

DMT

*Deutsche
Mukoviszidose
Tagung*

Abstractband

zur Deutschen Mukoviszidose Tagung
23.-25. November 2023

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

Inhalt

Plenen	7
P1 Kinder: Ist das schon/auch CF?	7
Unklare Fälle im Neugeborenen-Screening: Wann hört eine CFSPID auf und wo beginnt eine CF?.....	7
Fortbildungsveranstaltungen	7
F1 AGAM-Fortbildung	7
Update Schwangerschaft und CF	7
F3 Therapieoptionen in der physiotherapeutischen Behandlung.....	8
Zentrale Atemregulation – Multimodale Physiotherapie (ZAR)	8
F5 Praktisches Vorgehen Lungenfunktion.....	9
Seminare	9
S1 CF kompakt für Ärztinnen und Ärzte	9
S2 Teamzusammenhalt - Vorstellung der Arbeit im interdisziplinären Team.....	10
S6 Darm-Gesundheit.....	10
S4 Klinische Visite	11
Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern	11
Individuelle Heilversuche mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor: Klinische Ergebnisse zur off-label Anwendung.....	11
Signifikante Reduktion der systemischen Inflammation unter ETI	11
Sinnvolle Parameter zur Definition des “ETI-Responders” – eine monozentrische Datenanalyse	11
Körperliche Leistungsfähigkeit bei Jugendlichen mit Zystischer Fibrose im Zeitalter von CFTR-Modulator-Triple-Therapie.....	11
S5 Freie Vorträge	11
Longitudinale Magnetresonanztomographie von morphologischen und funktionellen Veränderungen der Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose vom Säuglingsalter bis zum Ende der Adoleszenz.....	11
iPSC-Makrophagen als Werkzeug zur Untersuchung der angeborenen Immunität bei Mukoviszidose.....	11
Induktion des mukoiden Staphylococcus aureus Phänotyps durch Langzeitkultivierung unter verschiedenen in vitro Bedingungen.....	11
Transkriptomanalyse der Wechselwirkungen zwischen einem Pseudomonas aeruginosa Phagen und Pseudomonas aeruginosa	11
ConneCT CF –Coaching und Telemonitoring für Patient:innen mit Cystischer Fibrose: Daten der Zwischenauswertung.....	11
S9 Erfahrungen mit den Kinderschulungsmaterialien bei Mukoviszidose	11
Workshops	12
W1 FGM Workshop	12
Vererbte Einflussfaktoren auf den Schweregrad der CF-Erkrankung bei unverwandten CF-Patienten und in einer europäischen CF Zwillings- und Geschwisterpaarpopulation	12

Einfluss chronischer Pseudomonas aeruginosa-Infektionen auf die Entzündungsantwort bei Virus-assoziierten Exazerbationen der Mukoviszidose-Lungenerkrankung.....	12
Interaktion von Bakterien und Phagen	13
W2 Neues aus der Ernährungsforschung	13
Ernährungsberatung im Zeitalter von CFTR-Modulatoren: Partizipative Entwicklung neuer Empfehlungen in der Schweiz.....	13
Unterstützung der Verhaltensmodifikation begleiteter Patient*innen mittels Familiencoaching.....	14
W3 25 + 1 Jahre AK Pflege: CF Pflege früher/heute.....	15
Wie sag ich es? Mit SPIKES? - CF-Behandler als Heilsbringer und Hiobsbotschafter	15
Industriesymposien	16
Wie verändern CFTR-Modulatoren unseren Behandlungsalltag? Fokus: Lunge und Pankreas.....	16
Posterwalks	17
Posterwalk 1 - Grundlagenforschung, Mikrobiologie und Pathogenese	17
PW1.1 - Transkriptomanalyse der Wechselwirkungen zwischen einem Pseudomonas aeruginosa-Phagen und Pseudomonas aeruginosa	17
PW1.2 - Induktion des mukoiden Staphylococcus aureus Phänotyps durch Langzeitkultivierung unter verschiedenen in vitro Bedingungen	17
PW1.3 - Etablierung eines chronischen Pseudomonas aeruginosa-Atemwegsinfektionsmodells in der Maus zur Untersuchung alternativer Antibiotikatherapien	18
PW1.4 - Weiterentwicklung von AAPs als synthetische RNA-Polymerase Inhibitoren mit Aktivität gegen nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM).....	19
PW1.5 - Einfluss der Modifier-Gene Mannose-bindendes Lektin und Gap junction protein A4 auf den Phänotyp von delta F508 homozygoten Mukoviszidosepatienten	20
PW1.6 - Pulmonale Transplantation von Makrophagen als neue Behandlungsstrategie für Pseudomonas aeruginosa-Infektionen in der CF-Lunge	21
PW1.7 - iPSC-Makrophagen als Werkzeug zur Untersuchung der angeborenen Immunität bei Mukoviszidose.....	21
PW1.8 - Untersuchung der Aktivierung von Makrophagen generiert aus induziert pluripotenten Stammzellen bei der Phagozytose serieller klinische Pseudomonas aeruginosa-Isolate von CF Patienten.....	22
PW1.9 - In vitro Charakterisierung von Antibiotikakombinationen gegen Mycobacterium abscessus.....	23
PW1.10 - Immunphänotypisierung in Cystischer Fibrose und anderen chronischen Lungenerkrankungen	23
PW1.11 - Ein Mangel an Sphingosin erhöht die Anfälligkeit für Mycobacterium abscessus-Infektionen bei Mukoviszidose.....	24
PW1.12 - Der Schweregrad der Mukoviszidose hängt vom TNFR1-Genotyp und der Verarbeitung des TNFR1-Transkripts in Epithelzellen ab	25
PW1.13 - Vererbte Einflussgrößen für schwere Krankheitsverläufe in einer europäischen Population von Zwillingen- und Geschwisterpaaren mit Mukoviszidose	26

PW1.14 - Longitudinale Magnetresonanztomographie von morphologischen und funktionellen Veränderungen der Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose vom Säuglingsalter bis zum Ende der Adoleszenz	26
Posterwalk 2 - Fallvorstellungen	27
PW2.1 - Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit Cystischer Fibrose.....	27
PW2.2 - Erhöhter Hirndruck mit beidseitigem Papillenödem und Schielen nach Start mit Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor-Modulator-Therapie	28
PW2.3 - Besondere Herausforderung einer späten CF Diagnose bei einem Patienten ohne feste Bezugsperson	29
PW2.4 - Hocheffektive CFTR-Modulatortherapie trotz ausgeprägter Lebererkrankung – ein Fallbericht.....	30
PW2.5 - Erfolgreiche Therapie von Mukoviszidose-Patient*innen mit seltenen CFTR-Mutationen mit CFTR-Kanal-Restfunktion mit Elexa-/Teza-/Ivacaftor	30
PW2.6 - Allergische bronchopulmonale Aspergillose nach unkomplizierter Schwangerschaft bei einer CF-Patientin unter Ivacaftor.....	31
PW2.7 - CFSPID und CFTR-assoziierte Erkrankung: Eine klinische und diagnostische Herausforderung.....	32
PW2.8 - Erfolgreiche Therapie rezidivierender Pankreatitiden mit Ivacaftor bei einem pankreassuffizienten Patienten mit Mukoviszidose	33
PW2.9 - Auftreten einer Myositis bei einer 23-jährigen Patientin unter CFTR Modulator Therapie - ein Fallbericht	33
Posterwalk 3 - Nicht-ärztliche Behandlungsfelder.....	34
PW3.1 - Körperliche Leistungsfähigkeit bei Jugendlichen mit Zystischer Fibrose im Zeitalter von CFTR-Modulator-Triple-Therapie.....	34
PW3.2 - Effekte der Nutzung einer App als Motivationsinstrument zur Steigerung von körperlicher Aktivität (kA) nach individueller Sportberatung bei Kinder und Jugendlichen mit Mukoviszidose	35
PW3.3 - One-Minute-Sit-To-Stand Test (STS) bei Kinder- und Jugendlichen mit CF: Eine „schnelle“ und gute Alternative zur Beurteilung der Muskelfunktion (Fitness)?	35
PW3.4 - Selbsteinschätzung der somatischen und psychischen Nebenwirkungen der Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (ETI)-Modulatorentherapie durch CF-Patienten.....	36
PW3.5 - Einfluss von hochintensivem Intervalltraining im Vergleich zu moderatem kontinuierlichem Ausdauertraining auf die Appetitregulation und Körperzusammensetzung bei Menschen mit Mukoviszidose - eine randomisierte kontrollierte Studie.....	37
PW3.6 - Belastungssituation von Familien mit an Mukoviszidose erkrankten Kindern und Jugendlichen.....	37
PW3.7 - Virtuelle CF Klinik - ein zukunftsweisendes Pilotprojekt.....	38
PW3.8 - Psychische Komorbidität bei Jugendlichen mit Mukoviszidose Ergebnisse des COACH Projektes	39
PW3.9 – ConneCT CF-Coaching und Telemonitoring für Patient:innen mit Cystischer Fibrose: Daten der Zwischenauswertung.....	40
Posterwalk 4: Therapie 1.....	41
PW4.1 - Veränderungen des Körpergewichts sowie Zufriedenheit mit dem Körpergewicht bei Patient*innen mit cystischer Fibrose unter Therapie von Kaftrio® + Kalydeco®	41

PW4.2 - Gesundheitsstatus und Therapieentscheidungen bei Kindern mit Mukoviszidose in Deutschland und Österreich, deren Behandlung auf ELX/TEZ/IVA umgestellt wurde: Interimsdaten der nicht-interventionellen Studie DECIDE	41
PW4.3 - Personalisierte CFTR-Modulator-Therapie für G85E- und N1303K-homozygote Patienten mit Mukoviszidose.....	42
PW4.4 - Effekte der Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-Therapie auf die psychische Gesundheit von Patient:innen mit Mukoviszidose	43
PW4.5 - Effekt der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen Thorax-Diagnostik bei CF-Patient:innen.....	44
PW4.6 - Die Auswirkungen von Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor auf Neutrophile Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose.....	45
PW4.7 - Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor bei Kindern ab 2 Jahren mit CF und mindestens einem F508del-Allel: 48-Wochen-Ergebnisse einer offenen Verlängerungsstudie.....	45
PW4.8 - Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit CF ab 6 Jahren heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation: eine offene Verlängerungsstudie der Phase 3b.....	46
PW4.9 - Registerbasierte Studie bei Menschen mit Mukoviszidose (MmM), die mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) behandelt wurden: Bis zu 2 Jahre Real-World Outcome-Daten.....	47
PW4.10 - Signifikante Abnahme abdomineller Beschwerden bei CF-Patient:innen zwischen 6-12 Jahren unter Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, erfasst mit dem neuen CFAbd-Score.kid	48
Posterwalk 5 - Therapie 2.....	49
PW5.1 - Einfluss der CFTR-Modulatortherapie mit Kaftrio auf die Serumkonzentration von Aminosäuren und biogenen Aminen bei Patienten mit zystischer Fibrose.....	49
PW5.2 - Signifikante Reduktion der systemischen Inflammation unter ETI	50
PW5.3 - Sinnvolle Parameter zur Definition des “ETI-Responders” – eine monozentrische Datenanalyse	51
PW5.4 - Effekte der CFTR-Modulator-Therapie mit Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor....	51
PW5.5 - Individuelle Heilversuche mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor: Klinische Ergebnisse zur off-label Anwendung.....	52
PW5.6 - Lebensbedrohliche Infektion mit einem hochresistenten <i>Achromobacter xylosoxidans</i> -Stamm.....	52
PW5.7 - Eine Longitudinalstudie über die Auswirkung der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA auf die Lebensqualität bei Personen mit zystischer Fibrose im Behandlungsalltag	53
PW5.8 - Longitudinale Effekte von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die viskoelastischen Eigenschaften des Sputums, die Infektion und Inflammation der Atemwege bei Patienten mit Mukoviszidose	54
PW5.9 - Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor reduziert die mittels Magnetresonanztomographie detektierte Erweiterung der Bronchialarterien bei Patienten mit Mukoviszidose.....	55
PW5.10 - Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor verbessert chronische Rhinosinusitis in der Magnetresonanztomographie bei Kindern mit Mukoviszidose nach Langzeittherapie mit Lumacaftor/Ivacaftor.....	56

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

Plenen

P1 Kinder: Ist das schon/auch CF?

Unklare Fälle im Neugeborenen-Screening: Wann hört eine CFSPID auf und wo beginnt eine CF?

Prof. Dr. Jürg Barben¹

¹CF-Zentrum, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, Schweiz

Unklare Fälle im Neugeborenen-Screening werden heute in Europa CFSPID (CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) genannt. Dies ist keine eigentliche Diagnose sondern eine Beschreibung eines unklaren Zustandes, der im weiteren Verlauf zu einer Diagnose führen sollte. Die Mehrheit dieser Kinder bleibt gesund, was sich in den Empfehlungen zur Behandlung widerspiegeln sollte.

Einige dieser Kinder entwickeln aber eine CF, entweder, weil im Verlauf das Schweiß-Chlorid die Grenze von 60 mmol/l überschreitet oder weil mehr Wissen über seltene CFTR-Mutationen zusammengetragen wurde (www.cftr2.org). Bei Kindern mit einem anfänglichen grenzwertigem Chloridwert (30-59 mmol/l) ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass eine CF diagnostiziert wird, als bei Säuglingen, deren anfänglicher Schweißtest normal war. Die Rolle von elektrophysiologischen Messungen (NPD, ICM) ist für das Outcome dieser Kindern noch unklar. Bisherige Beobachtungsstudien zeigen eine CF-Konversionsrate von 10-45%, wobei es sich immer um eine pankreassuffiziente CF handelt.

Die Europäische CF-Gesellschaft (ECFS) empfiehlt in ihren Guidelines*, dass Kinder mit CFSPID im 1. Lebensjahr nach 6, 12 und 24 Monaten nochmals gesehen und der Schweißtest wiederholt werden sollte. In der Folge werden diese Kinder jährlich bis zum Alter von 6 Jahren beurteilt. Dann wird gemeinsam mit den Eltern entschieden, ob sie weiter im CF-Zentrum oder beim Kinderarzt betreut werden. In diesem Betreuungsprozess sind klare Informationen für die Familien sehr wichtig, um unnötigen Stress und Ängste zu minimieren. Die Kommunikation mit der Familie sollte möglichst kohärent sein, idealerweise über Jahre durch dasselbe Team, um widersprüchliche Aussagen zu vermeiden.

Diejenigen Kinder, bei denen keine CF-Diagnose gestellt wird, haben ein gewisses Potenzial, später im Leben eine sogenannte CFTR-related disorder (CFTR-RD) zu entwickeln.

Gegenwärtig ist es nicht möglich, dieses Risiko zu quantifizieren, aber die Familien müssen klar darüber informiert werden, worauf sie achten müssen. Eine CFTR-RD tritt in der Regel erst im Erwachsenenalter auf und hat häufig CFTR-Varianten mit variabler klinischer Konsequenz, erfüllt aber nicht die Kriterien für eine CF-Diagnose.** Beispiele dafür sind das kongenitale, beidseitige Fehlen des Vas deference (CBAVD), Bauchspeicheldrüsenentzündungen, isolierte Bronchiektasien bzw. Rhino-Sinusitis.

*Updated guidance on the management of children with CRMS/CFSPID. J Cyst Fibros 2021;20:810-19

**ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. J Cyst Fibros 2022;21:908-21

Fortbildungsveranstaltungen

F1 AGAM-Fortbildung

Update Schwangerschaft und CF

Prof. Dr. Rainald Fischer¹

¹Mukoviszidose Zentrum München-West, München, Deutschland

Derzeit können etwa 90 % der Personen mit CF mit CFTR-Modulatoren behandelt werden. Schon während der Phase - 3 Zulassungsstudien, aber auch direkt nach der Zulassung zeigte

sich, dass unter der Modulatoren-Therapie die Häufigkeit von Schwangerschaften deutlich zugenommen hat.

Das liegt zum einen an der Verbesserung der klinischen Situation der Frauen, eine Verbesserung der Fertilität und auch an einem verbesserten Verlauf der Schwangerschaft.

Unter der Triple-Therapie verbessert sich die Fertilität von Frauen mit CF (sonst etwa 35% Subfertilität im Vergleich zu 10% bei gesunden Frauen) deutlich, allerdings liegen noch keine ganz gesicherten Zahlen vor. Diese erhöhte Fertilität hat auf jeden Fall zur deutlich erhöhten Schwangerschaftsrate unter Triple-Therapie beigetragen und sollte bei der Beratung von jungen Frauen mit CF beachtet werden.

Inzwischen sind auch mehr als 100 Schwangerschaften bei CF-Patientinnen unter Triple-Therapie publiziert, eine sicher deutlich größere Zahl hat die Triple-Therapie während der Schwangerschaft fortgeführt, da bisher in den Tierversuchen keine Teratogenität festgestellt werden konnte. Eine mögliche Nebenwirkung könnte die Entwicklung von Katarakten bei den Neugeborenen sein, hier sind zumindest einzelne Fälle beschrieben.

Daher muss weiterhin die Fortführung der Modulatoren-Therapie während der Schwangerschaft sorgsam abgewogen werden in Hinsicht auf Krankheitsverlauf der Mutter und möglicher Konsequenzen für das Neugeborene.

Im Rahmen des Updates werden neue Zahlen einer prospektiven Studie zu Schwangerschaft und Triple-Therapie, neue Tierversuchsdaten unter Triple-Therapie sowie typische Fallbeispiele aus der eigenen Praxis vorgestellt.

F3 Therapieoptionen in der physiotherapeutischen Behandlung

Zentrale Atemregulation – Multimodale Physiotherapie (ZAR)

Gabriele Härtig², Gesche Ketels¹

¹Physiotherapeutin, Hamburg, Deutschland, ²Physiotherapeutin, Berlin, Deutschland

Das Behandlungskonzept Zentrale Atemregulation (ZAR) ist eine Weiterentwicklung der Reflektorischen Atemtherapie unter Berücksichtigung von biopsychosozialen Modellen. Das beinhaltet insbesondere den Perspektivwechsel Patient:in / Behandler:in.

Aspekte der Physiotherapie bei Menschen mit CF sind vertraut: Sekretlösung, Sekrettransport, Sekretelemination, Beweglichkeit des Thorax, Edukation für Eigenübungen, Inhalieren und Hygienemaßnahmen. Was können wir Physiotherapeut:innen an zusätzlichen Aspekten einbringen?

Das lebenslange Begleiten von Menschen mit CF und der Perspektivwechsel vom biomedizinischen Modell zum biopsychosozialen Modell ist heute Voraussetzung für einen gelingenden therapeutischen Prozess. Fördern, Begleiten und Fordern je nach Situation und Lebenssituation ist gefragt. Das Behandlungskonzept „Zentrale Atemregulation – multimodale Physiotherapie“ leistet dazu einen Beitrag. Die Therapeut:innen nutzen das Atmungssystem, um auf sämtliche Körpersysteme einzuwirken. Der Fokus liegt auf der Aktivität des Diaphragmas. Hierbei wird sowohl strukturell, neurophysiologisch als auch empowernd gearbeitet. Mit ZAR können wir Patient:innen eine Behandlung anbieten, in der sie scheinbar passiv sind. Allerdings ist der Mensch – auch wenn er liegt – durch die Beeinflussung des Atemzentrums und der Stimulation des Diaphragmas aktiv.

Fünf „B“ bilden die Leitplanke: Beobachten, Berühren, Behandeln, Begleiten und Befähigen zum Selbstmanagement. Da die Zentrale Atemregulation sich das Atmungssystem zunutze macht und dieses immer eine Rolle spielt, kann darüber auf viele Gesundheitsprobleme eingewirkt werden. Das ist deshalb für Menschen mit CF so hilfreich, weil sie ebenfalls von in der Bevölkerung auftretenden Gesundheitsproblemen betroffen sind, beispielsweise von Rückenschmerzen, von Auswirkungen nach Unfällen, allgemeiner Erschöpfung. Je nach Bedarf werden die Therapeut:innen auf die Symptome eingehen und gleichzeitig die Behandlung der CF berücksichtigen.

Damit haben wir ein Konzept zur Verfügung, das den Wünschen der Betroffenen entspricht. Frau Kramarz und Frau Goldbeck – beide betroffen - hatten ihre Wünsche auf einem der Kongresse formuliert und wir handeln so: wir sehen mündige Patient:innen, wir nehmen sie ernst mit ihren Sorgen und Nöten, wir beziehen sie ein und behandeln nicht nach „Schema F“, wir sind Partner:innen und Berater:innen – im Sinne des „Shared Decision Making“. Wir fordern unsere Patient:innen, denn sie sind gut aufgeklärt und haben eine hohe Gesundheitskompetenz. Gleichzeitig respektieren wir, wenn unsere Vorschläge nicht umgesetzt werden.

Frau Kramarz und Frau Goldbeck ermutigen Physiotherapeut:innen, „experimentierfreudig“ zu sein. Das bietet ZAR in allen Facetten.

F5 Praktisches Vorgehen Lungenfunktion

PD Dr. Sebastian Schmidt¹, Dr. Birte Kinder²

¹Universitätsmedizin, Kinderklinik, Greifswald, Deutschland, ²Dietrich Bonhoeffer Klinikum, Neubrandenburg, Deutschland

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.

Seminare

S1 CF kompakt für Ärztinnen und Ärzte

Dr. Jutta Hammermann¹, Katja Plachta², PD. Dr. Thomas Nüßlein⁴, Dr. Matthias Welsner³, Ute Niehammer³

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, , ²Uniklinikum Dresden, Dresden, , ³Ruhrlandklinik, Essen, , ⁴Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein GmbH, Koblenz

CF-kompakt vermittelt Basiswissen und aktuelle Standards rund um Diagnosestellung, Diagnostik, Ernährung, Therapie und sozialrechtliche Fragen von Patienten mit Mukoviszidose

in allen Altersklassen. Angesprochen sind vor allem Ärzte und Ärztinnen, die dabei sind, in die Betreuung neu oder wieder einsteigen.

Gegliedert in drei Lebensphasen (Säuglinge und Kleinkinder / Kindheit und Jugend / Erwachsenenalter) werden zentrale Aspekte aus der Perspektive verschiedener Berufsgruppen (Pädiater und Internisten aus CF-Ambulanzen, Kinder- und Hausärzte, Physiotherapeuten, Ernährungsberater, Psychosozialer Dienst) vorgestellt.

Der Workshop ist nach den oben genannten Lebensphasen in drei Einheiten gegliedert, welche alle Teilnehmer in Kleingruppen durchlaufen. Um dies möglichst individuell zu gestalten und auf die Wünsche der Teilnehmer eingehen zu können, sind diese aufgefordert Fragen und Fälle bereits im Vorfeld zur Diskussion einzureichen.

S2 Teamzusammenhalt - Vorstellung der Arbeit im interdisziplinären Team

Catalina Abel⁴, Doris Dieninghoff², Sven Hoffmann¹, Florian Junge⁷, Holger Köster³, Silke Masche³, Corinna Moos-Thiele¹, Bärbel Palm⁶, Pia Schäfer⁵

¹Mukoviszidose e. V. Bonn, ²Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Lungenklinik/Mukoviszidose Ambulanz, ³Klinikum Oldenburg AöR Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Neonatologie und Intensivmedizin Mukoviszidose-Ambulanz, ⁴Physiotherapie Bluhm & Windecker, ⁵Fachklinik Satteldüne, ⁶Universitätsklinikum des Saarlandes Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie Mukoviszidose-Ambulanz; ⁷Medizinische Hochschule Hannover

Diese Präsenzveranstaltung ist nach dem Online CF-Einsteigerseminar die Möglichkeit das interdisziplinäre Team in Aktion zu erleben. An einzelnen Patientenfällen aus der Kinder/Jugend sowie der Erwachsenen CF-Ambulanz soll während der Veranstaltung gezeigt werden, wie die Zusammenarbeit der einzelnen Berufsgruppen ineinandergreift und damit die Patientin, den Patienten begleitet, stützt, motiviert, stabilisiert und/oder auffängt. Immer mit dem gemeinsamen Ziel, die Patientin, den Patienten stark zu machen und für ihr/sein selbständiges, eigenverantwortliches zufriedenes Leben mit CF aufzustellen.

Die vielen einzelnen Puzzelteile die im Behandlungsverlauf entstehen werden von den einzelnen Berufsgruppen zusammengetragen und zusammengesetzt. So entsteht für den Zuhörer das komplexe Bild von der Vielschichtigkeit dieser Erkrankung und ihrer Behandlung.

S6 Darm-Gesundheit

Mikrobiom im Fokus der Ernährung bei CF

Bärbel Palm¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Homburg, Deutschland

Bei Mukoviszidose kann die CFTR-Dysfunktion zu einem niedrigen intestinalen pH-Wert, zähem Darmsekret, einer verminderten Darmmobilität und zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen. Diese Mechanismen können Entzündungen im gastrointestinalen Trakt fördern. In Kombination mit Antibiotikatherapien kann es zu signifikanten Veränderungen der Magen-Darm-Mikrobiota (Dysbiose) kommen.

Das menschliche Mikrobiom wird u.a. von Stress, Schichtarbeit, Bewegung, Schlafverhalten, Alter, Medikamenten, Umweltgiften, Infektionen, Genetik und der Ernährung beeinflusst. Die Nahrung ist eine der wichtigsten Faktoren für das Darm-Mikrobiom. Pro- und Präbiotika, sekundäre Pflanzenstoffe, Ballaststoffe und Omega-3-Fettsäuren können u.a. das Mikrobiom positiv beeinflussen, während Alkohol, Zucker, Kochsalz und industriell gefertigte Lebensmittel sich negativ auf die Darmflora auswirken können.

Die herkömmliche Ernährung bei Mukoviszidose war häufig fett-, zucker- und salzreich, während zu wenig pflanzliche Lebensmittel verzehrt wurden. Aufgrund der Auswirkungen einer hochwirksamen Modulatorentherapie auf Verdauung und Stoffwechsel müssen die Ernährungsempfehlungen auch hinsichtlich des Mikrobioms neu bewertet und überdacht werden.

S4 Klinische Visite

Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern

Für Abstracttext siehe Seite 45

Individuelle Heilversuche mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor: Klinische Ergebnisse zur off-label Anwendung

Für Abstracttext siehe Seite 52

Signifikante Reduktion der systemischen Inflammation unter ETI

Siehe Abstracttext auf Seite 50

Sinnvolle Parameter zur Definition des “ETI-Responders” – eine monozentrische Datenanalyse

Für Abstracttext siehe Seite 51

Körperliche Leistungsfähigkeit bei Jugendlichen mit Zystischer Fibrose im Zeitalter von CFTR-Modulator-Triple-Therapie

Für Abstracttext siehe Seite 34

S5 Freie Vorträge

Longitudinale Magnetresonanztomographie von morphologischen und funktionellen Veränderungen der Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose vom Säuglingsalter bis zum Ende der Adoleszenz

Für Abstracttext siehe Seite 26

iPSC-Makrophagen als Werkzeug zur Untersuchung der angeborenen Immunität bei Mukoviszidose

Für Abstracttext siehe Seite 21

Induktion des mukoiden Staphylococcus aureus Phänotyps durch Langzeitkultivierung unter verschiedenen in vitro Bedingungen

Für Abstracttext siehe Seite 17

Transkriptomanalyse der Wechselwirkungen zwischen einem Pseudomonas-Phagen und Pseudomonas aeruginosa

Für Abstracttext siehe Seite 17

ConneCT CF –Coaching und Telemonitoring für Patient:innen mit Cystischer Fibrose: Daten der Zwischenauswertung

Für Abstracttext siehe Seite 40

S9 Erfahrungen mit den Kinderschulungsmaterialien bei Mukoviszidose

Christine Lehmann¹

¹Berlin, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Nachdem die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidoseschulung, vertreten durch Dr. Robert Jaeschke auf der DMT 2022 den Schulungsordner für Schulkinder mit CF (8-12 Jahre) vorgestellt hat, soll in diesem Jahr mit dem Seminar S9 der Blick darauf gelenkt werden, ob und wie die Schulungsmaterialien bereits Eingang in die Versorgungspraxis gefunden haben.

Inhalte und Ablauf: Für das Seminar S 9 hat die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidoseschulung, vertreten durch Christine Lehmann eine kurze Survey Umfrage bei denjenigen Personen durchgeführt, welche seit November 2022 die Schulungsordner über den Mukoviszidose Bundesverband bezogen haben.

Die Ergebnisse zu Aspekten wie: Anwendung in der ambulanten und stationären CF Versorgung, Akzeptanz bei der Zielgruppe, deren Eltern sowie aufseiten der Fachkräfte im CF Team als auch zu Umsetzungsbarrieren werden zu Seminarbeginn in Form eines Impulsvortrages vorgestellt. Anschließend diskutiert ein geladenes Plenum aus 3 MitarbeiterInnen aus der CF Versorgung aufgekommene Fragen und berichtet über ihren praktischen Erfahrungen mit dem CF Schulungsordner.

Den Abschluss bilden Diskussionsbeiträge und Feedback aus dem Publikum.

Workshops

W1 FGM Workshop

Vererbte Einflussfaktoren auf den Schweregrad der CF-Erkrankung bei unverwandten CF-Patienten und in einer europäischen CF Zwilling- und Geschwisterpaarpopulation

Die im Vortrag vorgestellten Daten sind in den Abstracts auf S. 25/26 dargestellt.

Einfluss chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen auf die Entzündungsantwort bei Virus-assoziierten Exazerbationen der Mukoviszidose-Lungenerkrankung

Dr. Carla Bellinghausen¹, Dr. Christian Hügel¹, **Dr. Adrian Endres¹**, Dr. Christina Smaczny¹, Prof. Ralf Schubert², Prof. Annemarie Berger³, Prof. Sandra Ciesek³, Prof. Gernot Rohde¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt Am Main - Medizinische Klinik 1, Schwerpunkt

Pneumologie/Allergologie, Frankfurt, Deutschland, ²Universitätsklinikum Frankfurt - Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pneumologisch-immunologisches Labor, Frankfurt, Deutschland,

³Universitätsklinikum Frankfurt Am Main - Institut für Medizinische Virologie, Frankfurt, Deutschland

Chronische Infektionen mit *P. aeruginosa* (PA) sind bei Personen mit zystischer Fibrose (CF) mit einer erhöhten Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen assoziiert und wirken sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus. Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass *P. aeruginosa* Proteasen produzieren kann, die immunologische Mediatoren, darunter Interleukin (IL-6), inaktivieren. Dies könnte sich auf das Auftreten und den Verlauf heterologer Infektionen, z.B. mit Viren, und virus-assoziierte Exazerbationen auswirken. In der vorgestellten Studie wurde untersucht, ob chronische PA-Infektionen die Entzündungsantwort von Personen mit CF auf virale Atemwegsinfekte beeinflussen.

Die Studie wurde von Oktober 2021 bis April 2023 als longitudinale, prospektive Beobachtungsstudie am Christiane Herzog CF-Zentrum Frankfurt durchgeführt. Ausgewertet wurden Daten von 28 Erwachsenen mit CF, davon 14 mit chronischer PA-Infektion und 14 PA-negative Personen. Teilnehmende wurden in der Studienperiode jeweils von Oktober bis April einmal monatlich auf verschiedene Atemwegsviren getestet. Zudem wurden sie gebeten, bei einer Verschlechterung ihrer Symptome einen zusätzlichen Abstrich abzunehmen und das Studienzentrum zu kontaktieren. Bei Routinekontrollen sowie Vorstellungen aufgrund des Verdachts einer akuten Exazerbation wurden zudem Blutproben asserviert. Hieraus wurden mittels Cytometric Bead Array Zytokin-Konzentrationen (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) bestimmt.

Respiratorische Viren wurden in 19/39 (48.7%) aller Proben nachgewiesen, die während Phasen vermehrter respiratorischer Symptome abgenommen wurden. In Screening-Proben ohne Verdacht auf Exazerbation wurde in nur 15/307 (4.9%) ein respiratorisches Virus detektiert. Der Anteil positiver Proben unterschied sich nicht zwischen chronisch PA-infizierten und PA-negativen Teilnehmenden (11.7% vs. 7.6%, p=0.4). Am häufigsten detektiert wurden humane Rhinoviren (HRV, 38.9% aller positiven Proben), gefolgt von Influenza A

(19.4%) und SARS-CoV2 (13.9%). Virale Infektionen führten in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der IL-10 Konzentration im Serum, und es zeichnete sich in beiden Gruppen ein Trend zu erhöhten IL-8-Konzentrationen ab. Infektionen waren bei PA-negativen Personen mit einem Trend zu erhöhten IL-6 Konzentrationen assoziiert (Median [Interquartilsabstand]: 2600 [0-6795] fg/ml vs. 0 [0-1664] fg/ml, $p=0.054$), nicht jedoch bei chronisch PA-Infizierten (0 [0-1965] vs. 0 [0-182] fg/ml, $p=0.8$).

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen die Bedeutung viraler Atemwegsinfekte als Auslöser pulmonaler Exazerbationen bei Erwachsenen Personen mit Mukoviszidose. Unsere Daten weisen darauf hin, dass chronische PA-Infektionen die virus-induzierte IL-6 Antwort vermindern können und bekräftigen damit Beobachtungen aus experimentellen Arbeiten.

Interaktion von Bakterien und Phagen

Gopinath Krishnamoorthy¹

¹Fächerverbund für Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Chronische Lungeninfektionen, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden, führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Mukoviszidose. Krankmachende Bakterien, die gegen die meisten allgemein verfügbaren Antibiotika resistent sind, nehmen weltweit zu. *P. aeruginosa* bildet insbesondere Biofilme (eine Ansammlung von Bakterien, die in eine Matrix eingebettet sind), die das langfristige Überleben im infizierten Wirt erleichtern und der Wirkung vieler Antibiotika widerstehen. Neue therapeutische Strategien wie die Bakteriophagen-Therapie könnten die Wirkung von Antibiotika gegen Biofilm-Infektionen verstärken. Die Entwicklung einer bakteriellen Resistenz gegen Bakteriophagen stellt jedoch ein realistisches Problem dar. Deshalb ist es wichtig, die Mechanismen zu verstehen, durch die Bakterien eine Bakteriophagenresistenz entwickeln. Außerdem ist wenig darüber bekannt, wie der Biofilm von *P. aeruginosa* mit Phagen interagiert und/oder wie die Biofilmentwicklung der Wirkung von Phagen widersteht. Unsere laufenden Forschungsarbeiten befassen sich mit diesen Aspekte. Experimentelle Daten zeigen, dass die Fähigkeit von Phagen, *P. aeruginosa* abzutöten, zwischen den Wachstumsstadien von Biofilm und Nicht-Biofilm variiert. Wir haben einige wesentliche bakterielle Faktoren identifiziert (z. B. Alginateproduktion, Zellwandmodifikation), die es *P. aeruginosa* ermöglichen, in Gegenwart von Phagen zu widerstehen und wieder zu wachsen. Die kombinierte Zugabe von Meropenem-Antibiotikum und Phagen war sehr wirksam bei der Kontrolle der Biofilmentwicklung und Bakteriophagenresistenz. Wir glauben, dass dieses Wissen für die Entwicklung neuartiger Phagen- oder Phagen-Wirkstoff-Kombinationen von entscheidender Bedeutung ist, die auf den spezifischen Fähigkeiten beruhen, Biofilme zu durchdringen und zu zerstören, die Phagen-vermittelte Abtötung zu verstärken, die medikamentöse Behandlung zu erleichtern und die immunvermittelte Beseitigung einer *P. aeruginosa*-Infektion zu verbessern.

W2 Neues aus der Ernährungsforschung

Ernährungsberatung im Zeitalter von CFTR-Modulatoren: Partizipative Entwicklung neuer Empfehlungen in der Schweiz

Prof. Dr. Julia Eisenblätter¹, Enea Andreoli¹, Michèle Weber¹, Isabelle Rieckh¹, Susana Fernandez², Karin Stalder

¹Berner Fachhochschule, Bern, Schweiz, ²Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel, Schweiz

Hintergrund: CFTR-Modulatoren (CFTRm) haben die Behandlung der Cystischen Fibrose (CF) revolutioniert und somit auch die Ernährungstherapie verändert. Bisher konzentrierten sich Ernährungsempfehlungen hauptsächlich auf die Therapie der Mangelernährung. Die Einführung von CFTRm erweitert jedoch das therapeutische Spektrum erheblich und erfordert einen individuelleren ernährungstherapeutischen Ansatz. Das Ziel dieses Projekts

besteht daher in der partizipativen Entwicklung von Empfehlungen für die Ernährungsberatung von Personen mit CF, die eine CFTRm-Therapie erhalten.

Methode: Die Entwicklung der Empfehlungen orientiert sich an dem vier Schritte umfassenden Prozess des "Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II" und strukturiert die Empfehlungen entlang des "Nutrition Care Process". Die ersten beiden Schritte, die die partizipative Entwicklung relevanter Fragen und die Durchführung eines Literaturreviews umfassen, sind bereits abgeschlossen. Die daraus abgeleiteten vorläufigen Ernährungsempfehlungen durchlaufen dann ein Konsensverfahren nach der Delphi-Methode. Im letzten Schritt erfolgt die Verbreitung der Empfehlungen. Der partizipative Ansatz erstreckt sich von der Zusammensetzung des Projektteams bis zur Einbeziehung von weiteren Personen mit CF (PCF), Eltern von Kindern mit CF (ECF) und auf CF spezialisierte Ernährungsberater*innen (ERB) in allen Phasen. Zudem werden die Ergebnisse der Schritte mit einem interprofessionellen Advisory Board abgestimmt.

Ergebnisse: An zwei Fokusgruppendifkussionen nahmen insgesamt sechs Personen teil (3 ERB, 2 PCF, 1 ECF). In diesen Diskussionen wurden insgesamt 49 Fragen entwickelt. Anschließend bewerteten 25 Personen (5 ERB, 11 PCF, 9 ECF) die Relevanz dieser Fragen. Dabei erhielten 36 Fragen in mindestens einer Gruppe eine Zustimmung von 70% und mehr, wobei diese Einschätzung teilweise stark zwischen den Gruppen variierte. Für den Literaturreview wurden 59 Artikel ausgewählt, die als Grundlage für die Empfehlungen dienen. Darüber hinaus werden bereits bestehende und geplante Leitlinien für CF sowie auch solche für Adipositas berücksichtigt. Durch die Integration psychologischer Modelle und praktischer Erfahrung wird versucht, die bestehende Lücke zwischen Literatur und Praxis zu schließen. Schlussfolgerung: Bei der Entwicklung von Empfehlungen für die Behandlung von Personen mit CF ist es entscheidend, die Bedürfnisse und Standpunkte aller Beteiligten zu berücksichtigen. Dies erfordert einen partizipativen und interprofessionellen Ansatz, der sowohl wissenschaftliche Erkenntnisse als auch praktische Erfahrungen sowie psychologische Aspekte berücksichtigt. Nur so können wissenschaftlich basierte und gleichzeitig praktikable Handlungsempfehlungen erstellt werden.

Unterstützung der Verhaltensmodifikation begleiteter Patient*innen mittels Familiencoaching

Evita Ausner¹

¹Fachklinik Satteldüne, Nebel, Deutschland

In der Fachklinik Satteldüne wurde ein Leitfaden für Familien-Coaching entwickelt und formativ evaluiert. 31 Familien, deren Kinder und Jugendliche eine Rehabilitation mit dem Ziel der Gewichtsreduktion wahrnahmen, wurden in die Studie eingeschlossen. Das Familien-Coaching umfasste drei Einheiten á 60 Minuten. Das Forschungsprojekt ReCoVer verfolgte somit das Ziel, bei begleiteten Patient*innen mit Übergewicht/ Adipositas und ihren Begleitpersonen in der stationären Rehabilitation eine Verhaltensmodifikation durch eine erhöhte Änderungsmotivation zu erreichen. Rund 10 % der Patient*innen mit CF an der Fachklinik Satteldüne befinden sich mittlerweile im Bereich des Übergewichts/ der Adipositas und könnten von diesem Angebot ebenfalls profitieren.

Als hilfreich für einen verantwortungsvollen Umgang der Eltern mit ihren Kindern hat sich ein autoritativer Erziehungsstil herausgestellt; dieser sollte durch das Familien-Coaching gefördert werden. Die Definition des Coachings als ergebnisorientierten, partnerschaftlichen Unterstützungsprozess mit Betonung auf Eigenverantwortung und Freiwilligkeit legte eine Umsetzung mit den Methoden der motivierenden Gesprächsführung (motivational interviewing, MI) nach Miller & Rollnick nahe. Die Familien wurden durch das Coaching in der Formulierung, Vereinbarung und Umsetzung von Zielen unterstützt und in der Umsetzung im Alltag bestärkt.

Die Begleitpersonen akzeptierten das Coaching-Programm sowohl in Bezug auf den besseren Kontakt zu ihren Kindern, die individuellere Betreuung und die klare Zielformulierung. Die

Machbarkeit hinsichtlich des zeitlichen Umfangs war aus ihrer Sicht gegeben. Die Patient*innen bewerteten ebenfalls die intensiven Gespräche mit den Begleitpersonen sowie die Zielstrukturierung als positiv. Die visuellen Methoden empfanden sie als hilfreich. Selbstwirksamkeit und Selbstvertrauen sowie der Rückhalt der Familie machte die Patient*innen zuversichtlich, ihre Ziele auch zuhause weiterzuverfolgen.

Im Hinblick auf die quantitativen Daten ist zunächst hervorzuheben, dass die Patient*innen zu Rehabilitationsbeginn im Vergleich zur Norm ein niedrigeres seelisches Wohlbefinden, eine erhöhte Ängstlichkeit/Depressivität und vor allem Selbstwertprobleme angaben. Zudem waren die emotionalen Auffälligkeiten auch im Elternurteil im Vergleich zur Norm höher. Die Auswertungen des Ein-Gruppen-Prä-Post-Designs mit N=31 Kindern und Jugendlichen und deren Eltern deutet auf eine unmittelbare Wirksamkeit der Rehabilitation kombiniert mit dem Familien-Coaching hin. Ferner ergaben sich bei der Auswertung mit N=19 Patient*innen und deren Eltern signifikante Zeitverläufe mit großen Effektstärken.

Allerdings legen die Hinweise auf die rückläufigen Effekte nahe, die positiven Veränderungen im Verlauf der Rehabilitation durch Nachsorgemaßnahmen zu stabilisieren.

W3 25 + 1 Jahre AK Pflege: CF Pflege früher/heute

Melanie Köller¹

¹Fachklinik Satteldüne, Nebel, Deutschland

CF im Wandel der Zeit haben wir bereits in den letzten 26 Jahren mit positiver Tendenz intensiv beobachten können. Doch die Historie wollen wir nicht aus den Augen verlieren, um nicht zu vergessen, wie die heutigen Strukturen entstanden sind und damit auch nicht die Patienten aus den Augen verlieren, die noch nicht oder nicht mehr von CFTR Modulatoren profitieren können.

Ein großes Netzwerk konnte über die Jahre entstehen und die Bereiche der stationären bzw. ambulanten Versorgung und der Rehabilitation sind gut ausgebaut und verfügen über viel Erfahrung, Motivation und Wissen. Heute stehen wir vor einem Patientenkontext, welches sich durch CFTR Modulatoren deutlich weniger beeinträchtigt fühlt. Die Vorstellung „es kann auch schlechtere gesundheitliche Zeiten geben“ verblasst immer mehr, da schon Kinder sich nicht oder wenig beeinträchtigt fühlen und auch die Sinnhaftigkeit von Therapie in Frage stellen. Ziel ist hierbei, den Kontakt zu den Patienten zu halten - auch während „gesunder und stabiler“ Phasen.

Gestern, Heute und die Vorbereitung auf Morgen! Damit wollen wir uns aktiv für die Bereiche Reha, Ambulanz, Stationäres Setting beschäftigen. Die Pflege, die bisher begleitete, unterstützte und anleitete, bekommt neue wichtige Ansätze hinzu. Wie kann die Pflege es schaffen, dass was über die Zeit in intensiver Betreuung gewachsen ist, zu erhalten, nicht mehr nötiges abzugeben und sich doch im interdisziplinären System neu zu erfinden? Wie können neue Pflegefachkräfte sich in das Thema CF einarbeiten, wenn sie das Krankheitsbild nur selten ausgeprägt sehen?

Schwerpunkte sind dabei Kommunikation, rehabilitative Pflegeansätze, Prävention und Fortbildung. Gesundheitstheorien wie z.B. die Salutogenese und die Theorie nach Corbin und Strauß sollten Rahmen und Struktur geben, um die Patienten in ihren unterschiedlichen Phasen „abholen“ zu können. Eingeleitet wird der Workshop von Frau Dr. Roos-Liegmann, der Gründerin des AK Pflege vor 26 Jahren.

Wie sag ich es? Mit SPIKES? - CF-Behandler als Heilsbringer und Hiobsbotschafter

Dipl. Psych. Cäcilia Siemens¹, Dr. med. Sandra Barth¹

¹UKGM Gießen, Allgemeine Pädiatrie u. Neonatologie, Gießen, Deutschland

In einem Impulsvortrag zum SPIKES-Modell sollen förderliche Aspekte guter Behandler-Patienten-Kommunikation wie gute Vorbereitung, Klärung des persönlichen Informationsbedarfs, Formulierung offener Fragen, empathische Rückversicherung und

weitere thematisiert werden. Anschließend können Gesprächstechniken fallbezogen in Kleingruppen geübt und reflektiert werden.

Industriesymposien

Wie verändern CFTR-Modulatoren unseren Behandlungsalltag? Fokus: Lunge und Pankreas

ausgerichtet von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Carsten Schwarz¹, Dr. med. habil. Olaf Eickmeier², Prof. Dr. Burkhard Tümmler³

¹HMU-Health and Medical University Potsdam, Potsdam, Deutschland, ²Universitätsklinikum Frankfurt a.M. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland, ³Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Therapie und dadurch die Lebenserwartung für Menschen mit Mukoviszidose kontinuierlich verbessert, wodurch sich das Erscheinungsbild und die Symptomatik der Erkrankung selbst ebenfalls immer mehr verändert haben (1). Jedoch stehen damals wie heute die pulmonale und gastrointestinale Manifestation im Fokus.

Im Rahmen des Symposiums werden Prof. Tümmler, Prof. Schwarz und Dr. Eickmeier die Veränderungen des Behandlungsalltags durch CFTR-Modulatoren bei Kindern und Erwachsenen diskutieren. Neben Real-World-Daten zur Veränderung des Mikrobioms in der Lunge werden klinische Studiendaten zur exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion unter CFTR-Modulatortherapie vorgestellt und anhand von Fallbeispielen greifbar gemacht. Unsere Experten werden gemeinsam mit Ihnen versuchen, die Fragen, die sich im klinischen Alltag stellen, zu beantworten und die sich heute stellenden Herausforderungen in der Behandlung von Menschen mit Mukoviszidose zu beleuchten.

Prof. Tümmler, Prof. Schwarz und Dr. Eickmeier laden Sie herzlich dazu ein, mit Ihnen aktuelle Daten zu pulmonalen und extra-pulmonalen Effekten von CFTR-Modulatoren aus verschiedenen Blickwinkeln zu untersuchen und daraus mögliche Konsequenzen für den klinischen Alltag zu ziehen.

(1) L. Nährlich (Hrsg.), M. Burkhart, J. Wosniok: Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021

Posterwalks

Posterwalk 1 - Grundlagenforschung, Mikrobiologie und Pathogenese

PW1.1 - Transkriptomanalyse der Wechselwirkungen zwischen einem Pbnavirus-Phagen und *Pseudomonas aeruginosa*

Magdalena Bürkle¹, Anne Lippegauß², Christine Rohde³, Geraldine Nouailles¹, Sandra-Maria Wienhold¹, Andreas Hocke¹, Kai Papenfort^{2,4}, Martin Witzernath^{1,5}, Gopinath Krishnamoorthy¹

¹Department of Infectious Diseases, Respiratory Medicine and Critical Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland, ²Friedrich Schiller University, Institute of Microbiology, 07745 Jena, Deutschland, ³Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Deutschland, ⁴Microverse Cluster, Friedrich Schiller University Jena, 07743 Jena, Deutschland, ⁵German Center for Lung Research (DZL), Berlin, Deutschland

Atemwegsinfektionen sind häufige Komplikationen der Mukoviszidose (cystische Fibrose, CF) und gehen mit einer verminderten Lungenfunktion und daher Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung einher. Der gegenwärtige Einsatz von CFTR-Modulatoren (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) verbessert den der Mukoviszidose zugrundeliegenden physiologischen Defekt erheblich. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass die Lungen der meisten CF-Betroffenen trotz Behandlung mit CFTR-Modulatoren und Antibiotika weiterhin mit dem Erreger *Pseudomonas (P.) aeruginosa* besiedelt sind. Daher müssen neue therapeutische Strategien entwickelt werden, die eine Verbesserung der pulmonalen Immunabwehr und neuartige antimikrobielle Ansätze integrieren, um eine anhaltende *P. aeruginosa*-Infektion zu beseitigen.

Bakteriophagen (Phagen) sind Viren, die Bakterienzellen abtöten, und ihr Potenzial zur Verbesserung der Ergebnisse von Antibiotika-Therapien zur Behandlung von *P. aeruginosa*-Infektionen wird zunehmend erkannt. Wir testeten einen *P. aeruginosa*-Stamm und einen Pbnavirus-Phagen, welcher diesen *P. aeruginosa* mit hoher Effizienz lysieren kann. Unsere Untersuchung zeigte jedoch, dass das Bakterium sich über die Zeit so anpassen kann, dass es unter Laborbedingungen gegen die Abtötung durch den Phagen geschützt ist.

Im Kontext der Phagentherapie ist das Verständnis der Faktoren, die für die Toleranz/Resistenz von *P. aeruginosa* gegenüber Phagen ausschlaggebend sind, von entscheidender Bedeutung – diese sind jedoch nach wie vor nur unzureichend bekannt.

Daher haben wir die Transkriptomveränderungen in Pbnavirus-Phagen-infizierten *P. aeruginosa* durch RNA-Sequenzierung zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Während der anfänglichen Infektionsphase inhibiert der Phage die Transkription von Genen in *P. aeruginosa*, was mit einer schnellen Abtötung der Bakterien korreliert. Im Gegensatz dazu zeigt das Expressionsprofil während der anschließenden "Anpassungs-/Resistenz"-Phasen (Zeit = 3 und 5 Stunden nach der Behandlung) einen Anstieg der Alginatebiosynthese und eine Abnahme der bakteriellen Motilität (Flagellen, Pili-Komponenten), sowie eine Inhibition der Stoffwechselrate und verschiedener Virulenzfaktoren. Unsere zeitaufgelöste Transkriptomanalyse zeigt, dass die Phageninfektion die Virulenz und Fitness von *P. aeruginosa* verringern kann, aber auch Resistenzmechanismen aktiviert, die an der Medikamentenresistenz und der Anpassung des Wirts beteiligt sind.

Die genomweite Transkriptomanalyse der Interaktionen zwischen Phagen und Bakterien ist daher für die Phagenforschung und die Entwicklung von Phagen-basierten Therapeutika zur Bekämpfung von *P. aeruginosa*-Infektionen bei Mukoviszidose-Patient:innen von Nutzen.

PW1.2 - Induktion des mukoiden *Staphylococcus aureus* Phänotyps durch Langzeitkultivierung unter verschiedenen *in vitro* Bedingungen

Dipl. Ing. FH Christine Rumpf¹, cand. med. Lena Wasmuth¹, cand. med. Elisabeth Reiche¹, MD/PhD Bianca Schwartzbeck¹, Prof. Dr. Barbara Kahl¹

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

Staphylococcus aureus ist einer der häufigsten Erreger, der aus den Atemwegen von Personen mit Mukoviszidose (PmCF) nachgewiesen wird. Dort kann der Erreger für lange Zeit trotz adäquater Antibiotikatherapie durch verschiedene Anpassungen an die feindlichen Wirtsbedingungen überleben. Kürzlich beschrieben wir einen bis dahin unbekanntem mukoiden *S. aureus* Phänotyp (mPT), der eine große Menge an Biofilm produziert und eine Mutation in dem für *S. aureus* wichtigen Biofilm-Operon „ica“ aufweist. Wir konnten zeigen, dass für die überschießende Menge an Polysaccharid-abhängigem Biofilm (PIA) eine 5 Basenpaar-Deletion (5-bp-del) innerhalb der intergenischen Region (IGR) dieses Operons verantwortlich ist. In einer multizentrischen Studie ließ sich beobachten, dass mukoiden *S. aureus*-Isolate bei PmCF, die chronisch *S. aureus* in den Atemwegen aufweisen, wesentlich häufiger vorkommen als vermutet wurde (9 %, unpublizierte Studie). Interessanterweise konnten wir in weiteren klinischen Isolaten noch andere Mutationen insbesondere in dem Repressorgen des ica Operons icaR nachweisen.

In dieser Studie versuchten wir durch unterschiedliche Kulturbedingungen, *in vitro* aus nicht-mukoiden *S. aureus*-Isolaten den mukoiden Phänotyp zu induzieren. Dazu setzten wir 2 Referenzstämme (Newman, SH1000) und klinische *S. aureus*-Isolate von PmCF ein und kultivierten diese über 20 Tage. Täglich wurde das Medium gewechselt und die Kulturen nach 10 und 20 Tagen auf Kongorot Agar ausgestrichen. Morphologisch mukoiden Isolate wurden auf ihre Biofilmbildung hin untersucht. Die IGR und icaR wurden sequenziert.

Wir konnten verschiedene mPT nachweisen, die in 4 Gruppen zusammengefasst wurden. Die Biofilmbildung war für den Referenzstamm *S. aureus* Newman unter NaCl am stärksten, für SH1000 unter allen Bedingungen sehr hoch und für die klinischen Isolate besonders unter NaCl mit/ohne Glukose stark erhöht. Anaerobes Kultivieren zeigte einen weniger starken Einfluss. Die Sequenzierung ergab insbesondere verschiedene Mutationen in icaR sowie in der Bindestelle des Repressors in der IGR, jedoch fanden wir keine mPT mit der 5-bp-del.

In vitro ließ sich der mPT durch Langzeitkultivierung induzieren, wobei verschiedene Mutationen in icaR und in der IGR auftraten. Weitere Versuche sind geplant, um Bedingungen zu identifizieren, die das Auftreten der bisher in mukoiden *S. aureus*-Isolaten von PmCF am häufigsten beschriebenen Mutation (5-bp-del) begünstigen.

PW1.3 - Etablierung eines chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Atemwegsinfektionsmodells in der Maus zur Untersuchung alternativer Antibiotikatherapien

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

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

Antibiotika sind zur Behandlung und Heilung chronischer Atemwegsinfektionen essentiell, die Therapie wird jedoch häufig durch Resistenzen bakterieller Erreger gegen diese Medikamente erschwert. So stellt der zu den sogenannten ESKAPE-Organismen gehörende nosokomiale Erreger *Pseudomonas aeruginosa* aufgrund einer hohen genetischen Anpassungsfähigkeit und eines stark ausgeprägten Vermögens, multiple Resistenzen zu evolvieren (multi drug resistant, MDR), für immunsupprimierte Patienten oder solche mit chronischen Erkrankungen wie die der Mukoviszidose (CF) eine besondere Gefahr dar.

Ein innovativer Ansatz zur Behandlung von MDR *Pseudomonas* ist ein alternatives Antibiotikaregime, welches sich das Prinzip der negativen Hysterese zunutze macht. Dabei wird zunächst ein die Bakterienzelle vorschädigendes Beta-Laktam-Antibiotikum verabreicht, wozu in zeitlich kurzem Abstand das bakterizide Aminoglykosid hinzugefügt wird. Dieses

bereits in vitro [1] getestete Konzept soll nun in vivo, in einem chronischen Mausinfektionsmodell, bei dem *P. aeruginosa* in Agarbeads[2] verabreicht wird, getestet werden.

Um eine für die Etablierung des chronischen Infektionsmodells geeignete Infektionsdosis des ausgewählten klinischen CF-Isolates *P. aeruginosa* RN3 zu bestimmen, wurden zunächst Dosisfindungsversuche im Bereich von 1×10^6 – 5×10^7 KBE durchgeführt. Mit einer Dosis von 4×10^6 KBE konnte eine Infektion mit klinischen Symptomen, aber ohne Mortalität in den Mäusen hervorgerufen werden. In phänotypischen Assays wurde das Isolat RN3 mit anderen klinischen *P. aeruginosa* Isolaten hinsichtlich Wachstumseigenschaften, Motilität und Virulenz verglichen [3]. Das Protokoll zur Herstellung der Beads wurde dahingehend optimiert, dass durch verschiedene Schritte der Aufreinigung und Filtration Beads von 150-200 µm Durchmesser hergestellt werden können.

Nun sollen passende Dosierungen der verwendeten Beta-Laktame Piperacillin/Tazobactam und des Aminoglykosids Gentamicin als Standardkombinationstherapie definiert werden, bevor im Hauptversuch der Effekt der negativen Hysterese im Mausmodell getestet werden soll.

Literatur:

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

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

[3] Fischer S, Dethlefsen S, Klockgether J, Tümmler B. Phenotypic and Genomic Comparison of the Two Most Common ExoU-Positive *Pseudomonas aeruginosa* Clones, PA14 and ST235. *mSystems*. 2020;5(6):e01007-20.

PW1.4 - Weiterentwicklung von AAPs als synthetische RNA-Polymerase Inhibitoren mit Aktivität gegen nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)

Diplom-Pharmazeut Markus Lang¹, Lea Mann¹, Uday S. Ganapathy², Prof. Thomas Dick², Dr. Adrian Richter¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland, ²Hackensack Meridian Health - Center for Discovery and Innovation, Nutley, USA

Infektionen mit *Mycobacterium abscessus* stellen besonders für Mukoviszidose-Patienten eine Gefahr dar. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass die Prävalenz von NTM innerhalb der Patienten des deutschen Mukoviszidose Registers in den letzten Jahren zwischen 7.53% and 8.76% lag, wobei in den meisten Fälle *M. abscessus* nachgewiesen wurde (Steindor et al., 2023). Die Robustheit dieser Keime gegenüber dem menschlichen Immunsystem, sowie ihre intrinsische Antibiotika-Resistenz gegenüber gängigen Antiinfektiva macht die Behandlung problematisch und komplikationsreich (Johansen et al., 2020).

Wir untersuchen AAPs (N α -Aroyl-N-Aryl-Phenylalaninamide) als vielversprechende Wirkstoffkandidaten, die in vitro eine hohe Wirksamkeit gegen verschiedene Arten von Mykobakterien zeigen (Low et al., 2017; Mann et al., 2022). Genau wie Rifampicin zielt die Substanzklasse auf die Inhibition der bakteriellen RNA-Polymerase ab, wobei unterschiedliche Bindungsstellen eine Kreuzresistenz unwahrscheinlich machen (Lin et al., 2017). Ausgehend von der Hit-Substanz MMV688845 aus der Pathogen Box[®]-Substanz-Bibliothek (Medicines for Malaria Ventures, MMV (Richter et al., 2018)) wurde eine Reihe von AAPs synthetisiert, die eine verbesserte Aktivität gegen *M. abscessus* und andere klinisch relevante nicht-tuberkulöse Mykobakterien zeigen (Lang et al., 2023). Selbst in infizierten Makrophagen aus THP1-Zellen behalten die AAP-Derivate ihre Aktivität gegen intrazelluläre *M. abscessus*. Die Bewertung der Bakterizidie zeigt, dass einige der neuen Derivate eine 99% Reduktion der lebensfähigen Bakterien innerhalb der doppelten MHK gegen *M. abscessus* erreichen (Lang et al., 2023).

Johansen, M. D. (2020). Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus. *Nature Reviews Microbiology*, 18(7), 392–407.

Lang, M. (2023). Synthesis and Characterization of Phenylalanine Amides Active against Mycobacterium abscessus and Other Mycobacteria. *Journal of Medicinal Chemistry*.

Lin, W. (2017). Structural Basis of Mycobacterium tuberculosis Transcription and Transcription Inhibition. *Molecular Cell*, 66(2), 169-179.

Low, J. L. (2017). Screening of TB actives for activity against nontuberculous mycobacteria delivers high hit rates. *Frontiers in Microbiology*, 8(AUG), 1539.

Mann, L. (2022). In Vitro Profiling of the Synthetic RNA Polymerase Inhibitor MMV688845 against Mycobacterium abscessus. *Microbiology Spectrum*, 10(6).

Richter, A. (2018). Screening of preselected libraries targeting mycobacterium abscessus for drug discovery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(9).

Steindor, M. (2023). Epidemiological trends in nontuberculous mycobacterial infection among people with cystic fibrosis in Germany. *International Journal of Infectious Diseases*, 129, 32–39.

PW1.5 - Einfluss der Modifier-Gene Mannose-bindendes Lektin und Gap junction protein A4 auf den Phänotyp von delta F508 homozygoten Mukoviszidosepatienten

Jörn Pascal Laubach¹, Prof. Dr. rer. nat. Michael Ludwig, Tabea Horn, PD. Dr. med. Olaf Eickmeier, Dr. med. Christina Smaczny, Prof. Dr. med. Ralf Schubert, Prof. Dr. med. Stefan Zielen, Dr. med. Christof Majoor, Jun.-Prof. Dr. med. Malik Aydin, PD. Dr. med. Sabina Schmitt-Grohé

¹Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: In einer vorherigen Arbeit (Horn et al., 2020) konnten wir zeigen, dass ein Single Nucleotide Polymorphism (SNP) (rs41266431) auf dem Gap-Junction-Protein-A4-Gen (GJA4) einen Einfluss auf den klinischen Schweregrad bei Mukoviszidose hat. Dieser Einfluss ähnelt dem von Varianten des Mannose-bindenden Lektins (MBL). Ziel dieser Untersuchung war es zu zeigen, dass der Einfluss der GJA4-Genvariante auf den klinischen Phänotyp bei Mukoviszidose unabhängig von den MBL-Varianten ist.

Methoden: 112 Patienten mit homozygoter delta F508-Mutation (Durchschnittsalter: 27,6 Jahre; m/w: 61/51) wurden aus den CF-Zentren Bonn, Frankfurt und Amsterdam rekrutiert. Es erfolgte eine Sequenzanalyse für das GJA4- und MBL-Gen. Der klinische Phänotyp wurde über einen Zeitraum von drei Jahren anhand von Lungenfunktionstests (FVC, FEV1, MEF25), Body-Mass-Index (BMI), Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa, Erkrankung an Diabetes mellitus, Auftreten von Endpunkten (Tod/Lungentransplantation) und Entzündungsmarkern beurteilt.

Ergebnisse: Die Ausprägung der relevanten SNPs von GJA4 und MBL wurde mittels Gensequenzanalyse festgestellt. Die Lungenfunktion ((FVC in % der altersentsprechenden Norm); Mittelwert: 78/85; p<0,055)) und das mittlere Überleben bis zum Tod und/oder zur Lungentransplantation waren bei der untersuchten GJA4-Variante (rs41266431) bei Trägern, die homozygot für die G-Variante waren (n = 82/112; 73 %), niedriger (p<0,043) als bei Trägern des protektiven A-Allels. Der Serum-MBL-Spiegel (820/372 ng/ml, p<0,001) war bei den „MBL-suffizienten“ Genotypen (n = 79/112; 71 %) signifikant höher als bei „MBL-insuffizienten“ Genotypen. In der Gruppe der „MBL-Suffizienten“ konnte ein Trend für signifikant höhere BMI-Perzentilen (35,2/23,8; p<0,059) im Vergleich zu den „MBL-insuffizienten“ Genotypen beobachtet werden. Für den „MBL-suffizienten“ Genotyp (mittleres Sterbealter 38/26 Jahre) gab es einen Trend für ein besseres Überleben (p< 0,076) verglichen mit den „MBL-insuffizienten“ Genotypen. Für keine Parameter kam es zu einer signifikanten Verstärkung im Sinne einer Gen-Gen-Interaktion von MBL- und GJA4-Varianten.

Zusammenfassung: Der Einfluss des GJA4-Genotyps auf den klinischen Phänotyp im Rahmen einer CF-Erkrankung ist unabhängig vom MBL-Genotyp. „MBL-suffiziente“ Gen-Varianten zeigten einen höheren BMI, sowie einen Trend für ein besseres Überleben.

PW1.6 - Pulmonale Transplantation von Makrophagen als neue Behandlungsstrategie für Pseudomonas aeruginosa-Infektionen in der CF-Lunge

PhD Claudio Rodríguez-González¹, Silke Hedtfeld^{1,2}, Stephanie Tamm^{1,2}, Prof. Nico Lachmann^{1,2}, **Dr. Antje Munder**^{1,2}

¹Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedizinische Forschung für Lungenerkrankungen im Endstadium und obstruktive Lungenerkrankungen Hannover (BREATH), Hannover, Deutschland

Multiresistente (MDR) Erreger sind eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit, insbesondere für Menschen, die besonders anfällig für Lungeninfektionen sind, wie z. B. CF-Patienten. Zahlreiche Stämme des opportunistischen Erregers *Pseudomonas aeruginosa*, der von der WHO zu den ESKAPE-Erregern gezählt wird, sind gegen fast alle verfügbaren Antibiotika resistent. Bei CF-Patienten stehen chronische *P. aeruginosa*-Infektionen in direktem Zusammenhang mit einer fortschreitenden Lungenschädigung. Daher ist es von größter Bedeutung, einen neuen Therapieansatz für diese Patienten zu entwickeln.

Alveolarmakrophagen, die die erste Verteidigungslinie gegen Bakterien in der Luft darstellen, sind bei CF in ihrer bakteriziden Aktivität beeinträchtigt. Unsere Studie untersucht den Nutzen eines therapeutischen Transfers voll funktionsfähiger Wildtyp-Makrophagen (WT) in die Lungen von CF-Mäusen, zur Entwicklung einer zellbasierten Immuntherapie, die die Immunantwort gegen pulmonale *P. aeruginosa*-Infektionen verbessern könnte.

Für diesen pulmonalen Makrophagen-Transfer (PMT) wurden WT-Makrophagen von Mäusen aus hämatopoetischen Knochenmark-Stammzellen in die Lungen von CF-Mäusen vor (präventiver Ansatz) oder nach (therapeutischer Ansatz) einer iatrogenen etablierten *P. aeruginosa*-Infektion der Atemwege eingebracht. Vierundzwanzig Stunden nach der Infektion wurden die Lungen entnommen, homogenisiert und die Entzündungsparameter sowie die Bakterienzahl mit Kontrolltieren ohne PMT verglichen. Bei beiden Behandlungsstrategien verringerte die PMT die Anzahl der Bakterien in der Lunge, aber nur der präventive Ansatz war wirksam bei der Begrenzung der durch die Infektion verursachten Lungenschäden, wie durch die Analyse der broncho-alveolären Lavageflüssigkeit und eine pathohistologische Untersuchung gezeigt wurde.

Zusammenfassend sind unsere Ergebnisse sehr ermutigend im Hinblick auf eine präventive Behandlungsstrategie, bei der angeborene Immunzellen in der Lunge von CF-Patienten eingesetzt werden könnten.

PW1.7 - iPSC-Makrophagen als Werkzeug zur Untersuchung der angeborenen Immunität bei Mukoviszidose

PhD Claudio Rodríguez-González¹, Larissa Leichhardt^{1,2}, Dr. Sylvia Merkert^{2,3}, Prof. Dr. Ulrich Martin^{2,3}, **Dr. Antje Munder**^{1,2}, Prof. Dr. Nico Lachmann^{1,2}

¹Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedizinische Forschung für Lungenerkrankungen im Endstadium und obstruktive Lungenerkrankungen Hannover (BREATH), Hannover, Deutschland, ³Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO), Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Deutschland

Patienten mit Mukoviszidose (CF) besitzen eine erhöhte Anfälligkeit für Lungeninfektionen. Lange Zeit ging man davon aus, dass der defekte CFTR-Ionenkanal in den Epithelzellen der Atemwege, der zu einer Schleimansammlung in der Lunge führt, ausschlaggebend für die Schaffung einer idealen Nische für opportunistische Krankheitserreger wie *Pseudomonas aeruginosa* ist, um die CF-Lunge zu besiedeln. Inzwischen weiß man jedoch, dass Alveolarmakrophagen, die die erste Verteidigungslinie gegen Bakterien in der Luft bilden, bei Mukoviszidose in ihrer bakteriziden Funktion beeinträchtigt sind.

Da es keine etablierten Zelllinien für CF-Makrophagen gibt, wäre es hilfreich, hier eine alternative Quelle zu haben, um die Auswirkungen von CFTR in diesen Zellen weiter zu untersuchen. Wir untersuchen daher die Verwendung von induziert-pluripotenten

Stammzellen (iPSCs) von CF-Patienten und davon abgeleiteten primitiven Makrophagen (iMacs). Die iMacs können bei Bedarf auf standardisierte und skalierbare Weise erzeugt werden.

Für das Projekt wurden humane iPSCs eines CF-Patienten, homozygot für die Mutation p.Phe508del und einem gesunden Spender (WT) zu iMacs differenziert. Sowohl CF- als auch WT-iMacs wiesen eine für Makrophagen typische Morphologie und die Expression von typischer Oberflächenmarker auf. Auffallend war, dass CF-iMacs im Vergleich zu WT-iMacs eine geringere Fähigkeit zur Phagozytose von Bakterien zeigten, wenn sie 6 Stunden lang *P. aeruginosa* mit den Bakterien in Kultur waren. Ebenso zeigten CF-iMacs im Vergleich zu WT-iMacs eine verzögerte Fähigkeit zum effizienten Killing intrazellulärer Bakterien. In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigten CF-iMacs einen höheren lysosomalen pH-Wert und einen potenziell beeinträchtigten Mechanismus zur ROS-Produktion.

Mit unserer standardisierten Zellproduktionsplattform sind wir in der Lage, Makrophagen von CF-Patienten bereitzustellen, die ein ideales Modell für die Untersuchung der angeborenen Immunität der CF-Lunge darstellen.

PW1.8 - Untersuchung der Aktivierung von Makrophagen generiert aus induziert pluripotenten Stammzellen bei der Phagozytose serieller klinische *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate von CF Patienten

Dr. Antje Munder^{1,3}, Tim Wüstefeld², PhD Claudio Rodríguez-González¹, PhD Anna Rafiei Hashtchin¹, Theresa Buchegger¹, Prof. Dr. Andreas Schmiedl⁴, Dr. Mania Ackermann¹, Prof. Dr. Burkhard Tümmler¹, Prof. Dr. Nico Lachmann¹

¹Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ²Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Biomedizinische Forschung für Lungenerkrankungen im Endstadium und obstruktive Lungenerkrankungen Hannover (BREATH), Hannover, Deutschland, Hannover, Deutschland, ⁴Institut für Funktionelle & Angewandte Anatomie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Makrophagen stehen im Zentrum des angeborenen Immunsystems der Lunge. Sie beseitigen eindringende Erreger und erhalten die Homöostase der Lunge aufrecht. Aktivierte Makrophagen fördern auch den Entzündungsprozess, indem sie Zytokine und Chemokine abgeben, die anschließend andere Immunzellen rekrutieren. Die Anfälligkeit für Infektionen bei Mukoviszidose (CF) wird auch mit einem defekten CFTR bei Makrophagen in Verbindung gebracht.

Pseudomonas aeruginosa ist ein opportunistischer Krankheitserreger, der invasive und lebensbedrohliche akute Infektionen bei immungeschwächten Wirten verursacht. Er ist die häufigste Ursache chronischer Lungeninfektionen bei Patienten mit chronischen pulmonalen Erbkrankheiten wie CF, Nicht-CF-Bronchiektasien oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Eine chronische Infektion der Lunge mit *P. aeruginosa* kann über Jahrzehnte andauern und insbesondere bei CF-Patienten schließlich zu Lungenversagen und Tod führen. Die Persistenz von *P. aeruginosa* in der CF-Lunge ist auf die Fähigkeit des Erregers zurückzuführen, sich schnell weiterzuentwickeln und adaptive Mutationen zu erwerben, die ihm helfen, sich an die dynamische Lungenumgebung des Patienten anzupassen und ungeachtet der Immunreaktionen des Wirts und der Antibiotikabehandlung zu überleben. So gibt es auch Studien, die auf das Überleben von *P. aeruginosa* nach der Phagozytose durch Makrophagen hinweisen.

Unsere Studie untersucht, ob der spezifische Phänotyp von *P. aeruginosa* die Aktivierung verschiedener Immunreaktionen in Makrophagen beeinflusst, was letztlich entweder zur Persistenz oder zur Beseitigung der Bakterien führen kann. Hierzu wurden sowohl frühe, mittlere als auch späte klinische Isolate von CF-Patienten mit jeweils einem milden und einem schweren Verlauf ausgewählt und mit dem Referenzstamm PA14 verglichen. Makrophagen wurden von induzierten pluripotenten Stammzellen eines gesunden Spenders generiert (iMac). Neben in vitro-Versuchen zum Phagozytosepotential der Zellen, wurden

Transkriptomanalysen infizierter iMac durchgeführt und mit Daten nicht infizierter Zellen verglichen.

Unsere Ergebnisse zeigen zum einen, dass die in vitro-generierten Makrophagen ein ausgeprägtes antimikrobielles Potenzial gegenüber den untersuchten *P. aeruginosa*-Isolaten besitzen, zum anderen, dass Aktivierung und Phagozytose der iMac abhängig sind von dem jeweiligen *Pseudomonas*-Isolat. Unerwarteterweise, wurde eine effizientere Phagozytose bei dem Isolat des schweren Patientenverlaufs gesehen, was im Hinblick auf eine mögliche Immuntherapie mit iPSC-abgeleiteten Makrophagen darauf hoffen lässt, mit diesen Zellen ein potentes Mittel auch gegen schwere Infektionen vorhalten zu können.

PW1.9 - In vitro Charakterisierung von Antibiotikakombinationen gegen *Mycobacterium abscessus*

*Dr. Rüdiger W. Seidel¹, Markus Lang¹, **Dr. Adrian Richter¹***

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) sind Umweltbakterien und opportunistische Krankheitserreger, die vor allem Patienten mit Mukoviszidose oder geschwächtem Immunsystem gefährden [1]. Aufgrund seiner intrinsischen Resistenz gegen zahlreiche Antibiotikaklassen kann *Mycobacterium abscessus* bei diesen Patientengruppen schwer zu behandelnde pulmonale Infektionen verursachen [2]. Daher sind neue Wirkstoffkandidaten mit Aktivität gegen *M. abscessus* der Schwerpunkt unserer aktuellen Arzneimittelforschung. In diesem Zusammenhang untersuchen wir synthetische Inhibitoren der bakteriellen RNA-Polymerase [3] und Gyrase mit bakteriostatischer und bakterizider Wirkung gegen den resistenten Erreger. Diese neuen Wirkstoffkandidaten werden auf ihre antimykobakterielle Aktivität in Kombination mit etablierten Antibiotika untersucht. Dazu werden in vitro Hemmwertbestimmungen von Wirkstoffkombinationen nach der DiaMOND-Methode (diagonal measurement of n-way drug interactions) durchgeführt, einem Protokoll zur effizienten und quantitativen Messung von Wirkstoffinteraktionen [4].

Referenzen:

[1] T. M. Johnson, T. F. Byrd, W. K. Drummond, L. M. Childs-Kean, M. V. Mahahoney, J. C. Pearson, C. G. Rivera, *Infect. Dis. Ther.* 2023, 12,343. [2] Y.-M. Boudehen, L. Kremer, *Trends. Microbiol.* 2021, 29,951. [3] M. Lang, U. S. Ganapathy, L. Mann, R. Abdelaziz, R. W. Seidel, R. Goddard, I. Sequenzia, S. Hoenke, P. Schulze, W. W. Aragaw, R. Csuk, T. Dick, A. Richter, *J. Med. Chem.* 2023, 66,5079. [4] N. Van, Y. N. Degefufu, B. B. Aldridge, *Methods Mol. Biol.* 2021, 2314,703.

PW1.10 - Immunphänotypisierung in Cystischer Fibrose und anderen chronischen Lungenerkrankungen

MSc Victoria Heimel¹, *Dr. Sivagurunathan Sutharsan², Dr. Dirk Westhölter¹, Dr. Matthias Welsner¹, Dr. Ina Haasler¹, Dr. Sebastian Teschler³, Prof. Dr. Christian Taube¹, Dr. Sebastian Reuter¹, Prof. Dr. Michaela Schedel¹*

¹Universitätsmedizin Essen-Ruhrlandklinik, Essen, Deutschland, ²Mukoviszidose-Zentrum, Universitätsmedizin Essen-Ruhrlandklinik, Essen, Essen, Deutschland, ³ZWANZIG-NEUN-FÜNF Essen, Essen, Deutschland

Cystische Fibrose (CF), Asthma und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sind durch eine Obstruktion der Atemwege und einer Fehlregulation von Entzündungsprozessen gekennzeichnet. Patienten mit einer Kombination aus mehreren Lungenerkrankungen (CF und Asthma bzw. Asthma und COPD) haben meist einen schwerwiegenderen klinischen Verlauf. Die Differenzierung zwischen CF, Asthma, COPD und den entsprechenden Mischformen ist keinesfalls nur von akademischer Bedeutung, da die Therapie und Prognose davon beeinflusst werden können. Ziel dieser Studie ist zu untersuchen, ob eine Immunphänotypisierung von Lymphozyten im Blut als ergänzender Test nützlich sein könnte, um die Pathogenese der teilweise überlappenden chronischen Lungenerkrankungen besser zu verstehen und somit deren Diagnose zu erleichtern.

In einer Pilotstudie wurden mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) aus Patienten mit CF (pwCF, n=10), Asthma (n=9), COPD (n=10), Asthma und COPD (ACO, n=7) und gesunden Kontrollen (Ctl, n=9) isoliert. Mittels Durchflusszytometrie (Cytoflex LX, Beckmann Coulter), wurden Subgruppen von peripheren Blutlymphozyten charakterisiert (CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD39, CD45, CD127, CD183, CD194, CD196). Das Expressionsprofil von B-Zellen, CD4+ T-Helferzellen, cytotoxischen CD8+ T-Zellen, regulatorischen T-Zellen (Tregs), CD39+ Tregs, und unterschiedlicher CD4+ T-Effektorzellen (Th1, Th2, und Th17) wurde gemessen.

In pwCF wurden signifikant weniger CD4+ T-Helferzellen (59,6%) im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Lungenerkrankungen (71,0-73,2%, $p < 0,01$) und gesunden Kontrollen (72,4%) detektiert ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu nahm der Prozentsatz an cytotoxischen CD8+ T-Zellen in pwCF (31,1%) verglichen mit gesunden Kontrollen und COPD Patienten signifikant zu (Ctl: 21,0%, COPD: 21,1%, $p < 0,05$). Dies spiegelte sich bei pwCF in einer geringeren Ratio von CD4+/CD8+ T-Zellen wieder (pwCF: 2,1, Ctl: 4,3, ACO: 4,7, $p < 0,05$). Ein ähnlicher Trend war auch im Vergleich zu Asthmatikern und COPD Patienten zu beobachten. Zudem zeigten Asthmatiker im Gegensatz zu gesunden Kontrollen mehr Tregs und weniger Th1 T-Effektorzellen ($p < 0,05$). Für alle anderen Lymphozyten-Subpopulationen konnten keine veränderten Expressionsmuster nachgewiesen werden.

Basierend auf diesen ersten Beobachtungen muss zukünftig ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden, um den Beitrag der Immunphänotypisierung bei unterschiedlichen Formen von chronischen Lungenerkrankungen für die klinische Anwendung eingehender charakterisieren zu können.

PW1.11 - Ein Mangel an Sphingosin erhöht die Anfälligkeit für Mycobacterium abscessus-Infektionen bei Mukoviszidose

Fabian Schnitker¹, Markus Kamler, Heike Grassmé, Erich Gulbins, Yuqing Wu

¹Institut für Molekularbiologie (Tumorforschung), Essen, Deutschland

Patienten mit Mukoviszidose (CF) leiden sehr häufig an bakteriellen pulmonalen Infektionen. Ausgelöst werden diese durch Erreger wie Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und nichttuberkulöse Mykobakterien, unter diesen insbesondere Mycobacterium abscessus ssp. abscessus (M. abscessus ssp. abscessus).

Die Bedeutung von M. abscessus ssp. abscessus-Infektionen bei CF-Patienten steigt zurzeit stark an, da ihre Inzidenz rasch zunimmt und sie häufig mit einer raschen Verschlechterung der Lebensqualität von CF-Patienten verbunden sind. Aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten für M. abscessus ssp. abscessus-Infektionen und einer zunehmenden Anzahl an Resistenzen gelingt in den meisten Fällen eine Eradikation des Erregers nicht und es kommt zur Etablierung chronischer Infektionen.

Daher sind sowohl ein Verständnis der erhöhten Infektionsanfälligkeit von Mukoviszidose-Patienten, sowie neue therapeutische Ansätze gegen M. abscessus ssp. abscessus dringend erforderlich.

In der vorliegenden Studie zeigen wir, dass ein Mangel an CFTR zu einer verminderten Konzentration von Sphingosin in bronchialen und alveolären Epithelzellen sowie in Makrophagen von CF-Mäusen führt. Diese Veränderungen finden wir auch in humanen bronchialen- und trachealen-Epithelzellen wieder. Bereits niedrige Konzentrationen von Sphingosin töten Mycobacterium abscessus ssp. abscessus in vitro ab. Inhalation Cftr-defizienter Mäuse, die pulmonal mit Mycobacterium abscessus ssp. abscessus infiziert worden sind, mit Sphingosin führte zu einer starken Verminderung der Keimzahlen in der Lunge. Rekonstitution von Sphingosin in humanen bronchialen CF-Epithelzellen schützte die Zellen vor einer Infektion mit Mycobacterium abscessus ssp. abscessus.

Unsere Daten zeigen, (i) dass die verminderte Konzentration von Sphingosin in Epithelzellen des Atemtraktes bei Menschen und Mäusen mit CF wesentlich zu der erhöhten Infektanfälligkeit beiträgt und (ii) dass Inhalationen mit Sphingosin eine neue Therapiemöglichkeit bakterieller Pneumonien bei CF sein könnten.

PW1.12 - Der Schweregrad der Mukoviszidose hängt vom TNFR1-Genotyp und der Verarbeitung des TNFR1-Transkripts in Epithelzellen ab

Alexander Uden^{1,2}, Inga Dunsche¹, Sabina Janciauskiene^{2,3}, Simon Gräber^{4,5}, Haide Ismer¹, Stephanie Tamm^{1,2}, Silke Hedtfeld^{1,2}, Gesa Stege¹, Kirsten Jahn⁶, Nadine Alfeis¹, Iris Kühbandner^{7,8}, Rebecca Hyde^{1,2}, Christian Dopfer¹, Sibylle Junge¹, Matthias Griese^{9,10}, Olaf Sommerburg^{7,8}, Felix C. Ringshausen^{2,3}, Lutz Nährlich^{11,12}, Peter Braubach¹³, Marcus Mall^{4,5}, Burkhard Tümmler^{1,2}, Anna-Maria Dittrich^{1,2}, **Frauke Stanke**^{1,2}

¹Department of Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland, ²Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), German Center for Lung Research (DZL), , , ³Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany, ⁴Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charite, Berlin, Deutschland, ⁵Berlin Institute of Health (BIH), German Center for Lung Research (DZL), , , ⁶Clinic for Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy; Molecular Neuroscience Laboratory, Hannover Medical School, Hannover, Germany, ⁷Department of Pediatrics, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ⁸Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), German Center for Lung Research (DZL), , , ⁹Department of Pediatrics, Ludwig-Maximilians-University Munich, München, Deutschland, ¹⁰Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), German Center for Lung Research (DZL), , , ¹¹Department of Pediatrics, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Deutschland, ¹²Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), German Center for Lung Research (DZL), , , ¹³Institute for Pathology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland

In den letzten Jahren wurden in komplexen multizentrischen Studien mit mehr als 1000 Mukoviszidose-Patienten Gene beschrieben, die die Schwere und den Verlauf der Mukoviszidose-Erkrankung beeinflussen [1-5]. Das Gen, das für den Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor TNFR1 kodiert, konnte jedoch in diesen großen GWAS-Studien nicht repliziert werden [1-5], obgleich es zuvor bei Zwillingen und Geschwistern mit Mukoviszidose als modifizierendes Gen für den Schweregrad der Mukoviszidose und zugleich für den CFTR-vermittelten Basisdefekt beschrieben wurde [6].

Wir haben uns gefragt, was der Grund für diese Inkonsistenz ist und ob es von klinischer Bedeutung sein könnte, deren Ursache zu verstehen. Dazu haben wir die Assoziation von TNFR1-Genotypen mit dem Überleben von Patienten analysiert [7], wir haben die zuvor beschriebene Assoziation mit dem CFTR-vermittelten Basisdefekt [6] in einer Replikationskohorte für diesen speziellen Endophänotyp erneut untersucht [8], wir haben TNFR1-Transkriptvarianten in Modellepithelzelllinien untersucht und schließlich eine Genotyp-Phänotyp-Assoziationsstudie in primären Atemwegsepithelien durchgeführt, um den TNFR1-Genotyp mit dem TNFR1-Transkriptrepertoire zu korrelieren.

Die Assoziation des TNFR1-Genotyps mit der Manifestation des CFTR-vermittelten Basisdefektes konnte repliziert werden (n = 25, P = 0,04). Das Patientenüberleben unterschied sich beim Vergleich von Trägern eines kontrastierenden TNFR1-Genotyps (n = 60, P = 0,002). Das Vorhandensein einer zuvor beschriebenen [9] TNFR1-Transkriptvariante in primären Atemwegsepithelien war mit dem TNFR1-Genotyp assoziiert (n = 64, P = 0,04).

Zusammengefasst zeigen die Daten, dass genetische Varianten innerhalb des TNFR1-Introns 1 das aberrante Spleißen von TNFR1-Transkripten in Epithelzellen, nicht aber in lymphoiden Zellen bestimmen. Unsere Beobachtungen zeigen außerdem, dass sich bei Patienten, die Mitte der 1970er bis Mitte der 1980er Jahre geboren wurden, die Träger unterschiedlicher TNFR1-Genotypen im durchschnittlichen Überleben der Patienten um mehr als ein Jahrzehnt unterscheiden. Wir schließen aus unseren Daten, dass TNFR1 ein wichtiges Gen ist, das die Mukoviszidose verändert und das aufgrund einer Verzerrung der TNFR1-Genfrequenzen bei der Rekrutierung leicht übersehen werden könnte, insbesondere wenn das Geburtsjahr der rekrutierten Patienten nicht berücksichtigt wird.

[1] Kingston et al 2022; [2] Dang et al 2020; [3] Gong et al 2022; [4] Polineni et al 2018; [5] Corvol et al 2015; [6] Stanke et al 2011; [7] Dunsche et al 2022; [8] Gräber et al 2018; [9] Rittore et al 2014

PW1.13 - Vererbte Einflussgrößen für schwere Krankheitsverläufe in einer europäischen Population von Zwillings- und Geschwisterpaaren mit Mukoviszidose

Inga Dunsche¹, Lutz Nährlich^{2,3}, Silke Hedtfeld^{1,4}, Julia Kotsendorn^{1,4}, Burkhard Tümmler^{1,4}, **Frauke Stanke**^{1,4}, Anna-Maria Ditrach^{1,4}

¹Department of Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland, ²Department of Pediatrics, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Deutschland, ³Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), German Center for Lung Research (DZL), , , ⁴Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), German Center for Lung Research (DZL)

Im Rahmen der europäischen Zwillings- und Geschwisterstudie EUCFTSib wurden seit Mitte der 1990er Jahre detaillierte klinische Daten sowie Biomaterialien, Genetik von Modifikatoren und serologischen Phänotypen gesammelt. Für die Folgestudie EUCFTSib2020 wurden Daten zum "Todeszeitpunkt" und/oder "Zeitpunkt der Lungentransplantation" für 69 Zwillings- und Geschwisterpaare aus dem deutschen Mukoviszidose-Register und durch direkte Kontaktaufnahme mit 34 europäischen Mukoviszidose-Zentren, die an der EUCFTSib teilgenommen haben, erhoben.

Wir wollten wissen, ob Risikogenotypen an 10 modifizierenden Genen der CF zu einem schlechteren Outcome prädisponieren. Unter Berücksichtigung der Verwandtschaft bei dieser Genotyp-Phänotyp-Analyse unter 31 homozygoten F508del-CFTR-Geschwisterpaaren haben wir festgestellt, dass das Überleben der Patienten vom Genotyp des modifizierenden Gens TNFR1 abhängt ($P_{min} < 0,001$). Als Nächstes haben wir untersucht, ob die in den 1990er Jahren gemessenen serologischen Daten mit dem Überleben der Patienten von 45 homozygoten F508del-CFTR-Geschwisterpaaren korreliert sind. Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten, hatten ein niedrigeres IgG ($P = 0,0000667$), ein niedrigeres IgA ($P = 0,00071$), ein niedrigeres IgG1 ($P = 0,0016$), ein niedrigeres IgG2 ($P = 0,0000025$), ein niedrigeres IgG4 ($P = 0,0072$) und ein niedrigeres sIgG-spezifisch-für-Aspergillus ($P = 0,00013$).

Schließlich haben wir bei 26 homozygoten F508del-CFTR-Geschwisterpaaren mit bekanntem immunologischem Phänotyp untersucht, ob modifizierte Gene der CF mit einer klar definierten Rolle in der Immunologie mit serologischen Parametern assoziiert sind. Das Fehlen einer Trägerschaft für Risikoallele am IL17A/IL17F-Lokus war mit höheren IgG4-Werten ($P=0,017$) und das Fehlen von Risikoallelen für STAT3Sat mit höheren IgG1-Werten ($P=0,0013$) verbunden.

Für Mukoviszidose-Patienten und ihre behandelnden Ärzte kann eine Analyse der Mukoviszidose-modifizierenden Gene nur dann sinnvoll sein, wenn erstens die vererbten Varianten einen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis haben und zweitens therapeutische Gegenmaßnahmen existieren, um einem vermeintlichen vererbten Risiko entgegenzuwirken. Unter den in dieser Studie getesteten modifizierenden Genen der CF werden TNFR1, IL17A/F und STAT3 als relevante Gene für die Vorhersage der Krankheitsprognose und des Patientenüberlebens vorgeschlagen. Eine gezielte Behandlung des vererbten Risikos, das durch modifizierende Gene bestimmt wird, ist grundsätzlich in greifbarer Nähe, da immunologisch relevante Gene Gegenstand der translationalen Forschung in vielen anderen Krankheitsbereichen sind und Therapeutika zur Verfügung stehen, die spezifisch in die Zytokin- und Interleukinwege eingreifen.

PW1.14 - Longitudinale Magnetresonanztomographie von morphologischen und funktionellen Veränderungen der Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose vom Säuglingsalter bis zum Ende der Adoleszenz

Prof. Dr. med. Mark Wielpütz^{1,2}, Prof. Dr. med. Mirjam Stahl³, Dr. rer. nat. Simon M.F. Triphan^{1,2}, Dr. med. Lena Wucherpfennig^{1,2}, Dr. med. Patricia Leutz-Schmidt^{1,2}, Sonja Gestewitz^{1,2}, Dr. med. Eva Steinke³, Dr. med. Simon Y. Graeber³, Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor^{1,2}, PD Dr. med. Monika Eichinger^{1,2}, Prof. Dr. med. Michael Puderbach⁴, Dr. med. Abdulsattar Alrajab¹, Prof. Dr. med. Jens-Peter Schenk¹, PD Dr. med. Olaf Sommerburg^{1,2}, Prof. Dr. med. Marcus A. Mall³

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ²Translational Lung Research Center, Heidelberg, Deutschland, ³Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ⁴Hufeland Klinikum, Bad Langensalza, Deutschland

Hintergrund: Das Fortschreiten der Lungenschädigung vom Säuglingsalter bis zum Ende der Adoleszenz bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) ist aufgrund begrenzter Daten aus longitudinaler Bildgebung nur unzureichend bekannt.

Zielsetzung: Es sollte die Entwicklung von Anomalien der Lungenstruktur und -durchblutung bei Patienten mit CF über die gesamte pädiatrische Altersspanne mittels standardisierter longitudinaler Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht werden.

Methoden: Bei 222 Patienten mit CF im Alter von 0-18 Jahren wurde jährlich eine MRT der Lunge einschließlich 4D-Perfusion durchgeführt, was insgesamt 1045 MRT-Untersuchungen ergab (durchschnittliches Follow-up 5,1±3,8 Jahre, Spannweite 0-13,8 Jahre). Die MRT wurde anhand eines validierten MRT-Scoring-Systems bewertet.

Ergebnisse: Der MRI Morphology Score lag im Säuglingsalter bei 5,0±3,9, stieg im Vorschulalter auf 8,2±4,2 (P<0,001), im Schulalter auf 9,4±6,3 (P<0,05) und im Jugendalter auf 12,3±6,1 (P<0,001). Bronchiektasie/Wandverdickungen waren bei 89,1% im Säuglingsalter vorhanden und stiegen ab dem Vorschulalter auf ca. 100% Prävalenz an (P<0,001). Mucus Plugging war bei 55,4% im Säuglingsalter, bei 70,9% im Vorschulalter (P<0,01), bei 74,1% im Schulalter (P=0,34) und bei 83,0% im Jugendalter (P<0,05) nachweisbar. Der MRT Perfusion Score stieg von 1,2±1,6 im Säuglingsalter auf 3,6±2,6 im Vorschulalter (P<0,001), 4,4±2,9 im Schulalter (P<0,01) und 5,6±3,0 im Jugendalter (P<0,001) an. Perfusionsstörungen wurden bei 44,4% im Säuglingsalter festgestellt und die Prävalenz stieg ab dem Vorschulalter dauerhaft auf ca. 90% an (P<0,001). Eine chronische P. aeruginosa-Infektion war ab dem Schulalter mit höheren MRT Scores verbunden (P<0,05-0,001).

Schlussfolgerung: Dies ist die erste Studie, welche longitudinale Veränderungen der morphologischen und funktionellen Veränderungen in der CF-Lunge über die gesamte pädiatrische Altersspanne hinweg untersucht und Perzentile als Referenz für den Schweregrad der Erkrankung liefert. Es fand sich eine spezifische zeitliche Sequenz im Auftreten von pathologischen Veränderungen.

Posterwalk 2 - Fallvorstellungen

PW2.1 - Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit Cystischer Fibrose

Dr. med. univ. Claudia Altmann¹, Dr.med.univ. Adrienne Molnar¹, Dr.med.univ. Thomas Hörtenhuber¹, Univ.Prof. Dr. Wolfgang Högler¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Johannes Kepler Universität und Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Co-Morbiditäten bei Cystischer Fibrose (CF). Im Alter von 30 Jahren sind rund 40% aller Menschen mit CF davon betroffen. Dieser CF-related Diabetes (CFRD) stellt eine spezielle Kombination von erhöhter Insulinresistenz und Insulinmangel durch Betazellverlust dar. CFRD hat im Unterschied zum Typ 1 Diabetes Mellitus (T1DM) keinen absoluten Insulinmangel und benötigt daher oft keine volle Insulintherapie.

Fälle von gleichzeitigem Auftreten von CF und T1DM finden sich in der Literatur nur wenige, vor allem im frühen Kindesalter ist diese Kombination eine Rarität. Weshalb wir im Folgenden einen solchen Fall präsentieren:

Es handelt sich um eine siebenjährige CF-Patientin mit $\Delta F508$ homozygoter Mutation, die sich an unserem Zentrum in Betreuung befindet. Die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor wurde zu Beginn ihres achten Lebensjahres auf Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) umgestellt. Im Rahmen der Therapieumstellung kam es aufgrund erhöhter Leberfunktionsparameter zu häufigeren Kontrollen, wobei auch eine HbA1c-Bestimmung erfolgte.

Bei einem deutlichen HbA1c Anstieg von 5,8% auf 7,3% innerhalb von 6 Monaten wurde zur weiteren Diagnostik ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) sowie kontinuierliches Blutzuckermonitoring (CGM) durchgeführt, welcher die pathologische Glukosetoleranz bestätigte (1h-Wert 310mg/dl, 2h-Wert 377mg/dl).

Auf Grund der sehr frühen Diabetes Diagnose, welche untypisch für einen CFRD ist, wurden zusätzlich Diabetes-Autoantikörper bestimmt, welche dreifach positiv waren (IAA, GADA, ZnT8). Es wurde deshalb in Zusammenschau der Befunde die Diagnose T1DM gestellt.

Die Patientin wurde daraufhin auf ein Sensor-gestützte Pumpentherapie (Omnipod-Pumpe mit Dexcom G7 CGMS) eingestellt, darunter zeigen sich zufriedenstellende Blutzuckerprofile (Sensorauswertung: Time-in-Range 74%, <1% <60mg/dl, Durchschnitts-Glukose 152mg/dl, HbA1c 6,6%).

Dieser Fall zeigt, dass trotz Vorliegen einer CF - vor allem im untypisch jungen Alter – beim Verdacht einer diabetischen Stoffwechsellage differentialdiagnostisch an T1DM gedacht werden muss. Dies ist insofern von Bedeutung, da ein T1DM einen absoluten Insulinmangel darstellt, mit höherer Gefahr der Ketoazidose und akuten Entgleisungen als bei CFRD und die Insulintherapie lebensnotwendig ist. Gleichzeitig besteht bei Menschen mit T1DM ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko, womit zusätzliche Screening-Untersuchungen notwendig sind.

Da auch bei Menschen mit CF, ähnlich wie in der Gesamtbevölkerung, einzelne positive Diabetes-Autoantikörper nachweisbar sind, ist eine Unterscheidung allerdings nicht immer einfach und sollte in Zusammenschau mit Ausprägung der Hyperglykämien, Alter sowie notwendigem Insulinbedarf gestellt werden.

PW2.2 - Erhöhter Hirndruck mit beidseitigem Papillenödem und Schielen nach Start mit Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor-Modulator-Therapie

K. Hartog¹, M. Flade², I. Dacheva³, D. Hildebrand³, St. Wälti⁴, P. Broser⁵, **Prof. Dr. Jürg Barben¹**

¹Pneumologie, Allergologie & CF-Zentrum, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, Schweiz, ²Notfall, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, Schweiz, ³Augenklinik, Kantonsspital, St. Gallen, Schweiz,

⁴Radiologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, Schweiz, ⁵Neuropädiatrie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, Schweiz

Hintergrund: Der neuste CFTR-Modulator Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) ist die bisher wirksamste Modulatoren-Therapie. In der Schweiz wurde ETI im Januar 2022 für Kinder mit Mukoviszidose im Alter von 6-11 Jahren zugelassen. Klinische Studiendaten haben gezeigt, dass ETI für die meisten Kinder gut verträglich und sicher ist.

Fallbericht: Wir berichten über einen 9-jährigen CF-Patienten (heterozygot F508del/Q39X), der nach Beginn der ETI-Therapie ein Schielen entwickelte. Vor Beginn der ETI-Therapie wurde eine Standortbestimmung durchgeführt, die eine normale Augenuntersuchung und Vitamin-A-Spiegel (1,24 µmol/l; Normalbereich: 0,66-1,70) zeigte. Einen Monat nach Therapiebeginn im Juli 2022 hatte das Kind während rund 3 Wochen intermittierende Kopfschmerzen. Anfangs September bemerkte die Mutter ein Schielen und vereinbarte einen Termin beim Augenarzt, informierte aber das CF-Zentrum nicht. Die Augenarztuntersuchung war erst im November möglich, wo eine Abduzensparese mit Einwärtsschielen rechts bei beidseitigem ausgeprägtem Papillenödem diagnostiziert wurde. In der Folge Überweisung ins Zentrum, wo im CT und MRI das Hirnödem bestätigt und ein Tumor ausgeschlossen werden konnte. Eine Lumbal-punktion (LP) ergab einen erhöhten Hirndruck von 38 cmH₂O und es wurde 10 ml Liquor entfernt. Die ETI-Dosis wurde um die Hälfte reduziert und die Vitamin-A-Präparate wurden wegen steigender Blutspiegel (1,69 und 1,82 µmol/l) abgesetzt. In der Folge Beginn mit Acetazolamid, was aber keine wesentliche Verbesserung brachte. Anlässlich einer weiteren LP (Druck: 29 cmH₂O) wurde erneut 10ml Liquor abgelassen. Daraufhin wurde die ETI-Therapie abgesetzt, worauf sich der Hirndruck normalisierte, aber das Schielen blieb und sich erst im weiteren Verlauf rückläufig zeigte.

Schlussfolgerung: Der erhöhte Hirndruck nach Beginn der ETI-Therapie wurde bisher nicht als Nebenwirkung der ETI-Therapie beschrieben, ist in diesem Fall aber wahrscheinlich, zumal andere Ursachen für einen erhöhten Hirndruck (inklusive erhöhter Vitamin-A-Spiegel) ausgeschlossen wurden. Die Verzögerungen bei der Vorstellung widerspiegelt die Tatsache, dass die Familie das Schielen nicht mit Mukoviszidose oder der neuen ETI-Therapie in Verbindung brachte. Die aktuellen Leitlinien empfehlen vor Beginn der ETI-Therapie eine Routine-Augenuntersuchung, um Linsentrübungen auszuschließen. Die Augenuntersuchung sollte aber immer auch eine Fundoskopie beinhalten, um eine normale Papille zu dokumentieren. Aufgrund unseres Falles empfehlen wir die Augenuntersuchung und der Vitamin-A-Spiegel 3 bis 4 Monate nach Beginn der ETI-Therapie zu wiederholen

PW2.3 - Besondere Herausforderung einer späten CF Diagnose bei einem Patienten ohne feste Bezugsperson

Dr. med. Benedikt Bieling¹, Dr. med. S. Lee¹, Dr. med. B. Andersen¹, Dr. med. B. Bernbeck, Dr. med. J. Buckard, I. Wijns¹, H. Preukschat¹, Prof. M. Gappa¹

¹Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Seit Einführung des Neugeborenen Screenings und der Modulatorentherapie hat sich das Krankheitsbild der CF in der Pädiatrie verändert. Wir berichten über einen Jungen, bei dem die Diagnose erst im Alter von 6 Jahren gestellt wurde.

Klinische Situation: Notfallaufnahme 09/2022 bei schwerer, intensiv-behandlungspflichtiger Pneumonie. Vordiagnose Asthma, Langzeittherapie Fluticason 100µg/die. Anamnestisch reduzierte Belastbarkeit und trockener Husten, keine bekannten Allergien. Im Rahmen der erweiterten kinderpneumologischen Diagnostik Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in Material aus einer bronchoalveolären Lavage. Sicherung der Diagnose Cystische Fibrose 10/2022 bei pathologischem Schweißtest (Chlorid 110mmol/l) und humangenetischem Nachweis von 2 krankheitsauslösenden Mutationen F508del und CFTRdele2,3; Pankreasinsuffizienz. Klinischer Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Körpergewicht: 18,5kg (3.P.), Körperlänge: 114cm (3.P.), BMI: 14,2kg/m² (16.P.). Lungenfunktion FVC 1,13l (Z-Score -1,53), FEV1 0,81l (-2,76), FEV1/FVC 0,71 (-2,34). *Pseudomonas* Antikörper nachweisbar (Alkalische Protease: 684, Elastase IgG: 1012, Exotoxin A IgG).

Psychosoziale Situation: Unterbringung in einer Wohngruppe seit 2020 bei Z.n. Gewalt in der Ursprungsfamilie; mütterlicher Drogenabusus, v.a. fetales Alkoholsyndrom, ADHS. Ehemaliges dystrophes Frühgeborenes der 34+1 SSW.

Verlauf: Zunächst herausfordernde Situation bei geringer Absprachefähigkeit; bis dato sehr selektiver, einseitiger Ernährung; schwierige Motivation zu regelmäßiger Atemphysiotherapie, kaum Mitarbeit bei inhalativer Therapie; Unfähigkeit einer Tabletten- bzw. Kapseleinnahme. Entsprechend stationäre Aufnahme zur i.v. *Pseudomonas aeruginosa* wirksamen Therapie, jeweils mit intensiver physiotherapeutischer und psychologischer Betreuung, insgesamt dreimalig. Parallel ausführliche Information des Vormundes, Schulungen des Betreuungsteams teils virtuell, teils vor Ort; engmaschige Kontrollen; enge Kooperation mit betreuender Kinderärztin. Schulung des Bezugsbetreuers, Überprüfung der klinischen Situation und der Umsetzung der notwendigen Therapiemaßnahmen. Während der stationären Aufenthalte engmaschige Essensbeobachtung, Ernährungsberatung, Versuch der Stuhlvisite. Neben Festlegung klarer Regeln für den Aufenthalt auf der Station wurde ein positives „Verstärkersystem“ eingeführt.

In Zusammenarbeit mit dem Vormund und der Wohngruppe Beantragung und Bewilligung eines Integrationshelfers durch das Jugendamt; sowie Unterstützung durch den Bunten Kreis; Bewilligung einer Pflegestufe noch im Antragsverfahren. Seit wenigen Wochen (Juni 2023) erscheint eine zulassungskonforme Therapie mit CFTR Modulatoren möglich und wird seitdem umgesetzt (Kaftrio).

Perspektive: Der Fall illustriert die Herausforderungen für das multiprofessionelle Team, wenn bei später Diagnose das Vollbild einer klassischen CF besteht; und mit welchem enormen zeitlichen und personellen Aufwand die Versorgung unter solchen besonderen

psychosozialen Umständen mit begleitender Entwicklungsstörung und Verhaltensstörung verbunden ist.

PW2.4 - Hocheffektive CFTR-Modulatortherapie trotz ausgeprägter Lebererkrankung – ein Fallbericht

Prof. Dr. Sebastian Bode¹, PD Dr Dorit Fabricius¹

¹Klinik Für Kinder- Und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Durch hocheffektive CFTR-Modulatortherapie mit Elexa-/Teza-/Ivacaftor (ETI) kann die Funktion des CFTR bei vielen Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose deutlich verbessert werden, was zu verbesserter Lungenfunktion, Abnahme von Exazerbationen, besserem Ernährungsstatus und weiteren positiven Effekten führt. Als typische Nebenwirkungen sind meist passagere Transaminasen- oder Bilirubinerhöhungen bekannt. Lebererkrankungen stellen besondere Herausforderungen in der ETI-Therapie dar.

Methoden/Fallbericht: Ein 18 Jahre alter, aus der Ukraine geflohener Patient, war extern bei der CFTR Mutationskombination F508del/2184insA mit ETI vorbehandelt worden. An Vorerkrankungen waren neben einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, ein M. Meulengracht sowie eine sklerosierende Cholangitis und eine biliäre Leberzirrhose bekannt. Vor Start der Therapie betrug die AST 79 U/l, die ALT 133 U/l, die gGT 99 U/l und das Gesamtbilirubin 3.2 mg/dl. Die FEV-1 betrug 77% Soll (z -1.803), der BMI 19 kg/m². Zwei Tage nach Therapiestart kam es für zwei Tage zu vermehrter Sputumproduktion, im Anschluss kein Husten und kein Sputum mehr, FEV-1 92%. Knapp vier Wochen nach Start konnten deutlich erhöhte Transaminasen und Bilirubin nachgewiesen werden, so dass zunächst eine Pausierung erfolgte. Dies führte umgehend zu deutlichem Sputum, und einem Abfall der FEV-1 auf 77%. Es erfolgte nach ausführlicher Aufklärung des Patienten ein Re-Start in Dosisreduktion und eine nochmalige Dosisreduktion auf 2 Tage je eine Gabe ETI, jeweils am 3. Tag eine Gabe von Ivacaftor. Darunter zeigten sich sechs Monate nach durchgeführter Therapie ein nun über drei Monate stabiler Verlauf mit einer AST 72 U/l, ALT 164 U/l, gGT 125 U/l und Gesamtbilirubin von 2,58 mg/dl. Pruritus, Ikterus, sonstige Symptome wurden verneint. Die FEV-1 lag bei 106% (z 0,51), der BMI bei 22 kg/m².

Diskussion & Schlussfolgerung: Hocheffektive CFTR-Modulatortherapie kann nach ausführlicher Aufklärung des Patienten auch bei Lebererkrankung angewendet werden. Eine engmaschige Begleitung ist essentiell.

PW2.5 - Erfolgreiche Therapie von Mukoviszidose-Patient*innen mit seltenen CFTR-Mutationen mit CFTR-Kanal-Restfunktion mit Elexa-/Teza-/Ivacaftor

cand.med. Tomke Sütering¹, Prof. Dr. med. Sebastian Bode¹, Prof. Dr. med. Rainald Fischer², **PD Dr. med. Dorit Fabricius**¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, ²Mukoviszidose-Zentrum München West, München, Deutschland

Hintergrund: Die CFTR-Modulatortherapie Elexa-/Teza-/Ivacaftor (ETI) ist seit 2020 für Patient*innen mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) mit mindestens einer pPhe508del-Mutation, in der EU jedoch noch nicht für die selteneren Non-pPhe508del-CFTR-Mutationen mit CFTR-Kanal-Restfunktion. Seit kurzem wird ETI in Deutschland nach Antrag bei den Krankenkassen off-label für Patient*innen mit CFTR-Restfunktion verschrieben. CFTR-Restfunktions-Mutationen sind definiert als Mutationen, bei welchen in vitro ein Ansprechen auf einen CFTR-Modulator jeweils mit Zunahme der CFTR-Funktion in der Fisher-Rat-Zellkultur um mindestens 10% der CFTR-Wildtyp-Aktivität nachgewiesen wurde. Bisher existieren zum Therapieansprechen kaum klinische Daten.

Methoden: Um den Effekt von ETI auf CF-Patient*innen mit Non-pPhe508del-CFTR-Mutationen mit CFTR-Kanal-Restfunktion zu untersuchen, wurden Veränderungen in klinischen Parametern wie Lungenfunktion, Schweißtest, BMI und Leberwerten wie Bilirubin evaluiert. Eingesetzt wurden des Weiteren etablierte Fragebögen zur Messung der HNO-Symptomatik (SNOT-22), der Lebensqualität (CFQ-R) und der Medikamentenzufriedenheit

(TSQM). Beobachtet wurde ebenfalls die Entwicklung der alltäglichen und sportlichen Leistungsfähigkeit der Patient*innen mittels angepasster Fragebögen und Schrittzähler. Evaluiert wurden 5 CF-Patient*innen im Alter von 7 bis 67 Jahren (w/m/d) mit CFTR-Restfunktions-Mutationen (M1101K, R347P, 2789+5G>A) zum Teil auch in Kombination mit Minimalfunktions-Mutationen (Q220X, G542X, CFTRdele2,3, R1066C) von der Mukoviszidose-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm in Kooperation mit der Praxis von Prof. Dr. Fischer in München vor und nach Therapiestart mit ETI. Weitere werden im Verlauf des Jahres hinzukommen. Die Kontrollgruppe besteht aus CF-Patient*innen mit klassischer Symptomatik ohne ETI-Therapie.

Ergebnisse: Es zeigte sich bei allen Patient*innen mit ETI-Therapie eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, wie ein Anstieg des FEV1-Wertes. Entsprechend wurden eine reduzierte HNO-Symptomatik im SNOT-22 und verminderte respiratorische Symptome im CFQ-R dokumentiert sowie ein Anstieg der alltäglichen und sportlichen Leistungsfähigkeit, wie eine zunehmende Anzahl an Minuten von Fahrradfahren ohne Pause. Ebenso reduzierte sich der Schweißchlorid-Wert bei allen CF-Patient*innen mit ETI-Therapie erheblich. Bei einigen Patient*innen stieg der BMI an. In manchen Fällen kam es zu einem Anstieg des ges. Bilirubins. Die Auswertung zeigte eine durchgehende Medikamentenzufriedenheit in allen 4 TSQM-Domänen.

Diskussion & Schlussfolgerung: Der off-label-use von ETI bei Mukoviszidose-Patient*innen mit seltenen CFTR Mutationen mit CFTR-Kanal-Restfunktion stellt eine effektive Therapieoption dar und sollte weiterhin engmaschig begleitet und evaluiert werden.

PW2.6 - Allergische bronchopulmonale Aspergillose nach unkomplizierter Schwangerschaft bei einer CF-Patientin unter Ivacaftor

Dr. Anne Moeser¹, Dr. Marius Rasche¹, Dr. Natalie Beiersdorf¹, Dr. P.C. Krüger², Michael Lorenz¹

¹Mukoviszidosezentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ²Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Einleitung: Die Mukoviszidose ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) vergesellschaftet. Die Erkrankung wird durch eine Überempfindlichkeitsreaktion auf die Besiedlung der Atemwege mit *Aspergillus fumigatus* verursacht.

Fallbericht: Eine 29-jährige CF-Patientin (F508del/G551D), seit 2016 in unserem Zentrum. Im 19ten Lebensjahr Beginn Modulatortherapie mit Ivacaftor. Vor Beginn von IVA Lungenfunktionseinbruch im Rahmen ABPA. Seitdem stabile FEV1 zwischen 88-95%. In der Vergangenheit bestanden kein *Pseudomonas* Nachweis und keine inhalativen antibiotischen Therapien, intermittierende Besiedlung (Sputum) mit *Achromobacter xylosoxidans* sp.; seit 2016 kein *Aspergillus fum.* Nachweis. Die Pat. mit bekannter allergischer Rhinokonjunktivitis gegenüber Birke und Hund. Paraklinisch erhöhtes Gesamt-IgE von 741 – 908 kU/l sowie Sensibilisierung gegenüber *Aspergillus fum.* (Spezif. IgE zw. 7,4 kU/l – 32,5 kU/l); IgG gegenüber *Aspergillus fum.* .

Seit Ende 2020 bestand Kinderwunsch daher kein Wechsel zu ETI (SWT-Chlorid 45mmol/l unter IVA). Unter Schwangerschaft weitere Einnahme von IVA (OFF-Label-Einsatz). Während der Schwangerschaft FEV1-Verlust von 12% und Gewichtszunahme von 11 kg auf. 1 Monat nach der Entbindung wieder Vorwerte erreicht.

5 Monate nach Entbindung Vorstellung mit prolongierter pulmonaler Exazerbation mit nächtlichem Husten, Dyspnoe, vermehrtem Auswurf und Lungenfunktionseinbruch (FEV1 91 auf 72%). Bei unauffälligen Infektionsparametern und stabilem Röntgenthorax aber stark erhöhten ABPA Parametern (IgEges. 1781, Asperg. IgG 87,3, spezif. IgE 71,9) sowie im MRT-Thorax mit klassischen Befunden mit T1w hyperintensem und T2w hypointensem Signal der Sekretretentionen in den Bronchiektasen begannen wir bei weiterhin Wunsch des Stillens mit einer oralen, inhalativen Corticosteroidtherapie und inhalativem Voriconazol. Kultureller

Nachweis von *Aspergillus fum.* sowie ein erhöhtes Galaktomannan im Sputum (Index 7,6). Unter Therapie Besserung der Lungenfunktions- und Laborparameter auf Vorniveau. Nach 3 Monaten weiterhin produktiver Husten/Dyspnoe sodass Umstellung auf ETI erfolgte.

Diskussion: ETI zeigte mittelfristig positive Effekte auf die Sensibilisierung und Besiedlung mit *Aspergillus fumigatus*, während sich unter IVA langfristig keine Reduktion der Besiedlung zeigte. Es existieren bereits vereinzelt Fallberichte von ABPA unter IVA Therapie was zusätzlich für eine Umstellung von IVA auf ETI sprechen würde.

FAZIT: Eine ABPA ist auch unter IVA nicht auszuschließen – insbesondere bei Risikokonstellationen wie Schwangerschaft und ABPA in der Vergangenheit. Die Inhalation mit Voriconazol ist umsetzbar wenn der Geschmack toleriert werden kann.

PW2.7 - CFSPID und CFTR-assoziierte Erkrankung: Eine klinische und diagnostische Herausforderung

Dr. med. Renate Ruppel¹, Dr. med. Christina Tremel¹, Dr. med. univ. Julia Sobel¹, Dr. med. Hannah Schenker³, PD Dr. med. Sabine Zirlik³, Prof. Dr. med. Lutz Nährlich², Prof. Dr. med. Joachim Wölfle¹, PD Dr. med. Sabina Schmitt-Grohé¹, Dr. med. Alexander Schnell¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland,

²Justus-Liebig-Universität Gießen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Gießen,

Deutschland, ³Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Klinik für Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Eine Herausforderung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose bleibt nach wie vor die diagnostische Einordnung von Säuglingen mit unklaren Befundkonstellationen. CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) beschreibt dabei die Konstellation eines positiven Neugeborenen-Screenings mit unklarer Konfirmationsdiagnostik. CFTR-related disorder beziehen sich dagegen auf symptomatische Patienten, welche die diagnostischen Kriterien für Mukoviszidose nicht erfüllen, aber CFTR-Varianten u.a. mit unklarer Relevanz aufweisen.

Fallbericht: Wir berichten über einen Säugling, der im August 2022 zur Durchführung eines Schweißtestes bei auffälligem CF- Neugeborenen-Screening vorgestellt wurde. Der mehrfach durchgeführte Schweißtest zeigte auffällige, im CF-Graubereich liegende Werte (Schweißchlorid 34mmol/l 08/22 und 09/22), so dass eine genetische Untersuchung veranlasst wurde. Es konnten F508del und eine Variante mit unklarer funktioneller Relevanz c.1407G>T (ClinVar ID: 811375, Update 02/2022) in der Sequenzierung identifiziert werden. Die Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl ergab wiederholt Normwerte (321µg/g 08/22 und 246µg/g 09/2022). Der Röntgen-Thorax zeigte Bronchiektasien, so dass zunächst der Verdacht auf eine CFTR-related disorder (Bronchiektasen, mind. eine CFTR-Mutation und ein Schweißchlorid zwischen 30-59 mmol/l) gestellt wurde und weitere Diagnostik mittels ICM (intestinale Kurzschlussstrommessung) geplant wurde. Therapeutisch wurde die Inhalationstherapie mit 3%-er NaCl-Lösung eingeleitet, worunter sich ein klinisch unauffälliger Verlauf gezeigt hatte. In den regelmäßigen Rachenabstrichen ließ sich wiederholt ein *Staphylococcus lugdunensis* nachweisen, so dass einmalig eine antibiogrammgerechte antibakterielle Therapie erfolgte. Im Alter von 9 Monaten wurde in Gießen eine ICM durchgeführt, die eine CFTR-Funktionsmessung im Bereich gesunder Kontrollen ergab und somit die Diagnose einer Mukoviszidose sehr unwahrscheinlich machte. Die Pankreaselastase im Stuhl hatte sich mit 799 µg/g (12/2022) normalisiert, Gewicht und Länge lagen 04/2023 im Bereich der 26. bzw. 39. Perz. Da die radiologischen Auffälligkeiten in der Altersgruppe variabel sind, wurde zunächst eine Kontrolluntersuchung im Verlauf geplant. Unter Berücksichtigung des genetischen Befundes (2 CFTR-Varianten in trans, eine davon von unklarer Relevanz), des grenzwertigen Schweißtestes und des positiven Neugeborenen-Screenings wurde letztendlich die Konstellation als CFSPID eingeordnet. Wir werden das Kind weiterhin über unsere Ambulanz regelmäßig betreuen und den klinischen Verlauf weiter beobachten. Eine NPD-Messung wäre ergänzend im Schulalter zu diskutieren.

Schlussfolgerung: Der Fall unseres Patienten zeigt, dass die diagnostische Zuordnung von Kindern mit positivem Neugeborenencreening manchmal herausfordernd sein kann und eine präzise und konsequente Diagnostik erfordert.

PW2.8 - Erfolgreiche Therapie rezidivierender Pankreatitiden mit Ivacaftor bei einem pankreassuffizienten Patienten mit Mukoviszidose

Dr. med. Annette Sauer-Heilborn¹, Dr. med. Felix C. Ringshausen^{1,2}

¹Klinik Für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover (BREATH), Deutschland

Die Wirksamkeit der Cystic Fibrosis Conductance Regulator (CFTR) -Modulatoren auf die pulmonale Erkrankung von Patienten mit Mukoviszidose ist klar gezeigt. Weniger gut belegt sind die Wirkungen auf die gastrointestinalen Symptome.

Wir berichten von einem Patienten mit Mukoviszidose mit dem Genotyp F508del/R117H2. Wegen keinerlei pulmonaler oder abdomineller Symptomatik erhielt der Patient bis 2022 keine CFTR-Modulator-Therapie. 2021 kam es erstmals zu einer akuten Pankreatitis. Eine Cholezystolithiasis oder Alkoholkonsum als mögliche Ursachen für eine Pankreatitis bestanden nicht. Nachdem weitere Schübe in kurzen Abständen mit der Notwendigkeit mehrerer stationären Behandlungen aufgetreten waren, entschieden wir uns zu einer CFTR-Modulator-Therapie mit Ivacaftor. Nach Beginn der Therapie 7/2022 fiel die Serum Lipase deutlich ab, der Patient hatte keine Beschwerden mehr. Nach 6 Monaten kam es durch organisatorische Probleme zu einer Unterbrechung der Medikamenteneinnahme. Nach wenigen Tagen traten pankreatitische Schmerzen auf, die verschwanden, nachdem die Therapie mit Ivacaftor wieder aufgenommen worden war. Inzwischen nimmt der Patient die Therapie seit 12 Monaten ein, ohne dass es zu erneuten Pankreatitiden gekommen ist. Die Serumlipase ist normwertig.

Dieser Fall unterstützt Hinweise, dass CFTR-Modulatoren das Auftreten von Pankreatitiden vermindern können und damit eine Therapieoption für Patienten mit rezidivierenden Pankreatitiden darstellen können.

PW2.9 - Auftreten einer Myositis bei einer 23-jährigen Patientin unter CFTR Modulator Therapie - ein Fallbericht

Dr. med. Hannah Schenker¹, Dr. med. Matthias Türk², Dr. med. Renate Ruppel³, Dr. med. Christina Tremel³, Dr. med. Julia Sobel³, Dr. med. Alexander Schnell³, Prof. Dr. med. Joachim Wölfle³, PD Dr. med. Sabina Schmidt-Grohé³, Prof. Dr. med. Markus Neurath¹, PD Dr. med. Sabine Zirlik¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Klinik für Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Erlangen, Deutschland, ²Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Neuromuskuläres Zentrum, Erlangen, Deutschland, ³Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) ist ein CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Modulator, welcher bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) signifikante klinische Verbesserungen bewirkt. Die CFTR-Modulatoren zeigen ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil mit milden bis moderaten unerwünschten Ereignissen.¹ Hier präsentieren wir den Fall einer Patientin mit neu aufgetretener Myositis unter Behandlung mit ELX/TEZ/IVA.

Fallbericht: Eine 23-jährige CF-Patientin, die 18 Monate lang mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurde, entwickelte Muskelschmerzen und -schwäche. Klinisch zeigte sich eine proximale Tetraparese. Die Creatinkinase (CK) war mit 4040 U/l deutlich erhöht. Immunserologisch wurden schwach positive anti-MDA5-Antikörper nachgewiesen. Ein Lungen-CT zeigte keine Anzeichen von Pneumonie/Pneumonitis. Eine Elektromyographie des rechten Vastus medialis-Muskels zeigte myopathische Veränderungen. Im MRT wurden keine Anzeichen einer Myositis detektiert, jedoch zeigte die Muskelbiopsie akute neurogene Gewebeschäden. Die Liquoranalyse ergab Normalbefunde. ELX/TEZ/IVA wurde umgehend beendet. Nachdem die CK-Werte auf 1402 U/l sanken, wurde ELX/TEZ/IVA in reduzierter Dosierung reinitiiert, nach

einem anschließenden Anstieg der CK-Werte auf 2483 U/l jedoch erneut terminiert. Es erfolgte eine orale Prednisolontherapie mit initial 40 mg täglich, was zu einer zögerlichen Verbesserung der Muskelfunktion führte. Nach dem Absetzen von ELX/TEZ/IVA kam es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV1 70% -> FEV1 56%) sowie zu einem Fortschreiten des Gewichtsverlusts und der Sarkopenie. Nach sorgfältiger Abwägung erfolgte eine Re-Exposition mit ELX/TEZ/IVA in halber Dosierung. Ein Verlaufs-MRT zeigte eine Myositis an beiden Quadriceps femoris-Muskeln, den Adduktoren und der ischiocruralen Muskulatur. Es wurde eine monatliche intravenöse Immunglobulinbehandlung (2g/kg Körpergewicht) über 6 Monate etabliert. Die CK-Werte blieben stabil, jedoch zeigte sich bisher keine weitere Verbesserung der Muskelfunktion. Ein MRT und FAPI (Fibroblast activation protein- α) PET-CT zeigten zuletzt weiterhin eine ausgeprägte Myositis mit zunehmender globaler Muskelatrophie. Es bestand eine allenfalls gering rückläufige flächige Signalalteration der Muskulatur als Indikator einer regredienten Entzündungsaktivität.

Fazit: Die Ursache der Myopathie bleibt unklar, jedoch liegt der Kausalzusammenhang mit ELX/TEZ/IVA aufgrund der korrelierenden CK-Werte nahe. Behandler sollten für diese mögliche Nebenwirkung sensibilisiert werden. Weitere Studien sind erforderlich, um ein tieferes Verständnis der Auswirkungen von CFTR-Modulatoren sowie das Management von Myositiden bei CF-Patienten zu erlangen.

1 Kapouni N. et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children* (Basel). 2023 Mar 15;10(3):554. doi:10.3390/children10030554. PMID:36980112; PMCID:PMC10047761.

Posterwalk 3 - Nicht-ärztliche Behandlungsfelder

PW3.1 - Körperliche Leistungsfähigkeit bei Jugendlichen mit Zystischer Fibrose im Zeitalter von CFTR-Modulator-Triple-Therapie

René Gaupmann¹, Laura Antonia Stöger¹, Saskia Gruber¹, Bianca Böhm¹, Brigitte Mersi¹, Zsolt Szépfalusy¹, Eleonora Dehlink¹, Sabine Renner¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

Hintergrund: Die hocheffektive Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulator-Triple-Therapie erzielt beachtliche Verbesserungen des Gesundheitszustandes von Menschen mit Zystischer Fibrose (CF).

Ziel dieser Studie war die Evaluierung der körperlichen Leistungsfähigkeit junger Menschen mit CF mittels Spiroergometrie vor und nach Start der CFTR-Modulator-Triple-Therapie, im Vergleich zum Gesamtkollektiv von Jugendlichen mit CF an unserem Zentrum.

Methoden: In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden insgesamt 128 Spiroergometrien (Rampenprotokoll) von 67 Jugendlichen mit CF (27 weibliche und 40 männliche Proband:innen, mittleres Alter 15,3 +/- 2,2 Jahre) untersucht. Analysiert wurden Daten zu Ruhelungenfunktion (1-Sekunden-Kapazität, FEV1), maximaler Sauerstoffaufnahme (VO₂max) und maximaler Leistung (W_{max}) von Untersuchungen, die im Zeitraum zwischen 2010 und 2023 an unserem CF-Zentrum durchgeführt wurden.

Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein signifikanter Abfall von VO₂max und W_{max} im Laufe des Jugendalters (p<0.01), während FEV1 nicht signifikant absank. Neun Jugendliche hatten Spiroergometrien vor und mindestens 6 Monate nach Beginn der CFTR-Modulator-Triple-Therapie. Im Vergleich zu alters- und geschlechtsgepaarten Kontrollen unseres Kollektivs zeigte sich eine signifikante Verbesserung der FEV1 (p<0.01), jedoch kein Unterschied bei der körperlichen Leistungsfähigkeit (W_{max} und VO₂max).

Schlussfolgerung: Während die CFTR-Modulator-Triple-Therapie die Ruhelungenfunktion (FEV1) bei jungen Menschen mit CF verbesserte, zeigte sich in unserem Kollektiv kein signifikanter Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit.

PW3.2 - Effekte der Nutzung einer App als Motivationsinstrument zur Steigerung von körperlicher Aktivität (kA) nach individueller Sportberatung bei Kinder und Jugendlichen mit Mukoviszidose

M.Sc. Florian Junge¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Ausgangssituation: In der routinemäßigen Sportberatung der ambulanten pädiatrischen CF-Patienten wurde als Hilfestellung häufig das Tool „Tagebuch“ angeboten. Rückmeldungen der Patienten ließen darauf schließen, dass die Methode ineffektiv und unzeitgemäß war. Daraus ist die Idee entstanden ein "digitales Tagebuch" in Form einer App zu entwickeln.

Ziele: Das primäre Ziel der Intervention war eine Verbesserung des Aktivitätsniveaus der pädiatrischen CF-Patienten auf mindestens 60min/Tag, idealerweise 90min/Tag, mit moderaten und intensiven kA innerhalb der Studiendauer (9 Monate). Die „Sport-App“ sollte dabei als Motivationsinstrument die individuelle Sportberatung hinsichtlich der Umsetzung der Ziele unterstützen und den Patienten intrinsisch motivieren.

Methode: Innerhalb von 9 Monaten vier Beratungsgespräche. Erfassung der kA jeweils über Fragebogen. Nutzung der App nach Visit 2 für 3 Monate verpflichtend, anschließend Fragebogen zur Akzeptanz.

Ergebnisse: Insgesamt wurden für die Studie 26 Probanden rekrutiert. 22 (w=12, m=10; 13,9±2 Jahre; FEV1 98,1±16,4%; BMI Z-Score -0,293±0,909; 20 mit Modulator) haben die Studie beendet, davon nutzen 14 die App. Zu Beginn der Studie lag die kA im Ø bei 70,2min / Tag (±29,8min; w=62,5±22min, m=79,5±34,9) und nach Abschluss im Ø 72,4min / Tag kA (±27,1min; w=70,4±27,6min, m=74,9±26,2min; 36,3% der Probanden mit Steigerung kA). 42,8% der App User (ohne App= 25%) konnten ihre kA steigern. Die App konnte die User insgesamt durchschnittlich motivieren (3), ein Mehrwert für CF- Patienten (4) wurde festgestellt (Skala jeweils von 1-5).

Schlussfolgerung: Insgesamt war die Studiengruppe sehr fit und aktiv, große Steigerungen in der Aktivitätszeit konnten daher nicht erwartet werden. Patienten, welche speziell mit Hilfe der App motiviert werden sollten, konnten jedoch nur tlw. zur Teilnahme an der Studie gewonnen werden.

Signifikanten Steigerungen in der Gesamtgruppe wurden nicht gemessen, jedoch lässt ein Anstieg der Ø Aktivitätszeit bei den weiblichen Probanden und App Usern sowie das allgemeine App- Feedback der Teilnehmer schlussfolgern, dass bei einer gezielteren Ansprache, speziell Patienten mit geringeren Bewegungszeiten, sowie verbesserten Funktionen innerhalb der App, die intrinsische Motivation gesteigert werden kann hin zu mehr Bewegung und vor allem einer langfristigen Implementierung von kA in den Alltag.

PW3.3 - One-Minute-Sit-To-Stand Test (STS) bei Kinder- und Jugendlichen mit CF: Eine „schnelle“ und gute Alternative zur Beurteilung der Muskelfunktion (Fitness)?

M.Sc. Florian Junge¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Ausgangssituation: Im Rahmen der Studie „Effekte der Nutzung einer App als Motivationsinstrument zur Steigerung von körperlicher Aktivität nach individueller Sportberatung bei Kinder und Jugendlichen mit Mukoviszidose“ wurde der STS (Visit 2 und 3) durchgeführt.

Durchführung: Die Teilnehmer wurden bezüglich des Testablaufs aufgeklärt und durften Probewiederholungen durchführen. Getestet wurde auf einem höhenverstellbaren Stuhl, Kniewinkel 90°. Eine Wiederholung = Gesäß auf Stuhl, aufrechter Stand (Hüfte gestreckt), Gesäß auf Stuhl - Arme seitlich an der Hüfte. Dauer insgesamt 1min. Außer Hinweis Pre Test "so schnell wie möglich", keine weiteren Anweisungen während des Tests. Pre und Post Messung Herzfrequenz (HF) und Sauerstoff Sättigung (SO₂), sowie nach Test Erfassung „Rate of Perceived Exertion“ (RPE, BORG-Skala). 1min Pause, Wiederholung des Testablaufs.

Ergebnisse: Insgesamt wurden für die Studie 26 Probanden rekrutiert. 22 (w=12, m=10; 13,9±2 Jahre; FEV₁ 98,1±16,4%; BMI Z-Score -0,293±0,909; 20 mit Modulator) haben den STS jeweils 4x (pro Besuch 2x) absolviert. Bei Visit 2₁ wurden ̅30±5,8 Wdh. erreicht (w=30±6,3; m=29±5,16), Visit 2₂ = ̅33±5,1 Wdh. (w=33±5,3; m=33±4,7). Zu Visit 3₁ erzielten die Probanden ̅34±4,8 Wdh. (w=33±4,9; m=35±4,5), Visit 3₂ = ̅37±5,2 Wdh. (w=36±5,6; m=38±4,5). Bei allen Tests wurde jeweils ein adäquater HF- Anstieg beobachtet und eine stabile S_O₂. RPE und HF korrelieren signifikant miteinander (Visit 2₂=0,57; Visit 3₂=0,50; p<0,05).

Schlussfolgerung: Der STS-Test ist eine „schnelle“, valide und vielversprechende Alternative zur Beurteilung der Muskelfunktion bei CF-Patienten. Der Test gibt einen ersten Einblick über Fitness, Motorik und Selbsteinschätzung des subjektiven Belastungsempfindens (RPE) der Patienten wieder. Insgesamt fehlen für einen besseren Vergleich entsprechende Daten. Für detaillierte, vertiefende Informationen sind Folgeuntersuchungen (CPET) im Anschluss notwendig.

PW3.4 - Selbsteinschätzung der somatischen und psychischen Nebenwirkungen der Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor (ETI)-Modulatorentherapie durch CF-Patienten

Dipl.-Psych. Annette Katscher-Peitz¹, Henning Ross¹, Vanessa Golinski¹, Prof. Dr. Markus Rose¹

¹Zentrum für chronische Lungenerkrankungen, Christiane Herzog Transitionszentrum, Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Stuttgart, Deutschland

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor (ETI) hat für CF-Patienten eine neue Ära eingeleitet. Europaweit sind diese Medikamente nun für Patienten ab 12 Jahren bzw. 6 Jahren zugelassen. Gesundheitliche Verbesserungen sind signifikant und führen oft zu Veränderungen der Lebensqualität, persönlicher wie beruflicher Zukunftsplanung.

In den ersten Monaten der Behandlung mit ETI und der körperlichen Umstellung können auch passagere oder länger dauernde Nebenwirkungen auftreten, die von Patienten und ihren Behandlern ein aufmerksames Monitoring und Anpassen der Therapie erfordern. Psychische Nebenwirkungen werden dabei bei den Patientinnen und Patienten oft nicht systematisch miterfragt.

Methoden: Parallel zur diesjährigen ECFS Umfrage „Experiences on Kaftrio/Trikafta Mental Health Survey (EUROPE) in pwCF aged > 12 years“ für Behandler nahmen Patienten eines deutschen CF-Transitionszentrums an einer Umfrage zur Selbsteinschätzung ihrer gesundheitlichen und psychischen Nebenwirkungen teil. Dazu wurden Patienten ab 12 Jahren und Angehörige von Patienten im Alter von 6-18 Jahren befragt. Die Fragen bezogen sich auf die Bereiche „Körperliche Gesundheit und Behandlung“, „Körperwahrnehmung“, „Psychische Gesundheit/das eigene Wohlbefinden“, „Zukunftsperspektiven“ und es gab zum Schluss einen offenen Interviewteil.

Die Untersuchung fand 2023 im Rahmen des jährlichen Stuttgarter Mental Health Screenings (PHQ9, GAD7, PLC; valid. von Hornig et al. 2018) statt. Vergleiche mit MH Screening Daten aus dem Vorjahr vor Behandlungsbeginn sollten Aufschluss geben, inwieweit sich die Befindlichkeit der Patienten mit der Einnahme von ETI signifikant verändert hat. Teilnehmen konnten Patienten, die bereits mindestens 3 Monate ETI einnahmen.

Ergebnisse: (bislang, Studie läuft noch) 23 Kinder und Jugendliche im Alter 12-18; 29 Angehörige und 56 erwachsene Patienten wurden befragt.

Zusammenfassung: Die systematische Befragung der somatischen und psychischen Befindlichkeit der Patienten mit einem zusätzlichen offenen Interviewanteil hilft, Veränderungen und Belastungen, die mit der Modulatorentherapie einhergehen können, rechtzeitig und besser zu verstehen, gezielter nachfragen zu können und auch geeignete psychologische bzw. psychiatrische Unterstützungsmöglichkeiten anbieten zu können. Sinnvoll scheint eine Reevaluierung der Befindlichkeit nach 2-3 Jahren.

PW3.5 - Einfluss von hochintensivem Intervalltraining im Vergleich zu moderatem kontinuierlichem Ausdauertraining auf die Appetitregulation und Körperzusammensetzung bei Menschen mit Mukoviszidose - eine randomisierte kontrollierte Studie.

Jana Koop¹, Dr. Wolfgang Gruber^{1,2}, Dr. oec. troph. Franziska A Hägele¹, Franca Markmeyer¹, Dr. med. Christian Falkenberg³, Dr. med. Stefan Dewey⁴, Prof. Dr. med. Burkhard Weisser⁵, Prof. Dr. oec. troph. Dr. med. Anja Bosy-Westphal¹

¹Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland, ²Pädiatrische Pneumologie, Schlafmedizin und Mukoviszidose, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, ³Fachklinik Satteldüne der DRV Nord, Nebel, Deutschland, ⁴Strandklinik St. Peter-Ording, St. Peter-Ording, Deutschland, ⁵Institut für Sportwissenschaft, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland

Zielsetzung: Hochintensives Intervalltraining (High-Intensity Intervall Training, HIIT) und moderates kontinuierliches Ausdauertraining (Moderate-Intensity Continuous Training, MICT) haben bei Gesunden unterschiedliche Auswirkungen auf die Appetitregulation. Ziel der laufenden Studie ist es, den Einfluss von HIIT und MICT auf den Appetit und die Körperzusammensetzung bei Patient*innen mit Mukoviszidose (Cystic Fibrosis, CF) zu vergleichen.

Methoden: 32 Patient*innen (16 Frauen/16 Männer; Alter: 37 ±10 Jahre; BMI: 23,5 ±2,4 kg/m²) mit einem ppFEV1 von 66 ±19,5 % nahmen an einem 4-wöchigen Trainingsprogramm (3 x pro Woche auf einem Fahrradergometer) während einer Rehabilitations-Maßnahme teil. Sie wurden randomisiert dem HIIT (n = 14; 10 x 1-minütige Intervalle bei 90 % der maximalen Sauerstoffaufnahme, VO₂max; 2-minütige Erholung nach jedem Intervall) oder MICT (n = 18; 60 % der VO₂max) zugeteilt. Die Auswirkungen auf die ad-libitum Energieaufnahme und die Essgeschwindigkeit (kcal/min) bei einer anschließenden Testmahlzeit 105 Minuten nach der Trainingseinheit (64 % Kohlenhydrate, 23 % Fett, 13 % Protein) sowie das subjektive Appetitempfinden (visuelle Analogskalen) innerhalb von 4 Stunden nach dem Training wurden zu Beginn (T₀) und am Ende (T₁) des Interventionszeitraums gemessen. Die Körperzusammensetzung (Fettmasse, FM; fettfreie Masse, FFM in kg) wurde mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (seca mbca 525) ermittelt.

Ergebnisse: Zu beiden Zeitpunkten wurden keine Unterschiede in Bezug auf die ad-libitum Energieaufnahme zwischen den Interventionsgruppen festgestellt (T₀, HIIT: 497 ±163 kcal vs. MICT: 535 ±159 kcal und T₁, HIIT: 496 ±177 kcal vs. MICT: 599 ±164 kcal; beide p > 0,05, n = 21). Das subjektive Appetitempfinden und die Essgeschwindigkeit unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (T₀, HIIT: 37 ±5 kcal/min vs. MICT: 38 ±11 kcal/min und T₁, HIIT: 37 ±7 kcal/min vs. MICT: 41 ±11 kcal/min; beide p > 0,05, n = 18). Darüber hinaus zeigten sich keine Unterschiede in der Veränderung (Δ=T₁-T₀) der Körperzusammensetzung über den Zeitraum von 4 Wochen (ΔFM, HIIT: -0,3 ±1,2 vs. MICT: -0,1 ±1,65; ΔFFM, HIIT: 0,9 ±1,2 vs. MICT: 0,6 ±1,5; p > 0,05; n = 32).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend scheinen sowohl das hochintensive Intervalltraining (HIIT) als auch das moderate kontinuierliche Training (MICT) gleichermaßen für die Behandlung von CF geeignet zu sein.

PW3.6 - Belastungssituation von Familien mit an Mukoviszidose erkrankten Kindern und Jugendlichen

Sabrina Lang¹, Dr. Susanne Brandstetter², Dr. med. Alexander Kiefer¹

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

Hintergrund: Trotz der jüngsten Fortschritte in der Therapie und der dadurch gestiegenen Lebenserwartung von Patienten mit Mukoviszidose stellt ein daran erkranktes Kind Familien

vor Herausforderungen. Zusätzlich zu den primär erwartbaren Sorgen um das erkrankte Kind erschweren Folgebelastungen den Alltag der Patientenfamilien. Diese äußern sich in persönlichen und finanziellen Erschwernissen. Darüber hinaus hat eine chronische Erkrankung auch Einfluss auf die Geschwisterkinder. Ziel dieser Studie war daher, die Belastung der Erziehungsberechtigten und Geschwister zu erfassen.

Methodik: Die Studie wurde als monozentrische Studie an der Kinder-Universitätsklinik Ostbayern (Standort Klinik St. Hedwig) durchgeführt. Als Probanden wurden 75 Familien mit einem Kind oder Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren mit der Diagnose Mukoviszidose rekrutiert. Die familiäre Belastungssituation wurde mittels des auch in deutscher Sprache validierten Familien-Belastungsfragebogen (FaBel) erfasst. Grundlage des Familien-Belastungsfragebogens sind 33 likerskalierte Items, welche in 6 Belastungskategorien unterteilt werden:

- tägliche und soziale Belastung
- finanzielle Belastung
- persönliche Belastung/ Zukunftssorgen
- Probleme bei der Bewältigung
- Belastung der Geschwister
- Belastung total

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und mit denen der Validierungsstudie verglichen. Diese wurde im Jahr 2001 durchgeführt und untersuchte die Belastungssituation von Familien mit Kindern und Jugendlichen mit körperlicher oder geistiger Behinderung, einer Mehrfachbehinderung oder einer chronischen Erkrankung in Verbindung mit psychosozialen Problemen.

Ergebnisse: Vom 25.04.2022 bis 31.10.2022 bearbeiteten 56 der 75 rekrutierten Familien den Fragebogen und wurden in die Analyse eingeschlossen. Unter den Kindern waren 20 Mädchen und 36 Jungen im Alter von 0 bis 17 Jahren (Mittelwert 7,7). Der Vergleich mit dem Kollektiv der Validierungsstudie ergab eine weitgehend vergleichbare Belastungssituation der Eltern und Geschwisterkinder (Mittelwert der Belastung total 1,97; Validierungsstudie 1,93; bei einem Wertebereich von 1-4). Lediglich die finanzielle Belastung war im Vergleich zu der 2001 durchgeführten Validierungsstudie erhöht.

Schlussfolgerung: Der Familien-Belastungsfragebogen eignet sich auch bei Mukoviszidose zur Erfassung der familiären Belastung. In unserem Kollektiv zeigte sich eine vergleichbare Belastung zu Familien mit anderen chronisch kranken Kindern. Inwieweit die höhere finanzielle Belastung bei CF durch die Grunderkrankung bedingt ist, muss hinterfragt werden. Möglicherweise ist dies durch die veränderte wirtschaftliche Situation zwischen 2001 und 2022, erhöhte Lebenshaltungskosten oder veränderte Leistungen durch Kostenträger zu erklären.

PW3.7 - Virtuelle CF Klinik - ein zukunftsweisendes Pilotprojekt.

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Carsten Schwarz^{1,2}, Prof. Dr. Jochen G. Mainz^{3,4}, Ewa Romanowska¹, Dr. Tobias Schmidergall^{1,2}, Annika Richter², Dr. Miriam Schlangen⁵, Dr. Patience Eschenhagen², Anna-Lena Strehlow⁵

¹HMU-Health and Medical University Potsdam, Potsdam, Deutschland, ²Klinikum Westbrandenburg, Potsdam, Deutschland, ³Klinikum Westbrandenburg, Brandenburg an der Havel, Deutschland,

⁴Brandenburg Medical School (MHB), University, Brandenburg an der Havel, Deutschland,

⁵Mukoviszidose e.V., Bonn, Deutschland

Hintergrund: Die epidemiologische Entwicklung der CF hat sich in den letzten Jahren rasant geändert. Den größten Einfluss auf die Veränderung hatte zum einen die Einführung der hochwirksamen Modulatortherapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor und zum anderen die Sars-CoV-2 Pandemie. Die Daten aus dem CFF Register spiegelten die drastischen Auswirkungen auf die Versorgungslandschaft vom Menschen mit CF als erste wider (1). In den Registerdaten wird eine signifikante Reduktion der Besuche in der CF

Ambulanz um ca. 30% beschrieben. Ähnliche Erfahrungen sind in Deutschland vorhanden. Aus diesem Grund ist das Projekt der virtuellen CF Klinik gemeinsam mit dem Mukoviszidose e.V. entstanden.

Methode: In diesem Pilotprojekt werden 10 Patient:innen mit CF eingeschlossen. Das Home-Monitoring erfolgt mittels APP-basierter Datensammlung (SaniQ). Dokumentiert werden automatisch über Bluetooth die FEV1, Sauerstoffsättigung und der Puls. Zusätzlich erfolgt die Erhebung von Symptomenscores (CFQ-R, Mental Health) und weiteren klinischen Parametern wie Gewicht und mikrobiologische Befunde.

Ergebnisse: Die ersten 5 Patienten konnten erfolgreich eingeschlossen werden. Die ersten Übertragung der klinischen Daten hat erfolgreich begonnen und die ersten Videovisiten haben stattgefunden. Die ersten vollständigen Ergebnisse werden zur DMT 2023 vorliegen und präsentiert werden.

Zusammenfassung: Das Projekt konnte erfolgreich gestartet werden. Nach Analyse der klinischen Daten und der Handhabbarkeit der Technik wird über eine Ausweitung des Projektes entschieden werden.

(1) <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>

PW3.8 - Psychische Komorbidität bei Jugendlichen mit Mukoviszidose Ergebnisse des COACH Projektes

Priv.Doz. Dr. med. Doris Staab¹, Dr. med. Svenja Temming¹, Simrit Rattan², Prof. Dr. med. Lutz Nährlich³, Prof. Dr. med. Anna-Maria Dittrich⁴, Tina Büttner⁴, Dr. med. Michael Lorenz⁵, PD Dr. med. Olaf Eickmeier⁶, M.sc.psych. Johanna Gardecki⁶, Dr. med. Jutta Hammermann⁷, Prof. Harald Baumeister⁸

¹Ehemals Christiane Herzog Zentrum Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland, ²Institut für Biostatistik und Epidemiologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland,

³Mukoviszidosezentrum Universitätskinderklinik, Giessen, , ⁴Christiane Herzog Zentrum der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie der MH, Hannover, Deutschland,

⁵Mukoviszidosezentrum der Universitätskinderklinik Jena, Jena, Deutschland, ⁶Mukoviszidosezentrum Universitätskinderklinik, Frankfurt, Deutschland, ⁷Christiane Herzog Ambulanz der Universitätskinderklinik, Dresden, Deutschland, ⁸Abtlg. Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Einleitung: Das Vorhandensein psychischer Komorbiditäten bei Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen hat erhebliche Auswirkungen auf ihr Gesundheitsverhalten und die Adhärenz zur notwendigen Therapie. Dadurch ergeben sich ungünstige Voraussetzungen für den Krankheitsverlauf insbesondere in der besonders vulnerablen Phase der Adoleszenz und der Transition in die Erwachsenenversorgung.

Methoden: Im Rahmen des COACH Projektes (Chronic Conditions in Adolescents: Implementation and Evaluation of Patient-centred Collaborative Healthcare, BMBF) wurden Jugendliche und junge Erwachsene (12-21J.) mit chronischer Arthritis, Diabetes mellitus und Mukoviszidose (CF) untersucht. Bei auffälligen Depressions- (PHQ9 \geq 7) und Angstscreeningergebnissen (GAD7 \geq 7) wurde Ihnen die Teilnahme an einem online-Therapieprogramm angeboten. An dem Teilprojekt zum Screening bei CF haben sich 6 CF Zentren beteiligt, es konnten zwischen 11/2019 und 5/2022 186 Patienten eingeschlossen werden, von denen 29 wegen unvollständiger Daten im Register für die Endauswertung ausgeschlossen wurden. Medianes Alter 15,7J. (IQR 13,4;17,9), 94 Patientinnen waren weiblich (59,9%). Die Stichprobe kann durch Vergleich mit der Gesamtkohorte dieser Altersgruppe im Register als repräsentativ bewertet werden.

Ergebnisse: 33 PatientInnen (21%) zeigten einen auffälligen Score im GAD-7 und/oder PHQ-9, 19 PatientInnen (12.1%) waren auffällig mit Angstsymptomen, 23 (14.6%) mit depressiven Symptomen. Einen erhöhten Score von \geq 10 wiesen 8 PatientInnen (5.1%) im GAD-7 und 13 PatientInnen (8.3%) im PHQ-9 auf.. 12 PatientInnen (7,6%) gaben an, zumindest gelegentlich Gedanken zu haben, dass sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten. Die Risikofaktoren für ein auffälliges Screeningergebnis sind neben demographischen Merkmalen wie Alter und weiblichem Geschlecht vor allem spezifische

Krankheitskomplikationen wie Diabetes mellitus und Leberzirrhose. Unter CFTR Modulatoren wurden bei sehr kleiner Fallzahl (n=15) signifikant häufiger suizidale Gedanken angegeben.

Diskussion: Die Ergebnisse zu den CFTR Modulatoren ist bei der sehr kleinen Fallzahl mit Vorsicht zu bewerten, die publizierte Datenlage dazu ist widersprüchlich und erfordert weitere Untersuchungen. Die Tatsache, dass die Corona- Pandemie auch bei gesunden Jugendlichen zu einer Zunahme von depressiven Symptomen und Angststörungen führte, muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Schlussfolgerung: Psychische Komorbidität in der Altersgruppe der Jugendlichen stellt ein Problem dar. Jugendliche mit CF sollten durch regelmäßiges Screening frühzeitig erfasst und unterstützt werden.

PW3.9 – ConneCT CF–Coaching und Telemonitoring für Patient:innen mit Cystischer Fibrose: Daten der Zwischenauswertung

Dr. Stephanie Thee^{1,2}, Prof. Dr. Mirjam Stahl^{1,2,3}, Dr. Sivagurunathan Sutharsan⁴, Prof. Dr. Rainald Fischer⁵, Prof. Dr. Manfred Ballmann⁶, Dr. Svenja Straßburg⁴, Janette Tattersall-Wong¹, Dr. Felicitas Lauer⁵, Dr. Julia Weitzel⁶, Ann- Kathrin Ketter⁷, Wolfgang Weber⁷, Cornelia Kittlick⁷, Peter Salathe⁸, Juliane Schiller⁹, Dr. Franziska Püschner⁹, Prof. Dr. Volker E. Amelung⁹, Torbjoern Jacobsen¹⁰, Dr. Carola Fuchs¹⁰, Prof. Dr. Marcus Alexander Mall^{1,2,3}

¹Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Christiane-Herzog-Zentrum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ²Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland, ³Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Assoziierter Partner, Berlin, Deutschland, ⁴Mukoviszidose-Ambulanz, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland, ⁵Pneumologisches Studienzentrum München-West, München, Deutschland, ⁶Mukoviszidose-Ambulanz, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland, ⁷Thieme TeleCare Ltd., Stuttgart, Deutschland, ⁸m.Doc GmbH, Köln, Deutschland, ⁹Privates Institut für angewandte Versorgungsforschung (Inav) GmbH, Berlin, Deutschland, ¹⁰PARI Medical Holding GmbH, Starnberg, Deutschland

Hintergrund: Auch zu Zeiten hocheffizienter CFTR-Modulator-Therapien werden Morbidität und Mortalität bei cystischer Fibrose (CF) durch das Ausmaß der Lungenerkrankung bestimmt, wobei mangelnde Therapieadhärenz die Hauptursache für Behandlungsversagen darstellt. Wir präsentieren erste Ergebnisse zur Auswirkung einer neuen Versorgungsform mit innovativen digitalen Technologien in Kombination mit Maßnahmen zur Verhaltensänderung auf die regelmäßige Durchführung der Inhalationstherapie bei CF-Patienten.

Methoden: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie bei CF-Patient:innen ≥ 12 Jahre (Laufzeit 03/2021-12/2024). Über 18 Monate wird die Standardversorgung mit einer innovativen Versorgungsform verglichen, die folgendes beinhaltet: telemedizinfähiger eFlow®rapid-Vernebler zum kontinuierlichen objektiven Adhärenz-Monitoring, wöchentliche Heimspirometrie, Selbstmanagement-App (PARI Connect), professionelles Telefoncoaching und Videosprechstunden. Die Daten zur Therapieadhärenz und zur Heimspirometrie werden dem Patienten/der Patientin und dem betreuenden Arzt/der betreuenden Ärztin sichtbar gemacht und eine E-Mail-Benachrichtigung bei Abfall der Adhärenz um $>10\%$ oder der FEV1 in der Heimspirometrie $>5\%$ generiert.

Ergebnisse: 296 CF-Patient:innen (160 (54,1%) weiblich) nehmen teil, die bezüglich der Interventions- (IG) und der Kontrollgruppe (KG) randomisiert wurden. Die Daten bei Studieneinschluss sind als Median (range) für die gesamte Studienpopulation angegeben: Alter 30,0 (12,0-68,0) Jahre, FEV1pp 69,0 (21,0-140,0), Body-Mass-Index 21,7kg/m² (10,7-35,0), Anzahl der pulmonalen Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten 1,0 (0-6,0), Beck-Depressions-Inventar 0 (0-20) und EuroQuol-5Dimension-Score 0,97 (0,5-1,0) ohne signifikanten Unterschied zwischen IG und KG. In der IG hatten 17 (11,5%) und in der KG 16 (10,8%) Patient:innen einen FEV1pp <40 . Die Drop-out-Rate beträgt 40/149 (26,8%) in der IG und 28/149 (18,8%) in der KG. In der IG lag die durchschnittliche Adhärenz zur Inhalationstherapie zu Beginn der Intervention, als die Patient:innen bereits die Gesundheits-App mit Adhärenz-Visualisierung, aber ohne andere Komponenten der Intervention nutzten, bei 47% (n=97) versus 39% (n=100) in der KG (p=0,075). Nach 3 und 6

Monaten der Intervention betrug die Adhärenz in der IG 48% (n=87) versus 33% in der KG (n=97, p=0,001) bzw. 46% (n=75) versus 35% (n=91; p=0,031).

Schlussfolgerungen: Die Zwischenanalyse zeigt, dass allein die Visualisierung der Adhärenzdaten eine positive Auswirkung auf die Adhärenz hat und dass die neue Versorgungsform die Therapiadhärenz im Vergleich zur Standardversorgung deutlich verbessert. Der Einfluss der neuen Versorgungsform auf pulmonale Exazerbationen, die Lungenfunktion und den allgemeinen Gesundheitszustand wird nach Ende der Studie im Dezember 2023 zusammen mit einer Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt.

Posterwalk 4: Therapie 1

PW4.1 - Veränderungen des Körpergewichts sowie Zufriedenheit mit dem Körpergewicht bei Patient*innen mit cystischer Fibrose unter Therapie von Kaftrio® + Kalydeco®

Marina Buelter^{1,2}, Prof. Dr. Anna Floegel², Dr. Holger Koester¹

¹Klinikum Oldenburg - Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Oldenburg, Deutschland,

²Hochschule Neubrandenburg - University of Applied Sciences, Neubrandenburg, Deutschland

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

Methoden: Die Veränderungen des Körpergewichts unter der Therapie von Kaftrio®+Kalydeco® wurde über einen Zeitraum von 1,5 Jahren bei n=33 CF-Betroffenen (Kinder im Alter ab zwölf Jahren sowie Erwachsene) untersucht. Das Körpergewicht und der Body-Mass-Index (BMI) wurden standardisiert zu vier Messzeitpunkten in der CF-Ambulanz des Klinikum Oldenburgs ermittelt. Gleichzeitig wurde die Zufriedenheit mit dem Körpergewicht nach mindestens einem Jahr unter Kaftrio®+Kalydeco® -Therapie mithilfe eines selbsterstellten Fragebogens erhoben.

Resultate: Die CF-Patient*innen waren im Mittel 29,1 (±11,9) Jahre alt und 51,5% männlich. Der mittlere BMI betrug sechs Monate vor Therapie 20,6 (±3,6) kg/m², bei Therapiebeginn mit Kaftrio®+Kalydeco® 20,5 (±3,6) kg/m², nach 3 Monaten 22,2(±3,6) kg/m² sowie nach einem Jahr 22,9(±4,1) kg/m² (p<0,001). Ebenso stieg das Körpergewicht unter Kaftrio®+Kalydeco® Therapie an. Nach einjähriger Medikation waren 49% der Patient*innen mit Ihrem Körpergewicht zufrieden, 27% gaben an zunehmen zu wollen und 24% wollten abnehmen.

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

PW4.2 - Gesundheitsstatus und Therapieentscheidungen bei Kindern mit Mukoviszidose in Deutschland und Österreich, deren Behandlung auf ELX/TEZ/IVA umgestellt wurde: Interimsdaten der nicht-interventionellen Studie DECIDE

Dr. med. habil. Olaf Eickmeier¹, Ute Graepler-Mainka², Florian Stehling³, Olaf Sommerburg⁴, Krystyna Poplawska⁵, Jutta Hammermann⁶, Michael Lorenz⁷, Klaus Tenbrock⁸, Ernst Eber⁹, Peter Küster¹⁰, Alexandra Hebestreit¹¹, Clemens Bönisch¹², Marvin Heyne¹², Craig McKinnon¹², Alexandre Patchev¹², Helmut Ellemunter¹³

¹Universitätsklinikum Frankfurt a.M. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main, Deutschland,

²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abteilung I), Cystische Fibrose-Ambulanz, Sektion für Pädiatrische Infektiologie, Immunologie und Cystische Fibrose, Tübingen, Deutschland,

³Universitätsklinik Essen (AÖR), Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Deutschland, ⁴Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ⁵Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz, Deutschland, ⁶Universitäts Mukoviszidose Centrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden, Deutschland, ⁷Sektion Pädiatrische Pneumologie/Mukoviszidose Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, ⁸Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Immunologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, ⁹Klin. Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Switzerland, ¹⁰Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Clemenshospital, Münster, Deutschland, ¹¹Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidose, Würzburg, Deutschland, ¹²Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, United States of America, ¹³zertifiziertes CF-Zentrum am Dept. f. Kinder- und Jugendheilkunde, Univ.-Klinik f. Pädiatrie III, Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria

Hintergrund: DECIDE ist eine laufende, nicht-interventionelle, einarmige, auf Patientenakten basierende Studie bei Kindern mit Mukoviszidose (CF), die homozygot für F508del-CFTR sind und die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) im Alter von 2 bis 11 Jahren begannen. Sie ist aufgesetzt, um den Gesundheitsstatus von jungen LUM/IVA-Patienten während der evolvierenden CF-Behandlung zu beschreiben, indem sowohl die Änderung bzw. das Absetzen einer CFTR-Modulator-Therapie im Rahmen der Studie möglich sind. In dieser Interimsanalyse (Datenstand 24. März 2023) berichten wir Therapieentscheidungen und Krankheitsverläufe von Studienteilnehmern, die auf Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) umgestellt worden sind.

Methoden: Wir werteten einerseits das Kollektiv der Studienteilnehmer aus, deren Therapie auf ELX/TEZ/IVA umgestellt wurde (IAS) und zudem eine Subgruppe für die 12 Monate Follow-Up-Daten nach ELX/TEZ/IVA-Therapiebeginn vorlagen (IAS12m). Analysen sind deskriptiv und umfassen Gründe für die Änderung der CFTR-Modulator-Therapie und anderer CF-bezogener Behandlungen, Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und klinische Outcomes (Vergleich der 12 Monate nach ELX/TEZ/IVA-Behandlungsbeginn mit den 12 Monaten zuvor).

Ergebnisse: 66 Studienteilnehmer begannen die ELX/TEZ/IVA-Behandlung (IAS); für 33 davon lagen Daten für 12 Monate nach Behandlungsbeginn vor (IAS12m). Die Mehrheit der Studienteilnehmer war weiblich (IAS: 71,2%; IAS12m: 63,6%). Bei ELX/TEZ/IVA-Behandlungsbeginn hatten beide analysierten Gruppen ähnliches Alter (IAS: 11,5 Jahre; IAS12m: 12,1 Jahre), mittleren BMI z-Score (IAS: -0,34; IAS12m: -0,67) sowie mittleres ppFEV1 (IAS: 88,8; IAS12m: 86,1). Der Grund der Therapieumstellung auf ELX/TEZ/IVA war bei 83,3% (n=55) "Arztentscheidung" (bspw. Lungenstatus, Körpergewicht/-wachstum, Therapiestandard usw.). In IAS12m führte die ELX/TEZ/IVA-Behandlung zu einer mittleren ppFEV1-Verbesserung von 10,3 (SD:11,9) während der 12 Monate nach Behandlungsbeginn vs. Baseline. Zudem wurden Reduktionen pulmonaler Exazerbationen (11 vs. 4) und Hospitalisationen (13 vs. 3) beobachtet (12 Monate nach vs. 12 Monate vor Behandlungsbeginn).

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse liefern Erkenntnisse zu Therapieentscheidungen behandelnder Ärzte im klinischen Alltag in Deutschland und Österreich. Sie unterstreichen den positiven Einfluss von ELX/TEZ/IVA auf den Krankheitsverlauf von Kindern mit Mukoviszidose einschließlich derer mit gut erhaltenem ppFEV1.

PW4.3 - Personalisierte CFTR-Modulator-Therapie für G85E- und N1303K-homozygote Patienten mit Mukoviszidose

Dr. med. Simon Gräber^{1,2,3}, Dr. med. Anita Balázs^{1,2}, Niklas Ziegahn¹, Tihomir Rubil^{1,2}, Dr. rer. nat. Constanze Vitzthum^{1,2}, Linus Piehler^{1,2}, Marika Drescher^{1,2}, Kathrin Seidel^{1,2}, Alexander Rohrbach^{1,2}, Dr. med. Jobst Röhmel^{1,2,3}, PD Dr. med. Stephanie Thee^{1,2,3}, Dr. sc. hum. Julia Dürr^{1,2}, Prof. Dr. med. Marcus A. Mall^{1,2,3}, Prof. Dr. med. Mirjam Stahl^{1,2,3}

¹Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziiertes Zentrum Berlin,

Berlin, Deutschland, ³Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIH) in der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die CFTR-Modulator-Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) ist in Europa für Patient:innen mit Mukoviszidose und mindestens einem F508del-Allel zugelassen. In den USA wurde die Zulassung von ETI auf der Basis von Daten aus Fischer rat thyroid Zellkulturen um 177 seltene CFTR-Mutationen erweitert. Darunter ist zum Beispiel die G85E-Mutation, nicht aber die N1303K Mutation. Die Effekte von ETI auf die G85E- oder N1303K-CFTR-Funktion ist bisher jedoch weitestgehend unbekannt.

Methoden: In dieser Studie haben wir die in vitro Effekte von ETI in primären humanen Nasenepithelzellkulturen (primary human nasal epithelial cells, pHNECs) einer G85E- und eines N1303K-homozygoten Patienten untersucht. Anschließend wurde bei beiden Patienten die Therapie mit ETI initiiert und das Ansprechen wurde mit Hilfe klinischer Parameter, einschließlich dem Gasauswaschverfahren und dem Lungen-MRT, sowie CFTR-Biomarker der in vivo CFTR function wie Schweißchloridkonzentration (SCC), nasale Potenzialdifferenzmessung (PD) und der intestinalen Strommessung (ICM) vor und nach Beginn der ETI-Therapie bewertet.

Ergebnisse: ETI erhöhte den CFTR-vermittelten Chloridtransport in G85E/G85E und N1303K/N1303K pHNECs. Bei der G85E/G85E-Patientin beobachteten wir nach Beginn der ETI Therapie eine Verbesserung der Lungenfunktion, des SCC sowie der CFTR-Funktion im respiratorischen und rektalen Epithel. Bei dem N1303K/N1303K-Patienten wurden nach Beginn der ETI Therapie ebenfalls Verbesserungen der Lungenfunktion und der CFTR-Funktion beobachtet.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse belegen, dass aus Patienten gewonnene pHNECs das klinische Ansprechen bei Patient:innen mit seltenen CFTR-Mutationen vorhersagen können. Der Ansatz, präklinische in vitro Tests mit anschließender in vivo Verifizierung zu kombinieren, kann den Zugang zu CFTR-Modulator-Therapien erleichtern und die personalisiert Medizin für Patient:innen mit seltenen CFTR-Mutationen verbessern.

PW4.4 - Effekte der Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-Therapie auf die psychische Gesundheit von Patient:innen mit Mukoviszidose

Linus Piehler¹, Dr. rer. nat. medic. Ralf Thalemann¹, Christine Lehmann¹, PD Dr. med. Stephanie Thee^{1,2,3}, Dr. med. Jobst Röhmel^{1,2,3}, Dr. med. Zulfiya Syunyaeva¹, Prof. Dr. med. Mirjam Stahl^{1,2,3}, Prof. Dr. med. Marcus A. Mall^{1,2,3}, **Dr. med. Simon Gräber^{1,2,3}**

¹Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partner, Berlin, Deutschland, ³Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Einleitung: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) verbessert die CFTR-Funktion und die klinischen Symptome bei Patient:innen mit Mukoviszidose (CF) und mindestens einem F508del-Allel. Kürzlich wurde in einigen Fallberichten auf mögliche Nebenwirkungen von ETI auf die psychische Gesundheit hingewiesen, wobei eine Zunahme depressiver Symptome und sogar Selbstmordversuche bei Patient:innen mit CF beschrieben wurden. Die allgemeinen Auswirkungen dieser Dreifach-Kombinationstherapie auf den psychischen Gesundheitszustand von Patient:innen mit Mukoviszidose sind jedoch noch weitgehend unbekannt.

Methoden: Wir führten daher eine prospektive Beobachtungsstudie im real-world Setting durch und untersuchten den Zusammenhang zwischen der CFTR Modulatortherapie mit ETI und den Veränderungen der psychischen Gesundheit bei erwachsenen Patient:innen mit CF. Dafür haben wir den Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), den Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), den Beck's Depression Inventory - Fast Screen (BDI-FS) und die Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale (GAD-7) bei Baseline und 3 Monate nach Beginn der ETI-Therapie erhoben.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 70 erwachsene Patient:innen mit CF mit mindestens einem F508del-Allel mit einem Durchschnittsalter von 27,9 Jahren rekrutiert. Nach Beginn der ETI-Therapie verbesserte sich der CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne um 27,9 Punkte (IQR 5,6 bis 47,2; $P < 0,001$). Der PHQ-9-Score für depressive Symptome verringerte sich um 1,0 (IQR -3,0 bis 0,3; $P < 0,05$) mit einem Anstieg von 16,9 % in der Gruppe mit minimalem Score nach Beginn der ETI-Therapie und einem Rückgang in den Gruppen mit mildem (-11,3 %) oder moderatem (-5,7 %) Score im Vergleich zum Ausgangswert. Der BDI-FS-Score für depressive Symptome sank von 1,0 (IQR 0,0 bis 2,0) bei Studienbeginn auf 0,0 (IQR 0,0 bis 2,0; $P < 0,05$) unter ETI-Therapie. Die Gruppe mit einem minimalen BDI-FS-Score stieg nach Beginn der ETI-Therapie um 8,0 %, während die Gruppen mit milden (-4,9 %), moderaten (-1,6 %) oder schweren (-1,6 %) Scores im Vergleich zum Ausgangswert abnahmen. Der GAD-7-Score für Angstsymptome änderte sich nach Beginn der ETI-Therapie im Vergleich zum Ausgangswert nicht (0,0; IQR -2,0 bis 0,0; $P = 0,112$).

Schlussfolgerung: Die CFTR Modulatortherapie mit ETI verbessert die Symptome der Depression bei erwachsenen Patient:innen mit CF mit mindestens einem F508del-Allel. Angstsymptome verändern sich nach 3 Monaten ETI-Therapie jedoch nicht.

PW4.5 - Effekt der CFTR-Modulorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen Thorax-Diagnostik bei CF-Patient:innen

Alina Große Erdmann¹, Patricia-Maria Parpatt², Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Journ. Diane Renz³, Priv.-Doz. Dr. med. Mark Born⁴, Univ.-Prof. Dr. med. Axel Heep¹, Dr. med. Holger Köster¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg, , , ²Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie, Kinderradiologie, Klinikum Oldenburg, , , ³Team Kinderradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover, , , ⁴Kinderradiologie, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Bonn,

Einführung: Die CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Modulorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) verbessert das klinische Outcome und die Schweißchloridkonzentration bei Patient:innen mit Mukoviszidose (CF) und einer oder zwei F508del-Allelen. Allerdings wurde bisher nicht der Effekt von ELX/TEZ/IVA auf die morphologisch-radiologischen Veränderungen im konventionellen Röntgen Thorax beschrieben.

Methoden: In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurde der Verlauf der CF-typischen Röntgenveränderungen in Thorax p.a.-Aufnahmen mit dem modifizierten Chrispin-Norman-Score (mCNS) ein Jahr vorher (T-1), zeitnah vor Therapiebeginn (T0) und nach 3-monatiger laufender Therapie mit ELX/TEZ/IVA (T+1) untersucht. Drei erfahrene Radiolog:innen beurteilten voneinander unabhängig die Röntgenaufnahmen. Alter, Geschlecht, Genetik und klinische Auswirkungen auf Lungenfunktion, Body-Mass-Index, Lebensqualität (gemessen mit CFQ-R) und die Schweißchloridkonzentration wurden mit den radiologischen Ergebnissen korreliert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 46 Patient:innen im Alter von 12 bis 61 Jahren, davon 15 Patient:innen mit einer F508del-Mutation und einer anderen Minimalfunktionsmutation und 31 F508del-homozygote Patient:innen, je 23 männlich und weiblich, in die Studie aufgenommen. Alle Patient:innen zusammengenommen zeigten innerhalb von 3 Monaten unter ELX/TEZ/IVA eine signifikante Besserung der pathologischen Röntgenveränderungen mit einem Abfall des mittleren mCNS von $15,8 + 5,4$ auf $7,1 + 4,4$ ($p < 0,001$), wohingegen noch im Jahr vorher ein leichter Anstieg des mCNS um $+0,27 + 3,6$ ($p 0,621$) festzustellen war. Eine moderate Korrelation wurde gefunden zwischen dem Alter und der Änderung des mCNS unter ELX/TEZ/IVA mit einem Spearman- Rangkorrelationskoeffizienten von 0,47. Keine Korrelation konnte dagegen gezeigt werden zwischen Geschlecht, Genetik, Lungenfunktionsparametern, BMI, CFQ-R und Schweißchloridkonzentration mit den radiologischen Veränderungen. Die mit dem Intraklassenkorrelationskoeffizienten berechnete Interobserver-Reliabilität zwischen den 3 Radiolog:innen (Oldenburg/Hannover/Bonn) war gut.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit dem Triple-Modulator ELX/TEZ/IVA führt im Mittel zu einer signifikanten Verbesserung der CF-typischen Pathologie im konventionellen Thorax-Röntgen. Eine Röntgenuntersuchung, z. B. 3 Monate nach Behandlungsbeginn, ist empfehlenswert als Ausgangsbefund für spätere Verlaufskontrollen.

PW4.6 - Die Auswirkungen von Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor auf Neutrophile Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose

Larissa Melina Höpfer¹, Dr. med. Hanna Schmidt², Lisa Wohlgemuth¹, Christiane Leonie Knapp¹, Adam Omar Khalaf Mohamed¹, Paul Müller¹, PD Dr. med. Dorit Fabricius², Prof. Dr. med. Sebastian Felix Nepomuk Bode², Prof. Dr. med. Markus Huber-Lang¹, PD Dr. med. David Alexander Christian Messerer^{1,3}

¹Institut für Klinische und Experimentelle Trauma-Immunologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland,

³Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Eine anhaltende Entzündung mit wiederkehrenden pulmonalen Infektionen spielt für die Mukoviszidose-assoziierte Krankheitslast eine entscheidende Rolle. Im August 2020 wurde die Therapie mit Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor (ETI, Handelsname Kaftrio®) in Europa zugelassen, die sich durch eine Verbesserung der Restfunktion des CFTR-Kanals positiv auf die Krankheitsaktivität auswirkt. Die hier vorgestellte Studie untersucht mittels Durchflusszytometrie die zelluläre angeborene Immunität mit Fokus auf die Aktivierung und die Funktion von Neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten.

Nach positivem Ethikvotum (Nummer 327/20, Ethikkommission der Universität Ulm) und informierter schriftlicher Einwilligung wurden Erwachsene mit Mukoviszidose vor (T1, n=13) und nach sechs Monaten (T2, n=11) ETI-Behandlung untereinander, sowie mit alters- und geschlechtsgepaarten gesunden Freiwilligen verglichen. Alle Daten sind als Median ± Interquartilsabstand (IQR) dargestellt.

Die ETI-Behandlung reduzierte den Schweißchloridwert (T1: 95,0mmol/l (83,0|108,0) vs. T2: 32,0mmol/l (24,5|62,0), p<0,01) und verbesserte die Lungenfunktion, beispielsweise die relative Einsekundenkapazität (rFEV1, T1: 76,5% (53,0|86,3) vs. T2: 86,0% (76,5|103,0), p<0,01), signifikant. Darüber hinaus gab es eine signifikante Abnahme der humoralen Biomarker Humanes Epididymis-Protein 4 (HE4, T1: 6,2ng/ml (4,6|6,3) vs. T2: 3,0ng/ml (2,2|3,7), p<0,01) und Matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9, T1: 45,5ng/ml (32,5|140,1) vs. T2: 28,2ng/ml (18,2|33,6), p<0,05). Der Phänotyp von Neutrophilen Granulozyten (CD10, CD11b, CD62L und CD66b) und deren Funktionen, gemessen anhand der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), sowie der Chemotaxis- und Phagozytoseaktivität, wurden durch die ETI-Behandlung weitgehend nicht beeinflusst. Bei den Monozyten zeigte sich ein verändertes Level der Aktivierungsmarker CD10 und CD11b in T1 nach Stimulation mit dem Plättchenaktivierenden Faktor (PAF) und Lipopolysaccharid (LPS), welches sich im Falle von CD11b bei T2 wieder auf das Level der gesunden Probanden normalisierte. Des Weiteren waren der Phänotyp von Monozyten und Marker der Thrombozytenaktivierung bei T1 und T2 ähnlich.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Studie eine positive Wirkung der ETI-Behandlung auf Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose. Es konnten jedoch weder positive noch negative Auswirkungen der ETI-Behandlung auf die zelluläre angeborene Immunität festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die Studienpopulation aus Patienten mit gut kontrollierter Mukoviszidose ohne akute Exazerbation bestand.

PW4.7 - Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor bei Kindern ab 2 Jahren mit CF und mindestens einem F508del-Allel: 48-Wochen-Ergebnisse einer offenen Verlängerungsstudie

Jennifer L. Goralski¹, Cori Daines², Jessica Pittman³, Jonathan H. Rayment⁴, Phil Robinson⁵, Rebecca Thursfield⁶, Florian Stehling⁷, Felix Ratjen⁸, Neil Ahluwalia⁹, Chenghao Chu⁹, Prema Menon⁹, Tanya Weinstock⁹, **Prof. Dr. med. Marcus Mall**¹⁰

¹University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, USA, ²University of Arizona, Tucson, USA, ³Washington University School of Medicine, St. Louis, USA, ⁴University of British Columbia and British Columbia Children's Hospital, Vancouver, Kanada, ⁵The Royal Children's Hospital, Murdoch Children's Institute, and Department of Pediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australien, ⁶Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, GB, ⁷Klinik für Kinderheilkunde, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ⁸University of Toronto, Toronto, Kanada, ⁹Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, USA, ¹⁰Charite-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) erwies sich als sicher und wirksam bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit CF und ≥ 1 F508del-CFTR-Allel in einer 24-wöchigen offenen Phase-3-Studie. Kinder, die diese Zulassungsstudie abgeschlossen hatten, konnten in eine 2-teilige 192-wöchige offene Verlängerungsstudie aufgenommen werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse einer Zwischenanalyse dieser Studie bis Woche 48 vorgestellt.

Methoden: Die primären Endpunkte sind Sicherheit und Verträglichkeit; sekundäre Endpunkte sind absolute Veränderungen gegenüber der Baseline der Mutterstudie in der Schweißchloridkonzentration und im „Lung Clearance Index“2.5 (LCI2.5). Der Datenstand für die 48-Wochen-Zwischenanalyse ist das Datum, an dem der letzte Teilnehmer den 48-Wochen-Besuch abgeschlossen hat.

Ergebnisse: 70 Kinder (F508del/Minimalfunktion [F/MF] Genotyp, n=48; F508del/F508del [F/F] Genotyp, n=22) wurden in diese Verlängerungsstudie aufgenommen und erhielten Studienmedikament. Die mittlere Exposition gegenüber ELX/TEZ/IVA betrug 57,8 (SD 8,8) Wochen. 69 Kinder (98,6 %) hatten unerwünschte Ereignisse, die meisten von mildem (45,7 %) oder moderatem (45,7 %) Schweregrad. Die expositionsadjustierte Rate unerwünschter Ereignisse (957,7 Ereignisse/100 Patientenjahre) war niedriger als in der 24-wöchigen Mutterstudie (1274,2 Ereignisse/100 Patientenjahre). Zwei Kinder hatten nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (erhöhte Alanin/Aspartat-Aminotransferase [n=1] und Verhaltensänderungen [n=1]), die als möglicherweise im Zusammenhang mit ELX/TEZ/IVA eingestuft wurden und mit Absetzen des Studienmedikaments verschwanden. Die Reduktionen der Schweißchloridkonzentration und des LCI2.5, die in der Mutterstudie beobachtet wurden, konnten bis Woche 48 dieser Verlängerungsstudie aufrechterhalten werden. Wachstumsparameter, die zu Baseline der Mutterstudie im normalen Bereich lagen, blieben bis Woche 48 stabil. Anstiege der fäkalen Elastase-1-Konzentrationen ausgehend von Baseline der Mutterstudie waren in Woche 48 dieser Verlängerungsstudie (mittlere Veränderung 89,8 $\mu\text{g/g}$ [SD 139,0]) höher als zu Woche 24 der Mutterstudie (mittlere Veränderung 39,5 $\mu\text{g/g}$ [SD 89,2]).

Schlussfolgerungen: ELX/TEZ/IVA ist weiterhin im Allgemeinen sicher und gut verträglich bei Kindern ab 2 Jahren ohne neue sicherheitsrelevante Erkenntnisse. Die klinisch bedeutsamen Verbesserungen in CFTR-Funktion und Lungenfunktion, von denen in der Mutterstudie berichtet wurde, wurden während der ersten 48 Wochen dieser Verlängerungsstudie aufrechterhalten. Ein weiterer Anstieg der mittleren fäkalen Elastase-1-Konzentration deutet auf eine weitere Verbesserung der Pankreasfunktion bei fortwährender Einnahme von ELX/TEZ/IVA hin.

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

PW4.8 - Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit CF ab 6 Jahren heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation: eine offene Verlängerungsstudie der Phase 3b

Claire Wainwright¹, Jane C. Davies^{2,3,4}, Julian Legg⁵, Mark Chilvers⁶, Sylvia Gartner⁷, Anna-Maria Dittrich⁸, Florian Stehling⁹, Sarah Connor¹⁰, Sebastian Grant¹⁰, Yiyue Lou¹⁰, Molly Mascia¹⁰, Tanya Weinstock¹⁰, **Prof. Dr. med. Marcus Mall**^{11,12,13}

¹Queensland Children's Hospital, University of Queensland, Queensland, Australia, ²National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK, ³Royal Brompton and Harefield Hospitals, part of Guy's and St Thomas' NHS Trust, London, UK, ⁴European CF Society Lung Clearance Index Core Facility, London, UK, ⁵Southampton Children's Hospital, Hampshire, UK, ⁶British Columbia Children's Hospital,

University of British Columbia, Vancouver, Canada, ⁷Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ⁸Medizinische Hochschule Hannover und BREATH, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland, ⁹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Deutschland, ¹⁰Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, USA, ¹¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland, ¹²Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ¹³Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partner, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) hat sich bei Kindern mit zystischer Fibrose (CF) im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für F508del-CFTR und eine Minimalfunktionsmutation im CFTR-Gen sind (F/MF Genotyp), in einer 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3b-Studie als sicher und wirksam erwiesen. Kinder, die diese Studie abgeschlossen haben, konnten an einer 96-wöchigen offenen Verlängerungsstudie teilnehmen.

Methoden: Der primäre Endpunkt dieser Verlängerungsstudie waren Sicherheit und Verträglichkeit; sekundäre Endpunkte waren die absolute Änderung von Baseline der Mutterstudie in der Schweißchloridkonzentration und im Lung Clearance Index_{2.5} (LCI_{2.5}). Andere Endpunkte umfassten die absolute Änderung der Einsekundenkapazität in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁) und der Score der respiratorischen Domäne des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R).

Ergebnisse: 120 Kinder wurden in diese Verlängerungsstudie eingeschlossen und erhielten Studienmedikament (mittlere Exposition 92,9 [SD 12,4] Wochen). 118 Kinder (98,3%) hatten unerwünschte Ereignisse (UEs), die meisten von mildem (43,3%) oder moderatem (48,3%) Schweregrad. Die expositionsadjustierten Raten von UEs bzw. schwerwiegenden UEs (707,8 Ereignisse/100 Patientenjahre [PJ] bzw. 7,3 Ereignisse/100 PJ) waren niedriger als in der Placebogruppe der Mutterstudie (1089,9 Ereignisse/100 PJ bzw. 39,0 Ereignisse/100 PJ) und im Allgemeinen konsistent mit den Raten der ELX/TEZ/IVA-Gruppe der Mutterstudie. Ein Kind (0,8%) brach ELX/TEZ/IVA wegen eines UEs Steatorrhoe ab, das anschließend zurückging. Die Verbesserungen der Schweißchloridkonzentration, des LCI_{2.5} und des ppFEV₁ bei Kindern, die in der Mutterstudie ELX/TEZ/IVA erhielten, blieben erhalten. Kinder, die in der Mutterstudie Placebo erhielten, zeigten Verbesserungen, die mit denen in der ELX/TEZ/IVA-Gruppe der Mutterstudie konsistent waren. Die Verbesserungen der Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R in der Gruppe, die in der Mutterstudie ELX/TEZ/IVA erhielt, wurden im Allgemeinen aufrechterhalten, während Verbesserungen zu einem ähnlichen mittleren Score in der Gruppe, die in der Mutterstudie Placebo erhielt, beobachtet wurden.

Schlussfolgerungen: ELX/TEZ/IVA war weiterhin im Allgemeinen sicher und gut verträglich, ohne neue sicherheitsrelevante Erkenntnisse. Klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lungenfunktion, der CFTR-Funktion sowie respiratorischer Symptome wurden über weitere 96 Wochen ELX/TEZ/IVA aufrechterhalten. Diese Ergebnisse bestätigen das günstige Sicherheitsprofil und den andauernden klinischen Nutzen von ELX/TEZ/IVA in dieser Population.

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

PW4.9 - Registerbasierte Studie bei Menschen mit Mukoviszidose (MmM), die mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) behandelt wurden: Bis zu 2 Jahre Real-World Outcome-Daten

Prof. Dr. Lutz Nährlich¹, Julie K. Bower², Ching-Yuan Chang², Gurvaneet Sahota², Anna Chin², Neil Ahluwalia², Chenghao Chu², Tanya G. Weinstock², Josh Ostrenga³, Nicole Regenfuß⁴

¹Justus-Liebig-Universität Giessen, Giessen, Deutschland, ²Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, USA, ³Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, USA, ⁴Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS), Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Zum Verständnis der langfristigen Auswirkungen von ELX/TEZ/IVA unter realen Anwendungsbedingungen, wird nach Zulassung eine 5-jährige EMA-Sicherheitsstudie (PASS; EUPAS43022) durchgeführt. Wir berichten über die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse.

Methoden: Die Zwischenanalyse enthält Daten aus dem US CF Foundation Patient Registry und dem Deutschen Mukoviszidose-Register für Menschen mit Mukoviszidose (MmM) bis 2021, bei denen während der Einschlusszeiträume eine Behandlung mit ELX/TEZ/IVA eingeleitet wurde (USA: 2019-20; Deutschland: 2020-21). Nach Behandlungsbeginn wurden die Muster der pulmonalen Exazerbationen (PEX), Krankenhausaufenthalte, ppFEV₁ und bakteriellen Krankheitserreger mit Daten aus 5 Jahren vor Behandlung verglichen. Die Mortalitätsrate und Lungentransplantationsrate wurden im Vergleich zu historischen Daten aus dem Jahr 2019 bei MmM im Alter von ≥12 Jahren mit ≥1 F508del Allel bewertet.

Ergebnisse: Es wurden 16.116 MmM in den USA und 2.868 MmM in Deutschland einbezogen. Bei 90 % der US-Kohorte (n = 14.453) und 54 % der deutschen Kohorte (n = 1.548) lagen bei der Zwischenanalyse Daten von über 1 Jahr nach Behandlungsbeginn vor (mittlere [SD] Exposition 22,1 [3,3] Monate [USA], 14,1 [1,6] Monate. [Deutschland]). Die Häufigkeit von PEX nahm im Jahr 1 ab und blieb im Jahr 2 niedrig (79 % Rückgang der durchschnittlichen PEX/Person im Jahr 2 im Vergleich zum Jahr vor Behandlungsbeginn in den USA und auch in Deutschland); eine ähnliche Entwicklung wurde bei Krankenhausaufenthalten jeglicher Ursache beobachtet. Anstieg des mittleren ppFEV₁ von Baseline bis zum Jahr 2 (USA: +8,9 [95 % KI: 8,7; 9,1]; Deutschland: +10,5 [95 % KI: 9,9, 11,2]). Die Prävalenz von pulmonalen Krankheitserregern nahm im Jahr 1 ab und blieb im Jahr 2 unter der Baseline. In der US-Kohorte betrug die Mortalitätsrate 0,47 %/Jahr (72 % niedriger als 2019) und die Lungentransplantationsrate 0,16 %/Jahr (85 % niedriger als 2019). In Deutschland lag die Mortalitätsrate bei 0,15 %/Jahr (82% niedriger als 2019); nach der Behandlung gab es 0 Lungentransplantationen. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Schlussfolgerung: Die Analyse der bisher größten Real-World-Kohorten von MmM, die mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurden, zeigt einen signifikanten krankheitsmodifizierenden Nutzen von ELX/TEZ/IVA, einschließlich einer deutlichen Verbesserung im Überleben, der Rate der Lungentransplantationen, der Lungenfunktion, der Häufigkeit von PEX, der Krankenhausaufenthalte und der Prävalenz bakterieller Krankheitserreger.

Erstpräsentation ECFC2023

PW4.10 - Signifikante Abnahme abdomineller Beschwerden bei CF-Patient:innen zwischen 6-12 Jahren unter Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, erfasst mit dem neuen CFAbd-Score.kid

Pauline Sadrieh¹, MA (Hons) Franziska Duckstein¹, Carlos Zagoya¹, Pu Huang¹, Lilith Bechinger¹, Anton Barucha¹, Louise Polte¹, Daniel Kemp², Berit Mühl², Prof. Dr. med. Lutz Nährlich³, PD Dr. med. Olaf Eickmeier⁴, Suzanne van Dullemen⁴, Dr. med. Patience Eschenhagen⁵, Univ.-Prof. Dr. med. habil. Carsten Schwarz⁵, Dr. med. Ute Graepler-Mainka⁶, Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz¹

¹Mukoviszidosezentrum des Hochschulklinikums der MHB, Brandenburg an der Havel, Deutschland,

²Visionen leben, Dessau-Roßlau, Deutschland, ³CF Zentrum für Kinder, Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH, Gießen, Deutschland, ⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pneumologie, Allergologie, Infektiologie und Gastroenterologie, Goethe Universität, Frankfurt, Deutschland, ⁵CF-Zentrum, Klinikum Westbrandenburg, Campus Potsdam, Potsdam, Deutschland, ⁶CF Zentrum, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die seit 2020 für Kinder mit CF ab 6 Jahren zugelassene Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)-Therapie erzielte bedeutende Verbesserungen der pulmonalen und gastrointestinalen Verläufe. Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss von ETI auf die abdominellen Beschwerden mit dem neuen kindgerechten CFAbd-Score.kid zu untersuchen. Das CF-spezifische „Patient-Reported Outcome Measure“ (PROM) wurde auf Basis des CFAbd-Scores anhand von FDA-Kriterien entwickelt und validiert. Die altersgerechte Gestaltung unter Verwendung kindgerechter Sprache und grafische Symbolen ermöglicht eine Bearbeitung der Scores durch die Kinder mit Unterstützung der Eltern oder Betreuer:innen.

Methoden: CF-Patient:innen zwischen 6-12 Jahren wurden prospektiv aus vier deutschen Zentren (Brandenburg/Potsdam, Tübingen, Frankfurt und Gießen) eingeschlossen. Alle

eingeschlossenen Patient:innen haben mindestens zwei Fragebögen, primär 0-6 Monate vor Start der ETI-Therapie, und anschließend 0-6 Monate nach Start der Behandlung ausgefüllt. Der Fragebogen beinhaltet 29 Items zu den Domänen „Schmerzen“, „gastroösophageale Refluxkrankheit“, „Einschränkung der Lebensqualität“, „Darmbewegungsstörung“ und „Appetitlosigkeit“. Maximal können 100 Punkte erreicht werden, die anhand eines nach FDA-Empfehlungen entwickelten Algorithmus berechnet werden. Hohe Punktzahlen entsprechen einer hohen Symptombelastung. Die Ergebnisse wurden mit medizinischen und klinischen Daten wie Lungenfunktion, CFTR-Mutationen und Änderungen des Körpergewichts korreliert. Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 49 CF-Patient:innen mit einem durchschnittlichen Alter von 8,2 Jahren (SD:2,2) die Einschlusskriterien der Studie. Sie füllten einen CFAbd-Score.kid-Fragebogen vor (Median[IQR]: -1 Tag [-19-0]) und einen innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn (Median[IQR]: 35 Tage [27-157]) aus. Die Analyse der Daten zeigt eine signifikante Abnahme des Gesamt CFAbd-Score.kid-Medians um 7,9 Punkte (vor Therapie: 20,4 Punkte [9,6-31,2] → unter ETI-Therapie: 12,5 Punkte [5,0-22,8])(p=0.003). Auch in den Symptom-Domänen „Darmbewegungsstörung“ (DBS) und „Einschränkung der Lebensqualität“ (ELQ) fand sich ein signifikanter Rückgang unter der ETI-Therapie (DBS:25,0 Punkte [10,0-50,0] →20,0 Punkte [5,0-40,0], p=0,02; ELQ:5,0 Punkte [0-20,0] →2,5 Punkte [0-7,5], p=0,041). In den Domänen „Schmerzen“ und „Appetitlosigkeit“ wurde ein Trend zum Rückgang der Symptome beobachtet, der jedoch bei der eingeschlossenen Zahl von Patient:innen keine Signifikanz erreichte (Schmerz:33,3 Punkte [0-50,0] →0 Punkte [0-50,0], Appetit:12,5 Punkte [0-25,0] →0 Punkte [0-18,8]).

Zusammenfassung: Mit dem neuen kindgerechten CFAbd-Score.kid wurde, wie im Vorfeld mit dem CFAbd-Score für CF-Patient:innen im Alter ≥ 12 Jahren, eine signifikante Abnahme der abdominalen Beschwerden bei CF-Patient:innen zwischen 6-12 Jahre unter der neuen ETI-Therapie erfasst.

Posterwalk 5 - Therapie 2

PW5.1 - Einfluss der CFTR-Modulatortherapie mit Kaftrio auf die Serumkonzentration von Aminosäuren und biogenen Aminen bei Patienten mit zystischer Fibrose

Dr. med. Alexander Schnell¹, PD Dr. med. Sabina Schmitt-Grohé¹, Dr. med. Renate Ruppel¹, Dr. med. Christina Tremel¹, Dr. med. univ. Julia Sobel¹, Dr. med. Sabine Zirlik², Dr. med. Hannah Schenker², Dr. med. Annika Geppert², Prof. Dr. med. Joachim Wölfle¹, Prof. Dr. rer. nat. Manfred Rauh¹

¹Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland, ²Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Eine der häufigsten Komplikationen bei Mukoviszidose (CF) sind Unterernährung und Gedeihstörung aufgrund von exokriner Pankreasinsuffizienz und intestinaler Malabsorption, die zu einem katabolen Stoffwechsellzustand führen. Die Behandlung mit dem CFTR-Modulator Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) erhöht nachweislich den BMI, weshalb wir die Auswirkungen von ETI auf das Metabolom untersuchen wollten.

Methoden: Die Konzentrationen von 48 proteinogenen und nicht-proteinogenen Aminosäuren und Dipeptiden sowie sechs biogenen Aminen wurden mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (HPLC-MS/MS) in Serumproben von unbehandelten (n=30) und ETI-behandelten (n=36) Patienten mit Mukoviszidose bestimmt.

Ergebnisse: Von 48 Metaboliten waren zehn Komponenten nicht nachweisbar und wurden daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Von den verbleibenden 38 Aminosäuren und Aminen beobachteten wir signifikante Veränderungen in den Spiegeln von insgesamt vier Aminosäuren: Cystein (Cys) und sein oxidiertes Disulfit Cystin (Cys-Cys) stiegen neben der ETI-Therapie signifikant an (Cys: ohne ETI: 3,42 vs. ETI: 3,78 $\mu\text{mol/l}$, p=0. 01; Cys-Cys: ohne ETI: 10,16 vs. ETI: 16,7 $\mu\text{mol/l}$, p=0,001), während die Serumspiegel von Glutamat (Glu) und Aspartat (Asp) bei behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit Mukoviszidose abnahmen (Glu: ohne ETI: 126 vs. ETI: 94 $\mu\text{mol/l}$, p=0,001; Asp: ohne ETI 35,6 vs.

ETI 25,5 µmol/l, p=0,001). Außerdem stellten wir fest, dass die Konzentration von Kynurenin (Kyn), einem Metaboliten der Aminosäure Tryptophan (Try), und folglich auch das Verhältnis von Kynurenin zu Tryptophan (Kyn/Try) während der ETI-Therapie abnahm (Kyn: ohne ETI: 2,64 vs. ETI 2,14 µmol/l, p=0,008). Darüber hinaus war das Verhältnis von Citrullin/Arginin (Cit/Arg) bei behandelten ETI-Patienten signifikant höher (ohne ETI: 0,26 vs. ETI: 0,32, p=0,027).

Diskussion: Unsere Daten deuten darauf hin, dass die ETI-Behandlung die Spiegel von Aminosäuren und biogenen Aminen bei Patienten mit Mukoviszidose beeinflusst, was auf eine stabilisierte metabolische Homöostase hinweisen könnte. Anhand unserer Ergebnisse können wir drei Stoffwechselwege identifizieren, die durch die ETI-Therapie beeinflusst werden könnten: Stickstoffoxidbildung und Stickstoffspeicherung, Tryptophan-Stoffwechsel und Glutathion-Synthese.

PW5.2 - Signifikante Reduktion der systemischen Inflammation unter ETI

Dr. med. Daniel Schreiner¹, Dr. med. Rebecca Knoll¹, Lydia Beck¹, Louisa Cloos¹, Larissa Legat¹, Evelyn Robert¹, Dr. med. Oliver Nitsche¹, Dr. med. Krystyna Poplawska¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Seit der Zulassung von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) sind in zahlreichen Studien multiple positive Effekte auf Lungenfunktion, BMI, Lebensqualität und Besiedlung mit Mukoviszidose-typischen Erregern beschrieben worden.

Im klinischen Alltag spielt aber auch die Erhebung von Inflammationsmarkern zur Beurteilung der Gesamtsituation der Patienten bzw. der Krankheitsaktivität eine wichtige Rolle. Hierbei sind Immunglobulin G (IgG), Interleukin-6 (IL-6) und Calprotectin gut untersuchte Biomarker.

Das Zytokin IL-6 wird von ortsständigen Makrophagen / Monozyten produziert und stößt die Inflammationskaskade an, indem es die Bildung der Akute-Phase-Proteine in der Leber induziert und direkt Leukozyten aktiviert. Als einen Effekt dieser Inflammationskaskade wird IgG von Plasmazellen sezerniert. Die Erhöhung dieser Proteine, insbesondere von IgG, ist mehrfach als Marker der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Mukoviszidose beschrieben worden. Studien zeigen eine negative Korrelation der Lungenfunktion mit der Konzentration von IgG.

Calprotectin wird durch im Darm ansässige Granulozyten synthetisiert. Neben der klinisch üblichen Verwendung als Marker für eine intestinale Inflammation zeigen Metaanalysen, dass Calprotectin auch ein Marker für die systemische Inflammation bei Mukoviszidose sein kann.

Methode: Im Rahmen der IMMProveCF-Studie unserer Mukoviszidose-Ambulanz wurden bei 35 pankreasinsuffizienten Patienten mit Mukoviszidose vor und 2 Jahre nach Therapiebeginn mit ETI in einem Intervall von 3 Monaten klinische, laborchemische und mikrobiologische Daten erhoben. Hierzu zählten auch die Bestimmung IL-6 und IgG im Serum, sowie Calprotectin im Stuhl.

Für die statische Auswertung wählten wir ein gemischtes lineares Modell.

Ergebnisse: Wir sahen eine signifikante und anhaltende Reduktion der Serumkonzentration von IgG und IL-6 in den ersten 2 Jahren unter Therapie mit ETI. Auch für die Konzentration von Calprotectin im Stuhl konnte eine hoch signifikante Reduktion gezeigt werden.

Schlussfolgerung: Die Abnahme der Konzentration von IL-6 und IgG unter ETI-Therapie sind somit Ausdruck der Reduktion der andauernden und krankheitsunterhaltenden Inflammation bei Mukoviszidose. Calprotectin zeigte die deutlichste Reduktion, allerdings muss diese auch im Zusammenhang mit der Reduktion von antibiotischen Therapien und einer konsekutiven Erhöhung der Diversität des Darm-Mikrobioms gesehen werden.

Die vorgestellte Studie zeigt, dass die Therapie mit ETI nicht nur die Funktion einzelner Organe, wie Lunge, Darm oder Pankreas verbessert, sondern letztendlich auch zu einer Abnahme der systemischen Inflammation bei Mukoviszidose-Patienten führt.

PW5.3 - Sinnvolle Parameter zur Definition des “ETI-Responders” – eine monozentrische Datenanalyse

Dr. Katharina Schuetz¹, Julia Kontsendorn¹, Rebecca Minso^{1,2}, Tina Büttner^{1,2}, Dr. Sibylle Junge¹, Dr. Clnja Sukdolak¹, Prof. Dr. Gesine Hansen^{1,2}, Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler^{1,2}, Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich^{1,2}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Dreifach Kombinations-CFTR-Modulator Therapie mit elexacaftor/ tezacaftor/ ivacaftor (ETI) ist bei Kindern ab 6 Jahren in Deutschland seit 06/2021 zugelassen. Bisher gibt es keine einheitliche Definition eines Therapieansprechens unter ETI. Die Zulassungs-Phase-III-Studien zeigen in dieser Altersgruppe einen Anstieg der ppFEV1 um 10.2%. Wir beschreiben bei unserer Patientenkohorte den Verlauf von ppFEV1, MEF25, LCI, BMI und Schweißtest-Chloridwerten zum Zeitpunkt vor, 3 und 12 Monate nach ETI Initiierung mit dem Ziel Parameter jenseits von ppFEV1 zur Feststellung von Therapieansprechen zu definieren. Methoden: N=82 Kinder mit einem mittleren Alter von 11,7 Jahre (IQR 9,2-14,0) unseres CF-Zentrums wurden in die Analyse eingeschlossen. Das Ansprechen von ppFEV1, MEF25, LCI2.5, BMI und Schweißchlorid wurde vor Therapiebeginn und 3 sowie 12 Monate nach Therapiebeginn mittels deskriptiver Statistik untersucht. Ergebnisse: Wir beobachteten einen Anstieg der ppFEV1 um 11,7% und 12,8% sowie einen mittleren Anstieg der MEF25 um 26,5% und 30,1% nach 3 bzw. 12 Monaten. Ebenso sahen wir einen Abfall des Lung-Clearance-Index (LCI, 2,5%pred.) im Mittel von 8,92 auf 7,76 und 7,41 nach 3 und 12 Monaten. Die BMI z-Scores verbesserten sich von -0,513 auf -0,289 und -0,223 nach 3 und 12 Monaten, die Schweißchloridwerte von 93,6 mmol/l auf 49,2 mmol/l und 39,3 mmol/l nach 3 bzw. 12 Monaten. Bei n=12 Patienten zeigte sich ein Anstieg der ppFEV1 <5%. Kinder aus dieser Gruppe zeigten aber Verbesserungen von MEF25, LCI2.5 und BMI, die in ähnlichen Bereichen lagen, wie in der Vergleichsgruppe mit ppFEV1 Verbesserungen >5%. Zusammenfassung: Zusätzlich zu einem Anstieg der ppFEV1 scheinen MEF25, LCI und BMI gute Parameter darzustellen, um ein Ansprechen auf eine ETI Therapie nach 3 und 12 Monaten festzustellen, auch bei Patienten mit unterdurchschnittlichen Verbesserungen der ppFEV1.

PW5.4 - Effekte der CFTR-Modulator-Therapie mit Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor

Dr. med. Bernhard Schulte-Hubbert¹, Burak Uslu², Dr. med. Melani Heberling¹, DM Karin Ulbrich², Antje Böhm², Mitarbeiter des UMC², Dr. med. Jutta Hammermann²

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland, ²UniversitätsMukoviszidoseCentrum (UMC) „Christiane Herzog“, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Einleitung: Am UniversitätsMukoviszidoseCentrum „Christiane Herzog“ werden etwa 200 Patienten Patienten (Kinder 45%, Erwachsene 55%) mit Cystischer Fibrose betreut. Davon werden mittlerweile 59 Kinder und 86 Erwachsene mit Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor (ETI) behandelt.

Für ein besseres Verständnis der Wirkung einer neu begonnenen CFTR-Modulatortherapie mit ETI wurden bei Patienten an unserem Zentrum vor dem Beginn einer mutationsspezifischen Therapie und dann engmaschig mit einem Verlauf von zwei Jahren die Lungenfunktion (FEV1), der Schweißtest und relevante Laborwerte erhoben.

Material / Methoden: Von den neu auf ETI eingestellten Patienten wurden zu den Zeitpunkten 0, 4 Wochen bzw. 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate die FEV1, Schweißelektrolyte und relevante Laborwerte erhoben. Eine Subgruppe bildeten dabei Patienten, die mit Lumacaftor / Ivacaftor oder Tezacaftor / Ivacaftor vorbehandelt waren.

Ergebnisse: Die FEV1 bei den unter 18jährigen lag vor der Therapie mit ETI im Mittel bei 86% vom Soll, stieg nach einem Monat Therapie auf 95% vom Soll an und verbesserte sich nach einem Jahr ETI auf 98% vom Soll. Bei den Erwachsenen lag die FEV1 im Mittelwert vor Therapiebeginn mit ETI bei 66% vom Soll und stieg nach einem Monat Therapie auf 76% vom Soll und nach einem Jahr auf 80% vom Soll an.

Bei Kindern fiel der Mittelwert des Chloridgehalts im Schweißtest von 96 mmol/L nach einem Monat ETI auf 39 mmol/L ab und lag auch nach einem Jahr ETI bei 40 mmol/L. Bei den Erwachsenen lag der initiale Chloridgehalt im Mittel bei 94 mmol/L und fiel nach einem Monat ETI auf 49 mmol/L und nach einem Jahr Therapie mit ETI auf 47mmol/L ab.

Diskussion: Unter einer neu etablierten Therapie mit ETI liegt der maximale Therapieeffekt in Bezug auf den Schweißtest und die FEV1 innerhalb der ersten vier Wochen und bleibt dann auch über ein Jahr stabil. Nach elf Monaten Therapie mit ETI hat die FEV1 um weitere 3% bei Kindern und um 4% bei Erwachsenen zugenommen. Bei den über 25jährigen Patienten steigt die FEV1 im Mittel von 74 % vom Soll nach einem Monat Therapie mit ETI auf 77% vom Soll nach einem Jahr Therapie an.

PW5.5 - Individuelle Heilversuche mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor: Klinische Ergebnisse zur off-label Anwendung.

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Carsten Schwarz¹, Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz^{3,4}, Dr. Patience Eschenhagen², Dr. Tobias Schmidergall^{1,2}, Dr. Hartwig Schütte⁵

¹HMU-Health and Medical University Potsdam, Potsdam, Deutschland, ²CF Zentrum Westbrandenburg, Potsdam, Deutschland, ³CF Zentrum Westbrandenburg, Brandenburg an der Havel, Deutschland, ⁴Brandenburg Medical School (MHB), University, Brandenburg an der Havel, Deutschland, ⁵Ernst von Bergmann Klinikum, Potsdam, Deutschland

Hintergrund: Für Menschen mit CF, die eine Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor erhalten können, ändert sich ihr klinischer Status signifikant und rasant in eine sehr positive Richtung. Leider ist diese hoch effektive Modulatortherapie noch nicht für alle Menschen mit CF zugelassen oder die Wirkung nicht nachgewiesen. Um den Menschen mit CF auch eine Möglichkeit zur Überprüfung der Wirksamkeit der hoch effektiven Modulatortherapie zu geben, die Mutationen haben, die nicht für eine Therapie zugelassen sind, ist ein Programm aufgesetzt worden, um Kostenübernahmen für eine off-label Therapie zu beantragen oder aus Spenden die Therapie durchführen zu können.

Methode: Bei 11 Patienten wurde eine Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor begonnen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs.

Ergebnisse: In 7/8 Fällen wurde ein Ansprechen auf die Modulatortherapie gesehen bezogen auf die FEV1 und das Gewicht: Pat1:FEV1 29->66, 56->57Kg (27, 8 Jahre, 2184insA/CFTRdele2,3), Pat2: FEV1 27->41, 71->79,4Kg (44,3 Jahre, S945L/S945L), Pat3:FEV1 27->41, 62->71,5Kg (35,4 Jahre, N1303K/N1303K), Pat4:FEV1 78->122, 86->81Kg (9,3 Jahre, R75Q/IVS8-5T), Pat5:FEV1 39->48, 66,4->74Kg (36 Jahre, 2184insA/CFTRdele2,3), Pat6:FEV1 22->41, 39,9->42Kg (55,9 Jahre, 2183AA->G/2789+5G->A), Pat7:FEV1 23->31, 67,5->73,9Kg (42,3 Jahre, A455E/S341P), Pat8:FEV1 41->41, 61->61Kg (31,1 Jahre, CFTRdele2,3/CFTRdele2,3). Bei 3 Fällen steht das Ergebnis aktuell noch aus.

Zusammenfassung: In 7 von 8 Menschen mit CF konnte im Rahmen eines individuellen Heilversuchs ein signifikantes Ansprechen der hoch effektiven Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor gezeigt werden.

PW5.6 - Lebensbedrohliche Infektion mit einem hochresistenten Achromobacter xylosoxidans-Stamm

Dr. med. univ. Julia Sobel¹, Prof. Dr. Susanna Esposito², Dr. med. Renate Ruppel¹, Dr. med. Christina Tremel¹, Dr. med. Hannah Schenker³, PD Dr. med. Sabine Zirlirk³, Prof. Dr. med. Arne Simon⁴, Dr. med. Alexander Schnell¹, Prof. Dr. med. Joachim Wölfle¹, PD Dr. med. Sabina Schmitt-Grohe¹

¹Klinik Für Kinder- Und Jugendliche, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland, ²Pediatric Clinic, University Hospital, Department of Medicine and Surgery, University of Parma, Parma, Italien, ³Med. Klinik I, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland, ⁴Universtitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, , Homburg/Saar, Deutschland

Hintergrund: Neben hochresistenten Pseudomonas aeruginosa und Burkholderia cepacia Stämmen kann Achromobacter xylosoxidans bei CF lebensbedrohliche pulmonale Exazerbationen verursachen.

Fallbericht: Eine 16-jährige Jugendliche (N1303K/N1303K) mit chronischer A. xylosoxidans und P. aeruginosa Besiedelung, stellte sich mit den Fuchs-Bilton-Kriterien einer pulmonalen Exazerbation vor: vermehrter Husten, Auswurf, Dyspnoe, Erschöpfung und Anorexie. Körperliche Untersuchung: Tachydyspnoe und groblasige Rasselgeräusche p.m. rechter Unterlappen. Laborchemisch deutliche Zeichen einer Infektion (CRP 143,4 mg/l, Leukozyten $25,54 \times 10^3/\mu\text{l}$) und Nachweis von Influenzavirus (PCR pos) im nasopharyngealen Abstrich.

Wachstum von S.aureus, P.aeruginosa, A.xylosoxidans und Candida pararugosa in Sputumkulturen. Therapie mit Oseltamivir (für 5 Tage) und Piperacillin/Tazobactam und Tobramycin. Zunächst erfolgreiche Behandlung, aber an Tag 7 kam es zu einem Rückfall mit Fieber und steigenden Leukozyten- und CRP-Werten. Die CT-Untersuchung am 8. Tag nach Aufnahme zeigte progrediente Bronchiektasen, bipulmonale mukoide Impaktionen und disseminierte bipulmonale Infiltrate.

Bei hochresistenter Achromobacter-Xylooxidans-Infektion, stellten wir das Regime auf Colistin und Meropenem um. Nach Esposito (Esposito et al 2021) und Damar-Celik (Damar-Celik et al 2020) zeigt diese Kombination (Col/Mero) bei hochresistenten Achromobacter-Stämmen eine In-vitro-Synergie und bakterizide Wirksamkeit. Bei therapieresistenter Infektion stuften wir diese als lebensbedrohlich ein. Da wir u.a. mikrobiologisch Anaerobier nicht ausschließen konnten, ergänzten wir die Therapie um Doxycyclin (18 Tage i.v., dann 21 Tage oral). Nach 21 Tagen iv-Behandlung mit Colistin und Meropenem wurde diese beendet und Umstellung von iv Doxycyclin auf oral (3 Tage vor dem Absetzen von Col/Mero) über 21 Tage. Bei rückläufigen Transaminasen Beginn mit Kaftrio off-label am Tag 20 unter Meropenem/Colistin/Doxycyclin mit guter Verträglichkeit. Entlassung bei klinisch, radiologisch und laborchemischer Erholung (Leukozyten $11,69 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP 9 mg/l).

Vier Wochen nach Entlassung FEV1 41% des Sollwertes (1,22 l), im Vergleich zur letzten Messung (FEV1: 31%) im exazerbationsfreien Intervall 3 Monate vorher.

Schlussfolgerung: Eine lebensbedrohliche Exazerbation durch hochresistenten A.xylooxidans kann mit Meropenem und Colistin erfolgreich behandelt werden. Die synergistische und bakterizide Wirkung in vitro hat auch in vivo Relevanz. Kaftrio zeigt auch bei ausgeprägtem Entzündungsgeschehen eine gute Verträglichkeit und kann die Lungenfunktion auch in fortgeschrittensten Stadien signifikant verbessern.

Ref: Esposito S et al. Front Biosci (Landmark Ed). 2021 Dec 30;26(12):1613-1620.

Damar-Çelik D et al. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2020; 22: 713–717.

PW5.7 - Eine Longitudinalstudie über die Auswirkung der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA auf die Lebensqualität bei Personen mit zystischer Fibrose im Behandlungsalltag

Dr. med. Sivagurunathan Sutharsan¹, Dr. Pedro Mondejar-Lopez², Dr. Jamie Duckers³, Dr. Dolores Pastor-Vivero⁴, Dr. Helen Barr⁵, Craig McKinnon⁶, Prema Menon⁶, Marvin Heyne⁶, Mark Jennings⁶, Gabriela Vega-Hernandez⁶

¹Department of Pulmonary Medicine, University Hospital Essen - Ruhrlandklinik, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spanien, ³All Wales Adult Cystic Fibrosis Centre, University Hospital Llandough, Cardiff, UK, ⁴Pediatric Pneumology and Cystic Fibrosis Unit, Osakidetza, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, Spanien, ⁵NIHR Nottingham Biomedical Research Centre (BRC), Nottingham University Hospitals NHS Trust and University of Nottingham, Nottingham, UK, ⁶Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston,, USA

Studienziel: Die Beschreibung der Lebensqualität (QoL) im Zeitverlauf bei Menschen mit CF nach Einleitung der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA unter Verwendung eines krankheitsspezifischen Fragebogens im Behandlungsalltag

Verfahren: In dieser multinationalen longitudinalen Beobachtungsstudie wird eine Datenabstraktion aus elektronischen Patientenakten (EMR) verwendet, um die Lebensqualität, klinischen Merkmale und Therapiebelastung bei mit ELX/TEZ/IVA behandelten Menschen mit CF zu bewerten. Die Daten aus den EMR werden retrospektiv über 12 Monate vor Einleitung der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA und prospektiv ungefähr alle 6 Monate für einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren nach der Aufnahme in die Studie erfasst. Für

diese Zwischenanalyse zur Erfassung der Lebensqualität wird der Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Menschen mit CF im Alter von ≥ 12 Jahren ausgefüllt, bei denen ≥ 1 Messung sowohl in den 12 Monaten vor und 12 Monaten nach Einleitung der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA durchgeführt wurde.

Ergebnisse: Von den 102 in dieser Zwischenanalyse eingeschlossenen Menschen mit CF waren die meisten männlich (55,9 %) und homozygot für die F508del-CFTR-Mutation (56,9 %) oder heterozygot für die F508del-CFTR-Mutation und Minimalfunktionsmutation (24,5 %). Bei Einleitung der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA hatten 21 (20,6 %) ein ppFEV1 < 40 , 30 (29,4 %) hatten ein ppFEV1 ≥ 40 bis < 70 , 31 (30,4 %) hatten ein ppFEV1 ≥ 70 und bei 20 (19,6 %) fehlte das ppFEV1. Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte in allen Domänen des CFQ-R zu einer Verbesserung der Scores, mit deutlichen Verbesserungen des Mittelwerts (SD) für die absolute Veränderung ab Baseline in den Domänen Respiratorische Symptome (21,3 [19,8]), Subjektive Gesundheitseinschätzung (12,3 [16,9]) und Körperliches Wohlbefinden (11,8 [17,6]). Die Verbesserung in der respiratorischen Domäne übertraf den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (MCID) von 4,0. Keine andere CFQ-R-Domäne hat derzeit einen definierten MCID. Bei Menschen mit CF mit einem Baseline-ppFEV1 von < 40 waren die Verbesserungen numerisch größer als bei Menschen mit CF mit einem Baseline ppFEV1 von ≥ 40 in den Domänen Respiratorische Symptome, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Körperliches Wohlbefinden, Therapiebelastung und Gewichtsprobleme.

Schlussfolgerungen: Diese Daten zeigen, dass die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA mit einer Verbesserung der Lebensqualität in allen Domänen des CFQ-R assoziiert ist. Die Verbesserung in der respiratorischen Domäne übertraf den MCID.

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated / Erstpräsentation der Ergebnisse auf ECFC 2023

PW5.8 - Longitudinale Effekte von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die viskoelastischen Eigenschaften des Sputums, die Infektion und Inflammation der Atemwege bei Patienten mit Mukoviszidose

Dr. Laura Schaupp^{1,2}, Dr. Annalisa Addante^{1,2}, Dr. Mirjam Völler^{1,2}, Frau Kerstin Fentker^{3,4}, Frau Aditi Kuppe^{1,2}, Dr. Markus Bardua^{1,2}, Dr. Julia Duerr^{1,2}, Herr Linus Piehler^{1,2}, Dr. Jobst Röhmel^{1,2}, **Dr. Stephanie Thee**^{1,2,6}, Frau Marieluise Kirchner^{3,6}, Dr. Matthias Ziehm^{3,6}, Dr. Daniel Lauster⁴, Prof. Dr. Rainer Haag⁴, Prof. Dr. Michael Gradzielski⁵, Prof. Dr. Mirjam Stahl^{1,2,6}, Dr. Phillipp Mertins^{3,6}, Dr. Sébastien Boutin^{7,8}, Prof. Dr. Marcus Mall^{1,2,6}, Dr. Simon Gräber^{1,2,6}

¹Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Christiane-Herzog-Zentrum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Assoziierter Partner, Berlin, Berlin, Deutschland, ³Proteomics Platform, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin, Deutschland, ⁴Institut für Chemie and Biochemie, Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland, ⁵Stranski-Laboratorium für Physikalische und Theoretische Chemie, Institut für Chemie, Technische Universität Berlin, Berlin, Deutschland, ⁶Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ⁷Zentrum für Infektiologie, medizinische Mikrobiologie und Hygiene Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ⁸Translational Lung Research Center (TLRC), University of Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Kürzlich konnte in Studien gezeigt werden, dass die dreifach-Kombinationstherapie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) bei CF-Patienten mit mindestens einem F508del-Allel die Lungenfunktion verbessert und Lungenverschlechterungen reduziert. Die Auswirkungen von ETI auf die nachgeschalteten Folgen der CFTR-Dysfunktion, d. h. abnorme viskoelastische Eigenschaften des Atemwegssekrets, chronische Atemwegsinfektion und -Inflammation, wurden jedoch nicht untersucht. Ziel dieser Studie war es daher, die longitudinalen Auswirkungen von ETI auf die Sputumrheologie, das Mikrobiom und die Inflammation der Atemwege bei CF-Patienten mit einem oder zwei F508del-Allelen im Alter von ≥ 12 Jahren während der ersten 12 Monate der Therapie zu bestimmen.

Methoden: In dieser prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten wir die Sputumrheologie, das Mikrobiom, die Entzündungsmarker und das Proteom vor und 1, 3 und 12 Monate nach Beginn der ETI.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 79 Patienten mit Mukoviszidose und mindestens einem F508del-Allel sowie 10 gesunde Kontrollpersonen in diese Studie aufgenommen. ETI verbesserte das Elastizitätsmodul und das Viskositätsmodul von CF-Sputum 3 und 12 Monate nach Beginn der Therapie (alle $P < 0,01$). Außerdem verringerte ETI die relative Häufigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* im CF-Sputum nach 3 Monaten und erhöhte die α -Diversität des Mikrobioms zu allen Zeitpunkten. ETI reduzierte auch IL-8 nach 3 Monaten ($P < 0,05$) und die freie NE-Aktivität zu allen Zeitpunkten (alle $P < 0,001$) und verschob das CF-Sputum-Proteom in Richtung gesund.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass die Wiederherstellung der CFTR-Funktion durch ETI die viskoelastischen Eigenschaften des Sputums, die chronische Infektion der Atemwege und die Entzündung bei CF-Patienten mit mindestens einem F508del-Allel in den ersten 12 Monaten der Therapie verbessert, ohne jedoch Werte zu erreichen, die denen eines gesunden Menschen nahe kommen.

PW5.9 - Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor reduziert die mittels Magnetresonanztomographie detektierte Erweiterung der Bronchialarterien bei Patienten mit Mukoviszidose

Dr. med. Lena Wucherpfennig^{1,2,3}, Dr. rer. nat. Simon M. F. Triphan^{1,2,3}, Dr. med. Sabine Wege^{2,3}, Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor^{1,2,3}, Prof. Dr. med. Claus P. Heussel^{1,2,3}, PD Dr. med. Olaf Sommerburg^{1,2}, Prof. Dr. med. Mirjam Stahl^{1,2,4,5,6}, Prof. Dr. med. Marcus A. Mall^{1,2,4,5,6}, PD Dr. med. Monika Eichinger^{1,2,3}, Prof. Dr. med. Mark O. Wielpütz^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ²Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland, ³Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ⁵Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partnerstandort, Berlin, Deutschland, ⁶Berlin Institute of Health der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Einleitung: Es wurde kürzlich gezeigt, dass bei Patienten mit Mukoviszidose (CF), welche mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) behandelt werden, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) Verbesserungen hinsichtlich des Sekretverhalts und der Bronchialwandverdickung erkennbar sind. Die Lungenperfusion bleibt jedoch konstant unter Therapie. Es ist noch unklar, ob die Erweiterung der Bronchialarterien (BAD), als ein Merkmal einer fortgeschrittenen Lungenerkrankung, auf die Irreversibilität von Perfusionsstörungen hinweist und ob die BAD bei mit ETI behandelten CF-Patienten rückgängig gemacht werden kann.

Methoden: 59 Erwachsene mit CF unterzogen sich zwei longitudinalen Thorax-MRT einschließlich MR-Angiographie (MRA), 35 CF-Patienten (Durchschnittsalter 31 ± 7 Jahre) vor (MRT1) und nach (MRT2) mindestens einem Monat (mittlere Dauer 8 ± 4 Monate) unter ETI-Therapie und 24 Kontroll-CF-Patienten (Durchschnittsalter 31 ± 7 Jahre) ohne ETI. Die MRT wurde anhand des validierten Thorax-MRT-Scores beurteilt. Das Vorhandensein von BAD wurde visuell beurteilt und die Gesamtlumenfläche von BAD wurde mit Hilfe kommerzieller Software beurteilt.

Ergebnisse: Der MRT-Gesamtscore war in der Kontrollgruppe von MRT1 bis MRT2 stabil (mittlere Differenz: $1,1 [-0,3; 2,4]$, $p = 0,054$) und reduzierte sich in der ETI-Gruppe in MRT2 ($-10,1 [-0,3; 2,4]$, $p < 0,001$). Sowohl in der Kontroll- als auch in der ETI-Gruppe war BAD bei fast allen Patienten in MRT1 (95% bzw. 94%) und mit selbiger Prävalenz in MRT2 vorhanden. In der Kontrollgruppe war die BAD-Gesamtlumenfläche von MRT1 zu MRT2 stabil ($1,0 \text{ mm}^2 [-0,2; 2,2]$, $p = 0,099$) und nahm in der ETI-Gruppe ab ($-7,0 \text{ mm}^2 [-8,9; -5,0]$, $p < 0,001$). Die Abnahme der BAD-Gesamtlumenfläche in der ETI-Gruppe korrelierte mit Verbesserungen im MRT-Gesamtscore ($r = 0,540$, $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass BAD unter der ETI-Therapie bei erwachsenen CF-Patienten mit bestehender Erkrankung teilweise reversibel sein kann.

PW5.10 - Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor verbessert chronische Rhinosinusitis in der Magnetresonanztomographie bei Kindern mit Mukoviszidose nach Langzeittherapie mit Lumacaftor/Ivacaftor

Dr. med. Lena Wucherpennig^{1,2,3}, **Johanna Becker**^{1,2,3}, Dr. med. Felix Wuennemann^{1,2,3,4}, PD Dr. med. Monika Eichinger^{1,2,3}, Dr. med. Angelika Seitz¹, Prof. Dr. med. Ingo Baumann¹, Prof. Dr. med. Mirjam Stahl^{5,6,7}, Dr. med. Simon Y. Graeber^{5,6,7}, Shengkai Zhao^{1,2}, Jaehi Chung^{1,2}, Prof. Dr. med. Jens-Peter Schenk¹, Dr. med. Abdulsattar Alrajab¹, Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor^{1,2,3}, Prof. Dr. med. Marcus A. Mall^{5,6,7}, PD Dr. med. Olaf Sommerburg^{1,2}, Prof. Dr. med. Mark O. Wielpütz^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ²Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland, ³Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ⁴Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland, ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, ⁶Assoziierte Partnerseite des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Berlin, Deutschland, ⁷Berlin Institute of Health (BIH) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Einleitung: Frühere Studien zeigten den frühen Beginn und das Fortschreiten der chronischen Rhinosinusitis (CRS) vom Säuglings- bis zum Schulalter sowie das Ansprechen auf die Therapie auf Lumacaftor/Ivacaftor (Lum/Iva) bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Die Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Elx/Tez/Iva) wurde kürzlich für Kinder mit CF mit mindestens einer F508del-Mutation zugelassen. Die Auswirkungen auf die chronische Rhinosinusitis bei Kindern im Vorschul- und Schulalter mit CF wurden jedoch noch nicht mittels MRT bildgebend untersucht.

Methoden: 30 Kinder mit CF (Durchschnittsalter bei MRT1 8.5 ± 3.7 Jahre, Bereich 1-15 Jahre) mit mindestens einer F508del-Mutation unterzogen sich drei longitudinalen Nasennebenhöhlen-MRT, vor (MRT1), ohne ($n = 16$) oder mit Lum/Iva-Therapie ($n=14$, MRT2) und mit Elx/Tez/Iva-Therapie (MRT3). Die MRT wurde anhand des CRS-MRT-Scores ausgewertet.

Ergebnisse: Bei MRT1 war der CRS-MRT-Summenscore in der Gruppe ohne Lum/Iva zwischen MRT1 und MRT2 und mit Lum/Iva zwischen MRT1 und MRT2 ähnlich ($33,9 \pm 5,8$ vs. $35,0 \pm 5,1$, $p = 0,530$). In der Gruppe ohne Lum/Iva zwischen MRT1 und MRT2 sowie in der Gruppe mit Lum/Iva zwischen MRT1 und MRT2 war der CRS-MRT-Summenscore von MRT1 bis MRT2 stabil ($-3,3 \pm 5,0$, $p = 0,231$ bzw. $-1,5 \pm 5,6$, $p=0,558$) und nahm von MRT2 zu MRT3 ab ($-9,2 \pm 6,3$, $p<0,05$ bzw. $-10,1 \pm 4,4$, $p<0,01$), hauptsächlich aufgrund einer Abnahme des Mukopyozelen-Unterscores ($-3,4 \pm 2,1$, $p<0,001$ bzw. $-3,5 \pm 1,5$, $p<0,01$). Die Reduzierung des Mukopyozelen-Unterscores und des CRS-MRT-Summenscores im MRT3 war unabhängig vom vorherigen Therapieregime ($p = 0,275$ bis $> 0,999$).

Schlussfolgerungen: Die Nasennebenhöhlen-MRT zeigt Verbesserungen der CRS bei Kindern im Vorschul- und Schulalter mit CF, die mit einer Elx/Tez/Iva-Therapie beginnen. Unsere Daten belegen die Rolle der MRT für eine umfassende nicht-invasive Therapie und Krankheitsüberwachung von CRS bei Kindern mit CF.