um pulmonale Exazerbationen (PEX) zu reduzieren. Über den tatsächlichen Einsatz und die Wirksamkeit von AZM im klinischen Alltag in Deutschland liegen bislang jedoch nur begrenzte Daten vor.

Methoden: In einer retrospektiven, registerbasierten Kohortenstudie wurden Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register (2016–2024) analysiert. Ziel war die Bewertung der Auswirkungen einer langfristigen AZM-Therapie (≥ 6 Monate) auf die Lungenfunktion (ppFEV₁), die PEx-Häufigkeit und den Body-Mass-Index (BMI). AZM-behandelte MmCF wurden im Verhältnis 1:1 mittels Nearest-Neighbor-Matching auf Basis von Ausgangsmerkmalen mit nicht behandelten MmCF verglichen. Ergänzend erfolgten Propensity-Score-gewichtete und Subgruppenanalysen nach Alter, chronischem PsA-Status und CFTR-Modulator-Therapie.

Ergebnisse: Von 8.254 erfassten MmCF erhielten 798 eine ≥ 6 -monatige AZM-Therapie, davon erfüllten 267 die Kriterien für das Matching. Bei Erwachsenen zeigte sich unter AZM eine signifikante, wenn auch moderate Verbesserung des ppFEV₁ (+0,76 bis +1,72, je nach Altersgruppe ≥ 16 Jahre) sowie eine Reduktion der PEx-Häufigkeit. Bei Kindern konnte keine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden, jedoch eine Abnahme der PEx-Häufigkeit sowie ein leichter Anstieg des BMI. AZM-behandelte MmCF wiesen eine höhere Krankheitslast auf, erkennbar an einem erhöhten Einsatz inhalativer und intravenöser Antibiotika sowie Mukolytika. Es zeigte sich kein relevanter Anstieg der Inzidenz chronischer PsA-Infektionen. Die CFTR-Modulator-Therapie war im Beobachtungszeitraum konstant. Die COVID-19-Pandemie könnte die PEx-Häufigkeit zusätzlich beeinflusst haben.

Schlussfolgerung: Die langfristige AZM-Therapie war in Deutschland mit moderaten Verbesserungen der Lungenfunktion bei Erwachsenen sowie einer Reduktion der Exazerbationen und einem leichten BMI-Anstieg bei Kindern assoziiert. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von AZM als ergänzende Therapieoption, insbesondere bei erwachsenen MmCF mit fortgeschrittener Lungenerkrankung.

PW2.9 - Nasennebenhöhlenoperationen verbessern die mittels Magnetresonanztomographie detektierte Deformation der Sinus maxillares bei Patienten mit Mukoviszidose

Miray-Su Yılmaz Topçuoğlu¹, Ingo Baumann¹, Veronika Kolb¹, Hans-Ulrich Kauczor^{2,3,4}, Olaf Sommerburg^{5,3}, Mirjam Stahl^{6,7,8}, Marcus A. Mall^{6,7,8}, Monika Eichinger^{2,3,4}, Lena Wucherpfennig^{*2,3,4}, Mark O. Wielpütz^{*2,3,9}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Heidelberg, Germany,

²Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heidelberg, Germany, ³Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Translationales Lungenforschungszentrum Heidelberg (TLRC), Heidelberg, Germany, ⁴Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Heidelberg, Germany, ⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Translationale Pneumologie und Bereich Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg, Germany, ⁶Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany, ⁷Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Partnerstandort Berlin, Berlin, Germany, ⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, ⁹Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Greifswald, Germany

Hintergrund: Die chronische Rhinosinusitis (CRS) trägt wesentlich zur Morbidität bei Mukoviszidose (CF) bei. Die endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie wird als Zweitlinientherapie eingesetzt. Die Auswirkungen operativer Eingriffe auf die CF-assoziierte CRS wurden bisher nicht systematisch untersucht. Jüngste Studien zeigen, dass die Magnetresonanztomographie (MRT) in der Lage ist, CF-typische CRS-Veränderungen zu differenzieren, die Krankheitsprogression zu erfassen und das Therapieansprechen zu beurteilen.

Methoden: Zehn CF-Patienten ohne vorherige Modulatortherapie (Medianalter 15 Jahre, Spanne 8–32 Jahre) unterzogen sich jährlichen MRT der Nasennebenhöhlen, einmal vor (MRT1) und zweimal nach (MRT2, MRT3) einer Nasennebenhöhlenoperation. Zwanzig CF-Patienten ohne Operation und ohne Modulatortherapie dienten als altersangepasste Kontrollgruppe (Medianalter 15 Jahre, Spanne 9–33 Jahre). Alle MRT-Untersuchungen wurden nach dem bereits etablierten CRS-MRT-Scores einschließlich der Vermessung der

Größenausdehnung der Sinus bewertet.

Ergebnisse: Der CRS-MRT-Gesamtscore blieb bei den Kontrollen im longitudinalen Verlauf stabil (Median MRT1: 28, MRT2: 23 und MRT 3: 34), ebenso in der Gruppe mit Nasennebenhöhlen-Operation (Median MRT1: 36, MRT2: 35 und MRT 3: 39; $p=0,743-0,999$). In der Kontrollgruppe blieb die mittlere Breite der Kieferhöhle von MRT1 bis MRT3 stabil (Spanne 23,0–24,5 mm; $p>0,999$). In der Gruppe mit Nasennebenhöhlen-Operation nahm die mittlere Kieferhöhlenbreite von MRT1 zu MRT2 signifikant ab (–5,5 mm; $p<0,01$) und blieb von MRT2 zu MRT3 weitgehend stabil (+3,0 mm; $p=0,544$). Zudem nahm die Prävalenz einer Kieferhöhlendeformation von MRT1 zu MRT2 deutlich ab (–35 %; $p<0,05$) und blieb von MRT2 zu MRT3 stabil (+19 %; $p=0,295$).

Schlussfolgerung: Die Nasennebenhöhlenoperation verbessert die Kieferhöhlenweite und vermindert die Deformationen eben dieser. Im Übrigen blieb die Krankheitsschwere der CRS, gemessen am CRS-MRT-Gesamtscore, nach der Operation stabil. Die MRT eignet sich zur Beurteilung von Operationseffekten im Kontext moderner Modulatortherapien.

*geteilte Letztautorenschaft

Posterwalk 3: Mikrobiologie

PW3.1 - Molekularer Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* aus Atemwegssekreten von Mukoviszidose-Patienten mittels Real-Time PCR

Maria Wille¹, Tobias Burbach¹, Annette Schröder¹, Abenayaa Vijashankar¹, Michael Hogardt¹

¹Institut für medizinische Mikrobiologie und Infektionskontrolle, Frankfurt am Main, Germany

Pseudomonas aeruginosa ist der bedeutendste Erreger von Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose (Cystic Fibrosis, CF). Eine chronische Infektion mit *P. aeruginosa* kann bei CF-Betroffenen zu einer fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion, häufiger Hospitalisierung, regelmäßigen Antibiotikatherapien und einer reduzierten Lebenserwartung führen. Aus diesem Grund sind regelmäßige mikrobiologische Untersuchungen erforderlich, damit notwendige antimikrobielle Therapien eingeleitet werden können. Kulturbasierte Verfahren sind seit Jahrzehnten der Goldstandard in der mikrobiologischen Diagnostik. Unter der Therapie mit CFTR-Modulatoren, die die CFTR-Funktion verbessern, stellt sich jedoch aufgrund der geringeren Schleimsekretion und folglich Sputumproduktion immer häufiger die Frage, nach den geeignetsten Materialien und diagnostischen Verfahren, um verlässlich den Kolonisations-/Infektionsstatus (Erstnachweis, intermittierende oder chronische Infektion) zu bestimmen. Bei fraglicher Sensitivität kulturbasierter Methoden werden zunehmend molekulare Diagnoseverfahren empfohlen. Validierte *P. aeruginosa*-spezifische Assays sind jedoch in mikrobiologischen Routinelaboren kaum verfügbar. Eine qualitative Real-Time PCR könnte ein vielversprechenderes auch ergänzendes Verfahren darstellen. Aus diesem Grund haben wir begonnen in der Literatur verfügbare qPCR-Targets (*ecfX/gyrB/oprL/regA*) für den Nachweis von *P. aeruginosa* aus CF-Sekreten hinsichtlich analytischer und diagnostischer Spezifität und Sensitivität zu prüfen, mit dem Ziel eine validierte diagnostisch-akkreditierte PCR (basierend auf 2-4 Gentargets) zu etablieren. Eine umfangreiche Sammlung von respiratorischen CF-Proben, zugehörige kulturelle Ergebnisse (entsprechend dem CF-Mikrobiologiestandard) sind verfügbar (dies beinhaltet Proben: Kultur immer negativ, immer positiv, intermittierend positiv). Alle bisher untersuchten kulturpositiven *P. aeruginosa*-Proben konnten per PCR in den vier Targets bestätigt werden. Bislang wurden 62 Proben von intermittierend-positiven Patienten analysiert, wobei 13 Proben Kultur- u. PCR-positiv und 13 Proben nur in der PCR positiv waren, was auf eine höhere Sensitivität der PCR hinweist. Weitere Proben werden derzeit untersucht, um die Datenbasis zu erweitern.

PW3.2 - Induktion des mukoiden Phänotyps von *Staphylococcus aureus* durch subinhibitorische Konzentrationen verschiedener Antibiotika

Lynn S. Sommer¹, Maïke I. Diehl¹, Barbara C. Kahl¹, Bianca Schwartbeck¹

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

In der Lunge von Personen mit Mukoviszidose (PmM) ist *Staphylococcus aureus* der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Unter bestimmten Bedingungen kann *S. aureus* einen Biofilm-produzierenden (mukoiden) Phänotyp (PT) ausbilden. Dabei lassen sich Protein-, DNA- sowie Polysaccharid (PIA)-vermittelte Biofilme unterscheiden. Für die PIA-abhängige Biofilmbildung sind verschiedene Mutationen im *intercellular adhesion (ica)*-Operon verantwortlich, die in den Jahren 2016 und 2024 von unserer Arbeitsgruppe beschrieben wurden. Die Biofilmbildung, ein zusätzlicher Virulenzfaktor von *S. aureus*, erschwert unter anderem die antibiotische Therapie. In vorangegangenen Experimenten führte die Kultivierung nicht-mukoider Isolate unter Stressbedingungen, wie zum Beispiel erhöhter Salzkonzentration, zur Entstehung mukoider PT durch Mutationen im Repressor IcaR des *icaADBC* Operons. Unklar ist bisher, ob auch subinhibitorische Konzentrationen verschiedener Antibiotika eine solche Induktion auslösen können.

Durchgeführt wurde eine Langzeitkultivierung in 6-Well-Mikrotiterplatten, bei der sowohl ein klinischer *S. aureus*-Stamm als auch die *S. aureus* Referenzstämme Newman, SH1000 und USA300 über 20 Tage hinweg subinhibitorischen Konzentrationen von Doxycyclin, Linezolid und Vancomycin ausgesetzt wurden. Nach jeweils 10 und 20 Tagen wurden die Überstände der Kultivierung auf Kongorot-Agar ausplattiert und alle morphologisch unterschiedlichen PT isoliert. Anschließend erfolgten Biofilm-Assays zur Überprüfung der Biofilmbildung. Bei positivem Nachweis wurde in Detachment-Assays die Biofilmstruktur analysiert. Abschließend wurde das für den PIA-vermittelten Biofilm relevante *ica*-Operon per Sanger-Sequenzierung untersucht.

Es zeigte sich, dass bei allen getesteten Stämmen, insbesondere beim klinischen Isolat, am Ende der Langzeitkultivierung unter allen getesteten Bedingungen mukoide PT entstanden waren. Dabei bildeten 100 % der PT mit pyramidalen Koloniemorphologie einen Biofilm. Die Detachment-Assays zeigten, dass der Biofilm bis auf wenige Ausnahmen PIA-abhängig ist, die durch entstandene Mutationen im Repressorgen *icaR* des *ica*-Operon erklärt werden konnten. Bei vier Isolaten konnte ein Protein-abhängiger Biofilm nachgewiesen werden. In zukünftigen Untersuchungen sollen die PT, die einen PIA-unabhängigen Biofilm bilden, genauer analysiert werden. Weitere Erkenntnisse soll die Ganzgenomsequenzierung bringen.

PW3.3 - Diversität von biofilmbildenden *Staphylococcus aureus* Isolaten aus den Atemwegen einer Person mit Mukoviszidose

Luisa Kowol¹, Barbara C. Kahl¹, Christine Rumpf¹

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

Staphylococcus aureus (SA) gehört zu den am häufigsten isolierten Bakterien in den Atemwegen von Personen mit Mukoviszidose (PmCF). Die Bakterien persistieren oft über Jahre und entwickeln verschiedene Anpassungsmechanismen, unter anderem die Biofilmbildung, welche zu erhöhter Persistenz und Antibiotikaresistenz führt. Bestandteile des Biofilms können Polysaccharide, Proteine, DNA oder Kombinationen sein. Unsere Arbeitsgruppe hat kürzlich mukoide SA-Phänotypen mit überschießender Polysaccharid-abhängiger Biofilmbildung beschrieben, welche Mutationen im „intercellular adhesion operon“ (*ica*) aufwiesen [1], die entweder durch eine 5-Basenpaar Deletion (5bp-del) in der intergenischen Region des *ica*-Operons oder durch Mutationen im Repressor, *icaR*, bedingt waren [2].

In einer prospektiven Multicenter Studie konnten wir bei PmCF mukoide SA-Isolate nachweisen, wobei ca. jeweils 30% der Isolate eine 5bp-del Mutation oder Mutationen im *icaR*-Gen aufwiesen [3]. In diesem Projekt wurden 42 mukoide SA-Isolate, die zum Teil aus der Studie und zum Teil aus der CF-Stammsammlung stammen, einer weiblichen PmCF mit unterschiedlichen Eigenschaften des Biofilms analysiert.

Die Isolate gehörten zu 6 klonalen Linien (t091, t084, t008, t346, t1943, t493), die zum Teil verwandt waren, und wiesen Unterschiede sowohl in ihrem Phänotyp als auch in den gebildeten Biofilmbestandteilen auf. Eine klonale Linie (t1943) mit 15 Isolaten bildete Polysaccharid-abhängigen Biofilm, wies jedoch keine der vorbeschriebenen Mutationen im *ica*-Operon auf. Weitere Isolate (n=20) hafteten nicht an den Mikrotiter Platten zur Biofilmtestung, weshalb die Platten orientierend zunächst mit Plasma und anschließend mit einzelnen Proteinen beschichtet wurden. Drei der Isolate bildeten in den mit Fibronektin beschichteten Platten Biofilm. Die SA-Protein-Interaktionspartner wurden mithilfe von SDS-Gelen bestimmt und sollen mittels Massenspektrometrie und Western Blot identifiziert werden.

Unerwartet zeigten verschiedene klonalen SA-Linien einer PmCF während der Langzeitpersistenz in den Atemwegen unterschiedliche Mechanismen der Biofilmbildung, was bisher noch nicht beobachtet wurde und was auf verschiedene Induktoren für die Ausprägung der Biofilmbildung während der chronischen Atemwegsinfektion schließen lässt.

1. Schwartbeck B, Birtel J, et al: *PLoS Pathog* 2016, **12**(11):e1006024.
2. Schwartbeck B, Rumpf CH, et al: *Microbes Infect* 2024:105306.
3. Rumpf CH, Janssen T, et al.: *Am J Respir Crit Care Med* 2025.

PW3.4 - Genetische Regulation der Biofilmbildung in *Staphylococcus aureus*

Benedikt de Sousa¹, Christine Rumpf¹, Barbara Kahl¹

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

Der häufigste Erreger in den Atemwegen von Personen mit Mukoviszidose (PmCF) ist *Staphylococcus aureus*, der aufgrund von verschiedenen Anpassungsmechanismen wie etwa Biofilm-Bildung in der Lage ist, trotz Antibiotikatherapie lange zu persistieren. In einer prospektiven multizentrischen Studie wurden mukoide *Staphylococcus aureus* (SA)- Isolate mit Hyper-Biofilmbildung bei PmCF nachgewiesen [1]. Bei ca. 30% der mukoiden Isolate wurde eine 5- Basenpaar-Deletion (5bp-Del) in der intergenischen Region (IGR) des *intercellular adhesin (ica)* Operons nachgewiesen [2], welches für die Produktion von Polysaccharid-abhängigem Biofilm (PIA) verantwortlich ist. Auch Mutationen im Repressorgen *icaR* des *ica*-Operons konnten von unserer Arbeitsgruppe bei ca. 30 % der Isolate identifiziert werden [3].

Alle mukoiden Isolate dieser Studie wiesen entweder die 5bp-del oder eine Mutation in *icaR* auf. Interessanterweise zeigten sich jedoch bei einer PmCF der Studie erstmalig in einigen Isolaten die 5bp-del und *icaR* Mutation gleichzeitig. Die Isolate sollen im folgenden näher im Hinblick auf die Klonalität, Biofilmbildung, Vorhandensein weiterer Mutationen und auf Vorteile der Doppelmutation mit Hilfe von Wettbewerbsversuchen charakterisiert werden. Für die Untersuchungen stehen 40 SA-Isolate von vier Ambulanzbesuchen (2019- 2021) zur Verfügung.

Die meisten Isolate gehören zum *spa*- Typ t005, während im letzten Besuch einige Isolate des *spa*- Typs (t346) auftraten. Bei 10 Isolaten (*spa*-Typ t005) von vier verschiedenen Besuchen konnte Biofilmbildung nachgewiesen werden. Bei drei Isolaten wurden beide Mutationen gleichzeitig nachgewiesen. Ein Detachment- Assay ergab, dass der Biofilm der untersuchten Isolate vorrangig Polysaccharid abhängig ist. Weitere Untersuchungen zur Quantität der Expression des *ica* Operons mittels qPCR und der Bildung von PIA mittels – Dot Blot stehen aus, um den Effekt der gleichzeitig auftretenden Mutationen besser einschätzen zu können. Das Auftreten von Doppelmutationen im *ica*-Operon ist bisher noch nicht beschrieben und bedarf einer gründlichen Analyse. Der Nachweis von Isolaten mit Doppelmutation in mehreren Ambulanzbesuchen weist auf die Stabilität der Doppelmutationen im SA Genom.

1. Rumpf CH, J et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2025.

2. Schwartz B, et al: *PLoS Pathog* 2016, **12**(11):e1006024.
3. Schwartz B, Rumpf CH, et al.: *Microbes Infect* 2024:105306.

PW3.5 - Dynamik der Staphyloxanthin-Produktion von *Staphylococcus aureus* während der Koinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* im Langzeitverlauf

Maria M. Peters¹, Jenny Tuyet-Nhung Truong¹, Prof. Barbara C. Kahl¹, Dr. med. Felix Dach^{1,2}

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

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

Chronisch rezidivierende bakterielle Atemwegsinfektionen tragen entscheidend zur Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Mukoviszidose (MmCF) bei. *Staphylococcus aureus* (SA) und *Pseudomonas aeruginosa* (PA) sind dabei die am häufigsten in den Atemwegen von MmCF nachgewiesenen Pathogene. In der Literatur wird eine Koinfektionsrate von bis zu 60 % angegeben.

Zahlreiche synergistische und antagonistische Interaktionsmechanismen zwischen SA und PA sind bereits beschrieben – darunter auch ein spezieübergreifender Schutz vor oxidativem Stress, etwa durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), vermittelt durch das von SA gebildete Pigment Staphyloxanthin. Nicht nur SA profitiert von den antioxidativen Eigenschaften dieses Moleküls – auch PA zeigt in dessen Anwesenheit ein gesteigertes Überleben unter Bedingungen erhöhter ROS-Belastung [1]. Vor diesem Hintergrund nehmen wir eine adaptive Modulation der Staphyloxanthin-Produktion im Verlauf der chronischen SA-PA-Koexistenz und des selektiven Drucks des CF-Lungenmilieus an.

Im Rahmen dieses Projekts werden potentielle Veränderungen der Staphyloxanthin-Syntheseleistung sowie zu Grunde liegende genetische Variationen im zugehörigen STX-Operon im Langzeitverlauf der SA-PA-Koinfektion analysiert. Dazu wird die Staphyloxanthin-Produktion von SA-Isolaten quantifiziert, die im Verlauf einer 12-jährigen Koinfektion mit SA und PA aus Atemwegsproben eines MmCF gewonnen wurden. Außerdem wird für zehn weitere SA-PA-koinfizierte MmCF jeweils die Staphyloxanthin-Menge des ersten und letzten SA-Isolats der Koinfektion verglichen.

Erste Ergebnisse zeigen eine deutliche Heterogenität der SA-Isolate hinsichtlich ihrer exprimierten Staphyloxanthin-Menge, auch innerhalb zeitgleich nachgewiesener Isolate. Die zurzeit durchgeführte molekulare Analyse des STX-Operons soll zur Aufklärung der genetischen Grundlage dieser beobachteten Variabilität und der Adaptation im Kontext der polymikrobiellen Koexistenz beitragen.

Ein tiefgehendes mechanistisches Verständnis der interbakteriellen Interaktionen und ihrer Bedeutung für Virulenz und Persistenz der Erreger ist unerlässlich für die Entwicklung zielgerichteter Therapien gegen polymikrobielle Infektionen in den Atemwegen von MmCF.

1. Liu Y, McQuillen EA, Rana P, Gloag ES, Parsek MR, Wozniak DJ: **A bacterial pigment provides cross-species protection from H(2)O(2)- and neutrophil-mediated killing.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024, **121**(2):e2312334121.

PW3.6 - Detektion von mukoiden *Staphylococcus aureus* Isolaten aus Atemwegsproben von Personen mit Mukoviszidose auf Kongorot-Agar

Maïke I. Diehl¹, Christine H. Rumpf¹, Timo Janssen¹, Robert J. Hait¹, Corinna Czowalla¹, Susanne Deiwick¹, Barbara C. Kahl¹, Bianca Schwartz¹

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Germany

Staphylococcus aureus (SA) ist ein häufiger Atemwegserreger bei Personen mit Mukoviszidose (PmM). Ein zentraler Virulenzfaktor ist die Biofilmbildung, deren Hauptkomponente das „polysaccharide intercellular adhesin (PIA)“ sein kann. PIA wird durch das *ica*-Operon synthetisiert, dessen Expression vom Repressor IcaR reguliert wird. Mutationen in *icaR* oder der intergenischen Region (IGR) führen zu einer Hyper-Biofilmbildung und einem mukoiden Phänotyp. In einer multizentrischen Studie wurden mukoiden SA bei 9,1 % der SA-positiven

PmM nachgewiesen, was mit einer schlechteren Lungenfunktion bei *Pseudomonas aeruginosa*-negativen PmM assoziiert war. Die visuelle Erkennung mukoider SA auf Routinekulturmedien ist jedoch schwierig.

In dieser Studie wurden 1360 respiratorisch isolierte SA-Stämme neben Columbia Blutagar (CBA) auch auf Kongorot-Agar (KRA) kultiviert, phänotypisiert, sequenziert und mittels Biofilm-Assay sowie Analysen der extrazellulären Matrix untersucht.

Die mukoiden SA-Isolate zeigten auf KRA eine charakteristische pyramidenförmige, raue Koloniemorphologie. 68,4 % (121/177) dieser Isolate produzierten signifikante Mengen Biofilm und in 53,1 % konnten Mutationen in *icaR* oder der IGR nachgewiesen werden. Bei den übrigen mukoiden Isolaten wurden PIA-unabhängige Biofilme identifiziert. Der KRA zeigt eine gute diagnostische Leistung (Sensitivität: 83,2 %, Spezifität: 85,16 %). Darüber hinaus erlaubt KRA in der Routinediagnostik die Detektion von Mischkulturen verschiedener Erreger, sowie eine Unterscheidung unterschiedlicher Phänotypen desselben Erregers.

Die Nutzung von KRA erleichtert somit die Identifizierung mukoider SA-Isolate mit *ica*-Mutationen. Gleichzeitig weist ein Teil der Isolate eine PIA-unabhängige Biofilmbildung auf, deren molekulare Grundlagen weiterer Analysen bedürfen.

PW3.8 - Adhärenz serieller klonaler *Pseudomonas aeruginosa* CF Isolate an Submaxillarmuzine und CF Atemwegsmuzine

Burkhard Tümmler^{1,2}, Christian Herrmann^{1,3}, Meike Lingner^{1,3}, Susanne Herrmann^{1,3}, Reinhard Kownatzki³, Inka Brockhausen⁴

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung, BREATH, Hannover, Deutschland, ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biophysikalische Chemie und Strukturbiologie, Hannover, Deutschland, ⁴Queen's University, Department of Biomedical and Molecular Sciences, Kingston, Kanada

Chronische Atemwegsinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* sind weiterhin die häufigste Komorbidität bei Menschen mit Mukoviszidose (CF). In CF-Lungen persistiert *P. aeruginosa* zusammen mit menschlichen Muzinen in den Atemwegen als häufigstem Strukturbestandteil seines Mikromilieus. Wir untersuchten die Adhäsion von 41 seriellen *P. aeruginosa* Isolaten aus CF-Atemwegen an Atemwegsmuzinpräparationen aus CF-Sputum. Muzine und Bakterien wurden von fünf CFTR-Modulator-naiven Patienten mit fortgeschrittener CF-Lungenerkrankung gewonnen. Die *P. aeruginosa* Isolate aus CF-Atemwegen und die Referenzstämme zeigten eine stammspezifische Signatur in ihrer Adhäsion an submaxillare Säugetiermuzine sowie an CF MUC5AC-MUC5B Atemwegsmuzine, die von keiner oder geringer bis hin zu mäßiger und starker Bindung reichte. Serielle klonale Isolate und sogar Koloniemorphotypen aus derselben Sputumprobe zeigten eine ebenso heterogene Affinität zu Muzin wie Vertreter anderer Klone. Dies macht die Muzinbindung zu einem der variabelsten intraklonalen phänotypischen Merkmale von *P. aeruginosa*, die bislang bekannt sind. Die meisten *P. aeruginosa* CF-Atemwegs isolate hafteten nicht stärker an CF-Atemwegsmuzine als an Kunststoffoberflächen. Die starken Binder zeigten jedoch einen stammspezifischen Affinitätsgradienten zu O-Glykanen, CF-Atemwegsmuzinen und submaxillaren Säugetiermuzinen.

PW3.9 - Synergistische Verbesserung der CFTR-Funktion durch kurzkettige Fettsäuren und CFTR-Modulatoren in Zellmodellen für Mukoviszidose

Mai Wang¹, Anita Balázs², Andrew Tony-Odigie¹, Alexander H. Dalpke¹, Marcus Mall²

¹Department of Infectious Diseases, Medical Microbiology and Hygiene, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University, Heidelberg, Germany, ²Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Die Dreifach-Kombinationstherapie Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) hat die klinischen Ergebnisse bei bis zu 90% der Patienten mit Mukoviszidose, die mindestens ein *F508del*-

CFTR-Allel tragen, verbessert. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem vielfältigeren Mikrobiom der Atemwege und verbesserten klinischen Ergebnissen in Patienten mit Mukoviszidose. Die Hypothese basiert auf der Annahme, dass einige kommensale Bakterien eine schützende Rolle in den Atemwegen spielen, indem sie kurzkettige Fettsäuren (SCFAs) produzieren und dadurch Pathogene hemmen und Entzündungen reduzieren. Um die Auswirkungen von SCFAs auf die *F508del*-CFTR-Funktion und ihre potenzielle Synergie mit ETI zu untersuchen, führten wir transepitheliale Kurzschlussstrom-Messungen mit Ussingkammern in CFBE41o-Zellen durch. Um die Wirkung von SCFAs auf CFTR-Expression und -Proteinfaltung zu untersuchen, führten wir RT-qPCR und Western-Blot-Analysen an Gesamtzell-Lysaten durch. Darüber hinaus testeten wir SCFAs in primären nasalen Epithelzellkulturen von Patienten mit Mukoviszidose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Unsere Ergebnisse zeigten relativ geringe individuelle Effekte, aber eine starke Synergie zwischen mehreren SCFAs und ETI bei der Wiederherstellung der *F508del*-CFTR-Funktion. Die Kombination aus Butyrat und ETI verstärkte die CFTR-vermittelten Ströme um das Vierfache im Vergleich zu ETI allein in CFBE41o-Zellen. Zusätzlich zeigten Propionat und Valerat in Kombination mit ETI eine ähnliche Synergie und erhöhten die CFTR-vermittelten Ströme um etwa das Zweifache. RT-qPCR und Western-Blot-Analysen zeigten, dass Butyrat die *F508del*-CFTR-Transkription erhöht und die Proteinfaltung verbessert. Darüber hinaus zeigten vorläufige Daten in nasalen Epithelzellkulturen eine Zunahme des CFTR-vermittelten Ionentransports durch die Kombination aus Butyrat und ETI.

Unsere Daten zeigen, dass SCFAs die ETI-vermittelte pharmakologische Wiederherstellung der *F508del*-CFTR-Chloridkanalfunktion verstärken. Damit wird ein weiterer potenziell vorteilhafter Effekt von Metaboliten kommensaler Bakterien identifiziert. Obwohl die detaillierten molekularen Mechanismen noch unbekannt sind, eröffnen diese Erkenntnisse einen zusätzlichen therapeutischen Ansatz zur weiteren Verbesserung der *F508del*-CFTR-Funktion.

PW3.10 - Die Rolle der pulmonalen Pilzinfektionen in der Ära der CFTR Modulatortherapie

Jan Oliver Tscheinig¹, Ewa Romanowska², Patience N Eschenhagen², Leire Martin-Souto³, **Carsten Schwarz²**

¹HMU Potsdam/Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany, ²HMU-Potsdam/Klinikum Westbrandenburg, Potsdam, Germany, ³University of the Basque Country (UPV/EHU), Spain, Bilbao, Spain

Ziele: Die Einführung der CFTR-Modulator-Therapie mit Kaftrio® (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) und Kalydeco® (Ivacaftor) hat glücklicherweise den klinischen Zustand vieler Menschen mit Mukoviszidose deutlich verbessert. Trotz der signifikanten klinischen Verbesserungen, insbesondere im Hinblick auf Exazerbationen, treten manchmal schwere Lungeninfektionen auf. In dieser prospektiven Studie wurden die durch Pilze verursachten schweren Infektionen der Lunge untersucht.

Methoden: Die Studie wurde am CF-Zentrum Potsdam durchgeführt. In diesem Projekt werden Menschen mit Mukoviszidose auf Lungeninfektionen untersucht, die durch Pilze verursacht wurden. Die Atemwegsproben wurden von Mykologen analysiert, wobei auch selektive Medien zum Einsatz kamen.

Ergebnisse: In dieser Studie wurden insgesamt 320 Menschen mit CF über einen Zeitraum von drei Jahren von Januar 2022 bis Dezember 2024 untersucht. Es konnten 254 schwere Infektionen dokumentiert werden, davon 62 (24,4 %) Pilzinfektionen und 192 (75,6 %) bakterielle Infektionen der Lunge. Das Alter der CF-Patienten, die eine Pilzinfektion entwickelten, betrug 36,9 Jahre (Bereich 16–82 Jahre). 16 waren männlich und 14 weiblich. In der prospektiven Studie trat eine signifikante Anzahl von Lungeninfektionen auf. 30 Patienten (3 Patienten ohne CFTR-Modulatoren) entwickelten 62 Lungeninfektionen aufgrund von Infektionen mit *Aspergillus fumigatus* in 35 Fällen, mit *Scedosporium apiospermum* in 22 Fällen und mit *Exophiala dermatitidis* in 5 Fällen (1 davon in Verbindung mit *Trichosporon*

mycotoxinivorans). Die hohe Anzahl an Infektionen mit *Scedosporium apiospermum* war auf 5 Patienten zurückzuführen, die im Laufe von 3 Jahren mehrere Lungenentzündungen (7, 6, 4, 3 und 2) hatten. Alle 35 Infektionen mit *Aspergillus fumigatus* und *Exophiala dermatitidis* wurden mit einer Monotherapie behandelt.

Zusammenfassung: Die Studie wurde erfolgreich durchgeführt und zeigte eine signifikante Anzahl von Lungeninfektionen, die durch Pilze verursacht wurden. Mit 35 Infektionen verursachte *Aspergillus fumigatus* die höchste Anzahl an Pilzinfektionen, gefolgt von *Scedosporium apiospermum* in 22 Fällen. Diese Studie zeigt, dass trotz der Anwendung einer CFTR-Modulator-Therapie immer noch eine relevante Anzahl von Pilzinfektionen auftritt. Inwieweit die CFTR-Modulator-Therapie die Entwicklung einer Pilzinfektion begünstigt, sollte Gegenstand zukünftiger Forschungen sein.

PW3.11 - *Pseudomonas aeruginosa* Serologie - neue Relevanz bei Patienten mit Mukoviszidose unter Modulatortherapie?

Franziska Zeyer¹, Jona Lang^{1,2}, Markus Langkamp³, Ute Graepler-Mainka¹, **Annika Schmidt**²

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mukoviszidose Ambulanz, Tübingen, Deutschland, ²Universitätsklinikum Tübingen, Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Tübingen, Deutschland, ³mediagnost Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika GmbH, Reutlingen, Deutschland

Für das optimale Therapiemanagement der Cystischen Fibrose (CF) ist die frühzeitige Detektion und Eradikation von *Pseudomonas aeruginosa* (PA) von entscheidender Bedeutung. Dieser ist nach wie vor der wichtigste Erreger für das Fortschreiten der pulmonalen Verschlechterung bei CF-Patienten. Unter der hochwirksamen Modulatortherapie wird zwar die bakterielle Belastung reduziert, aber eine vollständige Eradikation in den meisten Fällen nicht erreicht. Der Nachweis von PA durch kulturelle Anzucht der Bakterien wird dabei unter der Modulatortherapie aufgrund einer verminderten Sputum Produktion erschwert. In dieser Situation kann die seit langem in der Diagnostik ergänzend eingesetzte Bestimmung von Antikörpern gegen Exoproteine von PA früh einen Hinweis auf eine Erstbesiedlung der Atemwege geben und damit neue Bedeutung gewinnen.

Das Ziel, der hier vorgestellten retrospektiven Datenanalyse ist es zu untersuchen, ob die Modulatortherapie einen Einfluss auf die frühe Erkennung einer Besiedlung mit PA hat. Hierzu werden die serologischen und mikrobiologischen Daten, die im Rahmen der regelmäßigen Routinebesuche in der CF-Ambulanz der Universitätskinderklinik bestimmt wurden, über die letzten 10 Jahre untersucht. Zur Bestimmung der Antikörper wurde ein kommerzieller Anti-*Pseudomonas* IgG ELISA (Mediagnost, Reutlingen) eingesetzt. Parallel wurden Sputum oder Rachenabstrich der Patienten kulturell mikrobiologisch auf das Vorhandensein von PA untersucht.

In der CF-Ambulanz der Universitätskinderklinik wurden in diesem Zeitraum 138 Patienten untersucht und 953 serologische und parallele mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Bei 75 Patienten konnte in dieser Zeit mindestens einmal PA kulturell nachgewiesen werden. Es liegen Daten von Patienten vor und nach dem Beginn der Modulatortherapie vor.

In einer anschließend geplanten Studie sollen prospektiv weitere serologische und mikrobiologische Daten parallel erhoben werden. Außerdem möchten wir zusätzlich zu den bekannten sekretierten Antigenen, das Oberflächen Antigen OprF in den serologischen Test integrieren. Eine Studie von Tümmeler et al. (2024) konnte zeigen das OprF vor allem bei chronisch infizierten Patienten vor Modulatortherapie die Bakterienlast zuverlässiger anzeigen kann.

PW1.10 - Experimenteller Nachweis der Biofilmbildung bei 23 ausgewählten *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen

Miriam Klawitter^{1,2}, Johanna Claus^{1,2}, Klara Larissa Leichhardt^{1,2}, Silke Hedtfeld^{1,2}, Stephanie Tamm^{1,2}, Claudia Kessemeier^{1,2}, Olga Halle^{1,2}, Anna-Maria Dittrich^{1,2}, Antje Munder^{1,2}

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

Hintergrund: Der zu den ESKAPE-Organismen gehörende nosokomiale Erreger *Pseudomonas aeruginosa* (PA) stellt für Patienten mit Mukoviszidose (CF) eine besondere Gefahr dar, wenn das gramnegative Bakterium aufgrund seiner hohen genetischen Anpassungsfähigkeit und der zahlreichen Virulenzfaktoren zu chronischen Atemwegsinfekten führt. Dazu zählt unter anderem die Biofilmbildung (BF), deren Ausprägung bei 23 PA-Isolaten unterschiedlicher Herkunft anhand zweier Methoden untersucht wurde.

Methoden: Die vorinkubierten Bakteriensuspensionen der 23 Stämme wurden auf eine optische Dichte von 0.05 eingestellt und in 96-Well-Platten 12 Stunden inkubiert. Nach dem Entfernen der Bakteriensuspensionen wurden die entstandenen Biofilme entweder mit einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung angefärbt, mit 30%iger Essigsäure stabilisiert und bei 550 nm gemessen¹ oder die Messung erfolgte nach Fluoreszenzfärbung mit Resazurin (Exzitation: 544 nm, Emission: 612 nm)¹. Die Messwerte wurden im Verhältnis zur Negativkontrolle ohne Bakterien in vier Kategorien von nicht vorhandener bis zu starker BF eingeteilt.

Ergebnisse: Pflanzen und Umweltisolate zeigten eine schwache bis moderate BF in beiden Tests. Klinische Isolate wiesen eine moderate bis starke Ausprägung auf. Auffallend unter den klinischen Isolaten war PA RP73, der im Gegensatz zu den anderen getesteten CF-Stämmen kaum BF zeigte.

Diskussion: Beide Testverfahren zeigten vergleichbare Ergebnisse mit weniger Schwankungen in der Kristallviolett-Färbung, die somit als robuster einzustufen ist. Allgemein bildeten die untersuchten Pflanzen- und Umweltisolate weniger Biofilme als pathogene Patientenisolate. Das klinische CF-Isolat RP73 stellte mit reduzierter BF eine Ausnahme dar. Es handelt sich hierbei um ein spätes Isolat aus dem Langzeitverlauf eines CF-Patienten, welches aus *in vivo*-Versuchen für seine chronische Kolonisierung bekannt ist, die mit einer reduzierten Ausprägung von Virulenzfaktoren, wie der hier untersuchten BF, einhergehen könnte².

¹Kleintschek, T. (2015). Strategien zur Kontrolle von Biofilmen. VI, 129 Blätter : Illustrationen, Diagramme. Dissertation, Karlsruher Institut für Technologie, 2015.

²Bianconi, I., Jeukens, J., Freschi, L., Alcalá-Franco, B., Facchini, M., Boyle, B., et al. (2015). Comparative genomics and biological characterization of sequential *Pseudomonas aeruginosa* isolates from persistent airways infection. BMC Genomics. 2015;16:1105.

Posterwalk 4: Nicht-ärztliche Behandlungsfelder

PW4.1 - Niedriger Cholinpiegel und hohes Trimethylaminoxid sind charakteristisch für Mukoviszidose-Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz

Wolfgang Bernhard¹, Anna Shunova¹, Johannes Hilberath^{2,3}, Julia Boriga⁴, Ute Graepler-Mainka⁴, Choline Metabolism in Pediatric Diseases

¹Universitätskinderklinik Tübingen, Neonatologie, Tübingen, Germany,

²Universitätskinderklinik Tübingen, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie,

Tübingen, Germany, ³Universitätskinderklinik Tübingen, Hämatologie und Onkologie,

Tübingen, Germany, ⁴Universitätskinderklinik Tübingen, Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie, Tübingen, Germany

Hintergrund: Die exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) bei Mukoviszidose (CF) führt zu fäkalen Cholinverlusten, weil biliäres Phosphatidylcholin (PC) nicht komplett gespalten und rückresorbiert wird. Cholin ist via PC essentiell für die Sekretion von Galle und Lipoproteinen (Leber&Lunge), mit einem täglichen Turnover >50% der PC-Menge der Leber. Cholinmangel führt zu Steatose als Teil der hepatobiliären Beteiligung von CF-Patienten mit EPI, die erfolgreich mit Cholin behandelt wurde. Cholin wird in der Leber auch zu Betain für Methylierungen (Kreatinsynthese, Epigenetik) metabolisiert und kann mikrobiell zu

Trimethylamin (TMA) abgebaut werden, woraus in der Leber TMA-Oxid (TMAO) entsteht. Der postnatale Verlauf von Cholin und seinen Metaboliten bei CF-Patienten ist unklar.

Studienziel: Bestimmung von Cholin und seinen Metaboliten im Plasma von CF-Patienten mit EPI im Vergleich zu pankreas-suffizienten (EPS) von Säuglings- bis Erwachsenenalter.

Methoden: Retrospektive Auswertung (7/2015-11/2023) der Routinebestimmungen von Cholin, Betain und TMAO bei Patienten mit gesicherter CF-Diagnose bis zum Alter von 25 Jahren. Patienten mit cholinhaltigen Supplementen wurden ausgeschlossen. Daten sind als Mediane und Interquartilen-Range dargestellt.

Ergebnisse: 477 Proben von 162 CF-Patienten (EPI: N=148; EPS: N=14) mit gleicher Altersverteilung (0,64-24,6J) wurden ausgewertet. 89% der EPI und 29% der EPS-Patienten waren F508del hetero- oder homozygot. EPI-Patienten hatten leicht erhöhte ALT ($p=0.0021$) und niedrigere FEF25-Werte ($80[57-106]$ vs. $104[75-125]$; $p=0.045$). Cholin war bei EPI erniedrigt ($6.1[5.2-7.4]\mu\text{mol/L}$; Extremwerte $<3\mu\text{mol/L}$), nicht aber bei EPS ($8.8[8.0-10.0]\mu\text{mol/L}$, $p<0.0001$). Betain war ebenfalls erniedrigt ($8.6[14.8-24.6]$ vs. $24.9[21.4-27.1]\mu\text{mol/L}$, $p=0.0287$). Der mediane Cholinspiegel sank bei EPI, nicht aber bei EPS, mit dem Alter. TMAO war bei EPI meist erhöht ($4.9[2.6-8.0]\mu\text{mol/L}$; $p<0.0001$), mit Extremwerten schon im Säuglingsalter ($19\mu\text{mol/L}$), bei EPS jedoch normal ($1.4[1.1-2.1]\mu\text{mol/L}$). Die Höhe des TMAO-Spiegels korrelierte invers mit dem von Cholin ($p=0.0006$).

Zusammenfassung: CF-Patienten mit EPI zeigen - im Gegensatz zu EPS - altersprogreredient ein erniedrigtes Plasma-Cholin und -Betain. Erhöhtes TMAO zeigt intestinalen Cholin-Abbau vor dessen Resorption. Die Bestimmung von Cholin, Betain und TMAO sollte zur Routinediagnostik von CF-Patienten gehören und die Cholinsupplementierung zur Steatose-Behandlung in randomisierten Studien untersucht werden.

PW4.2 - Cholinchlorid-Supplementation bei Menschen mit CF mit Cholinmangel und hepatischer Steatose - eine Fallserie

Franziska Zeyer¹, Johannes Hilberath², Wolfgang Bernhard³, Anna Shunova³, Hana Isijanov¹, Ilias Tsiflikas⁴, Ute Graepler-Mainka¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. II, Pulmologie, Tübingen, Germany, ²Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. I, Gastroenterologie, Tübingen, Germany, ³Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. IV, Neonatologie, Tübingen, Germany, ⁴Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Tübingen, Germany

Hintergrund: Menschen mit Cystischer Fibrose (MmCF) und exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI) weisen regelmäßig einen Mangel des essentiellen Nährstoffes Cholin auf. Als Phosphatidylcholin (PC) finden sich hohe Konzentrationen in der Leber, ihren Lipoproteinen (VLDL) und der Galle. Durch die Beteiligung von PC an der VLDL-Sekretion und den leberprotektiven Eigenschaften nach Umwandlung in Betain kann ein Cholin-Mangel zur Lebersteatose führen. Ziel dieser Fallserie ist die retrospektive Analyse von MmCF mit nachgewiesenem Cholin-Mangel und Fettleber sowie der Verlauf unter Supplementation.

Methoden: Retrospektive Analyse von 5 MmCF und EPI mit Cholinmangel und Steatosis hepatis, welche über mindestens 3 Monate eine Cholin-Supplementation erhielten (2018–2025). Ausschlusskriterium war die Teilnahme an anderen Cholin-Studien oder gleichzeitiger Beginn einer Modulatortherapie. Die Cholin-Supplementation erfolgte 3x tgl. in altersadaptierter Dosierung (1, 2 oder 3g/d). Primäre Zielparameter waren der Leberfettanteil in der Bildgebung sowie der Plasma-Cholin-Spiegel.

Ergebnisse: Die Patienten (Medianalter 24 (15-45) Jahre, 2 weibl.), waren df508-homo- (2/5) oder heterozygot (3/5) mit EPI und Steatosis hepatis, initialem Plasma-Cholin $< 6,5 \mu\text{mol/L}$ und Cholin-Supplementierung über mindestens 3 Monate. Labordiagnostisch zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Cholins im Plasma. Die bildgebenden Verlaufskontrollen unter Supplementation zeigten bei allen Patienten eine Reduktion des Leberfettanteils: 3/5 Patienten mittels MRT (median -18%) bzw. 2/5 Patienten mittels Sonografie (Normalisierung in der ATI, attenuation imaging). Nebenwirkungen der Cholin-Supplementation wurden nicht

beobachtet.

Schlussfolgerung: Cholin supplementation kann bei MmCF mit Cholinmangel zu einer Normalisierung der Plasmaspiegel und Reduktion einer vorbestehenden Leberverfettung führen. Die Cholin-Supplementation von MmCF wird aktuell von uns in einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie untersucht (DRKS00032870). Daten aus dieser und weiterer zukünftiger Studien sind erforderlich, um die Routine-Bestimmung von Cholin bei MmCF und die Indikation einer individuellen Supplementation zur Prävention bzw. Therapie einer Steatosis hepatis zu prüfen.

PW4.3 - Empfehlungen zur Festlegung der Atemphysiotherapiefrequenz bei Kindern und Jugendlichen unter CFTR-Modulatortherapie

Tina Büttner¹, Annegret Hövel², Amelie Kindler³

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

²Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, Germany, ³Stiftung Pfennigparade in den Phoenix Schulen und Kitas GmbH, München, Germany

Einleitung: Kinder und Jugendliche unter CFTR-Modulatortherapie verändern sich bezüglich der Notwendigkeit von Atemphysiotherapie. Während die Basistherapie zum Erlernen der Grundlagen für jeden Menschen mit CF (MmCF) weiterhin notwendig ist, bleibt die Frage nach der Therapiefrequenz im späteren Therapieverlauf aktuell noch ungeklärt.

Methodik: Mithilfe eines selbst entwickelten Fragebogens wurden subjektive und objektive Entscheidungsparameter zur Verordnung von Atemphysiotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter CFTR-Modulatortherapie untersucht und von im Bereich der Atemphysiotherapie tätigen Physiotherapeut:innen hinsichtlich ihrer Relevanz für die individuelle Festlegung des Atemphysiotherapiebedarfs beurteilt.

Ergebnisse: 67 im ambulanten und stationären CF-Bereich tätige Physiotherapeut:innen haben sich an der Befragung beteiligt und eine Einschätzung zur Relevanz von subjektiven und objektiven Parametern aus den ICF Bereichen „Körperstruktur und -funktion“, „Aktivität und Partizipation“ sowie „Kontextfaktoren“ abgegeben. Darunter bspw. die Thoraxbeweglichkeit und Sekretmenge („sehr wichtig“ = 81% und 76% der Befragten) sowie die Selbständigkeit bei der Durchführung der Atemphysiotherapie und der Kenntnisstand zu Inhalationstechniken („sehr wichtig“ = 94% und 86% der Befragten).

Schlussfolgerung: Das aus den Befragungsergebnissen entstandene Empfehlungsschreiben soll helfen, in enger Abstimmung mit den behandelnden Ärzt:innen und dem CF Team, eine individuell angemessene Therapiefrequenz festzulegen.

PW4.4 - Der Einfluss gelebter Erfahrungen auf die reproduktive Entscheidungsfindung von Menschen mit Mukoviszidose: Die Rolle kindlicher Erfahrungen in einem sich wandelnden therapeutischen Umfeld.

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

¹Medizinische Hochschule Brandenburg, Zentrum für Versorgungsforschung (ZVF-BB), Neuruppin, Deutschland

Diese Studie untersucht die subjektiven Erfahrungen von Menschen mit Mukoviszidose (pwCF) während ihres Aufwachsens, mit einem besonderen Fokus auf die Herausforderungen, denen sie gegenüberstehen, wenn sie über eigene Kinder nachdenken. Wir schlagen einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen ihren gelebten Erfahrungen mit CF und der Entscheidung, ein Kind mit CF zu bekommen, vor.

Wir führten 15 qualitative Interviews mit pwCF durch. Die Interviews wurden transkribiert und thematisch analysiert, wobei der Schwerpunkt auf den Erfahrungen des Aufwachsens mit CF und dem Einfluss auf reproduktive Entscheidungen lag.

Die meisten Befragten zeigten sich durch die Modulatortherapie zuversichtlicher in Bezug auf das Thema Fortpflanzung. PwCF, die in einem unterstützenden Umfeld aufgewachsen sind,

trafen tendenziell vorsichtige reproduktive Entscheidungen – insbesondere ließen sie ihre Partner*innen auf CF-Mutationen testen, um die Geburt eines Kindes mit CF auszuschließen. Ihre moralischen Überlegungen bezogen sich auf die Aussicht einer doppelten therapeutischen Belastung und auf vorweggenommene Schuldgefühle gegenüber dem potenziellen Kind, das dadurch einem Risiko ausgesetzt würde.

Im Gegensatz dazu schlossen Personen, die während ihrer Kindheit stark negative Erfahrungen gemacht hatten, die Möglichkeit eines Kindes mit CF nicht aus und äußerten keine Bedenken hinsichtlich ihrer Fähigkeit, angemessene Pflege und Unterstützung zu bieten. Vielmehr betrachteten sie dies als Chance, sich selbst zu beweisen und zu zeigen, dass gute Pflege und Unterstützung möglich sind.

Diese auf den ersten Blick kontraintuitiven Ergebnisse gewinnen an Bedeutung, wenn sie als Akt der intergenerationalen Fürsorge interpretiert werden: Die Vermeidung von CF wurde als Form der Fürsorge verstanden, die darauf abzielt, das nährnde Umfeld der eigenen Kindheit zu reproduzieren. Im Gegensatz dazu empfanden jene, die sich selbst als Belastung wahrgenommen hatten, den genetischen Ausschluss von CF als existenziell verletzend – als eine Infragestellung ihres eigenen Lebensrechts. Eine solche Verletzung wäre für sie unvorstellbar, sie wollten diese Erfahrung nicht auf ihr eigenes Kind übertragen.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die Kindheitserfahrungen hatten keinen Einfluss auf den Wunsch von pwCF, Kinder zu bekommen – wohl aber einen tiefgreifenden Einfluss auf ihre Haltung gegenüber genetischer Testung und der Möglichkeit, ein Kind mit ihrer eigenen Erkrankung zu bekommen.

PW4.5 - Wie verändern sich Lebensziele und Lebenswege von Menschen mit einer lebensverkürzenden Erkrankung durch die Einführung einer neuen Therapie?

Lara Lemm¹, **Lea Freimüller¹**, Stefan Reinsch¹

¹Zentrum für Versorgungsforschung Brandenburg (ZVF-bb), Rüdersdorf bei Berlin, Germany

Hintergrund: Die Einführung der Dreifach-Modulatortherapie stellt für viele Menschen mit Mukoviszidose, einer autosomal-rezessiv vererbaren Multisystemerkrankung (Cystische Fibrose, CF) einen tiefgreifenden medizinischen Fortschritt dar. Sie verbessert nicht nur primär die Lungenfunktion und Lebensqualität, sondern eröffnet neue Perspektiven auf ein länger andauerndes, weniger symptomgeprägtes Leben. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie sich Lebensziele und biografische Entscheidungen durch diese neue Therapiesituation verändern – insbesondere in Bezug auf Lebensbereiche, die mit Zukunftsverantwortung einhergehen.

Methodik: Im Rahmen eines ethnografischen Promotionsprojekts wurden 32 narrative Interviews mit Erwachsenen mit CF durchgeführt. Die qualitativen Daten von 12 Interviews wurden für diese Arbeit transkribiert, offen kodiert und einer thematischen Analyse unterzogen.

Ergebnisse: Die Aussicht auf eine verlängerte Lebensspanne sowie eine verbesserte körperliche Belastbarkeit führt bei zahlreichen Personen mit CF zu einer Neuverhandlung bislang aufgeschobener Lebensziele. Genannt wurden u. a. Familiengründung, berufliche Neuausrichtung oder einem Hausbau. Besonders deutlich wird die Veränderung in Lebensbereichen, die mit der Übernahme von Verantwortung für Dritte verbunden sind – etwa im Kontext von Elternschaft. Die Interviews verdeutlichen, dass entsprechende Wünsche vor allem im Bereich Kinderwunsch häufig bereits vor der Therapie bestanden, jedoch als gesundheitlich nicht realisierbar galten. Durch die neue therapeutische Grundlage werden diese Wünsche nun konkret plan- und umsetzbar – der Lebensweg verändert sich, nicht zwangsläufig jedoch das Lebensziel.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse verweisen auf eine grundlegende Verschiebung in der biografischen Handlungsfähigkeit von Menschen mit CF infolge therapeutischer Innovationen. Die Modulatortherapie verändert nicht nur die Prognose in der verlängerten Lebenszeit, sondern auch die verschiedenen Entscheidungen bezüglich der Gestaltung der

zusätzlichen Zeitspanne. Es entstehen erstmals langfristige Perspektiven und Möglichkeiten, vermehrt Verantwortung in neuen Lebensbereichen zu übernehmen.

PW4.6 - Einfluss des sozioökonomischen Status der Eltern auf den Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose

Alexander Kiefer¹, Sabrina Riedl¹, Susanne Brandstetter^{2,3}

¹Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO) der Universität Regensburg, an der Klinik St. Hedwig des Krankenhauses der Barmherzige Brüder Regensburg, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Regensburg, Germany, ²Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO) der Universität Regensburg, an der Klinik St. Hedwig des Krankenhauses der Barmherzige Brüder Regensburg, Regensburg, Germany, ³Wissenschafts- und Entwicklungs-Campus Regensburg (WECARE), Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg, Regensburg, Germany

Hintergrund: In den letzten Jahren hat sich der Gesundheitszustand von Menschen mit Mukoviszidose (MmM) durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie deutlich gebessert. Dennoch zeigt die Erkrankung weiterhin eine Progredienz. Hierbei kommt dem Kindes- und Jugendalter eine zentrale Bedeutung zu, da in diesem Alter der Grundstein für die weitere gesundheitliche Entwicklung gelegt wird. Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status (SES) und dem Gesundheitszustand von MmM. Ziel dieser Studie war es den Einfluss des SES der Eltern auf den Gesundheitszustand von Kinder- und Jugendlichen mit Mukoviszidose zu analysieren.

Methoden: Die Studie wurde als monozentrische Studie an der Kinder-Universitätsklinik Ostbayern (Standort Klinik St. Hedwig) durchgeführt. Der SES wurde, nach etablierten Methoden, anhand von Beruf und Bildung der Eltern klassifiziert. Der Zusammenhang mit im Rahmen der Routinediagnostik erhobenen Parametern des Gesundheitszustandes (FEV1, BMI, bakterielle Besiedelung) wurde in Regressionsmodellen analysiert.

Ergebnisse: Vom 25.04.2022 bis 31.10.2022 konnten 75 Familien mit an Mukoviszidose erkrankten Kindern für die Studie rekrutiert werden. Von daraus 52 Familien lagen Daten zur Klassifizierung des SES vor. Zehn (19,2 %) der Familien hatten einen niedrigen SES, 30 (57,7 %) einen mittleren SES und zwölf (23,1 %) einen hohen SES.

Hinsichtlich der Lungenfunktion zeigte sich eine Trend zu einer schlechteren FEV1 zwischen niedrigem SES und hohem SES (Regressionskoeffizient -2,361) dies war allerdings nicht signifikant ($p = 0.938$).

Bezüglich des Ernährungsstatus hatten Kinder aus Familien mit niedrigem SES, verglichen mit mittlerem und hohem SES, ein signifikant erhöhtes Risiko (odds ratio 0,167, $p = 0,021$) an Unter- oder Übergewicht zu leiden.

Im untersuchten Kollektiv konnten wir keinen relevanten Einfluss des SES auf die Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* feststellen.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass, trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie, der SES der Eltern einen relevanten Einfluss insbesondere auf den Ernährungszustand hat. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer konsequenten sozialmedizinischen Unterstützung der betroffenen Familien, um diese sozialen Ungleichheiten soweit möglich aufzufangen.

PW4.7 - Studie zur psychologischen Intervention bei MmCF

Jaek Alexandra¹, Jan Oliver Tscheinig², Patience Eschenhagen², Frank Zimmermann-Viehoff³, **Carsten Schwarz²**

¹Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany, ²HMU-Potsdam/Klinikum Westbrandenburg, Potsdam, Germany, ³HMU Potsdam/Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany

Hintergrund: Die Einführung der CFTR-Modulator-Therapie mit Kaftrio (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) und Kalydeco (Ivacaftor) hat glücklicherweise den klinischen Zustand vieler Menschen mit Mukoviszidose deutlich verbessert. Diese

Verbesserung geht jedoch nicht immer mit einer Verbesserung der psychischen Gesundheit einher. Diese Studie untersuchte daher prospektiv die Wirkung einer psychologischen oder psychotherapeutischen Intervention bei Menschen mit Mukoviszidose.

Methoden: Die Studie wurde am CF-Zentrum Potsdam durchgeführt, das Menschen mit CF aller Altersgruppen und medizinischen Schweregraden behandelt. In diesem Projekt werden Menschen mit Mukoviszidose im Hinblick auf eine psychologische oder psychotherapeutische Intervention untersucht. Neben den klinischen Parametern wurden zur Beurteilung der PHQ-9 für Depressionen und der GADS-7 für Angstzustände verwendet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 35 Menschen mit CF in dieser Studie untersucht. Die Rekrutierung von Menschen mit CF war unkompliziert. Aufgrund der hohen Nachfrage wurde während der Studie sogar das psychologische Personal in unserem Zentrum aufgestockt. In der prospektiven Studie wurde in beiden Bereichen, PHQ-9 für Depressionen und GADS-7 für Angstzustände, ein signifikanter Unterschied als Ergebnis der psychologischen bzw. psychotherapeutischen Intervention im Verlauf der Intervention festgestellt.

Zusammenfassung: Die Studie wurde erfolgreich durchgeführt und zeigte eine signifikante Verbesserung der Werte für PHQ-9 für Depressionen und für GADS-7 für Angstzustände als Ergebnis einer psychologischen bzw. psychotherapeutischen Intervention.

PW4.8 - Die Zukunft vorwegnehmen: Reproduktive Entscheidungsfindung bei Menschen mit Mukoviszidose in Deutschland

Stefan Reinsch¹, Anika König²

¹Medizinische Hochschule Brandenburg - Theodor Fontane, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe "Medizin & Gesellschaft", Zentrum für Studiengangsentwicklung, Aus- und Weiterbildungsforschung & Zentrum für Versorgungsforschung, Neuruppin, Deutschland,

²Freie Universität Berlin, Institut für Sozial- und Kulturanthropologie, Berlin, Deutschland

Wie gehen junge Erwachsene mit CF in einer sich rasant verändernden therapeutischen Landschaft mit ihrer Zukunft um, insbesondere im Hinblick auf Schwangerschaft und Familienplanung? Auf der Grundlage qualitativer Interviews mit Menschen mit CF in Deutschland, die zum Zeitpunkt der Interviews überlegten, ein Kind zu bekommen, schwanger waren, bereits ein Kind hatten oder sich gegen ein Kind entschieden hatten, wurden die Herausforderungen analysiert, vor denen sie bei der Familienplanung stehen. Potenzielle Eltern mit CF müssen über die Frage, was für ein Mensch ihr Kind einmal werden soll, hinaus in die Zukunft blicken. Dafür müssen sie einerseits den Zustand und den Verlauf ihrer eigenen Erkrankung berücksichtigen. Dies kann ihre Fähigkeit einschränken, aktiv Eltern zu sein, und wird zusätzlich durch die alltäglichen Anstrengungen und Herausforderungen der Elternschaft negativ beeinflusst. Andererseits müssen sie auch die Zukunft ihres Kindes, sein Wohlergehen und sein zukünftiges Leben berücksichtigen. Dazu gehört die Frage, was ein gutes und lebenswertes Leben ausmacht und ob sie ein Leben mit CF für ihr Kind wollen.

PW4.9 - Körperliche Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidose ist im Mittel gut, aber es gibt Ausnahmen

Alexandra Hebestreit¹, Corinne König¹, Martina Popp¹, Dorothea Lenz¹, Daniela d'Alquen¹, Emma Westwood¹, Helge Hebestreit¹

¹Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidose, Würzburg, Germany

Hintergrund: Eine regelmäßige Untersuchung der Leistungsfähigkeit von Menschen mit Mukoviszidose (MmCF) ist empfohlen. Ziel dieser retrospektiven Studie war, die Leistungsfähigkeit von MmCF am Christiane Herzog Zentrum 2025 zu beschreiben.

Methodik: Zwischen dem 01.01.2025 und dem 11.07.2025 wurden 42 MmCF (21 weiblich, 21 männlich, Alter 18,1±9,3 Jahre, Bereich 6,9-40,0 Jahre) im Rahmen eines Ambulanzbesuchs standardisiert auf einem Fahrradergometer (ErgoSelect, Ergoline) mit dem Protokoll der ERS (Radtko et al. ERJ 2019) und den empfohlenen Belastungssteigerungen nach Godfrey et al. (Clin Sci 1971) untersucht. Bei 25 MmCF lagen zeitgleiche Messungen der

Körperzusammensetzung (InBody 770) vor.

Ergebnisse: Es gab keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern bzgl. FEV1 (%Vorhersage), dem Körperfettanteil (%), der minimalen O₂-Sättigung unter Belastung (SpO₂, %) oder der maximalen Herzfrequenz. Die maximale Leistung (Wmax, %Vorhersage) der 42 MmCF lag im Mittel bei 99,5±18,7%. Allerdings gab es 5 MmCF (4 weiblich), die eine nur Wmax ≤73 %Vorhersage erreichten. Diese 5 MmCF unterschieden sich nicht signifikant in ihrer FEV1 (86±26%), maximalen Herzfrequenz 173±13/min) oder SpO₂ bei maximaler Belastung (100±0%) von den übrigen MmCF. Allerdings zeigten sie einen höheren Körperfettanteil (27,6±3,7% vs. 18,5±5,7%, p=0,028). In der Gesamtgruppe zeigte sich keine Korrelation zwischen Wmax (% Vorhersage) und dem Geschlecht, Alter und/oder FEV1. Allerdings bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Körperfettanteil (in % des Körpergewichts) und der Wmax (%Vorhersage) (n=25, R=-0,52, p=0,007).

Diskussion: Die meisten MmCF am Zentrum in Würzburg sind normal bis sehr gut leistungsfähig. Durch eine einfache Fahrradergometrie konnten jedoch 5 MmCF identifiziert werden, die trotz relativ guter Lungenfunktion eine niedrige Wmax (≤73 %Vorhersage) hatten. Eine so niedrige Leistungsfähigkeit ist ein Hinweis auf eine verringerte 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit (Hebestreit et al., AJRCCM 2019). Ein Risikofaktor scheint hier ein hoher Körperfettanteil zu sein.

Posterwalk 5: Therapie

PW5.1 - Effekte von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die CFTR Funktion bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2 bis 11 Jahren

Jasmin Berger^{1,2,3}, Yin Yu^{4,5}, Julian Berges^{4,5}, Alicia González¹, Susanne Hämmerling^{4,5}, Rory Morty^{4,5}, Stephanie Thee^{1,2,3,6}, Mirjam Stahl^{1,2,3,6}, Olaf Sommerburg^{4,5}, Marcus A. Mall^{1,2,3}, Simon Y. Graeber^{1,2,3}

¹Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziiertes Zentrum, Berlin, Germany, ³Deutsches Zentrum für Kinder und Jugendgesundheit (DZKJ), Standort Berlin, Berlin, Germany, ⁴Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany, ⁵Abteilung Translationale Pneumologie, Zentrum für Translationale Lungenforschung (TLRC), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenerkrankung (DZL), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany, ⁶Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité, Berlin, Germany

Hintergrund: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) verbessert die CFTR-Funktion im Darmepithel bei Patienten mit Mukoviszidose ab 12 Jahren mit mindestens einer *F508del*-CFTR Mutation auf 40-50% der normalen CFTR-Aktivität. Bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2-11 Jahren konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass ETI die Lungenfunktion und Chloridkonzentration im Schweiß verbessert. Die Wirkung von ETI auf die CFTR-Funktion im Darm in dieser Altersgruppe ist jedoch noch unbekannt. Ziel dieser Studie war daher, die Auswirkung von ETI auf die CFTR-Funktion im Darmepithel bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2-11 Jahren mit einem oder zwei *F508del* Allelen zu untersuchen.

Methode: In dieser prospektiven, multizentrischen Studie wurden klinische Parameter, darunter ppFEV₁% und BMI, sowie die CFTR Biomarker Schweißtest und intestinale Strommessung (ICM) in Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2-11 Jahren mit mindestens einer *F508del*-CFTR Mutation vor und nach Beginn der Therapie mit ETI erhoben.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 25 Kinder mit Mukoviszidose in die Studie eingeschlossen, darunter 17 *F508del*-homozygote und 8 *F508del*-heterozygote Kinder. ETI verbesserte die ppFEV₁% um 10.5% (SD: 19.7; P<0.05) und reduzierte die Schweißchloridkonzentration um -46.6 mmol/L (IQR: 52.6-39.3; P<0.001). Im Darmepithel verbesserte ETI die cAMP-abhängige Chloridsekretion auf 101.9µA/cm² (IQR: 58.3-148.2; P<0.001), was einer Wiederherstellung der CFTR-Funktion auf ein Niveau von 87.4% der normalen CFTR-Aktivität entspricht. Die

Gesamtchloridsekretion stieg auf $314.8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (IQR: 210.4–463.7; $P < 0.001$), was einer Wiederherstellung der CFTR Funktion auf 98.3% der normalen CFTR-Aktivität entspricht. Darüber hinaus zeigte eine sekundäre ICM-Datenanalyse gemeinsam mit einer früheren Studie zu den Auswirkungen von ETI auf die CFTR-Funktion bei Patienten mit Mukoviszidose ab 12 Jahren und der vorliegenden Studie starke Korrelationen zwischen der Veränderung der cAMP-abhängigen und der Gesamtchloridsekretion mit dem Alter ($r = -0.61$, $P < 0.001$; $r = -0.63$, $P < 0.001$).

Fazit: Bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2-11 Jahren mit mindestens einer *F508del*-CFTR Mutation führt eine Therapie mit ETI zu einer annähernd normalen CFTR-Funktion im rektalen Gewebe. Unsere Daten zeigen, eine Altersabhängigkeit der Effekte von ETI auf die CFTR-Funktion und legen nahe, dass ein frühzeitiger Beginn der ETI Therapie den therapeutischen Nutzen bei Kindern mit Mukoviszidose erhöhen kann.

PW5.2 - Real-World Ergebnisse bei Menschen mit Mukoviszidose, die mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) behandelt wurden, mit bis zu vier Jahren Follow-up

Lutz Naehrlich¹, Julie Bower², Ching-Yuan Chang², Gurvaneet Sahota², Nina Suresh², Haotian Zheng², Mark Jennings², Josh Ostrenga³, Nicole Regenguß⁴

¹Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany, ²Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, United States, ³Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, United States, ⁴Interdisciplinary Center for Clinical Trials (IZKS), University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

Derzeit wird eine 5-jährige EMA-Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS; EUPAS43022) zur Untersuchung der Langzeiteffekte von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) unter Praxisbedingungen durchgeführt. Wir berichten über aktualisierte Ergebnisse der vierten jährlichen Zwischenanalyse (IA).

Es wurden Daten aus dem Patientenregister der US CF Foundation und dem deutschen CF-Register für Menschen mit Mukoviszidose (MmM) bis zum Jahr 2023 einbezogen, die in den USA von 2019-2020 und in Deutschland (DE) von 2020-2021 eine Behandlung mit ELX/TEZ/IVA begonnen hatten. Die Muster von pulmonalen Exazerbationen (PE_x), Hospitalisierungen, Einsekundenkapazität in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁) und CF-Komplikationen nach Behandlungsbeginn wurden mit den Daten 5 Jahre vor der Behandlung bzw. im Jahr vor Behandlungsbeginn („Baseline“) verglichen. Die Sterbe- und Organtransplantationsraten wurden mit einer historischen Kohorte von MmM im Alter von ≥ 12 J. mit ≥ 1 *F508del*-Allel verglichen.

Es wurden 16.106 MmM in den USA und 2.858 MmM in DE eingeschlossen; 67% der US-Kohorte ($n = 10.831$) und 49% der DE-Kohorte ($n = 1.392$) wiesen Daten von > 3 J. nach Behandlungsbeginn auf. Die PE_x-Häufigkeit nahm nach Beginn der ELX/TEZ/IVA-Behandlung ab und blieb niedriger als zu Baseline; die kumulative mittlere PE_x/Person/J. nach der Behandlungsbeginn war in den USA um 75% und in DE um 66% niedriger als zu Baseline. Die Ergebnisse der Hospitalisierungen jeglicher Ursache waren ähnlich wie bei PE_x. Die mittlere ppFEV₁ stieg an und blieb in Jahr 4 höher als zu Baseline (USA: +7,8%-Punkte [95%-KI: 7,5-8,0]; DE: +9,8%-Punkte [95%-KI: 9,1-10,5]). In den USA lag die Sterberate nach der Behandlung bei 0,63%/J. und die Lungentransplantationsrate bei 0,14%/J. (72% bzw. 91% niedriger als in der historischen Kohorte). In DE lag die Sterberate bei 0,16%/J. und die Lungentransplantationsrate bei 0,03%/J. (90% bzw. 97% niedriger als in der historischen Kohorte). Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Todesfälle aufgrund von Lebererkrankungen/Leberversagen und Lebertransplantationen nach Behandlungsbeginn waren selten; die entsprechenden Raten niedriger als in historischen Daten.

Diese IA der größten Real-World-Kohorten von MmM, die mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurden, zeigt den krankheitsmodifizierenden Nutzen von ELX/TEZ/IVA, einschließlich anhaltender Verbesserungen bei Überleben, Lungen-/Lebertransplantationsraten, Lungenfunktion sowie PE_x und Hospitalisierungshäufigkeiten.

PW5.3 - Guts N' Noses. Effekte von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf sinunasale und abdominelle Symptome und deren Korrelation

Vivien Greiner^{1,2}, Pauline Sadrieh^{1,2}, Louise Polte^{1,2}, Franziska Duckstein^{1,2}, Anton Barucha^{1,2,3}, Suzanne van Dullemen⁴, Olaf Eickmeier⁴, Carlos Zagoya^{1,2}, Jochen G. Mainz^{1,2}

¹Klinikum Westbrandenburg, CF-Zentrum, Brandenburg an der Havel, Germany, ²Medizinische Hochschule Brandenburg, Universitätsklinikum, Brandenburg an der Havel, Germany, ³Medizinische Hochschule Brandenburg, Gastroenterologie, Brandenburg an der Havel, Germany, ⁴Universitätsklinikum der Goethe Universität Frankfurt am Main, Zentrum für Allergologie, Pulmologie und zystische Fibrose, Frankfurt am Main, Germany

Hintergrund: Die Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) ist der Wendepunkt in der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (PmCF). Sie führt zur deutlichen Verbesserung sowohl respiratorischer als auch gastrointestinaler CF-Manifestationen. Ziel dieser Studie war es, die Korrelation von Veränderungen sinunasaler- (SNS) und abdomineller Symptome (AS) vor und nach Beginn einer ETI-Therapie bei PmCF zu untersuchen.

Methoden: Hierzu wurde die deutsch adaptierte Version des Sinonasal Outcome Test 20 (SNOT-20 GAV) sowie der CFAbd-Score eingesetzt. Der SNOT-20-GAV und CF-Abd-Score sind validierte Fragebögen, jeweils zur Erfassung von SNS und AS. PmCF füllten mindestens zwei CFAbd-Scores und SNOT-20-GAV aus; je einen vor Start und einen unter ETI-Therapie.

Ergebnisse: An den CF-Zentren der Universitätskliniken Brandenburg an der Havel und Frankfurt am Main wurden 35 PmCF (Medianes Alter: 12 Jahre) eingeschlossen. Insgesamt wurden 104 SNOT-Fragebögen (Median: 1 vor, 2 nach ETI pro Patient) sowie 95 CFAbd-Scores erhoben. Unter ETI zeigte sich eine signifikante Reduktion des mittleren Gesamt-CFAbd-Scores um 47% (10,9→5,8 Punkte; $p<0,001$) sowie der Domänen „Schmerzen“ (10,0→3,9P), „Darmbewegung“ (10,2→4,5P), „Appetitstörungen“ (3,6→1,8 P) „GERD“ (3,5→1,6P) und „Lebensqualität“ (0,6→0,2P). Parallel dazu nahm der mittlere Gesamt-SNOT-Score signifikant um 66% ab (10,1→3,4P; $p<0,0001$), ebenso wie die Domänen für „primäre-“ (11,7→3,8P) und „sekundäre SNS“ (12,6→2,4P) und „Lebensqualität“ (3,5→1,6P). Es bestand eine signifikante aber nicht starke Korrelation zwischen den Veränderungen des Gesamt-CFAbd-Scores und des Gesamt-SNOT-Scores

(Pearson rho=0,55; $p=0,001$). Die stärkste Korrelation mit dem CFAbd-Gesamtscore zeigte die SNOT-Domäne „sekundäre nasale Symptome“ (rho=0,63; $p<0,001$). Umgekehrt korrelierte die CFAbd-Domäne „Appetitstörungen“ am stärksten mit dem Gesamt-SNOT (rho=0,54; $p=0,002$).

Schlussfolgerung: In unserer Kohorte zeigten sich unter ETI signifikante Verbesserungen sowohl der abdominellen, als auch der sinunasalen Symptome. Interessanterweise korrelieren aber die Änderungen der AS und SNS unter ETI einzelner Patienten nicht stark. Dies entspricht Vergleichsuntersuchungen zur Änderung des Schweißchlorids sowie nasaler und rektaler Potentialmessungen unter ETI: unabhängig von den CFTR-Mutationen zeigen PmCF sehr individuelle ETI-Effekte in verschiedenen Organsystemen.

PW5.4 - Bronchiales FeNO unter Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

Paul Zeitschel¹, Julia Sobel¹, Linda Zielinski¹, Annika Geppert², Sabine Zirlik², Joachim Wölfle³, Sabina Schmitt-Grohe¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Kinder- und Jugendklinik, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie (Mukoviszidose-Zentrum), Erlangen, Germany, ²Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 1 (Gastroenterologie, Pneumologie, Endokrinologie), Mukoviszidose-/CF-Sprechstunde Erwachsene, Erlangen, Germany, ³Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Kinder- und Jugendklinik, Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Erlangen, Germany

Hintergrund: Bronchiales FeNO (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) ist bei Mukoviszidose häufig vermindert und korreliert mit einer schlechteren Lungenfunktion. Eine

Verbesserung der FeNO wird als Biomarker für eine verbesserte CFTR-Funktion durch CFTR-Modulatoren diskutiert.

Unter Therapie mit Ivacaftor ist eine Verbesserung (pre/post 6,6/11,8 ppb) der Werte bei Kindern bekannt (Kohta et al 2015). Für Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) ist bisher nur eine Verbesserung der Werte für Erwachsene (pre/post 8,1/15,5 ppb) publiziert (Vincken et al 2025).

Methoden: Im Rahmen von Routinevisiten der CF-Ambulanz Erlangen wurden folgende Parameter erhoben: FEV1, FVC, MEF25, LCI 2,5%, FeNO bronchial, Schweißchlorid, CFTR-Genotypen (delF508 homozygot: n= 24 (Erw./Kinder: 13/11), delF508 heterozygot n=18 (Erw./Kinder: 10/8), andere n=2 (Erw.)), ICS, P. aeruginosa.

Ergebnisse: 44 Patienten unter ETI (Therapiedauer in Monaten: Erw.: Mittelwert 42 (Range 17-68, Median 42), Kinder: Mittelwert 27 (Range 8-49, Median 27)) wurden von Sept. bis Dez. 2024 untersucht: 25 Erwachsene (m/w: 17/8, Alter in Jahren: Mittelwert 29,1 (Range: 18-59, Median 29)), 19 Kinder (m/w: 9/10, Alter in Jahren: Mittelwert 11,7 (Range: 5-17, Median 12)); FEV1 in %v.Sollw: Erw.: Mittelwert 81,4 (Range 33-126, Median 88), Kinder: Mittelwert 96 (Range 63-122, Median 95); FVC in %v.Sollw: Erw.: Mittelwert 101,1 (Range 54-131, Median 103), Kinder: Mittelwert 101,4 (Range 60-123, Median 105); MEF25 %v.Sollw: Erw.: Mittelwert 46,0 (Range 9-130, Median 43), Kinder: Mittelwert 90,5 (Range 36-221, Median 74); FeNO in ppb: Erw.: Mittelwert 17,1 (Range 6-36, Median 15), Kinder: Mittelwert 11,2 (Range 5-30, Median 9); LCI: Erw.: Mittelwert 9,5 (Range 9,5-9,5, Median 9,5), Kinder: Mittelwert 6,3 (Range 5,73-7,38, Median 6,09); Schweißchlorid in mmol/L: Erw.: Mittelwert 66,0 (Range 0-128, Median 80), Kinder: Mittelwert 92,7 (Range 0-125, Median 96); ICS: 4/3 (Erw./Kinder); P. aeruginosa Positive: 7/1 (Erw./Kinder).

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Prüfgrößen.

Schlussfolgerung: Unter ETI bei Kindern werden FeNO-Werte erreicht, die jenen unter Ivacaftor bei Kindern entsprechen (Kohta et al 2015). Wie unter Ivacaftor finden sich auch unter ETI niedrigere FeNO-Werte bei Kindern als bei Erwachsenen. Die Erfassung von Biomarkern die unter ETI-Einfluss auf den NO-Stoffwechsel haben, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

*P Zeitschel und J Sobel sind beide Erstautoren

PW5.5 - Langfristiger klin. Nutzen von ELX/TEZ/IVA bei Kindern mit zystischer Fibrose, die von einer LUM/IVA-Behandlung umgestellt wurden: Zwischenergebnisse der nicht-interventionellen DECIDE-Studie 809-127

Olaf Eickmeier¹, Dorothea Appelt², Uta Graepler-Mainka³, Florian Stehling⁴, Olaf Sommerburg⁵, Oliver Nitsche⁶, Jutta Hammermann⁷, Michael Lorenz⁸, Klaus Tenbrock⁹, Ernst Eber¹⁰, Peter Küster¹¹, Alexandra Hebestreit¹², Clemens Bönisch¹³, Susanne Schmitt¹³, Quynh Do¹³

¹Universitätmedizin Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Christiane Herzog CF-Zentrum, Frankfurt, Germany, ²Medizinische Universität Innsbruck, Univ.-Klinik f. Pädiatrie III, CF -Zentrum am Dept. f. Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck, Austria, ³Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abteilung I), Sektion für Pädiatrische Infektiologie, Immunologie und Cystische Fibrose, Cystische Fibrose-Ambulanz, Tübingen, Germany, ⁴Universitätsklinik Essen (AöR), Klinik für Kinderheilkunde III, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Essen, Germany, ⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik Kinderheilkunde III, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg, Germany, ⁶Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose, Mainz, Germany, ⁷Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Universitäts Mukoviszidose Centrum, Dresden, Germany, ⁸Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Pneumologie/Mukoviszidose Zentrum, Jena, Germany, ⁹Universitätsklinik RWTH Aachen, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Immunologie, Aachen, Germany, ¹⁰Medizinische Universität Graz, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klin. Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und

Allergologie, Graz, Austria, ¹¹Clemenshospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, Germany, ¹²Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidose, Würzburg, Germany, ¹³Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, United States

Hintergrund: DECIDE ist eine laufende, nicht-interventionelle Studie zur Beschreibung des Behandlungsverlaufs von Patienten mit zystischer Fibrose (pwCF), die im Alter von 2 bis 11 Jahren in Deutschland und Österreich eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) begannen. Wir haben den langfristigen klinischen Nutzen bei den Patienten bewertet, die auf Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) umgestellt wurden.

Methoden: In diese Interimsanalyse wurden pwCF eingeschlossen, die auf ELX/TEZ/IVA umgestellt wurden und für die am 14. März 2025 Daten für den Zeitraum vor und nach ELX/TEZ/IVA-Einleitung über jeweils mindestens 12 Monate zur Verfügung standen. Daten wurden an 13 Prüfzentren 12 Monate vor Beginn der Studie (Studien-Baseline) und bis zu 5 Jahre nach Aufnahme in die Studie erhoben. Die Endpunkte umfassten klinische Ergebnisse, die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und die Gründe für eine Umstellung der CFTR-Modulator-Therapie.

Ergebnisse: Für 110 pwCF lagen Daten mit ≥ 12 Monaten ELX/TEZ/IVA-Behandlung vor (mittleres Alter: 9,8 Jahre, BMI-Z-Score: -0,12 bei Einleitung von ELX/TEZ/IVA). 80,9 % (89/110) waren direkt von LUM/IVA umgestellt worden, mit „Arztentscheidung“ als Hauptgrund für die Umstellung auf ELX/TEZ/IVA (72,7 %, 80/110). Der Mittelwert (SD) der Einsekundenkapazität (ppFEV₁), des Lung Clearance Index (LCI) und des Schweißchlorids (SwCl) betrug vor Einleitung von ELX/TEZ/IVA 88,4 (14,2), 8,8 (3,0) und 81,4 (15,9) mmol/l. Verbesserungen der mittleren ppFEV₁ (+8,8 %) und des LCI (-1,3) wurden über einen Zeitraum von 12 bis 24 Monaten nach Einleitung der ELX/TEZ/IVA-Behandlung beobachtet, bzw. Verbesserungen des SwCl (-46,6 mmol/l) über einen Zeitraum von 12 Monaten nach Einleitung der ELX/TEZ/IVA-Behandlung. Die beobachtete Ereignisrate pulmonaler Exazerbationen (PEx) pro Patientenjahr sank innerhalb des Zeitraums von 12 bis 24 Monaten nach ELX/TEZ/IVA-Einleitung von 0,69 auf 0,49. Ein Rückgang der annualisierten Raten CF-bedingter Besuche der Notaufnahme (0,07 auf 0,04) und CF-bedingter Hospitalisierungen (0,35 auf 0,06) pro Patientenjahr wurde innerhalb desselben Zeitraums nach ELX/TEZ/IVA-Einleitung beobachtet.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte zu einer anhaltenden Verbesserung von ppFEV₁, LCI und SwCl sowie zu einer Verringerung von PEx, Hospitalisierungen und Besuche der Notaufnahme. Diese Ergebnisse erweitern unser Verständnis des langfristigen klinischen Nutzens von ELX/TEZ/IVA bei Kindern.

PW5.6 - Evaluation metabolischer Marker nach Beginn einer CFTR-funktionsverbessernden Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose

Len Levermann¹, Rebecca Dalferth¹, Katharina Zürn¹, Felix Ringshausen², Annette Sauer-Heilborn², Katrin Schlüter¹, Lea Garbe¹, Gesine Hansen^{1,3}, Anna-Maria Dittrich^{1,3}, Katharina Schütz^{1,3}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland, ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Hannover, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), BREATH, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Einführung des CFTR-Modulators Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) hat in der Behandlung von Menschen mit zystischer Fibrose (MmCF) neue Perspektiven eröffnet. Neben der pulmonalen Verbesserung bei Kindern und Erwachsenen, gibt es bisher wenige umfangreiche und zeitlich länger andauernde Untersuchungen des Therapieeffekts auf Malabsorption und Stoffwechselstörungen bei Kindern. Bereits vorhandene Daten weisen auf eine verbesserte Aufnahme fettlöslicher Vitamine, eine Abnahme der Glukosetoleranzstörung sowie eine Veränderung der Körperzusammensetzung hin. Ziel dieser Studie ist die Langzeitevaluation metabolischer Marker unter ETI im Kindes- und Jugendalter.

Methodik: In der monozentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie sind alle MmCF eingeschlossen, die zwischen 2 und 21 Jahre alt sind und von Januar 2020 bis einschließlich Mai 2025 an der medizinischen Hochschule Hannover ETI für mindestens 1 Jahr erhalten haben. Der Verlauf folgender Blutparameter wird vor sowie mindestens einmalig und maximal viermalig nach Therapiebeginn in jährlichen Abständen bestimmt: HbA1c, Blutzucker mittels oGTT, Ferritin, Eisen, Hb, Vitamine A, E, D, K, β -Carotin sowie die Spurenelemente Zink und Selen. Zusätzlich werden jährliche anthropometrische Messungen einschließlich Bioimpedanz zur Ermittlung von Gedeihen und der Körperkomposition durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 156 MmCF in der Untersuchung berücksichtigt mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 25.8 Monaten [IQR 15.6]. Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Vitamin A ($p < 0.001$) und der INR ($p < 0.001$) sowie ein positiver Trend bei Vitamin D ($p > 0.05$). Des Weiteren ergeben die Untersuchungen eine Zunahme des Ferritins ($p < 0.001$) und des Hb ($p < 0.05$), wohingegen Zink abfällt ($p < 0.001$). Die jährlichen oGT-Tests weisen auf einen Abwärtstrend der 2h-Glucosemessung hin ($p > 0.05$). Es zeigt sich eine Zunahme von BMI und BMI-z-Score als auch für die Fettmasse ($p < 0.001$), die %-Fettmasse ($p < 0.001$), die fettfreie Masse ($p < 0.001$) und den Phasenwinkel. Bei einzelnen Parametern zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich Mutationstyp, Geschlecht und Alter.

Zusammenfassung: Unter ETI zeigen sich signifikante Anstiege von Vitamin A, INR, Ferritin und Hämoglobin sowie eine Zunahme der Fett- und fettfreien Masse. Die 2h-Glukose im oGTT zeigt einen abnehmenden Trend. Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Verbesserungen der Resorption unter ETI auf. Die Notwendigkeit der Vitaminsubstitution sollte zukünftig neu evaluiert werden. Ebenfalls sollte die in der Literatur diskutierte Beziehung zwischen Lungenfunktion und Körperkomposition in künftigen Studien genauer untersucht werden.

PW5.7 - Verbesserung der Lebersteifigkeit bei pädiatrischen Mukoviszidose-Patienten unter Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-Therapie

Yin_Yu^{1,2}, Julian Berges^{1,2}, Susanne Hämmerling^{1,2}, Abdulsattar Alrajab³, Defne Cetiner³, Jens-Peter Schenk³, Olaf Sommerburg^{1,2}, **Jaehi Chung**^{1,2}

¹Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany,

²Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Germany, ³Sektion pädiatrische Radiologie, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

Hintergrund: Die Einführung der Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) Therapie hat die Behandlung von Patienten mit Mukoviszidose (CF) revolutioniert. Bisher wurden jedoch die Auswirkungen auf die Lebersteifigkeit nicht umfassend untersucht. Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss von ETI auf die Lebersteifigkeit bei pädiatrischen Patienten ein Jahr nach Behandlungsbeginn zu analysieren.

Methoden: Untersucht wurden 38 Kinder mit CF im Alter von 2 bis 18 Jahren, die mit ETI behandelt wurden. Die Lebersteifigkeit wurde mittels transients Elastographie (TE, FibroScan/Echosens) und Scherwellenelastographie (SWE, ARFI Acoustic Radiation Force Impulses/Siemens) gemessen (Mittelwert von fünf Messungen im rechten Leberlappen). Die Untersuchungen fanden zu Beginn der Therapie sowie sechs bis achtzehn Monate nach Behandlungsbeginn statt. Zusätzlich wurden laborchemische Leberfunktionstests durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 38 Patienten in die Studie einbezogen, von denen 17 bereits zu Beginn eine sonografische Leberbeteiligung aufwiesen. Während der Therapie zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen der Schweißchloridwerte. Die mittlere Lebersteifigkeit, gemessen mit TE, betrug vor der Behandlung 8,65 kPa, mit einer signifikanten Reduktion (mittlere Differenz 1,59, $p = 0,004$) beim Follow-up nach einem Jahr. Bei den 14 Patienten mit SWE-Messungen vor der Behandlung betrug die mittlere Steifigkeit 1,66 m/s, wobei sich ein leichter Rückgang (mittlere Differenz 0,12, $p = 0,027$) ein Jahr nach

Behandlungsbeginn zeigte. Es wurden keine signifikanten Veränderungen der Lebertransaminasen ein Jahr nach Behandlungsbeginn beobachtet; jedoch konnte ein signifikanter Anstieg von Gesamt-Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Quick sowie ein Rückgang der Thrombozytenzahl bei den pädiatrischen Patienten festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Unsere Studie zeigt, dass die Therapie mit ETI mit einer Verbesserung der Lebersteifigkeit bei pädiatrischen CF-Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren innerhalb eines Jahres nach Behandlungsbeginn assoziiert ist. Die Überwachung der Lebersteifigkeit mittels TE und SWE könnte als sensitiver Indikator für die therapeutische Wirksamkeit bei leberbezogenen Erkrankungen im Zusammenhang mit Mukoviszidose (CF/LD) dienen. Gleichzeitig betonen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung der Leber, da auch Veränderungen der Leberfunktionsmarker, wie Bilirubinanstieg, auftreten können.

PW5.8 - Höhere Rate normaler Glukosetoleranz, reduziertes HbA1c sowie reduzierte postprandiale Glykämie und Insulinsekretion bei Kindern und Jugendlichen unter Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor-Therapie

Julian Berges^{1,2}, Yin Yu^{1,2}, Olaf Sommerburg^{1,2}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg, Germany, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Heidelberg, Germany

Problemstellung: Die CFTR-Modulatortherapie mit Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor (ETI) hat die Behandlung der Lungenerkrankung bei Cystischer Fibrose (CF) grundlegend revolutioniert. Unklar ist allerdings, ob auch die Prävalenz des Diabetes mellitus bei Mukoviszidose (engl. Cystic fibrosis related diabetes, CFRD) und der gestörten Glukose-Toleranz (engl. abnormal glucose tolerance, AGT) unter ETI-Therapie abnimmt.

Methoden: Unser Zentrum verfügt über ein Register, das die Daten von Menschen mit CF (MmCF) mit verschiedenen Genotypen und Schweregraden der Erkrankung umfasst. Es beinhaltet auch die Ergebnisse von oralen Glukosetoleranztests (OGTT), die im Rahmen jährlicher Routine-Checks gesammelt wurden. In dieser retrospektiven Studie haben wir OGTT-Ergebnisse von Kindern und Jugendlichen mit CF mit der Genvariante F508del homozygot ausgewertet und geprüft, ob die Einnahme von ETI Einfluss auf die OGTT-Ergebnisse hatte.

Ergebnisse: In unserer Analyse von 53 OGTTs von 26 MmCF im Alter von 7 bis 18 Jahren, die sich einer ETI-Behandlung unterzogen (mediane Behandlungsdauer 16 Monate), und 55 OGTTs von 29 MmCF, die kein ETI erhielten, beobachteten wir eine signifikant höhere Anzahl normaler Glukosetoleranzbefunde (NGT) unter ETI (69,8%, n=37, p=0,047) im Vergleich zu MmCF ohne ETI (52,0%, n=26). Die über die Baseline-Glukose hinausgehende Fläche unter der Kurve (engl. incremental area under the curve, iAUC) für Glukose, Insulin und c-Peptid war in der Gruppe ohne ETI signifikant höher (Median Glukose: 9045 mg*min/dl vs. 7245 mg*min/dl, padj=0,002; Insulin: 3476 mU*min/L vs. 2883 mU*min/L, padj=0,002; c-Peptid: 629 ng*min/mL vs. 451 ng*min/mL). Für die Glukose-iAUC ließ sich dies in einer gepaarten Datenanalyse von 17 MmCF vor und nach Beginn der ETI-Therapie bestätigen (mediane Differenz -1980, p=0,007). Der HbA1c-Wert lag in der ETI-Gruppe niedriger (5,4% vs. 5,5%, p=0,0001). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der frühen Insulinantwort (einem Surrogat für die Betazellfunktion) oder der Insulin-Sensitivität.

Schlussfolgerungen: Unter ETI-Therapie zeigt sich bei Kindern und Jugendlichen mit CF eine signifikant höhere Rate normaler Glukosetoleranz und ein niedrigeres HbA1c. Sowohl die postprandiale Glykämie als auch die Insulin-Sekretion sind weniger stark ausgeprägt. Diese Ergebnisse legen einen potenziell protektiven Effekt der ETI-Therapie gegenüber der Entwicklung eines CFRD nahe.

Isabell Ricklefs^{1,2}, Laura Köcher¹, Gyde Anna Simone Nissen¹, Simon Y. Gräber^{3,4}, Mirjam Stahl^{3,4}, Yin Yu^{5,6}, Claudia Rückes-Nilges^{7,8}, Lutz Nährlich^{7,8}, Olaf Sommerburg^{5,6}, Marcus A Mall^{3,4}, Folke Brinkmann^{1,2}

Einleitung: Klinische Studien belegen eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient:innen mit Mukoviszidose über 12 Jahren durch die Behandlung mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI). Für Kinder unter 12 Jahren liegen bislang jedoch nur begrenzte Daten vor.

Ergebnisse: Bereits vor Beginn der ETI Therapie lagen die Mittelwerte der meisten CFQ-R-Domänen über 80 von 100 Punkten. Die höchsten Skalenwerte wurden in der Domäne „Körperbild“ sowohl in den Eltern- als auch den Kinderberichten erzielt, während die Domäne „Therapiebelastung“ durchgängig die niedrigsten Werte aufwies. In sechs von acht Domänen zeigten sich signifikant hohe Interkorrelationen zwischen Eltern- und Kinderangaben ($r = 0,57-0,87$). In der Subgruppe der Patient:innen ohne vorherige Modulatortherapie ($n = 22$) berichteten die Eltern signifikante Verbesserungen in den Domänen „Essverhalten“ ($80,3-90,1$; $p < 0,05$), „Gesundheitseinschätzung“ ($69,6-79,3$; $p < 0,05$) sowie „respiratorische Symptome“ ($80,4-86,8$; $p < 0,05$). Aus Sicht der Kinder ($n = 20$) zeigte sich in dieser Gruppe eine signifikante Verbesserung in den Bereichen „körperliches Wohlbefinden“ ($76,0-83,3$; $p < 0,05$), „Therapiebelastung“ ($63,9-66,8$; $p < 0,05$) und „respiratorische Symptome“ ($75,4-92,1$; $p < 0,01$). Bei Patient:innen, die vor Einführung von ETI mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt worden waren ($n = 23$), wurde von den Eltern eine signifikante Verbesserung der Domäne „gastrointestinalen Symptome“ angegeben ($76,7-83,1$; $p < 0,05$). Kinder dieser Gruppe ($n = 21$) berichteten eine signifikante Verbesserung in der Domäne „respiratorische Symptome“ ($83,7-93,6$; $p < 0,01$).

PW5.10 - Adhärenz und Therapieansprechen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose unter ETI-Therapie – alles nur Kalte Luft?

¹CF Zentrum für Kinder und Erwachsene, Jena, Germany, ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum, Jena, Germany, ³Insitut für Infektiologie und Krankenhaushygiene, Jena, Germany

Einleitung: Die Therapie mit *Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor* (ETI) führt zu nachhaltigen Verbesserungen von Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualität und Schweißchloridwerten (SWT) bei mukoviszidose Betroffenen (pwCF). Psychische Komorbiditäten wie Depression und Angststörungen sind bei Jugendlichen mit CF häufig und mit schlechter Adhärenz verknüpft. Ziel der Analyse ist es, die Therapietreue objektiv zu analysieren und den Einfluss von psychischer Belastung zu erfassen.

Methoden: Eingeschlossen wurden 34 pwCF zwischen 12-21 Jahre, die zwischen 2020–2022 mit ETI begannen. Mittleres Alter 17,3 Jahre (SD 2,74); 52,9% *del508 homozygot*, 21 % der pwCF war *Pseudomonas aerug.* positiv vor Beginn der ETI Therapie; Die Therapiedauer betrug 38,5 Monate im Mittel (SD 7,43). Es wurden nur pwCF ohne Vorthherapie mit *Ivacaftor/Lumacaftor/Tezacaftor* eingeschlossen; Komorbiditäten wie insulinpflichtiger Diabetes und Organ-Tx wurden ausgeschlossen. Der SWT wurde vor Therapiebeginn (Initial) und jährlich (VK1–VK4) erhoben parallel wurden die FEV1 erfasst. Im Rahmen des jährlichen Screenings mit dem Fragebogen PHQ-9 wurden pwCF bei einem Wert >7 in die Gruppe psychisch belastet eingeordnet; Es wurde der maximal Wert im Zeitraum erfasst. 15 (41,4%) pwCF hatten erhöhte Werte von 11,3. Für pwCF ohne Belastung bei 2,8.

Ergebnisse: Der mittlere SWT sank signifikant von 101,9 mmol/l (SD 9,1) auf 46,8 mmol/l (SD 17,6; $p < 0,001$) im ersten Jahr, gefolgt von stabilen Werten in VK2–VK4 (46,6; 52,1; 59,6; $p > 0,05$). Die ersten Kontrollen waren in beiden Gruppen vergleichbar (ohne 47,3 vs. mit 46,1). In pwCF mit auffälligen PHQ-9 Bögen zeigten sich größere Schwankungen im Langzeitverlauf von VK2–VK4 (49,4; 54,6; 74,1; $p > 0,05$). Im SWT zur VK4 signifikanter Unterschied in beiden Gruppen ($p < 0,05$). In der FEV1/% von Initial zu VK1 eine Verbesserung von +14,1% ($p < 0,001$). Im Vergleich zum SWT aber in FEV1 keine signifikanten Änderungen in beiden Gruppen über die Kontrollen (+11,2%; +9,8%; +11,5%; $p > 0,05$).

Zusammenfassung: ETI führt bei pwCF zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der SWT sowie einer Verbesserung der FEV1. In unserer Kohorte konnten wir einen hohen Anteil von pwCF mit psychischer Belastung erfassen die auch instabilere SWT-Werte zeigten im besonderem nach über 3 Jahren ETI. Interessanterweise aber ohne auffällige Lungenfunktionsmuster. Es erscheint daher wichtig, ein strukturiertes psychologisches Monitoring und Interventionen zu integrieren, um die Adhärenz und den Therapieerfolg langfristig zu sichern.