

DMT

*Deutsche
Mukoviszidose
Tagung*

Abstractband

zur Deutschen Mukoviszidose Tagung
24.-26. November 2022

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

Inhalt

Plenen	6
P1 What has been, what will be? Review und Outlook	6
Paradigmenwechsel in der mikrobiologischen Diagnostik - Metagenom statt Agarplatte?	6
P2 Spannungsfeld CF: Wie umgehen mit ethischen Dilemmata?	6
Denn sie wissen (nicht)... Chancen und Risiken von nicht-invasiver Pränataldiagnostik.....	6
Kostendilemma der Modulatortherapie	7
P3 Pro / Con Debatten: Modulatoren – wie viel Therapie braucht es noch?	7
Eine kurze Einleitung mit vielen Fragen.....	7
Pro/Con Debatte zur medikamentösen Therapie: CON – Beibehalten der Therapie.....	8
Fortbildungsveranstaltungen	9
F1 AGAM-Fortbildung	9
Biomarker für das Ansprechen auf die CFTRm-Therapie.....	9
F3 Physiotherapeutische Hilfsmittel - Erfahrungsaustausch und Diskussion	9
IPV-Therapie: MukoStar Vibrajel.....	9
F4 Praktisches Vorgehen Schweißtest	10
Praxisteil I Schweißsammlung + Praxisteil II Chloridmessung.....	10
F5 Praktisches Vorgehen Lungenfunktion.....	10
Seminare	11
S1 CF kompakt für Ärztinnen und Ärzte	11
S2 Teamzusammenhalt - Vorstellung der Arbeit im interdisziplinären Team.....	11
S3 CF spezial - Nichttuberkulöse Mykobakteriose (NTM).....	12
Anleitungen für den klinischen Alltag	12
S5 Freie Vorträge 1.....	12
Magnetresonanztomographie erkennt den longitudinalen Progress von Nasennebenhöhlen-Abnormalitäten von Patienten mit Cystischer Fibrose vom Säuglings- bis zum Schulalter	12
Entwicklung des `CFAbd-Score.kid´ zur Erfassung von abdominellen Beschwerden von Kindern mit Mukoviszidose	12
Offene Phase-3 Studie zu Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und mindestens einem F508del Allel.	12
Nord Score	12
CFTR Modulator Therapie für CF: Konsequenzen für die Lungentransplantation.....	12
Sars-Cov-2 Infektionen und Impfungen bei Mukoviszidose Patienten	12
S6 Freie Vorträge 2	13
muko.check – Umfrage unter Menschen mit CF zu Veränderungen von Symptomen, Lebensqualität und Therapielast unter CFTR-Modulatortherapie.....	13
Veränderungen der CFTR-Proteinexpression in der Darmschleimhaut von Mukoviszidosepatienten vor und während der Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor-Therapie	13

Einfluss der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die Dysbiose des respiratorischen und intestinalen Mikrobioms - Eine exploratorische Längsschnittanalyse	13
Der mukoide Phänotyp bei <i>Staphylococcus aureus</i> in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose wird durch verschiedene molekulare Mechanismen der Biofilmbildung verursacht.....	13
Vorläufige Ergebnisse einer longitudinalen multizentrischen Studie zu möglichen Auswirkungen von <i>Staphylococcus aureus</i> mit mukoidem Phänotyp auf die Lungenerkrankung von Menschen mit Mukoviszidose.....	14
S8 Inkontinenz bei CF - Therapiemöglichkeiten.....	14
S9 Studien und Bachelorarbeiten zu Physiotherapie und CF	14
Gegenwärtige physiotherapeutische Versorgungssituation bei Cystische Fibrose-Patient/-innen	14
S10 CF-Kinderschulung für 8-12 Jährige: Lernziele und erstmalig entwickelte Arbeitsmaterialien	15
„Meine Mukoviszidose und ich“ – die neuen Materialien für die Behandlung, Beratung, Instruktion und Schulung von Kindern mit Mukoviszidose: Vorstellung der Materialien und Ideen zur Implementierung in den ambulanten Versorgungsalltag.....	15
Workshops.....	16
W1 FGM Workshop	16
Kern- und akzessorische Effektoren des Typ-VI-Sekretionssystems vermitteln stammspezifisches Verhalten und Virulenz von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
Der Einfluss der Antibiotikatherapie auf das Resistenzverhalten und die Resistenzdynamik von <i>Staphylococcus aureus</i> während einer prospektiven Studie	17
Mit TRACK-CF zu einem besseren Verständnis der frühen Mukoviszidose-Lungenerkrankung.....	17
W4 Paradigmenwechsel in der physiotherapeutischen CF-Betreuung	17
Patientenperspektiven und Behandlungsprioritäten in einer sich ändernden CF-Welt.....	17
W5 Sichtweisen und Rollenwahrnehmungen in Palliativsituationen	18
W6 Müssen wir CF-Rehabilitation neu denken?	18
Interdisziplinärer Austausch zum Paradigmenwechsel im Bereich Rehabilitation - W6 Müssen wir CF-Rehabilitation neu denken?.....	18
Austauschforum.....	19
Austauschforum für Nachwuchsforscherinnen und -forscher	19
Industriesymposien	20
10 Jahre CFTR Modulation: wer in der Zukunft lesen will, muss in der Vergangenheit blättern.....	20
Posterwalks	21
Posterwalk 1: Klinische Forschung zur Modulator-Therapie.....	21
PW1.1 - Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Menschen mit CF mit einer F508del und einer Gating oder einer Restfunktionsmutation	21
PW1.2 - Offene Phase-3 Studie zu Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und mindestens einem F508del Allel.....	22

PW1.3 - Veränderungen der CFTR-Proteinexpression in der Darmschleimhaut von Mukoviszidosepatienten vor und während der Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor-Therapie	23
PW1.4 - Der Einfluss der neuen CFTR-Modulator-Tripeltherapie (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) nach dreimonatiger Behandlung auf Lungenfunktion, körperliche Belastung und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit zystischer Fibrose	23
PW1.5 - Magnetresonanztomographie erkennt Verbesserungen von Lungen- und Nasennebenhöhlen-Abnormalitäten bei Erwachsenen mit Cystischer Fibrose nach Therapiebeginn mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	24
PW1.6 - Auswirkung von Kaftrio® auf Parameter des Ernährungsstatus sowie auf den Ruheenergieumsatz und andere potenziell assoziierte Parameter einer Gewichtszunahme bei Menschen mit Cystischer Fibrose (MmCF)	25
PW1.7 - Veränderungen von Spurenelementen und Vitaminen nach Start einer hocheffektiven CFTR-Modulatortherapie	25
PW1.8 - CFTR Modulator Therapie für CF: Konsequenzen für die Lungentransplantation.	26
Posterwalk 2: Fortschritte in der Diagnostik und Versorgung	27
PW2.1 - Mit TRACK-CF zu einem besseren Verständnis der frühen Mukoviszidose-Lungenerkrankung.....	27
PW2.2 - Magnetresonanztomographie erkennt den longitudinalen Progress von Nasennebenhöhlen-Abnormalitäten von Patienten mit Cystischer Fibrose vom Säuglings- bis zum Schulalter	28
PW2.3 - Lungensonographie bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose	28
PW2.4 - Entwicklung des `CFAbd-Score.kid´ zur Erfassung von abdominalen Beschwerden von Kindern mit Mukoviszidose	29
PW2.5 - Beschreibung von Versorgungsstandards, Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und Therapieentscheidungen bei LUM/IVA-behandelten Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland und Österreich: Zwischenanalyseergebnisse der nicht-interventionellen Studie DECIDE.....	30
PW 2.6 - Der Einfluss von Schulungsvideos auf die tägliche Atemphysiotherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Cystischer Fibrose - Eine Pilotstudie	31
PW2.7 - Arterialisierter Sauerstoffpartialdruck (cPaO ₂) zum Monitoring der CF-Lungenerkrankung in der Pädiatrie	31
PW2.8 - Nicht noch ein Transitionskonzept! Kernelemente einer erfolgreichen Transition – wie der Prozess überall gelingen kann	32
PW2.9 - Vergleichende Untersuchung von Pankreasenzympräparaten in vitro	33
Posterwalk 3 - Mikrobiologie und Infektiologie	33
PW3.1 - OrkambiKIDS - Mikrobiom bei Kindern unter CFTR-Modulator Therapie	33
PW3.2 - Einfluss der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die Dysbiose des respiratorischen und intestinalen Mikrobioms - Eine exploratorische Längsschnittanalyse	34
PW3.3 - Einfluss von Östradiol auf die Biofilmbildung von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CF-Isolaten.....	35

PW3.4 - Der mukoide Phänotyp bei <i>Staphylococcus aureus</i> in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose wird durch verschiedene molekulare Mechanismen der Biofilmbildung verursacht.....	36
PW3.5 - Vorläufige Ergebnisse einer longitudinalen multizentrischen Studie zu möglichen Auswirkungen von <i>Staphylococcus aureus</i> mit mukoidem Phänotyp auf die Lungenerkrankung von Menschen mit Mukoviszidose.....	37
PW3.6 - Implementierung des Fast-Track-Biomarkers "anti- <i>Exophiala</i> IgG" bei Verdacht auf <i>Exophiala spp.</i> Infektion	37
PW3.7 - Flüchtige organische Verbindungen als potenzielles neues diagnostisches Werkzeug für respiratorische Erkrankungen pädiatrischer Patienten mit zystischer Fibrose.....	38
PW3.8 - Sars-Cov-2 Infektionen und Impfungen bei Mukoviszidose Patienten.....	39
Posterwalk 4: Klinische Visite mal anders... ..	39
PW4.1 - Behandlung mit Elexacaftor- Tezacaftor- Ivacaftor bei einem Geschwisterpaar mit Homozygotie der schweren NBD2 Mutante N1303K.	39
PW4.2 - Effektive Therapie einer Mukoviszidose-Patientin mit den seltenen CFTR-Mutationen R347P (c.1040 G>C) und R1066C (c.3196C>T) mit der Triple-Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	40
PW4.3 - Nord Score	41
PW4.4. - Variant of uncertain significance – eine Herausforderung für Ärztin*innen und Patient*innen.....	42
PW4.5 - „Every Mutation counts“ – Die Rolle der Vollängen-CFTR-Sequenzierung in genetisch ungeklärten CF-Fällen	42
PW4.6 - Medizinischer und psychischer Status von Geflüchteten mit CF aus der Ukraine.	43
PW4.7 - 9 Jahre alte Patientin mit Zystischer Fibrose aus Rumänien mit Nachweis von MRSA, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3MRGN) und latenter Tuberkulose – Was zuerst und wie behandeln?.....	44
PW4.8 - Fallbericht: Erstbeschreibung der Kombination von zystischer Fibrose und Loey-Dietz-Syndrom bei einer 23-jährigen Patientin.	44

Hinweis: Bitte beachten Sie, dass nicht für alle Veranstaltungen und Vorträge Abstracts eingereicht wurden. Das Programm und alle Informationen zur Tagung finden Sie im Programmheft.

Plenen

P1 What has been, what will be? Review und Outlook

Paradigmenwechsel in der mikrobiologischen Diagnostik - Metagenom statt Agarplatte?

Dalpke A^{1,2}

¹Zentrum f. Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung/TLRC

Infektionen der Atemwege, akut oder chronisch, tragen wesentlich zur Morbidität von Patienten mit Mukoviszidose bei. Die Diagnostik der Infektion und deren zielgerichtete Therapie folgen dabei lange etablierten Verfahren, die vorrangig auf dem Versuch der kulturellen Anzucht von Bakterien und Pilzen oder dem gezielten Nachweis mit Hilfe von molekularbiologischen Verfahren beruhen. Allerdings sind die Atemwege von Patienten mit Mukoviszidose häufig mit verschiedenen mikrobiellen Keimen bewachsen und die klassischen Kultur-basierten Verfahren weisen Limitationen bei dem Nachweis schwierig anzüchtbarer Erreger bzw. bei polymikrobiellen Infektionen auf. Neuere Verfahren, die mit Hochdurchsatzsequenzierungen arbeiten, sind in der Lage, Kultur-unabhängig ein komplettes Bild der mikrobiellen Situation zu liefern. Im Rahmen des Vortrags werden die neuen Verfahren vorgestellt und es werden Einsatzmöglichkeiten aufgezeigt. Während aktuell Sequenzierverfahren noch der Forschung vorbehalten sind, wird aus der Sicht des mikrobiologischen Diagnostikers dargestellt, wie eine Überführung in die Routine aussehen kann. Der Weg von der Agarplatte zum Metagenom wird aufgezeigt – und damit verbundene Implikationen für die Versorgung.

P2 Spannungsfeld CF: Wie umgehen mit ethischen Dilemmata?

Denn sie wissen (nicht)... Chancen und Risiken von nicht-invasiver Pränataldiagnostik

Hentschel J¹

¹Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig

Werdenden Eltern stehen in der heutigen Zeit eine Vielzahl an diagnostischen Möglichkeiten zur Verfügung. Klassischerweise kann in ersten Trimenon ein Screening auf die häufigsten Aneuploidien durchgeführt werden, dabei errechnet sich aus Ultraschallparametern und biochemischen Markern ein altersadjustiertes Risiko. Seit einigen Jahren lässt sich dieses Risiko molekulargenetisch präzisieren, indem zellfreie fetale DNA aus dem Blut der Mutter auf Chromosomenfehlverteilungen untersucht werden kann (NIPT).

Dies ist auch für CFTR-Varianten möglich. Bei auffälligem Befund ist dann immer eine Bestätigung an invasiv gewonnenem Material erforderlich. Aus diesem Prozedere ergeben sich mehrere Spannungsfelder: Zum einen ist der NIPT bereits ab der 8.-10. Schwangerschaftswoche durchführbar, eine Konfirmationsdiagnostik an invasiv gewonnenem Fruchtwasser aber erst ab der 16. Woche (Chorionzotten sind ungeeignet wegen Plazentamosaikern). Eine über mehrere Wochen bestehende Unsicherheit führt hier zu einer extrem belastenden Situation für die Schwangere und die Familie. Zum anderen stellt sich wie bei den Aneuploidien die ethische Frage, ob Menschen mit genetisch bedingten Erkrankungen systematisch aus unserer Gesellschaft „herausgescreent“ werden dürfen? In Ländern wie Israel sieht man bereits einen deutlichen Rückgang der Inzidenz von Mukoviszidose oder in den Niederlanden von Trisomie 21.

Angesichts der Erfolge der Modulatortherapie ist kritisch zu hinterfragen, ob eine zunehmend besser behandelbare Mukoviszidose überhaupt noch eine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch nach der 12. Woche darstellt oder ob man das Screening zukünftig nicht besser dafür nutzen kann, eine CF bereits pränatal zu therapieren? Einzelfallbeschreibungen und Tierexperimente zeigen durchaus beachtliche Erfolge. Ist auch hier ein Paradigmenwechsel anstehend?

Kostendilemma der Modulatortherapie

Kruip S¹

¹Mukoviszidose e.V. Bonn

Die Bedeutung der Verfügbarkeit sehr teurer Medikamente für Patientinnen und Patienten wird am Beispiel der Mukoviszidose lebendig: Die CF-Modulatoren können die Multiorgankrankheit zwar nicht heilen, ermöglichen aber eine „unbezahlbare“ Verbesserung. Zwar konnten Lebenserwartung und Lebensqualität schon in den fünf Jahrzehnten zuvor durch intensive symptomatische Therapie kontinuierlich und beeindruckend verbessert werden. Die aktuelle Lebenserwartung von ca. 55 Jahren wurde aber mit mehrstündiger täglicher Therapielast und multiresistenten Lungenbakterien „erkauft“. Mit den neuen Wirkstoffen erleben viele Erkrankte einen begeisternden Neuanfang, weil sie morgens ohne verklebte Lunge aufwachen, tagsüber viel mehr Energie haben und ganz neue familiäre, berufliche und sportliche Pläne verfolgen können: Menschen mit Mukoviszidose bekommen nun vermehrt eigene Kinder, wechseln von ihrem ungeliebten Bürojob zum Traumberuf, andere rennen mit dem neuen Medikament 70 km innerhalb von 24 Stunden...

Der positiven Wirkung steht allerdings ein nach Meinung von Experten und Expertinnen ebenfalls „unbezahlbarer“ Preis gegenüber, der die langfristige Verfügbarkeit des Medikaments in Frage stellt. Aus Sicht der Patientinnen und Patienten werden deshalb in dem Beitrag Überlegungen dargestellt, ob und wie sich diese hohen Medikamentenpreise rechtfertigen lassen, welche Kriterien dafür in Frage kommen, und was unternommen werden könnte, um zu einer gerechten und fairen Bepreisung von Medikamenten für seltene Erkrankungen zu gelangen. Zu bedenken sind dabei auch zahlreiche Nebenfolgen solcher Preise z. B. in ärmeren Ländern, für die Immigration von Betroffenen nach Deutschland sowie für die Selbsthilfeorganisation. Ebenfalls thematisiert wird die Situation der ca. 20 % der Erkrankten, denen die neuen Wirkstoffe nicht helfen können, weil sie die falsche Mutation tragen, ihre Mukoviszidose schon zu weit fortgeschritten ist, sie starke Nebenwirkungen erleiden oder weil ihre Lunge bereits transplantiert wurde.

Teilnehmenden mit besonderem Interesse an diesem Thema empfehle ich das Buch „Breath from Salt“ von Bijal P. Trivedi (auf Englisch, 2020): Dieser packende Medizinthriller erzählt die erstaunliche Geschichte der leidenschaftlichen Mukoviszidose-Community in den USA, die es wagte zu träumen und außergewöhnliche Risiken einzugehen, um Menschen mit Mukoviszidose lebensrettende Behandlungen zu ermöglichen. Das englischsprachige Buch berichtet über die wissenschaftlichen und die wirtschaftlichen Hintergründe des Kampfes gegen Mukoviszidose und schildert die Emotionen der Familien, Ärzte und Ärztinnen, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.

P3 Pro / Con Debatten: Modulatoren – wie viel Therapie braucht es noch?

Eine kurze Einleitung mit vielen Fragen

Wollschläger B¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale) UKH

Die Modulatorentherapie hat für viele CF-Patienten ungeahnte Veränderungen gebracht. Statt mit Untergewicht kämpfen einige Patienten nun mit Übergewicht, der stigmatisierende Husten ist verschwunden, oft in Kombination mit fehlendem Auswurf. Warum dann noch Inhalieren und Physiotherapie? Dabei war die Motivation zur regelmäßigen Atemtherapie über Jahrzehnte ein regelrechter Dauerbrenner. Wie sieht es dazu heute aus?

Jeder kann sich hierzu eine eigene Meinung bilden, jedoch bedarf es wissenschaftlich basierter Erkenntnisse, um CF-care unter Modulatortherapie gegebenenfalls neu zu definieren. Fallen bisherige Paradigmen der CF-Therapie? Wie konträr sind aktuell die Standpunkte zu diesem Thema?

Was machen unsere Patienten, wie präsentieren sich dazu Real-life-Daten? Aus Ambulanzgesprächen wissen wir, dass vor allem erwachsene und jugendliche Patienten bereits für sich entschieden haben, die zeitintensive inhalative Therapie nur noch bedarfsweise im Rahmen von Atemwegsinfekten durchzuführen. Über individuelle Eindrücke hinausgehende, belastbare Daten dazu, wie Patienten mit dieser neuen, veränderten Situation umgehen, soll eine anonyme Meinungsumfrage erbringen, deren Ergebnisse in unsere Diskussionen, speziell in die nachfolgende Pro/Con-Debatte einfließen werden.

Als Kardinalfrage der nachfolgenden Debatten bleibt jedoch: Was empfehlen wir als Behandlerenteam jedem Einzelnen unserer Patienten? Gibt es noch die Standardtherapie für alle Patienten? Welche Antworten gibt hierzu die Klinische Forschung? Oder können wir bereits heute evidenzbasiert unseren Patienten eine individualisierte Therapie empfehlen? Wird zukünftig eine personalisierte CF-Therapie möglich?

Pro/Con Debatte zur medikamentösen Therapie: CON – Beibehalten der Therapie

Prenzel F'

1Universitätsklinik für Kinder- u. Jugendmedizin Leipzig

Die Modulatortherapie, vor allem die Triple-Kombination, bringt für die Mehrzahl der Menschen mit Mukoviszidose einen signifikanten, klinischen Nutzen. Gezeigt werden konnte eine verbesserte Lungenfunktion, eine Zunahme des Body Mass Index (BMI), eine reduzierte Exazerbationsrate, weniger abdominelle Symptome und ein Abfall des Schweißchlorids. Die strukturelle Schädigung der Lunge beginnt jedoch bereits bei Säuglingen und verläuft in einem frühen Lebensalter progredient, in dem noch keine Modulatoren zugelassen sind. Bronchiektasen sind Teil dieser Strukturschäden und bedingen eine persistierende Störung der mukociliären Clearance.

Selbst mit Triple-Modulator ist die Wiederherstellung der CFTR Funktion nur partiell. Elektrophysiologische Untersuchungen (nasale Potentialdifferenz oder Zellen in der Ussing-Kammer) zeigen eine CFTR Funktion von maximal 50% im Vergleich zum Wildtyp. In Studien fiel unter Triple-Modulator das Schweißchlorid in den Indifferenzbereich ab, in dem jedoch mit relevanter klinischer Manifestation gerechnet werden muss. Die Verbesserung von Lungenfunktion und BMI bedeutet insbesondere für Erwachsene keine Normalisierung, in etwa 80% bleibt eine Pankreasinsuffizienz bestehen. Die Exazerbationsrate unter ETI fiel um rund 60%, jedoch selbst in dieser stabilen Gruppe mit Dauertherapie war die jährliche Rate noch 0.37. Dies ist bedeutend, da der langfristige Lungenfunktionsverlust von der Exazerbationsrate abhängt, die auch durch hypertone Kochsalzinhalation in ähnlicher Größenordnung gesenkt werden kann.

Schnittbildgebungsverfahren zeigen persistierende Strukturschäden und Perfusionsausfälle auch unter Triple-Modulator. Auch die pulmonale Inflammation ist nicht vollständig regredient. Gastrointestinale Symptome nehmen unter Triple-Modulator ab, Stuhlgangprobleme bleiben jedoch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Gesunden. Blähungen und Intensität von Bauchschmerzen werden weiterhin oft angegeben. Untersuchungen bezüglich des sinunasalen Outcomes mit Triple-Modulator weisen bisher geringe Fallzahlen auf, zeigen eine Verbesserung von Symptom scores und Polypengröße. Aber auch hier persistieren Symptome und Polyposis.

Positive Effekte auf das hepatobiliäre System und die Fertilität wurden bisher kaum gezeigt. Die Veränderungen des Mikrobioms oder bakteriellen Metagenoms sind noch nicht ausreichend untersucht, Infektionen mit lungenpathogenen Erregern persistieren, zeigen Rebounds oder treten, wenn auch möglicherweise verzögert, dennoch auf.

Die Lebenserwartung eines Neugeborenen mit CF ist mit 53 Jahren weiterhin relevant eingeschränkt. Etablierung von Gewohnheiten bei der Therapie ist ein starker Faktor für eine gute Adhärenz, die auch für die Modulatortherapie benötigt wird. All die hier angeführten Argumente belegen, dass eine auf bewährte CF-Behandlung nicht verzichtet werden kann.

Fortbildungsveranstaltungen

F1 AGAM-Fortbildung

Biomarker für das Ansprechen auf die CFTRm-Therapie

Eschenhagen P¹

¹Cf-Zentrum Klinikum Westbrandenburg, Campus Potsdam

10 Jahre nach der Zulassung der ersten CFTR-Modulatortherapie (CFTRm) sind für fast 90% der Menschen mit CF CFTRm verfügbar. Im Vortrag werden die klassischen Biomarker (Schweißchlorid, nPD und ICM) erläutert. Daneben werden weitere klinische Parameter auf ihre Eigenschaft als Biomarker für ein langfristiges Ansprechen auf CFTRm überprüft.

F3 Physiotherapeutische Hilfsmittel - Erfahrungsaustausch und Diskussion

IPV-Therapie: MukoStar Vibrajel

Zerlik J¹

¹AKK Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH

Die „Intrapulmonale Pulmonale Perkussion Ventilation“ (IPV) ist eine Beatmungsform bei der der Gasaustausch durch Perkussionen erzeugt wird. Diese Therapie etablierte sich in den 1980er Jahren durch einen Forschungsauftrag für Dr. Forrest M. Bird. Als Nebeneffekt wurde eine positive Wirkung auf die Mobilisation und den Transport zäher Lungensekrete beobachtet.

Anwendungsgebiete für die IPV-Therapie sind vor allem chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (z.B. CF, COPD, Bronchiektasie) und neuromuskuläre Erkrankungen (z.B. Muskeldystrophien, Spinale Muskelatrophien, hohe Querschnittsyndrome). Insbesondere CF-Patienten mit viel zähem Lungensekret profitieren von der regelmäßigen Durchführung in Ergänzung zu den atemphysiotherapeutischen Maßnahmen.

Wirkungsweise: Die Atmung wird mit hochfrequenten Luftstößen, die hohe Flow-Eigenschaften haben überlagert. Diese Luftstöße müssen mit annähernd physiologischem Atemgas (relative Feuchte > 90%, Temperatur > 34°C) erfolgen. Die entstehende Amplitude bewirkt durch schnelle Mikrobewegungen der Lunge eine Verflüssigung des zähen Sekrets, verschlossene Areale können geöffnet und der Sekrettransport aus den peripheren Atemwegen nach oral unterstützt werden. Das Behandlungsziel ist somit eine Reduzierung oder Vermeidung von Pneumonien.

Durchführung: Der MukoStar® Vibrajel® kann sowohl bei spontan atmenden Patienten über ein Mundstück als auch bei beatmeten Patienten durch Einsatz mit dem Beatmungssystem angewendet werden. Er wird mit Druckluft betrieben, für die Anwendung im häuslichen Bereich steht ein Kompressor zur Verfügung. Bei der Durchführung muss ein Atemgaskonditionierer (Aktivbefeuchtung) angeschlossen sein da die hohen Flusgeschwindigkeiten die Schleimhäute austrocknen.

Es besteht die Möglichkeit aus 3 Frequenzen zu wählen, die zum einen die Verflüssigung des Sekrets und zum anderen der mechanischen Unterstützung der mukoziliären Clearance dienen. Die Einstellungen werden individuell an den Befund des Patienten angepasst. In der Regel werden 2-3 Anwendungen pro Tag mit einer jeweiligen Dauer von 20- 40 Minuten empfohlen.

F4 Praktisches Vorgehen Schweißtest

Praxisteil I Schweißsammlung + Praxisteil II Chloridmessung

Henn C¹, Hentschel J², Nährlich L³, Streller J¹, Kiesel A¹, Prenzel F¹

¹Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche; Pädiatrische CF- Ambulanz; Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, ²Universitätsklinikum Leipzig; Institut f. Humangenetik, ³Universitätsklinikum Gießen; Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Kinderpneumologie/ -allergologie und Neonatologie

Der Schweißtest ist die zentrale Untersuchung bei der Diagnostik hinsichtlich Mukoviszidose (Farrell et al. 2017). In der täglichen Praxis gibt es jedoch Abweichungen, die oft nicht mit den Richtlinien zur technischen Durchführung und Interpretation übereinstimmen (Cirilli et al. 2017; Naehrlich et al. 2007). Die Schweißchloridmessung in einem Chloridmeter mittels coulometrischer Titration ist ein komplexes Verfahren, das gut ausgebildetes Personal mit labortechnischen Kenntnissen erfordert (LeGrys VA et al. 2009). Die Herausforderungen bei der Schweißsammlung und der Chloridbestimmung haben sich mit der Einführung des Neugeborenen Screenings erhöht und können die frühzeitige Diagnose verzögern (Le Grys et al. 2019; Kharrazi et al. 2016; Farrell et al. 2017).

Der in Deutschland seit 2019 halbjährlich stattfindende Ringversuch des Referenzinstitutes für Bioanalytik zeigt Bestehensquoten zwischen 88-95%, was bedeutet, dass in ca. 5-12% das Ergebnis erheblich vom Zielwert abweicht. In der Literatur finden sich zudem Berichte über klinisch signifikante Abweichungen im Schweißchlorid in der realen Patientenversorgung (Salvatore et al. 2017; Aralica und Krleza 2017). Im Workshop soll die Bedeutung, Indikation und Interpretation des Schweißtests dargestellt werden. Vor allem aber wollen wir in einem praktischen Training an Schweißsammel- und Chloridmeter- Plätzen die Abläufe eines Schweißtests üben, in Austausch kommen und über eine gemeinsame SOP diskutieren.

F5 Praktisches Vorgehen Lungenfunktion

Schmidt S¹, Braunroth S²

¹Universitätsmedizin, Kinderklinik, ²Universitätsmedizin, Kinderklinik

Lungenfunktionsuntersuchungen gehören zu den Standarduntersuchungen bei Mukoviszidose und sind notwendig zur Steuerung von Diagnostik und Therapie und werden bei jeder ärztlichen Vorstellung empfohlen, wenn vom Alter her durchführbar. Absolute Kontraindikationen sind akute lebensbedrohliche Krankheitsbilder jeglicher Art, bei Mukoviszidose wichtig z.B. ein Spannungspneumothorax. Die Lungenfunktion kann verschiedene Ventilationsstörungen differenzieren, z.B. eine Obstruktion, eine Restriktion, Mischungen aus beiden und Stenosen der großen Atemwege (Extrathorakal-intrathorakal). Die wichtigen Parameter der Lungenfunktion werden erläutert.

Die Atemmanöver der Spirometrie mit der Entstehung der Fluss-Volumen-Kurve sind nur durch eine aktive Mitarbeit korrekt zu erreichen. Dies erfordert ein Anfeuern des Patienten durch die untersuchende Person. Die Qualitätskriterien einer guten Fluss-Volumen-Kurve sind nach Durchführung der Messung gut beurteilbar. Kriterien der Reproduzierbarkeit sind dagegen in der Regel nur während der Messung zu sehen und müssen durch die untersuchende Person genau eingehalten werden.

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

gewechselt werden auch bei Verwendung von Filtern. Hausinterne Hygiene-Richtlinien müssen ebenfalls beachtet werden. Neue Sollwerte nutzen eine breitere Datenbasis und werden mit neuen Grenzwerten genutzt. In einem praktischen Teil werden die Vorgaben an Geräten zur Messung der Fluss-Volumen-Kurve geübt.

Seminare

S1 CF kompakt für Ärztinnen und Ärzte

Hammermann J¹, Plachta K¹, Nüßlein T², Prophet J³, Hügel C⁴, Niehammer U⁵

¹UMC "Christiane Herzog" Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, ³Integrations- und Therapiezentrum Gronau DRK Borken, ⁴Zentrum der Inneren Medizin Medizinische Klinik 1 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, ⁵Universitätsmedizin Essen Ruhrlandklinik

CF-kompakt vermittelt Basiswissen und aktuelle Standards rund um Diagnosestellung, Diagnostik, Ernährung, Therapie und sozialrechtliche Fragen von Patienten mit Mukoviszidose in allen Altersklassen. Angesprochen sind vor allem Ärzte und Ärztinnen, die dabei sind, in die Betreuung neu oder wieder einsteigen.

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

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

S2 Teambzusammenhalt - Vorstellung der Arbeit im interdisziplinären Team

Abel C⁴, Dieninghoff D², Hoffmann S¹, Köller M⁵, Köster H³, Moos-Thiele C¹, Palm B⁶, Schäfer P⁵

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

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

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

S3 CF spezial - Nichttuberkulöse Mykobakteriose (NTM)

Anleitungen für den klinischen Alltag

Smaczny C¹, Wichelhaus T¹, Wetzstein N¹, Hillmann T², Schäfer R³

¹Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, ²Universitätsklinikum, ³Insmed Germany GmbH

An NTM denken! Das soll die wichtigste take home messages des S3-Seminars (CF-spezial) werden, aber nicht nur das ... auch vieles was dazu gehört, wenn an diese Komplikation bei CF-Patienten gedacht wird, wird das S3-Seminar beinhalten.

Mukoviszidose ist eine Lungengerüsterkrankung, somit besteht ein erhöhtes Risiko für die Einnistung von NTM in den CF-Lungen. Die Prävalenz einer positiven NTM-Kultur liegt bei CF-Patienten (CF-Register 2020) zwischen 5% (<18 Jahre) und 10% (> 18Jahre), durchschnittlich 8,5% (gesamt). Der Umgang mit, die Diagnostik der und Therapie von Nicht tuberkulösen Mykobakterien (NTM) stellen im Alltag eine Herausforderung für die Behandler dar. Damit will sich das Seminar befassen.

Es wird auf die diagnostischen Kriterien (Klinik, CT-Thorax, NTM-Nachweis, Resistenztestung), die Schwierigkeiten der Therapieentscheidung (Therapiestart oder watch and wait?), Leitliniengerechte Therapie (antibiotische Vielfachkombinationen), Zeitfaktor (lange Therapiedauer, Verlaufskontrollen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen), Kriterien eines Therapieerfolgs und weiteres eingegangen.

Das S3 Seminar richtet sich vor allem an CF-Ärzte, aber auch an Physiotherapeuten, psychosoziale Teammitglieder und Pflegepersonal, die Mukoviszidose-Patienten betreuen. Der Schwerpunkt wird auf das Praktische für den therapeutischen Alltag gelegt.

S5 Freie Vorträge 1

Magnetresonanztomographie erkennt den longitudinalen Progress von Nasennebenhöhlen-Abnormalitäten von Patienten mit Cystischer Fibrose vom Säuglings- bis zum Schulalter

Für Abstracttext siehe Seite 28

Entwicklung des `CFAbd-Score.kid` zur Erfassung von abdominalen Beschwerden von Kindern mit Mukoviszidose

Für Abstracttext siehe Seite 29

Offene Phase-3 Studie zu Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und mindestens einem F508del Allel.

Siehe Abstracttext auf Seite 22

Nord Score

Für Abstracttext siehe Seite 41

CFTR Modulator Therapie für CF: Konsequenzen für die Lungentransplantation

Für Abstracttext siehe Seite 26

Sars-Cov-2 Infektionen und Impfungen bei Mukoviszidose Patienten

Für Abstracttext siehe Seite 39

S6 Freie Vorträge 2

muko.check – Umfrage unter Menschen mit CF zu Veränderungen von Symptomen, Lebensqualität und Therapielast unter CFTR-Modulatortherapie

Ahting S¹, Wollschläger B², Henn C², Ludwig C², Issa U², Strehlow A³, Hentschel J¹, Prenzel F⁴

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, ²Universitätsklinikum Halle, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie und Pneumologie, ³Mukoviszidose e.V., Bundesverband Cystische Fibrose (CF), ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologie und Allergologie

Einleitung: Seit einigen Jahren besteht für Menschen mit CF (MmCF) die Möglichkeit einer Therapie mit CFTR-Modulatoren, welche am Basisdefekt die Funktion des Chlorid-Ionenkanals teilweise wiederherstellen können. In Studien zeigt sich eine wesentliche Reduzierung von Symptomen und der Exazerbationsrate sowie eine verbesserte Lungenfunktion und resultierende Lebensqualität. Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob durch eine CFTR-Modulatortherapie bisherige Therapien reduziert werden können. Obwohl hierfür bisher kaum wissenschaftliche Evidenz vorliegt, spielt dies bereits jetzt in der Beratung eine große Rolle. Für zukünftige Empfehlungen und für eine individuelle gemeinsame Entscheidungsfindung ist es Voraussetzung, wahrgenommene Symptom- und Lebensqualitätsveränderungen, Einstellungen von MmCF zu Therapielast und -anpassung sowie Verträglichkeit von Modulatoren zu kennen.

Methoden: Durchführung einer webbasierten, anonymen Fragebogenerhebung unter MmCF (Erwachsene und Jugendliche >12 Jahren mit Einverständnis der Eltern) zwischen Juli und September 2022.

Ergebnisse: Teilgenommen haben 514 MmCF, 327 erhielten eine Modulatortherapie (91% Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor). Eine erste Analyse der Daten zeigt deutlich einen Rückgang von Symptomen und eine Zunahme der Lebensqualität bei moderaten Nebenwirkungen unter Modulatortherapie. Während der generelle Wunsch nach Senkung der Therapielast groß ist, schätzen etwa gleiche viele MmCF eine Reduktion von mukolytischen Inhalationen, Antibiotika und Physiotherapie als realistisch möglich beziehungsweise unmöglich ein. Bei den Pankreasenzymen und der Insulintherapie wird weit überwiegend eine Therapiereduktion für nicht möglich gehalten. Bei der Angabe zu tatsächlich reduzierten Therapien ergab sich die höchste Rate für mukolytische Inhalationen gefolgt von systemischer antibiotischer Therapie.

Diskussion: Während eine Modulatortherapie von MmCF oft als lebensverändernd wahrgenommen wird, ergibt sich ein sehr differenziertes Bild bei der Einschätzung, ob eine Therapiereduktion realistisch ist. Ein relevanter Anteil von MmCF hat jedoch bereits Therapiemaßnahmen reduziert. Es erscheint notwendig Empfehlungen zu Modifikationen von Basis- und Indikationstherapien zu entwickeln.

Veränderungen der CFTR-Proteinexpression in der Darmschleimhaut von Mukoviszidosepatienten vor und während der Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor-Therapie

Für Abstracttext siehe Seite 23

Einfluss der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die Dysbiose des respiratorischen und intestinalen Mikrobioms - Eine exploratorische Längsschnittanalyse

Für Abstracttext siehe Seite 34

Der mukoide Phänotyp bei *Staphylococcus aureus* in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose wird durch verschiedene molekulare Mechanismen der Biofilmbildung verursacht

Für Abstracttext siehe Seite 36

Vorläufige Ergebnisse einer longitudinalen multizentrischen Studie zu möglichen Auswirkungen von *Staphylococcus aureus* mit mukoidem Phänotyp auf die Lungenerkrankung von Menschen mit Mukoviszidose

Für Abstracttext siehe Seite 37

S8 Inkontinenz bei CF - Therapiemöglichkeiten

Kässer M¹

¹Fysor GmbH

Inkontinenz ist für viele Betroffene so schambehaftet, dass selbst auf konkrete Nachfrage, ob derlei Probleme vorliegen, meist geschwiegen wird. Die Probleme werden größer und das Verheimlichen und Vermeiden geht weiter, ohne dass gezielte Therapie in die Wege geleitet wird. Mukoviszidose Patientinnen und Patienten befinden sich damit in einem besonders gefährlichen Teufelskreis, der vom gesamten Behandlungsteam schnellst möglich und bei jeder Gelegenheit unterbrochen werden muss. Hierzu ist es erforderlich, dass wir verstehen warum Inkontinenz bei Mukoviszidose besonders häufig und besonders früh auftritt. Behandler/in und Patient/in müssen ihre Scham überwinden und das Thema vertrauensvoll, offen und regelmäßig miteinander besprechen.

Beckenbodentraining hilft nicht nur Frauen nach der Entbindung eines Kindes, sondern auch Männern nach Prostataentfernung, Hochleistungssportlerinnen oder Menschen die eine Zeitlang mit einem künstlichen Darmausgang leben müssen Harnröhre und After in allen Lebenslagen sicher zu verschließen. In diesem Workshop soll aufgezeigt werden, welche Formen des Beckenbodentrainings auf dem Markt verfügbar sind und an welchen neuen Methoden der Referent mit seinem StartUp derzeit arbeitet. Alltags -und öffentlichkeitsstaugliche Beckenbodenübungen werden vorgestellt und gemeinsam erprobt.

S9 Studien und Bachelorarbeiten zu Physiotherapie und CF

Gegenwärtige physiotherapeutische Versorgungssituation bei Cystische Fibrose-Patient/-innen

Dreier E¹, Fennen L¹

¹Ostfalia Hochschule für angewandte Wissenschaften Wolfenbüttel

Hintergrund: Im Auftrag des Mukoviszidose e.V. wurde eine breitangelegte Erhebung zur Erweiterung des Forschungsstands in Hinsicht auf die Versorgungssituation, Qualitätssicherung und finanziellen Rahmenbedingungen der physiotherapeutischen CF-Versorgung initiiert. Ein potenzieller Optimierungsbedarf wird in der Vergütung und Organisation von Mehraufwendungen und Hausbesuchen verlautet. Ebenso deuten oft weite Fahrtstrecken der Patient/-innen für eine adäquate und qualitativ hochwertige physiotherapeutische Betreuung auf eine nicht ausreichende Versorgungsstruktur hin.

Methoden: Von Ende Juli bis Ende August 2021 wurde die physiotherapeutische Versorgungssituation anhand einer quantitativen Erhebung, mithilfe eines Online-Fragebogens, durchgeführt. Die erhobenen Erfahrungen und Eindrücke, der in der Datenbank des Mukoviszidose e.V. hinterlegten Physiotherapeut/-innen, wurden anschließend statistisch ausgewertet, auf zuvor aufgestellte Hypothesen hin untersucht und zur Ableitung von Handlungsempfehlungen genutzt.

Ergebnisse: Hausbesuche werden von weniger als der Hälfte der Befragten (43%) durchgeführt, nehmen nur einen geringen Anteil an der Gesamttherapie ein und werden überwiegend durch ältere Therapeut/-innen angeboten. Dennoch bilden sie den zweithäufigsten Behandlungsort ab. Die Vergütung von Hausbesuchen und Hygieneaufwendungen wird als nicht kostendeckend wahrgenommen, wobei die Einschätzung des Hygienemehraufwands, auch in Bezug auf die COVID-Pandemie, sehr

unterschiedlich ausfällt. Ein hoher Therapeut/-innenmangel steht einer flächendeckenden Versorgung als Herausforderung gegenüber und könnte sich zukünftig noch verstärken durch einen derzeitigen hohen Anteil an über 50-jährigen Therapeut/-innen, die in den nächsten Jahren wegfallen werden. Als mögliche unterstützende Faktoren werden Online-Videokonferenzen und Weiterbildungsangebote in Grund- und Auffrischkursen gesehen. Diskussion & Schlussfolgerung: Anpassungen der Vergütungspositionen in Höhe und Struktur von Hausbesuchen und Hygiene konnte als eine zentrale Handlungsempfehlung abgeleitet werden. Ebenso sollten Fortbildungsangebote, Austauschplattformen zur Förderung des Wissensaustausches und Konzepte in Organisation, Hygiene und Behandlung ausgebaut werden. Dem Fachkräftemangel sollte durch Bewerben von Spezialisierung bspw. in Form von Traineeprogrammen entgegengewirkt sowie die grundlegenden Berufsbedingungen und Behandlungsstrukturen wirtschaftlicher gestaltet werden.

S10 CF-Kinderschulung für 8-12 Jährige: Lernziele und erstmalig entwickelte Arbeitsmaterialien

„Meine Mukoviszidose und ich“ – die neuen Materialien für die Behandlung, Beratung, Instruktion und Schulung von Kindern mit Mukoviszidose: Vorstellung der Materialien und Ideen zur Implementierung in den ambulanten Versorgungsalltag

Jaeschke R¹, Lehmann C²

¹Waldburg-Zeil Kliniken, Fachkliniken Wangen, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Sektion Pädiatrische Pneumologie/Allergologie

Instruktion und Schulung von Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose und deren Bezugspersonen gehören zur Best Practice in der ambulanten sowie stationären Versorgung und haben großen Einfluss auf die Entwicklung einer bestmöglichen Lebensqualität und Teilhabe. Sie behandeln angelehnt an die Konzepte des Kompetenznetzes Patientenschulung e.V. die Aspekte

- „Einleitung“ (Vorstellung, Kennenlernen, Abfrage von Erfahrungen, Erwartungen und Wünschen, krankheitsbezogene Berichte der Betroffenen),
- "Motivierende Aufklärung zu Erkrankung und Behandlung" (Anatomie, Pathophysiologie, Ursachen, Folgen, Symptomen, Prognose),
- "Kompetenzen für die Regulation im symptomarmen Intervall" (nicht-medikamentöse und medikamentöse Basistherapie, Körper- und Symptomwahrnehmung, Therapiesteuerung, Transfer in den Alltag),
- "Kompetenzen für das Selbstmanagement bei Exazerbation" (Wahrnehmung von akuter und schleichender Verschlechterung, Therapiesteuerung, Vermeidung von bzw. Umgang mit Krisen),
- "Coping/Krankheitsbewältigung im Familiensystem" (Krankheitsverarbeitung, Umgang mit Herausforderungen/Belastungen, individuelle Ziele, Umgang mit der Krankheit im Alltag und sozialen Kontext).

Die im Arbeitskreis Psychosoziales assoziierte „Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidoseschulung“ hat 2020 mit dem „Curriculum Kinderschulung bei Mukoviszidose“ (für 8-12jährige) das bereits bestehende Curriculum „Eltern- und Jugendlichenschulung bei Mukoviszidose“ ergänzt. Es beschreibt die wesentlichen Lernziele entsprechender Interventionen und gibt eine Orientierung für die Umsetzung in Ambulanzen, Praxen oder Kliniken.

Unter Herausgeberschaft des Mukoviszidose Bundesverbandes mit Unterstützung der Christiane Herzog Stiftung und mithilfe von Fördergeldern des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend wurde 2021/2022 der für die Mukoviszidose-Kinderschulung einsetzbare Ordner „Meine Mukoviszidose und ich“ mit über 90 alters- und entwicklungsgerecht gestalteten Arbeitsblättern erstellt. Dieser enthält Arbeitsmaterialien zu den Inhalten aller relevanter Schulungsbereiche und kann in Schulungen, Instruktionen und Beratungen verwendet und vertieft werden. Die Materialien sind so gestaltet, dass sie

- im Einzel- und Gruppensetting sowie im familiären Setting,
- in Beratungen, Instruktionen wie auch in curricular aufgebauten Schulungen,
- in Praxen, Ambulanzen und in Kliniken sowie
- als einzelne Arbeitsblätter wie auch als vollständiger Schulungsordner
- eingesetzt werden können.

Im Seminar werden schwerpunktmäßig die neuen Materialien und deren Einsatzmöglichkeiten vorgestellt und diskutiert. Darüber hinaus werden die notwendigen Voraussetzungen für die Schulung oder Instruktion in Mukoviszidose-Einrichtungen thematisiert und weitere relevante Unterstützungsbedingungen erörtert. Hierzu gehören u.a.

- Finanzierung des Ordners;
- Klärung von Zuständigkeiten für die Schulung im CF Team;
- Dokumentation der Anwendung, Evaluation;
- Zugangswege von betroffenen Kindern zur Schulung oder Instruktion;
- Auftragsklärung mit den Bezugspersonen der Betroffenen.

Workshops

W1 FGM Workshop

Kern- und akzessorische Effektoren des Typ-VI-Sekretionssystems vermitteln stammspezifisches Verhalten und Virulenz von *Pseudomonas aeruginosa*

Habich A¹, Galeev A¹, Chaves Vargas V¹, **Unterweger D¹**

¹Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Effektoren des Typ-VI-Sekretionssystems (T6SS) ermöglichen es Bakterien, andere Mikroben umzubringen, eukaryotische Zellen zu manipulieren und Nährstoffe aufzunehmen. Obwohl mehrere dieser Funktionen in allen bakteriellen Phyla verallgemeinerbar sind, kann sich das T6SS selbst zwischen Stämmen derselben Art erheblich unterscheiden. Über die intraspezifische Vielfalt der T6SS-Effektoren in Bakterienpopulationen in der Umwelt und in der Klinik ist nur wenig bekannt, abgesehen von Referenzstämmen aus dem Labor. Hier konzentrieren wir uns auf den opportunistischen Erreger *Pseudomonas aeruginosa* und kombinieren vergleichende Genomik mit In-vitro- und In-vivo-Experimenten, um die Auswirkungen der genetischen Variation der T6SS-Effektoren auf stammspezifische Phänotypen zu bestimmen.

Ähnlich dem Konzept eines Pangenoms, das aus einem Kerngenom, das in allen Stämmen einer Spezies vorhanden ist, und einem akzessorischen Genom mit Genen, die zwischen den Stämmen variieren, besteht, finden wir T6SS-Kerneffektoren in allen *analysierten P. aeruginosa*-Stämmen und akzessorische Effektoren, die sich zwischen den Stämmen in ihrer enzymatischen Aktivität oder durch ihre Präsenz unterscheiden. Kerneffektoren sind dafür bekannt, Bakterien abzutöten, Nährstoffe aufzunehmen und auf eukaryotische Zellen einzuwirken, was die breite Funktionalität der T6SS von *P. aeruginosa* in den verschiedenen Stämmen belegt. Akzessorische Effektoren haben das Potenzial für die Interaktion zwischen Bakterienstämmen und verstärken die Virulenz, wie wir an einer effektor-spezifischen Interaktion mit phagozytischen Zellen während der Infektion gezeigt haben. Durch Kombinationen von Kern- und akzessorischen Effektoren entstehen zahlreiche Effektorsets, die für einzelne Stämme spezifisch sein können und sich meist von denen charakterisierter Laborstämme unterscheiden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir eine enorme intraspezifische Variation bei einigen, aber nicht bei anderen T6SS-Effektoren feststellen. Dadurch verbessern wir unser grundlegendes Verständnis des T6SS, der intraspezifischen Vielfalt von *P. aeruginosa*, und seiner Bedeutung im klinischen Umfeld.

Der Einfluss der Antibiotikatherapie auf das Resistenzverhalten und die Resistenzdynamik von *Staphylococcus aureus* während einer prospektiven Studie

Neumann C¹, Rumpf C¹, Tönnies H¹, Schwartbeck B¹, Dach F¹, Küster P², Schültingkemper H², Dübbers A¹, Große-Onnebrink J¹, Kessler C¹, **Kahl B¹**

¹Universitätsklinikum Münster (UKM), ²Clemenshospital Münster

Staphylococcus aureus ist einer der am häufigsten isolierten Erreger aus den Atemwegen von Personen mit Mukoviszidose (cystic fibrosis, PmCF) und persistiert trotz antibiotischer Therapie häufig über viele Jahre. Daten zur Dynamik der Resistenzentwicklung während der chronischen *S. aureus* Atemwegsinfektion und der Auswirkung auf die Lungenerkrankung sind begrenzt verfügbar.

Daher haben wir eine einjährige prospektive Observationsstudie durchgeführt, im Rahmen derer wir aus jedem Sputum von 14 PmCF mit chronischer *S. aureus* Infektion, 40 *S. aureus* Isolate zufällig ausgewählt und bzgl. der Klonalität mittels spa-Sequenzierung und für ausgewählte Isolate mittels Ganzgenomsequenzierung untersucht, sowie die phänotypische (VITEK2, Agardiffusion) und genotypische Resistenz bestimmt haben. Daten bzgl. einer Ko-Infektion mit *P. aeruginosa* und klinische Parameter wie Lungenfunktion, Exazerbationen und antibiotischer Therapie wurden in „Case Report Forms“ gesammelt.

Von 58 Ambulanzbesuchen (AB: 35 Routine, 22 Exazerbationen) von 14 MmCF wurden 2.319 *S. aureus*-Isolate kultiviert und phänotypisch 49 verschiedenen Resistenztypen (RTs) und 50 spa-Typen zugeordnet. Neun RTs waren am häufigsten und repräsentierten mehr als 70% der Isolate. Darunter waren Penicillin- (11,5%) und Methicillin-sensible *S. aureus*-Isolate (67,6%) und auch Methicillin-resistente (MRSA) Isolate (20,9%). Im Sputum der PmCF kamen bis zu 13 RTs vor (Mittelwert 5 RTs), die von AB zu AB sehr stark variierten. Es zeigten sich teilweise Differenzen in der phänotypischen im Vergleich zur genetischen Resistenz.

Insgesamt konnten wir anhand dieser Studie zeigen, i.) dass bei einigen Patienten verschiedene resistente Isolate in geringer Anzahl vorlagen, die durch Antibiotikatherapie selektioniert wurden und die gesamte *S. aureus*-Population übernommen haben, ii.) dass es bei einigen Patienten zu einer Zunahme der verschiedenen Resistenzmechanismen von *S. aureus* kam, iii.) dass resistente Isolate sich teilweise auch nicht durchgesetzt haben und verloren gegangen sind, wenn der Selektionsdruck durch ausbleibende Antibiotikatherapie nachließ, und iv) dass sich Resistenzen auch entwickelten, wenn der Erreger nicht im Focus der Therapie lag, was sich bei der Therapie mit Fluorchinolonen und Aminoglykosiden zur Therapie von *Pseudomonas aeruginosa* zeigte, wodurch bei *S. aureus*-Isolaten einiger PmCF eine Fluorchinolon- und Aminoglykosid-Resistenz hervorgerufen wurden.

Mit TRACK-CF zu einem besseren Verständnis der frühen Mukoviszidose-Lungenerkrankung

Für Abstracttext siehe Seite 27

W4 Paradigmenwechsel in der physiotherapeutischen CF-Betreuung

Patientenperspektiven und Behandlungsprioritäten in einer sich ändernden CF-Welt

Bend J¹

¹Mukoviszidose Institut gGmbH Bonn

Eine sich stetig verbessernde Lebenserwartung und die Zulassung der CFTR-Modulatoren haben die Lebenssituation von Menschen mit Mukoviszidose stark geprägt. Symptomorientierte Therapie ändert sich vielfach zu mutationsspezifischen Therapien. Die Diagnose „Mukoviszidose“ reicht heute nicht mehr für eine Charakterisierung der Erkrankung aus. Jetzt ist auch die „Mutation“ wichtig. Die Zugehörigkeit zu den so entstehenden Untergruppen und damit der Zugang zu effektiver Therapie beeinflusst die Wünsche und Prioritäten der Patienten ebenso wie die persönlichen Symptome, die Einstellungen zum Leben und Verarbeitungsstrategien.

2016 wurde erstmals eine systematische, internationale Erhebung von Patientenprioritäten für Mukoviszidose durchgeführt. Das James Lind Alliance Priority Setting Partnership (JLA) in Zusammenarbeit mit der englischen Patientenorganisation CF Trust und der Universität von Nottingham führte damals eine strukturierte Befragung durch und erstellte eine TopTen Liste der damaligen Patientenprioritäten. Zu dieser Zeit waren CFTR-Modulator-Therapien aber noch die Ausnahme. Deshalb wird die Erhebung gerade noch einmal wiederholt; die Ergebnisse werden aber voraussichtlich erst 2023 vorliegen. Cystic Fibrosis Europe hat in diesem Jahr ebenfalls ein Patientenprioritäten-Projekt durchgeführt, allerdings mit einem etwas anderen Fokus. So wurden die europäischen Patientenorganisationen befragt, um ein Stimmungsbild für aktuelle Patientenprioritäten nach Einführung der CFTR-Modulator-Therapie zu erhalten. Die Ergebnisse zeigten eine Verschiebung der Themen, was aber unterschiedliche Gründe haben kann. Im Vortrag werden die Ergebnisse aus dem JLA-Projekt sowie dem CFE-Projekt vorgestellt und diskutiert. Außerdem soll eine ausführliche Diskussion der aktuellen Patientenperspektiven, der Veränderungen und möglichen Konsequenzen die Veranstaltung abrunden.

W5 Sichtweisen und Rollenwahrnehmungen in Palliativsituationen

Wulff W¹, Weiss C²

¹Psychotherapiepraxis Hannover, ²Supervisionspraxis Berlin

Das Thema „Palliativversorgung“ wird einerseits heftig diskutiert und ist dennoch nur schwer im Alltag umzusetzen. Ein Grund dafür können die vielen unterschiedlichen Perspektiven sein, unter denen das Thema gesehen und angegangen wird. Um diese sichtbar zu machen und in Worte zu fassen, werden in diesem Seminar Gruppen der einzelnen Akteure (Betroffene, Angehörige, therapeutische Berufsgruppen) gebildet. Diese Gruppen können anhand von Fragen und Anregungen ihre jeweilige Perspektiven bzw. Sichtweise zu dem Thema erarbeiten.

In einem zweiten Teil werden „gemischte Teams der verschiedenen Akteure“ gebildet, mit der Aufgabe sich über die unterschiedlichen Perspektiven, Rollen und Aufgaben zu verständigen und Vorschläge für eine praktische Umsetzung des Themas „Palliativversorgung auf Augenhöhe“ zu erarbeiten. Anmerkung: Eine Teilnahme an dieser Veranstaltung ohne die Bereitschaft zur Gruppenmitarbeit ist relativ sinnlos!

W6 Müssen wir CF-Rehabilitation neu denken?

Interdisziplinärer Austausch zum Paradigmenwechsel im Bereich Rehabilitation - W6 Müssen wir CF-Rehabilitation neu denken?

Posselt S¹, Falkenberg C²

¹Nachsorgeklinik Tannheim gGmbH, ²Rehabilitation für Kinder und Jugendliche Fachklinik Satteldüne

Die Verbreitung von CFTR-Modulatoren hat viele positive Entwicklungen in der CF-Behandlung gebracht. Neben deutlichen Verbesserungen der Lungenfunktion, der Belastbarkeit und der Ernährungssituation, können Krankheitsfolgen wesentlich besser beherrscht und das Fortschreiten gebremst werden. Es sind aber auch eine Reihe neuer Herausforderungen entstanden. In jedem Fall ändert sich vieles im Leben der Betroffenen, was im CF-Team begleitet werden will! Auf der anderen Seite gibt es weiterhin eine Gruppe von Patienten, die ausschließlich von bekannten, symptomatischen Therapien profitieren kann, da es für sie noch keine passenden Modulatoren gibt oder diese aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht in Frage kommen. Kurz, es ergeben sich neue, andere und zum Teil sehr unterschiedliche auch divergierende Bedürfnisse auch und gerade im Bereich der Rehabilitation. „Das Bild der Menschen mit CF ist noch bunter geworden!“

Im Rahmen des Workshops wollen wir uns diese neuen Anforderungen, nach zwei einleitenden Impulsvorträgen, gerne gemeinsam in Untergruppen anschauen. Wir hoffen auf einen regen interdisziplinären Austausch mit möglichst vielen Behandlern aus den unterschiedlichen Bereichen der CF-Versorgung.

Austauschforum

Austauschforum für Nachwuchsforscherinnen und -forscher

Stahl M¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin

Das Austauschforum für Nachwuchsforscherinnen und -forscher soll Raum bieten, um sich persönlich mit anderen jungen und junggebliebenen Wissenschaftler:innen über einerseits die verschiedenen Forschungsprojekte auszutauschen mit der Möglichkeit, Ideen für Kooperationen zu generieren, andererseits können Wege in die Forschung erörtert und Tipps zur Verbindung von Forschung, klinischer Tätigkeit und Familie gegeben werden. Hierzu wird es keine dezidierten Vorträge geben, sondern Gesprächsanstöße im entspannten Rahmen mit Fingerfood, Snacks und Getränken. Sehr gern können die Teilnehmer:innen eigene Fragen vorbereiten und mitbringen, die dann gemeinsam besprochen werden. Mögliche Themenfelder, für die Prof. Dr. Mirjam Stahl, Dr. Simon Gräber und Dr. Eva Steinke für Fragen zur Verfügung stehen werde, können z.B. sein:

- Wer macht welche Forschung, bearbeitet welche Themen, mit wem wären Kooperationen möglich/interessant?
- Wieso macht man eigentlich Forschung (im Bereich CF)?
- Wie kommt man zu einer Forschungsstelle? Wie lässt sich das (bei Medizinern) mit der Klinik vereinbaren?
- Wie kommt man an Fördergelder, wie schreibt man Anträge?

Diese Runde stellt für Kongressteilnehmer:innen, die das erste Mal dabei sind, eine gute Möglichkeit dar, andere kennenzulernen und sich niedrigschwellig auszutauschen.

Industriesymposien

10 Jahre CFTR Modulation: wer in der Zukunft lesen will, muss in der Vergangenheit blättern

ausgerichtet von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Poplawska K¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsmedizin Mainz

Das Cover einer Ausgabe der Zeitschrift „Nature“ aus dem Jahr 2009 zeigt, wie Danny Bessette, ein CF-Betroffener in seinen Zwanzigern, eine Ausgabe der Zeitschrift „Science“ aus dem Jahr 1989 in den Händen hält, auf der er als Kind zu sehen ist; in jener Ausgabe von „Science“ wurde die Identifikation des CFTR-Gens berichtet. 20 Jahre liegen zwischen beiden Artikeln und es war eine große Ernüchterung eingetreten – die erhoffte Gentherapie der Mukoviszidose ist in weiter Ferne. Ein kurzer Abschnitt des Artikels beschreibt jedoch eine neuartige Substanz, VX-770, die in einer Phase II Studie bei Patienten mit G551D Mutation vielversprechende Ergebnisse erzielt hatte.

Im Jahr 2012 wurde VX-770 als Ivacaftor für die Therapie der Mukoviszidose bei der kleinen Population der Patienten mit Gating-Mutationen zugelassen. Nun, 10 Jahre später, ist der Potentiator Ivacaftor Bestandteil aller zugelassenen CFTR-Modulatoren und als Monotherapie für Säuglinge mit bestimmten Mutationen ab vier Monaten zugelassen. Das Wichtigste an diesem Jubiläum: Patienten können seit über 10 Jahren von dieser Therapie profitieren. Das zeigen eindrücklich die langfristigen Daten aus dem Behandlungsalltag [1]. Herr Dr. Sommerburg wird im Rahmen seines Vortrags diese Geschichte Revue passieren lassen und von seinen persönlichen Erfahrungen berichten.

Die Mukoviszidose und Ihre Therapie sind Musterbeispiele für die Herausforderungen bei der Behandlung einer angeborenen chronischen Erkrankung. Die klinischen Daten zeigen, dass die erwünschten Langzeiteffekte der CFTR-Modulation (hier am Beispiel von Ivacaftor) abhängig sind von der Therapietreue – die gegenüber dem Modulator, aber auch gegenüber der symptomatischen Basistherapie, wie Inhalationen, Pankreasenzymen, Antibiotika, Physio- und Ernährungstherapie sowie Sport. Therapietreue im Kontext der Mukoviszidose-Therapie ist die Treue gegenüber einem Therapiekonzept, nicht nur gegenüber einem einzigen Medikament. Frau Dr. Staab wird in Ihrem Vortrag auf die Herausforderungen aber auch Chancen der Therapietreue bei der Mukoviszidose eingehen.

1. C. Merlo et al., WS17.03. Initiating ivacaftor (IVA) at younger vs older ages improves pulmonary outcomes in people with cystic fibrosis (pwCF): A Long-Term Real-World Study. JCF, 2022. 21: p. S33-S34.

Posterwalks

Posterwalk 1: Klinische Forschung zur Modulator-Therapie

PW1.1 - Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Menschen mit CF mit einer F508del und einer Gating oder einer Restfunktionsmutation

M. Mall,¹ J. Chmiel,² P.J. Barry,³ C. Colombo,⁴ E. De Wachter,⁵ I. Fajac,⁶ K. McBenett,⁷ E. McKone,⁸ P. Mondejar-Lopez,⁹ B. Quon,¹⁰ B. Ramsey,¹¹ P. Robinson,¹² S. Sutharsan,¹³ N. Ahluwalia,¹⁴ M. Lu,¹⁴ S. Moskowit,¹⁴ V. Prieto-Centurion,¹⁴ S. Tian,¹⁴ D. Waltz,¹⁴ T. Weinstock,¹⁴ F. Xuan,¹⁴ L. Zelazoski,¹⁴ Y. Zhang,¹⁴ D. Polineni¹⁵ für die VX18-445-110 Studiengruppe

¹Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ²Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; ³Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ⁴University of Milan, Milan, Italien; ⁵Univeritair Ziekenhuis Brüssel, Brüssel, Belgien; ⁶Universite de Paris, Hopital Cochin, Paris, Frankreich; ⁷University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; ⁸St. Vincent's Hospital, Dublin, Irland; ⁹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spanien; ¹⁰St. Paul's Hospital, Vancouver, Kanada; ¹¹Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA; ¹²Royal Children's Hospital, Melbourne, Australien; ¹³Universitätsmedizin Essen-Ruhrlandklinik, Essen, Deutschland; ¹⁴Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA; ¹⁵University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA

Hintergrund: Die Dreifachkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) hat sich bei Menschen mit CF ab 12 Jahren, heterozygot für F508del-CFTR und entweder einer CFTR-Gating-Mutation (F508del-Gating-Genotyp) oder Restfunktionsmutation (F508del-Restfunktions-Genotyp), als sicher und wirksam erwiesen. Eine offene 96-Wochen-Phase-3-Studie wurde durchgeführt, um Langzeit-Sicherheit- und Wirksamkeit bei diesen Teilnehmern zu beurteilen.

Methodik: Teilnehmer erhielten ELX 200 mg und TEZ 100 mg einmal täglich und IVA 150 mg alle 12 Stunden. Primärer Endpunkt waren Sicherheit und Verträglichkeit; sekundäre Endpunkte waren absolute Veränderung der Einsekundenkapazität in Prozent des Sollwerts (ppFEV1), Schweißchloridkonzentration, BMI, Körpergewicht und des Scores in der respiratorischen Domäne des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R).

Ergebnisse: 251 Teilnehmer (F508del-Gating-Genotyp, n=92; F508del-Restfunktions-Genotyp, n=159) wurden eingeschlossen und dosiert. Mittlere (SD) ELX/TEZ/IVA-Exposition betrug 89,3 (20,0) Wochen. Insgesamt hatten 241 Teilnehmer (96,0%) ein unerwünschtes Ereignis (UE), von denen die meisten mild oder moderat waren. Die expositionsadjustierten Raten von UEs bzw. schwerwiegenden UEs (589,36 bzw. 13,38 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) waren geringer als in der 8-Wochen-Vorgängerstudie (1033,98 bzw. 26,74 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Dreizehn Patienten (5,2%) hatten UE, die zum Studienabbruch führten (erhöhte Leberfunktionstests [n=6], psychiatrische Ereignisse [n=4], andere Ereignisse [n=3]); es gab einen Todesfall aufgrund einer operativen Komplikation während einer Zökalresektion, die als nicht in Zusammenhang mit ELX/TEZ/IVA eingestuft wurde. Nach einer 4-Wochen-Einlaufphase mit entweder IVA oder TEZ/IVA zeigten Teilnehmer, die in der Vorgängerstudie ELX/TEZ/IVA erhielten, Verbesserungen in ppFEV1, Schweißchloridkonzentration und der respiratorischen Domäne des CFQ-R, die bis Woche 96 dieser Verlängerungsstudie aufrechterhalten blieben. Teilnehmer, die die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA in der Verlängerungsstudie begannen zeigten ähnliche Verbesserungen von Baseline der Vorgängerstudie zu Woche 96.

Schlussfolgerung: ELX/TEZ/IVA war weiterhin im Allgemeinen sicher und gut verträglich bei Teilnehmern ab 12 Jahren mit F508del-Gating- oder F508del-Restfunktions-Genotyp, ohne neue Sicherheitssignale. Die in der Vorgängerstudie berichteten Verbesserungen der Lungenfunktion, respiratorischer Symptome und CFTR-Funktion wurden während dieser Verlängerungsstudie aufrechterhalten. Diese Ergebnisse zeigen das günstige Sicherheitsprofil und den anhaltenden klinischen Nutzen von ELX/TEZ/IVA in dieser Population.

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

PW1.2 - Offene Phase-3 Studie zu Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit zystischer Fibrose (CF) und mindestens einem F508del Allel.

M. Mall,¹ J. Goralski,² J. Hoppe,³ S. McColley,⁴ E. McKone,⁵ B. Ramsey,⁶ J. Rayment,⁷ P. Robinson,⁸ F. Stehling,⁹ J. Taylor-Cousar,¹⁰ E. Tullis,¹¹ N. Ahluwalia,¹² A. Chin,¹² C. Chu,¹² M. Lu,¹² T. Weinstock,¹² F. Xuan,¹² F. Ratjen,¹³ M. Rosenfeld¹⁴ für die VX20-445-111 Studiengruppe

¹Charite-Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ²University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA; ³University of Colorado School of Medicine and Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA; ⁴Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago and Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ⁵St. Vincent's Hospital, Dublin, Irland; ⁶Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA; ⁷British Columbia Children's Hospital, Vancouver, Kanada; ⁸The Children's Hospital at Westmead, New South Wales, Australien; ⁹Children's Hospital, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰National Jewish Health, Denver, CO, USA; ¹¹St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada; ¹²Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA; ¹³University of Toronto, Toronto, Kanada; ¹⁴Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA.

Hintergrund: Frühe Diagnose und Therapiebeginn bei Menschen mit zystischer Fibrose (pwCF) sind kritisch, um den Progressionsverlauf zu beeinflussen. Bei pwCF ab 6 Jahren mit mindestens einem F508del-CFTR-Allel hat sich Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) als sicher und wirksam erwiesen. Hier berichten wir die Ergebnisse einer offenen Phase-3 Studie zu ELX/TEZ/IVA bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Methodik: Diese zweiteilige (Teile A und B) Studie wurde aufgesetzt, um Sicherheit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik und Wirksamkeit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren zu untersuchen. Dosierung basierte auf Körpergewicht an Tag 1. Kinder <14kg erhielten ELX 80 mg und TEZ 40 mg einmal täglich (qd) und IVA zweimal täglich (60 mg morgens und 59,5 mg abends). Kinder ≥14 kg erhielten ELX 100 qd/TEZ 50 mg qd/ IVA 75 mg alle 12 Stunden. Primäre Endpunkte für Teil A waren PK, Sicherheit und Verträglichkeit. Primärer Endpunkt für Teil B waren Sicherheit und Verträglichkeit; sekundäre Endpunkte waren PK-Parameter, absolute Veränderung des Lung-Clearance-Index_{2,5} (LCI_{2,5}) bis Woche 24. Weitere Endpunkte in Teil B: absolute Veränderung von Baseline des BMI und BMI-Z-Score und fäkaler Elastase-1 (FE-1) zu Woche 24, Anzahl pulmonaler Exazerbationen (PEX) und CF-assoziierte Hospitalisierungen bis Woche 24.

Ergebnisse: 75 Kinder (F508del/Minimalfunktions-Genotypen [F/MF], n=52; F508del/F508del-Genotyp [F/F], n=23) erhielten Studienmedikation in Teil B. Analyse der PK-Daten aus Teil A bestätigten die Angemessenheit der Dosierung für Teil B. In Teil B hatten 74 Kinder (98,7%) unerwünschte Ereignisse (UE), allesamt mild (62,7%) oder moderat (36,0%). Häufigste UE waren Husten, Fieber und Rhinorrhoe. Zwei Kinder (2,7%) hatten schwerwiegende UE (SUE): ein Kind hatte SUE abnormales Verhalten und Blasen- und Darminkontinenz bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich erachtet wurde und die nach deren Absetzen wieder abklagen. Ein zweites Kind hatte ein SUE PEX, bei dem kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurde und welches wieder abklang. ELX/TEZ/IVA-Behandlung führte zu einem Absinken der Schweißchloridkonzentration (-57,9 [95% KI, -61,3; -54,6] mmol/L; n=69) und LCI_{2,5} (-0,83 [95% CI, -1,01, -0,66]; n=50) von Baseline bis Woche 24. Die geschätzte PEX-Rate über 48 Wochen betrug 0,32 Ereignisse/Jahr. Mittlerer BMI und BMI-Z-Score, die bei Baseline im Normalbereich lagen, verblieben stabil zu Woche 24 (mittlere absolute Änderung 0,03 [95% KI, -0,10; 0,17] kg/m² bzw. 0,10 [95% CI, 0,00; 0,20]). Mittlere absolute Änderung der FE-1-Konzentration zu Woche 24 betrug 39,5 (SD, 89,2) µg/g; 6 Kinder hatten FE-1-Werte ≥ 200 µg/g zu Woche 24, gegenüber 2 Kindern bei Baseline.

Schlussfolgerung: ELX/TEZ/IVA war im Allgemeinen sicher und gut verträglich bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, wobei das Sicherheitsprofil konsistent war mit älteren Altersgruppen. Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA führte zu Verbesserungen von Schweißchloridkonzentration und LCI_{2,5}, sowie einer niedrigen PEX-Rate und stabilem Ernährungszustand. Diese Ergebnisse zeigen, dass ELX/TEZ/IVA ein günstiges Sicherheitsprofil sowie klinisch relevante Verbesserungen der CFTR-Funktion bei pwCF schon ab einem Alter von 2 Jahren besitzt.

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

PW1.3 - Veränderungen der CFTR-Proteinexpression in der Darmschleimhaut von Mukoviszidosepatienten vor und während der Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor-Therapie

Stanke F^{1,2}, Pallenberg S¹, Tamm S^{1,2}, Hedtfeld S¹, Eichhorn E¹, Minso R¹, Hansen G^{1,2}, Welte T^{1,2}, Sauer-Heilborn A¹, Ringshausen F^{1,2}, Junge S¹, Tümmler B^{1,2}, Dittrich A^{1,2}

¹Medizinische Hochschule Hannover, ²Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Partner Site BREATH

Hintergrund und Ziele: Defekte in Expression, Reifung oder Funktion des Glykoproteins CFTR lösen die Erkrankung Mukoviszidose (CF) aus. Kürzlich wurden molekulare Therapeutika zugelassen, die die CFTR-Reifung und funktionelle Defekte verbessern. Unser Ziel war es, zu überprüfen, ob wir eine Verbesserung der CFTR-Proteinexpression und -reifung durch die Dreifachtherapie mit Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) im Patientengewebe nachweisen können.

Methoden: Rektumschleimhautsaugbiopsien von 21 p.Phe508del-CFTR homozygoten oder compound heterozygoten CF-Patienten wurden vor und während der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA erhalten und mittels CFTR-Western-Blot analysiert. Zur Unterscheidung der CFTR-Glykoisoformen „core-glykosyliert“ (CFTR-B) und „komplex glykosyliert“ (CFTR-C) wurde ein hochauflösendes Verfahren verwendet.

Ergebnisse: Die CFTR-Western-Immunoblot-Analyse ergab, dass – im Vergleich zum Ausgangswert – die CFTR-Proteinspiegel bei acht von 12 Patienten nach der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens das Zweifache anstiegen ($p < 0,02$). Die Größe und die Polydispersität des mutierten CFTR-Proteins war jedoch auch nach Behandlungsbeginn in allen 21 Patientenproben geringer als die der vollständig glykosylierten Wildtyp-CFTR-Golgi-Isoform CFTR-C, was auf eine unvollständig glykosylierte p.Phe508del-CFTR-Protein-Isoform C* bei Patienten mit Mukoviszidose hinweist, die nach ELX/TEZ/IVA-Behandlung bestehen bleibt und nicht korrigiert wird.

Schlussfolgerung: Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA erhöhte die Proteinexpression und die posttranslationale Verarbeitung von mutiertem CFTR, war aber offenbar nicht in der Lage, das polydisperse Spektrum von N-verknüpften Oligosacchariden zu erzeugen, das für die Glykoisoform der CFTR-Bande C des Wildtyps charakteristisch ist. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die im Biomaterial der Patienten beobachtete unvollständige Glykosylierung der C*-Glykoisoform möglicherweise nicht zu einer vollständig wiederhergestellten Funktion des mutierten CFTR führen, die für einen langfristigen klinischen Nutzen zielführend ist.

PW1.4 - Der Einfluss der neuen CFTR-Modulator-Tripeltherapie (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) nach dreimonatiger Behandlung auf Lungenfunktion, körperliche Belastung und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit zystischer Fibrose

Dieninghoff D¹, Wollsching-Strobel M¹, Emrich L¹, Kroppen D¹, Majorski D¹, Mathes T², Magnet F¹, Schwarz S¹, Windisch W¹

¹Lungenklinik, Klinikum Köln Merheim, ²Institut für medizinische Statistik, Georg-August-Universität

Hintergrund: Die Kombination aus drei Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Kanal Modulatoren hat die Therapie der zystischen Fibrose (CF) in den letzten Monaten maßgeblich verändert. Ziel der Studie war es den therapeutischen Effekt mit Fokus auf die Lungenfunktion abzubilden.

Methodik: In dieser retrospektiven, monozentrischen Observationsstudie wurden CF-Patient:innen vor und nach Therapiebeginn mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor untersucht. Erhoben wurden Daten zu Spirometrie, Bodyplethysmographie, Belastungsuntersuchung und Lebensqualität. Es erfolgte der Mittelwertvergleich mittels t-Test für gepaarte Stichproben mit Bonferoni-Korrektur.

Ergebnisse: Bei 38 Patient:innen (52,6% weiblich, 37,2±11,6 Jahre, 50% homozygot) zeigte sich in der Kontrolluntersuchung nach Therapieinitiierung (13±2 Wochen) eine statistisch signifikant starke Verbesserung der spirometrischen Funktionsparameter mit signifikanter

Abnahme der spezifischen Resistenz und des Residualvolumens in der Bodyplethysmographie. Weiterhin war eine signifikante Verbesserung in Belastungsuntersuchung und Lebensqualität zu verzeichnen (Tabelle 1). Die Verbesserung der spezifischen Resistenz korreliert mit der Verbesserung der FEV1 sowie der Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest.

Diskussion: Die massive Abnahme der spezifischen Resistenz sowie des Residualvolumens in Verbindung mit der Zunahme der spirometrischen Volumina unterstreicht den entblähenden Effekt der Therapie und die Rolle der Bodyplethysmographie in der pneumologischen Funktionsdiagnostik.

Tabelle 1. Änderungen von Spirometrie, Body Plethysmographie, 6-Minuten Gehstest und krankheitsbezogener Lebensqualität nach Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit zystischer Fibrose (t-Test, gepaarte Stichproben).

PW1.5 - Magnetresonanztomographie erkennt Verbesserungen von Lungen- und Nasennebenhöhlen-Abnormalitäten bei Erwachsenen mit Cystischer Fibrose nach Therapiebeginn mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Wucherpfennig L^{1,2,3}, Triphan S^{1,2,3}, Wege S^{2,4}, Kauczor H^{1,2,3}, Heussel C^{1,2,3}, Schmitt N⁵, Wuennemann F^{1,2,3}, Mayer V^{1,2}, Sommerburg O^{2,6}, Mall M^{2,6,7,8,9}, Eichinger M^{1,2,3}, Wielpütz M^{1,2,3}

¹Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, ²Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), ³Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, ⁴Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Mukoviszidose-Zentrum, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, ⁵Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, ⁶Abteilung für Translationale Pneumologie und Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Zentrum für Allergie und Mukoviszidose, Universität Heidelberg, ⁷Klinik für Pädiatrische Beatmungsmedizin, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, ⁸Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partnerstandort, ⁹Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin

Hintergrund: Die Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) wurde kürzlich für erwachsene Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mit mindestens einer F508del-Mutation zugelassen. Seine Auswirkungen auf strukturelle und funktionelle Lungenanomalien und chronische Rhinosinusitis wurden jedoch nicht durch Bildgebung untersucht.

Methoden: 19 Erwachsene mit CF (Durchschnittsalter 31±9 Jahre, Spannweite 19–55 Jahre) wurden vor (MRT1) und nach mindestens einem Monat Therapiedauer mit ETI (Durchschnittsdauer 5±3 Monate; MRT2) einer standardisierten Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax unterzogen. Neun dieser Patienten hatten eine MRT der Nasennebenhöhlen in derselben Sitzung. Zusätzlich wurden 24 CF-Kontrollpatienten (30±7 Jahre, Bereich 20–44 Jahre) ohne ETI zweimalig (Durchschnittsintervall 40 ± 15 Monate) mittels longitudinaler Thorax-MRT untersucht. Elf dieser Patienten hatten zudem eine MRT der Nasennebenhöhlen in derselben Sitzung. Die MRT wurden anhand des validierten Thorax-MRT-Scores und des MRT-Scores für chronische Rhinosinusitis (CRS) beurteilt. Bei allen Patienten wurde das forcierte Ausatemungsvolumen in 1 s Prozent des Sollwerts (FEV1%) gemessen.

Ergebnisse: Bei den Kontrollen waren der MRT-Gesamtscores des Brustkorbs und der CRS-MRT-Summenwert von MRT1 bis MRT2 stabil. Bei Patienten unter ETI verbesserte sich der Thorax-MRT-Gesamtscore (-11,4±4,6, p<0,001), hauptsächlich aufgrund der Verringerung von Bronchiektasen/Wandverdickung und Schleimverstopfungs-Subscores (-3,3±2,2 beziehungsweise -5,2±1,5, p< 0,001). Die Verbesserung des Thorax-MRT-Scores korrelierte gut mit einem verbesserten FEV1% (r=-0,703, p<0,001). Auch der CRS-MRT-Summenscore verbesserte sich bei Patienten unter ETI (-6,9±3,0, p<0,001), hauptsächlich aufgrund einer Reduktion der Mukopyozelen in den Sinus maxillares und den Sinus ethmoidales (-50 % bzw. -39 %, p<0,05).

Schlussfolgerungen: Die MRT erkennt Verbesserungen der Thorax-MRT- und CRS-MRT-Scores bei erwachsenen CF-Patienten nach Beginn einer ETI-Therapie. Dies zeigt die Reversibilität struktureller Lungen- und Nasennebenhöhlenanomalien bei Patienten mit bestehender Krankheit.

PW1.6 - Auswirkung von Kaftrio® auf Parameter des Ernährungsstatus sowie auf den Ruheenergieumsatz und andere potenziell assoziierte Parameter einer Gewichtszunahme bei Menschen mit Cystischer Fibrose (MmCF)

Sasse L¹, Rückes-Nilges C¹, Simon A¹, Westhoff J¹, Barth S¹, Nährlich L¹

¹Justus-Liebig-Universität Giessen/ Mukoviszidosezentrum UKGM-Giessen

Hintergrund: CF geht mit einem höheren Energiebedarf, Energieverlusten sowie häufig mit einer geringeren Energiezufuhr aufgrund abdomineller Beschwerden einher.

Durch den hocheffektiven CFTR-Modulator (HEM) Kaftrio® wurde erstmals ein kausaler Therapieansatz für etwa 90 % der MmCF zugänglich.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie sich der Ernährungsstatus unter Kaftrio® entwickelt.

Material und Methoden: Es wurden 26 MmCF, für die der HEM Kaftrio zugelassen ist, untersucht. Das mediane Alter lag bei 19 (12 –32) Jahren. Die durchschnittliche tägliche Energiezufuhr (4-Tage Verzehrprotokoll) wurde berechnet. Anthropometrische Daten, Fettmasse (FM) und fettfreie Masse (FFM) mittels BIA, fäkales Calprotectin (FC), FEV1%, Ruheenergieumsatz (REU) mittels indirekter Kalorimetrie (Canopy-Methode) wurden bestimmt. Alle Untersuchungen fanden vor Therapiebeginn sowie nach etwa 10 und 18 Wochen statt.

Ergebnisse: Neben einer beachtlichen Zunahme des FEV1%pred von 67,1±19,0 auf 84,8±18,9(+17,7 %) war eine mittlere Gewichtszunahme um 4,4 kg ohne Steigerung der Energiezufuhr zu beobachten. Diese ging vornehmlich auf die Zunahme von FFM (+2,8 kg) und weniger auf die FM (+1,6 kg) zurück. Die Anzahl Untergewichtiger reduzierte sich von 8/26 auf 4/25, die der Normalgewichtigen stieg von 18/26 auf 20/25 an. Zwei TN bildeten im Laufe der Untersuchungen ein Übergewicht aus.

Die Zunahme des BMI und BMI Z-Scores betrug im Mittel 1,38 kg/m² und 0,42. Die Variation der Entwicklung des BMI konnte zu 56,8 % (R²) mit der Variation des FFM-Index erklärt werden, sodass die hier beobachtete BMI- und Gewichtszunahme als besonders positiv bewertet werden kann. Insbesondere FEV1%pred, BMI und FFM zeigten innerhalb der ersten zehn Wochen prägnantere Anstiege als in den darauffolgenden acht Wochen. Nach einem geringen transienten Anstieg des REU%pred nach Schofield (zehn Wochen) von initial 119,6 ±14,2 %, fiel er nach 18 Wochen deutlich um -13,3 % gegenüber dem Ausgangswert ab. Fäkales Calprotectin (Marker für intestinale Inflammation) sank von 85 µg FC/g auf 50 µg/g ab, die abdominelle Symptomatik entwickelte sich positiv.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt eine eindruckliche Verbesserung des Ernährungsstatus (Gewicht, FFM, FEV1%pred, REU). Aufgrund des z.T. deutlichen Gewichtsanstieg, sollten individuell angepasste Ernährungsempfehlungen für MmCF unter Kaftrio erfolgen.

PW1.7 - Veränderungen von Spurenelementen und Vitaminen nach Start einer hocheffektiven CFTR-Modulatortherapie

Knieling T, Fabricius D, Schwender A, Roesler V, Toth M, **Bode S¹**

¹Klinik Für Kinder- Und Jugendmedizin

Hintergrund: Die Mukoviszidose ist eine chronische Systemerkrankung und durch zähen Schleim z.B. in Atemwegen und dem Gastrointestinaltrakt gekennzeichnet. Typischerweise ist die Resorption von fettlöslichen Vitaminen und Spurenelementen vermindert und diese müssen substituiert werden. Mittels hocheffektiver CFTR-Modulatortherapie kann der

zugrundeliegende Defekt kausal therapiert werden und erste Berichte über mögliche Veränderungen in Vitamin- und Spurelementespiegeln liegen vor.

Methoden: 59 Patient*innen der Mukoviszidoseambulanz des Universitätsklinikums Ulm wurden retrospektiv hinsichtlich Vitamin- und Spurelementespiegeln sowie Transaminasen, Bilirubin, Schweißtest und Lungenfunktion (forcierte Einsekundenkapazität, FEV-1) vor und bis zu zwei Jahre nach Start einer Therapie mit hocheffektivem CFTR-Modulator untersucht.

Ergebnisse: In den vorläufigen Ergebnissen zeigten sich ein nicht-signifikanter Anstieg von GOT/GPT und Bilirubin drei Monate nach Start der Therapie mit einer Normalisierung im weiteren Verlauf. Das Schweißchlorid besserte sich im Mittel um 36,7 mmol/l, die FEV-1 um 12%. Über die gesamte Kohorte kam es zu leichten, nicht signifikanten Anstiegen von Selen, Zink, Vitamin A, D und E bei unveränderter Substitutionsdosis. Bei 8 Patient*innen kam es zu einem ausgeprägten Anstieg von Selen auf Serumkonzentrationen > 200 µg/l, sowie Verdoppelung der Serumspiegel für Vitamine A, D und E. Diese normalisierten sich nach einer Anpassung der Substitution bzw. der Ernährung. Toxische Nebenwirkungen traten nicht auf.

Diskussion & Schlussfolgerung: Unter CFTR-Modulatortherapie kann es zu einem Anstieg von Vitamin- und Spurelementespiegeln kommen. Manche Patient*innen benötigen daher eine veränderte Substitution, um mögliche Überdosierungen zu vermeiden. Erfreulicherweise sind in unserem Kollektiv keine toxischen Nebenwirkungen aufgetreten.

PW1.8 - CFTR Modulator Therapie für CF: Konsequenzen für die Lungentransplantation

Kurowski T¹, Hage R

¹Universitätsspital Zürich, Zentrum für Adulte Cystische Fibrose und Lungentransplantation

Einleitung: Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung. In der Schweiz sind ca. 1100 Patienten betroffen. Die F508del Mutation ist die häufigste Mutation die zum genetischen Defekt im CFTR-(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Gen führt. Die typischen Manifestationen in mehreren Organen sind auf einen fehlerhaften Transport von Chlorid durch die Zellmembranen zurückzuführen. Häufige Infektionen der Lunge und der oberen Atemwege, exokrine Pankreasinsuffizienz sowie Osteoporose, CF-related Diabetes (CFRD) sowie Erkrankungen der Leber und Gallenwege sind die typischen Manifestationen einer CF.

Der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Leider führen chronische Infektionen, vor allem mit *Pseudomonas aeruginosa*, zu einem Abfall der Lungenfunktion, wobei eine Lungentransplantation als ultimative Therapie im Frage kommt. Seit der Einführung der CFTR Modulator Therapie (CFTR-MT) haben sich jedoch viele Patienten mit CF deutlich verbessert. Einige Patienten auf der Warteliste zur Lungentransplantation konnten nach Einleitung der CFTR-MT wieder von der Warteliste genommen werden.

Methode: Die erwachsenen (≥18 J.) lungentransplantierten Patienten mit einer bilateralen Lungentransplantation im Universitätsspital Zürich zwischen 1992-2021 wurden untersucht und klassifiziert gemäß Prä-Transplantationsdiagnose. Die Lungentransplantationen für CF vor und nach Einführung der CFTR-MT wurden registriert.

Resultate: Insgesamt wurden im Universitätsspital Zürich 593 erwachsenen Patienten transplantiert, davon 222 Patienten (38%) mit CF. Die CFTR-MT war ab 2015 in der Schweiz verfügbar. Vor dieser Therapie wurden 2015 insgesamt 13 Patienten mit CF lungentransplantiert. In den nächsten Jahren zeigte sich eine deutliche Reduktion der Lungentransplantationen für Patienten mit CF; 2016 wurden 7 CF- Patienten transplantiert, 2017 6 Patienten, 2018 1 Patient, 2019 6 Patienten, 2020 2 Patienten und 2021 1 Patient. Der prozentuale Anteil der CF-Patienten von allen Transplantierten nahm von über 30% auf unter 5% ab.

Konklusion: Seit Einführung der CFTR-MT ist die Anzahl Lungentransplantationen für Patienten mit CF stark zurückgegangen. Diese Trends stimmen überein mit den Daten der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)¹, und zeigt, dass Lungentransplantation für den meisten CF Patienten nicht mehr die wichtigste lebensrettende Therapie ist. Für CF-Patienten mit Mutationen die sich momentan nicht für eine CFTR-MT qualifizieren, bleibt die Lungentransplantation weiterhin eine wichtige Therapie-Option.

Literatur: 1JHLT 2021 Oct;40(10)1023-72

Posterwalk 2: Fortschritte in der Diagnostik und Versorgung

PW2.1 - Mit TRACK-CF zu einem besseren Verständnis der frühen Mukoviszidose-Lungenerkrankung

Steinke E¹, Sommerburg O^{2,3}, Gräber S¹, Joachim C³, Eichinger M², Hämmerling S³, Wielpütz M², Mall M¹, Stahl M¹

¹Klinik Für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie Und Intensivmedizin, ²Translational Lung Research Center (TLRC), ³Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Klinik für Pädiatrie III

Hintergrund: Erste pulmonale Veränderungen bei Neugeborenen mit Mukoviszidose sind bereits bei Diagnosestellung nachweisbar. In vorherigen Studien konnte bereits der Vorteil des Neugeborenen Screenings (NGS) v.a. bezüglich des Wachstums nachgewiesen werden. Der Einfluss des NGS auf die Lungenerkrankung konnte jedoch aufgrund fehlender sensitiver Untersuchungsmethoden bisher nicht quantifiziert werden. Ebenso konnte die Progression der Lungenerkrankung trotz weitgehend milder Symptomatik gezeigt werden – sowohl die Pathogenese als auch die relevanten Einflussfaktoren auf die frühe Lungenerkrankung sind bisher nicht ausreichend verstanden.

Methoden: TRACK-CF als prospektive, longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie umfasst Kinder ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, welche während der Kindheit regelmäßig untersucht werden. Dazu wird das Multiple-Breath Washout (MBW) als sensitiver Parameter zur Messung der Ventilationshomogenität sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) als morphofunktionale Untersuchung der Lunge genutzt. Quartalsweise finden bei Routine-Visiten zudem mikrobiologische Untersuchungen und Lungenfunktionstests statt. Im Rahmen des Jahres-Check-Ups werden zudem eine Thorax MRT durchgeführt und anhand eines semi-quantitativen Scores ausgewertet. Parallel werden Blut und Biomaterialien in einer Biobank gesammelt.

Ergebnisse: 163 Kinder konnten seit 2011 bereits für die TRACK-CF Kohorte rekrutiert werden. 67 Kinder wurde asymptomatisch mittels NGS, 54 klinisch innerhalb der ersten 4 Lebensmonate und 43 im Alter von über 4 Monaten diagnostiziert werden. 51.5% der Kinder waren F508del homozygot sowie in 93.3% pankreasinsuffizient. Anhand der TRACK-CF Kohorte konnte die Durchführbarkeit mit 67.5-91.8%iger Erfolgsquote und Sensitivität der MBW Messungen gezeigt werden. Ebenso konnte der komplementäre Nutzen und die Korrelation MBW und MRT ($r=0.57$) nachgewiesen werden. Der signifikante Anstieg des globalen MRT Scores ($P<0.001$) demonstriert zudem die Progression der frühen Lungenerkrankung. Im NGS diagnostizierte Kinder hatten signifikant weniger Bronchialwandverdickungen/-bronchiektasien im MRT im Vergleich zu klinisch diagnostizierten Kindern mit Mukoviszidose ($P<0.01$).

Zusammenfassung: Die TRACK-CF Kohorte hat maßgeblich zur Etablierung neuer, sensitiver Untersuchungsmethoden wie dem MBW und der Thorax-MRT beigetragen. Es konnte erstmals ein pulmonaler Vorteil des NGS gezeigt werden. Wichtige Schritte der Pathogenese sowie entscheidende Einflussfaktoren der frühen Lungenerkrankung können mit der TRACK-CF-Studie untersucht und identifiziert werden.

PW2.2 - Magnetresonanztomographie erkennt den longitudinalen Progress von Nasennebenhöhlen-Abnormalitäten von Patienten mit Cystischer Fibrose vom Säuglings- bis zum Schulalter

Wucherpfennig L^{1,2,3}, Wünnemann F^{1,2,3,4}, Eichinger M^{1,2,3}, Schmitt N⁵, Seitz A⁵, Stahl M^{6,7,8}, Graeber S^{6,7,8}, Chung J^{2,9}, Kauczor H^{1,2,3}, Mall M^{6,7,8}, Sommerburg O^{2,9}, Wielpütz M^{1,2,3}

¹Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, ²Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), ³Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, ⁴Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, ⁵Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, ⁶Pädiatrische Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, ⁷Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) assoziierter Standort, ⁸Berlin Institute of Health (BIH), ⁹Translationale Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Hintergrund: Die Chronische Rhinosinusitis (CRS) trägt zur Morbidität bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) bei. Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde kürzlich etabliert, um pathognomonische Anomalien der Nasennebenhöhlen vom Säuglingsalter an zu erkennen. Bisher fehlen jedoch Längsschnittdaten zu Beginn und Verlauf der CRS von der Kindheit bis zum Schulalter bei CF-Patienten.

Methoden: 64 Kinder mit CF (Durchschnittsalter zu Studienbeginn $1,1 \pm 1,6$ Jahre, Spannweite 0–5 Jahre) wurden im Mittel 6 ± 2 (Spannweite 3–11) aufeinanderfolgenden jährlichen MRT-Untersuchungen der Nasennebenhöhlen unterzogen. CRS wurde anhand des zuvor entwickelten CRS-MRT-Scores bewertet.

Messungen und Hauptergebnisse: Alle Sinus maxillares und Sinus ethmoidales waren ab dem 1. Lebensjahr vorhanden, die Sinus sphenoidales waren bei allen Patienten ab dem 2. Lebensjahr vorhanden und die Pneumatisierung der Stirnhöhlen begann ab dem 3. Lebensjahr. Die Größe der pneumatisierten Nasennebenhöhlen nahm mit dem Alter zu ($r=0,475-0,798$, $p<0,001$). Im Säuglingsalter zeigten 76% der entwickelten Nasennebenhöhlen Abnormalitäten, welche bis zu dem Schulalter auf 94 % der Nasennebenhöhlen zunahm ($p<0,001$). Während bei Säuglingen die Schleimhautschwellung die vorherrschende Anomalie war (58–97%), nahm die Dominanz der Mukopyozelen mit zunehmendem Alter zu und war bei Kindern im Schulalter die dominierende Pathologie (in 48–66 % der Sinus maxillares und 43–71% der Sinus frontales). Die Sinus-Subscores und der CRS-MRT-Summenscore stiegen mit zunehmendem Alter an ($r=0,148$, $p=0,02$).

Schlussfolgerungen: MRI erkennt eine Zunahme der Prävalenz und Schwere von Abnormalitäten der Nasennebenhöhlen von Säuglingen bis zu Kindern im Schulalter mit CF. Unsere Daten unterstützen die Rolle der Nasennebenhöhlen-MRT als sensitive nicht-invasive Modalität zur Überwachung von CRS bei Kindern mit CF.

PW2.3 - Lungenscans bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose

Glutig K¹, Gräger S¹, Puschmann M¹, Mentzel H¹, Lorenz M²

¹Sektion Kinderradiologie am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena, ²Mukoviszidose-Zentrum der Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena

Bislang erfolgen Röntgen und Computertomografie als bildgebende Methoden zur Überwachung von chronischen und progredienten Veränderungen der Lunge bei zystischer Fibrose (CF). Für periphere Lungen- und Pleuraveränderungen ist der Lungenscans (LUS) eine gut evaluierte Alternative, die frei von schädigender Röntgenstrahlung und einfach durchführbar ist. Wir evaluierten den LUS bei pädiatrischen Patienten mit CF im Vergleich zu Lungengesunden. In einer prospektiven monozentrischen Vergleichs- und Beobachtungsstudie untersuchten wir 30 Kinder mit Mukoviszidose (Alter 12 Jahre \pm 3.1, 73 % weiblich) und 15 lungengesunde Kinder (Alter 11 \pm 3.3, 60 % weiblich) mit LUS. Pro Patient wurden in einer standardisierten Untersuchung des Thorax insgesamt 48 Bilder

aufgenommen (in 12 Lokalisationen in In- und Expiration, jeweils längs und quer). Alle Bilder wurden anonymisiert, randomisiert und von zwei erfahrenen Ärztinnen auf das Vorliegen von normalen A-Linien, B-Linien, Pleuraunregelmäßigkeiten, Konsolidierungen und Pleuraerguss evaluiert. Aus der Anzahl der Auffälligkeiten wurde der Score nach Peixoto et al. ermittelt (unauffällig = 0 Punkte, ein Bild mit mehr als 3 B-Linien = 1 Punkt, ein Bild mit Konsolidierungen = 2 Punkte, sind B-Linien und Konsolidierungen im gleichen Bild = 3 Punkte). Mit einem Fragebogen wurde nach der Untersuchung durch fünf Fragen eine hohe Akzeptanz der LUS-Untersuchung abgebildet. Zwischen den Untersuchern bestand eine gute Übereinstimmung mit einem Cohen's Kappa von 0.77.

Mittels LUS konnten signifikante Unterschiede zwischen CF-Patienten und Lungengesunden erhoben werden. Kinder mit Mukoviszidose zeigten signifikant mehr B-Linien ($p < 0,001$), Pleuraunregelmäßigkeiten ($p < 0,001$), Konsolidierungen ($p < 0,001$) und einen höheren Peixoto-Score ($p < 0,001$). So könnte LUS zur Beurteilung einer strukturellen Lungenveränderung bei CF-Patienten geeignet sein und im Hinblick auf die kumulative Strahlendosis durch regelmäßige Röntgenaufnahmen eine röntgenstrahlenfreie Alternative darstellen.

PW2.4 - Entwicklung des `CFAbd-Score.kid` zur Erfassung von abdominalen Beschwerden von Kindern mit Mukoviszidose

Bechinger L¹, Duckstein F¹, Zagoya C¹, Kemp D², Mühl B², Mainz J¹

¹CF Zentrum, Klinikum Westbrandenburg, Standort Brandenburg an der Havel, Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg, ²Visionen leben gGmbH, Jahnallee 71

Hintergrund: In den letzten Jahren kamen gastrointestinale Beschwerden bei CF-Patienten in den klinischen und wissenschaftlichen Fokus. Weil kein CF-spezifischer „Patient Reported Outcome Measure“ (PROM) für die abdominelle Beteiligung von Patienten mit CF verfügbar war, haben wir den CFAbd-Score nach FDA Kriterien entwickelt und validiert. Er wird inzwischen in 9 Sprachen weltweit eingesetzt. Für Kinder unter 12 Jahren sind die Fragen im CFAbd-Score oft recht abstrakt und schwerer verständlich. Vor diesem Hintergrund besteht der Bedarf für ein einfaches und ansprechendes Instrument zur Erfassung von abdominalen Beschwerden bei Kindern mit Mukoviszidose.

Methoden: Entwicklung eines CF-spezifischen Fragebogens, für Kinder im Alter unter 12 Jahren nach den Richtlinien der FDA und nach den „COSMIN guidelines for systematic reviews of PROMs“ (CFAbd-Score.kid), Es fanden Regeln für leichte Sprache Anwendung sowie grafische Symbole der Plattform Metacom (1) als Form der unterstützten Kommunikation (UK). Wiederholt wurden CF Patient*innen, Angehörige und Spezialist*innen der verschiedenen CF-relevanten Fachrichtungen, sowie Pädagog*innen in den Prozess der Fragebogenentwicklung in Anlehnung an den validierten CFAbd-Score einbezogen.

Ergebnisse: Der CFAbd-Score.kid umfasst 29 Items, die sich in fünf Domänen aufteilen lassen. Alle Fragen beziehen sich auf die abdominalen Beschwerden und deren Einfluss auf die Lebensqualität in den letzten zwei Wochen. Außerdem wird eine modifizierte Bristol Stool Form Scale (BSFS) genutzt. In den Beurteilungsschritten durch Betroffene, Angehörige und Spezialist*innen wurde der CFAbd-Score.kid als anschaulich und leicht verständlich für Kinder beurteilt. Zur Tagung werden wir im Sinne der Validierung biometrische Analysen der Fragebögen von Kindern mit CF und gesunden Vergleichskindern präsentieren.

Zusammenfassung: Der CFAbd-Score.kid ist ein von den Kindern und Familien sehr gut angenommenes, einfach nutzbares und aussagekräftiges Instrument, das an CF erkrankten Kindern die Möglichkeit bieten ihre Beschwerden anzugeben und zu quantifizieren. Im klinischen Alltag und in Studien findet es Anwendung.

(Die Entwicklung wurde unterstützt durch die Mukoviszidose Selbsthilfe e.V. Sitz Dessau)

PW2.5 - Beschreibung von Versorgungsstandards, Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und Therapieentscheidungen bei LUM/IVA-behandelten Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland und Österreich: Zwischenanalyseergebnisse der nicht-interventionellen Studie DECIDE

Eickmeier O¹, Graepler-Mainka U², Stehling F³, Sommerburg O⁴, Poplawska K⁵, Hammermann J⁶, Lorenz M⁷, Tenbrock K⁸, Bauer V⁹, Eber E¹⁰, Küster P¹¹, Hebestreit A¹², Wöhling H¹³, Heyne M¹³, McKinnon C¹³, Patchev A¹³, Ellemunter H¹⁴

¹Universitätsklinikum Frankfurt a.M. Johann Wolfgang Goethe-universität, ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abteilung I), Cystische Fibrose-Ambulanz, Universitätsklinik Tübingen, ³Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Essen, ⁴Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, ⁵Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, ⁶Universitäts Mukoviszidose Centrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, ⁷Sektion Pädiatrische Pneumologie/Mukoviszidose Zentrum, Universitätsklinikum Jena, ⁸Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Immunologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, ⁹Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH, ¹⁰Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Medizinische Universität Graz, ¹¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Clemenshospital, ¹²Universitätsklinikum Würzburg, ¹³Vertex Pharmaceuticals Incorporated, ¹⁴CF-Zentrum am Dept. f. Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Hintergrund: DECIDE ist eine nicht-interventionelle Studie in Deutschland und Österreich mit retro- und prospektiver Datenerfassung zur Beschreibung der Versorgungsstandards und Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen, Erhebung von Therapieentscheidungen bei Kindern mit Cystischer Fibrose (CF), die im Alter von 2-11 Jahren mit einer Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) Therapie begonnen haben. Dies ist die zweite Zwischenanalyse mit Daten der ersten 12 Monate unter LUM/IVA-Therapie bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren.

Methoden: Diese laufende, multizentrische Studie hat einen geplanten prospektiven Beobachtungszeitraum von 60 Monaten. Primärziel ist die Beschreibung der lokalen Versorgungsstandards über die Zeit. Die Zwischenanalyse betrachtet primär Daten aus 2019/2020. Änderung der CFTR Modulator (CFTRm)-Therapie, einschließlich Therapieabbruch sind in der Studie erlaubt. Baseline ist definiert zum Zeitpunkt der LUM/IVA-Initiierung.

Ergebnisse: 79 Kinder (n=25 [31,6%] männlich; mittleres [SD] Alter 8,6 [1,9] Jahre, mittlerer [SD] Body Mass Index z-score -0,50 [0,85] bei Baseline) wurden in die Zwischenanalyse einbezogen. 19 Kinder (24.1%) hatten Änderungen der LUM/IVA Therapie in den ersten 12 Monaten nach Therapiestart: 11 (13,9%) Dosiserhöhung, 2 (2,5%) Dosisreduktion, 6 (7,6%) Therapieunterbrechung (Dauer Median 23,0 Tage; alle setzten die Therapie fort). Fünf Kinder (6,3%) brachen LUM/IVA ab (3 erhielten einen anderen CFTRm, 2 verblieben danach ohne CFTRm). Ein Kind (1,3%) brach die Studienteilnahme ab (Umzug). Die symptomatische CF Therapie blieb stabil, Ergebnisse von Labor-/Funktionstests waren die häufigsten Gründe für Neuverordnungen (Mikrobiologie [17,7%], Lungenfunktionstests [3,8%], Labortests [1,3%]). Bei Baseline erhielten 20 Kinder (25,3%) antiinflammatorische Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen (Kortikosteroide [25,3%], Leukotrienrezeptorantagonisten [1,3%]) und 63 (79,7%) erhielten Bronchodilatoren (kurz- [69,6%], langwirksame [15,2%]). Während der 12-monatigen Zwischenanalyseperiode begannen 6 Kinder (7,6%) eine Therapie mit antiinflammatorischen Medikamenten für obstruktive Atemwegserkrankungen und 4 (5,1%) setzten eine solche ab; 5 Kinder (6,3%) begannen und 6 (7,6%) setzten Bronchodilatoren ab. Schlussfolgerungen: In den ersten 12 Monaten nach LUM/IVA Initiierung wurde bei 24% der Kinder mindestens 1 Aspekt der LUM/IVA Therapie verändert, wobei Dosiserhöhung aufgrund von Alter die häufigste Änderung war. Die symptomatische CF Therapie blieb weitgehend stabil.

PW 2.6 - Der Einfluss von Schulungsvideos auf die tägliche Atemphysiotherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Cystischer Fibrose - Eine Pilotstudie

Cobb K¹, Jöchl I², Tinhof K¹, Böhm B¹, Mersi B¹, Giordano V¹, Gruber S¹, Renner S¹, Szépfalusi Z¹, Dehlink E¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Comprehensive Center for Pediatrics, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich, ²FH Campus Wien, Favoritenstrasse 226, 1110 Wien, Österreich

Hintergrund: Cystische Fibrose (CF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung mit Multiorganbeteiligung, die häufig mit einer progredienten Lungenerkrankung einhergeht. Um die Progression der pulmonalen Erkrankung einzudämmen, werden Patient*innen instruiert, zweimal täglich Atemphysiotherapie (APT) durchzuführen. Einige der etablierten Atemphysiotherapietechniken beinhalten eine End-Inspiratorische Pause (EIP). Am Comprehensive Center for Pediatrics (CCP) des AKH Wien wurden 3 Schulungsvideos entwickelt, die altersgerecht die Wichtigkeit der EIP darstellen. In dieser Studie soll festgestellt werden, ob durch das Betrachten eines der Schulungsvideos die Einhaltung der EIP während der täglichen APT erhöht wird.

Methodik: In dieser prospektiven, monozentrischen, klinischen Pilotstudie wurden CF Patient*innen zwischen 12 und 20 Jahren eingeschlossen. Die Teilnehmer*innen erhielten ein digitales Manometer, welches exklusiv für diese Studie entwickelt wurde und die Daten der APT 7 Tage vor und 7 Tage nach der Intervention, tägliche Betrachtung des Schulungsvideos, aufzeichnete. Direkt zuvor (Tag 0) und binnen einer Woche nach (Tag 14-21) der Intervention wurden auch die Lungenfunktionsparameter (FEV1, MEF25, RV%TLC & LCI) erhoben. Anschließend wurden die Daten der Manometer und der Lungenfunktionsmessungen statistisch ausgewertet. Veränderungen der EIP und der Lungenfunktion wurden mit Hilfe des Wilcoxon signed-rank test analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt haben 10 Personen (n=7) im Alter zwischen 12 und 19 Jahren an der Studie teilgenommen. Bei 9 (90%) Patient*innen hat sich die Einhaltung der EIP (definiert als ≥ 3 Sekunden) nach Betrachten des Schulungsvideos erhöht. Die mediane Anzahl der EIP pro APT Einheit erhöhte sich von 2,71 (range: 0,13 – 28,62) auf 6,91 (range 0 – 41,18) und somit im median um 4,19 ($p=0,004$). Bei den Lungenfunktionsmessungen konnten im Beobachtungszeitraum von maximal 21 Tagen keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Das tägliche Betrachten eines Schulungsvideos, welches die Wichtigkeit der End-Inspiratorischen Pause bei der Atemphysiotherapie von Menschen mit CF beschreibt, erhöht die Einhaltung der EIP bei der täglichen APT. Ein Zusammenhang zwischen der verbesserten EIP Einhaltung und der Lungenfunktionsparameter wurde in der kurzen Zeitspanne nicht nachgewiesen. Ein möglicher Effekt der Schulungsvideos auf die Lungenfunktion soll in einer Folgestudie mit größerer Fallzahl und einem längeren Beobachtungszeitraum untersucht werden.

PW2.7 - Arterialisierter Sauerstoffpartialdruck (cPaO₂) zum Monitoring der CF-Lungenerkrankung in der Pädiatrie

Gaupmann R¹, Böhm B¹, Mersi B¹, Graf A², Gruber S¹, Szépfalusi Z¹, Renner S¹, Dehlink E¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, ²Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme

Hintergrund: Ziel einer guten pädiatrischen Betreuung von Kindern mit Cystischer Fibrose (CF) ist eine normale, altersentsprechende Entwicklung und Lungenfunktion. Die Messung der Lungenfunktion mittels Spirometrie ist jedoch insbesondere bei kleinen Kindern unzuverlässig, und so bleibt die CF-Lungenerkrankung in diesem Alter oft unbemerkt. Es besteht daher ein Bedarf an ergänzenden Methoden zur Spirometrie.

Ziel der Arbeit und Methoden: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden kapillar entnommene, arterialisierte Blutgase als Ergänzung zur klassischen

Lungenfunktionsdiagnostik (FEV1) untersucht. Dazu wurden die FEV1-Jahresbestwerte und die dazugehörigen arterialisierten Sauerstoffpartialdrücke (cPaO₂) von 103 pädiatrischen CF-PatientInnen im Alter von 5 bis 18 Jahren (47 weibliche / 56 männliche Probanden, fehlende Werte vor dem 6. Lebensjahr: n=7) analysiert und der Einfluss früher abnormer cPaO₂-Werte auf den weiteren klinischen Verlauf beurteilt.

Ergebnisse: Wir zeigen, dass die FEV1-Jahresbestwerte und die dazugehörigen cPaO₂-Werte über den Beobachtungszeitraum vom 5. bis zum 18. Lebensjahr, signifikant korrelieren ($p < 0.001$). 39/96 CF-PatientInnen (40.6%) waren bereits im Alter von 5 Jahren hypoxämisch (cPaO₂ < 85 mmHg, Mittelwert \pm Standardabweichung 79.6 ± 4.6 mmHg), wobei 35 dieser 39 hypoxämischen PatientInnen (89.7%) dabei normale FEV1-Werte (FEV1 Z-score > -1.645) hatten. In einem linearen gemischten Modell zeigte sich, dass jene PatientInnen, die bereits im Vorschulalter cPaO₂-Werte < 85 mmHg aufwiesen, einen signifikant steileren FEV1 Abfall über den Beobachtungszeitraum hatten ($p < 0.001$). In Bezug auf das zeitliche Auftreten CF-assoziiierter Komplikationen kam es in der früh-hypoxämischen Gruppe, zu einem signifikant früheren Auftreten der ersten ABPA Episode ($p = 0.016$), ein ähnlicher Trend zeigte sich in Bezug auf die Manifestation eines CF-assoziierten Diabetes, CFRD ($p = 0.06$). Das Auftreten einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa* Infektion zeigte keinen statistischen Zusammenhang mit früh-abnormen cPaO₂-Werten.

Schlussfolgerungen: Trotz normaler FEV1-Werte im Alter von 5 Jahren hatten 40.6% unserer Patienten bereits pathologische cPaO₂-Werte, was mit einem steileren FEV1 Abfall, sowie mit einem früheren Auftreten CF-assoziierte Komplikationen vergesellschaftet war. Diese Arbeit zeigt, dass regelmäßige cPaO₂-Messungen als Ergänzung oder Alternative zur herkömmlichen Spirometrie, gerade bei jüngeren Kindern, zum CF-Monitoring hilfreich sein können.

PW2.8 - Nicht noch ein Transitionskonzept! Kernelemente einer erfolgreichen Transition – wie der Prozess überall gelingen kann

Gardecki J¹, Eickmeier O², Smaczny C¹, Hügel C¹, Rohde G¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität, Christiane Herzog CF-Zentrum,

²Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Christiane Herzog CF-Zentrum

Obwohl eine steigende Anzahl erwachsener Menschen mit Mukoviszidose seit Jahren zu verzeichnen ist, stellt der Prozess der Transition oft immer noch einen der herausforderndsten Ereignisse in der CF-Versorgung dar. In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Institutionen unterschiedliche Transitionskonzepte vorgestellt. Auch das Christiane Herzog CF-Zentrum Frankfurt hat eine Transitionsstudie mit einem besonderen Fokus auf die Verbesserung der Adhärenz während der Transition durchgeführt. Die Adoleszenz ist eine besonders stürmische, aufregende und ereignisreiche Lebensphase, die durch eine Anhäufung verschiedener Lebensprozesse und Entwicklungsaufgaben gekennzeichnet ist. In dieser Lebensphase muss ein Mensch mit einer chronischen, lebenslimitierenden Erkrankung nicht nur typische biologische, geistige, emotionale und soziale Entwicklungsprozesse bewältigen, sondern auch zahlreiche Besonderheiten seiner Erkrankung, wie z.B. Unfruchtbarkeit oder ein umfangreiches Krankheitsmanagement bei Mukoviszidose. Diese komplexen Anforderungen können Menschen mit Mukoviszidose während ihrer Adoleszenz überfordern, zu Adhärenzproblemen und in der Folge zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands führen. Umso wichtiger sind praktikable Transitionskonzepte, die einerseits in den klinischen Alltag mit oft mangelnden personellen und zeitlichen Ressourcen integrierbar sind und andererseits erlauben, auf die individuelle Situation der Patient:innen ausreichend einzugehen. In unserer Arbeit wollen wir Kernelemente einer erfolgreichen Transition beleuchten, die unabhängig von institutionellen Rahmenbedingungen für Transitionsprozesse zu beachten sind und als Anhaltspunkte für die Erstellung eigener Transitionskonzepte dienen können. Dabei werden aus einer Metaperspektive Erfahrungen und Rückmeldungen aller Beteiligten aus der Frankfurter

Transitionsstudie beleuchtet, um einen allgemeinen Fahrplan für Transitionsprozesse und „Lessons Learned“ bereitzustellen. Das Ziel ist jenseits von institutionellen Gegebenheiten oder Einschränkungen multiprofessionelle CF-Teams in ihrer Handlungskompetenz in Bezug auf den Transitionsprozess zu stärken und wirksame Transition in jeglichen institutionellen Settings im Team und mit den Patient:innen und Angehörigen zu ermöglichen und aktiv zu leben.

PW2.9 - Vergleichende Untersuchung von Pankreasenzympräparaten in vitro

Hartmann S¹

¹Mylan Healthcare GmbH (a Viatris Company)

Hintergrund: Die Mehrheit der Mukoviszidosepatienten leidet bereits bei der Geburt unter einer EPI (exokrine Pankreasinsuffizienz). Diese ist durch einen Mangel an Pankreasenzymen gekennzeichnet, der zu einer Maldigestion führt. Sie wird durch eine Pankreasenzym-Ersatztherapie mit oraler Verabreichung von exogenen PEPs (Pankreasenzympräparaten) behandelt. Diese Präparate unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften und dem Freisetungsverhalten der Enzyme, was die Anpassung der individuellen Stärke erschwert. Um ein besseres Verständnis für die klinische Anwendung zu erlangen, wurden die Eigenschaften und die Austauschbarkeit verschiedener in Deutschland erhältlicher PEPs in vitro bezüglich ihrer Funktion, Pelletgröße und Überschüssen in der Formulierung untersucht. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Pelletgröße einen Einfluss auf die Durchmischung mit dem Speisebrei hat.

Methoden: 26 Chargen von 19 Produkten wurden analysiert. Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung wurden die Feret-Durchmesser mittels REM (Rasterelektronenmikroskopie) gemessen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Partikel pro Kapsel bestimmt. Die Enzymaktivitäten wurden für Lipase, Amylase und Protease durch Verdauung von Olivenölemulsion, Stärke bzw. Kasein gemessen. Zur Analyse der Enzymfreisetzung wurde das Magenmilieu durch Inkubation des PEP bei pH 1, 4 oder 5 simuliert. Die duodenalen Bedingungen wurden durch anschließende Inkubation bei pH 6 simuliert. In Abständen von 15 Minuten wurden Proben entnommen und die Aktivität der freigesetzten Lipase bestimmt.

Die Eigenschaften verschiedener PEPs, wie Partikelgrößen, Partikelanzahl und Enzymaktivitäten bei verschiedenen pH-Werten, sollen auf dem Poster vorgestellt werden.

Posterwalk 3 - Mikrobiologie und Infektiologie

PW3.1 - OrkambiKIDS - Mikrobiom bei Kindern unter CFTR-Modulator Therapie

Rossow V^{1,2}, Knoll R²

¹FU Berlin, ²MDC Berlin, Forslund Lab

Hintergrund: CFTR-Modulatoren werden seit einigen Jahren eingesetzt und erforscht. Wenig bekannt sind die Auswirkungen der Modulatoren auf das Mikrobiom bei Kindern. Aus bisherigen Studien geht hervor, dass das Mikrobiom (sowohl in der Lunge als auch im Darm) bei CF-Kindern schon im Kleinkindalter an Diversität verliert und sich in der Zusammensetzung von dem gesunder Kinder unterscheidet.

Methoden: 8 Patienten im Alter von 5-12 Jahren wurden über die ersten zwei Jahre bei der Einnahme von Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) begleitet. Es erfolgten alle 3 Monate Visiten in der CF-Ambulanz, klinische Parameter wie Gewicht, Größe und Lungenfunktion wurden erhoben. Die erste Visite stellte die „Baseline“ ohne Orkambi dar. Zudem wurden Fragebögen zur Lebensqualität (CFQR) und Nebenwirkungen ausgefüllt. Kernstück dieser Studie waren jedoch die Rachenabstriche, Sputum- und Stuhlproben, welche bei jeder Visite gesammelt wurden. Es erfolgte die DNA-Extraktion (Qiagen Powersoil-Kit) und 16S-rRNA Sequenzierung (V4, 259bp, Illumina Miseq) der Proben. Diese Mikrobiom-Daten wurden gemeinsam mit den

klinischen Metadaten mit der statistischen Programmiersprache R (Version 4.2.0, insbesondere Pakete tidyverse und phyloseq) ausgewertet.

Ergebnisse: Die bakteriellen Zusammensetzungen der Rachenabstriche und Sputa zeigten sich sehr ähnlich, wobei die Stuhlproben sich stark von beiden unterschieden (PcoA). *Streptococcus*, *aureus* *hylococcus*, *Neisseria* und *Gemella* sind die 4 häufigsten Genera im Sputum, sehr ähnlich zu denen in den Rachenabstrichen mit *Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria* und *Gemella*. Im Stuhl waren es *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* und *Blautia*. Die Alpha-Diversitäts-Parameter (Reichtum, Shannon-Index für Diversität und Simpson-Index für Evenness) betragen über alle Visiten gepooled jeweils 53.0 (37.25), 2.38 (1.49), 0.8 (0.38) beim Sputum, 76 (18.5), 3.33 (0.41), 0.94 (0.03) beim Rachenabstrich und 90.5 (25.75), 3.46 (0.23), 0.94 (0.02) beim Stuhl.

Diskussion: In der Kohorte zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Alpha-Diversitäts-Parameter unter Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie. Die Proben der einzelnen Patienten waren untereinander ähnlicher als die Proben der verschiedenen Patienten an der gleichen Visite. Daher gab es keinen einheitlichen Trend bei der Veränderung des Mikrobioms. Insgesamt nahmen die Patienten unter Therapie weniger Antibiotika, weshalb eine Untersuchung der Entwicklung der Antibiotikaresistenz auf die bisherige Analyse folgen wird.

PW3.2 - Einfluss der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die Dysbiose des respiratorischen und intestinalen Mikrobioms - Eine exploratorische Längsschnittanalyse

Knoll R^{1,2,3}, Robert E¹, Legat L¹, Beck L¹, Cloos L¹, Süß V¹, Wanka P³, Hilbert K³, Rossow V², Hillen B⁴, Nitsche O¹, Meyer C³, Gehring S³, Poplawska K¹

¹Pädiatrische Pneumologie Kinderklinik Universitätsmedizin Mainz, ²ECRC Experimental and Clinical Research Center of MDC and Charité Berlin, ³Pädiatrische Immunologie & Infektiologie Kinderklinik Universitätsmedizin Mainz, ⁴Abteilung Sportmedizin, Prävention und Rehabilitation, Johannes-Gutenberg Universität Mainz

Hintergrund: Das respiratorische und intestinale Mikrobiom ist bei Menschen mit CF im Vergleich zu Gesunden dysbiotisch verändert. CFTR-Modulation mit ETI stellt aktuell die effektivste Therapie für Menschen mit CF dar und führt zur deutlichen Verbesserung des Gesundheitsstatus. Unerforscht blieb bisher welcher Effekt die ETI Modulation auf die bestehende Dysbiose des Mikrobioms hat.

Methoden: Ab Beginn der Therapie mit ETI wurden Rachenabstriche, Stuhl- und Sputumproben von 33 Menschen mit CF zu fünf Testzeitpunkten im Abstand von je drei Monaten und über einen Zeitraum von zwölf Monaten (V1 – V5) asserviert. Die erste Probe wurde direkt vor Beginn der Therapie abgeben. Die Proben wurden direkt bei -80°C eingefroren. Im Anschluss erfolgte die DNA-Extraktion (Qiagen Powersoil-Kit) und 16S-rRNA Sequenzierung (V4, 259bp, Illumina Miseq). Die Sequenzierungsdaten wurden mittels R (Version 4.2.0, dada2, phyloseq, ggplot) ausgewertet. Proben mit weniger als 5000 reads wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Statistische Analyse?

Ergebnisse: Insgesamt wurden 39 Sputum-, 115 Rachenabstriche, und 120 Stuhlproben analysiert. Die geringe Anzahl der ausgewerteten Sputumproben lag an der abnehmenden Sputumproduktion der Patienten unter ETI. Die mikrobielle Populationsstruktur änderte sich im Sputum, jedoch nicht im Rachen oder Stuhl unter der Therapie mit ETI. Im Sputum stiegen Reichtum, Shannon-Diversitätsindex und Simpson-Evennessindex signifikant an (Kruskal Wallis $p = 0.010$, $p = 0.016$, $p = 0.045$). In der post-hoc Analyse, nach p-Wert Korrektur (BH) blieb dann der Anstieg des Reichtums zwischen V1 und V4 signifikant (Median +/- IQR: V1 49.5 +/- 31.2, V4 89 +/- 6.3, $p = 0.012$). Auf Gattungsebene konnte ein signifikanter Anstieg in der relativen Häufigkeit von *Neisseria* im Sputum nachgewiesen werden (Kruskal Wallis $p = 0.009$, post-hoc V1/V4 $p = 0.033$). Es zeigten sich ebenfalls ein Anstieg von *Streptococcus* und eine Abnahme von *Staphylococcus* in den respiratorischen Proben.

Diskussion: Die Methode der 16S-sRNA Sequenzierung erscheint nicht ausreichend um Veränderungen in der mikrobiellen Populationsstruktur von Stuhlproben und Rachenabstrichen zu detektieren. Dass sich signifikante Unterschiede v.a. in den Sputumproben, trotz abnehmender Probenanzahl zeigten, bestärkt die Relevanz des Lungenmikrobioms in der Pathologie der CF. Weitere Analysen zur Korrelation der Veränderungen des Mikrobioms mit klinischen Parametern werden folgen um die mögliche Konsequenz dieser für die Therapie der CF zu untersuchen.

PW3.3 - Einfluss von Östradiol auf die Biofilmbildung von *Pseudomonas aeruginosa* CF-Isolaten

Al-Zawity J¹, Afzal F¹, Montier T², Le Gall T², Müller M¹

¹Physikalische Chemie I & Forschungszentrum der Mikro- und Nanochemie und (Bio-) Technologie (Cμ), Department Chemie und Biologie, Siegen Universität, ²Gene Transfer and Combined Therapeutic Approaches" Team, INSERM UMR 1078; IBSAM; Laboratoire de Génétique Moléculaire et Histocompatibilité

Frauen haben im Zuge des CF-Krankheitsverlaufs im Vergleich zu Männern eine circa 6 Jahre geringere Lebenserwartung, was sich in einer früheren Beeinträchtigung der Lungenfunktion insbesondere durch chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) manifestiert. Abgesehen von vielfältigen möglichen Gründen für diesen sogenannten „CF-Gender Gap“ scheinen fluktuierende Blutserumlevel des Steroidhormons Östradiol (E2) mit vermehrten Lungenexazerbationen einherzugehen und die Physiologie von Pa zu beeinflussen. Ziel dieser Studie war es deshalb, mittels Untersuchung des Effekts von E2 auf die Biofilmbildung von CF-Pa-Isolaten mögliche mikrobiologische Gründe für diese Geschlechterunterschiede bei CF zu identifizieren.

In dieser Studie wurden Pa-Isolate von CF-PatientInnen in einem Multiwell-Platten-Biofilmmodell mit E2 behandelt. Das Steroidhormon wurde entweder in Ethanol oder DMSO gelöst oder war durch Komplexbildung mittels Cyclodextrin wasserlöslich. Die resultierenden Biofilme wurden mit unbehandelten Kontrollbiofilmen quantitativ und qualitativ verglichen. Der anhaftende Biofilm wurde hinsichtlich der Biofilmmasse und der lebenden Bakterien im Biofilm jeweils sowohl biochemisch mittels Kristallviolett-Assay als auch durch Bestimmung der koloniebildenden Einheiten nach Ultraschallbadbehandlung charakterisiert. Darüber hinaus wurden mikroskopische Untersuchungen durchgeführt. Auch die nicht anhaftenden im Kulturüberstand aggregierten lebenden Bakterien wurden entsprechend quantifiziert und Östradiol-induzierte Unterschiede auf Genexpressionsebene mittels Gesamt-Transkriptom-Shotgun-Sequenzierung (RNA-seq) untersucht.

Es stellte sich heraus, dass E2 einen quantitativen als auch qualitativen Einfluss auf die Biofilmbildung von Pa-Isolaten hinsichtlich Biofilmmasse, Anzahl vitaler Bakterien und Biofilmmorphologie hat. In der in vitro Studie wurde die anhaftende Biofilmmasse bei 6 von 10 untersuchten CF-Pa-Isolaten durch E2 induziert, was mit der Zahl der koloniebildenden Einheiten im anhaftenden Biofilm korrelierte. Es ergaben sich zudem Unterschiede in der Biofilmstruktur und Zusammensetzung der extrazellulären polymeren Matrix nach E2-Behandlung. Zudem konnten anhand des Genexpressionsscreenings biologische Prozesse als Östradiolabhängig reguliert identifiziert werden, welche für die Pathogenität und Überlebensfähigkeit von Pa entscheidend sind.

Diese neuen Erkenntnisse zum Effekt von E2 auf Pa könnten den Weg für neue Ansätze in der personalisierten CF-Medizin ebnen, die das Geschlecht und den Hormonstatus, bzw. hormonelle Medikation bei der CF-Therapie mit einbeziehen.

PW3.4 - Der mukoide Phänotyp bei *Staphylococcus aureus* in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose wird durch verschiedene molekulare Mechanismen der Biofilmbildung verursacht

Schwartbeck B¹, **Rumpf C**¹, Hait R¹, Decker C¹, Romme K¹, Dübbers A², Küster P³, Graepler-Mainka U⁴, Hebestreit H⁵, van Koningsbruggen-Rietschel S⁶, Renner S⁷, Wollschläger B⁸, Nährig S⁹, Stehling F¹⁰, Schlegtendal A¹¹, Ballmann M¹², Junge S¹³, Kahl B¹

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für Medizinische Mikrobiologie, ²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, ³Clemenshospital Münster, ⁴Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, ⁵Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik, ⁶Universitätsklinikum Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, ⁷Universitätsklinikum Wien, Abteilung für Kinderheilkunde, ⁸Universitätsklinikum Halle, ⁹Universitätsklinikum München, LMU, ¹⁰Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde, ¹¹Kinderklinik der Ruhr-Universität am St. Josef Krankenhaus, ¹²Universitätsklinikum Rostock, Kinder- und Jugendklinik, ¹³Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Neonatologie

Staphylococcus aureus ist einer der vorherrschenden Erreger, der aus den Atemwegen von Personen mit Mukoviszidose (pmCF) isoliert wird. Die persistierende Besiedlung/Infektion der Lungen ermöglicht die Anpassung dieses Organismus an die CF-Umgebung. Wir konnten bereits zeigen, dass mukoide *S. aureus* Atemwegs isolate von pmCF aufgrund einer 5 bp-Deletion (5 bp-del) in der intergenischen Region des ica-Operons eine übermäßige „polysaccharide intercellular adhesin“ (PIA)-vermittelte Biofilmbildung aufweisen [1]. Weder die Prävalenz noch mögliche Auswirkungen dieser mukoiden *S. aureus* PT auf Lungenerkrankungen sind bisher bekannt.

Die Prävalenz von mukoiden *S. aureus* bei pmCF mit chronischer *S. aureus*-Besiedlung/Infektion wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie bestimmt. Jeweils 10 *S. aureus*-Isolate pro Atemwegsprobe wurden auf Columbia Blut und Kongo Rot Agar phänotypisch beurteilt [1]. Die Biofilmbildung wurde getestet, die Isolate spa-typisiert und das ica-Operon auf Mutationen überprüft.

Dreizehn CF-Zentren haben 628 pmCF rekrutiert. Mukoide *S. aureus*-Stämme wurden aus 41 von 451 *S. aureus*-positiven Proben isoliert (9,1 %). Bislang wurde bei 835 *S. aureus*-Isolaten von pmCF eine spa-Typisierung durchgeführt, wobei t091 der häufigste spa-Typ (12 %) bei den mukoiden Isolaten war. Die meisten mukoiden Isolate waren starke Biofilmproduzenten. Isolate von 19 Patienten wurden bisher hinsichtlich der 5 bp-del untersucht und diese konnte in den mukoiden *S. aureus*-Isolaten von 9 Patienten aus 7 Zentren nachgewiesen werden, während die 5 bp-del in den mukoiden Isolaten von 10 pmCF nicht aufzufinden war. Es wurden in mukoiden Isolaten von 6 Patienten aus 6 Zentren bisher unbekannte Mutationen in dem Repressor des ica-Operons (icaR), identifiziert. Bei weiteren 6 pmCF wurden keine Mutationen im ica-Locus gefunden.

Die ermittelte Prävalenz von mukoiden *S. aureus* bei pmCF war unerwartet hoch. Es konnte kein spezifischer *S. aureus*-Klon mit dem mukoiden PT assoziiert werden. In etwa 50 % der Fälle wurde eine 5 bp-del gefunden, was darauf hindeutet, dass diese Mutation während einer chronischen *S. aureus*-Infektion bei pmCF häufig vorkommt. Wir haben zudem neue Mutationen in icaR identifiziert, welche zu einem mukoiden PT führen. Weitere unbekannte Mutationen sollen in künftigen Studien untersucht werden.

[1] Schwartbeck et al. Dynamic in vivo mutations within the ica operon during persistence of *Staphylococcus aureus* in the airways of cystic fibrosis patients. PLoS Pathog. 2016;12(11):e1006024

PW3.5 - Vorläufige Ergebnisse einer longitudinalen multizentrischen Studie zu möglichen Auswirkungen von *Staphylococcus aureus* mit mukoidem Phänotyp auf die Lungenerkrankung von Menschen mit Mukoviszidose

Janssen T¹, **Hait R¹**

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie

Staphylococcus aureus ist einer der häufigsten Krankheitserreger, der aus den Atemwegen von Personen mit Mukoviszidose (pmCF) isoliert werden kann. *S. aureus* kann bei pmCF rezidivierende und anhaltende Infektionen der Atemwege verursachen und zu einer chronischen Lungenerkrankung mit fortschreitendem Lungenfunktionsverlust führen. Vor kurzem hat unsere Arbeitsgruppe einen bisher unbekanntem mukoiden Phänotyp (PT) von *S. aureus* bei pmCF beschrieben¹. Dieser wird durch eine 5-bp Deletion im *ica*-Operon, das für das „polysaccharide intercellular adhesin (PIA)“ kodiert und Biofilmbildung vermittelt, hervorgerufen. Die klinische Relevanz dieses neuartigen PTs wird in einer multizentrischen prospektiven Studie untersucht.

Um die Prävalenz des mukoiden PTs bei *S. aureus* zu bestimmen, wurde eine multizentrische Querschnittsstudie durchgeführt. Alle pmCF mit mukoiden Isolaten wurden eingeladen, an der nachfolgenden Langzeitstudie teilzunehmen. Zwischen den Fällen mit mukoidem PT und der Kontrollgruppe ohne mukoiden PT wurden klinische Daten, der PT, die Biofilmbildung, der Verwandtschaftsgrad, Antibiotikaresistenzen und molekulargenetische Faktoren verglichen.

42 pmCF (Fälle) mit *S. aureus*-Isolaten des mukoiden PTs wurden mit 43 pmCF (Kontrollen) des nicht-mukoiden PTs über den Zeitraum eines Jahres verglichen. Es erfolgte eine alters- und geschlechtsspezifische Zuordnung. Bei jedem Besuch wurden aus Sputum oder einem Rachenabstrich zehn *S. aureus*-Isolate gewonnen und in unserem Institut weiter analysiert. Zeitgleich zur Probenentnahme wurde der aktuelle klinische Zustand anhand eines standardisierten Fragebogens (Case Report Form, CRF) von den behandelnden Ärzten erfasst. Um den Verwandtschaftsgrad der kultivierten Isolate festzustellen, wurde die *spa*-Sequenz-Typisierung durchgeführt. Zusätzlich wurde die intergenetische Region des *ica*-Operons sequenziert, um die 5-bp Deletion nachzuweisen.

Vorläufige Ergebnisse der Lungenfunktion des ersten Ambulanzbesuches zeigten einen Trend einer verminderten Lungenfunktion bei pmCF mit *S. aureus*-Isolaten des mukoiden PTs gegenüber pmCF mit Isolaten nicht-mukoiden PTs. Es soll weiterhin untersucht werden, inwieweit der mukoiden PT einen Einfluss auf den Verlauf der Lungenfunktion hat und ob sich die mukoiden PTs über den gesamten Zeitraum bei allen zehn *S. aureus*-Isolaten nachweisen lassen.

¹ Schwartbeck B, Birtel J, Treffon J, Langhanki L, Mellmann A, et al. (2016). Dynamic in vivo mutations within the *ica* operon during persistence of *Staphylococcus aureus* in the airways of cystic fibrosis patients. PLOS Pathogens 12(11): e1006024. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006024>

PW3.6 - Implementierung des Fast-Track-Biomarkers "anti-*Exophiala* IgG" bei Verdacht auf *Exophiala* spp. Infektion

Martin-Souto L², Eschenhagen P¹, Dammermann W³, Mainz J³, Ramirez-Garcia A², **Schwarz C¹**

¹CF Zentrum Westbrandenburg, ²Universität Bilbao, ³Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane

Hintergrund: Der melanisierte dimorphe Pilz *Exophiala dermatitidis* wird vor allem bei Patienten mit CF in den Atemwegen nachgewiesen. Aber die klinische Manifestation und die Indikation für die Behandlung der pulmonalen *E. dermatitidis*-Mykose müssen jedoch noch definiert werden.

Methode: Durchführung einer prospektiven Kohortenstudie mit einer Dauer von 12 Monaten. 200 Sputum produzierende Patienten mit Mukoviszidose, die ≥ 6 Jahre alt sind und das CF-Zentrum besuchen, sollten untersucht werden. Von Patienten, bei denen eine Blutabnahme

erfolgte, wurden auch Serumproben abgenommen. Das Serum wurde dann mit einem maßgeschneiderten ELISA analysiert, um eine Anti-*Exophiala*-IgG-Reaktion nachzuweisen. Die Reaktivität wurde nachgewiesen durch die Messung der Absorption bei 450 nm in unserem Labor in Brandenburg an der Havel durch eine PhD Studentin aus unserem Kooperationslabor in Bilbao (Leire Martin-Souto).

Ergebnis: Die Proben wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe war kulturell im Sputum *Exophiala dermatitidis* positiv (*Exophiala* +) und die andere kulturell negativ (*Exophiala* -). Die spezifische IgG-humorale Reaktion war in der *Exophiala* + Gruppe signifikant höher mit $p < 0.001$.

Zusammenfassung: Wenn mehrere Serumproben desselben Patienten zur Verfügung stehen, kann man durch chronologische Darstellung aller Proben die Immunreaktion verfolgen, diesowohl mit der Entwicklung der Infektion als auch mit der Wirksamkeit der Antimykotika-Therapie in Verbindung gebracht werden kann, auch, wenn Patienten kein Sputum produzieren sollten.

PW3.7 - Flüchtige organische Verbindungen als potenzielles neues diagnostisches Werkzeug für respiratorische Erkrankungen pädiatrischer Patienten mit cystischer Fibrose

Bous M¹, Kellner J¹, Häntsch A¹, Nguyen J², Jovic N¹, Tielsch M¹, Stutz R¹, Kaiser E², Zemlin M¹, Goedicke-Fritz S¹

¹Universität des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, ²Universitätsklinik des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Hintergrund: Viele Menschen mit chronischen Lungenkrankheiten, wie Asthma, COPD und Mukoviszidose, machen sich derzeit große Sorgen aufgrund der Ausbreitung des Corona-Virus. Sie zählen, unabhängig vom Alter, zur Risikogruppe. Schnelltests sollen helfen, Erkrankte vor dem Betreten von Risikobereichen zu erkennen und so die Ausbreitung der Pandemie einzudämmen. Jedoch können herkömmliche Schnelltests aufgrund ihrer begrenzten Sensitivität und Spezifität falsch-negativ ausfallen, sind zeit- und kostenaufwendig und insbesondere für Kinder und Menschen mit eingeschränkter Kooperationsfähigkeit (z.B. mit Behinderungen) unangenehm. Daher wird dringend eine schnelle, berührungsfreie Diagnostikmethode für Virusinfektionen, besonders SARS-CoV-2, benötigt. Ein Ansatz besteht aus der Analyse sogenannter flüchtiger organischer Verbindungen (Volatile Organic Compounds, VOCs), die im menschlichen Metabolismus bei physiologischen und pathophysiologischen Prozessen gebildet werden. Ziel ist es, mit Hilfe von Polymersensoren sogenannte Smellprints, ähnlich eines Fingerabdrucks SARS-CoV-2 und häufige respiratorische Erkrankungen pädiatrischer Patienten mit cystischer Fibrose (CF), zu ermitteln.

Methode: Hierfür haben wir mit Hilfe der Cyranose® 320 Smellprints der Ausatemluft pädiatrischer CF Patienten ermittelt und mit den Ergebnissen der Multiplex-PCRs sowie Antigentests verglichen. Die statistische Analyse wurde mit R 3.1.2 und GnuPlot durchgeführt. Eine Mahalanobis-Distanz (MD) größer als 1,96 wurde als signifikant angesehen (Konfidenzniveau > 95 %, daher $p < 0,05$).

Ergebnisse: Bei Verfassung des Abstracts waren noch nicht alle Ergebnisse der o.g. Analysen vorliegend. Die Etablierung der Methode war erfolgreich. Die Smellprints von pädiatrischen Kindern mit CF und pädiatrischen Patienten ohne CF unterschieden sich signifikant.

Schlussfolgerungen: Wir haben eine neue Methode zur Analyse von VOC-Profilen der Ausatemluft entwickelt. Mithilfe der Cyranose® 320 konnten wir Viren-spezifische Smellprints erstellen. Die Verwendung von Smellprints eignet sich zur Detektion von respiratorische Erkrankungen bei pädiatrischen Patienten. Ein regelmäßiges Screening mit der Cyranose® 320 oder ähnlichen elektronischen Nasen könnte nicht nur zu einer schnelleren und zielgenaueren Therapie, sondern auch zur bewussteren Wahrnehmung des endemischen Vorkommens bestimmter Erreger sowie zu einer verbesserten Compliance des medizinischen Personals hinsichtlich präventiver Hygienemaßnahmen führen. Die Ergebnisse stellen einen

innovativen und vielversprechenden Ansatz für eine nicht-invasive Diagnostik bei Patienten mit cystischer Fibrose dar und könnten in Zukunft eine schnelle und präzise Diagnose bakterieller Besiedlungen und Virusinfektionen ermöglichen.

PW3.8 - Sars-Cov-2 Infektionen und Impfungen bei Mukoviszidose Patienten

Lorenz M¹, Pavlova M¹, Burges J¹, Rasche M¹, Moeser A^{1,2}

¹Universitätsklinikum Jena, Mukoviszidose Zentrum für Kinder und Erwachsene, ²Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene

Einleitung: Wir präsentieren die Daten aus unserem CF-Zentrum in Bezug auf SARS-CoV-2 Infektionen bei CF-Betroffenen und deren Impfstatus.

Methoden: 167 CF-Patienten wurden auf Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper untersucht und die dokumentierten COVID-19 Erkrankungen bei den CF-Betroffenen sowie deren Impfstatus seit Beginn der Pandemie März 2020 erfasst.

Ergebnisse: Die kumulative Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektionen betrug 50,3 % (n=84). Die Immunisierungsrate unter den CF-Betroffenen betrug bei den >18jährigen 85,5 % (n=77) und bei den 12 – 17jährigen 56,6 % (n=17). 91 von 103 Patienten erhielten homologes Impfschema mit mRNA-Impfstoff. 10 Patienten wurden heterolog (Vektor + mRNA) geimpft, 2 Patienten ausschließlich mit Vektorimpfstoff. 73 Patienten erhielten 3 oder mehr Impfungen (70,8 %). Zusätzlich erhielten 6 Patienten monoklonale Antikörper – 5 aufgrund Organtransplantation und eine Patientin unter intensiver Immunsuppression. In der Altersgruppe von 0-18 Jahren kam es zu 49 und bei den Erwachsenen zu 40 Infektionen. Fünf Betroffene erkrankten zweimal. Drei Infektionen traten bei Organtransplantierten auf, vierzig Infektionen bei geimpften Personen. Der Gipfel der Infektionen fiel auf Februar/März 2022, passend zur vierten Welle. 87 Fälle wurden ambulant behandelt. Stationäre Therapien waren trotz Impfung in 2 Fällen notwendig: 1 Patient im Rahmen der pulmonalen Exazerbation durch COVID-19. Der zweite Patient verstarb auf der Intensivstation bei vorbestehender Lungentransplantation. (Ambulant wurden in 10 Fällen orale Antibiotika verordnet. Zwei Betroffene erhielten Monoklonale Antikörper als Akuttherapie.) 43 Betroffene waren zum Zeitpunkt der Infektion unter Modulatorentherapie – 28x ETI, 9x Iva, 2x Tez/Iva, 4x Luma/Iva. **Zusammenfassung/Diskussion:** Am 11.07.2022 wurden 688 Infektionen im Deutschen CF-Register gemeldet. Bei 6648 CF-Betroffenen deutschlandweit (Datenstand: 10.06.2021 - Muko e.V. Berichtsband) ergibt sich daraus eine kumulative Inzidenz von 10,3 % im Gegensatz zu 50,3 % in unserem Zentrum. Laut Impfdashboard vom 10.07.2022 (<https://impfdashboard.de/>) wurden in Thüringen 71 % der über 18jährigen vollständig immunisiert, deutschlandweit 85,2 %. In unserem Zentrum sind 85,5 % der CF-Patienten immunisiert. Ein Defizit zeigte sich bei den Impfungen der 12-17jährigen im Vgl. zum Durchschnitt in Deutschland von 74,3 %. Unser Zentrum zeigte bei guter Impfquote und hoher Durchseuchungsrate mit COVID-19 ein niedriges Risiko für einen schweren Verlauf der Infektion mit Hospitalisierung. Die Registerdokumentation und Impfempfehlung sollten bei steigenden Inzidenzen und neuen „variants of concern“ fortgeführt werden.

Posterwalk 4: Klinische Visite mal anders...

PW4.1 - Behandlung mit Elexacaftor- Tezacaftor- Ivacaftor bei einem Geschwisterpaar mit Homozygotie der schweren NBD2 Mutante N1303K.

Eickmeier O¹, Dressler M¹, Meoli A¹, Gardecki J¹, Smaczny C¹, Hügel C¹, Rohde G¹, Zielen S¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt a.M.

Hintergrund: Die CFTR-Modulatortherapie ist aktuell für die häufigsten CF- verursachenden Mutationen verfügbar. Dennoch verbleiben ca. 10 % der Menschen mit CF ohne kausale Behandlung. So ist es aktuell auch bei der schweren NBD2-Mutante N1303K (c.3909C>G). Neuere Berichte zeigen aber mit Einsatz von Elexa-Teza-Ivacaftor (ETI) einen bescheidenen

funktionellen Rescue von CFTR bei primären humanen Bronchialepithelzellen (HBE). Wir behandeln am Christiane Herzog CF- Zentrum Frankfurt ein Geschwisterpaar mit Mukoviszidose, die beide N1303K homozygot sind. Der ältere Bruder (21J) und die Schwester (13J) verschlechterten sich nach mehreren pulmonalen Exacerbationen dramatisch, sodass wir einen Antrag auf Kostenübernahme bei der Krankenkasse im Sinne eines individuellen Heilversuches mit ETI stellten. Im Folgenden stellen wir den Verlauf dieser beiden Patienten nach Initiierung von ETI vor.

Ergebnisse: Patient 1: Männlich (21J): Vor der Behandlung mit ETI litt unser Patient unter häufigen pulmonalen Exacerbationen und einem rapiden Lungenfunktionsabfall von mehr als 20% des Solls FEV1 innerhalb von zwei Jahren. Im Oktober 2021 starteten wir eine Therapie mit ETI. Vier Wochen nach Therapiestart verbesserte sich die FEV1 von 2,01 L (46,9% des Solls) auf 3,05 L (69,3% des Solls). Neun Monate nach Therapiestart hat der Patient eine FEV1 von 3,59 L (83,8% des Solls). Der Patient verzeichnete 4 Wochen nach Therapiestart einen Gewichtszuwachs von 6 kgKG. Der BMI vor Therapiestart lag bei 24,1 kg/m². Neun Monate nach Therapiestart bei 29,1 kg/m². Nach Behandlungsbeginn wurde weder eine zusätzliche i.v. Antibiose noch eine stationäre Behandlung durchgeführt.

Patientin 2: Weiblich (13J): Innerhalb von 4 Wochen nach Therapiestart erfolgte ein Gewichtszuwachs von 2,5 kgKG. Der BMI vor Therapiestart lag bei 18,5 kg/m². Drei Monate nach Therapiestart lag der BMI bei 19,0 kg/m². Die Lungenfunktion verbesserte sich in Bezug auf das FEV1 von 1,6 L (57,6% des Solls) auf 2,15 L (76,2% des Solls) nach 4 Wochen und auf 2,51 L (88% des Solls) nach 3 Monaten nach Therapiestart.

Schlussfolgerungen: Nach Therapiestart von ETI bei zwei Patienten mit Homozygotie von N1303K verbesserte sich der klinische Zustand inklusive Lungenfunktion signifikant. Es erscheint sinnvoll den klinischen Einsatz von ETI bei dieser Mutationskombination zu promovieren und Patienten mit diesen Mutationen bei zukünftigen Modulatorstudien einzuschließen.

PW4.2 - Effektive Therapie einer Mukoviszidose-Patientin mit den seltenen CFTR-Mutationen R347P (c.1040 G>C) und R1066C (c.3196C>T) mit der Triple-Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Fabricius D¹, Roesler V¹, Schwender A¹, Bode S¹

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

Hintergrund: Die CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Iva/Tez/Ele) ist in Europa bei Patient*innen mit Mukoviszidose mit mindestens einer pPhe508del Mutation ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen. Zum Effekt auf seltene Mutationen existieren nicht publizierte in vitro Daten an Fisher-Rat-Thyroid-Zellen, transfiziert mit mutiertem CFTR. Die Mutation R347P gehört zu den Mutationen, bei welcher in vitro eine CFTR-Kanal-Restfunktion nachgewiesen wurde. In den USA ist daher Iva/Tez/Ele auch bei der Mutation R347P bereits zugelassen.

Methoden: Zur Dokumentation eines individuellen Zusatznutzens für Iva/Tez/Ele wurde der validierte Sino-nasal Outcome Test (SNOT22) und der Nord Score verwendet. Letzterer wurde entwickelt von der Gruppe CF Nord und erfasst unter anderem die klinische Entwicklung, Lungenfunktion, BMI, Schweißtest und Therapiebedarf. Evaluiert wurde eine 45-jährige Patientin mit der seltenen Mutationskombination R347P/ R1066C vor und 3 Monate nach Therapiestart von Iva/Tez/Ele.

Ergebnisse: Die herkömmlichen Therapien der nahezu 24h/d sauerstoffpflichtigen Patientin waren ausgeschöpft. Unter Iva/Tez/Ele zeigte sich neben einem deutlichen Rückgang von Husten, Sputum, bronchialer Enge und Nasennebenhöhlensekret eine bessere körperliche Belastbarkeit mit Schrittzählerzunahme von 2400 auf 4000/Tag im Haushalt, eine Abnahme des Schweißchlorids von 90 auf 24 mmol/l, in der Lungenfunktion eine FEV1-Verbesserung von 35% auf 46% des Sollwertes, der MEF50/25 von 19/11% auf 34/22%, ein BMI-Zuwachs von 21 auf 22 kg/m² und eine Reduktion der O₂-Zufuhr in Ruhe von 3 auf 2 l/min, bei

Haushaltsaktivitäten von 3,5-4 auf 2 l/min. Beobachtet wurde ein leichter Anstieg des Gesamt-Bilirubins von 10 auf 25 µmol/l, des direkten Bilirubins von 4,2 auf 8,7 µmol/l.

Diskussion & Schlussfolgerung: Patient*innen mit fortgeschrittener und somit lebensbedrohlicher CF durch seltene Mutationen erfüllen die Kriterien einer seltenen Erkrankung, sie können nicht systematisch beforscht und behandelt werden. Sofern die herkömmlichen Therapien ausgeschöpft sind, kann laut BSG-Urteile 19.10.14 und 3.7.12 von den üblichen Prüfungs- und Zulassungsmaßnahmen bei Arzneimitteln abgewichen werden, was den Antrag auf einen gut überwachten Off Label Use bei CFTR- Mutationen mit in vitro Ansprechen rechtfertigt und einen sinnvollen Therapieansatz darstellt. Anzustreben ist eine fortlaufende Evaluation ähnlicher Fälle durch Austausch und Zusammenarbeit der CF-Ambulanzen mittels weithin genutzter, strukturierter, validierter Scores.

PW4.3 - Nord Score

Bobis I¹, Ahrens P², Ankermann T¹, Ballmann M³, Falkenberg C⁴, Held I⁵, Herz A⁶, Klose H⁷, Müller-Stöver S⁵, Nolde A⁷, Ohloff J⁵, Odendahl R⁸, Runge C⁵, Schröder H⁹, Stichtenoth G⁶, Timke C¹, Bewig B¹

¹Städtisches Krankenhaus Kiel CHZ Nord, ²Kinder- und Jugendarztpraxis Ahrens, ³Universität Rostock, ⁴Fachklinik Satteldüne, ⁵Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Friesenweg, ⁶Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Lübeck, ⁷Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, ⁸Kinder- und Jugendmedizin am Klingenberg, ⁹Strandklinik St. Peter-Ording

Mukoviszidose (cystic fibrosis, CF) ist eine angeborene Erkrankung mit einer Multiorganbeteiligung. Die klinischen Erscheinungsformen sind komplex und variieren in ihrer Ausprägung stark. Falldiskussionen zur Entscheidungsfindung u.a. zur Therapie mit CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance)-modulierenden Substanzen sind daher aufwändig und erfordern die Berücksichtigung zahlreicher klinischer Komponenten. Die Behandlergruppe CF Nord entwickelte im Januar 2022 das strukturierte Darstellungsschema „Nord Score“. Dieses geschah vor dem Hintergrund der im November 2021 getroffenen GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss)-Nutzenbewertungen zu den Substanzen Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor, die einen Zusatznutzen dieser Substanzen für die Therapie von CF Patienten mit bestimmten genetischen Konstellationen als nicht belegt ansehen. Die Behandlergruppe sah die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Dokumentation und einer überregionalen Konsensbildung in einer Expertenrunde bei Anwendung dieser Substanzen.

Bei dem „Nord Score“ handelt es sich um ein Werkzeug zur Dokumentation und Abbildung des individuellen Zusatznutzens einer CFTR-modulierenden Therapie für den jeweils betrachteten Patienten. Dargestellt werden Komponenten aus den Kategorien „Biochemie“ „Klinik“ „Symptome“ „Therapiereduktion“ „Sozialmedizin“ und „Nebenwirkungen“. Da die entscheidenden Komponenten nicht für jeden Patienten die gleichen sind, handelt es sich um ein Baukastenprinzip mit der Möglichkeit, Komponenten auszuwählen, die der Individualität des Krankheitsverlaufes gerecht werden. Ergänzt wird die jeweilige Darstellung um eine Abbildung des Lungenfunktions- und Gewichtsverlaufes, eine Medikationsliste und eine Röntgen/ CT oder MRT- Aufnahme der Lunge.

Der „Nord Score“ ist lernend, d.h. die Bewertung der Veränderung eines Parameters wurde anfangs erfahrungsbasiert von der Behandlergruppe CF Nord vorgegeben, wird aber anhand von Studienergebnissen fortlaufend ergänzt und über die Homepage des Mukoviszidose e.V. allen Interessierten zur Verfügung gestellt. Das Scoring erfolgt semiquantitativ (--- bis +++). Hinterlegt sind ebenfalls die Mittelwerte der Veränderungen der betrachteten Parameter aus den Zulassungsstudien und die dazu vom GBA getroffenen Einordnungen von „ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden“ bis „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“. Für die Deutsche Mukoviszidose Tagung 2022 werden die Ergebnisse von 9 Monaten Anwendung des „Nord Scores“ durch die Behandlergruppe CF Nord zusammengefasst. Zwei Jahre später soll im Rahmen der Tagung ein Nachbericht gegeben werden, unter anderem

auch darüber, ob Nachfragen des MD (Medizinischen Dienstes) gestellt wurden und mit welchem Ergebnis diese abgeschlossen wurden.

PW4.4. - Variant of uncertain significance – eine Herausforderung für Ärztin*innen und Patient*innen

Ludwig C¹, Wollschläger B¹, Issa U², Eisenmann S¹

¹Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin I, Pneumologie, ²Universitätsklinikum Halle, Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrie II

Wir stellen den Fall eines 1981 geborenen Patienten vor, der uns initial aufgrund einer Azoospermie vorgestellt wurde und in der Anamnese häufige bronchiale Infekte bot. In der Thorax-Röntgenaufnahme bestand der Verdacht auf bronchiektatische Veränderungen. Aufgrund der Verdachtsdiagnose einer zystischen Fibrose (CF) wurde ein Schweißtest durchgeführt, der differente Ergebnisse von 29 mmol/l bzw. 49 mmol/l aufwies. Die genetische Diagnostik ergab das Vorliegen von zwei Mutationen im CFTR-Gen. Mit einer bekannten, potentiell krankheitsverursachenden Mutation R117H in Kombination mit p.Gly1265Glu als Variante unklarer Signifikanz. Die Diagnose CF wurde zunächst nicht gestellt. Wir empfehlen eine symptomatische Therapie im Rahmen von bronchialen Infekten (Inhalationen).

Die potentielle Diagnose einer CF rückte jedoch erneut in den Vordergrund, als sich der Patient aufgrund rezidivierender Pankreatitiden und einer beginnenden exokrinen Pankreasinsuffizienz in unserer CF-Ambulanz vorstellte. Die von uns empfohlene erweiterte CFTR-Diagnostik (NPD und ICM) wurde aufgrund der Corona-Pandemie und persönlicher Restriktionen des Patienten leider noch nicht durchgeführt.

Im Rahmen des Mutationsprojektes „Every CFTR Variant counts“ konnte jedoch eine erweiterte genetische Untersuchung unter Einbeziehung der Eltern des Patienten erfolgen, deren abschließende Bewertung zum aktuellen Zeitpunkt noch aussteht, aber in den nächsten Wochen erwartet wird. Unabhängig von den ausstehenden Befunden und einer möglichen Diagnose CF halten wir es aufgrund der Symptomatik für sinnvoll, bei der zuständigen Krankenkasse einen off-label-Antrag auf Kostenübernahme einer Therapie mit Ivacaftor zu stellen.

Da in der Pädiatrie wahrscheinlich ähnlich gelagerte Fälle im Rahmen einer CFSPID-Diagnose weiterverfolgt und behandelt werden, soll dieser Beitrag als Einstieg in einen Erfahrungsaustausch mit Kolleg*innen dienen.

PW4.5 - „Every Mutation counts“ – Die Rolle der Vollängen-CFTR-Sequenzierung in genetisch ungeklärten CF-Fällen

Ahting S¹, Nährlich L², Hentschel J¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, ²Justus-Liebig-Universität Giessen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Einleitung: Menschen mit Cystischer Fibrose (MmCF) steht, abhängig von der Mutationsklasse eine Therapie mit CFTR-Modulatoren zur Verfügung. Laut Jahresbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (2020) wurden bei 5,4 % der genotypisierten MmCF entweder keine oder nur eine Variante identifiziert. Ziel des Projektes ist es, den Genotyp dieser MmCF über eine Sequenzierung des Vollängen-CFTR-Gens zu bestimmen, um diesen somit den Zugang zu neuen Therapien zu ermöglichen.

Methoden: Im Deutschen Mukoviszidose-Register können CFTR-Varianten aus einer Dropdown-Liste vorbeschriebener CFTR-Mutationen ausgewählt oder im Freitext dokumentiert werden. Im Freitext wurden 731 Varianten von 655 MmCF mit klinisch bestätigter CF-Diagnose erfasst. Die Varianten wurden mit ClinVar, HGMD und CFTR1/2 abgeglichen, neu klassifiziert und in der Registerdatenbank korrigiert. Allen MmCF, deren Genotyp nach der Analyse weiterhin unschlüssig war, wurde ein Angebot zur genetischen

Diagnostik unterbreitet. Zusätzlich wurde dieses Angebot deutschlandweit auf MmCF mit unklarem Genotyp nach konventioneller Diagnostik erweitert. Alle MmCF-Proben wurden mit einem Next-Generation-Sequencing-Custom-Design-Panel analysiert, welches alle 27 Exons inklusive intronischer und regulatorischer Bereiche abdeckt.

Ergebnisse: 19,1 % der Freitext-Varianten konnten anhand der Angaben auf der Register-Website nicht identifiziert werden, entweder bedingt durch die Verwendung unterschiedlicher Nomenklaturen oder durch Schreibfehler. Nach Korrekturen und Recherche konnte die Anzahl der Patienten mit einer nicht verifizierten Variante von 655 auf 70 MmCF reduziert werden. 33 Proben mit zuvor unbekanntem oder unvollständigem CFTR-Genotyp wurden über NGS mit einer Gesamterfolgsrate von ca. 60 % sequenziert. Alle Ergebnisse wurden in ClinVar hochgeladen und zuvor nicht dokumentierte Varianten wurden zur Vervollständigung der Datenbank an CFTR1/2 gemeldet und in der DropDown-Liste im Muko.web ergänzt.

Diskussion: Die Kenntnis des korrekten CFTR-Genotyps sowie dessen sorgfältige Dokumentation in der CFTR-Datenbank ist essentiell für eine optimale Therapie von MmCF. Eine turnusmäßige Überprüfung durch genetisches Fachpersonal ist anzuraten.

Eine Vollängen-CFTR-Sequenzierung steigert die Diagnoserate von MmCF und ermöglicht den Zugang zu Modulatortherapien. Diese Strategie ist kostengünstig, schnell, kann sowohl Einzelbasenaustausche als auch exonüberspannende Deletionen/Duplikationen detektieren (inkl. Bruchpunkten) und sollte daher mindestens als Erweiterung, wenn nicht gar als Ersatz der derzeitigen Routinediagnostik erwogen werden. Weiterhin ungelöste Fälle könnten von einer mRNA-Sequenzierung profitieren, um Varianten in intronischen Bereichen zu beurteilen und ihre funktionelle Relevanz einzuschätzen.

Dieses Projekt wurde unterstützt vom Mukoviszidose-Institut und Vertex.

PW4.6 - Medizinischer und psychischer Status von Geflüchteten mit CF aus der Ukraine

Schwarz C¹, Schütte H², Richter A¹, Hagemeyer M¹, Waldeck K¹, Derr M¹, Richter H¹, Strieder N¹, Hachmann J¹, Ludwig N¹, Binder C¹, Groß M¹, Kurzidim L¹, Mainz J³, Eschenhagen P¹

¹CF Zentrum Westbrandenburg, ²Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin/Ernst von Bergmann Klinikum, ³CF Zentrum Westbrandenburg

Hintergrund: Der Krieg in der Ukraine hat zu einer Flucht von Menschen mit CF geführt. Sei Beginn des Krieges am 24. Februar 2022 sind dementsprechend Menschen mit CF auch nach Potsdam gekommen und haben dort die medizinische, soziale und psychologische Unterstützung gesucht.

Ergebnisse: 8 Patienten sind mit ihren Familien im CF Zentrum in Potsdam aufgenommen worden. Insgesamt wurden mit den Familienmitgliedern 19 Menschen aus der Ukraine in unserer Klinik seit dem 24.2.2022 versorgt. Das Alter der Menschen mit CF betrug im Mittel 21,2 (Range: 4-36 Jahre). 5 Patienten waren >18 Jahre und 3 <18 Jahre. Die FEV1 lag im Mittel bei 57,3 % vom Soll (Range: 29-95% vom Soll). 3 Patienten waren homozygot für die Klasse II Mutation F508del und 3 heterozygot für die Klasse II Mutation F508del. Ein weiterer Patient war homozygot für die Stopmutation G542X und ein Patient heterozygot für del21kb und 2184insA. 6/8 (75%) der Patienten waren zum Zeitpunkt des Erstkontaktes bronchopulmonal exacerbiert und erhielten eine Antibiotikatherapie. In 8/8 (100%) war nicht die leitliniengerechte Standardtherapie durchgeführt worden. Ebenfalls in 8/8 (100%) Patienten war nicht die leitliniengerechte Diagnostik im Heimatland erfolgt. Soweit beurteilbar waren 8/8 (100%) traumatisiert durch die Reise und das Kriegsgeschehen. In 5/8 (62,5%) Patienten konnte eine hoch effiziente CFTRm Therapie begonnen werden.

Zusammenfassung: Insgesamt konnte seit dem Kriegsbeginn in der Ukraine 8 Menschen mit CF und 10 Angehörigen erfolgreich medizinische und psychosoziale Hilfe und Versorgung angeboten werden. Um für diese hoch traumatisierten Menschen mit CF und deren Angehörige eine mittelfristige Perspektive zu ermöglichen, wird eine interdisziplinäre Zusammenarbeit - auch mit Institutionen außerhalb des CF Zentrums - notwendig sein.

PW4.7 - 9 Jahre alte Patientin mit Cystischer Fibrose aus Rumänien mit Nachweis von MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN) und latenter Tuberkulose – Was zuerst und wie behandeln?

Herz A^{1,2,3}, Ahrens P⁴, Stichtenoth G^{1,2,3}

¹Klinik Für Kinder- Und Jugendmedizin Lübeck, ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/ Universität zu Lübeck, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, ³Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), ⁴Kinder- und Jugendpraxis Ahrens

Einleitung: Trotz der sich stetig verbessernden Mukoviszidose-Therapie spielen Infektionen, besonders auch durch multi-resistenten Krankheitserreger, weiterhin eine zentrale Rolle im Leben von Mukoviszidose Patienten. Zu den relevanten Erregern gehören u.a. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und MRGN-*Pseudomonas aeruginosa* (Multiresistente gramnegative Bakterien).

Kasuistik: Wir berichten von einem 9 Jahre altem Mädchen mit einer Mukoviszidose (homozygot F508del). Sie ist wenige Wochen zuvor aus Rumänien eingewandert. Nach ambulanter Vorstellung erfolgte die Einweisung zur weiteren Diagnostik aufgrund von Husten und Dystrophie (KG 21 kg (P<1; -2,6z)) sowie bekannter *Pseudomonas* Besiedlung. Zusammenfassend ergab die radiologische Diagnostik ausgeprägte pulmonale Veränderungen (Crispin-Norman-Score von 14), die FeV1 lag bei 70% d. Solls, laborchemisch einen Mangel an Vitamin A, E, D. Aufgrund einer pos. Tuberkulose-Diagnostik (QuantiFERON®-Tb-Gold und Tuberkulin-Hauttest) führten wir eine Bronchoskopie durch. In der BAL war die Tuberkulose-Diagnostik negativ, es wurde jedoch ein MRSA und ein 3-MRGN *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen.

Wir entschlossen uns primär zu einer Therapie mit einem CFTR-Modulator (Kaftrio/Ivakaftor®). Hierunter kam es zu einer klinischen Stabilisierung. Zeitgleich initiierten wir aufgrund des *Pseudomonas aeruginosa* Nachweises eine Inhalationstherapie mit Colistin (2x1 Mio. E). Bei guter CFTR-Modulatorverträglichkeit folgt eine Behandlung der latenten Tuberkulose mit Isoniazid über 9 Monate. Weitere vom Krankheitsverlauf abhängige Optionen sind eine intravenöse *Pseudomonas*-wirksame antibiotische Therapie nach Resistogramm sowie eine Keimreduktion bei chronischer MRSA-Besiedlung der Lunge.

Schlussfolgerungen: Pulmonale Exazerbationen mit FeV1-Abfall bedürfen bei Patienten mit Mukoviszidose einer sorgfältigen Abklärung und Therapie. Die Gewinnung von Material aus Sputum oder ggf. mittels Bronchoskopie/ BAL zur mikrobiologischen Diagnostik ist weiterhin essentiell. Bei Herkunft aus Risikoländern oder bei Therapierefraktivität sollte auch der Ausschluss einer Tuberkulose erfolgen.

PW4.8 - Fallbericht: Erstbeschreibung der Kombination von zystischer Fibrose und Loey-Dietz-Syndrom bei einer 23-jährigen Patientin.

Pavlova M¹, Rasche M¹, Moeser A^{1,2}, Lorenz M¹

¹Universitätsklinikum Jena, Mukoviszidose Zentrum für Kinder und Erwachsene, ²Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene

Die zystische Fibrose (CF) ist eine Multisystemerkrankung, die durch Mutationen im cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) Gen hervorgerufen wird. Die komplexe multimodale Therapie der vielfältigen Symptome, unter anderem pulmonal und gastrointestinal, ist zeitintensiv und erfordert eine hohe Adhärenz.

Das Loey-Dietz-Syndrom ist eine seltene, genetisch bedingte, autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung, die 2005 zum ersten Mal beschrieben wurde. Es wurden Mutationen in den TGFBR1-, TGFBR2-, SMAD3- und TGFB2-Genen nachgewiesen. Typische Symptome sind vaskuläre, kraniofaziale und skelettale Auffälligkeiten.

Wir präsentieren den Fall einer 23-jährigen Patientin mit zystischer Fibrose, die sich aufgrund unklarer Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen mehreren chirurgischen Eingriffen unterzogen hat. Die Diagnose eines Loey-Dietz-Syndroms wurde 2020 bestätigt.

Die Diagnose einer zystischen Fibrose wurde bei unserer Patientin in der Neonatalperiode gestellt. Es bestand bereits intrauterin eine Peritonitis im Rahmen einer Dünndarmperforation mit Volvulus und Mesenterialeinriss, die mittels Darmresektion und Stomaanlage versorgt wurden.

Die angeborene Fußfehlstellung (Klumpfüße beidseits) sowie eine Spondylolisthesis in der Lendenwirbelsäule wurden im Kleinkindalter chirurgisch behandelt. Zudem wurde der persistierende Ductus arteriosus interventionell verschlossen.

Wir übernahmen die Betreuung der 20-jährigen Patientin nach Wohnortwechsel bei Studienbeginn. Anamnestisch bestanden rezidivierende Rückenschmerzen. In der klinischen Untersuchung fielen eine Uvula bifida sowie ein Hypertelorismus auf. Im Verlauf traten Kontrakturen des rechten Fußes und der Finger der rechten Hand auf. Zudem wurde echokardiographisch eine Dilatation der Aortenwurzel bis ca. 40 mm nachgewiesen.

Bei V.a. eine Bindegewebserkrankung wurde eine umfangreiche genetische Diagnostik eingeleitet, die den Befund eines Loeys-Dietz-Syndroms mit Mutation im TGFBR2-Gen erbrachte. Die operative Korrektur der Aortenwurzeldilatation erfolgte im spezialisierten Herzzentrum und verlief komplikationslos. Zu dem Zeitpunkt war die Patientin 22 Jahre alt und erhielt eine Modulator-Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

Bei der seltenen Bindegewebserkrankung Loeys-Dietz-Syndrom treten charakteristische Gefäßveränderungen wie Aortenaneurysma und -dissektion auf, die die Prognose dieser Erkrankung bestimmen. Typisch sind auch skelettale Veränderungen wie Thoraxdeformitäten, Skoliose und Fußfehlstellungen. Das gleichzeitige Auftreten von zwei genetisch bedingten Erkrankungen stellt eine Ausnahmesituation sowohl für die Betroffenen als auch für das betreuende Team dar. Die interdisziplinäre Behandlung soll eine optimale Versorgung gewährleisten.