



*Deutsche
Mukoviszidose
Tagung*

Abstract-Band

zur digitalen Tagung vom 19. – 20. November 2021

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

Inhaltsverzeichnis

Programm	3
Sponsoren	9
Plenen	10
Plenum 2	10
Plenum 3	10
Seminare	11
W1 und W2 One-Minute Wonder - Workshop zur Erstellung eines CF-spezifischen Posters	11
S3 „Was ist denn der Podomonas?“ Wie wir mit unseren jungen Patient*innen über Krankheit und Gesundheit sprechen können	11
S4 Ist alles Gold was glänzt? Einfluss neuer Therapiemöglichkeiten auf die Physiotherapie.....	12
S5 FGM Seminar – Erreger.....	12
S6 Triple-Therapie, Covid & Co. – Neue Ideen für die CF-Rehabilitation aus der Sicht der Ambulanzen und der Rehakliniken.	15
S7 Pflege meets Modulatoren – Was hat sich seit der Dreifachkombination verändert?	15
S8 Sport und CF: Modulatoren und Bewegungsförderung im Krankenhaus	15
S9 FGM-Seminar – Behandlung und Diagnostik.....	17
S11 Online-Sport und Bewegungs-Apps.....	19
S12 Interdisziplinäre Fallvorstellung	19
S13 Freie Vorträge	19
S15 Let's ACT - Interventionen der Akzeptanz- und Commitment-Therapie zur Förderung des psychischen Wohlbefindens bei CF-Patienten.....	23
Mittagssymposien	24
MS1 Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH Therapie der Mukoviszidose – früh beginnen und dranbleiben.....	24
MS2 Chiesi GmbH New normal of lung infection: Relevanz der inhalativen Antibiotika im Zeitalter der neuen Therapien	24
MS3 Pfizer Pharma GmbH Management von multiresistenten gramnegativen Erregern bei CF-Patienten - ein Ausblick.....	25
Posterwalk	25
Posterwalk Diagnostik	25
Posterwalk Grundlagenforschung.....	28
Posterwalk Mikrobiologie	29
Posterwalk Pathogenese.....	36
Posterwalk Physiotherapie	37
Posterwalk Psychosoziales.....	37
Posterwalk Therapie	38
Referierende/Moderierende/Posterausstellende	46
Ausstellung	53
Vorankündigung	54

Programm

Freitag, 19. November 2021

09:00-09:15

Begrüßung

Tagungsleitung

Mirjam Stahl (Berlin)
Barbara Kahl (Münster)

Bundsvorsitzender Mukoviszidose e.V.

Stephan Kruij (Bonn)

09:15-10:30

Plenum 1

P1 COVID-19 und CF – Wo stehen wir nach 1 ½ Jahren Pandemie?

Vorsitz: Susanne Nährig (München), Jochen Mainz (Brandenburg a. d. Havel)

Epidemiologische Betrachtung

Lutz Nährlich (Gießen)

Impfung

Leif Sander (Berlin)

CAR-CF Studie und Ausblick

Silke van Koningsbruggen-Rietschel (Köln)

11:00-12:30

Seminare / Workshops

S1 AGAM-Seminar

Moderation: Carsten Schwarz (Potsdam), Felix Ringshausen (Hannover)

Klinische Erfahrungen mit den neuen Modulatoren

Sivagurunathan Sutharsan (Essen)

CFTRm und Schwangerschaft

Annette Sauer-Heilborn (Hannover)

Abdomen Score bei CF

Jochen Mainz (Brandenburg/Havel)

Arthropathie Score bei CF

Carsten Schwarz (Potsdam)

S2 Interaktion von Lebensmitteln und Medikamenten sowie Auswirkungen der Modulatoren auf die Ernährungstherapie

(AK Ernährung)

Moderation: Bärbel Palm (Homburg)

Wechselwirkungen - Medikamente und Ernährung - nicht alles was schmeckt is(s)t auch gut!

Annette Simon (Gießen)

Sandra Barth (Gießen)

Auswirkungen der CFTR-Modulatoren auf die Ernährungstherapie

Annett Mattern (Heidelberg)

Der Einfluss der CFTR-Modulatoren auf die lipidlöslichen Vitamine

Olaf Sommerburg (Heidelberg)

S3 „Was ist denn der Podomonas?“ Wie wir mit unseren jungen Patient*innen über Krankheit und Gesundheit sprechen können

(AK Psychosoziales)

Impulsvortrag und Anleitung Gruppenarbeit

Christine Lehmann (Berlin)

Pia Schäfer (Nebel)

S4 Ist alles Gold was glänzt? Einfluss neuer Therapiemöglichkeiten auf die Physiotherapie

(AK Physiotherapie)

Vortrag

Thomas Hillmann (Essen)

CF Physiotherapie – ein Auslaufmodell?

Daniela Haltenberger (Rödermark)

W1 One-Minute Wonder – Workshop zur Erstellung eines CF-spezifischen Posters¹

(AK Pflege)

Moderation: Cornelia Meyer (Tübingen)

Anleitung des Workshops

Lars Krüger (Bad Oeynhausen)

12:30-14:30

Mittagspause

12:45-13:45

Mittagspausen-Symposien

MS1 Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH²

Therapie der Mukoviszidose – früh beginnen und dran bleiben

Moderation: Olaf Eickmeier (Frankfurt/Main)

Warum ist die frühe Therapie der CF entscheidend?

Marcus Mall (Berlin)

Gesagt ist nicht getan - Adhärenz von Menschen mit CF fördern

Johanna Gardecki (Frankfurt/Main)

MS2 Chiesi GmbH³

New normal of lung infection: Relevanz der inhalativen Antibiotika im Zeitalter der neuen Therapien

Moderation: Jochen Mainz (Brandenburg/Havel)

Real world evidence at a glance: Wirksamkeit und Stellenwert von inhalativem Levofloxacin im Versorgungsalltag

Carsten Schwarz (Potsdam)

Mikrobiologie, Sputum & Co: Stellenwert der inhalativen Antibiotika unter Modulatortherapie – neue Chancen und Auswirkungen auf die Diagnostik

Simon Gräber (Berlin)

14:30-16:00

Plenum 2

P2 Fake News: Wahr oder falsch & News of the Year

Vorsitz: Mirjam Stahl (Berlin), Olaf Sommerburg (Heidelberg)

Curcumin & Co

Petra Schling (Heidelberg)

Fettmengen bei Modulatoreinnahme

Martin Hug (Freiburg)

Kontrastmittel-Erkrankung nach MRT

Mark O. Wielpütz (Heidelberg)

News of the Year

Anna-Maria Dittrich (Hannover)

16:30-18:00

Seminare

S5 FGM-Seminar - Erreger

Moderation: Barbara Kahl (Münster)

Extrazelluläre Antigene und Virulenzfaktoren von *Pseudomonas aeruginosa*

Sandra Schwarz (Tübingen)

Beeinflussung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* durch das Atemwegmikrobiom

Alexander Dalpke (Dresden)

Interferon-Gamma-Release-Assay zur Diagnose einer *Mycobacterium abscessus*-Infektion bei Mukoviszidose

Mathis Steindor (Essen)

Molekulare Epidemiologie von *M. abscessus* bei Mukoviszidose-Patienten in Deutschland

Michael Hogardt (Frankfurt/Main)

***Scedosporium apiospermum* mit verminderter Voriconazol-Empfindlichkeit: Prävalenz, phänotypische Konsequenzen und Behandlungsoptionen**

Volker Rickerts (Berlin)

S6 Triple-Therapie, Covid & Co - Neue Ideen für die CF-Rehabilitation aus Sicht der Ambulanzen und der Rehakliniken

(AK Reha - Beteiligung weiterer therapeutischer Berufsgruppen am interdisziplinären Austausch ist gewünscht)

COVID-19

Christian Falkenberg (Nebel)

Joseph Rosenecker (Wangen)

Modulatoren-Therapie

Stephan Dewey (St. Peter-Ording)

Susanne Posselt (Villingen-Schwenningen)

S7 Pflege meets Modulatoren – Was hat sich seit der Dreifachkombination verändert?

(AK Pflege)

Moderation: Cornelia Meyer (Tübingen)

Dreifachkombination: ein aktueller Überblick

Simon Gräber (Berlin)

Pflegebeobachtungen in der Ambulanz

Cornelia Meyer (Tübingen)

Pflegebeobachtungen auf Station

Melanie Graff (Worms)

Pflegebeobachtungen in der Reha

Melanie Köller (Nebel)

Katja Schubert (St. Peter-Ording)

S8 Sport und CF: Modulatoren und Bewegungsförderung im Krankenhaus

(AK Sport)

Teil 1: Modulatoren und körperliche Aktivität

Hintergrund und Studienlage

Alexandra Hebestreit (Würzburg)

Helge Hebestreit (Würzburg)

Modulatoren aus Patientensicht

Stephan Kruip (Bonn)

Umfrageergebnis Patienten

Wolfgang Gruber (Stahnsdorf)

Teil 2: Bewegungsförderung im Krankenhaus

Florian Junge (Hannover)

Samstag, 20. November 2021

08:30-09:15 **Early Bird**

Frühstücks-Talk der Chiesi GmbH

Teamerfolg mit den Patient*innen - Aktive inhalative Antibiotikatherapie nachhaltig kommunizieren

Moderation: Jochen Mainz (Brandenburg/Havel)

Podium: Marlies Ziegler (München), Sebastian Fähndrich (Freiburg), Doris Dieninghoff (Köln), Johanna Gardecki (Frankfurt/Main)

09:30-11:00 **Seminare**

S9 FGM-Seminar – Behandlung und Diagnostik

Moderation: Mirjam Stahl (Berlin)

Können Makrophagen zur Bekämpfung chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen in der CF-Lunge eingesetzt werden?

Antje Munder (Hannover)

Allergische Reaktionen auf Medikamente - Umgang mit Antibiotika Allergien
Jobst Röhmel (Berlin)

KI basierte Klassifikation der Lungenperfusion bei CF - Erste Ergebnisse
Mark O. Wielpütz (Heidelberg)

Intrafamiliäre CFTR Biomarker Charakterisierung des Genotyps p.Phe508del/p.Arg117His bei Mutter und ihren monozygoten Zwillingstöchtern

Burkhard Tümmeler (Hannover)

Entwicklung und Charakterisierung von RNA-Polymerase- und Gyraseinhibitoren gegen *Mycobacterium abscessus*

Adrian Richter (Halle/Saale)

S10 Von Esserziehung bis Fütterungsstörung

(AK Ernährung)

Moderation: Bärbel Palm (Homburg)

Wie Kinder Essen erleben und erlernen

Edith Gätjen (Köln)

Das besondere Kind - Fütterstörung aus logopädischer Sicht
Dorothee Neller (Nebel)

S11 Online-Sport und Bewegungs-Apps

(AK Sport)

Teil 1: Online-Sportangebote

Funktionelles Training bei CF

Sabine Renner (A-Wien)

Online-Sport für CF

Corinna Moos-Thiele (Bonn)

Teil 2: Bewegungs-Apps

Digitale Medien in der Physiotherapie am Beispiel einer App

Stephanie Hentschel (München)

S12 Interdisziplinäre Fallvorstellung

Moderation: Hayung Schröder (St. Peter-Ording)

Fall 1 aus der Pflege

Melanie Graff (Worms)

Fall 2 aus der Physiotherapie

Daniela Haltenberger (Rödermark)

Fall 3 aus der ärztlichen Versorgung

Simone Friebe (Wangen)

11:30-13:00

Plenum 3

P3 Zukunft der CF-Behandlung

Vorsitz: Jutta Hammermann (Dresden), Barbara Kahl (Münster)

Mikrobiologie unter Modulatorenbehandlung

Michael Hogardt (Frankfurt/Main)

RNA-Therapieansatz

Suki Albers (Hamburg)

CFTR-Modulatoren: zu früh, zu spät, keine Option?

Simon Gräber (Berlin)

13:00-15:00

Mittagspause

13:15-14:15

Mittagspausen-Symposien

MS3 Pfizer Pharma GmbH⁴

Management von multiresistenten gramnegativen Erregern bei CF-Patienten - ein Ausblick

Multiresistente gramnegative Erreger bei CF-Patienten – Wie wirksam sind die neuen Antibiotika in vitro?

Barbara Kahl (Münster)

MRGN-Infektionen bei CF-Patienten: Besser verträgliche neue Antibiotika als Colistin

Johannes Bogner (München)

15:00-16:30

Seminare

S13 Freie Vorträge

Moderation: Olaf Eickmeier (Frankfurt/Main)

Proteomweite Analyse der Effekte bakteriell-viraler Koinfektionen auf Atemwegsepithelzellen bei Zystischer Fibrose

Adrian Endres (Frankfurt/Main)

Einfluss von Östradiol auf die Biofilmbildung von *Pseudomonas aeruginosa* CF-Isolaten

Mareike Müller (Siegen)

Messung der β -adrenergen Schweißsekretionsrate mittels Automated Bubble Sweat Test Diagnostics als hochsensitives Diagnostikverfahren bei CFTR-vermittelten Erkrankungen

Sophia Pallenberg (Hannover)

Veränderungen der körperlichen Belastbarkeit und von HNO-Symptomen bei Mukoviszidose-Patient*innen nach Start eines neuen CFTR-Modulators

Hannes Rapp (Ulm)

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und mindestens einem F508del-Allel: Zwischenergebnisse einer offenen Phase-3-Verlängerungsstudie

Felix Ratjen (CA-Toronto)

Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern mit CF, die heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation sind: Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie

Marcus Mall (Berlin)

S14 Streitgespräch zu physiotherapeutischen Versorgungsformen

(AK Physiotherapie)

Moderation: Tanja Ney (Köln)

Diskussionsteilnehmende:

Christina Krämer (Münster)

Birgit Dittmar (Nebel)

Birgit Borges-Lüke (Hannover)

S15 Let's ACT - Interventionen der Akzeptanz- und Commitment-Therapie zur Förderung des psychischen Wohlbefindens bei CF-Patienten

(AK Psychosoziales)

Susanne Lehner (Koblenz)

W2 One-Minute Wonder – Workshop zur Erstellung eines CF-spezifischen Posters¹

(AK Pflege)

Moderation: Cornelia Meyer (Tübingen)

Anleitung des Workshops

Lars Krüger (Bad Oeynhausen)

16:45-17:15

Wrap Up & Verabschiedung

Tagungsleitung

Mirjam Stahl (Berlin)

Barbara Kahl (Münster)

Bundvorsitzender Mukoviszidose e.V.

Stephan Kruij (Bonn)

Legende

¹ Der Workshop ist teilnahmebeschränkt und wird zwei Mal auf der DMT angeboten. Bitte melden Sie sich bei Interesse nur für einen der beiden Workshops an. Die Zuordnung erfolgt nach Reihenfolge der eingegangenen Anmeldungen, es wird eine Warteliste geführt.

² Die Veranstaltung ist zugangsbeschränkt. Hinweis der ausrichtenden Firma zur Zugangsbeschränkung: *Die Veranstaltung richtet sich, da Vertex-produktspezifische Inhalte, die dem Heilmittelwerbegesetz unterliegen, präsentiert werden, inhaltlich ausschließlich an Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker.*

³ Die Veranstaltung ist zugangsbeschränkt, die Teilnahme ist aufgrund der Vorgaben der ausrichtenden Firma nur für Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker gestattet.

⁴ Die Veranstaltung ist zugangsbeschränkt. Hinweis der ausrichtenden Firma zur Zugangsbeschränkung: *Die Teilnahme an diesem Symposium ist aufgrund des Heilmittelwerbegesetzes ausschließlich für Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker gestattet.*

Sponsoren

Für die freundliche Unterstützung unseres Online-Angebots danken wir



Sponsoring

Chiesi GmbH: Sponsoring Basispaket: 7.500 Euro, Zusatzpaket Unternehmenspräsentation klein: 3.000 Euro, Zusatzpaket Kommunikation groß inkl. Symposium: 7.500 Euro, Zusatzpaket Earlybird Frühstücks-Talk: 1.500 Euro, 2. Posterpreis: 2. Platz: 500 Euro; InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH: 3. Posterpreis 3. Platz: 250 Euro; Nordmark Pharma GmbH: 1. Posterpreis 1. Platz: 750 Euro; Pfizer Pharma GmbH: Sponsoring Basispaket: 7.500 Euro, Zusatzpaket Kommunikation groß inkl. Symposium: 7.500 Euro; Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH: Sponsoring Basispaket: 7.500 Euro, Zusatzpaket Unternehmenspräsentation groß: 6.000 Euro, Individueller Ausstellungsstand: 1.500 Euro, Zusatzpaket Kommunikation groß inkl. Symposium: 7.500 Euro (Stand November 2021)

Hinweis: Unsere Partner nehmen keinerlei Einfluss auf Inhalte und Methoden der Vorträge und Workshops. Alle angegebenen Preise verstehen sich zzgl. MwSt.

Plenen

Plenum 2

Curcumin & Co – natürlich – sicher – wirksam?

P. Schling

Curcumin, der bittere gelbe Farbstoff aus den Wurzeln der Kurkuma, kann die Leitfähigkeit mutierter CFTR-Kanäle beeinflussen. Das ist richtig. Curcumin kann aber leider Patienten mit Mukoviszidose nicht helfen, die solche mutierten CFTR-Kanäle geerbt haben. Extrakte aus Esskastanienblättern können multiresistente Keime (*Staphylococcus aureus*) daran hindern, Toxine zu produzieren. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, dass diese Esskastanienextrakte Patienten helfen können, die diese Keime in der Lunge haben.

Warum nicht?

„Sekundäre Pflanzenstoffe“, wie die aus der Kurkuma oder den Esskastanienblättern, sind die Antwort der Pflanzen auf die ständige Bedrohung durch Fraßfeinde. Sie sind also giftig. Und weil die Pflanzen von allen Seiten bedroht werden, von Viren, Bakterien, Pilzen, Insekten und Wirbeltieren wie uns Menschen, müssen die Abwehrstoffe recht unspezifisch gegen alle giftig sein. So ist es nicht verwunderlich, dass Curcuma nachweislich wirksam ist gegen Viren, Bakterien, Pilze, Würmer, Immunzellen, Krebszellen, aber auch gegen gesunde Zellen des Menschen.

Es gibt daher zwei Haupt-Hindernisse für eine erfolgreiche Suche nach natürlichen Arzneistoffen aus Pflanzen: Zum Ersten haben wir Pflanzenfresser uns in den vielen Millionen Jahren der Koevolution mit den Giften der Pflanzen arrangiert und eine Gegenabwehr entwickelt. Wir können die Gifte riechen und schmecken, nehmen sie aus der Nahrung kaum auf und entgiften die letzten Reste schnell und effizient in der Leber. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer geringen Bioverfügbarkeit. Mit anderen Worten: Das Molekül kommt am Wirkungsort nicht an. Zum Glück, denn zum Zweiten sind die Effekte eben unspezifisch. Die Curcumin Moleküle wissen ja nicht, dass sie z. B. nur die Leitungsfähigkeit von Chlorid-Kanälen verbessern sollen. So stört Curcumin auch das Mikrobiom im Darm, schädigt die Leber und andere gesunde Zellen gleich mit.

Woran aber erkenne ich, welches Molekül aus einer Pflanze gegen eine bestimmte Krankheit wirken könnte, z. B. gegen Mukoviszidose? Die kurze Antwort ist: Wenn es den Sprung zu einem zugelassenen, am besten noch verschreibungspflichtigen Medikament geschafft hat. Moleküle wie Curcumin können aber unser Leben interessanter machen, z. B. als gelbe Farbe im Curry (Curcumin) oder in frischer Kurkuma-Wurzel als Gewürz. Eine Heilwirkung können wir von Pflanzen jedoch nicht verlangen, das liegt nicht in ihrer Natur.

Plenum 3

CF-Mikrobiologie und Atemwegsinfektionen unter CFTR-Modulatortherapie

M. Hogardt

Die Modulatortherapie hat den klinischen Verlauf der Mukoviszidose (CF) signifikant verbessert, was zu einer weiteren deutlichen Steigerung in der Lebenserwartung bei CF-Patienten führen dürfte. CFTR-Modulatoren sind jedoch nicht in der Lage, den Gendefekt zu korrigieren und die Krankheit zu heilen. Sie kommen derzeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Erkrankungsverlauf und daher bei unterschiedlich ausgeprägter struktureller Lungenveränderung zum Einsatz und stehen aktuell nicht zur Therapie aller Mutationstypen zur Verfügung, was zu einer zunehmenden Heterogenität in der CF-Patientenpopulation beitragen wird. Die kausale Therapie mit CFTR-Modulatoren hat deutliche Auswirkungen auf die Physiologie der betroffenen Organsysteme, vor allem der Atemwege, und damit die pulmonale Inflammation und absehbar auch auf die Epidemiologie der Atemwegsinfektionserreger bei CF. Die mikrobielle Infektion der Atemwege, mit bekannten Erregern wie *P. aeruginosa* und *S. aureus*, bzw. ‚emerging pathogens‘ wie z.B. *A. fumigatus* oder der nicht-tuberkulösen Mykobakterien dürfte trotz z.T. bereits abnehmender Prävalenzen ein bedeutendes

klinisches Problem bleiben. In diesem Zusammenhang spielt das bessere Verständnis der physiologischen Veränderungen in den Atemwegen, der Veränderungen des pulmonalen Erregerspektrums, des Mikrobioms der Atemwege, aber auch des Darmes im Gefolge einer Modulatortherapie eine wesentliche Rolle. Wie sich die neu verfügbaren Therapien mit CFTR-Modulatoren auswirken wird sich wahrscheinlich erst langfristig beurteilen lassen. Der Vortrag soll einen Überblick über den Stand des Wissens hinsichtlich der Änderungen in der CF-Mikrobiologie im Lichte der effektiven Modulatortherapie bei CF geben.

Kleine RNAs als neuer Therapieansatz für Mukoviszidose-Patienten mit Nonsense-Mutationen

S. Albers

Die Einführung verschiedener CFTR-Modulatoren in der Mukoviszidose-Therapie ermöglicht die Behandlung einer immer größeren Gruppe von CF-Betroffenen. Ca. 10 % der CF-Betroffenen sind jedoch Träger von Nonsense-Mutationen, für die es bisher an geeigneten Therapieansätzen mangelt. Nonsense-Mutationen führen zu einem frühzeitigen Auftreten von Stopcodons innerhalb der messenger mRNA (mRNA). Es kommt zum Abbruch der Proteinsynthese, sodass kein funktionelles CFTR gebildet wird. Mit maßgeschneidertem Sequenzdesign haben wir kleine RNAs in effiziente Suppressor-RNAs umgewandelt, sodass sie Stopcodons lesen und es somit anstelle des Abbruchs der Proteinsynthese zu einem Einbau einer Aminosäure an der Position der Nonsense-Mutation kommt. Die designten Nonsense-Suppressor-RNAs zeichnen sich durch gute physiologische Effizienz und Kompatibilität aus, d .h. eine sehr hohe Readthrough-Effektivität und geringe Toxizität. Diese RNA-basierte Strategie stellt eine mögliche neue Route für die Behandlung von Mukoviszidose-Patienten mit Nonsense-Mutationen dar.

Seminare

W1 und W2 One-Minute Wonder - Workshop zur Erstellung eines CF-spezifischen Posters

L. Krüger, P. Schäfer

One Minute Wonder (OMW) sind kompakte Lernposter, welche an Orten aushängen, an denen im regulären Arbeitsalltag Wartezeiten entstehen. Der Inhalt eines OMW soll innerhalb einer Minute von der lesenden Person erfasst werden.

In diesem Workshop werden den Teilnehmenden kurz die Hintergründe zum Thema OMW sowie erste Evaluationsergebnisse kompakt präsentiert. Darüber hinaus werden in Kleingruppen unter Begleitung eigene OMW erstellt und anschließend präsentiert.

S3 „Was ist denn der Podomonas?“ Wie wir mit unseren jungen Patient*innen über Krankheit und Gesundheit sprechen können

C. Lehmann

In einem Workshop mit max. 30 Teilnehmer*innen möchten wir unter entwicklungspsychologischen Aspekten beleuchten, welche Strategien im Gespräch mit Kindern im frühen Schulalter helfen können, ihre besondere gesundheitliche Situation und die nötigen Therapiemaßnahmen zu verstehen.

Gezielte Fragen sollen in Kleingruppen erarbeitet und die Ergebnisse ins Plenum zurückgebracht werden so dass wir alle von den Erfahrungen und Erkenntnissen profitieren können. Um die Ideen und Lösungen im jeweiligen Berufsalltag umzusetzen, werfen wir abschließend einen Blick auf hinderliche und fördernde Bedingungen im Team sowie bei Eltern und Familie.

S4 Ist alles Gold was glänzt? Einfluss neuer Therapiemöglichkeiten auf die Physiotherapie

CF-Physiotherapie ein Auslaufmodell?

D. Haltenberg

Für viele Patient*innen mit CF hat die CFTR-Modulatortherapie deutliche, positive Auswirkungen. Wir sprechen von einem Meilenstein in der CF-Therapie.

Messbar ist dies an Befundparametern wie Schweißtest, Lungenfunktion, Sauerstoffsättigung, Belastbarkeit und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit.

Im physiotherapeutischen Assessment sind ebenfalls z. T. deutliche Veränderungen sichtbar und messbar. Die Veränderungen betreffen Sekretmanagement, Hustenclearance, Haltungsbefund, muskulärer Befund Thoraxmobilität, Atembefund und Hilfsmittelbedarf.

Veränderung bedeutet nicht, dass plötzlich kein Behandlungsbedarf mehr besteht. Es verpflichtet jedoch die Physiotherapeut*innen, das bestehende, bisherige Therapieregime zu überprüfen und dem neuen Befund anzupassen. Wenn möglich gilt es die Therapiezeit zu reduzieren, aber notwendige Behandlungsmaßnahmen aufrechtzuerhalten. Es bedeutet auch, genau das mit den Patient*innen zu kommunizieren, damit sie eigenverantwortlich Entscheidungen zu ihren Therapiemaßnahmen treffen können.

Im Rahmen der Begeisterung über positive Effekte auf den Gesundheitszustand der Patient*innen, ist es wichtig die veränderten Befunde detailliert zu betrachten und ein angepasstes Therapieangebot zu erstellen. Bestenfalls sollten dann Effektivität und Effizienz überprüft werden.

CF-Physiotherapie wie immer schon? Ein klares Nein! Das ist die Herausforderung in der physiotherapeutischen CF-Versorgung.

S5 FGM Seminar – Erreger

Beeinflussung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* durch das Atemwegmikrobiom

A. Dalpke, A. Tony-Odigie, L. Wilke, S. Boutin, B. Yi

Hintergrund: Chronische Atemwegsinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* tragen zur Mortalität von Patienten mit Mukoviszidose bei. Studien haben gezeigt, dass die vermehrte Anwesenheit von kommensalen Bakterien des Oropharynx im Sputum von Patienten mit Mukoviszidose mit einer besseren Lungenfunktion korrelierten. Daraus abgeleitet wird die Hypothese, dass kommensale Bakterien protektive Effekte gegen pathogene Erreger oder Entzündung haben könnten. Wir haben deshalb eine Studie durchgeführt, in der kommensale Bakterien aus den Atemwegen von Patienten, die nicht mit *P. aeruginosa* infiziert waren, isoliert und auf die Beeinflussung von *P. aeruginosa* getestet wurden.

Methoden: Durch Kombination genomischer und kultureller Methoden wurden kommensale Bakterien aus Sputum und Rachenabstrichen isoliert und angezüchtet. In einer 40-stündigen Kokultur wurden diese auf die direkte Beeinflussung des Wachstums von *P. aeruginosa* getestet. Außerdem wurde geprüft, ob kommensale Bakterien die Entzündungsreaktion bei Koinfektion mit *P. aeruginosa* modulieren. Dazu wurden Versuche in der epithelialen Zelllinie BEAS2B durchgeführt, außerdem wurden Precision Cut Lung Slices (PCLS) als ex vivo Modell genutzt.

Ergebnisse: Circa 150 kommensale Bakterienstämme wurden aus den Proben der Patienten mit Mukoviszidose isoliert, darunter die Gattungen Streptococcus, Neisseria, Actinomyces, Corynebacterium, Dermabacter und andere. In den Kokultur-Experimenten zeigten 20 kommensale Bakterien stark inhibitorische Eigenschaften auf das Wachstum von *P. aeruginosa*. Vorläufige Ergebnisse zeigen an, dass dies auf einer synergistischen Wirkung von niedrigem pH und der Produktion von kurzkettigen Fettsäuren beruhen. *P. aeruginosa*/Kommensale Koinfektionen in Atemwegsepithelzellen zeigten weiterhin, dass einige der Stämme, speziell aus der Gattung Streptococcus, die durch *P. aeruginosa* ausgelöste Entzündungsreaktion deutlich reduzierten. Diese Befunde konnten im Modell der PCLS bestätigt werden: verschiedene Entzündungsparameter waren auf mRNA und Protein-Ebene reduziert. Transkriptom

Analysen zeigten, dass die Koinfektionen vielfältige Signalwege beeinflussten, darunter solche, von denen eine Mitwirkung bei der Entzündungsreaktion in den Atemwegen von Patienten mit Mukoviszidose beschrieben ist.

Schlussfolgerungen: Mithilfe dieser Screening Studie konnten kommensale Bakterien identifiziert werden, die das Wachstum und die Entzündungsreaktion durch *P. aeruginosa* inhibieren können.

Spezies-spezifischer Interferon-Gamma-Release-Assay zur Diagnose einer Infektion mit *Mycobacterium abscessus*

M. Steindor, F. Stehling, M. Olivier, J. Kehrmann, M. Diricks, F. P. Maurer, P. A. Horn, S. Straßburg, M. Welsner, S. Sutharsan, M.L indemann

Eine Infektion durch Mitglieder des *Mycobacterium abscessus*-Komplexes (MABC) hat verheerende Auswirkungen auf den Verlauf von Mukoviszidose- (CF) und nicht-CF-Lungenerkrankungen. Die Diagnose einer MABC-assoziierten Lungenerkrankung stellt vor allem aufgrund von Defiziten aktueller diagnostischer Ansätze eine große Herausforderung dar, insbesondere bei CF. In dieser Studie zielten wir darauf ab, einen MABC-spezifischen Interferon- γ -Release-Assay zu etablieren, um die Diagnose einer MABC-Infektion durch den Nachweis einer spezifischen Immunantwort des Wirtes im Sinne Antigen-spezifischer T-Zellen zu verbessern. Vier spezies-spezifische Proteine von MABC wurden in einem *Escherichia coli*-Expressionssystem überexprimiert. Die aufgereinigten Proteine wurden verwendet, um mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) von Studienteilnehmern in einem ELI-Spot-Assay zu stimulieren. Die Interferon- γ -Antwort von 12 Probanden mit gesicherter Diagnose einer MABC-Infektion (10 CF und zwei non-CF) wurde mit 35 Kontrollen (22 CF und 13 non-CF) verglichen. Die Kontrollen verteilten sich auf drei Gruppen: 17 CF-Patienten ohne Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM), neun Patienten mit nicht-MABC-NTM-Infektion und neun Patienten mit Tuberkulose. Die in-vitro-Reaktionen in der MABC-Gruppe waren stärker als in den Kontrollgruppen, insbesondere für das Protein MAB_0405c (39 vs. 4 Spots pro 300.000 PBMC, $p = 0,004$; Daten stellen Mittelwerte dar) bei allen Patienten und auch in der Subgruppe der CF-Patienten (39 Spots vs. 1 Spot, $p = 0,003$). Eine Anzahl von mindestens 20 Spots war dabei ein hochprädictiver Hinweis auf eine MABC-Infektion (alle Patienten: AUC 0,773, Sensitivität 58 % und Spezifität 94 %; CF-Patienten: AUC 0,818, Sensitivität 60 % und Spezifität 100 %). Zusammenfassend haben wir MAB_0405c als Protein identifiziert, das eine MABC-spezifische Interferon- γ -Sekretion stimulieren und so zur Diagnose einer MABC-Infektion bei betroffenen Patienten beitragen kann.

Molekulare Epidemiologie von *M. abscessus* bei Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland

M. Hogardt, N. Wetzstein, M. Diricks, T. A. Kohl, T. A. Wichelhaus, S. Andres, L. Pawlowski, C. Schwarz, A. Lewin, J. Kehrmann, B. C. Kahl, C. Hügel, O. Eickmeier, C. Smaczny, A. Schmidt, L. Nährlich, S.Hafkemeyer, F. P. Maurer, S. Nieman

In den letzten Jahren ist international eine Zunahme nicht-tuberkulöser Mykobakterien (NTM), insbesondere von *Mycobacterium abscessus*, bei Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) zu beobachten. *M. abscessus* kann zu schweren pulmonalen Infektionen und einer signifikanten Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF führen. Trotz einer aggressiven Antibiotiktherapie gelingt eine Eradikation des Erregers nur selten und es resultiert eine chronische Infektion der CF-Lunge. Daher kommt der Prävention einer Infektion eine besondere Bedeutung zu, wofür das Verständnis der Populationsstruktur des Erregers und der Übertragungswege essentiell ist. Bei *M. abscessus* handelt es sich um einen typischen, ubiquitär vorkommenden Umweltkeim, der v. a. in Wasser und im Erdboden nachweisbar ist. Bisher nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob die Infektion bei CF-Patienten ausschließlich von einem Umweltreservoir ausgeht und/oder auch durch eine Mensch-zu-Mensch Übertragung, z. B. im Rahmen von Krankenhausaufenthalten oder CF-Ambulanzbesuchen, zustande kommt. Ziel ist die molekulare Epidemiologie von *M. abscessus* bei CF-

Patienten in Deutschland genauer zu untersuchen, da hierzu bisher keine umfangreichen Daten vorliegen, und die Ergebnisse in einen internationalen Kontext einzuordnen. Hierzu wurde eine Gesamtgenomsequenzierung von ca. 150 frühen und sequentiellen *M. abscessus*-Isolaten von bisher 120 Patienten aus 14 deutschen CF-Zentren durchgeführt. Mit Hilfe der MTBseq-Pipeline wurden die Sequenzdaten im Vergleich zu einer Auswahl international verbreiteter dominanter Klone von *M. abscessus* analysiert. Darüber hinaus wurden genetische Marker für die Makrolid- und Aminoglykosid-Resistenz (Gene für erm(41), rrl und rrs) bewertet. Im Rahmen der bisherigen Auswertung konnten wir Vertreter aller zirkulierenden globalen klonalen Komplexe (Absc. 1, Absc.2 und Mass. 1) in unserer Studienkohorte identifizieren. Intrapersonelle Isolate zeigten einen höheren Verwandtschaftsgrad als interpersonelle Isolate, was gegen eine Verbreitung von Mensch zu Mensch als relevanten Übertragungsweg spricht. Die bisherige Kontakt- und Netzwerkanalyse einer Untergruppe von 4 zentrumsspezifischen deutschen CF-Clustern ergab ebenfalls keinen Anhalt für eine nosokomiale Transmission. Schlussfolgerung: das Vorkommen genetisch eng verwandter Isolate von *M. abscessus* bei CF-Patienten sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden.

***Scedosporium apiospermum* mit verminderter Voriconazol-Empfindlichkeit: Prävalenz, phänotypische Konsequenzen und Behandlungsoptionen**

V. Rickerts, A. Krumbein, J. Gerkrath, E. Linke

Hintergrund: *Scedosporium apiospermum* (Sa) sind die zweithäufigsten Schimmelpilze die aus Atemwegssekreten von Patienten mit cystischer Fibrose (CF) angezüchtet werden. Über invasive Infektionen wurde insbesondere nach Lungentransplantation berichtet. Mit Voriconazol (V) steht ein gut wirksames Medikament zur antimikrobiellen Therapie zur Verfügung. Über Isolate mit verminderter Azolempfindlichkeit bei Veränderungen des Azol-Zielgens (cyp51) wurde berichtet. Wir untersuchen die Häufigkeit von Isolaten mit verminderter Wirksamkeit sowie damit assoziierte phänotypische Merkmale und die Empfindlichkeit neuerer Antimykotika.

Methoden: Alle Sa die zwischen 2017 und 2020 an das Konsiliarlabor für Kryptokokkose und seltene Systemmykosen gesendet wurden, wurden durch Sequenzierung der ITS Region und des TEF Gen re-identifiziert. Eine in vitro Resistenztestung für Standardantimykotika inklusive Voriconazol und dem neuen Wirkstoff Manogepix wurde mit Mikrodilution (CLSI M38) durchgeführt. Phänotypische Charakteristika (Wachstum bei unterschiedlichen Temperaturen, pH, H₂O₂, NO-Konzentrationen, Sporulation, Virulenz im Galleria mellonella Infektionsmodell) serieller Sputumisolat einer CF Patientin mit chronischer Kolonisation eines Sa-Genotyps mit unterschiedlichen Voriconazol Empfindlichkeit wurden untersucht.

Ergebnisse: Die Identifizierung aufgrund ITS- und TEF war eindeutig (eine Art >99 % Similarität) in 82/83 Sa-Isolaten. Minimale Hemmstoffkonzentrationen (MHKs) die 90 % der Stämme hemmten lagen für Amphotericin B >16, Anidulafungin=4, Posaconazol=4, Voriconazol=2 und Manogepix=0.06 (jeweils µg/ml). Ein Isolat zeigte eine Voriconazol MHK >16 µg/ml. Von den seriellen Isolaten zeigten die mit erhöhter Voriconazol MHK (4µg/ml) und G465S Mutation im cyp51 Gen langsames Wachstum und vermehrte Sporulation ohne signifikante Änderung der Virulenz.

Folgerungen: Isolate mit eingeschränkter Empfindlichkeit gegen Voriconazol sind selten. Ihr Nachweis mit Kultur könnte durch langsames Wachstum erschwert sein. Manogepix zeigte sich als sehr aktiv gegen alle getesteten Isolate. Weitere genetische Untersuchungen folgen um die Evidenz zu generieren ob der cyp51 Genpolymorphismus Ursache verminderter Voriconazol Empfindlichkeit ist, was eine molekulare Diagnostik ermöglichen würde.

S6 Triple-Therapie, Covid & Co. – Neue Ideen für die CF-Rehabilitation aus der Sicht der Ambulanzen und der Rehakliniken.

S. Posselt

In den letzten 2 Jahren hat sich Entscheidendes verändert! Zum einen hat die Pandemie unser aller Leben auf den Kopf gestellt. Dies hatte und hat auch erhebliche Folgen für die CF-Versorgung. Neben veränderten Abläufen im Ambulanzbereich sind Auswirkungen auf ambulante Physiotherapie und Sporttherapie deutlich geworden, aber auch psychologische Aspekte sind zu nennen. Dies sehen wir unter anderem an den formulierten Rehabilitationsaufträgen und -zielen. Zum anderen musste sich auch die Rehabilitation selber Hygienevorgaben und unterschiedlichen Einschränkungen anpassen und es kam zu Veränderungen.

Zugleich hat sich mit der Tripeltherapie spätestens ab Sommer 2020 Entscheidendes im Leben einer steigenden Zahl von Patienten verändert. Dies bringt unterschiedliche Themen, Ansprüche aber auch Probleme mit sich. Es geht darum medizinisch, ernährungs-, physio- und sporttherapeutisch auszuloten was an Therapie in welcher Form individuell notwendig ist und die Patienten psychologisch gut durch diese Umbruchszeit zu begleiten. Hieraus ergeben sich auch für die Rehabilitation neue Herausforderungen.

Manchmal ist nicht sicher zu trennen, was ist Folge der Pandemie und was Ergebnis der mutationspezifischen Therapie.

Gerne möchten wir im interdisziplinären Austausch mit Behandlern aus allen Bereichen der CF-Versorgung diese beiden Aspekte in allen Facetten betrachten, um die CF-Rehabilitation den veränderten Umständen und Anforderungen bestmöglich anzupassen.

S7 Pflege meets Modulatoren – Was hat sich seit der Dreifachkombination verändert?

Pflegebeobachtungen im ambulanten / stationären Bereich und in der Rehabilitation

C. Meyer, S. Gräber, M. Graff, M. Köller, K. Schubert

Seit dem 21. August 2020 ist die Dreifachkombination in Europa zugelassen. Was hat sich getan in dieser Zeit? Welche Wirkungen und Nebenwirkungen konnten beobachtet werden? Wie gehen die Betroffenen mit der neuen Option um? Wie ist das Vorgehen bei besonderen Fällen (Schwangere, Leber-Transplantierte, Psychosen, Non-Adhärenz ...)? Wie gehen die Betroffenen mit der unterschiedlichen Wirkung um – „nur“ Stabilisierung – Lufu Steigerung um 50 %?

Was bringt die Zukunft? Wann kommt die Zulassung für Kinder unter 12 Jahren? Unter 6 Jahren? Langzeitwirkung und Langzeitnebenwirkung?

Welche Beobachtungen konnten wir im ambulanten, stationären Setting machen? Was hat sich verändert? Wie ist mittlerweile der Ablauf der Sprechstunde? Welche Patienten kommen stationär? Wie gestaltet sich die Reha?

In dem Seminar versuchen wir Fragen zu beantworten und es werden sicher auch wieder neue Fragen aufkommen. Wir freuen uns auf einen regen Austausch.

S8 Sport und CF: Modulatoren und Bewegungsförderung im Krankenhaus

Sport und CF: Modulatortherapie

A. Hebestreit, H. Hebestreit, W. Gruber

In den letzten Jahren wurden mehrere CFTR-Modulatoren zugelassen, so dass inzwischen viele Mukoviszidose (CF)-Betroffene damit therapiert werden können. Im Seminar soll die aktuelle Datenlage zu Sport unter Modulatortherapie vorgestellt werden. Die möglichen Probleme, die beim Training unter einer Modulatortherapie auftreten können sowie die Erfahrungen von Betroffenen zum Sport unter Modulatortherapie sollen beleuchtet werden.

Unter Modulatortherapie verbessern sich in der Regel Gewicht und Lungenfunktion, eine Steigerung der körperlichen Aktivität ist möglich. Die Ergebnisse der Wirkung der CFTR-Modulator-Therapie auf die Leistungsfähigkeit sind uneinheitlich: So konnte in einer Studie

mit Ivacaftor (Edgeworth et al., Clin Sci 2017) zwar bei 20 Teilnehmern kein signifikanter Effekt des Medikaments auf die maximale Sauerstoffaufnahme als Maß für die Ausdauerleistungsfähigkeit nachgewiesen werden, die körperliche Aktivität der Patienten nahm jedoch zu. In kleinen Fallserien wurde jedoch z. T. auch eine signifikante Zunahme der Leistungsfähigkeit unter Ivacaftor beschrieben. Wilson et al. (J Cyst Fibros 2020) konnten in einer placebokontrollierten Studie mit insgesamt 70 Patienten keine positiven Effekte einer Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie auf die Leistungsfähigkeit der behandelten Patienten im Vergleich zu der Placebogruppe sehen. Zu der weitaus wirksameren CFTR-Dreifachtherapie Kaftrio und Kalydeco (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor) existieren bisher keine publizierten Studien.

Beim Beginn einer Modulatortherapie, besonders bei der Dreifachtherapie Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor (Kaftrio) wurde bei einigen Patienten ein starker Anstieg der Creatinkinase im Blut beobachtet, insbesondere wenn die körperliche Aktivität bei Beginn der Modulatortherapie sehr schnell gesteigert wurde. Daher hat die „uralte“ und generell gültige Empfehlung, die körperliche Aktivität langsam und kontinuierlich zu steigern, hier eine besondere Bedeutung. Das Trainingspensum (Faustregel: Steigerung von Umfang oder Intensität nicht mehr als 10 % pro Woche) sollte mit dem betreuenden Arzt abgesprochen werden und die erforderlichen Blutkontrollen durchgeführt werden. Bei auffälligen Blutwerten ist ggf. auch eine Sportpause erforderlich.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Effekte der CFTR-Modulatoren auf die körperliche Aktivität aufgrund eines Mangels an wissenschaftlichen Studien noch nicht bewertet werden kann.

Bewegungsförderung im Krankenhaus

F. Junge

Während des stationären Aufenthalts ist der Patient je nach Schweregrad der Erkrankung hinsichtlich seiner Bewegungsmöglichkeiten mehr oder weniger stark eingeschränkt. Deshalb ist es wichtig, dem Patienten ein individuelles Angebot mit passenden Übungen und angepassten Umfängen und Intensitäten anzubieten. Mit erhöhtem Grad an Immobilität steigen das Risiko einer Muskelatrophie und die Gefahr von medizinischen Komplikationen (z. B. Thrombose, Lungenentzündung, Wundliegen). Bei Kindern ist eine Bewegungsförderung zusätzlich für die kognitive, motorische, soziale sowie emotionale Entwicklung wichtig. Außerdem kann durch regelmäßige Sport-Einheiten der Alltag während des stationären Aufenthalts abwechslungsreicher und besser strukturiert werden. Während der Betreuungszeit sollten relevante Themen, wie z. B. Besonderheiten bei der Diagnose Diabetes, besprochen und ein langfristiger Bewegungsplan für die Zukunft erarbeitet werden. Die Bewegungsförderung kann einen motivierenden Effekt bezüglich der Implementierung von körperlicher Aktivität im zukünftigen Alltag haben.

Bei der praktischen Umsetzung der Bewegungsförderung ist Kreativität gefragt, um auf entsprechende Einschränkungen adäquat zu reagieren. Die geplanten Aktivitäten sollten mit den behandelnden Ärzten abgestimmt werden. Es sollte täglich ein Angebot stattfinden welches je nach Trainingszustand zwischen 15min bis 40min andauert. Mit bettlägerigen Patienten (z. B. nach Transplantation) können Bein- und evtl. Bauchübungen sowie kleine Armübungen ausgeführt werden, kürzere Trainingszeiten können durch eine zweite Tageseinheit kompensiert werden. Liegt keimbedingt eine Zimmerisolation vor, können Kraft-, Ausdauer- und Koordinationsübungen mit dem eigenen Körpergewicht durchgeführt werden. Geeignete Hilfsmittel, Desinfektion hinterher nicht vergessen, sind z. B. eine Gymnastikmatte oder eine Thera-Band. Für Ausdauertraining kann ein Fahrradergometer im Zimmer aufgestellt werden. Auch bei intravenösen Antibiotikatherapien ist körperliches Training durchführbar. Es sollte jedoch auf Arm-Übungen (Zugang) mit starken Druck- und Zugwirkungen verzichtet werden. Die Rumpf-, Beuge- und Beinmuskulatur kann normal trainiert werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte das Bewegungsprogramm, im Sinne der Motivation, spielerisch gestaltet werden, z. B. in Verbindung einer Geschichte. Auch bietet sich ein Ortswechsel an, um dem eventuell angstbeladenen Stationsalltag zu entfliehen.

S9 FGM-Seminar – Behandlung und Diagnostik

Können Makrophagen zur Bekämpfung chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen in der CF-Lunge eingesetzt werden?

A. Munder, C. Rodriguez-González, S. Hedtfled, S. Tamm, D. Tschritter, M. Nietert, N. Lachmann

Die mangelnde Ansäuerung von Lysosomen in Makrophagen wird als Ursache für eine eingeschränkte Abwehr bakterieller Pathogene und dem damit einhergehenden chronischen Entzündungsgeschehen in der Lunge von CF-Patienten angenommen. Unsere Untersuchungen haben zum Ziel, aus humanen iPSC-Zellen (homozygot für Phe508del) abgeleitete Makrophagen, im Vergleich zu genetisch korrigierten Zellen desselben Klons und gesunden Wildtypzellen, funktionell zu untersuchen.

Der gramnegative, nosokomiale Erreger *Pseudomonas aeruginosa* ist häufig entscheidend für Krankheitsverlauf und Prognose bei CF-Patienten und ruft auch in anderen immunsupprimierten oder chronisch kranken Patienten schwere Infektionen der unteren Atemwege hervor. Bedingt durch eine zunehmende Anzahl multiresistenter Stämme, ist es daher von zentraler Bedeutung, für diese Patienten nach neuen Therapieansätzen zu suchen.

Es wurden detaillierte Studien zu Phagozytose und intrazellulärem Killing von *P. aeruginosa* mit iPSC-Makrophagen durchgeführt, die Anzahl und Ansäuerung von Lysosomen mittels konfokalem Life-cell-Imaging bestimmt und anhand einer softwarebasierten Auswertemethode erfasst. Unsere Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen CF-, korrigierten CF- und Wildtyp-iPSC-Makrophagen und bestätigten damit die Hypothese einer beeinträchtigten Funktion der CF-Makrophagen.

Basierend auf diesen Ergebnissen verfolgen wir einen Ansatz zur Entwicklung einer neuartigen zellbasierten Behandlung von *P. aeruginosa*-Lungeninfektionen bei CF, die pulmonale Transplantation von Makrophagen (PMT). Makrophagen der Lunge stellen die erste Verteidigungslinie gegen Atemwegsinfektionen dar und sind bei CF-Patienten durch die eingeschränkte Phagozytose beeinträchtigt. Wir untersuchen die Transplantation gesunder funktionsfähiger Wildtyp (WT)-Makrophagen zur Behandlung und Vorbeugung von Lungeninfektionen.

Es wurden Makrophagen aus dem Knochenmark von WT-Mäusen generiert und diese intratracheal in die Lungen von CF-Mäusen gegeben. Später wurden diese Mäuse mit *P. aeruginosa* infiziert. Im Verlauf der Infektion erholten sich die mit Makrophagen transplantierten Mäuse, gemessen anhand eines multiparametrischen Krankheitsscores, besser als die Kontrollgruppe, die nur infiziert, aber nicht zuvor transplantiert wurde. Auch konnten wir etwas verringerte Keimzahlen in den Lungen der PMT-Tiere beobachten.

Derzeit validieren wir unsere vorläufigen Ergebnisse zur PMT anhand eines optimierten Transplantationsprotokolls.

Quantifizierung der Perfusions-MRT der Lunge bei CF durch künstliche Intelligenz

M. O. Wielpütz, F. Ringwlad, A. Martynova, L. Dulz, U. Eisenmann

Ziele: Die Früherkennung durch Neugeborenenenscreening, eine verbesserte Therapie mit weit verbreiteten CFTR-Modulatoren und die Erhöhung der Lebenserwartung von Patienten mit Mukoviszidose (CF) stellen neue Herausforderungen an die Schweregradbeurteilung der CF-Lungenerkrankung. Daher werden alternative nicht-invasive Endpunkte für die klinische Routine und Studien benötigt. Kürzlich wurde in Heidelberg die morphofunktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) als innovative strahlungsfreie Bildgebungsmethode bei der CF-Lungenerkrankungen entwickelt. Gegenwärtig wird der Schweregrad der Lungenerkrankung im MRT durch den Einsatz eines semiquantitativen Scoring-Systems beurteilt, das menschliche Interaktion benötigt und daher zeitaufwendig und anfällig für Varianzen zwischen verschiedenen Scorern ist. Künstliche Intelligenz (KI), insbesondere Convolutional

Neuronal Networks (CNN), haben sich in jüngster Zeit als wertvoll für die medizinische Bildverarbeitung und -interpretation erwiesen. Für die CF Thorax-MRT wurde jedoch eine automatisierte Quantifizierung durch CNN-basierte Ansätze bislang nicht gezeigt.

Hypothese: In diesem Projekt wollen wir ein computergestütztes Scoring-System basierend auf KI zur Quantifizierung von Perfusions-MRT-Scans bei Mukoviszidose etablieren. Auf diese Weise hoffen wir, die Beurteilung der Perfusions-MRT mittels CNN zu beschleunigen und zu objektivieren.

Methoden: In einer Bilddatenbank wurden mehr als 800 standardisierte MRT-Thorax-Untersuchungen von mehr als 120 CF-Patienten vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter gesammelt. Die Schritte zur Entwicklung einer KI-Pipeline sind wie folgt: 1) Sammlung und Vorverarbeitung von Testdaten für das CNN-Training. 2) Entwicklung einer CNN-Trainingspipeline. 3) Training mit erweiterten Testdaten. 4) Auswertung von CNNs mit ungesicherten Daten. 5) Korrelation mit MRT-Score und Lungenfunktionstests.

Diskussion: Die Ergebnisse dieses Projektes werden dazu beitragen, die Quantifizierung der Perfusions-MRT zu objektivieren. Derzeit sind erste KI-Produkte als Medizinprodukte zugelassen. Daher sind wir optimistisch, unsere Forschungsergebnisse in den nächsten Jahren in die Praxis umzusetzen.

Entwicklung und Charakterisierung von RNA-Polymerase- und Gyraseinhibitoren gegen *Mycobacterium abscessus*

A. Richter

Das Ziel des Forschungsprojektes ist die Charakterisierung neuer Wirkstoffkandidaten gegen nicht-tuberkulöse Mykobakterien unter mukoviszidose-relevanten Bedingungen. Diese Pathogene, insbesondere *Mycobacterium abscessus* (*Mabs*), können aufgrund ihrer natürlichen Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika für problematische und langwierige Infektionen verantwortlich sein, betroffen sind meist Patienten mit einer Vorerkrankung der Lunge, bspw. Mukoviszidose. Drei neue Substanzklassen - RNA-Polymerase- und bakterielle Gyraseinhibitoren - mit Aktivität gegen *Mabs* wurden durch ein Bibliotheks-Screening entdeckt. Diese Verbindungen wurden als Leitstrukturen zur weiteren chemischen Derivatisierung ausgewählt, eine Serie Analoga synthetisiert und mikrobiologisch charakterisiert. Dabei erreichten die aktivsten Derivate eine MIC₉₀ von 1-2 µM gegen *Mabs*.

Neben der weiteren chemischen Modifikation der genannten Strukturklassen sollen die wirksamsten Verbindungen einer ausführlichen Charakterisierung gegen *Mabs* unterzogen werden. Dabei liegt besonderes Augenmerk auf den Bedingungen während einer Infektion von Mukoviszidose-Patienten. Hierfür werden Kombinationen der Wirkstoffkandidaten mit mukoviszidose-relevanten Arzneistoffen gegen *Mabs* untersucht werden. Zur Durchführung der Experimente wird eine Methode [1] für Synergietests für *Mabs* angepasst, die es ermöglicht, Arzneimittelinteraktionsexperimente effizient durchzuführen und Arzneimittelkombinationen höherer Ordnung zu untersuchen.

Da es sich bei *Mabs* um eine hinsichtlich der Arzneistoffsensitivität sehr heterogene Bakterienspezies handelt, umfassen die geplanten Arbeiten die Aktivitätstestung gegen klinische *Mabs*-Isolate in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Florian Maurer (Forschungszentrum Borstel). Um die Wachstumsbedingungen während einer bakteriellen Infektion besser abzubilden, soll eine Substanztestung zudem in künstlichem Mukoviszidose-Sputum [2] entwickelt und für ausgewählte Verbindungen durchgeführt werden.

1. Cokol-Cakmak, M., et al., Diagonal Method to Measure Synergy Among Any Number of Drugs. *Journal of Visualized Experiments*, 2018(136).
2. Hunt-Serracin, A.C., et al., *Mycobacterium abscessus* Cells Have Altered Antibiotic Tolerance and Surface Glycolipids in Artificial Cystic Fibrosis Sputum Medium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019. 63(7).

S11 Online-Sport und Bewegungs-Apps

Funktionelles Training bei CF

S. Renner

Bei der Cystischen Fibrose finden wir aufgrund der Erkrankung oft schon ab dem Jugendalter eine verminderte Muskelmasse oder Osteoporose, zusätzlich haben manche Medikamente Nebenwirkungen auf Gelenke oder Sehnen, und viele Patienten klagen über vermehrte Müdigkeit. Alle diese Faktoren können eine erhöhte Gefahr von Überlastungssyndromen mit Muskel-, Gelenks- oder Sehenschäden bei reinem Krafttraining gegen Geräte zur Folge haben.

Das funktionelle Training ist ein Training der Bewegungsabläufe und umfasst somit mehrere Muskelgruppen mit den entsprechenden Gelenken und Sehnen. Das Konzept geht primär von einer Stabilisierung des Rumpfes aus, darauf aufbauend eine Stärkung der Muskelketten der Extremitäten.

Das Ziel ist eine erhöhte Fitness im Alltag, es wird aber auch als Basistraining für verschiedene Sportarten verwendet. Um einen positiven Trainingseffekt zu erzielen ist eine regelmäßige Änderung der Übungen erforderlich.

Im Vortrag wird an Hand eines Beispiels ein funktionelles Trainingskonzept vorgestellt, dies kann im Studio, aber nach entsprechender Einschulung und regelmäßigen Trainergesprächen auch online durchgeführt werden.

S12 Interdisziplinäre Fallvorstellung

S12 Interdisziplinäre Fallvorstellungen

H. Schröder

Nach einjähriger Unterbrechung präsentiert sich Bewährtes nun im neuen Format. Drei CF-Behandlerinnen aus Pflege, Physiotherapie und Ärzteschaft stellen schwierige Fälle vor. In der anschließenden Diskussion, erstmals Online, ist die Beteiligung des Publikums ausdrücklich gewünscht. Gemeinsam soll über Details der Fälle und über das mögliche Vorgehen in "schwierigen" Situationen gesprochen werden. Wir gehen davon aus, dass der Austausch auch dieses Mal lebhaft und lehrreich aber auf keinen Fall belehrend wird.

S13 Freie Vorträge

Proteomweite Analyse der Effekte bakteriell-viraler Koinfektionen auf Atemwegsepithelzellen bei Zystischer Fibrose

A. Endres, P. Kastl, H. Boland, C. Hügel, K. Kalogeropoulos, P. Braubach, D. Jonigk, M. Hogardt, G. Rohde, U. auf dem Keller, C. Bellinghausen

Chronische Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* (PA) betreffen die Mehrheit der erwachsenen Mukoviszidose (CF) Patienten. Diese Infektionen führen zu einer Abnahme der Lungenfunktion und Zunahme der Mortalität der Patienten. Atemwegsviren, zum Beispiel humane Rhinoviren (HRV), stehen im Verdacht, pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten auszulösen. Unklar ist, welchen Einfluss PA auf die Anfälligkeit und Reaktion des Atemwegsepithels auf virale Infektionen hat. Wir haben in vitro untersucht, wie sich PA und HRV Infektionen gegenseitig beeinflussen. Dafür wurden primäre bronchiale Epithelialzellen von Patienten mit CF und gesunden Kontrollen in Air-Liquid-Interface Kulturen differenziert und anschließend zunächst alle vier Tage über einen Gesamtzeitraum von 16 Tagen mit PA infiziert. Im Anschluss hieran wurden die Zellen dann mit HRV infiziert. Wir benutzten einen quantitativen Proteomikansatz, bestehend aus einer Kombination einer Gesamtproteomanalyse mit einem N-terminalen Anreicherungsverfahren Tandem-mass-tag terminal-amine-isotopic-labeling of substrates (TMT-TAILS). Dies erlaubte es uns 6500 humane, bakterielle und virale Proteine zu quantifizieren. Rein virale Infektionen mit HRV führten zu einem signifikanten Anstieg der Häufigkeit von 54 Proteinen, vor allem von Interferon-induzierten Proteinen und solchen, die an der Antigenpräsentation beteiligt sind. Verglichen mit alleiniger HRV-Infektion führten Koinfektionen zu einer signifikant grö-

Beren Häufigkeit von 29 Proteinen und einer niedrigeren Häufigkeit von 5 Proteinen in Zellen gesunder Kontrollpersonen. In CF-Zellen wurden außerdem fast 30 zusätzliche Proteine mit einer veränderten Häufigkeit bestimmt. Humane Proteine mit größerer Häufigkeit in Koinfektionen stehen in Zusammenhang mit IL-1 β Produktion (CARD8, ZFP91) und Pathogeninternalisierung (CAV1, NDRG1), während Proteine mit niedrigerer Häufigkeit Funktionen in der Immunität (HLA-B, TLR-2), epithelialen Reparaturmechanismen (DDR1) und Zilienbewegung (CFAP70) haben. Darüber hinaus veränderten Koinfektionen mit HRV auch das bakterielle Proteom von PA. Unsere Analysen zeigen, dass sich sowohl das humane als auch das bakterielle Proteom bei einer Koinfektion im Vergleich zu Infektionen mit einzelnen Pathogenen verändern. Ein besseres Verständnis der Interaktionen zwischen PA, Viren und dem Wirt könnte in der Zukunft die Risikoabschätzung und Behandlung virus-induzierter Exazerbationen in Pseudomonas-infizierten Patienten mit CF verbessern.

Einfluss von Östradiol auf die Biofilmbildung von *Pseudomonas aeruginosa* CF-Isolaten

M. Müller, J. Al-Zawity, F. Afzal, D. Nordhoff, T. Le Gall, T. Montier

Frauen haben im Vergleich zu Männern eine geringere Lebenserwartung im Zuge des Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose (CF), was sich in einer früheren Beeinträchtigung der Lungenfunktion insbesondere durch chronische Besiedlung mit opportunistischen Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa* (PA) manifestiert. Gründe für diesen sogenannten „CF Gender Gap“ können multifaktoriell sein und sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Die Studie soll zur Aufklärung der Frage beitragen, wie Östradiol die Formation von PA-Biofilmen sowie deren Phänotyp bei PA-Lungeninfektionen beeinflussen kann.

Biofilme von PA-Isolaten aus CF Sputum wurden in einem Multiwell-Platten-Biofilmmodell mit Östradiol behandelt und in einer Vergleichsstudie mit Kontrollbiofilmen quantitativ hinsichtlich der gesamten Biofilmmasse über biochemische Färbemethoden sowie qualitativ auf ultrastruktureller Ebene mittels Feldemissions- Rasterelektronenmikroskopie untersucht.

Es stellte sich heraus, dass Östradiol einen signifikanten Einfluss auf die Biofilmbildung von PA-Isolaten hat, dieser allerdings auch individuell von dem jeweiligen Ausgangszustand der in diese Studie eingeschlossenen CF-PA-Isolate abhängt. Hierbei wurde sowohl (i) die anhaftende Biofilmmasse in mehreren CF-PA-Isolaten durch Östradiol reguliert als auch (ii) die Struktur des Biofilms hinsichtlich der Verteilung und Aggregation von Bakterien und der Oberflächenmorphologie des Biofilms durch Östradiol moduliert. Zudem konnten Östradiolabhängige Unterschiede im Gen- und Proteinexpressionsprofil festgestellt werden.

Die Korrelation zwischen Östradiol und der Biofilmbildung von CF-PA-Isolaten unterstreicht die Bedeutung weiterer Forschungen zum direkten Einfluss von Östradiol auf Lungenpathogene als ein Puzzleteil zur Aufklärung der Ursachen für Geschlechtsunterschiede bei CF. Neue grundlegende Erkenntnisse zu Östradiol-induzierten Veränderungen des physiologischen Status haben eine hohe Relevanz für neue personalisierte Therapieansätze bei CF, z. B. durch eine optimale Abstimmung der begleitenden gynäkologischen Behandlung und hierbei insbesondere der hormonellen Medikation.

Finanzielle Unterstützung: Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn, Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung der Deutschen Gesellschaft für Mukoviszidose; Mukoviszidose e. V., die Christiane Herzog Stiftung; Gleichstellungsbüro und EaSE-2020-Förderung der Universität Siegen; DAAD PPP Frankreich (Projekt-ID 55976814), Hans-Böckler Stiftung

Messung der β -adrenergen Schweißsekretionsrate mittels Automated Bubble Sweat Test Diagnostics als hochsensitives Diagnostikverfahren bei CFTR-vermittelten Erkrankungen

S. Pallenberg, A. Dittrich, B. Tümmler, N. Nietert

Mukoviszidose (CF) ist eine lebensverkürzende Multisystemerkrankung der exokrinen Drüsen, die durch eine mangelhafte Chloridresorption durch das CF-Transmembranleitfähigkeitsregulator-Protein (CFTR) verursacht wird. Es finden sich zahlreiche Abstufungen des klinischen Phänotyps, die im Rahmen von CFTR-bedingten Erkrankungen zu pulmonalen

und abdominalen Funktionsstörungen führen. Konventionelle diagnostische Ansätze sind jedoch häufig nicht in der Lage, diese betroffenen Patienten mit hoher CFTR-Restfunktion zu identifizieren. CFTR führt in der Schweißdrüse zur basalen, β -adrenergisch stimulierten Schweißsekretion sowie zur Chlorid-Rückresorption im Drüsengang. Während letztere durch die quantitative Pilocarpin-Iontophorese zur Diagnostik genutzt werden kann, ist die Messung der β -adrenergen Schweißsekretion in der klinischen Praxis aufgrund von Schwierigkeiten bei der Datenerfassung, -auswertung und -standardisierung derzeit nicht etabliert. Wir haben kürzlich den β -adrenergen Schweißsekretionstest (SST) durch einen neuen Versuchsaufbau weiterentwickelt und die Auswertung der Schweißblasenbildung durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Bildverarbeitung und -analyse durch die Automated Bubble Sweat Test Diagnostics (AutoBuSTeD) Software drastisch vereinfacht. Die zunächst cholinerg, später β -adrenergisch stimulierte Hautstelle wird dabei mit in Öl suspendiertem hydrophilem Farbstoff innerhalb einer vorgegebenen Aussparung einer neu entwickelten, kostengünstigen Apparatur markiert. Ein USB-Mikroskop wird auf die Hautstelle montiert und eine 2-sekündige Serienbildaufnahme der Schweißbildung aufgezeichnet. Die Rohbilder durchlaufen verschiedene Filterprozesse des AutoBuSTeD, wodurch die Detektion der Schweißblasen gelingt. Das berechnete mediane Schweißblasenvolumen pro Zeitpunkt stellt als lineare Korrelation die Schweißrate in nL/min dar. Wir konnten zeigen, dass die β -adrenerge Schweißsekretion im Vergleich zu anderen CFTR-Biomarkern strengere Anforderungen an eine Wildtyp-CFTR-Konformation stellt, da ein Ansprechen des Biomarkers auf hocheffiziente CFTR-Modulation ausblieb. Der SST ist somit ein geeigneter Biomarker, um CFTR-vermittelte Erkrankungen zu identifizieren. Aufgrund der einfachen Testdurchführung, geringer Kosten sowie der hohen Toleranz durch die Patienten wird der Schweißsekretionstest mit der nun automatisierten Auswertung der Schweißblasenkinetik zukünftig ein wichtiges diagnostisches Mittel in der klinischen Routine darstellen.

Veränderungen der körperlichen Belastbarkeit und von HNO-Symptomen bei Mukoviszidose-Patient*innen nach Start eines neuen CFTR-Modulators

H. Rapp, M. Baiker, N. Lienert, M. Toth, S. Bode, D. Fabricius

Hintergrund: Die orale CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELE) hat die Gesamtsituation für viele Patient*innen mit Mukoviszidose deutlich verbessert. Zum Einfluss der Therapie auf die körperliche Belastbarkeit und HNO-Symptomatik existieren bisher wenige Daten.

Methoden: Mittels des Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) und einem selbst erstellten Bewegungs- und Sport Fragebogen wurden bei Patient*innen der Mukoviszidose-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm ab einem Alter von 6 Jahren zu zwei Zeitpunkten die HNO-Situation und körperliche Aktivität evaluiert. Zusätzlich wurden Lungenfunktionsparameter, Körpergewicht, die Schweißchlorid-Konzentration sowie HNO-Befunde nach Einführung des Medikaments in die Analyse miteinbezogen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 70 Patient*innen zwischen 8 - 58 Jahren eingeschlossen. 43 Patient*innen waren zum Erhebungszeitraum auf IVA/TEZ/ELE eingestellt. Es kam zu signifikanten Verbesserungen in verschiedenen alltäglichen Belastungssituationen wie Spaziergehen ($p < 0,0001$), Fahrradfahren ($p < 0,0001$) und Treppensteigen ($p < 0,0001$). Die sportliche Aktivität der Patient*innen nahm nach Beginn der Therapie mit IVA/TEZ/ELE um ca. 35 min tendenziell pro 4 Wochen zu. Die HNO-Symptomatik reduzierte sich in der Gesamtpunktzahl im SNOT-22 um 17 Punkte ($p < 0,0001$). Sowohl nasale, otologische, emotionale als auch Schlaf-Symptome zeigten sich positiv verändert.

Diskussion & Schlussfolgerung: Nach Start der Therapie mit IVA/TEZ/ELE berichten Patient*innen mit Mukoviszidose über verbesserte Belastungssituationen im Alltag. Obwohl die

Ergebnisse per Fragebogen nur eingeschränkt erhoben werden können, zeigt sich ein positiver Trend, welcher unbedingt durch mehr Integrierung von sportlicher Aktivität in den Behandlungsplan verstärkt werden.

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und mindestens einem F508del-Allel: Zwischenergebnisse einer offenen Phase-3-Verlängerungsstudie

F. Ratjen, H. Escobar, J. Gaffin, S. McColley, E. Roesch, F. Ruiz, C. Wainwright, N. Ahluwalia, C. Chu, S. Noel, S. Moskowitz, D. Waltz, T. Weinstock, J. Davies; für die VX19-445-107-Studien-Gruppe

Hintergrund: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) hat sich in einer 24-wöchigen Pivotal-Studie (NCT03691779; Zemanick et al. AJRCCM 2021, im Druck) bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren mit CF als sicher und wirksam erwiesen. Diese waren entweder homozygot für F508del-CFTR oder heterozygot für F508del-CFTR mit einer CFTR-Minimalfunktionsmutation. Wir berichten die Ergebnisse der Zwischenanalyse zu Woche 24 (ZA-W24) einer laufenden 96-wöchigen, offenen Phase-3-Verlängerungsstudie (OLE) der Pivotal-Studie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern ab 6 Jahren (NCT04183790).

Methoden: Kinder mit ≥ 30 kg Körpergewicht (KG) erhalten die volle Erwachsenenendosis (ELX 200 mg qd, TEZ 100 mg qd und IVA 150 mg q12h); Kinder mit < 30 kg KG 50 % der Erwachsenenendosis. Primärer Endpunkt ist Sicherheit und Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte umfassen absolute Veränderung der Einsekundenkapazität in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁), Schweißchlorid (SwCl), Score der respiratorischen Domäne (RD) des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), Body-Mass-Index (BMI) mit z-Score sowie Lung-Clearance-Index_{2,5} (LCI_{2,5}). Die Datenerhebung für die ZA-W24 beruhte auf dem Datum, zu dem der letzte Teilnehmer Woche 24 erreichte.

Ergebnisse: An dieser OLE nahmen 64 Kinder aus der 24-wöchigen Pivotal-Studie teil. Die mittlere Dauer der ELX/TEZ/IVA-Exposition in der OLE betrug bei der ZA 39,2 Wochen. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 51 Kindern (79,7 %) berichtet – allesamt leicht bis moderat und generell konsistent mit CF-Manifestationen. In der OLE gab es keine Abbrüche wegen UE. Insgesamt erzielten die Kinder in dieser OLE, wie in der Pivotal-Studie, eine robuste und klinisch bedeutsame Verbesserung der Wirksamkeitsendpunkte. In der ZA-W24 der OLE zeigte sich unter ELX/TEZ/IVA gegenüber dem Ausgangswert der Pivotal-Studie eine Verbesserung von ppFEV₁ (9,5 Prozentpunkte; Standardfehler [SE] 1,3), SwCl (-64,7 mmol/l; SE 1,7), RD-Score des CFQ-R (12,9 Punkte; SE 1,2), BMI (1,27 kg/m²; SE 0,15), BMI-z-Score (0,34; SE 0,06) und LCI_{2,5} (-1,91; SE 0,18).

Schlussfolgerungen: Die Zwischenergebnisse zu Woche 24 dieser OLE zeigen das bekannte Sicherheitsprofil von ELX/TEZ/IVA bei Kindern ab 6 Jahren. Die robuste und klinisch bedeutsame Verbesserung von Lungenfunktion, respiratorischen Symptomen und systemischer CFTR-Aktivität weist auf einen langfristigen Nutzen von ELX/TEZ/IVA in dieser jüngeren Patientengruppe hin.

Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern mit CF, die heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation sind: Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie

M. Mall, R. Brugh, S. Gartner, J. Legg, P. Mondejar-Lopez, D. Prais, P. Reix, F. Stehling, N. Ahluwalia, E. Arteaga-Solis, B.G. Bruinsma, M. Jennings, S. M. Moskowitz, T. Weinstock, P. Wu, J. Davies, C. Wainwright

Einleitung: Eine offene einarmige Phase-III-Studie zeigte, dass Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) bei Kindern mit CF im Alter von 6–11 Jahren (J.), mit mind. einem F508del-CFTR-Allel sicher und wirksam ist. Zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA in dieser Altersgruppe wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie (NCT04353817) mit Kindern durchgeführt, die heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation (F/MF) sind.

Methoden: Die Kinder in dieser Studie wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 24 Wochen ELX/TEZ/IVA oder PBO. Primärer Endpunkt war die abs. Veränderung des Lung-Clearance-Index_{2,5} (LCI_{2,5}) von Baseline bis Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren die abs. Veränderung der SwCl-Konzentration und Beurteilung der Sicherheit bis Woche 24. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die abs. Veränderung des ppFEV₁ und des CFQ-R-Respiratory Domain (RD) Scores bis Woche 24.

Ergebnisse: 121 Kinder wurden randomisiert und behandelt (ELX/TEZ/IVA: 60; PBO: 61). Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des mittleren LCI_{2,5} (-2,26; P< 0,0001) ggü. PBO. Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA verringerte auch den mittleren SwCl-Wert (-51,2 mmol/L; nominal P< 0,0001) und erhöhte sowohl das mittlere ppFEV₁ (11,0 Prozentpunkte; nominal P<0,0001) als auch den mittleren CFQ-R RD-Score (5,5 Punkte; nominal P = 0,0174) ggü. PBO. Die Mehrheit der Teilnehmer berichteten leichte oder mittelschwere unerwünschte Ereignisse (UE); die häufigsten UE (≥15% in mind. einer Gruppe) waren Kopfschmerzen und Husten (beide Gruppen) sowie Bauchschmerzen, pulmonale Exazerbation der CF und oropharyngeale Schmerzen (PBO-Gruppe). Vier Teilnehmer (6,7 %) in der ELX/TEZ/IVA-Gruppe und neun (14,8 %) in der PBO-Gruppe hatten schwerwiegende UE. Ein Teilnehmer (1,7 %, ELX/TEZ/IVA-Gruppe) brach die Behandlung wegen eines UEs (Hautausschlag) ab.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte bei Kindern im Alter von 6–11 J. mit F/MF-Genotyp zu einer deutlicheren Verbesserung des LCI_{2,5} als für andere CFTR-Modulatoren berichtet, sowie zu Verbesserungen von SwCl, ppFEV₁ und CFQ-R RD-Score ggü. PBO. Die Sicherheitsdaten entsprachen dem bekannten Profil von ELX/TEZ/IVA; keine neuen Sicherheitsbedenken wurden beobachtet. Unsere Ergebnisse bestätigen den erheblichen klinischen Nutzen der Behandlung jüngerer Patienten mit ELX/TEZ/IVA.

Unterstützt von Vertex Pharmaceuticals Inc.

S15 Let's ACT - Interventionen der Akzeptanz- und Commitment-Therapie zur Förderung des psychischen Wohlbefindens bei CF-Patienten

S. Lehner

CF ist für Betroffene und Angehörige eine Herausforderung – in vielfacher Hinsicht. In der bislang größten Screeningstudie in neun verschiedenen Ländern (TIDES, 2014) fanden sich Hinweise auf deutliche Konsequenzen für das Psychische Wohlbefinden/Mental Health bei beiden Personengruppen. Es besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Angst- und depressive Symptome. Bei CF-Patienten sind diese 2-3 x so verbreitet wie in der Allgemeinbevölkerung. Dies hat wiederum potentiell deutliche negative Folgen für die körperliche Gesundheit. Es finden sich u. a. Zusammenhänge zwischen psychischem Befinden und Therapieadhärenz sowie körperlichen Gesundheitsmaßen, wie die Lungenfunktion, Häufigkeiten notwendiger körperlicher Behandlungen etc. (Besier, Quittner & Goldbeck, 2008; Duff, 2015; Havermans, Colpaert, & Dupont, 2008; Snell et al. 2014). Doch wie lässt sich ein teilweise hieraus entstehender Teufelskreis durchbrechen und wie können einerseits die Selbstwirksamkeit und Therapieadhärenz gestärkt werden, während andererseits eine Akzeptanz von Faktoren, die nicht zu beeinflussen sind, gefördert wird? Bei der Akzeptanz- und Commitment-Therapie handelt es sich um einen Ansatz, welcher der dritten Welle der Verhaltenstherapie zuzuordnen ist und genau bezüglich diesen „Spagats“ hilfreiche Impulse und Ansätze geben kann. In der Veranstaltung möchte ich zunächst eine kurze Einführung in zentrale Aspekte des Verfahrens sowie die bisherige empirische Datenlage zur Wirksamkeit geben und im zweiten Teil eigene, praktische Erfahrungen anhand von Beispielen einbringen und zu einem Austausch, ggf. auch Ausprobieren, miteinander anregen. Teilnehmer sind im Rahmen dessen dazu eingeladen eigene Erfahrungen, Fallbeispiele/Patientengeschichten etc. einzubringen sowie gemeinsam zu reflektieren.

Mittagssymposien

MS1 Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH Therapie der Mukoviszidose – früh beginnen und dranbleiben

O. Eickmeier, M. Mall, J. Gardecki

Die frühe Diagnose und Behandlung der CF, als progrediente Multiorganerkrankung mit Symptomen bereits im Säuglings- und Kleinkindalter, ist entscheidend zur Prognoseverbesserung. Je nach Alter der Betroffenen und Progression der Erkrankung sind langfristiger Erhalt oder Verbesserung der Lungenfunktion Therapieziele. Unabhängig vom Fortschreiten setzen CFTRm am Basisdefekt der CF an. Ihre systemische Wirksamkeit lässt sich durch Biomarker wie SwCl bestimmen.

Daten zur Behandlung F508del-homozygoter Vorschulkinder aus einer explorativen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit Lum/Iva verdeutlichen, welchen Nutzen die frühe Intervention haben kann [1]. Zwischenergebnisse legen nahe, dass früh auftretende strukturelle Lungenveränderungen und funktionelle Einschränkungen der kleinen Atemwege durch Lum/Iva positiv beeinflusst werden können. Die CFTR-Aktivität durch Lum/Iva wurde verbessert, etwa SwCl im Mittel um ~25 mmol/l reduziert. Unerwünschte Ereignisse (UE) waren generell konsistent mit üblichen CF-Manifestationen, keines führte zum Abbruch der Behandlung. Kein neues Sicherheitssignal wurde identifiziert.

Daten zur Tripel-Kombination (TC) Iva/Tez/Elx bei Betroffenen mit F508del- und einer Gating- oder RF-Mutation zeigten Verbesserungen gegenüber bisher verfügbaren CFTRm in Lungenfunktion und QoL [2]. Die effektive Behandlung von F508del-CFTR durch die TC verbesserte die CFTR-Aktivität.

Durch die CFTRm-Vortherapie lag das SwCl bereits zu Studienbeginn im Bereich der diagnostischen Schwelle (60 mmol/l); durch die TC sank es um weitere 20-25 mmol/l. Die Hälfte der Betroffenen in der TC-Gruppe verbesserte sich in dem Bereich asymptomatischer Genträger (<30 mmol/l). Bei der TC häufiger auftretende UE waren Transaminasenanstiege und Bauchschmerzen, das bekannte Sicherheitsprofil wurde bestätigt.

Im Kontext der CFTRm spielt Adhärenz – und wie diese in verschiedenen Lebensphasen verbessert werden kann – eine immer größere Rolle für CF-Betroffene und Behandler.

1. Stahl, M., et al., WS12.1 An exploratory study to determine the impact of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) on disease progression in children 2 through 5 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR (F/F). JCF, 2021. 20: p. S22-S23.
2. Barry, P.J., et al., Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. NEJM, 2021. 385(9): p. 815-825.

MS2 Chiesi GmbH

New normal of lung infection: Relevanz der inhalativen Antibiotika im Zeitalter der neuen Therapien

Eine konsequente Durchführung der symptomatischen Therapien und der Physiotherapie konnte die Prognose von CF-Patient*innen in den letzten 10-20 Jahren deutlich verbessern. Aktuell ist die CF-Therapie erneut im Umbruch: Die Mukoviszidose hat nun mit den mutationsspezifischen Therapien einen weiteren wichtigen Baustein hinzubekommen.

Im Zeitalter der CFTR-Modulatoren stellt sich die Frage nach der Relevanz der inhalativen Antibiotikatherapie: Verbesserte Symptomatik und vermindertes Sputum können CF-Patient*innen nach Beginn einer mutationsspezifischen Therapie dazu verleiten, die inhalative Antibiotikatherapie in Frage zu stellen. Aber auch CF-Behandler*innen stehen angesichts veränderter Pathophysiologie und erschwerter mikrobiologischer Diagnostik vor neuen Herausforderungen.

In diesem Symposium möchten wir die Wirksamkeit und den Stellenwert von inhalativem Levofloxacin im Versorgungsalltag diskutieren. Ferner möchten wir die Relevanz der inha-

lativen Antibiotikatherapie im Zeitalter der CFTR-Modulatoren erörtern und der Frage nachgehen, welche neuen Chancen sich nun ergeben - und welche Rückschläge aus einer verminderten Adhärenz resultieren könnten.

MS3 Pfizer Pharma GmbH

Management von multiresistenten gramnegativen Erregern bei CF-Patienten - ein Ausblick

MRGN – Infektionen bei CF- Patienten: besser verträgliche neue Antibiotika als Colistin

J. Bogner

Weltweit stieg die Prävalenz multiresistenter Bakterien (MDR) und bei Patienten mit CF ist deren Anwesenheit als Kolonisatoren und auch Infektionserreger seit langem ein Problem. Die erfolgreiche Behandlung bakterieller Infektionen der Lunge, Reduktion der Erregerlast und die klinische Besserung sind häufig nur durch Kombinationstherapie und die Anwendung älterer relativ toxischer Antibiotika wie z. B. aus der Klasse der Aminoglykoside oder des Colistins möglich.

Vor diesem Hintergrund erfüllen neue Antibiotika wie die Kombination aus Ceftazidim mit dem Beta-Laktamase-Inhibitor Avibactam aufgrund ihres breiten Wirkspektrums im gramnegativen Bereich und gegen Pseudomonas einen wichtigen medizinischen Bedarf und sind eine wesentliche Erweiterung der aktuellen Therapieoptionen.

Im Vortrag werden Fallbeispiele gezeigt, Studiendaten besprochen und Real-World Erfahrungen mit neuen Antibiotika im Einsatz bei CF besprochen

Posterwalk

Posterwalk Diagnostik

di001 Effekt der Triple-Modulatortherapie auf die konventionelle Röntgen-Bildgebung bei behandelten CF-Patienten

A. Große Erdmann, J. Buhre, P.M. Parpatt, H. Köster

Einleitung: Bei Mukoviszidose handelt es sich um eine erblich bedingte Stoffwechselerkrankung, welche auf einer Funktionsstörung des CFTR-Gens beruht. Dieser Defekt führt zu einer gestörten mukoziliären Clearance der Atemwege. Häufigste Mutation in der CF-Population ist die Deletion von Phenylalanin an der Position 508 (F508del). Zur Verlaufsdagnostik der Erkrankung gehören jährlich durchgeführte Röntgen Thorax-Aufnahmen. Für die semiquantitative Abschätzung der Veränderungen kommen dabei verschiedene Scores zur Anwendung. Seit August 2020 steht in Deutschland eine effektive Triple-Modulatortherapie (Kaftrio®/Kalydeco®) zur Verfügung, mit welcher der durch dF508 verursachte CFTR-Defekt teilweise wiederhergestellt wird. Zur Überprüfung der Wirksamkeit erfolgte bei allen mit der Triple-Kombination behandelten Patienten unserer Klinik nach dreimonatiger Therapie neben der Erhebung anderer Parameter (Lungenfunktion, BMI, CFQR, Schweißchlorid) eine p.a.-Röntgen-Thorax-Kontrolle.

Material und Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Erhebung wurden die Röntgenbilder ein Jahr vorher, direkt vor und unter Behandlung von einer erfahrenen Radiologin beurteilt und die Veränderungen anhand des modifizierten Chrispin-Norman-Scores abgeschätzt. Die gesammelten Scores wurden statistisch ausgewertet und mit anderen Messparametern (Lungenfunktion, Lebensqualität) korreliert.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass die Röntgenbilder im Jahr vor der Behandlung meist keine substantiellen Änderungen aufgewiesen hatten und dementsprechend der Score unverändert geblieben war. Dagegen war bereits nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapie eine qualitative Verbesserung der Veränderungen und eine signifikante Absenkung des Röntgen-Thorax-Scores festzustellen. Die Besserung der Bildgebung korrelierte dabei mit signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion und der Lebensqualität.

Schlussfolgerung: Die erhobenen Daten weisen auf das vielversprechende Potential des Triple-Modulators in der Behandlung von Mukoviszidose-Patienten hin. Es konnte festge-

stellt werden, dass die konventionelle Röntgendiagnostik unter Anwendung eines evaluierten Scores eine geeignete Methode ist, die bronchopulmonale Effektivität der Triple-Modulatortherapie zu dokumentieren und abzuschätzen. Nach Modulatorbeginn ist die Röntgen-Diagnostik auch deswegen sinnvoll, um eine potentiell veränderten Ausgangssituation für weitere Verlaufskontrollen zu erfassen.

di002 Verwendung eines günstigen USB-Mikroskops zur Serienbildaufnahme eines bildbasierten Schweißtest

M. Nietert, S. Pallenberg, B. Tümmler

Zur Durchführung eines bildbasierten Schweißtests bedarf es entsprechender Hardware für die Erfassung entsprechender Serienaufnahmen, aus denen dann die entsprechenden Volumenzunahmen pro Minute nach spezifischer Stimulation abgeleitet werden können. Bisher wurden zur Erfassung dafür Spiegelreflexkameras verwendet, z. B. in der Publikation von Wine 2013. Hier präsentieren wir den einfachen Einsatz von USB-Mikroskopen in Kombination mit der möglichen anschließenden Auswertung mittels unserer OpenSource Auswertungssoftware AutoBuSTeD. Der hier vorgestellte Aufbau kostet nur ca. 100 € und besteht zum größten Teil aus frei verkäuflichen Elementen, sowie wenigen Bauteilen die die wissenschaftliche Werkstatt der UMG angefertigt hat. Die Mikroskope werden von den Betriebssystemen als Webcams erkannt, so dass einfache freie Bilderfassungstools, wie Kamera unter Windows 10 oder Cheese unter Linux verwendet werden können. Die erzeugten Bildserien können anschließend mit der Auswertungssoftware analysiert werden. Unsere Tests haben ergeben das die zeitliche und räumliche Auflösung für die Auswertung der Schweißproduktionsrate ausreichend für den Einsatz ist. Dieser Aufbau wurde bereits im Rahmen einer Studie erfolgreich an der MHH eingesetzt.

di003 AutoBuSTeD - Automatisierte Auswertung des bildbasierten Schweißtests

M. Nietert

Neben dem klassischen Schweißtest mit Erfassung des Chloridgehalts der Schweißsekretion nach cholinergischer Stimulation, wird auch der beta-adrenerge Schweißtest mit Bilderfassung bereits in der Forschung eingesetzt. Ein Hindernis für den breiteren Einsatz ist jedoch die Auswertung der Bilderserien und Ableitung der Volumenzunahme der Schweißblasen über die Zeit. Hier präsentieren wir unsere OpenSource Software AutoBuSTeD, die entsprechende Werte größtenteils automatisiert aus entsprechenden Bildserien ableiten kann. Neben den allgemeinen Statistik- und Visualisierungsteilen haben wir zwei spezialisierte Vorverarbeitungsmodulare für die Detektion der Schweißblasen erarbeitet: eins für die verbreitete Färbemethode mittels wasserlöslichem Brilliantblau zur Kontrastanreicherung der Schweißblasen, als auch ein weiteres für ungefärbte Experimente basierend einzig auf den Reflexionsrändern. Ersteres identifiziert die Blasen als blaue Flächen im Bild, letzteres rekonstruiert mittels künstlicher neuronaler Netze die Flächen der Blasen basierend auf den Reflexionsrändern. Beide Methoden können entsprechend auf Bilderserien mit mehreren hundert Bildern angewendet werden und liefern eine mediane Schweißvolumenänderung der erfassten Schweißblasen in nl/min. Die automatisch erstellten Masken sind zur Qualitätssicherung verfügbar und können mit den Originalaufnahmen überlagert dargestellt werden.

di004 Messung der β -adrenergen Schweißsekretionsrate mittels Automated Bubble Sweat Test Diagnostics als hochsensitives Diagnostikverfahren bei CFTR-vermittelten Erkrankungen

S. Pallenberg, A. Dittrich, B. Tümmler, N. Nietert

Mukoviszidose (CF) ist eine lebensverkürzende Multisystemerkrankung der exokrinen Drüsen, die durch eine mangelhafte Chloridresorption durch das CF-Transmembranleitfähigkeitsregulator-Protein (CFTR) verursacht wird. Es finden sich zahlreiche Abstufungen des klinischen Phänotyps, die im Rahmen von CFTR-bedingten Erkrankungen zu pulmonalen und abdominalen Funktionsstörungen führen. Konventionelle diagnostische Ansätze sind

häufig nicht in der Lage, diese betroffenen Patienten mit hoher CFTR-Restfunktion zu identifizieren. CFTR führt in der Schweißdrüse zur basalen, β -adrenergisch stimulierten Schweißsekretion sowie zur Chlorid-Rückresorption im Drüsengang. Während letztere durch die quantitative Pilocarpin-Iontophorese zur Diagnostik genutzt werden kann, ist die Messung der β -adrenergen Schweißsekretion in der klinischen Praxis aufgrund von Schwierigkeiten bei der Datenerfassung, -auswertung und -standardisierung derzeit nicht etabliert. Wir haben kürzlich den β -adrenergen Schweißsekretionstest (SST) durch einen neuen Versuchsaufbau weiterentwickelt und die Auswertung der Schweißblasenbildung durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Bildverarbeitung und -analyse durch die Automated Bubble Sweat Test Diagnostics (AutoBuSTeD) Software drastisch vereinfacht. Die zunächst cholinerg, später β -adrenergisch stimulierte Hautstelle wird dabei mit in Öl suspendiertem hydrophilem Farbstoff innerhalb einer Aussparung einer neu entwickelten, kostengünstigen Apparatur markiert. Ein USB-Mikroskop wird auf die Hautstelle montiert und eine 2-sekündige Serienbilddaufnahme der Schweißbildung aufgezeichnet. Die Rohbilder durchlaufen verschiedene Filterprozesse des AutoBuSTeD, wodurch die Detektion der Schweißblasen gelingt. Das berechnete mediane Schweißblasenvolumen pro Zeitpunkt stellt als lineare Korrelation die Schweißrate in nL/min dar. Wir konnten zeigen, dass die β -adrenerge Schweißsekretion im Vergleich zu anderen CFTR-Biomarkern strengere Anforderungen an eine Wildtyp-CFTR-Konformation stellt, da ein Ansprechen des Biomarkers auf hocheffiziente CFTR-Modulation nahezu ausblieb. Der SST ist somit ein geeigneter Biomarker, um CFTR-vermittelte Erkrankungen zu identifizieren. Aufgrund der einfachen Testdurchführung, geringer Kosten sowie der hohen Toleranz durch die Patienten wird der Schweißsekretionstest mit der nun automatisierten Auswertung der Schweißblasenkinetik zukünftig ein wichtiges diagnostisches Mittel in der klinischen Routine darstellen.

di005 Pränatale Genetische Untersuchungen auf Mukoviszidose im soziokulturellen Kontext: Die Sicht von Behandlern, Eltern und Patientenvertretern

S. Reinsch

Fortschritte in der Behandlung der Mukoviszidose haben die Lebensqualität und die Lebenserwartung von Menschen mit CF in den letzten Jahren deutlich verbessert. Dennoch ist CF weiterhin eine der weltweit am häufigsten getesteten monogenetischen Erkrankungen im Neugeborenen Screening wie auch unter schwangeren Paaren. Mit genetischen Carrier-Screening, Präimplantationsdiagnostik, Pränataler Untersuchung des Fötus, sowie Neugeborenscreening stehen unterschiedliche Testmöglichkeiten vor, während und nach Schwangerschaft zu Verfügung und werden Paaren angeboten. In der medizinsoziologischen Literatur und von Seiten der Patientenvertreter wurde zuletzt die Sorge geäußert, dass insbesondere neue medizinische Technologien auf Grundlage von zellfreier fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut das Potential haben, sowohl die Versorgungslage, die Akzeptanz von Regulationen, als auch die ethischen Bewertungen der Genetischen Diagnostik in der Bevölkerung zu verändern. Ziel der Studie "Pränatale Genetische Untersuchungen auf Mukoviszidose im soziokulturellen Kontext" ist es, die Sichtweisen von CF-Behandlern, Eltern von Kindern mit CF und Erwachsenen CF'lern mit Kindern bzw. Kinderwunsch, sowie Vertretern der Selbsthilfe zur Frage des Zeitpunktes und der Methode der Untersuchung auf CF, sowie der Auswirkung des gewonnenen Wissens zu den unterschiedlichen Zeitpunkten zu erforschen. Hierfür wurden in einem ersten Schritt 15 leitfaden-gestützte Interviews durchgeführt und mit den Methoden der qualitativen Sozialforschung analysiert. Mit dem Ziel einer „Dichten Beschreibung“ werden Ansichten, Erfahrungen und Entscheidungen im Kontext der konkreten Lebenssituationen bzw. vor dem Hintergrund der Erfahrung in der CF-Behandlung kontextualisiert. In der Diskussion wird auf Unterschiede zwischen den Gruppen in den Ansichten und Begründungszusammenhängen eingegangen, sowie darauf, was Zeitpunkt und Umgang mit genetischen Tests über die Frage aussagt, was ein lebenswertes Leben mit CF heute bedeutet.

di006 Spezies-spezifischer Interferon-Gamma-Release-Assay zur Diagnose einer Infektion mit *Mycobacterium abscessus*

M. Steindor, F. Stehling M. Olivier, J. Kehrmann, M. Diricks, F. P. Maurer, P. A. Horn, S. Straßburg, M. Welsner, S. Sutharsan, M. Lindemann

Eine Infektion durch Mitglieder des *Mycobacterium abscessus*-Komplexes (MABC) hat verheerende Auswirkungen auf den Verlauf von Mukoviszidose- (CF) und nicht-CF-Lungenerkrankungen. Die Diagnose einer MABC-assoziierten Lungenerkrankung stellt vor allem aufgrund von Defiziten aktueller diagnostischer Ansätze eine große Herausforderung dar, insbesondere bei CF. In dieser Studie zielten wir darauf ab, einen MABC-spezifischen Interferon- γ -Release-Assay zu etablieren, um die Diagnose einer MABC-Infektion durch den Nachweis einer spezifischen Immunantwort des Wirtes im Sinne Antigen-spezifischer T-Zellen zu verbessern. Vier spezies-spezifische Proteine von MABC wurden in einem *Escherichia coli*-Expressionssystem überexprimiert. Die aufgereinigten Proteine wurden verwendet, um mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) von Studienteilnehmern in einem ELI-Spot-Assay zu stimulieren. Die Interferon- γ -Antwort von 12 Probanden mit gesicherter Diagnose einer MABC-Infektion (10 CF und zwei non-CF) wurde mit 35 Kontrollen (22 CF und 13 non-CF) verglichen. Die Kontrollen verteilten sich auf drei Gruppen: 17 CF-Patienten ohne Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM), neun Patienten mit nicht-MABC-NTM-Infektion und neun Patienten mit Tuberkulose. Die in-vitro-Reaktionen in der MABC-Gruppe waren stärker als in den Kontrollgruppen, insbesondere für das Protein MAB_0405c (39 vs. 4 Spots pro 300.000 PBMC, $p = 0,004$; Daten stellen Mittelwerte dar) bei allen Patienten und auch in der Subgruppe der CF-Patienten (39 Spots vs. 1 Spot, $p = 0,003$). Eine Anzahl von mindestens 20 Spots war dabei ein hochprädictiver Hinweis auf eine MABC-Infektion (alle Patienten: AUC 0,773, Sensitivität 58 % und Spezifität 94 %; CF-Patienten: AUC 0,818, Sensitivität 60 % und Spezifität 100 %). Zusammenfassend haben wir MAB_0405c als Protein identifiziert, das eine MABC-spezifische Interferon- γ -Sekretion stimulieren und so zur Diagnose einer MABC-Infektion bei betroffenen Patienten beitragen kann.

Posterwalk Grundlagenforschung

fg001 Etablierung eines kurativen Makrophagen-Transfers in einem CF-Mausmodell

A. Munder, C. Rodríguez-González, S. Hedtfeld, S. Tamm, N. Lachmann

Multiresistente Krankheitserreger sind eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit. Dies stellt für Patienten mit Mukoviszidose (CF) ein besonders alarmierendes Problem dar, da die chronische Lungenerkrankung sie besonders anfällig für Infektionen macht. *Pseudomonas aeruginosa* gilt als Leitkeim der CF-Lungenerkrankung und die Kolonisierung mit dem Erreger ist häufig entscheidend für Krankheitsverlauf und Prognose der Betroffenen. Als nosokomialer Erreger ruft *P. aeruginosa* in immunsupprimierten oder chronisch kranken Patienten schwere Infektionen der unteren Atemwege hervor, daher ist es von zentraler Bedeutung, für diese Patienten nach neuen Therapieansätzen zu suchen. Wir verfolgen den Ansatz zur Entwicklung einer neuartigen zellbasierten Behandlung von *P. aeruginosa*-Lungeninfektionen bei CF, nämlich die pulmonale Transplantation von Makrophagen (PMT). Dieser Ansatz basiert auf der Tatsache, dass Alveolarmakrophagen, die die erste Verteidigungslinie gegen Atemwegsinfektionen darstellen, bei CF-Patienten durch eine eingeschränkte Phagozytose gekennzeichnet sind. Die Transplantation gesunder und funktionsfähiger Wildtyp (WT)-Makrophagen könnte daher eine Möglichkeit zur Behandlung und sogar Vorbeugung von Lungeninfektionen sein. Um unsere Hypothese zu bestätigen, wurde das folgende in-vivo-Experiment durchgeführt: Makrophagen wurden nach einem etablierten Protokoll aus dem Knochenmark von WT-Mäusen generiert und intratracheal (i. t.) in die Lungen von CF-Mäusen gegeben. Vierundzwanzig Stunden nach der Transplantation wurden die Mäuse i. t. mit *P. aeruginosa* infiziert und der Krankheitsverlauf in den darauffolgenden 24 Stunden engmaschig überwacht. Im Verlauf der Infektion erholten sich die Mäuse, die die PMT bekommen hatten, etwas besser (überwacht durch Körpertemperatur und einen multipara-

metrischen Krankheitsscore) als die Kontrollgruppe, die nur infiziert, aber nicht zuvor transplantiert wurde. Des Weiteren konnten wir leicht verringerte Keimzahlen in den Lungen der PMT-Tiere beobachten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere vorläufigen Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen PMT für CF- und vielleicht auch andere chronisch infizierte Patienten ermutigend sind.

Posterwalk Mikrobiologie

mi001 Kompetitive Fitnessexperimente von *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten aus der zystischen Fibrose in humanen und in murinen precision-cut lung slices (PCLS)

N. Cramer, M. L. Nawrot, L. Wege, M. Dorda, C. Sommer, O. Danov, S. Wronski, S. Fischer, A. Munder, B. ronische Atemwegsinfektionen mit dem gramnegativen Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* sind eine wichtige Komorbidität für die Lebensqualität und Prognose von Menschen mit Mukoviszidose (CF). Solche Langzeitkolonisationen stellen eine einzigartige Gelegenheit dar, Adaptationsprozesse von Pathogenen an den Wirt zu untersuchen. Von großem Interesse ist hierbei die Frage, ob und in welchem Umfang eine durch die jahrelange Persistenz in der CF-Lunge bedingte Mikroevolution von *P. aeruginosa* die Fitness des Pathogens beeinflusst? Zur Beantwortung dieser Frage wurden, nach erfolgreicher Etablierung unter in vitro Bedingungen, kompetitive Fitnessexperimente in zwei ex vivo Lungenmodellen, sogenannten murinen und humanen „precision cut lung slices“ (mPCLS/hPCLS) durchgeführt. Diese Schnitte bleiben für mehrere Tage vital und weisen funktionale Antworten, wie Atemwegsvasokonstriktionen oder immunologische sowie epitheliale Reaktionen, auf. Zur Überprüfung der kompetitiven Fitness wurden serielle *P. aeruginosa* Isolate von jeweils sechs mild und sechs schwer erkrankten CF-Patienten ausgewählt, die seriellen Isolate eines Verlaufs zu gleichen Anteilen gemischt und kompetitiv in Gegenwart von mPCLS und hPCLS wachsen gelassen. Dabei wurde nach 4h und 8h jeweils die Vitalität bestimmt und basierend auf einer etablierten Multiplex-Amplikon-Pipeline, die Anteile der verschiedenen sequentiellen Isolate quantitativ bestimmt. Während in den Fitnessexperimenten in vitro meistens die frühen Isolate als Gewinner validiert werden konnten, scheint es ex vivo zu einer stärkeren Trennung zwischen milden und schweren Verläufen zu kommen. Beide ex vivo Modelle zeigten eine Übereinstimmung in den Gewinnerstämmen. Während bei den schweren Verläufen die frühen Isolate einen Fitnessvorteil aufwiesen, waren unter den Gewinnerstämmen bei den milden Verläufe Stämme des ganzen Isolationszeitraums vertreten. Die Ergebnisse der ex vivo Kompetitionsexperimente implizieren, dass der Krankheitsstatus des Patienten, insbesondere das Stadium der Lungenerkrankung, die Anpassung von *P. aeruginosa* stärker beeinflusst als der bakterielle Klontyp selber oder sein genetisches Repertoire.

mi002 Proteomweite Analyse der Effekte bakteriell-viraler Koinfektionen auf Atemwegsepithelzellen bei Zystischer Fibrose

A. Endres, P. Kastl, H. Boland, C. Hügel, K. Kalogeropoulos, P. Braubach, D. Jonigk, M. Horgardt, G. Rohde, U. auf dem Keller, C. Bellinghausen

Chronische Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* (PA) betreffen die Mehrheit der erwachsenen Mukoviszidose (CF) Patienten. Diese Infektionen führen zu einer Abnahme der Lungenfunktion und Zunahme der Mortalität der Patienten. Atemwegsviren, zum Beispiel humane Rhinoviren (HRV) stehen im Verdacht, pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten auszulösen. Unklar ist, welchen Einfluss PA auf die Anfälligkeit und Reaktion des Atemwegsepithels auf virale Infektionen hat. Wir haben in vitro untersucht, wie sich PA und HRV Infektionen gegenseitig beeinflussen. Dafür wurden primäre bronchiale Epithelialzellen von Patienten mit CF und gesunden Kontrollen in Air-Liquid-Interface Kulturen differenziert und anschließend zunächst alle vier Tage über einen Gesamtzeitraum von 16 Tagen mit PA infiziert. Im Anschluss hieran wurden die Zellen dann mit HRV infiziert. Wir benutzten einen quantitativen Proteomikansatz, bestehend aus einer Kombination einer Gesamtproteom-

analyse mit einem N-terminalen Anreicherungsverfahren Tandem-mass-tag terminal-amino-isotopic-labeling of substrates (TMT-TAILS). Dies erlaubte es uns 6500 humane, bakterielle und virale Proteine zu quantifizieren. Rein virale Infektionen mit HRV führten zu einem signifikanten Anstieg der Häufigkeit von 54 Proteinen, vor allem von Interferon-induzierten Proteinen und solchen, die an der Antigenpräsentation beteiligt sind. Verglichen mit alleiniger HRV-Infektion führten Koinfektionen zu einer signifikant größeren Häufigkeit von 29 Proteinen und einer niedrigeren Häufigkeit von 5 Proteinen in Zellen gesunder Kontrollpersonen. In CF-Zellen wurden außerdem fast 30 zusätzliche Proteine mit einer veränderten Häufigkeit bestimmt. Humane Proteine mit größerer Häufigkeit in Koinfektionen stehen in Zusammenhang mit IL-1 β Produktion (CARD8, ZFP91) und Pathogeninternalisierung (CAV1, NDRG1), während Proteine mit niedrigerer Häufigkeit Funktionen in der Immunität (HLA-B, TLR-2), epithelialen Reparaturmechanismen (DDR1) und Zilienbewegung (CFAP70) haben. Darüber hinaus veränderten Koinfektionen mit HRV auch das bakterielle Proteom von PA. Unsere Analysen zeigen, dass sich sowohl das humane als auch das bakterielle Proteom bei einer Koinfektion im Vergleich zu Infektionen mit einzelnen Pathogenen verändern. Ein besseres Verständnis der Interaktionen zwischen PA, Viren und dem Wirt könnte in der Zukunft die Risikoabschätzung und Behandlung virus-induzierter Exazerbationen in Pseudomonas-infizierten Patienten mit CF verbessern.

mi003 Molekulare Epidemiologie von *M. abscessus* bei Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland

M. Hogardt, N. Wetzstein, M. Diricks, T. A. Kohl, T. A. Wichelhaus, S. Andres, L. Pawlowski, C. Schwarz, A. Lewin, J. Kehrmann, B. C. Kahl, C. Hügel, O. Eickmeier, C. Smaczny, A. Schmidt, L. Nährlich, S. Hafkemeier, F. P. Maurer, S. Niemann

In den letzten Jahren ist international eine Zunahme nicht-tuberkulöser Mykobakterien (NTM), insbesondere von *Mycobacterium abscessus*, bei Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) zu beobachten. *M. abscessus* kann zu schweren pulmonalen Infektionen und einer signifikanten Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF führen. Trotz einer aggressiven Antibiotikatherapie gelingt eine Eradikation des Erregers nur selten und es resultiert eine chronische Infektion der CF-Lunge. Daher kommt der Prävention einer Infektion eine besondere Bedeutung zu, wofür das Verständnis der Populationsstruktur des Erregers und der Übertragungswege essentiell ist. Bei *M. abscessus* handelt es sich um einen typischen, ubiquitär vorkommenden Umweltkeim, der v. a. in Wasser und im Erdboden nachweisbar ist. Bisher nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob die Infektion bei CF-Patienten ausschließlich von einem Umweltreservoir ausgeht und/oder auch durch eine Mensch-zu-Mensch Übertragung, z. B. im Rahmen von Krankenhausaufenthalten oder CF-Ambulanzbesuchen, zustande kommt. Ziel ist die molekulare Epidemiologie von *M. abscessus* bei CF-Patienten in Deutschland genauer zu untersuchen, da hierzu bisher keine umfangreichen Daten vorliegen, und die Ergebnisse in einen internationalen Kontext einzuordnen. Hierzu wurde eine Gesamtgenomsequenzierung von ca. 150 frühen und sequentiellen *M. abscessus*-Isolaten von bisher 120 Patienten aus 14 deutschen CF-Zentren durchgeführt. Mit Hilfe der MTBseq-Pipeline wurden die Sequenzdaten im Vergleich zu einer Auswahl international verbreiteter dominanter Klone von *M. abscessus* analysiert. Darüber hinaus wurden genetische Marker für die Makrolid- und Aminoglykosid-Resistenz (Gene für erm(41), rrl und rrs) bewertet. Im Rahmen der bisherigen Auswertung konnten wir Vertreter aller zirkulierenden globalen klonalen Komplexe (Absc. 1, Absc.2 und Mass. 1) in unserer Studienkohorte identifizieren. Intrapersonelle Isolate zeigten einen höheren Verwandtschaftsgrad als interpersonelle Isolate, was gegen eine Verbreitung von Mensch zu Mensch als relevanten Übertragungsweg spricht. Die bisherige Kontakt- und Netzwerkanalyse einer Untergruppe von 4 zentrumsspezifischen deutschen CF-Clustern ergab ebenfalls keinen Anhalt für eine nosokomiale Transmission.

Schlussfolgerung: das Vorkommen genetisch eng verwandter Isolate von *M. abscessus* bei CF-Patienten sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden.

mi004 Biofilm-Portinfektion durch *Mycobacterium-avium*-Komplex bei immunkompetentem Kind mit Mukoviszidose

A. Kavvalou, M. Steindor, J. Kehrmann, B. Walkenfort, M. Hasenberg, M. Olivier, F. Stehling
Mycobacterium (M.) chimaera ist ein nicht-tuberkulöses Mykobakterium, das zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehört. Bei Patienten mit Mukoviszidose (engl. cystic fibrosis, CF) kann MAC Lungeninfektionen auslösen, die langwierig und schwer zu therapieren sind und – ähnlich einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* – chronisch verlaufen können. MAC-Infektionen anderer Organsysteme oder zentraler Katheter sind bei Mukoviszidose außerhalb von Immunsuppression und Organtransplantationen nicht beschrieben. Wir präsentieren den Fall einer 8-jährigen CF-Patientin (delF508 homozygot) mit rezidivierenden pulmonalen Exazerbationen, schleichender Zustandsverschlechterung, B-Symptomatik, erhöhten Transaminasen und intermittierendem Nachweis von *M. chimaera* im Sputum ohne radiologische Zeichen einer NTM-assoziierten Lungenerkrankung bei bestehender Versorgung mit einem Portkatheter. Eine durchgeführte Leberbiopsie zeigte eine granulomatöse Hepatitis, die Transaminasenerhöhung persistierte trotz Absetzen der CFTR-Modulatortherapie. Mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) und kulturell gelang im Verlauf der Nachweis von *M. chimaera* in über den Portkatheter gewonnenen Blutproben, nicht jedoch im peripheren Blut. Nach Explantation des Portkatheters und Initiierung einer antimykobakteriellen Therapie (Rifampicin, Ethambutol und Azithromycin) normalisierten sich Zustand der Patientin und Transaminasen rasch. Elektronenmikroskopisch ließ sich eine Biofilminfektion des Portkatheters mit Mykobakterien darstellen. Die immunologische Diagnostik ergab keinen Hinweis auf einen zu Grunde liegenden Immundefekt der Patientin. MAC sollte als Auslöser von symptomatischen Biofilminfektionen venöser Langzeitkatheter auch bei Immunkompetenten in Betracht gezogen werden. NGS stellt dabei eine schnelle Diagnostikoption dar. Der entscheidende therapeutische Schritt ist die Explantation des Katheters.

mi005 Empfindlichkeitsprüfung von Antibiotikakombinationen zur Behandlung chronischer Infektionen mit gramnegativen Erregern

S. Kressin, T. Preis, U. Graepler-Mainka, P. Utz, S. Schwarz, A. Hector, A. Schmidt
Dieses Projekt entstand aus dem klinischen Wunsch, die Wirksamkeit von Antibiotika zur Behandlung von chronischen Infektionen bei Mukoviszidose Patienten besser voraussagen zu können. Bedingt durch den zähflüssigen Schleim, der nur schwer abtransportiert werden kann, bieten die Lungen von Mukoviszidose Patienten eine günstige Umgebung für viele Mikroorganismen. Aus diesem Grund entsteht dort eine komplexe Gemeinschaft, die häufig auch opportunistische Krankheitserreger beinhaltet. Diese Erreger weisen sehr häufig schon natürliche Resistenzen gegen viele Antibiotikaklassen auf. Dies macht eine effektive Therapie schwierig und es kommt zu chronischen Infektionen. Um die chronische Infektion zu verhindern und auch um die Anzahl der Bakterien bei einer schon bestehenden chronischen Infektion zu verringern, werden daher oft Kombinationen von Antibiotika eingesetzt. Es gibt jedoch nicht ausreichend Studien, die eine Überlegenheit dieser Kombinationen gegenüber einem einzelnen Antibiotikum zeigen konnten. In diesem Projekt wollen wir eine Methode zur Resistenztestung etablieren, die den behandelnden Ärzten mehr Informationen über Behandlungsoptionen durch Antibiotikakombinationen geben kann und parallel auch für das mikrobiologische Labor in der Routine durchführbar ist. Erste Ergebnisse für *Pseudomonas aeruginosa* haben bereits einen synergistischen Effekt von Tobramycin und Ceftazidim gezeigt. Um diese Ergebnisse zu bestätigen wurden mehrere klinische *P. aeruginosa* Isolate untersucht. Außerdem wurde das Spektrum zusätzlich noch um die Keime *Burkholderia cepacia* und *Achromobacter denitrificans* erweitert. Neben zweifach Kombinationen wurden nun ebenfalls dreifach Kombinationen von Antibiotika untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie können nun genutzt werden, um gezielt Antibiotika Kombinationen für ein Testsystem auszuwählen, das in der Routine Diagnostik einfach eingesetzt werden kann und eine bessere Einschätzung für Therapieoptionen geben kann. In Kooperation mit der

Mukoviszidose Ambulanz möchten wir zukünftig die in vitro gefundenen Ergebnisse mit der Antibiotikatherapie, die Patienten mit chronischen Infektionen einer der Keime bekommen, vergleichen. Dazu möchten wir die Keimzahl des Zielkeims vor und nach der Antibiotikagabe bestimmen ebenso wie sein Resistenzmuster auf die im Testsystem ausgewählten Antibiotika und deren Kombinationen.

mi006 Kompetitive Fitness longitudinaler *P. aeruginosa*-Isolate aus Mukoviszidosepatienten in Gegenwart neutrophiler Granulozyten

P. Kuschnerow, I. Rosenboom, M. Dorda, N. de Buhr, A. Mohamed, A. C. Jirmo, M. Ackermann, M. von Köckritz-Blickwede, G. Hansen, B. Tümmeler, A. Munder, N. Cramer

Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* führen bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) zu klinischen Verschlechterungen und einer erhöhten Mortalität. Die frustrane Eradikation des Pathogens begünstigt eine von neutrophilen Granulozyten dominierte Entzündungsreaktion und ermöglicht eine chronische Kolonisation der Lunge. Währenddessen passt sich der Keim optimal an diese Nische an. In vorherigen Studien unserer Arbeitsgruppe wurde diese Adaptation bezüglich der bakteriellen Fitness in Konkurrenzexperimenten in vitro sowie in murinen/humanen Precision Cut Lung Slices untersucht. Darauf aufbauend stellte sich die Frage: Wie können pathoadaptive Mutationen die Interaktion mit der angeborenen Immunabwehr beeinflussen? In dieser Arbeit wurden serielle *P. aeruginosa*-Isolate ausgewählt, die den gesamten Krankheitsverlauf von jeweils sechs CF-Patienten mit einer milden beziehungsweise schweren Symptomatik abdecken. Eine balancierte Mischung der Isolate eines einzelnen Patienten wurde jeweils mit Neutrophilen gesunder Spender inkubiert, wobei Probenentnahmen nach 30 Sekunden, 30 und 60 Minuten erfolgten. Eine folgende Zentrifugation ermöglichte die Auftrennung in freie und phagozytierte Bakterien in den Zellen. Die prozentualen Anteile der einzelnen seriellen Isolate wurden in einer Amplikon-Sequenzierung bestimmt. Die Phagozytose der seriellen Isolate war vergleichbar, wobei das intrazelluläre Killing in den milden Verläufen parallel zu dieser ablief. In den schweren Verläufen wurden Isolate eines späteren Erkrankungszeitpunktes effizienter abgetötet. Insgesamt zeigten die Neutrophilen aller Spender normale, zellspezifische Eigenschaften in verschiedenen funktionalen Tests. Darüber hinaus waren auch in den Sequenzierungsergebnissen kaum spenderabhängige Unterschiede festzustellen, die Resultate wurden also im Wesentlichen durch Charakteristika der Bakterien beeinflusst. Die synchrone Kinetik von Phagozytose und Elimination in den milden Krankheitsverläufen könnte die Koexistenz von *P. aeruginosa* und den Zellen des angeborenen Immunsystems in der Lunge reflektieren, die noch nicht solche extremen strukturellen Veränderungen zeigt, wie sie bei schwer betroffenen Patienten gesehen werden. In den schwer betroffenen Patienten attenuierte das Pathogen und zeigte eine verringerte Resistenz gegenüber den Eliminationsmechanismen von Neutrophilen, da eine hohe Virulenz offenbar nicht notwendig zu sein scheint, um in einer derart vorgeschädigten Lunge zu persistieren.

Mi007 Monitoring von Sars-Cov 2 Infektionen bei Mukoviszidose Patienten

M. Lorenz, M. Pavlova, M. Rasche, A. Moeser

Einleitung: Der erste Fall der COVID-19 Pandemie wurde am 28. Januar 2020 registriert. Bislang liegen nur wenige Daten zur SARS-CoV-2-Prävalenz und zu den klinischen Auswirkungen einer Infektion bei Patienten mit Mukoviszidose vor.

Methoden: Von Februar 2020 bis März 2021 untersuchten wir 156 CF-Patienten auf Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper und SARS-CoV-2 PCR aus Nasen/Rachenabstrichen.

Ergebnisse: Die kumulative Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektionen betrug 8,3 %. Bei 6 Kindern und 7 Erwachsenen wurde eine SARS-CoV-2-Infektion bestätigt. Von ihnen berichteten 10 Patienten über Symptome, die auf COVID-19 zurückzuführen waren, während 3 Patienten asymptomatisch waren. Das häufigste Symptom war Husten (53,8 %), gefolgt von Müdigkeit und Kopfschmerzen (jeweils 38,5 %). Kein Patient musste stationär behandelt werden. Unter den SARS-CoV-2-infizierten war kein Organ-Transplantierte. Die Lungenfunktionsparameter blieben stabil. Ein Patient wies während der COVID-19 Erkrankung ein erhöhtes CRP von

30,7 mg/l auf (Norm <5 mg/l). Dieser Patient berichtete jedoch, dass der klinische Verlauf ansonsten mild war.

Diskussion: Derzeit leben in Deutschland 6463 Patienten mit Mukoviszidose (CF-Register). Bis zum 18. Mai 2021 wurden 102 Covid19 Fälle im deutschen CF-Register dokumentiert. Diese Daten lassen auf eine niedrige kumulative Inzidenz von 1,6 % in der deutschen CF-Kohorte schließen. Im Vergleich dazu beträgt die kumulative Inzidenz in der deutschen Bevölkerung 4,4 % (18. Mai 2021; RKI). In unserer Studie konnten wir eine geschätzte Seroprävalenz von 4,2 % und, zusammen mit den Ergebnissen der molekularen Tests, eine kumulative Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektion von 8,3 % erfassen. Bisher schätzte man die COVID-19-Inzidenz bei Mukoviszidose niedriger ein als in der Allgemeinbevölkerung. Ein plausibler Grund dafür könnte sein, dass Patienten mit Mukoviszidose schon immer sehr auf Infektionskontrolle geachtet haben. Die Erklärung für die Diskrepanz zwischen den veröffentlichten und unseren Daten: dass häufigere Testungen einfach zu mehr Treffern führen.

Fazit: SARS-CoV-2-Infektionen bei Patienten mit Mukoviszidose sind häufiger als angenommen. Bei den infizierten CF Patienten treten keine schwereren klinischen Verläufe auf. Dies steht im Einklang mit veröffentlichten Berichten, wonach Menschen mit Mukoviszidose kein höheres Risiko für eine schwere COVID-19-Infektion haben. Ein serologisches Screening kann asymptomatisch durchgemachte Infektionen erkennen.

mi008 Einfluss von Östradiol auf die Biofilmbildung von *Pseudomonas aeruginosa* CF- Isolat

M. Müller, J. Al-Zawity, F. Afzal, D. Nordhoff, T. Le Gall, T. Montier

Frauen haben im Vergleich zu Männern eine geringere Lebenserwartung im Zuge des CF-Krankheitsverlaufs, was sich in einer früheren Beeinträchtigung der Lungenfunktion insbesondere durch chronische Besiedlung mit opportunistischen Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa* (PA) manifestiert. Gründe für diesen sogenannten „CF Gender Gap“ können multifaktoriell sein und sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Die Studie soll zur Aufklärung der Frage beitragen, wie Schwankungen der Blutserumkonzentrationen von Östradiol während des weiblichen Zyklus und der Schwangerschaft die Formation von PA-Biofilmen sowie deren Phänotyp bei PA-Lungeninfektionen beeinflussen können. Biofilme von PA-Isolaten aus CF Sputum wurden in einem Multiwell-Platten-Biofilmmodell mit Östradiol behandelt und in einer Vergleichsstudie mit Kontrollbiofilmen quantitativ hinsichtlich der gesamten Biofilmmasse über biochemische Färbemethoden sowie qualitativ auf ultrastruktureller Ebene mittels Feldemissions- Rasterelektronenmikroskopie untersucht. Es stellte sich heraus, dass Östradiol einen signifikanten Einfluss auf die Biofilmbildung von PA-Isolaten hat, dieser allerdings stark divers ist und von dem jeweiligen Ausgangszustand der in diese Studie eingeschlossenen CF-PA-Isolate abhängt. Hierbei wurde sowohl (i) die anhaftende Biofilmmasse in mehreren CF-PA-Isolaten durch Östradiol reguliert als auch (ii) die Struktur des Biofilms hinsichtlich der Verteilung und Aggregation von Bakterien und der Oberflächenmorphologie des Biofilms durch Östradiol moduliert. Die Korrelation zwischen Östradiol und der Biofilmbildung von CF-PA-Isolaten unterstreicht die Bedeutung weiterer Forschungen zum direkten Einfluss von Östradiol auf Lungenpathogene als ein Puzzleteil zur Aufklärung der Ursachen für Geschlechtsunterschiede bei CF. Neue grundlegende Erkenntnisse zu Östradiol-induzierten Veränderungen des physiologischen Status haben eine hohe Relevanz für neue personalisierte Therapieansätze bei CF, z. B. durch eine optimale Abstimmung der begleitenden gynäkologischen Behandlung und hierbei insbesondere der hormonellen Medikation.

Finanzielle Unterstützung: Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn, Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung der Deutschen Gesellschaft für Mukoviszidose, Mukoviszidose e.V., die Christiane Herzog Stiftung; Gleichstellungsbüro und EaSE-2020-Förderung der Universität Siegen; DAAD PPP Frankreich (Projekt-ID 55976814)

mi009 *Scedosporium apiospermum* mit verminderter Voriconazol-Empfindlichkeit: Prävalenz, phänotypische Konsequenzen und Behandlungsoptionen

V. Rickerts, A. Krumbein, J. Gerkrath, E. Linke

Hintergrund: *Scedosporium apiospermum* (Sa) sind die zweithäufigsten Schimmelpilze, die aus Atemwegssekreten von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) angezüchtet werden. Über invasive Infektionen wurde insbesondere nach Lungentransplantation berichtet. Mit Voriconazol (V) steht ein gut wirksames Medikament zur antimikrobiellen Therapie zur Verfügung. Über Isolate mit verminderter Azolempfindlichkeit bei Veränderungen des Azol-Zielgens (cyp51) wurde berichtet. Wir untersuchen die Häufigkeit von Isolaten mit verminderter Wirksamkeit sowie damit assoziierte phänotypische Merkmale und die Empfindlichkeit neuerer Antimykotika.

Methoden: Alle Sa die zwischen 2017 und 2020 an das Konsiliarlabor für Kryptokokkose und seltene Systemmykosen gesendet wurden, wurden durch Sequenzierung der ITS Region und des TEF Gen re-identifiziert. Eine in vitro Resistenztestung für Standardantimykotika inklusive Voriconazol und dem neuen Wirkstoff Manogepix wurde mit Mikrodilution (CLSI M38) durchgeführt. Phänotypische Charakteristika (Wachstum bei unterschiedlichen Temperaturen, pH, H₂O₂, NO-Konzentrationen, Sporulation, Virulenz im *Galleria mellonella* Infektionsmodell) serieller Sputumisolate einer CF Patientin mit chronischer Kolonisation eines Sa-Genotyps mit unterschiedlichen Voriconazol Empfindlichkeit wurden untersucht.

Ergebnisse: Die Identifizierung aufgrund ITS- und TEF war eindeutig (eine Art >99 % Similarität) in 82/83 Sa-Isolaten. Minimale Hemmstoffkonzentrationen (MHKs) die 90 % der Stämme hemmten lagen für Amphotericin B >16, Anidulafungin=4, Posaconazol=4, Voriconazol=2 und Manogepix=0.06 (jeweils µg/ml). Ein Isolat zeigte eine Voriconazol MHK >16 µg/ml. Von den seriellen Isolaten zeigten die mit erhöhter Voriconazol MHK (4µg/ml) und G465S Mutation im cyp51 Gen langsames Wachstum und vermehrte Sporulation ohne signifikante Änderung der Virulenz.

Folgerungen: Isolate mit eingeschränkter Empfindlichkeit gegen Voriconazol sind selten. Ihr Nachweis mit Kultur könnte durch langsames Wachstum erschwert sein. Manogepix zeigte sich als sehr aktiv gegen alle getesteten Isolate. Weitere genetische Untersuchungen folgen, um die Evidenz zu generieren, ob der cyp51 Genpolymorphismus Ursache verminderter Voriconazol Empfindlichkeit ist, was eine molekulare Diagnostik ermöglichen würde.

mi010 *Aspergillus* und *Scedosporium* im Sputum von CF Patient*innen: Detektion mit qPCR versus Kultur

E. Rosenow, H. Leibhan, K. Seidel, P. Eschenhagen, C. Schwarz, V. Rickerts

Hintergrund: Atemwege von Patient*innen mit cystischer Fibrose (CF) können mit verschiedensten Mikroorganismen kolonisiert sein, darunter Schimmelpilze wie *Aspergillus* und *Scedosporium*. Deren Anwesenheit kann mit Abnahme der Lungenfunktion und invasiven Infektionen einhergehen. Die Detektion mittels Kultivierung kann durch langsames Wachstum und Konkurrenz zwischen den Mikroorganismen eingeschränkt sein. Molekulare Detektionsverfahren liefern schnell Ergebnisse und ermöglichen damit ggf. gezielte Therapien. Wir vergleichen quantitative PCR (qPCR) und Kultur aus Sputumproben von CF Patient*innen zum Nachweis dieser Schimmelpilze.

Methoden: Es wurden 447 Sputumproben nach Zugabe von Sputasol untersucht. Kulturen wurden von je 100µl auf Blut-, Sabouraud-, SceSel+/-, und CHROMagar Candida angelegt und für 2 Wochen bebrütet. Kultivierte Pilze wurden nach Standardmethoden identifiziert. DNA wurde mittels MasterPure Yeast DNA Purification Kit mit zusätzlichem Bead Beating aus 100µl extrahiert. Humane DNA (18S rRNA Gen) wurde als Extraktionskontrolle quantifiziert. Auf das Vorliegen einer Inhibition der qPCRs wurde mit einer internen Amplifikationskontrolle getestet. Zuvor publizierte, spezifische qPCR Assays zum Nachweis von *Aspergillus* (Zielsequenz 18S rRNA Gen) und *Scedosporium* (ITS-2 Region) wurden durchgeführt. Proben wurden als positiv gewertet, wenn in Doppelbestimmung in bis zu 45 Zyklen DNA detektiert wurde.

Ergebnisse: Eine Inhibition der qPCRs trat in 20/447 Proben (4 %) auf. Der Nachweis von *Aspergillus* war signifikant häufiger mit qPCR als mit Kultur möglich (202 (28 %) vs. 126 (45 %) von 447 Proben; $p < 0,001$). CT Werte lagen zwischen 23 und 41 (MW 34). In beiden Nachweisverfahren detektiert wurde *Aspergillus* in 108/447 Proben (24 %). *Scedosporium* war mit qPCR in 18 (4 %) und Kultur in 22/447 Proben (5 %) nachweisbar. CT Werte lagen zwischen 29 und 44 (MW 33). In 15/447 Proben (3 %) war *Scedosporium* in qPCR und Kultur nachweisbar. Das entspricht 83 % (15/18) der qPCR positiven Proben und 68 % (15/22) der kulturell positiven Proben.

Fazit: Ergänzend zur kulturellen Anzucht können qPCR Assays rasch Informationen über das Vorhandensein der jeweiligen Schimmelpilze im Sputum von CF Patient*innen geben. Der häufigere Nachweis von *Aspergillus* DNA könnte an einer transienten Exposition kleinerer Mengen dieses Pilzes oder in der unspezifischeren Zielsequenz (18S) im Vergleich zur *Scedosporium* qPCR (ITS) begründet sein.

mi011 Charakterisierung der *Pseudomonas aeruginosa*-spezifische T-Zellen-Reaktion bei Mukoviszidose-Patienten mit diversen *P. aeruginosa*-Isolaten

V. Chaves Vargas, A. Galeev, A. Habich, N. Benny, C. Schwarz, P. Bacher, D. Unterweger

Chronische Lungeninfektionen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Mukoviszidose-Patienten. Diese Infektionen können durch eine Vielzahl von Krankheitserregern verursacht werden. Einer dieser Erreger ist das opportunistische Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*, das die Lungen von Mukoviszidose-Patienten oft schon im frühen Erwachsenenalter besiedelt. Während die intraspezifische Diversität von *P. aeruginosa* in den Lungen von Mukoviszidose-Patienten schon beschrieben wurde, ist nur wenig über die Auswirkungen dieser Diversität auf die adaptiven Immunreaktionen im Zusammenhang mit Mukoviszidose bekannt. Wir konzentrieren uns auf eine Kohorte von Mukoviszidose-Patienten mit dem Ziel, (i) die *P. aeruginosa*-Isolate, die einzelne Patienten kolonisieren, zu charakterisieren, und (ii) die adaptive Immunantwort auf *P. aeruginosa* bei diesen Patienten zu bestimmen.

Sputumproben der Patienten wurden auf ein Selectivmedium ausplattiert und *P. aeruginosa*-Kolonien isoliert, welche mit Hilfe von speziesspezifischen Primern als *P. aeruginosa* identifiziert wurden. Anschließend wurde das komplette Genom der *P. aeruginosa*-Isolate sequenziert. Die Isolate wurden phänotypisch bezüglich ihres Wachstums, ihrer Koloniemorphologie und ihrer Virulenz charakterisiert. Dabei beobachteten wir unterschiedliche Wachstumsdynamiken und Koloniemorphologien einzelner Isolate, die mit der Virulenz in einem in vivo Infektionsmodell korrelieren. Diese Ergebnisse untermauern bisherige Erkenntnisse und unterstreichen die intraspezifische Vielfalt von *P. aeruginosa* innerhalb einzelner Patienten.

Um die T Zell-Reaktionen auf *P. aeruginosa* zu charakterisieren, nutzen wir ein hochempfindliches Verfahren zur Anreicherung antigenreaktiver T Zellen (ARTE). Dazu werden antigenaktivierte CD4+ T Zellen (CD154+) nach einer mehrstündigen Stimulation mit bakteriellem Lysat magnetisch angereichert, und die T Zell-Frequenzen mit Hilfe der Multicolor-Durchflusszytometrie bestimmt. Wir konnten bei Mukoviszidose-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen keine erhöhte Reaktivität von CD4+ T Zellen gegen *P. aeruginosa* feststellen, jedoch wurde eine Tendenz zu einem höheren Anteil an Gedächtniszellen innerhalb der reaktiven CD154+ Zellen beobachtet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Mukoviszidose-Patienten eine T Zell-vermittelte Immunantwort auf *P. aeruginosa* entwickeln.

Insgesamt haben wir verschiedene *P. aeruginosa*-Isolate charakterisiert, die bei Mukoviszidose-Patienten eine adaptive Immunantwort hervorrufen. Die Ergebnisse dieser Experimente werden zu einem besseren Verständnis des Zusammenspiels zwischen Bakterien und dem Immunsystem bei chronischen Lungeninfektionen beitragen.

Posterwalk Pathogenese

pg001 Analyse von modifizierenden Genen der Cystischen Fibrose in einer Überlebenszeit-analyse von langzeitbeobachteten Patient:innen

I. Dunsche, S. Hedtfeld, J. Kontsendorn, H. Ismer, A. Dittrich, F. Stanke

Neben dem krankheitsverursachenden CFTR-Gen und sozioökonomischen Faktoren, sind modifizierende Gene als Einflussgröße auf die Krankheitsausprägung von CF Patient:innen beschrieben worden. Ziel dieser Arbeit ist es, mithilfe einer Überlebenszeitanalyse herauszufinden, ob die genetische Prädisposition von sieben modifizierenden Genen einen Einfluss auf das Überleben hat. Das erfolgt mit dem Ausblick, diese als Biomarker für den Krankheitsverlauf oder sogar als therapeutischen Angriffspunkt zu nutzen. In der retroprospektivischen Längsschnittstudie wurden 177 F508del homozygote Patient:innen der CF-Ambulanz der MHH eingeschlossen, deren DNA 1989-1995 gewonnen wurde. Der Beobachtungszeitraum endete im September 2020. Basierend auf vorherigen Studien wurden Varianten der modifizierenden Gene (STAT3, TGFB1, SCNN1G Haplotyp, SCNN1B, CD95, TNFR1, IL1R) in „mild“ und „schwer“ kategorisiert. Anschließend wurden geburtskohortenabhängige Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier durchgeführt. Für zwei der untersuchten sieben Gene wurde bei Trägern der mit mildem Verlauf assoziierten Genvariante, ein signifikant längeres Überleben in den früher geborenen Jahrgängen beobachtet (TNFR1, $p=0,002$; IL1R, $p=0,026$). Die Ergebnisse zeigen, dass mit einer Überlebenszeitanalyse besonders präzise Aussagen über die früher geborenen Jahrgänge gemacht werden können, da sie bereits über ihre gesamte Lebenszeitspanne beobachtet werden konnten. Die Ergebnisse der später geborenen Kohorte sind weniger verwertbar, wären aber aus klinischer Perspektive besonders interessant. Modifizierende Gene haben einen Einfluss auf das Überleben der Patient:innen mit CF in der untersuchten Patientenpopulation, sodass sie als therapeutische Angriffspunkte in Frage kommen. Der Effekt ist jedoch geburtskohortenabhängig, die Rolle einer Variante eines modifizierenden Gens ändert sich im Verlauf der Zeit. Das erschwert allgemeingültige Aussagen im Hinblick auf einen möglichen Biomarker.

pg002 Intrafamiliäre CFTR Biomarker Charakterisierung des Genotyps p.Phe508del/p.Arg117His bei Mutter und ihren monozygoten Zwillingstöchtern

B. Tümmler, C. Lex, R. Minso, S. Pallenberg, H. Rosewich, S. Schucht, M. Nietert

Wir berichten über den weltweit ersten Fall einer nicht-konsanguinen Familie, bei der sowohl die Mutter als auch ihre Kinder dieselben Mutationen im CFTR Gen auf ihren beiden CF Chromosomen tragen. Bei der einen Zwillingstochter wurde anlässlich rezidivierender akuter Pankreatitiden im Alter von 17 Jahren anhand eines grenzwertigen Schweißtests und des Nachweises der CFTR Mutationen p.Phe508del und p.Arg117 His der Verdacht auf Mukoviszidose geäußert. Im Rahmen einer anschließenden Familienuntersuchung wurde derselbe Genotyp p.Phe508del/p.Arg117His bei Mutter und Zwillingsschwester und Genträgerschaft für p.Phe508del beim Vater festgestellt. Klinisch dominieren bei Mutter und ihren Töchtern sinonasale und abdominale Beschwerden. Bei der Charakterisierung des Basisdefekts wurden bei beiden Zwillingsschwestern Schweißchlorid-konzentrationen über 60 mmol/L und sowohl in der NPD als auch in der ICM Antworten im CF Bereich gemessen, während bei der Mutter Schweißtest, NPD und ICM Normalwerte lieferten. Mit dem sensitiveren β -adrenergen Schweißsekretionstest ließ sich allerdings auch bei der Mutter eine verminderte Schweißsekretion im CF Bereich als Zeichen der CFTR Minderfunktion nachweisen. Unter der Therapie der beiden Zwillinge mit dem CFTR Potentiator Ivacaftor normalisierte sich die CFTR Funktion in der Schweißdrüse und im respiratorischen Epithel bei einem Zwilling, während bei ihrer Schwester zwar das Schweißchlorid abnahm, aber die NPD im CF Bereich verblieb. Dieser Fallbericht stützt die Klassifikation von CFTRII, dass es sich bei p.Arg117His um eine CFTR Mutation von unklarer klinischer Signifikanz handelt. Compound Heterozygotie für die häufigste Mutation p.Phe508del und die kombinierte Klasse III / Klasse IV Mutation p.Arg117His kann eine Mukoviszidose auslösen, zu einer CFTR-assoziierten Erkrankung führen oder auch klinisch asymptomatisch bleiben.

Posterwalk Physiotherapie

pt001 Simeox – Therapie zu Hause

T. Becher, D. Haltenberger

In den letzten Jahren wurde eine neue Technologie zur Sekretmobilisation mit dem Atemtherapiegerät Simeox der Firma PhysioAssist auch im Rahmen der DMT vorgestellt und diskutiert. Inzwischen hat sich das medizintechnische Hilfsmittel in der Therapie bei CF Patienten etabliert und wird von vielen Betroffenen regelmäßig zu Hause als Bestandteil der eigenständigen Sekret-Clearance-Therapie angewendet. Über 30 dieser CF Patienten wurden im Rahmen einer Online-Befragung im Mai/Juni 2021 nach ihren Erfahrungen befragt. Die Ergebnisse dieser Befragung werden im Rahmen dieser Session vorgestellt. Neben der Häufigkeit und Wirksamkeit der Therapie-Nutzung wurde erhoben, wie sich die Simeox-Therapie in die sekretolytische Basistherapie (Inhalation, Atemphysiotherapie und PEP-Geräte Anwendung) einfügt. Ein besonderes Augenmerk wurde auf den Einfluss der inzwischen verwendeten CFTR Modulatoren-Therapie „Kaftrio“ gelegt. Über die Hälfte der Probanden berichten von ihren Therapieerfahrungen der parallelen Nutzung von Kaftrio und Simeox und schildern, ob und inwiefern sich ihr Therapieverhalten allgemein (z. B. Inhalation, Atemphysiotherapie, PEP-Gerätenutzung, körperliche Aktivität) und im Besonderen bei Simeox verändert hat. Die Datenanalyse wird voraussichtlich bis Oktober 2021 abgeschlossen sein.

pt002 Zufrieden mit der Physiotherapie?

D. Haltenberger, T. Becher, S. Rosenberger

Einleitung: Auch wenn die Behandlung mit CFTR-Modulatoren möglicherweise die therapeutische Versorgung von CF-Patient*innen verändern wird, die Atemphysiotherapie ist immer noch eine wichtige Therapiesäule. Das Erfassen von Patientenzufriedenheit hat zum Ziel die therapeutische Versorgung zu optimieren. Effektivität und Effizienz eingesetzter Techniken und Maßnahmen sind nur dann optimal wenn die Patientenorientierung berücksichtigt wird. Gerade in der Physiotherapie, als zeitintensiver, täglicher Therapiebaustein, erscheint es relevant, Patient*innen und Eltern zu befragen und zu evaluieren, an welchen Stellen Patient*innen und Eltern zufrieden oder unzufrieden sind. Entscheidend im Behandlungskonzept sind die individuelle Anpassung der Maßnahmen, Motivation und Integration der Physiotherapie in den individuellen Alltag.

Methode: Entwicklung eines validierten Fragebogens auf Grundlage einer regionalen Befragung des LV Baden-Württemberg. Befragung von 4200 Patient*innen bzw Eltern mit einem Rücklauf von 402 Fragebögen. Die anonymisierte Befragung wurde im Mai/Juni 2021 online durchgeführt.

Ergebnisse: Die statistische Auswertung wird im Oktober abgeschlossen und die Ergebnisse werden im Rahmen der Postersession präsentiert.

Ausblick: Entwicklung geeigneter Maßnahmen zur Optimierung der physiotherapeutischen CF-Versorgung.

Posterwalk Psychosoziales

ps001 Psychische Gesundheit von Mukoviszidose-Betroffenen. Implementierung des jährlichen Mental Health Screenings in der CF-Routineversorgung in Deutschland: Hürden bei der klinischen Umsetzung und mögliche Antworten.

J. Gardecki, S. Lehner, S. Seidl, C. Siemens, R. Thalemann, A. Katscher-Peitz

Die Ergebnisse der internationalen TIDES Studie (The International Depression Epidemiological Study across nine countries) zeigen ein erhöhtes Auftreten von Symptomen von Angst und Depression bei Menschen mit Mukoviszidose und ihren Eltern. Als Reaktion auf diese Ergebnisse wurden vom International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis Empfehlungen zu Prävention, Screening, klinischen Beurteilung und Intervention von psychischen Belastungszuständen bei Menschen mit Mukoviszidose und ihren Angehörigen erarbeitet. Die deutsche Arbeitsgruppe Mental Health hat zum Ziel, die Verbreitung und Umsetzung der internationalen Richtlinien zur Förderung der psychischen Gesundheit (Mental

Health) von Menschen mit Mukoviszidose und ihren Angehörigen zu unterstützen. Neben der Unterstützung der Implementierung des jährlichen Mental Health Screenings in deutschen CF-Zentren ist die Förderung von Prävention, Resilienz und psychischem Wohlbefinden in der klinischen Versorgung ein wichtiger Fokus der Arbeitsgruppe. Das seit 2015 international empfohlene jährliche Mental Health Screening für Mukoviszidose wurde in deutschen CF-Zentren bisher noch nicht flächendeckend eingeführt. Über eine Online-Umfrage Anfang 2021, die sich an die international durchgeführte Umfrage zur Implementierung des Mental Health Screenings lehnte, hat die Arbeitsgruppe Mental Health den Implementierungsstand sowie mögliche Hürden bei der Umsetzung des Mental Health Screenings in der Versorgung von Mukoviszidose-Betroffenen in Deutschland erfasst. Die Ergebnisse sowie erste Unterstützungsangebote der Arbeitsgruppe als Antwort auf die durch die Umfrage generierten Hinweise zur Unterstützung der Implementierung des Mental Health Screenings in Deutschland werden vorgestellt.

ps002 Patient Science - Patienten schaffen Wissen. Mit Bürgerwissenschaft Alltagsprobleme von Menschen mit Mukoviszidose erforschen.

J. Gardecki, N. Heyen, O. Eickmeier, T. Bratan, D. Eidt-Koch, M. Schlangen, C. Smaczny, G. Rohde, T.O.F. Wagner

Patient Science ist ein neuer Citizen Science-Ansatz für die Gesundheits- und medizinische Forschung, der ein höchstes Maß an Partizipation für Patient*innen in allen Phasen des Forschungsprozesses ermöglicht. Oft wird das Expertenwissen der Patient*innen nicht ausreichend abgefragt. Insbesondere bei Themen der Alltagsbewältigung mit einer chronischen Erkrankung ist es jedoch wichtig, die Betroffenen während des Forschungsprozesses nicht nur bei den Antworten, sondern vor allem auch bei den Fragen zu beteiligen. In bisherigen Citizen-Science (Bürgerwissenschaft)-Projekten in Deutschland liegt der Schwerpunkt der Bürgerbeteiligung häufig in der Zuarbeit. Inhaltlich finden die meisten Citizen-Science-Aktivitäten im Bereich der Ökosystemforschung statt, während sie in der Gesundheitsforschung bisher kaum vorkommen. Patient*innen dienen hier in der Regel als Probanden, also als reine „Datenquelle“. In die Definition von Forschungsfragen bzw. -prioritäten werden sie selten eingebunden. Das Patient Science Projekt adressiert beide Lücken: Es sieht nicht nur eine bürgerwissenschaftliche Studie im Gesundheitsbereich vor, sondern ermöglicht den Bürgern eine aktive Beteiligung am gesamten Forschungsprozess. Ein Ko-Forscher-Team, bestehend aus Menschen mit Mukoviszidose und Angehörigen (Patientenforscher*innen), sowie professionellen Forscher*innen aus Sozialwissenschaften, Psychologie und Medizin bzw. ärztlichen und psychosozialen Behandlern führte gemeinsam eine wissenschaftliche Studie zu den typischen und wichtigsten Alltagsproblemen von CF-Betroffenen durch. Diese wurden systematisch erfasst und im Hinblick auf ihre Bedeutung und den daraus entstehenden Unterstützungs- und Orientierungsbedarf analysiert. Dabei waren die Patientenforscher*innen in alle Forschungsphasen, von der Bestimmung des konkreten Forschungsthemas und -designs über die Datenerhebung, -auswertung und Öffentlichkeitsarbeit bis hin zur Ergebnisverwertung und -veröffentlichung, aktiv eingebunden. Da im Patient Science-Ansatz das Wissen der Patient*innen und Angehörigen als Expertise anerkannt und systematisch genutzt wird, weisen die generierten Ergebnisse eine große Nähe zur Lebenswirklichkeit der Betroffenen und eine hohe Praxisrelevanz auf. Somit haben sie das Potenzial, entscheidend zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung beizutragen.

Posterwalk Therapie

th001 CFTR-Modulator Dreifachtherapie im echten Leben - Lungenfunktion und weitere Parameter

N. Lienert, H. Rapp, D. Fabricius, S. Bode

Einleitung: Der erste Fall der COVID-19 Pandemie wurde am 28. Januar 2020 registriert. Bislang liegen nur wenige Daten zur SARS-CoV-2-Prävalenz und zu den klinischen Auswirkungen einer Infektion bei Patienten mit Mukoviszidose vor.

Methoden: Von Februar 2020 bis März 2021 untersuchten wir 156 CF-Patienten auf Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper und SARS-CoV-2 PCR aus Nasen/Rachenabstrichen.

Ergebnisse: Die kumulative Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektionen betrug 8,3 %. Bei 6 Kindern und 7 Erwachsenen wurde eine SARS-CoV-2-Infektion bestätigt. Von ihnen berichteten 10 Patienten über Symptome, die auf COVID-19 zurückzuführen waren, während 3 Patienten asymptomatisch waren. Das häufigste Symptom war Husten (53,8 %), gefolgt von Müdigkeit und Kopfschmerzen (jeweils 38,5 %). Kein Patient musste stationär behandelt werden. Unter den SARS-CoV-2-infizierten war kein Organ-Transplantiertes. Die Lungenfunktionsparameter blieben stabil. Ein Patient wies während der COVID-19 Erkrankung ein erhöhtes CRP von 30,7 mg/l auf (Norm <5 mg/l). Dieser Patient berichtete jedoch, dass der klinische Verlauf ansonsten mild war.

Diskussion: Derzeit leben in Deutschland 6463 Patienten mit Mukoviszidose (CF-Register). Bis zum 18. Mai 2021 wurden 102 Covid19 Fälle im deutschen CF-Register dokumentiert. Diese Daten lassen auf eine niedrige kumulative Inzidenz von 1,6% in der deutschen CF-Kohorte schließen. Im Vergleich dazu beträgt die kumulative Inzidenz in der deutschen Bevölkerung 4,4 % (18. Mai 2021; RKI). In unserer Studie konnten wir eine geschätzte Seroprävalenz von 4,2 % und, zusammen mit den Ergebnissen der molekularen Tests, eine kumulative Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektion von 8,3 % erfassen. Bisher schätzte man die COVID-19-Inzidenz bei Mukoviszidose niedriger ein als in der Allgemeinbevölkerung. Ein plausibler Grund dafür könnte sein, dass Patienten mit Mukoviszidose schon immer sehr auf Infektionskontrolle geachtet haben. Die Erklärung für die Diskrepanz zwischen den veröffentlichten und unseren Daten: dass häufigere Testungen einfach zu mehr Treffern führen.

Fazit: SARS-CoV-2-Infektionen bei Patienten mit Mukoviszidose sind häufiger als angenommen. Bei den infizierten CF Patienten treten keine schwereren klinischen Verläufe auf. Dies steht im Einklang mit veröffentlichten Berichten, wonach Menschen mit Mukoviszidose kein höheres Risiko für eine schwere COVID-19-Infektion haben. Ein serologisches Screening kann asymptomatisch durchgemachte Infektionen erkennen.

th002 Signifikante Abnahme abdomineller Beschwerden unter einer Triple-CFTR-Modulator Therapie - erste Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit dem CFAbd-Score

J. Mainz, L. Polte, L. Nährlich, L. Sasse, O. Eickmeier, C. Smaczny, A. Barucha, L. Bechinger, C. Zagoya, F. Duckstein, H. Ellemunter, P. Eschenhagen, L. Kurzidim, C. Schwarz

Hintergrund: Die Einführung der Triple-CFTR-Modulatorbehandlung bietet für einen Großteil der CF Patienten die Möglichkeit einer effektiven Therapie der Multiorganerkrankung.

Ziel: Untersuchung von Änderungen der abdominellen Symptomatik bei Patienten mit Mukoviszidose unter der neuen Triple-CFTR-Modulation, mit dem bisher einzigen nach FDA-Leitlinien entwickelten und validierten CF-spezifischen Fragebogen zur Erfassung abdomineller Beschwerden (CFAbd-Score).

Methoden: Prospektiv wurden CF Patienten der Mukoviszidosezentren am Klinikum Westbrandenburg (Standorte Brandenburg an der Havel und Potsdam), Gießen, Frankfurt am Main und Innsbruck vor und unter der neuen Triple-Modulatortherapie mit dem CFAbd-Score befragt. Der einseitige Score enthält 28 Fragen aus 5 Domänen. Ergebnisse wurden unter anderem zu Änderungen des Körpergewichts, der Lungenfunktion und des Schweißtests korreliert.

Ergebnisse: Über 100 CF Patienten wurden eingeschlossen. Beim Einreichen des Abstracts lagen Datensätze von 47 CF Patienten vor mit mittlerem Alter von 18,0±5,4 Jahren, mit mindestens 2 CFAbd-Score-Fragebögen, vor - und innerhalb 3 Monaten nach Therapiebeginn (Mittelwert: 55,0±22,0 Tage). Analysen nach 60 Tagen (Mittelwert) zeigten signifikante Rückgänge der abdominellen Beschwerden im Gesamt-CFAbd-Score von 14,1±1,8 auf 8,4±2,2 Punkte (p<0,0001) sowie in 3/5 Domänen: Schmerz von 17,0±2,2 auf 6,3±3,4 Punkte (p<0,001), Darmbewegungen von 17,5±1,9 auf 11,7±2,5 Punkte (p=0,001) und abdomenbezogene Lebensqualität von 12,5±3,1 auf 7,4±3,6 Punkte (p=0,013). Deutliche Rückgänge in den anderen bei-

den Domänen Reflux- und Appetitstörung erreichten bei den bisher komplettierten Patienten noch keine Signifikanz ($12,9 \pm 2,2$ auf $9,1 \pm 2,9$, und $6,4 \pm 1,4$ auf $4,4 \pm 2,0$ Punkte). Parallel nahm der Schweißtest bei 28 Patienten ab von $104,0 \pm 10,9$ auf $52,5 \pm 16,5$ mmol/l ($p < 0,0001$) und FEV₁ nahm zu von $67,2 \pm 17,2$ auf $84,7 \pm 18,5$ Prozent ($p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Unsere Studie mit Verlaufskontrollen des CFAbd-Scores vor und unter der neuen Triple-Modulatortherapie zeigt, neben den bekannten Effekten auf die Lungenfunktion und den Schweißtest, eine hochsignifikante Abnahme von abdominalen Symptomen. Bei Komplettierung der Rekrutierung bis zur DMT-Tagung, könnten auch die bisherigen positiven Trends in 2/5 Domänen Signifikanz erreichen. Der CFAbd-Score ist hochsensitiv, um Änderungen CF-spezifischer abdominaler Symptome unter einer neuen hochpotenten CFTR-Modulatortherapie nachzuweisen.

Sponsor: keine

th003 Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern mit CF, die heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation sind: Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie

M. Mall, R. Brugh, S. Gartner, J. Legg, P. Mondejar-Lopez, D. Prais, P. Reix, F. Stehling, N. Ahluwalia, E. Arteaga-Solis, B. G. Bruinsma, M. Jennings, S. M. Moskowitz, T. Weinstock, P. Wu, J. Davies, C. Wainwright

Einleitung: Eine offene einarmige Phase-III-Studie zeigte, dass Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) bei Kindern mit CF im Alter von 6–11 Jahren (J.), mit mind. einem F508del-CFTR-Allel sicher und wirksam ist. Zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA in dieser Altersgruppe wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie (NCT04353817) mit Kindern durchgeführt, die heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation (F/MF) sind.

Methoden: Die Kinder in dieser Studie wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 24 Wochen ELX/TEZ/IVA oder PBO. Primärer Endpunkt war die abs. Veränderung des Lung-Clearance-Index_{2,5} (LCI_{2,5}) von Baseline bis Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren die abs. Veränderung der SwCl-Konzentration und Beurteilung der Sicherheit bis Woche 24. Weitere Wirksamkeitseindpunkte waren die abs. Veränderung des ppFEV₁ und des CFQ-R-Respiratory Domain (RD) Scores bis Woche 24.

Ergebnisse: 121 Kinder wurden randomisiert und behandelt (ELX/TEZ/IVA: 60; PBO: 61). Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des mittleren LCI_{2,5} ($-2,26$; $P < 0,0001$) ggü. PBO. Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA verringerte auch den mittleren SwCl-Wert ($-51,2$ mmol/L; nominal $P < 0,0001$) und erhöhte sowohl das mittlere ppFEV₁ (11,0 Prozentpunkte; nominal $P < 0,0001$) als auch den mittleren CFQ-R RD-Score (5,5 Punkte; nominal $P = 0,0174$) ggü. PBO. Die Mehrheit der Teilnehmer berichteten leichte oder mittelschwere unerwünschte Ereignisse (UE); die häufigsten UE (≥ 15 % in mind. einer Gruppe) waren Kopfschmerzen und Husten (beide Gruppen) sowie Bauchschmerzen, pulmonale Exazerbation der CF und oropharyngeale Schmerzen (PBO-Gruppe). Vier Teilnehmer (6,7 %) in der ELX/TEZ/IVA-Gruppe und neun (14,8 %) in der PBO-Gruppe hatten schwerwiegende UE. Ein Teilnehmer (1,7 %, ELX/TEZ/IVA-Gruppe) brach die Behandlung wegen eines UEs (Hautausschlag) ab.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte bei Kindern im Alter von 6–11 J. mit F/MF-Genotyp zu einer deutlicheren Verbesserung des LCI_{2,5} als für andere CFTR-Modulatoren berichtet, sowie zu Verbesserungen von SwCl, ppFEV₁ und CFQ-R RD-Score ggü. PBO. Die Sicherheitsdaten entsprachen dem bekannten Profil von ELX/TEZ/IVA; keine neuen Sicherheitsbedenken wurden beobachtet. Unsere Ergebnisse bestätigen den erheblichen klinischen Nutzen der Behandlung jüngerer Patienten mit ELX/TEZ/IVA.

Unterstützt von Vertex Pharmaceuticals Inc.

th004 Baseline-Patientenmerkmale von pädiatrischen Patienten, die mit Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) in Deutschland und Österreich behandelt werden: erste Zwischenanalyse aus der nicht-interventionellen DECIDE-Studie

O. Eickmeier, U. Graepler-Mainka, F. Stehling, O. Sommerburg, K. Poplawska, J. Hammermann, M. Lorenz, K. Tenbrock, V. Bauer, E. Eber, P. Küster, H. Hebestreit, H. Wöhling, T. Xu, C. McKinnon, A. Patchev, H. Ellemunter

Hintergrund: DECIDE (VX18-809-127) ist eine nicht-interventionelle Studie zur Beschreibung des Versorgungsstandards, der Gründe für Änderungen der Therapie bei cystischer Fibrose (CF) und der Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen bei Kindern mit CF homozygot für F508del-CFTR, die in Deutschland und Österreich eine Behandlung mit LUM/IVA im Alter von 6 bis 11 Jahren begonnen haben. Die vorliegende erste Zwischenanalyse untersucht Baseline-Merkmale der Patienten über drei Monate vor der Initiierung des CFTR-Modulators.

Methoden: Dies ist eine laufende, multizentrische Studie mit geplanter prospektiver Beobachtung von 48 Monaten. Baseline der Studie war das Datum der LUM/IVA-Initiierung. Retrospektive Daten bis zu drei Monate vor Start von LUM/IVA wurden aus den Patientenakten erfasst und für Kinder, die bis 9. März 2021 aufgenommen wurden, deskriptiv analysiert.

Ergebnisse: 58 Kinder (n=18 [31,0 %] männlich; mittleres [SD] Alter bei LUM/IVA Start, 8,9 [1,9] Jahre) wurden eingeschlossen. Der mittlere (SD) Baseline BMI-z-Score betrug -0,5 (0,8). Die meisten Kinder (n=50 [86,2 %]) nahmen zu Studienbeginn ≥ 1 symptomatische CF-Therapie ein, mit Digestiva/Enzyme (n=48 [82,8 %]), inhal. NaCl (n=44 [75,9 %]), Arzneimittel für obstr. Atemwegserkrankungen (n=42 [72,4 %]) und Dornase alfa (n=26 [44,8 %]) als häufigste. Als häufigste Gründe für den Start von LUM/IVA wurden Arztentscheidung (n=44 [75,9 %]), Elternpräferenz (n=13 [22,4 %]) und Labor-/Funktionstestergebnisse (n=8 [13,8 %]) angegeben. Häufigste Gründe für die Einleitung einer symptomatischen CF-Therapie innerhalb von drei Monaten vor LUM/IVA-Start waren Arztentscheidung (n=25 [49,0 %]), Labor-/Funktionstestergebnisse (n = 14 [27,5 %]) und pulmonale Exazerbationen (n=13 [25,5 %]). 52 Kinder (89,7 %) hatten innerhalb der drei Monate vor LUM/IVA-Initiierung ≥ 1 Labor/Funktionstest mit Lungenfunktion (gesamt n=48 [82,8 %], Spirometrie n=21 [36,2 %] und/oder Plethysmographie n=29 [50,0 %]; Gasauswaschtest n=13 [22,4 %]), oder Mikrobiologie (n=47 [81,0 %]) als häufigste.

Schlussfolgerungen: Hier berichten wir über die Baseline-Merkmale von Kindern mit CF in Deutschland und Österreich in den 3 Monaten vor LUM/IVA-Initiierung. Am häufigsten wurden Arztentscheidung und/oder Elternpräferenz als Gründe für die LUM/IVA-Initiierung angegeben, während die Rolle der Elternpräferenz bei der Einleitung anderer CF-Therapien weniger ausgeprägt war.

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

th005 Chemotherapie bei metastasiertem Colonkarzinom unter ELX/TEZ/IVA

A. Moeser, M. Rasche, M. Pavlova, M. Lorenz

Die zystische Fibrose ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für gastrointestinale maligne Tumoren assoziiert, die signifikant früher als in der Normalbevölkerung auftreten. Wir berichten über eine 42-jährige CF-Patientin (F508del homozygot), die seit 2017 in unserem Zentrum betreut wird. Bei CF-Hepatopathie erfolgte seit Dezember 2020 der einschleichende Therapiebeginn mit ELX/TEZ/IVA. Hierunter konnte eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion sowie ein kurzfristiger Anstieg von Gewicht und BMI erreicht werden. Husten und Sputumproduktion bildeten sich fast vollständig zurück. Im März 2021 stellte sich die Patientin mit einer progredienten AZ-Verschlechterung, abdominalen Beschwerden, Ikterus, Fieber und Gewichtsverlust von 3 kg seit 4 Wochen vor. Bei vorbestehenden hepatischen Herden, die initial als fokale noduläre Hyperplasie gewertet wurden, zeigte sich nun eine massive Progredienz der Veränderungen mit zentraler Nekrose und Hepatomegalie. In der weiterführenden Diagnostik wurde ein Karzinom im Colon transversum gesichert. Die Histologie ergab ein mäßig differenziertes Adenokarzinom (G2) mit hepatischer und singu-

lärer pulmonaler Metastasierung, mikrosatellitenstabil, PD-L1-negativ, mit einer pathogenen KRAS-Mutation in Exon 2. Die pathophysiologischen Auswirkungen der KRAS-Mutation, die mit einem erhöhten pulmonalen Metastasierungsrisiko verbunden ist, könnten in diesem Fall additiv durch CFTR-Mutations-assoziierte Effekte auf dem WNT/ β -catenin-Weg verstärkt sein. Der onkologische Verlauf gestaltete sich kompliziert bei rezidivierendem Fieber mit erhöhten Infektparametern und notwendigen kalkulierten antiinfektiven Therapien. Unter der 1st-line-Chemotherapie (FOLFIRI/Avastin) traten 5-FU-assoziierte Koronarspasmen auf, die eine Therapieumstellung notwendig machten. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Progress der Metastasierung, so dass aktuell eine erneute Umstellung der Chemotherapie geplant ist. Die Therapie mit ELX/TEZ/IVA konnte jedoch unter Beachtung möglicher Interaktionen fortgeführt werden. Unter dieser Therapie ist die Patientin weiterhin pulmonal stabilisiert und respiratorisch nahezu symptomfrei trotz einer Reduktion von AZ und Gewicht im Verlauf der palliativ therapierten malignen Erkrankung. Leberwerterhöhungen oder sonstige Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet.

Fazit: Die CFTR-Modulatortherapie mit ELX/TEZ/IVA führt auch unter palliativer Chemotherapie zu einer effektiven pulmonalen Stabilisierung und Symptomreduktion.

th006 „The times they are a changin“: Zunahme der Insulinpumpentherapie, besserer Ernährungsstatus, aber auch häufigere arterielle Hypertonie und Mikroalbuminurie bei neu aufgetretenem CF-Diabetes im Periodenvergleich 2010-2014 vs. 2015-2020

E. Plattner, J. Rosenecker, K. O. Schwab, J. Wölfle, R. W. Holl, N. Prinz

Hintergrund: Therapie und Diagnostik der Mukoviszidose haben sich im letzten Jahrzehnt grundlegend verändert und zu reduzierter Morbidität und Mortalität beigetragen. Konsekutive Implikationen für den Mukoviszidose-assoziierten Diabetes mellitus (CFRD) sind noch nicht hinreichend untersucht.

Methoden: Anonymisierte Daten von 628 Patienten mit CFRD wurden in der multizentrischen, longitudinalen DPV-Datenbank untersucht. 2 Gruppen mit Behandlungsbeginn 2010-2014 bzw. 2015-2020 wurden verglichen (Wilcoxon-Test, X^2 -Test, SAS9.4).

Ergebnisse: 56,9 % der Patienten waren weiblich (Gruppenvergleich: n. s.). Das mediane Alter bei Diagnose CFRD betrug 15,4 Jahre (Q1:13,0; Q3:18,5). Der BMI-SDS lag im Median bei -1,0 SDS ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen (Q1: -1,7 SDS; Q3 -0,2 SDS; Gruppenvergleich: n. s.). Der Anteil der Patienten mit BMI > 90. Perc. lag 2015-2020 mit 5,1 % vs 1,4 % signifikant höher als 2010-2014. ($p < 0,01$). 2010-2020 erhielten 76,6 % der Patienten leitliniengerecht eine Insulintherapie. Der mediane Insulintagesbedarf war 2015-2020 mit 0,41 vs 0,55 iU//kg signifikant niedriger ($p < 0,01$). Bei pädiatrischen Patienten wurde 2015-2020 häufiger eine Insulinpumpe eingesetzt (9,3 vs 3,4 %; $p < 0,05$). Internistische Patienten erhielten 2015-2020 häufiger eine nicht-pharmakologische Therapie (26,0 vs 13,0; $p < 0,05$). Diabetische Ketoazidose (DKA) und schwere Hypoglykämien traten 2010-2020 nur selten auf ($< 0,01\%$). Eine Mikroalbuminurie wurde 2010-2014 bei 15,3 bzw. 2015-2020 bei 16 % der Patienten diagnostiziert, eine art. Hypertonie (RR > 140/80 mmHg, bzw körpergrößenadjustiert nach KiGGS) fiel 2015-2020 sowohl bei internistischen wie pädiatrischen Patienten häufiger auf (42 % vs 29 %; $p < 0,01$); hiervon scheinen insbesondere Frauen betroffen zu sein (46,6 % vs 29,5%; $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Insulin bleibt Leitlinienkonform die vorherrschende Therapieform. Der Anteil der internistischen Patienten mit nicht-pharmakologischer Therapie steigt jedoch signifikant. Pädiatrische Patienten erhalten zunehmend häufiger eine Insulinpumpentherapie. Hypertonie und der Anteil Patienten mit hochnormalem BMI scheinen zuzunehmen. In Anbetracht des 2016 etablierten Neugeborenen Screenings, der 2012 eingeführten Modulatortherapie und des medianen Erkrankungsalters von 15 Jahren sind zukünftig Änderungen des Phänotyps des CFRD möglich.

th007 Veränderungen der körperlichen Belastbarkeit und von HNO-Symptomen bei Mukoviszidose-Patient*innen nach Start eines neuen CFTR-Modulators

H. Rapp, M. Baiker, N. Lienert, M. Toth, S. Bode, D. Fabricius

Hintergrund: Die orale CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (IVA/TEZ/ELE) hat die Gesamtsituation für viele Patient*innen mit Mukoviszidose deutlich verbessert. Zum Einfluss der Therapie auf die körperliche Belastbarkeit und HNO-Symptomatik existieren bisher wenige Daten.

Methoden: Mittels des Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) und einem selbst erstellten Bewegungs- und Sport Fragebogen wurden bei Patient*innen der Mukoviszidose-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm ab einem Alter von 6 Jahren zu zwei Zeitpunkten die HNO-Situation und körperliche Aktivität evaluiert. Zusätzlich wurden Lungenfunktionsparameter, Körpergewicht, die Schweißchlorid-Konzentration sowie HNO-Befunde nach Einführung des Medikaments in die Analyse miteinbezogen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 70 Patient*innen zwischen 8 - 58 Jahren eingeschlossen. 43 Patient*innen waren zum Erhebungszeitraum auf IVA/TEZ/ELE eingestellt.

Es kam zu signifikanten Verbesserungen in verschiedenen alltäglichen Belastungssituationen wie Spaziergehen ($p < 0,0001$), Fahrradfahren ($p < 0,0001$) und Treppensteigen ($p < 0,0001$). Die sportliche Aktivität der Patient*innen nahm nach Beginn der Therapie mit IVA/TEZ/ELE um ca. 35 min tendenziell pro 4 Wochen zu. Die HNO-Symptomatik reduzierte sich in der Gesamtpunktzahl im SNOT-22 um 17 Punkte ($p < 0,0001$). Sowohl nasale, otologische, emotionale als auch Schlaf-Symptome zeigten sich positiv verändert.

Diskussion & Schlussfolgerung: Nach Start der Therapie mit IVA/TEZ/ELE berichten Patient*innen mit Mukoviszidose über verbesserte Belastungssituationen im Alltag. Obwohl die Ergebnisse per Fragebogen nur eingeschränkt erhoben werden können, zeigt sich ein positiver Trend, welcher unbedingt durch mehr Integrierung von sportlicher Aktivität in den Behandlungsplan verstärkt werden

th008 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und mindestens einem F508del-Allel: Zwischenergebnisse einer offenen Phase-3-Verlängerungsstudie

F. Ratjen, H. Escobar, J. Gaffin, S. McColley, E. Roesch, F. Ruiz, C. Wainwright, N. Ahluwalia, C. Chu, S. Noel, S. Moskowitz, D. Waltz, T. Weinstock, J. Davies; für die VX19-445-107-Studien-Gruppe

Hintergrund: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) hat sich in einer 24-wöchigen Pivotal-Studie (NCT03691779; Zemanick et al. AJRCCM 2021, im Druck) bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren mit CF als sicher und wirksam erwiesen. Diese waren entweder homozygot für F508del-CFTR oder heterozygot für F508del-CFTR mit einer CFTR-Minimalfunktionsmutation. Wir berichten die Ergebnisse der Zwischenanalyse zu Woche 24 (ZA-W24) einer laufenden 96-wöchigen, offenen Phase-3-Verlängerungsstudie (OLE) der Pivotal-Studie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern ab 6 Jahren (NCT04183790).

Methoden: Kinder mit ≥ 30 kg Körpergewicht (KG) erhalten die volle Erwachsenenendosis (ELX 200 mg qd, TEZ 100 mg qd und IVA 150 mg q12h); Kinder mit < 30 kg KG 50 % der Erwachsenenendosis. Primärer Endpunkt ist Sicherheit und Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte umfassen absolute Veränderung der Einsekundenkapazität in Prozent des Sollwerts ($ppFEV_1$), Schweißchlorid (SwCl), Score der respiratorischen Domäne (RD) des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), Body-Mass-Index (BMI) mit z-Score sowie Lung-Clearance-Index_{2,5} (LCI_{2,5}). Die Datenerhebung für die ZA-W24 beruhte auf dem Datum, zu dem der letzte Teilnehmer Woche 24 erreichte.

Ergebnisse: An dieser OLE nahmen 64 Kinder aus der 24-wöchigen Pivotal-Studie teil. Die mittlere Dauer der ELX/TEZ/IVA-Exposition in der OLE betrug bei der ZA 39,2 Wochen. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 51 Kindern (79,7 %) berichtet – allesamt leicht bis moderat und generell konsistent mit CF-Manifestationen. In der OLE gab es keine Abbrüche wegen UE. Insgesamt erzielten die Kinder in dieser OLE, wie in der Pivotal-Studie, eine robuste und klinisch bedeutsame Verbesserung der Wirksamkeitsendpunkte. In der ZA-W24 der OLE zeigte sich unter ELX/TEZ/IVA gegenüber dem Ausgangswert der Pivotal-Studie eine Verbesserung von $ppFEV_1$ (9,5 Prozentpunkte; Standardfehler [SE] 1,3), SwCl (-64,7 mmol/l;

SE 1,7), RD-Score des CFQ-R (12,9 Punkte; SE 1,2), BMI (1,27 kg/m²; SE 0,15), BMI-z-Score (0,34; SE 0,06) und LC12,5 (-1,91; SE 0,18).

Schlussfolgerungen: Die Zwischenergebnisse zu Woche 24 dieser OLE zeigen das bekannte Sicherheitsprofil von ELX/TEZ/IVA bei Kindern ab 6 Jahren. Die robuste und klinisch bedeutsame Verbesserung von Lungenfunktion, respiratorischen Symptomen und systemischer CFTR-Aktivität weist auf einen langfristigen Nutzen von ELX/TEZ/IVA in dieser jüngeren Patientenpopulation hin.

th009 Unter dem Zwerchfell: Einfluss der 2-jährigen CFTR-Modulation mit LUM/IVA auf die intestinale Inflammation, Leberwerte und gastrointestinale Symptome bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren

J. Röbber, R. L. Knoll, S. Wirsching, M.L. Cacicedo, P. Mildenberger, S. Gehring, O. Nitsche, K. Poplawska

Hintergrund: Gastrointestinale Symptome tragen entscheidend zur Einschränkung der Lebensqualität von Patienten mit CF bei. Die Verbesserung der intestinalen Beschwerden wird, von CF-Patienten und deren Behandlern gleichermaßen, zu den Top-10 der zu priorisierenden CF-Forschungsthemen gezählt. Zudem ist die CF-assoziierte Lebererkrankung die dritthäufigste Todesursache bei CF. Der Einfluss der CFTR-Modulation auf die gastrointestinale Inflammation und Lebensqualität im Kindesalter wurde bis jetzt nur selten untersucht.

Methoden: 7 Patienten zwischen 6-12 Jahren wurden in die prospektive longitudinale Studie eingeschlossen. Während der ersten zwei Jahre der Medikamenteneinnahme wurden alle 3 Monate Blut-, und Stuhlproben gewonnen. Die erste Datenerhebung fand unmittelbar vor der Einstellung auf LUM/IVA statt. Die Analyse der Parameter aus Blut- und Stuhlproben erfolgte durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz. Die Erfassung der intestinal verursachten Symptome erfolgte mittels Cystic fibrosis Questionnaire-Revised (CFQR)-Fragebogen für Eltern der Patienten. Folgende Domänen wurden ausgewertet: Gastrointestinale Störungen, Essstörungen und Körperbild.

Ergebnisse: Während des Untersuchungszeitraums zeigten sich signifikante Reduktionen der Calprotectin-Konzentration im Stuhl (Median Visit 1: 350,5 µg/g; Visit 9: 93 µg/g) und der Konzentrationen der Aspartat-Aminotransferase (Median Visit 1: 32U/l; Visit 9: 25,5 U/l; p=0,014) und der Alanin-Aminotransferase (Median Visit 1: 28U/l; Visit 9: 16,5U/l; p=0,011) im Blut. Eine Reduktion zeigte sich auch bei der Analyse der alkalischen Phosphatase (Median Visit 1: 312 U/l; Visit 9: 248 U/l). Der Perzentilen-bezogene BMI verbesserte sich im Studienverlauf (Median Visit 1: 21; Visit 9: 40). Die Auswertung des CFQR-Fragebogens ergab Verbesserungen in den Kategorien: Gastrointestinale Störung (Median V1: 66,8 %; V9: 77,8 %) und Körperbild (Median V1: 77,8 %; V9: 100 %). Der Median der Domäne Essstörung lag schon zu Beginn der Studie bei 100 %.

Schlussfolgerung: In unserer Kohorte vermindert die CFTR-Modulation mit LUM/IVA intestinale Inflammation, beeinflusst positiv Leberwerte und trägt zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der von zwei der drei intestinalen Domänen über den Zeitraum von 2 Jahren bei.

th010 Behandlung einer Mukoviszidose-Patientin mit der seltenen Mutation c.1040G>C (R347H) und 3472C>T (R1158X) mittels Triple-Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta® bzw. Kaftrio® / Kalydeco® Fa. Vertex)

C. Runge, I. Held, M. Dittrich, S. Müller-Stöver, P. Stock

Eine nun 25jährige pankreassuffiziente CF-Patientin mit der sehr seltenen Mutationskombination c.1040G>C und 3472C>T litt unter massiven pulmonalen Komplikationen Ihrer Erkrankung mit Exazerbationen aufgrund vergangener schwerer ABPA- Exazerbationen und multi-resistenter Keime, die zu u. a. massiven Bronchiektasien führten. Zuletzt lagen die FEV₁-Werte trotz häufig wiederholten antibiotischen Interventionen bei < 40 % Sollwert. Aufgrund von via Fischer-Rat-Thyroid (FRT)-Zellen generierter in-vitro Daten (unpublished data der Firma Vertex) wurde die Zulassung zur Behandlung der CFTR Mutation R347H (minimal function) mit Kaftrio/Kalydeco durch die FDA in den USA erteilt. Unter dem durch uns erwirkten

Off-Label-Use konnte innerhalb weniger Wochen eine Normalisierung der Klinik sowie eine Verbesserung des FEV₁-Wertes auf knapp 60 % Sollwert erreicht werden. Die Anwendung der Triple-Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor stellt somit bei dieser seltenen Mutation eine bedeutende Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Zudem weisen unsere Erfahrungen darauf hin, dass auch aufgrund alleiniger in-vitro-Daten der Einsatz von Modulatoren zur Behandlung sehr seltener CFTR-Mutationen einen sinnvollen Therapieversuch darstellen kann.

th011 Erfolgreiches Weaning unter Einleitung einer CFTR-Modulatortherapie mittels Kaftrio/Kalydeco (F508/Exon 10)

S. Straßburg, M. Welsner, C. Taube, D. Dieninghoff, S. Sutharsan

Einleitung: Die CFTR-Modulator Dreifachtherapie mittels Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor ist mittlerweile eine etablierte und hochwirksame Therapie in der Behandlung der Mukoviszidose. Wenig Erfahrungen gibt es bisher mit der Neueinleitung bei invasiv beatmeten Patienten. Fallbericht: Wir berichten über eine 43-jährige Patientin (F508/Deletion Exon 10), welche wir im Rahmen einer schweren Infektexazerbation zur Evaluation einer LuTx übernahmen. Im Rahmen der Grunderkrankung besteht ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, eine exokrine Pankreasinsuffizienz sowie eine chronische Niereninsuffizienz mit Z. n. Dialysepflichtigkeit. Keimstatus: *Pseudomonas aeruginosa* (4MRGN), *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*. Im Vordergrund stand die fortgeschrittene pulmonale Beteiligung mit deutlicher eingeschränkter Lungenfunktion (FEV₁ 22 %) und ventilatorischer Insuffizienz. Am 20.04.21 bestand bei respiratorischer Verschlechterung mit Hyperkapnie bei NIV-Versagen die Notwendigkeit der invasiven Beatmung. Am 25.04.21 erfolgte bei Asphyxie durch Sekretverhalt eine Reanimation. Im weiteren Verlauf kam es bei progredientem Weaning bei fehlendem Hustenstoß zu täglicher Bronchoskopiepflichtigkeit bei erhöhter Sekretlast. Die Weaningziele konnten hierunter nicht erreicht werden, so dass durch die intensivmedizinischen Kollegen angestrebt wurde die Patientin in eine Beatmungs-Wohngemeinschaft zu verlegen. Am 15.05.21 erfolgte dann der interdisziplinäre Entschluss zur Einleitung einer CFTR-Modulatortherapie mittels Kaftrio/Kalydeco. Hierunter zeigte sich dann ein deutlicher Rückgang der Sekretlast mit schlussendlich erfolgreichem Weaning, so dass die Patientin am 03.06.21 erfolgreich dekanüliert werden konnte. Am 04.06.21 konnte die Verlegung auf Normalstation erfolgen, am 29.06.21 dann komplikationslose Entlassung in die Häuslichkeit. Als nächstes erfolgt nun eine Rehabilitationsmaßnahme, im Anschluss hieran werden wir dann erneut evaluieren, ob die Notwendigkeit zur Listung zur Lungentransplantation weiterhin besteht. Untersuchungsergebnisse: FEV₁: 22 % (11/20), 24 % (14.06.21), 26% (28.06.21), 35 % (27.07.21) 6MWT: 150m (11/20), 200m (06/21) 285m (07/21) Schweißtest: 102 mmol/l (05/21), 66 mmol/l (06/21), 59 mmol/l (07/21)

Diskussion: Am Beispiel dieser Patientin zeigt sich, dass die CFTR-Modulatortripletherapie auch in der intensivmedizinischen Therapie, bei invasiv beatmeten Patienten zur Unterstützung in der Weaning Phase, eine therapeutische Option darstellt.

Referierende/Moderierende/Posterausstellende

A

Dr. Suki Albers
Biochemikerin

Universität Hamburg
Institut für Biochemie und
Molekularbiologie
Hamburg
*albers@chemie.uni-
hamburg.de*

Jiwar Al-Zawity

Universität Siegen
Physikalische Chemie I /
Angewandte Mikrobiologie
Siegen
jiwar.al-zawity@uni-siegen.de

B

Dr. Sandra Barth
Ärztin

Universitätsklinik Gießen
und Marburg GmbH
Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
Mukoviszidose-Zentrum
Gießen
*sandra.barth@paediat.med.un-
i-giessen.de*

Thomas Becher
Physiotherapeut

Mukoviszidose
Landesverband Baden-
Württemberg
Sindelfingen
thomas.becher@mukobw.de

**Prof. Dr. Johannes
Bogner**
Arzt

Klinikum der Universität
München
Medizinische Klinik und
Poliklinik IV
Sektion Klinische
Infektiologie
München
*johannes.bogner@med.uni-
muenchen.de*

Birgit Borges-Lüke
Physiotherapeutin

Physiotherapie im Haus
Schutzengel
Praxis Borges-Lüke
Hannover
info@physio-schutzengel.de

C

Verónica Chaves Vargas

Max-Planck-Institut für
Evolutionärsbiologie
Plön
chavesvargas@evolbio.mpg.de

Dr. Nina Cramer
Biochemikerin

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinik für pädiatrische
Pneumologie, Allergologie
und Neonatologie
Hannover
*cramer.nina@mh-
hannover.de*

D

**Prof. Dr. Alexander H.
Dalpke**
Arzt

Technische Universität
Dresden
Medizinische Fakultät Carl
Gustav Carus
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Hygiene
Dresden
alexander.dalpke@ukdd.de

Dr. Stefan Dewey
Arzt

Strandklinik St. Peter
Ording GmbH und Co. KG
St. Peter Ording
s.dewey@strandklinik-spo.de

Dr. Doris Dieninghoff
Ärztin

Kliniken der Stadt Köln
Lungenklinik Merheim
Köln
*dieninghoffd@kliniken-
koeln.de*

Birgit Dittmar
Physiotherapeutin

Fachklinik Satteldüne für
Kinder und Jugendliche
Nebel
birgit.dittmar@drv-nord.de

**PD Dr. Anna-Maria
Dittrich**
Ärztin

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinik für Pädiatrische
Pneumologie
Allergologie und
Neonatologie
Hannover
*dittrich.anna-maria@mh-
hannover.de*

Inga Dunsche
Studentin

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinik für pädiatrische
Pneumologie, Allergologie
und Neonatologie
Hannover
*inga.dunsche@stud.mh-
hannover.de*

E

Dr. Olaf Eickmeier
Arzt

Universitätsklinikum
Frankfurt Goethe
Universität
Christiane Herzog CF-
Zentrum für Kinder,
Jugendliche und
Erwachsene
Frankfurt/Main
olaf.eickmeier@kgu.de

Dr. Adrian Endres
Arzt

Universitätsklinikum
Frankfurt
Goethe-Universität
Schwerpunkt
Pneumologie/Allergologie
Frankfurt/Main
adrian.endres@kgu.de

F

Dr. Christian Falkenberg
Arzt

Fachklinik Satteldüne für
Kinder und Jugendliche
Nebel
christian.falkenberg@drv-nord.de

Dr. Simone Friebe
Ärztin

Fachklinik Wangen
Kinderklinik
Wangen
simone.friebe@wz-kliniken.de

G

Johanna Gardecki
Psychologin

Universitätsklinikum
Frankfurt Goethe
Universität
Christiane Herzog CF-
Zentrum für Kinder,
Jugendliche und
Erwachsene
Frankfurt/Main
johanna.gardecki@kgu.de

Edith Gätjen
Oecotrophologin

Mielenforster Kirchweg
Köln
edith@gaetjen.de

Dr. Simon Gräber
Arzt

Charité
Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit
Schwerpunkt Pneumologie
und Allergologie
Campus Virchow Klinikum
Berlin
simon.graeber@charite.de

Melanie Graff
Kinderkrankenschwester

Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Klinikum Worms
gramel5@web.de

Alina Große Erdmann
Doktorandin

Universitätsklinik für
Kinder und Jugendmedizin
Oldenburg
alina.grosse.erdmann@uni-oldenburg.de

Dr. Wolfgang Gruber
Sportwissenschaftler

Sportwissenschaft -
Sportberatung -
Sportpädagogik
Stahnsdorf
info@gruber-bewegt.de

H

Daniela Haltenberger
Physiotherapeutin

Zentrum für
Physiotherapie
Rückenkompetenz und
Prävention
Rödermark
daniela.haltenberger@icloud.com

Dr. Jutta Hammermann
Ärztin

Universitätsklinikum Carl
Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Mukoviszidose-Centrum
"Christiane Herzog"
Dresden
jutta.hammermann@ukdd.de

Dr. Alexandra Hebestreit
Ärztin

Universitäts-Kinderklinik
Würzburg
Christiane-Herzog-Zentrum
für Mukoviszidose
Würzburg
hebestreit_a@ukw.de

**Prof. Dr. Helge
Hebestreit**
Arzt

Universitäts-Kinderklinik
Würzburg
Christiane-Herzog-Zentrum
für Mukoviszidose
Würzburg
hebestreit_h@ukw.de

Stephanie Hentschel
Physiotherapeutin

iSPZ Hauner
LMU Zentrum für
Entwicklung und komplex
chronisch kranke Kinder I
Fachbereich Mukoviszidose
& Kinderpneumologie
München
stephanie.hentschel@med.uni-muenchen.de

Thomas Hillmann
Physiotherapeut

Universitätsmedizin
Ruhrländklinik
Essen
thomas.hillmann@ruhrlaendklinik.uk-essen.de

PD Dr. Michael Hogardt
Arzt

Universitätsklinikum
Frankfurt
Goethe Universität
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene
Konsiliarlabor für
Mukoviszidose-
Bakteriologie
Frankfurt/Main
michael.hogardt@kgu.de

Simon Kressin
Student der
Humanmedizin

Eberhard Karls Universität
Tübingen
Interfaktultäres Institut für
Mikrobiologie und
Infektionsmedizin (IMIT)
Tübingen
*simon-
niklas.kressin@student.uni-
tuebingen.de*

PD Dr. Martin Hug
Apotheker

Universitätsklinikum
Freiburg
Apotheke des Klinikums
Freiburg
martinjhug@gmail.com

Lars Krüger
Gesundheits- und
Pflegerwissenschaften
B.A., M.Sc.
Fachgesundheits- und
Krankenpfleger für
Intensivpflege und
Anästhesie

Herz- und
Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinikum der
Ruhr-Universität Bochum
Bad Oeynhausen
lkrueger@hdz-nrw.de

J

Florian Junge
Sportwissenschaftler

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinik für Pädiatrische
Pneumologie
Allergologie und
Neonatologie
Hannover
*junge.florian@mh-
hannover.de*

Stephan Kruij
1. Vorsitzender

Mukoviszidose e. V.
Bundesverband Selbsthilfe
bei Cystischer Fibrose
Bonn
stephan@familie-kruip.de

Pia Kuschnerow

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinik für Pädiatrische
Pneumologie, Allergologie
und Neonatologie
Hannover
*kuschnerow.pia@mh-
hannover.de*

K

Prof. Dr. Barbara Kahl
Ärztin

Universitätsklinikum
Münster (UKM)
Institut für Medizinische
Mikrobiologie
Münster
kahl@uni-muenster.de

L

Christine Lehmann
Psychologin

Charité -
Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S.
Pneumologie und
Immunologie mit
Intensivmedizin
Mukoviszidose Ambulanz -
Christiane Herzog Zentrum
Berlin
*christine.lehmann@
charite.de*

Alexandra Kavvalou
Ärztin

Universitätsklinikum Essen
Kinderklinik III
Essen
*alexandra.kavvalou@uk-
essen.de*

Susanne Lehner
Psychologin

Gemeinschaftsklinikum
Mittelrhein Koblenz
Kinder- und Jugendmedizin
Koblenz
susanne.lehner@gk.de

Melanie Köller
Kinderkrankenschwester

Fachklinik Satteldüne für
Kinder und Jugendliche
Nebel
melanie.koeller@gmx.de

Nadine Lienert
Ärztin

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Mukoviszidose-Ambulanz
Ulm
*nadine.lienert@uniklinik-
ulm.de*

Christina Krämer
Atmungstherapeutin
(DGP) und
Physiotherapeutin

Zentrale Einrichtung
Therapeutische
Gesundheitsberufe am
UKM
Münster
*christina.kraemer@
ukmuenster.de*

Michael Lorenz
Arzt

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Ambulanz für Pädiatrische
Pneumologie/Allergologie
Mukoviszidosezentrum
Jena
*michael.lorenz@med.uni-
jena.de*

Dr. Mareike Müller
Biologin

Universität Siegen
Physikalische Chemie
I/Angewandte
Mikrobiologie
Siegen
*m.mueller@chemie-bio.uni-
siegen.de*

M

Prof. Dr. Jochen Mainz
Arzt

Medizinische Hochschule
Brandenburg (MHB)
Klinikum West-
Brandenburg
Pädiatrische
Pulmologie/Cystische
Fibrose
Brandenburg/Havel
*j.mainz@klinikum-
brandenburg.de*

Dr. Antje Munder
Tierärztin

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinik für Pädiatrische
Pneumologie
Allergologie und
Neonatologie
Hannover
*munder.antje@mh-
hannover.de*

Prof. Dr. Marcus Mall
Arzt

Charité
Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit
Schwerpunkt Pneumologie
und Allergologie
Campus Virchow Klinikum
Berlin
marcus.mall@charite.de

N

Dr. Susanne Nährig
Ärztin

LMU Klinikum der
Universität München
Campus Innenstadt
Medizinische Klinik -
Pneumologie
München
*Susanne.Naehrig@med.uni-
muenchen.de*

Annett Mattern
Diätassistentin

Universitätsklinikum
Heidelberg
Sektion Pädiatrische
Pneumologie,
Allergologie und
Mukoviszidose-Zentrum
Heidelberg
*annett.mattern@med.uni-
heidelberg.de*

PD Dr. Lutz Nährlich
Arzt

Universitätsklinik Gießen
und Marburg GmbH
Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
Mukoviszidose-Zentrum
Gießen
*lutz.naehrlich@paediat.
med.uni-giessen.de*

Cornelia Meyer
Kinderkrankenschwester

Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen
meyer.cornelia@gmx.net

Dorothee Neller
Logopädin

Fachklinik Satteldüne für
Kinder und Jugendliche
Nebel
dorothee.neller@drv-nord.de

Dr. Anne Moeser
Ärztin

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Ambulanz für Pädiatrische
Pneumologie/Allergologie
Mukoviszidosezentrum
Jena
*anne.moeser@med.uni-
jena.de*

Tanja Ney
Mentalcoach

DIE EXTRAMEILE
Krafthaus im Rheinauhafen
Köln
mail@tanjaney.com

Dr. Manuel Nietert
Biochemiker/Bioinformatiker

Universitätsmedizin
Göttingen
Institut für Medizinische
Bioinformatik
Göttingen
*manuel.niertert@med.uni-
goettingen.de*

Dr. Corinna Moos-Thiele
Mitarbeiterin der
Geschäftsstelle

Mukoviszidose e. V.
Bundesverband Selbsthilfe
bei Cystischer Fibrose
Bonn
cmoos-thiele@muko.info

P

Sophia Pallenberg
Ärztin

Medizinische Hochschule
Hannover
Zentrum für
Kinderheilkunde und
Jugendmedizin
Hannover
pallenberg.sophia@mh-
hannover.de

Bärbel Palm
Ernährungsberaterin

Universitätsklinikum des
Saarlandes
Klinik für Allgemeine
Pädiatrie und
Neonatologie
Homburg/Saar
baerbel.palm@uks.eu

Erika Plattner
Ärztin

Universitätsklinikum
Erlangen Kinder- und
Jugendklinik
Sozialpädiatrisches
Zentrum
Loschgestr. 15
91054 Erlangen
email@hermann-erika.de

Dr. Susanne Posselt
Ärztin

Nachsorgeklinik Tannheim
gGmbH
Villingen-Schwenningen
posselt@tannheim.de

R

Hannes Rapp
Medizinstudent

Klinik für Kinder und
Jugendmedizin
Universitätsklinikum
Ulm
hannes.rapp@uni-ulm.de

Prof. Dr. Felix Ratjen
Arzt

The Hospital for Sick
Children
CA - Toronto
felix.ratjen@sickkids.ca

Dr. Stefan Reinsch
Arzt

Medizinische Hochschule
Brandenburg
Zentrum für
Versorgungsforschung
Theodor Fontane & Klinik
für Kinder- und
Jugendmedizin
Ruppiner Kliniken
Neuruppin
stefan.reinsch@mhb-
fontane.de

Dr. Sabine Renner
Ärztin

Allgemeines
Universitätskrankenhaus
Kinderklinik
- CF Ambulanz -
A - Wien
sabine.renner@
meduniwien.ac.at

Dr. Adrian Richter
Apotheker

Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Institut für Pharmazie
Pharmazeutische Chemie
und Klinische Pharmazie
Halle
adrian.richter@pharmazie.
uni-halle.de

PD Dr. Volker Rickerts
Wissenschaftler

Robert-Koch-Institut
Berlin
RickertsV@rki.de

PD Dr. Felix Ringshausen
Arzt

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinik für Innere Medizin
Pneumologische Ambulanz
(Erwachsene)
Hannover
ringshausen.felix@mh-
hannover.de

Dr. Jobst Röhmel
Arzt

Charité -
Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S.
Pneumologie und
Intensivmedizin
Mukoviszidose Ambulanz -
Christiane Herzog Zentrum
Berlin
jobst.roehmel@charite.de

**Prof. Dr. Josef
Rosenecker**
Arzt

Fachklinik Wangen gGmbH
Wangen
josef.rosenecker@wz-
kliniken.de

Emely Rosenow
Studierende

Robert Koch-Institut
Berlin
RosenowE@rki.de

Juliane Rößler
Doktorandin

Universitätsmedizin Mainz
Johannes-Gutenberg-
Universität
Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
Mainz
rebknoll@uni-mainz.de

Dr. Christoph Runge
Kinder- und
Jugendfacharzt,
Pädiatrische
Pneumologie

Kinder- und
Jugendärztliche
Gemeinschaftspraxis
Kinderärzte im Friesenweg
CF Centrum Altona
Hamburg
christoph.runge@
gmail.com

Dr. Sandra Schwarz
Biologin

Universitätsklinikum
Tübingen
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Hygiene
(IMIT)
Tübingen
sandra.schwarz@med.uni-
tuebingen.de

S

Prof. Dr. Leif-Erik Sander
Wissenschaftler

Charité
Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik
mit Schwerpunkt
Infektiologie und
Pneumologie
Berlin
leif-erik.sander@
charite.de

Annette Simon
Oecotrophologin

Universitätsklinik Gießen
und Marburg GmbH
Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
Mukoviszidose-Zentrum
Gießen
annette.simon@uk-gm.de

**Dr. Annette Sauer-
Heilborn**
Ärztin

Medizinische Hochschule
Hannover
- Inner Medizin -
Hannover
sauer-heilborn.annette@
mh-hannover.de

PD Dr. Olaf Sommerburg
Arzt

Universitätsklinikum
Heidelberg
Sektion Pädiatrische
Pneumologie,
Allergologie und
Mukoviszidose-Zentrum
Heidelberg
olaf.sommerburg@
med.uni-heidelberg.de

Pia Maria Schäfer
Psychologin

Fachklinik Satteldüne für
Kinder und Jugendliche
Nebel
pia.schaefer@drv-nord.de

PD Dr. Mirjam Stahl
Ärztin

Charité –
Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S.
Pneumologie,
Immunologie und
Intensivmedizin
Leiterin der Sektion
Cystische Fibrose
Christiane Herzog Zentrum
Berlin
mirjam.stahl@charite.de

Dr. Petra Schling
Dozentin für Biochemie

Universität Heidelberg
Biochemie Zentrum (BZH)
Heidelberg
petra.schling@bzh.uni-
heidelberg.de

Dr. Mathis Steindor
Arzt

Universitätsklinikum Essen
Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
Pädiatrische Pulmologie
Essen
mathis.steindor@uk-essen.de

Hayung Schröder
Arzt

Strandklinik St. Peter
Ording GmbH und Co. KG
St. Peter Ording
h.schroeder@strandklinik-
spo.de

Svenja Straßburg
Ärztin

Universitätsmedizin Essen
Ruhrlandklinik
Pneumologie
Essen
Svenja.strassburg@rlk.uk-
essen.de

Katja Schubert
Krankenschwester

Strandklinik St. Peter
Ording GmbH und Co. KG
Sankt Peter-Ording
katinka.sunshine@web.de

PD Dr. Carsten Schwarz
Arzt

Klinikum Westbrandenburg
gGmbH Kinder- und
Jugendklinik
- Mukoviszidose ASV-
Ambulanz -
Potsdam
carsten.schwarz@
klinikumwb.de

**Dr. Sivagurunathan
Sutharsan**
Arzt

Universitätsmedizin Essen
Ruhrlandklinik
Pneumologie
Essen
sivagurunathan.sutharsan@rlk.uk-essen.de

T

**Prof. Dr. Burhard
Tümmler**
Arzt

Medizinische Hochschule
Hannover
Klinische Forschergruppe
Hannover
*tuemmler.burkhard@mh-
hannover.de*

**PD Dr. Silke van
Koningsbruggen-
Rietschel**
Ärztin

Universität Köln
Mukoviszidosezentrum
CF-Studienzentrum
Köln
*silke.vankoningsbruggen@uk-
koeln.de*

**Prof. Dr. Mark Oliver
Wielpütz**
Arzt

Universitätskrankenhaus
Heidelberg
Diagnostische und
Interventionelle Radiologie
Heidelberg
*mark.wielpuetz@med.uni-
heidelberg.de*

Z

Marlies Ziegler
Physiotherapeutin

Physiotherapie Ziegler GbR
München
stregadina@gmail.com

Ausstellung

APOSAN GmbH	Gottfried-Hagen-Str. 40 51105 Köln
BA. Vertrieb GmbH & Co. KG	Gildestr. 75 49479 Ibbenbüren
Chiesi GmbH	Gasstr. 6 22761 Hamburg
GHD GesundHeits GmbH Deutschland	Bogenstr. 28a 22926 Ahrensburg
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	Von-Humboldt-Str. 1 64646 Heppenheim
INQUA GmbH	Moosdorfstr. 1 82229 Seefeld
KREIENBAUM Neoscience GmbH	Heinrich-von-Stephan-St. 9 40764 Langenfeld
Mylan Germany GmbH (A Viatris Company)	Freundallee 9a 30173 Hannover
Nordmark Pharma GmbH	Pinnauallee 4 5436 Uetersen
Nutricia Milupa GmbH	Am Hauptbahnhof 18 60329 Frankfurt/Main
PARI Pharma GmbH	Moosstraße 3 82319 Starnberg
Pfizer Pharma GmbH	Linkstraße 10 10785 Berlin
PhysioAssist GmbH	Stadtplatz 10 83714 Miesbach
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Sonnenstr. 19 80331 München

25. Deutsche Mukoviszidose-Tagung



Wir würden uns freuen Sie anlässlich unserer 25. Deutsche Mukoviszidose-Tagung (24.-26.11.2022) wieder begrüßen zu dürfen.

Tagungsleitung:

Dr. Bettina Wollschläger (Halle/Saale)

Dr. Freerk Prenzel (Leipzig)