

43. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

Datum/Ort:

28.–30. September 2022, Bern

Tagungspräsidenten:

Prof. Dr. med. Philipp Latzin, Bern

Orals

Highlights der Posterpräsentationen

O01 T2-high asthma across all ages – comparative analysis in children and adults from the ALLIANCE cohort

Authors [Maison N](#)^{1,2,3}, [Omony J](#)^{2,3}, [Illi S](#)^{2,3}, [Thiele D](#)^{4,5}, [Skevaki C](#)^{6,7}, [Dittrich A-M](#)^{8,9}, [Bahmer T](#)^{10,11,12}, [Rabe KF](#)^{10,11}, [Weckmann M](#)^{13,5}, [Happle C](#)^{8,9}, [Schaub B](#)^{1,3}, [Meyer M](#)¹⁴, [Foth S](#)^{15,7}, [Rietschel E](#)¹⁴, [Renz H](#)^{6,7}, [Kopp MV](#)^{16,5,13}, [Hansen C](#)^{8,9}, [von Mutius E](#)^{1,2,3}, [Grychtol R](#)^{8,9}

Institutes 1 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Asthma and Allergy, Munich, Germany; 2 Helmholtz Zentrum Munich, Institute for Asthma- and Allergy Prevention (IAP), Munich, Germany; 3 Comprehensive Pneumology Center – Munich (CPC-M); Member of German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; 4 University Medical Center Schleswig-Holstein, Institute of Medical Biometry and Statistics (IMBS), Luebeck, Germany; 5 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Luebeck, Germany; 6 Institute of Laboratory Medicine and Pathobiochemistry, Philipps-University Marburg, Molecular Diagnostics, Marburg, Germany; 7 Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Philipps University Marburg, German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany; 8 Hannover Medical School, Department of Paediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Germany; 9 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH); Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany; 10 LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Grosshansdorf, Germany; 11 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany; 12 University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Internal Medicine Department I, Pneumology, Kiel, Germany; 13 University Medical Center Schleswig-Holstein, Division of Paediatric Pneumology and Allergology, Luebeck, Germany; 14 University Children's Hospital, University of Cologne, Cologne, Germany; 15 University Children's Hospital Marburg, University of Marburg, Marburg, Germany; 16 University Children's Hospital, University of Bern, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Bern, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754451

Background Personalized monoclonal antibody-based therapies for asthma target cytokines involved in type 2 inflammation. However, definitions of type 2 high asthma (T2H) vary and have been mainly developed in adults studies. We defined T2 high asthma with easily accessible biomarkers and compared resulting phenotypes across all ages.

Methods In the multicenter clinical ALL Age Asthma Cohort (ALLIANCE), 1125 participants (n = 776 asthmatics, n = 349 controls) were recruited and followed for 2 years (1 year in adults). Extensive clinical characterization including questionnaires, blood differential count, allergy testing, lung function and sputum

induction (in adults) was performed at baseline and follow-ups. Interleukin (IL)-4, IL-5 and IL-13 were measured after stimulation of whole blood with LPS or anti-CD3/CD28.

Results Based on blood eosinophil counts using age-adjusted thresholds and allergen-specific serum IgE antibodies (specific immunoglobulin E (sIgE) \geq 0.7 kU/L against \geq 1/36 allergens), patients were categorized into four exclusive phenotypes: 'Atopy-only', 'Eosinophils-only', 'T2-high' (eosinophilia + atopy) and 'T2-low' (neither eosinophilia nor atopy). The T2-high phenotype was present across all ages with the highest prevalence in children > 6 years (40.2%) compared to adults (24.6%) and preschoolers (16.9%). In very young children it persisted to a large degree even after two years of follow-up. In adults, T2-high was associated with childhood onset suggesting early origins of this asthma phenotype. In both children and adults, the T2-high phenotype was characterized by increased production of specific IgE to allergens, elevated FeNO, and, from school age onwards, by increased production of IL-5 after anti-CD3/CD28 stimulation of whole blood.

Conclusion T2 high asthma defined by easily assessable biomarkers identifies a distinct phenotype with childhood-onset asthma, increased sIgE and IL-5. Patients with T2H asthma may benefit from therapy with biologicals at younger age.

Conflict of Interest No

O02 Targeting IL-6 to prevent vascular and bronchial remodeling in an experimental model of bronchopulmonary dysplasia

Authors [Bartz C](#)¹, [Hirani D](#)^{1,2}, [Selle J](#)¹, [Vohlen C](#)¹, [Wilke R](#)¹, [Kuiper-Makris C](#)^{1,3}, [Nies C](#)¹, [Wagde V](#)¹, [Dötsch J](#)³, [Alejandre Alcazar MA](#)^{1,2,4,5}

Institutes 1 Translational Experimental Pediatrics, Experimental Pneumology, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, and University of Cologne, Cologne, Germany; 2 Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, and University of Cologne, Cologne, Germany; 3 Department of Pediatric and Adolescent Medicine, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, and University of Cologne, Cologne, Germany; 4 Cologne Excellence Cluster on Stress Responses in Aging-associated Diseases (CECAD), University Hospital of Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany; 5 Institute for Lung Health (ILH), Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754452

Rationale Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease of the premature infant following respiratory support, e.g., oxygen supplementation, and characterized by impaired alveolar and microvascular formation and a higher risk for pulmonary arterial hypertension (PAH). Prior studies identified IL-6 signaling being central in clinical and experimental BPD. Since inflammation is important in the pathogenesis of pulmonary vascular and bronchial disease, we now investigate the functional role of IL-6 in vascular and bronchial remodeling in experimental BPD.

Methods (1) Neonatal WT, IL-6 knockout mice (IL-6^{-/-}) as well as WT mice with pharmacological inhibition of IL-6 cis (IL-6 mAb) – and trans (sgp130-Fc) signaling were exposed to hyperoxia (85% O₂, HYX) or normoxia (21% O₂, NOX). Lungs were excised and used either for molecular biology studies or for histomorphometric analysis. (2) Primary murine bronchial smooth muscle cells (pmBSMCs) were exposed to hyperoxia and IL-6/sIL-6 receptor (IL-6 + R), followed by assessment of viability and proliferation.

Results (1) Histomorphometric analysis revealed a thickening of the vascular and bronchial wall of WT^{HYX} compared to WT^{NOX}. WT^{HYX} mice showed reduced microvascular formation and a higher number of partly and completely muscularized small vessels (20–100 micrometer) compared to WT^{NOX}. Moreover, the number of vascular KI-67⁺/αSMA⁺ cells and the amount of αSMA⁺ cells per vessel, both indicators of proliferation, were higher in WT^{HYX} than in WT^{NOX}. In contrast, IL-6 deficiency (IL-6^{-/-}) and pharmacological inhibition of IL-6 cis- and trans-signaling protected from hyperoxia-induced vascular and bronchial remodeling, but not from reduced microvascularization. (2) Exposure of pmBSMCs to HYX decreased viability compared to NOX. While IL-6 + R decreased viability of pmBSMCs under NOX, we detected an increase under HYX. Finally, IL-6 + R increased proliferation of pmBSMCs under both NOX and HYX.

Conclusion Our data demonstrate a critical role of IL-6 signaling in vascular and bronchial remodeling via hyperproliferation of SMCs.

Conflict of Interest No

003 Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis: a comprehensive assessment using spirometry, lung-clearance-index, functional and structural lung MRI

Authors Streibel C¹, Willers C¹, Pusterla O^{1,2,3}, Bauman G^{2,3}, Stranzinger E⁴, Brabant B⁴, Bieri O^{2,3}, Bullo M¹, Korten I¹, Krüger L¹, Casaulta C¹, Latzin P¹, Kieninger E¹

Institutes 1 University of Bern, Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland; 2 University of Basel, Department of Radiology, Division of Radiological Physics, University of Basel Hospital, Basel, Switzerland; 3 University of Basel, Department of Biomedical Engineering, Basel, Switzerland; 4 University of Bern, Department of Interventional and Pediatric Radiology, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754453

Background With the introduction of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-modulator treatment in patients with cystic fibrosis (CF) a new era of milder lung disease started. Thus, sensitive parameters are needed to comprehensively monitor disease course and effects of CFTR-modulators in these patients. Functional lung matrix-pencil decomposition (MP)-MRI is a promising tool for assessing impaired ventilation and perfusion quantitatively. The aim of this study was assess the treatment effect of ELX/TEZ/IVA on measures of structural and functional lung abnormalities.

Methods 24 children with CF underwent lung function tests (multiple breath washout, spirometry), functional and structural MRI twice (one year apart) before and once after at least two weeks (mean 4.7 ± 2.6 months) on ELX/TEZ/IVA. Main outcomes were changes in lung clearance index (LCI), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), defect percentage of ventilation (VDP) and perfusion (QDP), defect distribution index (DDI) and Eichinger score.

Results We observed a significant improvement in lung function and structural and functional MRI parameters upon ELX/TEZ/IVA treatment (mean; 95 %-CI): DLCl (TO) -0.84 (-1.62 to -0.06), p = 0.04; DFEV₁ (z-scores) 1.05 (0.56 to 1.55), p = 0.0002; DVDP (% of impairment) -6.00 (-8.44 to -3.55), p < 0.0001; DQDP (% of impairment) -3.90 (-5.90 to -1.90), p = 0.0006; DDDI_{ventilation} -1.38 (-2.22 to -0.53), p = 0.003; DDDI_{perfusion} -0.31 (-0.73 to 0.12) p = 0.15; DEichinger score -3.89 (-5.05 to -2.72), p < 0.0001.

Conclusions Besides lung function, functional and structural MRI is a suitable tool to monitor treatment response of ELX/TEZ/IVA therapy in patients with CF, and should thus be considered as potential outcome in intervention trials and clinical routine.

Conflict of Interest No

004 Diagnostic testing in people with primary ciliary dyskinesia around the world: where do we stand?

Authors Schreck LD¹, Pedersen ESL¹, Cizeau I², Kruljac C³, Lucas JS⁴, Goutaki M¹, Kuehni CE¹

Institutes 1 University of Bern, Institute of Social and Preventive Medicine, Bern, Switzerland; 2 Association ADCP, Saint-Étienne, France; 3 PCD Australia Primary Ciliary Dyskinesia, Altona, Australia; 4 University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Primary Ciliary Dyskinesia Centre, NIHR Biomedical Research Centre, Southampton, United Kingdom
DOI 10.1055/s-0042-1754454

Introduction In the past, only few patients with primary ciliary dyskinesia (PCD) were diagnosed with the test combination recommended by guidelines (nasal nitric oxide (nNO), genetic testing, and biopsy for electron or video microscopy) [Halbeisen, ER], 2019]. In a large international participatory study of people with PCD, we assessed the current situation.

Methods We used data from COVID-PCD, an international study of people with PCD, who participated between 2020 and 2022. Participants described their diagnostic tests in an online questionnaire, and we used logistic regression to identify explanatory factors.

Results 728 participated (median age 27 years, IQR: 12-43; 60% female). Among them, 92% reported that any diagnostic testing had been done: 49% nNO, 59% genetics, and 75% biopsy for electron or video microscopy. Most did not know whether the biopsy sample had been analysed with transmission electron microscopy or video microscopy. Biopsy was most frequent in all countries except in North America where genetic testing predominated. Only 36% of participants reported all three tests. This proportion was highest in Germany (61%) and lowest in Australia (19%). Recently diagnosed patients reported more tests (nNO OR 1.7, 95%CI 1.1-2.6, genetics OR 4.5, 95%CI 2.9-6.9), and those with situs inversus less (nNO OR 0.5, 95%CI 0.3-0.7, biopsy OR 0.4, 95%CI 0.3-0.7, genetics OR 0.7, 95%CI 0.5-0.97).

Conclusion Diagnostic testing in people with PCD differed by country and few reported having undergone all recommended tests. Patients diagnosed long ago should be recalled for supplementary testing to improve diagnostic characterisation as a prerequisite for personalised medicine.

Funding SNSF 320030B_192804, SLA 2021-08_Pedersen

Conflict of Interest No

005 Multiple-breath washout zum Nachweis einer Lungenbeteiligung bei Patienten mit primären Immundefekten

Autoren Busack LM¹, Thee S¹, Röhmel J¹, Krüger R¹, Mall MA^{1,2,3}, von Bernuth H^{1,3,4,5}, Stahl M^{1,2,3}

Institute 1 Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 2 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partner, Berlin, Germany; 3 Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany; 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health (BIH), Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Germany; 5 Fachbereich Immunologie, Labor Berlin GmbH, Berlin, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754455

Einleitung Primäre Immundefekte (PID) sind eine heterogene Gruppe von aktuell mehr als 400 angeborenen Störungen der Immunität. Die pulmonale Beteiligung stellt die relevanteste Ursache für die Morbidität und Mortalität bei PID dar, weswegen ihre frühe Erkennung und Behandlung von großer Bedeutung sind. Das multiple-breath washout (MBW)-Verfahren ist eine etablierte Methode zur Beurteilung der Lungenerkrankung bei cystischer Fibrose (CF). Fragestellung dieser Studie war es, ob sich das MBW auch zum Nachweis der Lungenbeteiligung von PID-Patienten eignet.

Methoden Patienten mit PID wurden aus unserer pädiatrisch- sowie internistisch-immunologischen Ambulanz rekrutiert. Es erfolgte ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe (healthy controls, HC) und einer CF-Kontrollgruppe. Die Studienteilnehmer erhielten eine Stickstoff (N₂)-MBW-Messung (Exhalyzer D und Spiroware Version 3.3.1, Eco Medics AG, Duernten, Schweiz) und eine Spirometrie. Zusätzlich wurden klinische Daten erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 27.

Ergebnisse Das mediane (Spannweite) Alter der 305 Teilnehmer (105 HC, 100 PID, 100 CF) lag bei 20,4 (3,0-74,6) Jahren. Der mediane (IQR) LCI bzw. FEV₁ z-score lag in der gesunden Kontrollgruppe bei 6,4 (6,1-6,9) bzw. -0,2 (-0,8-0,4), bei den PID-Patienten bei 7,0 (6,4-8,0) bzw. -0,6 (-1,7-0,1) und bei den CF-Patienten bei 9,1 (6,8-13,9) bzw. -1,2 (-2,7--0,3). LCI ($p < 0,001$) sowie FEV₁ z-score ($p = 0,012$) waren bei den PID-Patienten signifikant schlechter als bei den gesunden Kontrollen und signifikant besser als bei den CF-Patienten (LCI: $p < 0,001$; FEV₁ z-score: $p = 0,01$). In der Gesamtkohorte, der PID- und der CF-Gruppe korrelierten LCI und FEV₁ z-score negativ miteinander. Es hatten jedoch 31 (PID) bzw. 65 (CF) der Patienten mit beiden Messungen einen erhöhten LCI, während der FEV₁ z-score bei nur 18 (PID) bzw. 36 (CF) Patienten erniedrigt war.

Schlussfolgerung Das MBW eignet sich zur Erkennung der Lungenbeteiligung bei Patienten mit PID. Der longitudinale Einsatz, sowie die Korrelation mit bildgebenden Verfahren sind interessante Fragestellungen für zukünftige Untersuchungen.

Interessenkonflikt No

O06 Cough phenotypes in children: findings from the Swiss Paediatric Airway Cohort

Authors Mallet MC¹, Pedersen ESL¹, Makhoul R¹, Blanchon S², Hoyler K³, Jochmann A⁴, Latzin P⁵, Moeller A⁶, Regamey N⁷, Sutter O⁸, Goutaki M^{1,5}, Spycher BD¹, Kuehni CE^{1,5}

Institutes 1 Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; 2 Unité de pneumologie et de mucoviscidose pédiatrique, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne, Switzerland; 3 Kinderpneumologie Horgen, Private Practice for Paediatric Pneumology, Horgen, Switzerland; 4 Department of Paediatric Pulmonology, University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland; 5 Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; 6 Department of Respiratory Medicine, University Children's Hospital Zurich and Children's Research Centre, University of Zurich, Zurich, Switzerland; 7 Division of Paediatric Pulmonology, Children's Hospital, Cantonal Hospital Lucerne, Lucerne, Switzerland; 8 Paediatric Practice, Worb, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754456

Introduction Distinction of phenotypes among children with cough can help understand underlying causes. We used a data-driven approach to identify cough phenotypes in children and assess their clinical validity.

Methods We used data from the Swiss Paediatric Airway Cohort, a national multicentre and observational clinical cohort of children aged 0-16 years seen in paediatric respiratory outpatient clinics in Switzerland. In this study we included 531 children aged 5-16 years with cough (i.e. without cold, at night, more than others or more than 4 weeks) but no wheeze. We applied latent class analysis to identify phenotypes using cough characteristics and symptoms from

parental questionnaires and selected the best fitting model and optimum number of classes using Akaike Information Criteria. We tested the validity of the phenotypes by comparing characteristics, objective tests, doctors' diagnosis, and one-year prognosis.

Results We identified four cough phenotypes: allergic (61%), infectious (4%), mixed allergic and infectious (9%) and nonspecific (25%). Demographic characteristics were similar but children of the allergic phenotype were older. History of atopy was most frequent in the allergic phenotype. FeNO differed across groups ($p < 0,001$) being highest in the allergic (17.9 ppb, 95% CI 15.6-19.5) and lowest in the infectious phenotype (7.0 ppb, 95% CI 5.0-17.7). Similarly, positive allergy tests were common in the allergic (70%) and rare in the nonspecific phenotype (31%). 80% of children in the allergic phenotype were diagnosed with asthma compared to 44-55% in other phenotypes. A diagnosis of chronic cough was more frequent in the mixed allergic and infectious (44%) and infectious phenotypes (39%). At one-year follow up, children of the allergic phenotype more often developed wheeze and cough persisted less often.

Conclusion The four identified phenotypes of cough without wheeze are valuable to understand underlying causes and predict short-term prognosis which is essential for clinical management.

Funding SNF320030_182628

Conflict of Interest No

Kasuistiken / Best-of-Abstracts

O07 Generalisierte lymphatische Anomalie – seltene Ursache eines chronischen Pleuraergusses im Kindesalter

Autoren Zimmer B¹, Omran H¹, Tebbe J¹, Perkowski S², Große-Onnebrink J¹

Institute 1 Universitätsklinikum Münster, Allgemeinpädiatrie, Kinderpneumologie, Münster, Germany; 2 Universitätsklinikum Münster, Kinderchirurgie, Münster, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754457

Hintergrund Generalisierte lymphatische Anomalien (GLA) sind im Kindesalter selten. Sie gehen mit einer diffusen und multifokalen Proliferation abnormaler Lymphgefäße einher. Weltweit wird eine hohe Morbidität und Mortalität beschrieben. Die Therapieoptionen sind begrenzt, doch konnten wiederholt positive Effekte durch Sirolimus auf GLA beschrieben werden.

Fallbericht Bei einem 9-jährigen Jungen wurden nach Bagateltrauma mit anhaltenden Bauchschmerzen beidseitige Pleuraergüsse diagnostiziert. Nach Drainageneinlage konnte Chylus nachgewiesen werden. Ein Ganzkörper-MRT zeigte zusätzlich multiple Läsionen in Milz und Beckenkamm sowie ein hepatisches Lymphödem. Anhand dieser klassischen Symptome mit Beteiligung von Lunge, Milz und Knochen, wurde die Diagnose einer GLA gestellt (diffuse, multizentrische proliferative Läsionen, multiple Organbeteiligung). Eine anti-inflammatorische, antiproliferative Therapie mit Sirolimus wurde spiegelkontrolliert begonnen (Zielspiegel: 12-15 µg/l). Es zeigten sich massive Ergussmengen, die täglich drainiert wurden (bis zu 2,5 Liter/Tag). Eine transnodale Lymphangiographie konnte keine Leckage bzw. lymphatische Gefäßmalformationen nachweisen. Aufgrund dessen wurde auf eine interventionelle bzw. chirurgische Therapie (Embolisation, Sklerotherapie, lymphatisch-venöse Anastomose) verzichtet. Eine molekulargenetische Untersuchung zellfreier DNA aus Ergussmaterial ergab keinen Nachweis einer assoziierten Mosaikerkkrankung (z.B. Mosaik-RASopathie oder PROS (PIK3CA-Related-Overgrowth-Spektrum)). Der langwierige Verlauf war aufgrund von Komplikationen im Sinne einer respiratorischen Insuffizienz, die eine Atemunterstützung mit High-flow-Therapie und CPAP (continuous positive airway pressure)-Beatmung notwendig machte, durch Infektexazerbationen sowie durch repetitive Neuanlagen

der Thoraxdrainagen geprägt. Mit sukzessiv abnehmender Ergussmenge konnten die Drainagen nach 8 Monaten entfernt und der Patient in die Rehabilitation entlassen werden. Physiotherapie und psychosoziale Unterstützung spielten eine Schlüsselrolle bei der Behandlung des Patienten.

Schlussfolgerung

- Die Diagnose ist selten und meist ein Zufallsbefund.
- Bei respiratorisch stabilem Patienten sollte eine Einmalpunktion zur Ergussanalyse erwogen werden.
- Bei chronischem Chylothorax stellt das Drainagewaning eine große Herausforderung dar.
- CPAP kann bei respiratorischer Dekompensation zur Stabilisierung beitragen.
- Sirolimus kann zur Symptomreduktion beitragen.
- Bei extrem langer Hospitalisierungsdauer ist eine interdisziplinäre Versorgung mit spezieller Beachtung der psycho-sozialen Betreuung unerlässlich.

Interessenkonflikt No

008 Pleuropneumonia caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in a 14-year-old girl with PCD

Authors Urbantat RM^{1,2}, Pioch C¹, Ziegahn N¹, Stegemann M³, Stahl M^{1,2,4}, Mall MA^{1,2,4}, Röhmel J¹

Institutes 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany; 2 German Center for Lung Research, Berlin, Germany; 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Berlin, Germany; 4 Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754458

Introduction Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease that leads to a disruption of the mucociliary clearance. Thus, pathogens are less effectively removed from airways and patients are more susceptible to respiratory infections. Here we present the first case of acute *pulmonary nocardiosis* in a PCD patient.

Case report A 14-year old Caucasian female with PCD (genotype: DNAAF1, c.1349dupC homozygous, nNO = 6nl/min, TEM: ODA and IDA missing) presented with dyspnea, fever and left-sided thoracic pain and highly elevated markers of inflammation. The chest-X-ray and follow-up MRI showed a left lower lobe pneumonia. We started an empiric antibiotic therapy with piperacillin/tazobactam. Five days of this treatment did not yield to clinical improvement. A pleura ultrasound revealed left sided pleural effusion. The sputum culture now grew *Nocardia cyriacigeorgica*. The diagnosis of a nocardial pleuropneumonia was confirmed by bronchoscopy with bronchoalveolar lavage. The treatment was adapted to IV meropenem and high-dose trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX; TMP dose: 20mg/kg/day) which caused nausea and vomiting. Therefore, the TMP dose was reduced to 13,6mg/kg/day for better tolerability. This treatment was continued for 6-weeks followed by continuous oral treatment with TMP/SMX (3x160/800mg & 1x100mg doxycycline/day). 9 months after initial treatment, *Nocardia cyriacigeorgica* was no longer detectable in sputum and lung function testing normalized (FEV1 = 94.1 %, LCI_{2,5} = 7.03).

Conclusion This is the first report of a nocardial pleuropneumonia in a PCD patient. High dose TMP/SMX combined with meropenem successfully treated *Nocardia cyriacigeorgica* and should be considered as a treatment option.

Conflict of Interest No

009 Triple CFTR Modulatortherapie bei einem Patienten mit homozygoter N1303K-Mutation, Mycobacterium abscessus-Infektion und Leberzirrhose

Autoren Thee S¹, Ziegahn N¹, Gräber SY^{1,2,3}, Balázs A^{1,2}, Rubil T^{1,2}, Mall MA^{1,3,2}, Stahl M^{1,3,2}

Institute 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; 2 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), assoziierter Partner, Berlin, Germany; 3 Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754459

Hintergrund Die hocheffektive Triple-CFTR-Modulatortherapie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) ist in Deutschland für Mukoviszidose-Patienten > 6 Jahren zugelassen, die mindestens eine F508del-Mutation aufweisen. Die CFTR-Mutation N1303K ist wie F508del eine Klasse-II-Mutation, die zu einer schweren Form der Mukoviszidose führt, aber bislang von der Zulassung von ETI ausgenommen ist.

Fallbericht Wir berichten über die Anwendung von ETI bei einem 19-jährigen Mukoviszidose-Patienten mit einer homozygoten N1303K-Mutation. Neben einer deutlichen pulmonalen Funktionseinschränkung (FEV1 minimal 40,3 % des Solls) bestanden eine Pankreasinsuffizienz, Leberzirrhose (Child A), Dystrophie und ein CF-related-Diabetes mellitus. Aufgrund eines Mykobakteriums abscessus-Infektion erhielt der Patient eine vierfach-antimykobakterielle-Therapie mit Cefoxitin, Meropenem, Amikacin und Clofazimin, wobei Amikacin aufgrund von Ototoxizität im Verlauf beendet wurde. Nach Ausschöpfen der symptomatischen Therapie erfolgte bei progredienter Erkrankung die Evaluation einer Triple-CFTR-Modulatortherapie.

Nach Nachweis eines Ansprechens auf ETI in primären Nasenepithelzellkulturen des Patienten mittels Ussing-Kammer Messungen, erhielt der Patient ETI in Kombination mit Ivacaftor in einem individuellen Heilversuch. In der erweiterten CFTR-Funktionsdiagnostik mittels intestinaler Strommessung (ICM) und nasaler Potentialdifferenzmessung (NPD) zeigte sich vor Therapiebeginn keine CFTR-Restfunktion. Bereits 14 Tage nach Therapiebeginn konnte mittels ICM eine CFTR-Restfunktion von 15 % der normalen CFTR-Funktion nachgewiesen werden (NPD bei Epistaxis nicht auswertbar). Der Schweißtest zeigte sich unverändert (von 99mmol/l auf 98mmol/l Chlorid). Klinisch zeigte sich eine Verbesserung von Sekretmobilisation, Lungenfunktion (FEV1 von 54,0% auf 64,3 % des Solls), Lung Clearance Index (LCI_{2,5} von 14,41 auf 12,14) sowie eine Gewichtszunahme von 2,1kg. Die M. abscessus-Therapie wurde 12 Monate nach negativer Sputumkultur beendet. Weder klinisch noch laborchemisch ergaben sich Hinweise auf Nebenwirkungen der CFTR-Modulatortherapie. Die Langzeiteffektivität und mögliche Nebenwirkungen im Verlauf werden engmaschig verfolgt werden.

Fazit Dieser Fall zeigt den potenziellen Nutzen von CFTR-Modulator-Therapien für Patienten mit seltenen CFTR-Mutationen und unterstreicht die Bedeutung von n-of-1-Studien, bei denen *in vitro* und *in vivo* CFTR-Funktionsmessungen sowie klinischer Daten herangezogen werden, um einen Zugang zur bestmöglichen Therapie für den einzelnen Patienten zu ermöglichen.

Interessenkonflikt No

010 Offene kavernöse Lungentuberkulose durch *M. Bovis* – zwischen toxischer Hepatopathie und therapeutischem Drug-Monitoring: eine Fallvorstellung

Autoren Galfy-Mühlbacher V¹, Kainz K¹, Göttinger F¹, Langthaler M¹, Bogyi M¹, Zacharasiewicz A¹

Institut 1 Klinik Ottakring, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Austria
DOI 10.1055/s-0042-1754460

Hintergrund Weltweit stellt Tuberkulose nach COVID-19 die zweithäufigste Todesursache durch einen einzelnen Krankheitserreger dar [1]. Laut dem Jahresbericht der AGES [2] wurden in Österreich 2019 474 Tuberkulosefälle gemeldet, 87 Fälle davon im Kindes- und frühen Erwachsenenalter. Von den 474 Patienten konnte nur bei einem Mycobacterium Bovis (M. Bovis) nachgewiesen werden. M. Bovis ist dem Mycobacterium Tuberculosis-Komplex zugeordnet, aber inhärent Pyrazinamid (PZA)-resistent. Weltweit ist die Inzidenz von M. Bovis weitgehend unklar, da für die Unterscheidung zwischen M. Bovis und M. Tuberculosis ein Wachstum im Kulturmedium nötig ist. In einigen Ländern allerdings erfolgt die Diagnose nur mittels PCR.

Methodik Fallvorstellung einer 15-jährigen Patientin mit chronischem Husten, Gewichtsverlust, Fieber und Magenschmerzen, die nach ambulanter empirischer Antibiose bei sistierender Symptomatik ausgeprägte Tuberkulose-suspekte Veränderungen in der Thorax-Computertomographie zeigte. Durch weiterführende Diagnostik an unserem Zentrum bestätigte sich der Verdacht einer offenen kavernösen Lungentuberkulose, daher wurde eine 4-fach Therapie (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol) etabliert. Nach zwei Therapiewochen wurde ein Anstieg der Leberfunktionsparameter (LFP) im Sinne einer toxischen Hepatopathie beobachtet und die Therapie gänzlich pausiert. Eine Woche später normalisierten sich die LFP, erst erfolgte ein Therapie-Restart mit Rifampicin und Ethambutol, folgend mit Isoniazid und Levofloxacin. Aufgrund der pharmakokinetischen Induktorrolle von Rifampicin lag der Levofloxacin-Spiegel deutlich unter dem therapeutischen Bereich, daher fand ein Wechsel auf Linezolid statt. In der Kultur zeigte sich ein Wachstum von M. Bovis. Die Umgebungsuntersuchung ergab keine weiteren infizierten Personen. Den Genuss von unpasteurisierten Milchprodukten verneinte die Patientin.

Ergebnisse Unter dieser Therapie kam es zu einer deutlichen Besserung aller Symptome.

Schlussfolgerung Eine Infektion mit M. Bovis kommt in Österreich sehr selten vor. Die Zusammenstellung der Kombinationstherapie war aufgrund toxischer Nebenwirkungen und unzureichender therapeutischer Medikamentenspiegel erschwert. Bei fehlendem Indexfall und Auslandsreisen in Endemiegebiete, insbesondere beim Nachweis einer PZA-Resistenz, sollte an M. Bovis gedacht werden.

Interessenkonflikt No

[1] Global Tuberculosis Report 2021, World Health Organization <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>

[2] Jahresbericht Tuberkulose 2019, AGES www.ages.at/ages/referenzzentralen-labors/nationale-referenzzentrale-fuer-tuberkulose/downloads

O11 Ruxolitinib als therapeutische Option bei progredientem Bronchiolitis obliterans Syndrom nach allogener Stammzelltransplantation

Autoren Jerkic SP¹, Rettinger E², Jarisch A², Bader P², Trischler J¹, Zielen S¹

Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt am Main, Germany; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt am Main, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754461

Einleitung Die allogene Stammzelltransplantation (aHSCT) ist eine wichtige kurative Therapieform hämatologischer und immunologischer Erkrankungen. Für eine erfolgreiche Transplantation ist die Entwicklung einer Graft-versus-Host Disease (GvHD) einer der limitierenden Faktoren. Dabei spielt die Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans Syndroms (BOS) als chronische Manifestation einer GvHD der Lunge eine besondere Rolle, zumal die therapeutischen Möglichkeiten mit intravenösen Corticosteroiden und FAM (Fluticason-Azithromycin-Montelukast) begrenzt wirksam sind (1). Ruxolitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-assoziierten Kinasen JAK1 und JAK2 und hemmt den JAK-STAT Signalweg und die Zellproliferation von Zytokin-abhängigen Zellmodellen [1].

Case-Report Ein 12 Jahre altes Mädchen mit BOS nach aHSCT entwickelte trotz FAM-Therapie, anti-infektiöser Prophylaxe und hochkalorischer Ernährung ein schweres, progredientes BOS. Klinisch fanden sich eine anhaltende Dyspnoe und eine starke Einschränkung der täglichen Belastbarkeit. Es erfolgten mehrere stationäre Aufnahmen zur intravenösen Corticosteroid-Puls Gabe. Im Bodyplethysmographen zeigte sich eine zunehmend schwere obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung (FVC 61 %, FEV1 38 %, MMEF 12 %, RV 323 % und sReff 521 %). Der Lung-Clearance Index (LCI) war mit 14.4 erhöht. Im CT-Thorax fand sich ein inhomogenes Muster mit Milchglasstrübungen und überblähten Arealen. Da die Corticosteroid-Pulse nur einen geringfügigen Erfolg zeigten, wurde eine orale Therapie mit Ruxolitinib 2x 15mg initiiert.

Ergebnisse Nach 6-monatiger Therapie mit Ruxolitinib und FAM präsentierte sich das Mädchen in stabilem AZ und verbesserter Belastbarkeit. Auch in der Bodyplethysmographie fand sich ein Zugewinn der Lungenfunktion (FVC 71 %, FEV1 43 %, MMEF 16 %, RV 278 %, sReff 375 %). Der LCI blieb mit 13.9 stabil. Die hochkalorische Ernährung konnte bei Zunahme von Gewicht und Größe abgesetzt werden.

Schlussfolgerung Unter der Therapie mit Ruxolitinib kommt es zu einer Erholung der Lungenfunktion und klinischer Stabilisierung. Ruxolitinib ist eine therapeutische Option bei Patienten mit schwerem BOS, die trotz Steroidpulsen und FAM Therapie einen progredienten Verlauf zeigen.

Interessenkonflikt No

[1] Walther S et al. Long-term pulmonary function testing in pediatric bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 1725–1735

O12 In severe juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis of a 10-year-old, systemic bevacizumab is highly effective and well tolerated

Authors Dinges SS^{1,2,3}, Coordes A⁴, Zabaneh SI⁴, Naumann W¹, Friedrich V^{2,5}, Hanitsch LG⁶, Grund D⁷, Mall MA^{1,2,8}, Lau S¹, Dommerich S⁴, von Bernuth H^{1,2,3,9}

Institutes 1 Charité – Universitätsmedizin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany; 2 Charité – Universitätsmedizin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; 3 Charité – Universitätsmedizin, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Germany; 4 Charité – Universitätsmedizin, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Berlin, Germany; 5 Charité – Universitätsmedizin, Department of Neonatology, Berlin, Germany; 6 Charité – Universitätsmedizin, Institute of Medical Immunology, Berlin, Germany; 7 Charité – Universitätsmedizin, Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Berlin, Germany; 8 German Center for Lung Research (DZL), Berlin, Germany; 9 Labor Berlin GmbH, Department of Immunology, Berlin, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754462

Introduction In juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JORRP), multiple benign tumors in the respiratory tract develop after an infection with human papillomavirus (HPV) 6 or 11. JORRP progresses from voice disturbance to airway obstruction, pulmonary lesions, and malignant transformation. Although being the most common laryngeal neoplasm, the prevalence is low (1.45 per 100,000). Diagnosis is often delayed.

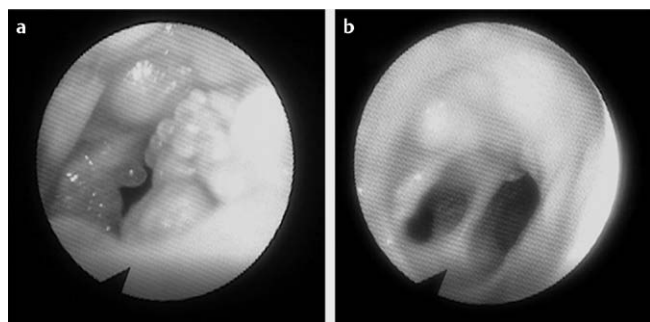
The standard therapy is symptomatic repeated endoscopic ablation. Case reports suggest a therapeutic effect of systemic Bevacizumab.

Report We present a 10-year-old female patient with progressive aphonia since she began to talk, acute dyspnea, and a diagnosis of HPV 6-positive JORRP at the age of 2 years. After emergency intubations due to acute dyspnea, a tracheostomy tube was placed (3 years). Endoscopic sublaryngeal debulking and laryngeal laser ablation were conducted monthly (3–9 years), later every three weeks (9–10 years). At the end of each interval, severe dyspnea was relapsing.

Side effects from the ablations included laryngeal destruction (8 years), severe pneumonia (9 years), and a tracheal lesion with pneumomediastinum, tracheitis, and sinusbradycardia (9 years). The papilloma grew faster, at new locations, and per continuitatem deeper into the bronchial system. Bronchial obstruction resulted in bronchogenic cysts and parenchymal pulmonary destruction. Premalignant epithelial dysplasia developed.

Gardasil HPV vaccination, local Cidofovir, and local Bevacizumab and systemic Cidofovir, Nivolumab, and Interferon alpha had no effect. At 10 years of age, three weekly Bevacizumab infusions were started with success exceeding the expectations. For the first time, symptoms regressed and interoperative intervals were extended to more than six weeks (► Fig. 1).

Discussion Awareness is needed to prevent delayed diagnosis. Symptomatic ablation is insufficient due to disease progression under therapy and side effects. Systemic Bevacizumab should be considered as adjuvant therapeutic providing high efficacy and good tolerance.



► **Fig. 1** (a) Trachea prior to (b) and after second infusion of Bevacizumab.

Conflict of Interest No

Poster

Poster Walk 1: Asthma, Bronchoskopie

P01 Der Einfluss nasaler Methylierungsmuster auf den Asthma-Phänotyp – Eine Clusteranalyse mittels Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP)

Autoren Buchholz S^{1,2,3}, Künstner A⁴, Bahmer T^{5,6,7}, Hansen G^{8,9}, von Mutius E^{10,11}, Rabe KF^{5,7}, Dittrich A-M^{8,9}, Schaub B^{10,11}, Happle C^{8,9}, Kopp MV¹², Busch H⁴, Weckmann M^{1,2,3}

Institute 1 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Germany; 2 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Epigenetik chronischer Lungenerkrankungen, Borstel, Germany; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Germany; 4 Universität zu Lübeck, Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie, Systembiologie, Lübeck, Germany; 5 LungenClinic Grosshansdorf, Abteilung Pneumologie, Grosshansdorf, Germany; 6 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Germany; 7 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Grosshansdorf, Germany; 8 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie & Neonatologie, Hannover, Germany; 9 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover

(BREATH), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Hannover, Germany; 10 Ludwig-Maximilians-Universität, Haunersches Kinderspital, Haunersches Kinderspital, München, Germany; 11 Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Germany; 12 Inselspital, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Bern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754463

Hintergrund Asthma wird zunehmend als heterogenes Syndrom mit variablen Pathomechanismen wahrgenommen. Die Ursache dieser hohen Variabilität ist nicht hinreichend geklärt. Aktuelle Arbeiten deuten einen Zusammenhang zwischen spezifischen DNA-Methylierungsmustern (DNA-M) und Asthma an. Wir nutzen nasale Epithelzellen (NEC) zur Untersuchung der Assoziation von DNA-M und Asthmaphänotypen.

Methoden In der ALLIANCE Kohorte (08/2014 bis 07/2019) wurden Nasenbürsten und klinische Daten (v5) von 120 Kindern und Jugendlichen (Alter 3-20 J.) gewonnen. Studienpopulation: 72 Asthmatiker*innen, 17 Wheezer und 31 Gesunde. DNA/RNA wurde mittels AllPrep Kits (Qiagen) isoliert und DNA-M durch (HumanMethylation850 BeadChip Kit, Illumina) quantifiziert. Kovariablen: Alter, Geschlecht und Studienzentrum.

Ergebnisse Das mittlere Alter betrug 10,88 Jahre (Asthma 10,72, gesund 11,32). 38,8% der Probanden waren weiblich. Die Lungenfunktion war signifikant zwischen Gesunden (FEV1-Zscore 0,38) und Asthmatiker*innen (FEV1-Zscore -0,20; $p < 0,01$) verschieden. Eine UMAP aller DNA-M zeigte eine auffällige Y-Topologie (YT). YT reflektierte drei klinisch unterschiedliche Cluster (C). C1 besteht aus männlichen, jungen Kindern ($6 \pm 2,4$) mit Atopie ($p < 0,05$). C2 enthält nur Mädchen (Alter Asthma vs. gesund, $12 \pm 3,2$ vs. $8,6 \pm 4,6$ mit erhöhtem BMI ($p < 0,05$). C3 umfasst überwiegend Mädchen (70%), (Alter Asthma vs. gesund: $13,8 \pm 3,1$ vs. $16,3 \pm 1,9$; $p < 0,05$). C3 zeigte einen niedrigen FEV1-Zscore ($p < 0,05$) und hohe Blut-Eosinophile ($p < 0,05$).

Diskussion NECs von Kindern zeigen ein alters-, geschlechts- und krankheitsspezifisches DNA-M. Die Geschlechtsspezifität verliert sich vermutlich durch dominierende Umwelt- und Krankheitseinflüsse. DNA-M bieten einen Ansatz zur Darstellung individueller Asthma-Pathogenesen.

Interessenkonflikt No

P02 Impact of COVID-19 related alterations in circulating respiratory viruses on children and adult patients with recurrent wheeze and asthma

Autoren Peck A^{1,2}, Maison N^{1,3,2}, Hose A^{1,3,2}, Omony J^{3,2}, Schaub B^{1,2}, Grychtol R^{4,5}, Dittrich A-M^{4,5}, Nitsche C^{6,7}, Foth S^{8,9}, Weckmann M^{6,7}, Abdo M^{10,11}, Bahmer T^{12,11,10}, Rabe KF^{10,11}, Renz H^{13,8,9}, Hansen G^{4,5}, Kopp MV^{14,7,6}, von Mutius E^{1,3,2}

Institutes 1 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Asthma and Allergy, Munich, Germany; 2 Comprehensive Pneumology Center – Munich (CPC-M); Member of German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; 3 Helmholtz Zentrum Munich, Institute for Asthma- and Allergy Prevention (IAP), Munich, Germany; 4 Hannover Medical School, Department of Paediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Germany; 5 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH); Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany; 6 University Medical Center Schleswig-Holstein, Division of Paediatric Pneumology and Allergology, Luebeck, Germany; 7 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Luebeck, Germany; 8 University Children's Hospital Marburg, University of Marburg, Marburg, Germany; 9 Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Philipps University Marburg, German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany; 10 LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Grosshansdorf, Germany; 11 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany; 12 University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Internal Medicine Department I,

Pneumology, Kiel, Germany; 13 Institute of Laboratory Medicine and Pathobiochemistry, Philipps-University Marburg, Molecular Diagnostics, Marburg, Germany; 14 University Children's Hospital, University of Bern, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Bern, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754464

Introduction During COVID-19 pandemic, the epidemiology of respiratory infections changed fundamentally. During lockdown periods rates of respiratory infection were low. An increase of respiratory syncytial virus and rhinovirus infections was reported after easing of hygiene measures compared to lockdown and pre-pandemic periods. We investigated the impact of this observation on children and adults with wheeze and asthma.

Methods Within the ALL Age Asthma Cohort (ALLIANCE), we conducted questionnaires at three time points, during (Pilot: Feb-Aug 2020: n = 279, Phase 1: Oct-Apr 2020/21: n = 412) and after lockdown periods (Phase 2 Jun-Oct 2021: n = 327). Data on disease control (based on personal assessment and adapted GINA control status), use of medication and etiology of exacerbations were analyzed.

Results Preschool children (age 0-5.9 years) showed a noticeable high improvement of 35 % (Pilot) and 32 % (Phase 1) in disease burden measured by specific symptoms and general personal assessment during lockdown periods. In contrast, after easing of hygiene measures none of the preschoolers reported improvement compared to the beginning of the pandemic and lockdown phases (Pilot/ Phase 2; p = 0,0003; Phase 1/Phase 2; p = 0,004), but 29 % showed worsening of their condition (Pilot/Phase 2, p = 0,02), associated with viral infections and higher need for medication. Children aged 6-18 years had a stable asthma course over all phases. Adults reported higher proportion of worsening of their asthma in Phase 1 (30 %) in comparison to the Pilot (19 %), (p = 0,02), but not in Phase 2 (22 %) compared to the Pilot (p = 0,39) or Phase 1 (p = 0,14).

Conclusion COVID-19 related measures caused a reduction and re-emergence of respiratory virus infections, which influenced the course of disease in preschool children with recurrent wheeze, but not in older children and adults with asthma.

Conflict of Interest No

P03 COL4A3 degradation may depend on MMP9 in experimental asthma exacerbations

Authors Nemani SSP¹, Lunding L², Wegmann M², Kopp MV³, Weckmann M⁴

Institutes 1 University Clinic Schleswig-Holstein, Division of Paediatric Pneumology & Allergology, Lübeck, Germany; 2 Leibniz-Center for Medicine and Biosciences Borstel, Lung Immunology, Borstel, Germany; 3 University of Bern, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Bern, Switzerland; 4 University clinic Schleswig-Holstein, Division of Paediatric Pneumology & Allergology, Lübeck, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754465

COL4A3, an extracellular matrix (ECM) component, is highly degraded in severe type 2 exacerbating asthma and associated with increased chymase positive mast cells in an asthmatic mouse model. However, inhibiting mast cell chymase was insufficient to rescue COL4A3 from degradation in the exacerbating murine model. Plasminogen urokinase activator receptor (PLAUR) has previously been reported to be required for matrix-metallo-proteinase 9 (MMP9) activation, which is essential to COL4A3 degradation. Here, we investigated whether an alternative pathway involving MMP9 and PLAUR may contribute to an increased COL4A3 degradation in asthma exacerbations.

C57BL/6n mice were sensitized to OVA (Ovalbumin, Sigma, Germany) by 3 intraperitoneal injections on days 1, 14 and 21. Mice were exposed 3 times to an OVA (OVA grade V, Sigma) aerosol (1 % wt/vol in PBS) on days 26, 27 and 28 to induce acute allergic airway inflammation and Polyinosinic-cytidylic acid (Poly I:C) challenge was introduced on day 28 via aerosol. 50µg Fulacimstat, a chymase inhibitor (MCE, Germany) was administered intra-tracheally on days 25, 26, 27 and 28 via an aerosol. Chymase activity (Sigma, Germany), MMP9

concentration (Mesoscale discovery, USA) were measured in mice lung homogenate.

COL4A3 degradation was found to be increased in OVA model and remained significantly elevated in the exacerbation group (OVA + Poly I:C) after Fulacimstat treatment (p < 0.01). Whole lung homogenate chymase activity increased significantly in OVA and OVA + Poly I:C groups (vs controls, p < 0.05), whilst Fulacimstat treatment had no significant difference in OVA and OVA + Poly I:C groups. MMP9 concentration was significantly increased in the OVA + Poly I:C group as compared to any other group (p < 0.05).

Our data suggests that there was no elevated chymase activity during exacerbation after Fulacimstat treatment. MMP9 along with PLAUR was upregulated during exacerbation. Further research is needed to confirm this potential alternative mechanism leading to the degradation of COL4A3 in severe type 2 exacerbating asthma.

Conflict of Interest No

P04 Die Rolle von PRDM1 in der Regulation von Interleukin 6 in Epithelzellen

Autoren Fernandez Ceballos R-A-M^{1,2,3}, Biedermann S^{1,2,3}, Bohnhorst A^{1,2,3}, Ehlers J^{4,5}, Lunding L^{4,5}, Wegmann M^{4,5}, Fehrenbach H^{6,3}, Weckmann M^{1,2,3}

Institute 1 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Germany; 2 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Epigenetik chronischer Lungenerkrankungen, Borstel, Germany; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Germany; 4 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Lungen-Immunologie, Borstel, Germany; 5 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Borstel, Germany; 6 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Experimentelle Pneumologie, Borstel, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754466

Hintergrund Asthma ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung mit ca. 262 Millionen Betroffenen. Virale Infektionen können zu Exazerbationen von Asthma führen, woraufhin eine Interleukin 6 (IL-6) Erhöhung in Blut und Sputum zu beobachten ist. Die molekulare Regulation von IL-6 in Asthma-Exazerbationen ist bislang weitestgehend unbekannt. Der häufigste Asthma-Endotyp ist durch T2-Zytokine wie IL-13 gekennzeichnet. Studien zeigen, dass T2-Zytokine, Interferone und Glukokortikosteroide die Expression des Transkriptionsfaktors (TF) PRDM1 induzieren können. Wir hypothesieren, dass PRDM1 eine Rolle in der Regulation von IL-6 in Atemwegsepithelzellen spielt.

Methoden Primäre bronchiale Epithelzellen von Asthmatikern (A, n = 5) und Nicht-Asthmatikern (NA, n = 5) (Lonza, USA) wurden mittels Air-Liquid-Interface (ALI) für 21 Tage differenziert. Rekombinantes IL-13 (5 ng/mL, Peprotech, USA), polyIC (Sigma-Aldrich, USA) oder eine Kombination von beidem wurde zur Stimulation hinzugefügt. RNA wurde an Tag 28 isoliert und die Genexpression (Agilent, USA) analysiert. Calu3, A549, Hela, Beas-2B, 16-HBE, sowie NHBEs wurden submers kultiviert und für 24h mit IL-13 (R&D Systems, USA), für 3h mit polyIC (Invivogen, USA) oder einer Kombination aus beidem stimuliert. RNA wurde isoliert, cDNA umgeschrieben genexpression mittels qRT-PCR gemessen. Chromatin-Immunopräzipitation (ChIP) für PRDM1 wurde mittels Sequenzierung (ChIP-Seq; Antikörper clone 9115BF, CST, USA) von Active Motif durchgeführt.

Ergebnisse In primären ALI-Kulturen stimuliert polyIC nicht jedoch IL-13 signifikant die IL-6 Expression (p < 0.01). Aus 40 TF mit signifikanter Bindung in der IL-6 Promotorregion (UCSC factorbook track) bildeten IRF1 und PRDM1 zusammen das beste lineare Regressionsmodell für die polyIC/IL-13-abhängige IL-6-Expression (r² = 0.94, p < 0.0001). PolyIC stimulierte signifikant die Expression von PRDM1 und IL-6 in fünf submersen Epithelzelllinien. Eine ChIP belegt,

dass PRDM1 signifikant an die Promotorregion von IL-6 in Bronchialepithelzellen bindet.

Zusammenfassung In ALI-Kultur existiert eine positive Assoziation zwischen IL-6 und PRDM1 Expression. Zudem bindet PRDM1 im Promotorbereich von IL-6.

Ausblick In exazerbierenden, T2-Asthmatikern scheint für PRDM1 eine regulatorische Funktion möglich, deren interventioneller Charakter an weiterführenden Studien noch untersucht werden muss.

Interessenkonflikt No

P05 Diagnostik und Prädiktoren bei belastungsinduzierter bronchialer Obstruktion (EIB) und belastungsinduzierter laryngealer Obstruktion (EILO)

Autoren Dreßler M¹, Eichhorn C¹, Gerhardt H¹, Trischler J¹, Zielen S¹, Schulze J¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt am Main, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754467

Einleitung Bei Kindern und Jugendlichen mit Atemnot bei körperlicher Belastung kann in 40% eine belastungsinduzierte bronchiale Obstruktion (EIB) und bei 6% eine belastungsinduzierte laryngeale Obstruktion (EILO) diagnostiziert werden. Der diagnostische Goldstandard der EIB ist eine standardisierte Belastung in trockener Luft (< 10mgH₂O/L), bei der EILO die kontinuierliche Videolaryngoskopie bei Belastung (CLE).

Methoden Prospektive Analyse von 40 Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 18 Jahren mit Atemnot bei körperlicher Belastung und sportlicher Betätigung (≥ 2 Stunden / Woche zusätzlich zum Schulsport). Alle erhielten eine standardisierte Laufbelastung in der Kälte (ECC). Bei positiver ECC erfolgte eine sechs-wöchigen Asthmatherapie nach Leitlinie. Kam es darunter zu keiner signifikanten Verbesserung oder zeigte sich initial eine negative ECC, wurde eine CLE durchgeführt. Zusätzlich wurden Fragebögen zur Asthmakontrolle und den Symptomen ausgefüllt.

Ziel dieser Studie war es zu ermitteln, wie viele Patienten mit EIB und EILO im gesuchten Kollektiv zu finden sind und ob sich Surrogatmarker für die aufwändige EILO Diagnostik ermitteln lassen.

Ergebnisse Bei 30 der 36 auswertbaren Patienten zeigte sich der ECC positiv. Bei 17 Patienten wurde die Indikation zur CLE gestellt, diese zeigte sich in 16 Fällen positiv (n = 10 supraglottische EILO, n = 3 glottische EILO, n = 3 Mischbild). Somit konnten n = 20 EIB, n = 10 EIB & EILO Mischformen und n = 6 EILO Diagnosen gestellt werden.

In der Subgruppenanalyse von eNO, Parametern der Bodyplethysmographie, Spirometrie und Methacholinprovokation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen EILO- und non-EILO-Gruppe. Es konnte jedoch die Frage nach der Wirksamkeit von Salbutamol als zuverlässiger Prädiktor etabliert werden, der sowohl mit hoher Sensitivität eine EIB angibt, als auch mit hoher Spezifität eine EILO ausschließt.

Schlussfolgerung Die EILO ist eine wichtige Differentialdiagnose der Atemnot bei körperlicher Belastung. Bei zuverlässigem Ansprechen auf Salbutamol kann eine EILO mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Interessenkonflikt No

P06 The impact of breastfeeding in the ALLIANCE cohort

Authors Ricklefs I^{1,2}, Weckmann M^{1,2}, König IR^{3,2}, Thiele D^{3,2}, Hansen G^{4,5}, von Mutius E^{6,7}, Kopp MV^{8,2}

Institutes 1 University of Luebeck, Department for Paediatric Pneumology and Allergology, Luebeck, Germany; 2 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Luebeck, Germany; 3 University of Luebeck, Institute of Medical Biometry and

Statistics, Luebeck, Germany; 4 Hannover Medical School, Dept of Paediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Germany; 5 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany; 6 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany; 7 Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; 8 Department of Paediatrics, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754468

Background Breastfeeding has many advantages for mother and child. It reduces the mortality and protects children from infectious diseases, diabetes and obesity. There is no evidence that breastfeeding influences the occurrence of eczema and food allergies and there is inconclusive data regarding the development of asthma. Here we wanted to study the impact of breastfeeding in the ALLIANCE cohort.

Methods We analyzed baseline questionnaires (dataset v5.0) of n = 265 healthy participants, n = 242 wheezers and n = 254 asthmatics and specific sIgE levels at the baseline visit. Multivariate regression models with the variables age, phenotype, pets, eczema, breastfeeding and maternal asthma were used to estimate the odds ratios of breastfeeding on elevated IgE levels.

Results In ALLIANCE, healthy participants (HP) were more often breastfed compared to wheezers and asthmatics. Breastfeeding did not influence the prevalence of hay fever, house dust mite allergy, or food allergy in asthmatics, wheezers and HP. However, breastfed asthmatics / wheezer had fewer signs of eczema (26% vs 37% p = 0.01). A multivariate logistic regression revealed that children with pets were protected from elevated sIgE at baseline (OR = 0.5, 95% CI [0.3 – 0.7]). In contrast, higher sensitization rates occurred in children with eczema (OR = 3.8, 95% CI [2.4 – 5.9]) or children above the age of 6 years (OR = 7.8, 95% CI [5.3 – 11.6]). Additionally, breastfeeding was associated with lower sensitization rates in offspring (OR = 0.73) in mothers without asthma, whilst in mothers with asthma, the sensitization rate was reduced in children that received formula (OR = 0.48).

Conclusion In the ALLIANCE cohort breastfeeding only had an influence on the occurrence of eczema but no other atopic disease. Interestingly we found a contradictory impact of breastfeeding on the sensitization of children altered by maternal asthma.

Conflict of Interest No

P07 Evaluation der nächtlichen Asthmakontrolle (NAC-Studie): Vergleichende multizentrische Analyse von subjektiven und objektiven Methoden

Autoren Weisser S¹, Lex C¹, Roth L², Fajgelj V², Kainz K², Schützenmeier A³, Fischer P⁴, Groß V⁴, Reinweber M⁵, Zacharasiewicz A², Kerzel S³

Institute 1 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie, Göttingen, Germany;

2 Klinik Ottakring (Wilhelminenspital), Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Wien, Abteilung für Kinder und Jugendheilkunde, Wien, Austria;

3 Kinder-Universitätsklinik Ostbayern (KUNO) am Standort Klinik St.

Hedwig, Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Regensburg, Germany; 4 Technische Hochschule Mittelhessen, Fachbereich GES, Gießen, Germany; 5 Wiener Gesundheitsverbund, Gesundheitsökonomie, Wien, Austria

DOI 10.1055/s-0042-1754469

Einleitung Obwohl das Vorhandensein von nächtlichen Symptomen ein wesentliches Kriterium der Asthmakontrolle ist, sind objektive Messungen in der klinischen Praxis bisher nicht verfügbar. Unsere Hypothese war, dass Kinder mit vollständig oder teilweise kontrolliertem Asthma keine nächtlichen Symptome haben.

Methoden In diese multizentrische Studie wurden Kinder mit vollständig oder teilweise kontrolliertem Asthma (gemäß der aktuellen GINA-Richtlinien) ein-

geschlossen. Die Probanden wurden anhand des Asthma Control Tests (cACT/ACT), Spirometrie, FENO und einem Fragebogen zur Lebensqualität (CC-QoL) beurteilt. Die subjektive Wahrnehmung nächtlicher Symptome wurde mit dem Pediatric Cough Questionnaire (PCQ) und einer verbalen kategorialen Beschreibungsskala (VCD) erfasst. Die objektive Erfassung und Analyse von nächtlichem Husten und Wheezing erfolgte mit einem digitalen Eventrecorder (LeoSound®) in zwei aufeinanderfolgenden Nächten.

Ergebnisse Bei 94 Kindern im Alter von 5-18 Jahren (Median 10 Jahre) wurden 152 technisch verwertbare Messungen gewonnen. Dabei war bei 81 Patienten mindestens eine Nacht auswertbar (mittlere Messdauer: 8,5 Stunden/Nacht). Bei 22 von 81 (27 %) Kinder mit nach GINA-Kriterien als vollständig oder teilweise kontrolliert eingestuftem Asthma traten in mindestens einer Nacht mehr als 2 Hustenepisoden auf. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit objektiv gemessener, nächtlicher Hustenepisoden und PCQ ($p = 0,001$), VCD ($p = 0,03$) und CC-QoL ($p = 0,005$). Kinder, deren cACT/ACT-Score die maximale Punktzahl erreichte (27 bzw. 25), hatten jeweils nur eine oder gar keine nächtliche Hustenepisode.

Zusammenfassung Bei einem beträchtlichen Teil der Kinder mit vollständig oder teilweise kontrolliertem Asthma bestehen objektive nächtliche Symptome. Die Überwachung des nächtlichen Hustens kann für die Bewertung der Asthmakontrolle nützlich sein.

Interessenkonflikt No

P08 Application and external validation of the Asthma Severity Scoring System in children and adults

Authors Riemann L^{1,2}, Grychtol R^{1,3}, Gaedcke S³, Liu B³, DeLuca D³, Förster R⁴, Thiele D^{5,6}, Maison N^{7,8,9}, Jakobs N^{10,6}, Bahmer T^{6,11,12}, Meyer M¹³, Foth S^{14,15}, Weber S^{14,15}, Rietschel E¹³, Rabe KF^{6,12}, Kopp MV^{10,6,16}, von Mutius E^{7,8,9}, Dittrich A-M^{1,3}, Hansen G^{1,3}

Institutes 1 Hannover Medical School, Department of Paediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Germany; 2 Else-Kröner Fresenius Stiftung, Forschungskolleg TITUS, Hannover, Germany; 3 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Hannover, Germany; 4 Hannover Medical School, Institute of Immunology, Hannover, Germany; 5 Institute of Medical Biometry and Statistics (IMBS), University Medical Center Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany; 6 Airway Research Center North (ARCN), Lübeck, Germany; 7 Institute for Asthma- and Allergy Prevention (IAP), Helmholtz Zentrum Munich, German Research Center for Environmental Health (GmbH), Munich, Germany; 8 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany; 9 Comprehensive Pneumology Center – Munich (CPC-M; Member of German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; 10 Section for Pediatric Pneumology and Allergology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany; 11 University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Internal Medicine I, Kiel, Germany; 12 LungenClinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany; 13 Faculty of Medicine, University Children's Hospital, University of Cologne, Cologne, Germany; 14 Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Philipps University Marburg, German Center for Lung Research (DZL), Giessen/Marburg, Germany; 15 University Children's Hospital Marburg, University of Marburg, Marburg, Germany; 16 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Inselspital, University Children's Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754470

Introduction The Asthma Severity Scoring System (ASSESS) is a new tool to assess asthma severity in children ≥ 12 years and adults. It incorporates data about asthma control, lung function, exacerbations and asthma medication. In this study, we sought to validate the ASSESS score in the All Age Asthma Cohort (ALLIANCE) and explore its usability in children < 12 years.

Methods Scale properties, responsiveness, and known-group validity were assessed in pediatric and adult asthma patients recruited to the multicenter ALLIANCE cohort.

Results In total, 247 pediatric (mean age 11 years, IQR: 8-13 years) and 206 adult asthma patients (mean age 52 years, IQR: 43-63 years) were included in this study. Internal consistency of the ASSESS score was similar to the original application in the Severe Asthma Research Program (Cronbach's α 0.48 in all children and 0.73 in adults). Test-retest reliability using Interclass Correlation Coefficient (ICC) visits was moderate (0.65 in children and 0.64 in adults). Mean ASSESS scores were significantly worse ($p < 0.05$) in patients with poor asthma control, with ≥ 1 exacerbations, ≥ 1 hospitalizations, ≥ 2 wheeze episodes and increased salbutamol use demonstrating good known-group validity. Children < 12 years showed equally good known-group validity, however, Cronbach's α and ICC were lower in children < 12 years compared to children ≥ 12 years (Cronbach's α of 0.35 and 0.59, respectively and ICC 0.47 and 0.77, respectively).

Conclusion Previously reported ASSESS score characteristics were verified in asthma patients ≥ 12 years in the ALLIANCE cohort. In children 6-11 years score properties were inferior while construct validity was good, indicating a need for further evaluation or adaptation of the ASSESS score in this age group.

Conflict of Interest No

P09 Eine prospektive, placebo-kontrollierte multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tiotropium bei teil- und unkontrolliertem Asthma im Vorschulalter

Autoren Trischler J¹, Donath H¹, Scheele D¹, Schaub B², Lex C³, Gappa M⁴, Lau S⁵, Kamin W⁶, Hamelmann E⁷, Vogelberg C⁸, Dahlheim M⁹, Prenzel F¹⁰, Mainz J¹¹, Müller C¹², Brinkmann F¹³, Rose M¹⁴, Kubesch M¹⁵, Gerstlauer M¹⁶, Karremann M¹⁷, Schollenberger L¹⁸, Zielen S¹

Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt, Germany; 2 Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München, München, Germany; 3 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie, Göttingen, Germany; 4 Evangelisches Krankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Düsseldorf, Germany; 5 Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie, Berlin, Germany; 6 Evangelisches Krankenhaus Hamm, Klinik für Kinderheilkunde, Hamm, Germany; 7 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Bielefeld, Bielefeld, Germany; 8 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Germany; 9 Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie, Mannheim, Germany; 10 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Germany; 11 Klinikum Westbrandenburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Brandenburg an der Havel, Germany; 12 Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, Germany; 13 Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Bochum, Germany; 14 Ölgahospital Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany; 15 Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Klinik St. Hedwig, Regensburg, Germany; 16 Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Germany; 17 Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, Germany; 18 Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754471

Einleitung Kleinkinder mit Asthma leiden überproportional häufiger unter schweren, unkontrollierten Asthma-Exazerbationen mit ärztlichen Notfallbesuchen und Krankenhauseinweisungen als Schulkinder. Schwere Exazerbationen werden durch inhalative Kortikosteroide (ICS) bei Kleinkindern nur zu 35% verhindert und treten trotz regelmäßiger Anwendung von ICS häufig auf. Tiotropium ist zur Behandlung von Asthma als Zusatztherapie zu ICS bei Patient*innen ab 6 Jahren zugelassen. Das Bundesministerium für Familie und

Gesundheit (BMBF) fördert eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tiotropium bei der Vorbeugung von schweren Asthma-Exazerbationen bei teil- und unkontrolliertem Asthma (TIPP-Studie).

Methoden Ein Jahr lang werden 204 Kinder im Alter 1–5 Jahren mit schwerem teil- oder unkontrolliertem Asthma gesucht. Die Patient*innen werden alle mit mindestens 2x 50 µg Fluticason behandelt, 1:1 randomisiert und erhalten zusätzlich 1x 2,5µg Tiotropium oder Placebo. Der primäre Endpunkt ist die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, definiert als systemische Steroidgabe. Sekundäre Parameter sind die Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Anzahl der Arztbesuche, Reduktion von milden Asthmaepisoden und von „Asthma related events“ (z.B. Pneumonie mit Antibiotikagabe) sowie Analyse von potenziellen Biomarkern für das Ansprechen auf die Behandlung. Die Sicherheit wird durch die Überwachung der Symptomwerte, der Verwendung von Notfallmedikamenten und der unerwünschten Ereignisse im elektronischen Tagebuch (Tipp-Diary-App) gewährleistet. Zur besseren Patientenrekrutierung wurde eine neue Internetseite zum Thema „Frühkindliches Asthma“ auf www.MeinAllergiePortal etabliert.

Ergebnisse Aktuell nehmen 16 Zentren deutschlandweit an der TIPP-Studie teil. Es wurden bereits 6 Zentren initiiert, 11 Patient*innen gescreent und 6 randomisiert. Erste Ergebnisse sind im Frühling 2024 zu erwarten (Stand 01.06.2022).

Schlussfolgerung Diese Prüfer-initiierte, doppelblind, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie soll Tiotropium als einen wichtigen Baustein der Asthmatherapie bei Vorschulkindern evaluieren und möglicherweise zu einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität von Patient*innen und ihren Familien führen.

Interessenkonflikt No

P10 Clinical characteristics and evolution of allergen sensitization patterns in children with preschool wheeze and asthma of the ALLIANCE cohort

Authors Grychtol R^{1,2}, Liu B³, Skevaki C^{4,5}, Thölken C⁶, Chari Jirno A^{1,2}, Thiele D^{7,8}, Rabe KF^{9,8}, Rietschel E¹⁰, Kopp MV^{11,8,12}, von Mutius E^{13,14}, DeLuca D², Hansen G^{1,2}, Ditttrich A-M^{1,2}

Institutes 1 Hannover Medical School, Department of Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Germany; 2 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH); Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany; 3 Hannover Medical School, Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH); Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany; 4 Philipps-University Marburg, Institute of Laboratory Medicine and Pathobiochemistry, Molecular Diagnostics, Marburg, Germany; 5 Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Philipps University Marburg, German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany; 6 Center for Synthetic Microbiology (SYNMIKRO), Philipps-University Marburg, Marburg, Germany; 7 Institute of Medical Biometry and Statistics (IMBS), University Medical Center Schleswig-Holstein, Luebeck, Germany; 8 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Luebeck, Germany; 9 LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Grosshansdorf, Germany; 10 Faculty of Medicine, University Children's Hospital, University of Cologne, Cologne, Germany; 11 Division of Pediatric Pneumology and Allergology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Luebeck, Germany; 12 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Inselspital, University Children's Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland; 13 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany; 14 Comprehensive Pneumology Center – Munich (CPC-M; Member of German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754472

Background The development of specific immunoglobuline E (sIgE) against allergens varies in patients with asthma. We hypothesize that distinct patterns of sensitization are associated with clinical outcomes.

Methods sIgE against 36 aero- and food allergens were measured by EurolineTM. Clustering by k-modes was performed in children from the ALLIANCE cohort with sIgE levels ≥ 0.7 kU/l against ≥ 1 allergen at baseline (105 with preschool wheeze, 235 with asthma) and after 4–5 years of follow-up (n = 36/ n = 67).

Results We identified 6 distinct clusters of allergen patterns: mostly house dust mite (Hdm, n = 141), mostly peanut (Pea, n = 8), mostly tree pollen + hazelnut (Tree, n = 36), polysensitization of inhalative + food allergens (poly1, n = 28), polysensitization of inhalative allergens (poly2, n = 34) and a “mixed” group (Mix, n = 93). Proportion of patients with IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) was highest in poly1 (61% versus 0–25% in all other groups). Blood eosinophils were higher in Poly1 (546/ μ l \pm 514) and Poly2 (622/ μ l \pm 352/ μ l) compared to the mixed group (399/ μ l \pm 299). Prevalence of doctors-diagnosed eczema and hayfever differed between clusters, while lung function and fractional exhaled nitric oxide did not differ. Cluster stability varied over time. 60% of all patients retained cluster attribution after 4-5 years. Hdm, Poly1 and Poly2 showed the highest stability (70% / 71% / 100%) compared Pea, Tree, Mix (33% / 29% / 36%). Most patients changed clusters to Poly2 (23/41, 56%), with 12% / 15% / 17% changing to tree/ poly1/ HDM.

Conclusion Sensitization patterns in childhood asthma show distinct clinical features, which may improve individualized preventative strategies in the future.

Conflict of Interest No

P11 Non-asthmatic, chronic cough in school-aged children: does an extended diagnostic work-up help?

Authors Trischler J¹, Laschinski J², Dreßler M², Schulze J², Zielen S²
Institutes 1 University Hospital Frankfurt, Department for Children and Adolescents, Division for Allergy, Pulmonology and Cystic Fibrosis, Frankfurt, Germany; 2 University Hospital Frankfurt, Department for Children and Adolescents, Division for Allergy, Pulmonology and Cystic Fibrosis, Frankfurt, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754473

Introduction Chronic cough in school-aged children is a major consultation reason for pediatric pulmonologists. Whereas often chronic cough resolves spontaneously, some children need further diagnostic work-up including bronchoscopy, gastroscopy, pH-metry, immunological testing and X-ray and / or CT-scans.

Method We looked at all children 6–18 years from 2009–2019 with chronic cough admitted to our center for extended pulmonological work-up. The work-up included at least spirometry and methacholine testing (MCT), skin prick test (SPT) and/or RAST and elective bronchoscopy (complete data set). Gastroscopy and pH-metry, immunological blood work, X-ray and CT-scans were also included in the analysis. Patients with allergic asthma (positive SPT and/or RAST and bronchial hyperreactivity defined as positive MCT, PD20 < 0,3) were excluded.

Results 125 children received a bronchoscopy due to chronic cough, 78 children had a complete data set. Of these, 50 children (64.1%) had no moderate or severe bronchial hyperreactivity (MCT PD20 > 0,3) and no allergic sensitization (non/non group), 17 children (21.8%) had bronchial hyperreactivity without allergic sensitization indicating cough-variant asthma (CVA) and 11 children (14.1%) had allergic sensitization without bronchial hyperreactivity defined as atopic cough (AC). In all groups, gastro-esophageal reflux was the most common diagnosis (non/non 62.7%, CVA 47.1%, AC 54.5%). Bronchoalveolar lavage showed potentially pathogenic bacteria in all groups (32.5% non/non, 30% CVA, 44% AC). No humoral immunodeficiencies were detected. Rare diagnosis included 2 children with vascular malformations, 4 post-infectious bronchiolitis obliterans and 1 chronic foreign body aspiration, all of these had FEV1 valu-

es below 75% predicted. Moreover, 3 children were diagnosed with primary ciliary dyskinesia.

Conclusion The majority of children with chronic cough undergoing extended pulmonological work-up showed no allergic sensitization and no bronchial hyperreactivity. Most common finding was gastro-esophageal reflux, rare diagnosis were found in 12.8% of children, emphasizing the need for a targeted diagnostic approach in the work-up of chronic cough.

Conflict of Interest No

Poster Walk 2: Lungenfunktion, Infektiologie und Tuberkulose

P12 Characterization of pulmonary function impairment in a pediatric sickle cell anemia cohort using electrical impedance tomography

Authors [Rein A¹](#), [Ngo C²](#), [Van den Berg M²](#), [Böll S¹](#), [Lassay L¹](#), [Kontny U¹](#), [Wagner N¹](#), [Leonhardt S²](#), [Tenbrock K¹](#), [Verjans E¹](#)

Institutes **1** RWTH Aachen University Hospital, Pediatrics, Aachen, Germany; **2** Helmholtz Institute for Biomedical Engineering, Medical Information Technology, Aachen, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754474

Introduction Sickle cell disease (SCD) is a common autosomal recessive hemoglobinopathy, being endemic in large parts of Africa, the Middle East, India, and in some areas of Turkey, Greece and Italy.

It is associated with progressive multisystemic organ damage leading to early mortality. One of the most affected organs are the lungs. Changes in lung function are already noticed in childhood. Nevertheless, the pathophysiology of lung involvement and the phenotype of lung function impairment is not fully understood.

Method We conducted a cross-sectional study to better characterize lung function impairment in pediatric German SCD patients. We performed spirometry and body plethysmography in 50 children and young adults with hemoglobin SS, SC, S/β- and S/a-thalassemia and correlated these data with laboratory parameters including parameters of hemolysis and disease activity scores. To identify lung inhomogeneities as sign of obstructive lung disease, we conducted electrical impedance tomography (EIT) and calculated global inhomogeneity indices.

Results Lung function of SCD patients was significantly impaired compared to healthy controls. The predominant phenotype of ventilation disorder was restrictive. Laboratory parameters showed typical features of slight hemolysis, but there was no correlation between blood values and lung function deterioration. Furthermore, individual lung function seems to be independent of disease activity scores including numbers of ATS or acute pain crises.

EIT showed a restrictive lung phenotype in SCD without any lung parenchyma inhomogeneities.

Conclusion Our study confirms that lung function in pediatric patients with SCD is impaired. Using EIT, we could demonstrate that the predominant type of ventilation disorder is restrictive. Furthermore, impairment of lung function in SCD patients seems to be independent of laboratory findings and former medical history.

Conflict of Interest No

P13 Erfolgsrate des Gasauswaschverfahrens nach einer strukturierten Einarbeitung bei pädiatrischen und adulten Patient*innen mit Lungenerkrankungen

Autoren [Liu Y¹](#), [Stahl M^{1,2,3}](#)

Institute **1** Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine and Cystic Fibrosis Center, Berlin, Germany; **2** Berlin Institute of Health at Charité

– Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; **3** German Center for Lung Research (DZL), associated partner site, Berlin, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754475

Einführung Das Gasauswaschverfahren (Multiple-Breath Washout, MBW) gewinnt durch seine einfache Durchführung und hohe Sensitivität immer mehr an Bedeutung bei der Lungenfunktionsdiagnostik. Daher zielt diese Arbeit darauf hin, zu explorieren, wie gut Ungeübte in das Verfahren eingearbeitet werden können und welche Fehlerquellen es gibt.

Methodik Die Daten wurden während einer zweiwöchigen Einarbeitung in die Durchführung des MBW-Verfahrens in der Mukoviszidose-Ambulanz der Charité gesammelt. Dabei wurde die Erfolgsrate der Messungen bei 37 Patient*innen ausgewertet. Außerdem wurde die benötigte Anzahl für Flusskalibrierungen ermittelt. Analog wurden diese Daten nochmals nach einem Monat erhoben. Weiterhin gab es einen kurzen Fragebogen für bereits eingearbeitete Mitarbeiter*innen bzgl. ihrer Einarbeitung und subjektiver Meinung zur Durchführbarkeit des Verfahrens.

Ergebnisse Die Erfolgsrate der MBW-Messungen verbesserte sich von 40,0% in der ersten Woche auf 46,7% in der zweiten Woche und dann nochmals deutlich auf 83,3% nach einem Monat. Die Erfolgsrate war höher bei Patient*innen, die zuvor schon einmal eine MBW-Messung durchgeführt hatten (65,5%), als bei MBW-naiven Patient*innen (50,0%). Auch das Alter spielte eine wichtige Rolle: Patient*innen über 12 Jahre hatten eine höhere Erfolgsrate (76,0%) als jüngere Patient*innen (33,3%). Bei den Flusskalibrierungen verringerte sich die benötigte Anzahl im Zeitverlauf mit zunehmender Erfahrung. Die sechs Befragten benötigten durchschnittlich 6,8 Tage, um sicher eine MBW-Messung eigenständig durchführen zu können.

Zusammenfassung Beim MBW-Verfahren ist, wie auch bei anderen neu erlernten Verfahren, eine strukturierte Einarbeitung und Erfahrung wichtig, um eine hohe Erfolgsrate zu erzielen. Trotz möglicher Fehlerquellen hat das Verfahren großes Potential, aber weitere Studien sind nötig, um die klinische Umsetzung zu ermöglichen.

Interessenkonflikt No

P14 Impaired lung function in preterm-born adolescents of the post-surfactant era

Authors [Salem Y¹](#), [Willers CC¹](#), [Kentgens A-C¹](#), [Jakob J¹](#), [Stranzinger E²](#), [Brabandt B²](#), [Peters A²](#), [Loebelenz LI²](#), [Bauman G³](#), [Latzin P¹](#), [Yammine S¹](#)

Institutes **1** Bern University Hospital, Division of Pediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Pediatrics, Bern, Switzerland;

2 Bern University Hospital, Institute of Diagnostic, Interventional and Pediatric Radiology, Bern, Switzerland; **3** University of Basel Hospital,

Division of Radiological Physics, Department of Radiology, Basel, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754476

Introduction After 1990, perinatal management of preterm-born children has significantly changed. As premature survivors born after 1990 are just reaching adulthood by now, data on long-term respiratory consequences of prematurity in the so-called post-surfactant era is scarce. We aimed to assess differences in lung function and structure in preterm-born adolescents of the post-surfactant era compared to matched term-born controls.

Methods Participants performed spirometry, multiple-breath washout (MBW), and magnetic resonance imaging (MRI). We compared forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC, functional residual capacity (FRC), lung clearance index (LCI), and scoring from structural MRI (range 0-48) between preterm- and term-born adolescents by t-test and Mann-Whitney U test.

Results We included 69 preterm-born adolescents (47 (68%) of them with bronchopulmonary dysplasia) with a mean (SD) gestational age of 29.0 (2.9) weeks and 70 term-born controls. Mean (SD) study age was 17 (1) years, 53% were male. Mean (SD) FEV₁ z-score was significantly lower in preterm-born adolescents: -0.90 (1.10) vs. -0.32 (0.86) in controls (mean difference (95% CI) -0.58 (-0.91; -0.25), P=0.001), as was FEV₁/FVC z-score with -1.04 (1.08) vs.

-0.32 (1.03) (mean difference (95% CI) -0.71 (-1.07 ; -0.36), $P < 0.001$). LCI as a marker of ventilation inhomogeneity was higher in the preterm- compared to the term-born group, but within normal range, while FRC was similar in both groups. Preterm-born adolescents showed mild structural abnormalities in MRI (median score 0 in both groups, range 0-4 vs. 0-1 in controls, $P = 0.002$).

Conclusion While we found lung function impairment in preterm-born adolescents of the post-surfactant era compared to term-born controls, we observed only mild structural abnormalities. Our findings suggest that functional impairment of the preterm lung may be observed even without relevant structural changes.

Conflict of Interest No

P15 Air pollution exposure during pregnancy and lung development during childhood: the LUIS study

Authors Usemann J¹, Mozún R², Kuehni CE², de Hoogh K³, Flückiger B³, Singer F¹, Moeller A¹, Latzin P²

Institutes 1 University Children's Hospital Zurich and Childhood Research Center, Zurich, Switzerland, Department of Respiratory Medicine, Zurich, Switzerland; 2 University of Bern, Switzerland, Institute of Social and Preventive Medicine, Bern, Switzerland; 3 Basel, Switzerland, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754477

Background Adverse effects of high air pollution levels on lung function during childhood are well known. Limited evidence exists on adverse effects of lower exposure levels on childhood lung development.

Objective To investigate the association of low-to moderate air pollution using different time windows with lung function at school-age in a population-based study.

Methods Fine scale spatio-temporal model estimates of particulate matter with a diameter $< 2.5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) and nitrogen dioxide (NO_2) were linked with residential address histories in schoolchildren. We compared air pollution exposures within different time windows (1st, 2nd, 3rd trimester of pregnancy, whole pregnancy, first year of life, preschool age) with forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) and forced vital capacity (FVC) measured cross-sectionally (age range 6-17 years) using linear regression models adjusted for potential confounders.

Results From 2674 children, 2182 had air pollution exposures linked. Prenatal air pollution exposure was associated with reduced lung function at school-age. In children at median age 12 years, per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ during pregnancy, FEV_1 was 54 ml lower (95% CI -84 to -25 ml) and FVC 62 ml lower (95% CI -96 to -28 ml). Associations were stronger in children aged 8 years, and non-significant at 16 years at measurement. $\text{PM}_{2.5}$ exposure after birth was not associated with subsequent lung function. NO_2 during any time window was not associated with lung function.

Conclusion Even modest $\text{PM}_{2.5}$ exposure during the prenatal time may result in reduced lung function during early school-age, but not until adolescence indicating age-specific associations.

Conflict of Interest No

P16 Alterations in ventilation inhomogeneity in school-aged children with wheeze – the LUftibus in the school study (LUIS)

Authors Kentgens A-C^{1,2}, Kurz JM^{1,2}, Mozún R^{3,4}, Pedersen ESL³, Usemann J^{1,4,5}, Kuehni CE¹, Latzin P¹, Moeller A⁴, Singer F^{1,4,6}

Institutes 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Bern, Switzerland; 2 Graduate School for Health Sciences, University of Bern, Bern, Switzerland; 3 Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; 4 University Children's Hospital Zurich and Children's Research Center, University of Zurich, Department of

Respiratory Medicine, Zurich, Switzerland; 5 University Children's Hospital Basel (UKBB), Basel, Switzerland; 6 Medical University of Graz, Division of Paediatric Pulmonology and Allergology, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Graz, Austria

DOI 10.1055/s-0042-1754478

Introduction Wheeze is a common respiratory symptom in children. The association of wheeze and ventilation inhomogeneity, a biomarker of peripheral airway function, is poorly understood in children. We assessed the feasibility of double-tracer gas single-breath washout (DTG-SBW) measurement and the association of wheeze with ventilation inhomogeneity in unselected children of a large pediatric field study.

Methods A mobile lung function-testing unit (motorbus) visited schools in Canton Zurich (Switzerland). We applied questionnaires, tidal SBW using a helium sulfur-hexafluoride ($\text{S}_6\text{-He}$) gas mixture, exhaled nitric oxide (FeNO) and spirometry measurements in unselected school-aged children. Outcomes were success rate of DTG-SBW and differences in DTG-SBW phase III slope ($\text{SIII}_{\text{S}_6\text{-He}}$), FeNO , and FEV_1 between children with wheeze (i.e. at least one wheeze episode in the preceding year) and those without.

Results 1547 out of 1962 (79%) children successfully performed DTG-SBW. From all children with successful DTG-SBW trials 295 children (19%) had wheeze. On the population level, we found small but systematic differences in ventilation inhomogeneity, airway inflammation and airflow between groups. In children with wheeze vs those without, mean (SD) $\text{SIII}_{\text{S}_6\text{-He}}$ was -0.24 (0.40) g/mol/L vs -0.33 (0.37) g/mol/L, $p < 0.001$; median FeNO [IQR] 14.20 [7.20-28.80] vs 10.20 [5.65-17.70] ppb, $p < 0.001$; FEV_1 -0.68 (0.99) vs -0.50 (0.96) z-score, $p < 0.010$. On the individual level, very few children had values beyond the limits of normal.

Conclusion The DTG-SBW is feasible in a pediatric field study setting. Wheeze in children was associated with subtle but systematic alterations in ventilation inhomogeneity, airflow and airway inflammation.

Conflict of Interest No

P17 Comparison of novel and classical volumetric capnography indices in preterms and cystic fibrosis

Authors Kentgens A-C^{1,2}, Fouzas S³, Curdy MS¹, Salem Y^{1,2}, Oestreich M-A^{1,2}, Yammine S¹, Latzin P¹

Institutes 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Bern, Switzerland; 2 Graduate School for Health Sciences, University of Bern, Bern, Switzerland; 3 University Hospital of Patras, Paediatric Respiratory Unit, Patras, Greece

DOI 10.1055/s-0042-1754479

Introduction Volumetric capnography (VCap) is a simple and accessible lung function test to assess diverse obstructive lung disorders. Novel capnographic inhomogeneity indices (CI) performed well in cystic fibrosis (CF) and may thus be sensitive markers of ventilation inhomogeneity. However, CIs have never been assessed in disease groups with different underlying pathophysiology. We aim to compare values and variability of novel CIs and classical VCap indices between infants with CF, preterm and term-born infants.

Methods We analyzed 235 tidal breathing files of 26 CF, 55 preterm (PT) and 97 term-born (TB) infants with a mean post conceptual age \pm SD of 44.7 ± 1.6 weeks. Primary outcomes were novel CIs and classical VCap indices slope III (SIII) and the capnographic index (KPIv). CIs were calculated as the relative (%) differences of carbon dioxide (CO_2) concentration between end-tidal dead space air and the total alveolar air (CI1) and between end-tidal dead space air and the expired alveolar air (CI2). Within-test variability (%) was calculated as coefficient of variation (CV).

Results CIs were highest in CF followed by TB and PT infants (CI1 $21.7 \pm 7.2\%$ in CF, $19.8 \pm 5.5\%$ in TB, $17.9 \pm 4.3\%$ in PT infants; CI2 $29.4 \pm 9.9\%$ in CF; $25.5 \pm 7.1\%$ in TB, $22.9 \pm 6.4\%$ in PT infants). SIII was similar in all groups (SIII $55.9 \pm 17.0\%$ in CF; $55.6 \pm 23.8\%$ in PT and $49.3 \pm 16.0\%$ in TB infants).

KPIV was similar in CF and TB infants, but lower in PT infants (KPIV $20.8 \pm 10.5\%$ in CF, $20.6 \pm 11.1\%$ in TB infants; $16.8 \pm 8.1\%$ in PT infants). Within-test variability was lowest in CII1 (CV CII1 $22.8 \pm 12.2\%$, CII2 $21.7 \pm 8.6\%$ vs SIII $30.2 \pm 10.8\%$; KPIV $35.5 \pm 10.3\%$).

Conclusion Novel CII1 may detect different pathological processes in infant with CF and PT and TB infants with a lower variability than classical VCap indices.

Conflict of Interest No

P18 Simultaneous nitrogen multiple-breath washout and oxygen-enhanced lung MRI

Authors Kentgens A-C^{1,2}, Pusterla O^{3,4}, Bauman G^{3,4}, Santini F^{3,4}, Wyler F¹, Willers CC¹, Bieri O^{3,4}, Latzin P¹, Ramsey K¹

Institutes 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Bern, Switzerland; 2 Graduate School for Health Sciences, University of Bern, Bern, Switzerland; 3 University Hospital Basel, Division of Radiological Physics, Department of Radiology, Basel, Switzerland; 4 University of Basel, Department of Biomedical Engineering, Basel, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754480

Introduction The nitrogen (N₂) multiple breath washout (MBW) test assesses ventilation distribution through breathing 100% oxygen (O₂) to wash out resident N₂ gas from the lungs. Dynamic oxygen-enhanced MRI (OE-MRI) assesses regional ventilation by measuring changes in pulmonary relaxation time (T1) induced by breathing 100% O₂. MBW and OE-MRI could be performed simultaneously to improve our understanding and interpretation of altered MBW outcomes in individuals with lung disease. In this pilot study, we aimed to assess whether MBW can be simultaneously performed with OE-MRI.

Methods We performed simultaneous MBW and OE-MRI in one healthy adult volunteer using a MBW equipment customized to be MR-compatible, while adopting 4-second breath-holding to allow for higher MRI quality than in free breathing. We obtained and compared N₂-washout and O₂-washin concentration curves from MBW and OE-MRI. For OE-MRI, we obtained gas concentrations per voxel, by fitting exponential T1 signal decay and setting the initial/final concentrations to 79%N₂ (21% O₂) / 0%N₂ (100% O₂), according to the MBW principle of O₂ and N₂ exchange. From OE-MRI data, N₂-maps were computed at 100%, 25%, 10%, 5% and 2.5% of the initial N₂ concentration, respectively.

Results MBW could be simultaneously performed with OE-MRI, but this was technically challenging due to equipment related difficulties. The long test duration and equipment interface was not well tolerated by the test subject. N₂ and O₂ concentration curves could be obtained from both MBW and OE MRI and showed general agreement. N₂-washout maps could be created at different N₂-washout end-points, which allowed for regional visualization of N₂-washout.

Conclusion Simultaneous MBW and OE-MRI can be performed using a MBW device customized to be MR-compatible. Additionally, simultaneous measurements may help to understand MBW outcomes, but is technically challenging and requires further development.

Conflict of Interest No

P19 A non-systematic signal-correction error in the commercial EasyOne Pro multiple-breath washout device significantly impacts outcomes in children and adults

Authors Oestreich M-A¹, Wyler F¹, Etter B¹, Ramsey KA¹, Latzin P¹

Institut 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Paediatrics, Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Bern, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754481

Introduction Multiple-breath nitrogen washout is an established and sensitive technique to assess functional residual capacity and ventilation inhomogeneity in the lung. Indirect calculation of nitrogen concentration requires

precise calibration and accurate measurement of gas concentrations. We investigated the accuracy of the carbon dioxide gas concentration used for the indirect calculation of nitrogen concentration in a commercial multiple-breath washout (MBW) device (EasyOne Pro LAB, ndd Medizintechnik AG, Switzerland) as a possible cause of lack of comparability between outcomes of different MBW devices.

Methods A high-precision calibration gas mixture was used to evaluate sensor output and calculated carbon dioxide concentration. We assessed the impact of a corrected CO₂ signal on MBW outcomes in a dataset of healthy children (n = 8) and adults (n = 10) and children with lung disease (n = 8).

Results The EasyOne device uses a respiratory quotient-based adjustment to correct the measured carbon dioxide signal for potential long-term changes in sensor output. In the majority of measurements (89%), this resulted in an overestimation of expired nitrogen concentrations (range -0.7 to 1.7%), and consequently MBW outcomes. Correction of the CO₂ signal reduced the mean (range) cumulative expired volume by 27.1% (-58.1%; 1.0%), functional residual capacity by 11.1% (-21.6%; 1.2%), and lung clearance index by 18.3% (-44.0%; -0.3%). Additionally, within-visit variability was substantially reduced with the corrected signals.

Conclusion Inadequate signal-correction of the measured CO₂ concentration in the EasyOne Pro LAB device leads to a non-systematic error in expired nitrogen concentrations and overestimation of test outcomes. Two-point calibration of the CO₂ sensor may maintain accurate measurement of gas concentrations and overcome this error.

Conflict of Interest Yes.

If you have a conflict, please specify: The authors are in regular contact with ndd Medizintechnik AG (Zurich, Switzerland). We established a non-disclosure agreement to protect the intellectual property of ndd Medizintechnik AG during this investigation. There were no changes to the manuscript by the company. The authors declare no conflict of interest.

P20 Ungewöhnliche RSV Saison während der SARS-CoV-2 Pandemie

Autoren Schwender A¹, Janda A¹, Stamminger T², Groß HJ³, Fabricius D¹, Bode S¹

Institute 1 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Ulm, Germany; 2 Universitätsklinikum Ulm, Institut für Virologie, Ulm, Germany; 3 Universitätsklinikum Ulm, Zentrale Einrichtung Klinische Chemie, Ulm, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754482

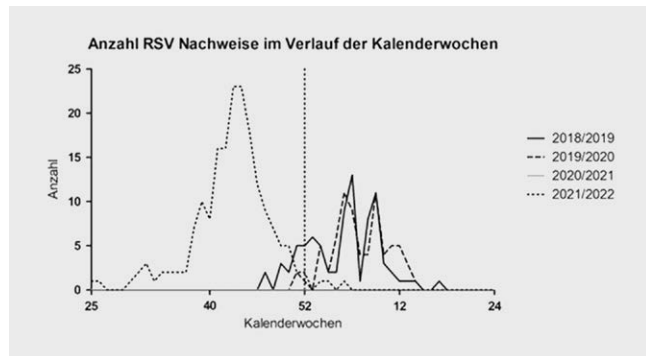
Hintergrund Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist als Auslöser für Bronchiolitis und obstruktive Bronchitis im Säuglings- und Kindesalter bekannt. Typischerweise findet sich eine Häufung der RSV-Erkrankungen im Winterhalbjahr. In der Saison 2020/2021 kam es zu einem deutlichen Rückgang der RSV-Erkrankungen. Diese Arbeit untersucht die Häufigkeit von RSV-Erkrankungen bei an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm stationär behandelten Patient*innen von 2018 bis 2022, Risikofaktoren für einen schwerwiegenden Verlauf sowie mögliche Einflüsse der Abstands- und Hygienemaßnahmen der SARS-CoV-2 Pandemie.

Methoden Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung mit Beginn der Saison 2018/2019 bis zur Saison 2021/2022. Alle an RSV erkrankten, stationär behandelten Patient*innen wurden in die Studie aufgenommen. Risikofaktoren und protektive Faktoren wurden erhoben. Gesetzliche Vorgaben (Maskenpflicht, Lockdown ...) im Rahmen der SARS-CoV-2 Pandemie wurden berücksichtigt.

Ergebnisse In der Saison 2018/2019 sowie in der Saison 2019/2020 zeigte sich ein normaler Beginn ab KW 46 mit n = 83 und n = 73 stationär behandelten Kindern. In der Saison 2020/2021 wurde kein Kind, welches an RSV erkrankt war, stationär an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm behandelt. In der Saison 2021/2022 kam es bereits ab Kalenderwoche 25 nach Beendigung der Lockdownmaßnahmen zu einem frühen Beginn mit Peak der Erkrankungszahlen in KW 43/44 und insgesamt deutlich erhöhten Erkrankungszahlen

(n = 183). Über alle untersuchten Saisons fanden sich keine Unterschiede in zusätzlichem Sauerstoffbedarf, Aufnahme auf Intensivstation oder Notwendigkeit einer Atemunterstützung. Die mittlere Liegedauer verkürzte sich in der Saison 2021/2022 signifikant mit Anwendung einer Ziel SpO₂ von > 90 % statt > 92 % in den Vorjahren.

Diskussion & Schlussfolgerung Abstands- und Hygienemaßnahmen haben einen deutlichen Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit an respiratorischen Viren. Mit deutlich höheren Zahlen scheinen diese Maßnahmen aber die Erkrankung nur aufgeschoben zu haben. Erfreulicherweise ist der Schweregrad der Erkrankung auch nach einer ausgefallenen RSV-Saison gleich.



► **Abb. 1** Anzahl der RSV Nachweise pro Kalenderwoche in den RSV-Saisons 2018/2019 – 2021/2022.

Interessenkonflikt No

P21 Effects of prone positioning on vital signs in infants with acute bronchiolitis: a pilot study

Authors Oeschger A¹, Furrer F², Koch C², Frank B³, Lehnick D⁴, Lurà MP⁵, Regamey N⁵

Institutes 1 ZHAW, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Gesundheit, Winterthur, Switzerland; 2 Kinderspital – Luzerner Kantonsspital, Physiotherapie, Luzern, Switzerland; 3 Kinderspital – Luzerner Kantonsspital, Clinical Trial Unit, Luzern, Switzerland; 4 Universität Luzern, Luzern, Switzerland; 5 Kinderspital – Luzerner Kantonsspital, Luzern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754484

Introduction Acute bronchiolitis affects one third of all infants in the first year of life. Different positioning of infants with bronchiolitis has not been systematically studied, although prone positioning may have positive effects on respiratory parameters. The aim of this study was to analyze the short-term effects of prone positioning on signs of respiratory distress in infants with acute respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis.

Method The interventional pilot study was conducted at the Children's Hospital Lucerne. Infants under 12 months of age hospitalized with mild or moderate RSV bronchiolitis were recruited. Respiratory distress signs were measured at baseline in supine position. After standardized prone positioning, respiratory distress signs were measured at three time points during a one-hour data collection period. The primary outcome parameter was a change in respiratory rate (RR). Secondary outcome parameters were changes in oxygen saturation, heart rate, transcutaneous partial pressure of carbon dioxide (pCO₂), respiratory symptoms assessed by the Modified Tal Score (MTS) and occurrence of cough.

Results 26 infants were included, of which a full data set was available in 18. Prone positioning led to a RR decrease from 44.0 breaths at baseline T0 to 41.5

breaths at the last measurement time point T3 (p = 0.03). It further led to a decrease of one score point in accessory respiratory muscle use of the MTS (p = 0.04). An increase of pCO₂ from 5.0 kPa at T0 to 5.4 kPa at T3 was observed (p = 0.01).

Conclusion Prone position showed short-term improvement in respiratory distress signs (RR and accessory respiratory muscle use). Further research is needed to assess whether this translates into long-term clinical improvement.

Conflict of Interest No

P22 Atemwegssymptome und Lungenfunktion nach Influenza H1N1pdm09 Infektion versus saisonaler Influenza: eine Querschnittstudie bei Kindern

Autoren Pöhlmann M¹, Ankermann T², von Bismarck P¹, Szymczak S³, Krause MF¹

Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Städtisches Krankenhaus Kiel, Kiel, Germany; 3 Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754484

Einleitung Atemwegssymptome und eine Lungenbeteiligung sind bei Kindern nach einer H1N1pdm09-Infektion häufiger als nach anderen saisonalen Influenza-A-Infektionen (IAV) beobachtet worden, jedoch fehlen systematische klinische Daten zu Langzeitfolgen von IAV bei Kindern. Ziel der retrospektiven Studie war es, zu untersuchen, ob sich Unterschiede in Lungenfunktion und Atemwegssymptomen nach saisonaler Influenza versus H1N1pdm09 zeigen.

Methoden In einer vergleichenden Querschnittsuntersuchung wurden Atemwegssymptome (modifizierter ISAAC-Fragebogen), Zeichen allergischer Erkrankungen (klinisch und Analyse des Sensibilisierungsmusters) und Lungenfunktionsparameter (Spirometrie und Bodyplethysmographie) von Kindern mit IAV bzw. IAV H1N1pdm09 erfasst. Von 518 Patienten mit Influenza-Nachweis aus den Saisons vor der H1N1pdm09 Pandemie (2004/05-2008/09, seasonal IAVpre(pandemic)) und den Saisons 2009/10-2013/14 mit (IAV(H1N1pdm09) und IAVpost(pandemic)) nahmen 56 Kinder (28 IAV(H1N1pdm09), 20 IAVpre, 8 IAVpost) an der Untersuchung teil.

Ergebnisse Es fanden sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf allergische Symptome und die allergische Sensibilisierung. Dagegen zeigte sich ein Trend zu häufigeren respiratorischen Symptomen und signifikante Unterschiede in der Lungenfunktion (VC_{in}, PEF) bei Kindern, die mit H1N1pdm09 infiziert waren im Vergleich zu Kindern mit Infektionen mit saisonalen IAV vor und nach der H1N1pdm09 Pandemie. Es fanden sich signifikante Unterschiede in IAVpre und IAV(H1N1pdm09) für VC_{in} und PEF. Die durchschnittliche VC_{in}before war 12.92 % (95 % Konfidenzintervall (KI): 2.69-23.14) und 12.67 % (95 % KI -4.46-29.80) niedriger in IAV(H1N1pdm09) im Vergleich zu IAVpre (p = 0.046) und IAVpost (p = 0.2). Auch der PEF war basal (13.76 % (-1.52-29.04), p = 0.029) und nach Belastung (15.62 % (0.46-30.77), p = 0.005) bei Kindern mit IAV(H1N1pdm09) vs. IAVpre Patienten. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in einer multiplen Regressionsanalyse, in der für das Alter adjustiert wurde.

Fazit In der vorliegenden kleinen Querschnittstudie konnte gezeigt werden, dass sich nach Influenza A H1N1pdm09 IAV versus anderen IAV eine reduzierte Lungenfunktion und ein Trend zu häufigeren Atemwegssymptomen nach IAV zeigte.

Interessenkonflikt No

P23 Klinische Phänotypisierung von Metapneumovirusinfektionen bei hospitalisierten Kindern am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel

Autoren Bünstner A¹, Rockahr S¹, Ankermann T², Klein MO¹, Longardt AC¹
Institute 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Städtisches Krankenhaus Kiel, 24116 Kiel, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754485

Einleitung Das 2001 identifizierte humane Metapneumovirus (hMPV) gehört zur Familie der Paramyxoviren, Subfamilie der Pneumoviren. Die Übertragung erfolgt zwischen Menschen als Tröpfcheninfektion. Klinisch zeigt sich bei Kindern meist eine Rhinitis, Pharyngitis und Laryngitis. Ein Teil der Kinder erkrankt schwer und wird hospitalisiert. Einzelne Kohorten identifizierten als Risikogruppen für einen schweren Verlauf Kinder mit neurologischen und kardialen Grunderkrankungen. In der vorliegenden retrospektiven single center Erhebung sollte das klinische Bild mit hMPV-Infektion hospitalisierter Kinder und potentielle Risikofaktoren für eine Hospitalisierung aufgrund einer hMPV-Infektion erhoben werden.

Methoden Die Datenbank des speziellen infektiologischen Labors der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I des UKSH, Campus Kiel (ehemals PID-ARI.net) wurde im Zeitraum von 2003-2019 nach stationär aufgenommenen Patienten bei denen mittels Multiplex-PCR Nukleinsäuren von hMPV nachgewiesen wurden identifiziert durchsucht. Die identifizierten Datensätze wurden 52 items zu klinischem Bild, Verlauf, Therapie, Koinfektionen, Komorbidität und Risikofaktoren erhoben.

Ergebnisse Primär wurde 251 Patienten < 18 Jahren mit hMPV identifiziert. Nach Ausschluss von 45 Patienten (23 ambulanz, 11 fehlende Daten, 1 Todesfall wegen Meningokokkensepsis) wurde 216 Datensätze analysiert. Die Kinder waren im Mittel 3,3 Jahre alt (97 Mädchen, 119 Jungen). Bei 65 bestand eine Koinfektion. Die häufigsten Diagnosen waren Pneumonie (n = 67), Bronchitis/Bronchiolitis (n = 57), Laryngotracheitis (n = 20). Eine Gabe von zusätzlichem Sauerstoff war bei 34 Kindern notwendig. Bei 4 Kindern wurde eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig. Ein Pleuraerguss fand sich bei 4 Kindern. Relevante Komorbiditäten waren neuromuskuläre, neoplastische sowie kardi-ale Erkrankungen. Die mittlere Verweildauer betrug 15,9 Tage. Kinder mit neuromuskulären Vorerkrankungen waren im Durchschnitt älter (6,8 Jahre).

Fazit Mit einer hMPV-Infektion stationär in Kiel/Norddeutschland versorgte Kinder sind im Mittel 3,3 Jahre alt und zeigen klinisch überwiegend das Bild von unteren Atemwegsinfektionen und wurden mit einer Verweildauer von 15,9 Tagen stationär behandelt. Kinder mit neuromuskulärer Erkrankung waren bei Hospitalisierung älter.

Interessenkonflikt No

Poster Walk 3: Seltene Erkrankungen (PCD, ChILD und andere)

P24 Otologic features in patients with Primary Ciliary Dyskinesia – an EPIC-PCD study

Authors Goutaki M^{1,2}, Lam YT¹, Alexandru M^{3,4}, Anagiotos A⁵, Armengot M^{6,7}, Boon M⁸, Burgess A⁹, Caversaccio N¹⁰, Crowley S¹¹, Dheyauldeen SAD^{12,13}, Emiralioğlu N¹⁴, Erdem E¹⁵, Gunaydin O¹⁶, Haarman EG¹⁷, Harris A¹⁸, Ismail-Koch H⁹, Kempeneers C¹⁹, Karadag B¹⁵, Kim S³, Latzin P², Lorent N²⁰, Ozcelik U¹⁴, Poirrier A-LM²¹, Rangnau J²², Reula A^{23,24}, Röhm J²⁵, van Gogh C²⁶, Yiallourous P^{27,28}, Papon J-F^{3,4}
Institutes 1 University of Bern, Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), Bern, Switzerland; 2 University of Bern, Paediatric Respiratory Medicine, Children's University Hospital of Bern, Bern, Switzerland;

3 Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale, Paris, France; 4 Le Kremlin-Bicêtre, Faculté de Médecine, Université Paris-Saclay, Paris, France; 5 Nicosia General Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Nicosia, Cyprus; 6 La Fe University and Polytechnic Hospital, Department of Otorhinolaryngology, and Primary Ciliary Dyskinesia Unit, Valencia, Spain; 7 Valencia University, Medical School, Valencia, Spain; 8 University Hospital, Department of Paediatrics, Leuven, Belgium; 9 Southampton NHS Foundation Trust, Primary Ciliary Dyskinesia Centre, Southampton Children's Hospital, Southampton, United Kingdom; 10 University of Bern, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland; 11 Oslo University Hospital, Paediatric Department of Allergy and Lung Diseases, Oslo, Norway; 12 Oslo University Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Oslo, Norway; 13 University of Oslo, Faculty of Medicine, Oslo, Norway; 14 Hacettepe University, School of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, Ankara, Turkey; 15 Marmara University, School of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, Istanbul, Turkey; 16 Hacettepe University, School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Ankara, Turkey; 17 Vrije Universiteit, Department of Pediatric Pulmonology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands; 18 University of Southampton, Primary Ciliary Dyskinesia Centre, NIHR Respiratory Biomedical Research Centre, Southampton, United Kingdom; 19 University Hospital Liège, Division of Respiratory, Department of Pediatrics, Liège, Belgium; 20 University Hospital, Department of Respiratory Diseases, Leuven, Belgium; 21 University Hospital Liège, Department of Otorhinolaryngology, Liège, Belgium; 22 Charité-Universitätsmedizin, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Berlin, Germany; 23 CEU-Cardenal Herrera University, Biomedical Sciences Department, Castellón, Spain; 24 IIS La Fe, Valencia, Molecular, Cellular and Genomic Biomedicine Group, Valencia, Spain; 25 Charité-Universitätsmedizin, Department of Pediatric Pulmonology, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany; 26 Amsterdam University Medical Center, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Amsterdam, Netherlands; 27 University of Cyprus, Medical School, Nicosia, Cyprus; 28 Hospital 'Archbishop Makarios III', Pediatric Pulmonology Unit, Nicosia, Cyprus
DOI 10.1055/s-0042-1754486

Introduction Ear problems are common in primary ciliary dyskinesia (PCD), but little is known on their spectrum and severity. We aimed to characterize otologic disease in PCD patients using data from the ENT Prospective International Cohort of PCD patients (EPIC-PCD), a multicentre prospective observational clinical cohort.

Method We prospectively included patients with a routine ENT examination and a completed FOLLOW-PCD symptoms questionnaire at the same visit. We compared reported symptoms and clinical findings between children and adults.

Results We included 208 patients (108 males) with median age 16 years (range 0-63). 114 (55%) reported ear pain, 61 (29%) ear discharge and 105 (50%) hearing problems. Reported symptoms did not differ by age. On examination 20/179 (11%) patients had tympanic perforation, 28/174 (16%) retracted membrane and 52/175 (30%) otitis media with effusion (OME). Tympanic sclerosis was found in 41/165 (25%) patients and 18 patients had grommets. OME was more common in children and sclerosis in adults.

68 out of 101 patients had an abnormal tympanogram. Audiometry was performed in 131 patients, showing hearing loss in 63 (48%), usually mild and bilateral. 2 adults had severe hearing loss. Reported hearing problems and audiometry results were discordant in 22 patients; 15 reported normal hearing with abnormal audiogram while 7 patients reported hearing problems with a normal audiogram.

Conclusion This is the largest study describing otologic disease in PCD. Ear problems were common in patients of all ages although hearing loss was not

perceived by some patients. This emphasizes the need for standardised ENT follow-up for all PCD patients.

Funding SNF PZ00P3_185923

Conflict of Interest No

P25 Affektion der Nasennebenhöhlen im Rahmen der Primären Ciliären Dyskinesie – Eine unterschätzte Entität?

Autoren Schramm A¹, Raidt J¹, Beule AG², Omran H¹

Institute 1 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie, Münster, Germany; 2 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Münster, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754487

Einleitung Die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der die Funktion motiler Zilien und damit die mucociliäre Reinigung der Atemwege eingeschränkt ist. Neben rezidivierenden Infekten der oberen und unteren Atemwege ist die chronische Rhinosinusitis eines der charakteristischen Symptome.

Methoden Im Rahmen unseres PCD-Registers haben wir prospektiv den Einfluss der chronischen Rhinosinusitis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Individuen mit einer genetisch gesicherten PCD analysiert. Hierzu beantworteten die Individuen einen Fragebogen (German-adapted version of the 20-item Sinonasal Outcome Test, kurz SNOT-20-GAV) im Rahmen von Ambulanzvorstellungen. Mit dem Lund-Mackay-Score (LMS) wurde die radiologische Schwere anhand vorhandener Schnittbildgebungen (CT und MRT) ermittelt. Klinische Informationen wurden dem Register und der elektronischen Patientenakte entnommen.

Ergebnisse Fast das gesamte PCD-Kollektiv (93 %, 155/166) leidet an einer chronischen Rhinosinusitis. Mindestens ein Drittel der Individuen wurde bereits ein- oder mehrfach an den Nasennebenhöhlen operiert. Die Lebensqualität war deutlich reduziert (SNOT-20-GAV 36,1 ± 16,7 Punkte). In der radiologischen Schnittbildgebung konnte eine mittleres bis schweres Ausmaß der Verschattungen der Nasennebenhöhlen gezeigt werden (LMS 10,2 ± 4,4). Die Aplasie des sinus frontalis (39 %) und sinus sphenoidalis (11 %) war ein häufiger Nebenfund.

Schlussfolgerungen Die hohe Krankheitslast und der starke Einfluss der chronischen Nasennebenhöhlenentzündung auf die Lebensqualität von PCD-Individuen unterstreicht die Relevanz einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit von (Kinder-)Pneumologie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Für die Therapie der Rhinosinusitis bei Individuen mit PCD gibt es bislang nur wenig Evidenz. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Interessenkonflikt No

P26 Incidence and severity of SARS-CoV-2 infections in people with primary ciliary dyskinesia

Authors Pedersen ESL¹, Schreck LD¹, Goutaki M¹, Copeland F², Bellu S³, Lucas JS⁴, Kuehni CE¹

Institutes 1 University of Bern, Institute of Social and Preventive Medicine, Bern, Switzerland; 2 PCD Support UK, London, United Kingdom; 3 Associazione Italiana Discinesia Ciliare Primaria Sindrome di Kartagener Onlus, Bari, Italy; 4 University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Primary Ciliary Dyskinesia Centre, Southampton, United Kingdom
DOI 10.1055/s-0042-1754488

Introduction After two years of COVID-19 pandemic, there is still little data on incidence and severity of SARS-CoV-2 infections in people with primary ciliary dyskinesia (PCD). We aimed to study incidence of SARS-CoV-2, severity of disease, vaccination status, and social contact behaviour in people with PCD and study factors associated with risk of infection and risk of severe disease.

Method COVID-PCD is an international participatory cohort study which started recruitment on 30.05.2020. Participants completed weekly online questionnaires on SARS-CoV-2 infections and symptoms. We studied severity of in-

fections reported at baseline or during follow-up while we calculated incidence rates including only infections reported during follow-up. We studied factors associated with risk of infection using Poisson regression.

Results By 10.05.2022, 728 people with PCD participated (40 % male, median age 27 years; range 0-85). 90 % of persons above 14 years were vaccinated against COVID-19 and most (93 %) wore facemasks in public. In total, 87 (11.7 %) reported a SARS-CoV-2 infection. We had follow-up data from 664 persons (90 %) and during 716 person-years (median 61 weeks per person), 62 incident SARS-CoV-2 infections were reported (incidence rate 8.7 per 100 person years; 95 %CI 6.8-11). Risk of infection was lower in adults compared to children (IRR: 0.39, 95 %CI 0.20-0.77), higher in the United Kingdom compared to other countries (IRR: 1.85, 95 %CI 1.08-3.19), and higher between Sep 2021 – May 2022 compared to Mar-Nov 2020 (IRR: 1.20, 95 %CI 1.05-1.38). Severity of disease was mainly mild; 12 (14 %) were asymptomatic, 75 (86 %) had symptoms among whom 4 were hospitalized (none in the ICU, nobody died). Severity was not associated with age, sex, co-morbidity, or vaccination.

Conclusion SARS-CoV-2 incidence rates remained low and severity mainly mild in people with PCD, probably reflecting high vaccination rate and personal protective behaviour.

Funding SNSF 320030B_192804, SLA 2021-08_Pedersen

Conflict of Interest No

P27 Research priorities in primary ciliary dyskinesia – patients' perspective

Authors Lam YT¹, Behan L², Dexter K³, Dixon L³, Kuehni C^{1,4}, Goutaki M^{1,4}

Institutes 1 Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; 2 School of Clinical and Experimental Medicine, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom; 3 PCD support UK, London, United Kingdom; 4 Paediatric Respiratory Medicine, Children's University Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754490

Introduction Patients can provide important perspectives for health research that may differ from those of health care professionals. This is particularly important for a rare disease with many knowledge gaps like primary ciliary dyskinesia (PCD). We aimed to identify research priorities in PCD from the patients' perspective in a mixed-methods study.

Method We conducted, transcribed and coded in-depth semi-structured interviews with adults and teens with PCD or parents of children with PCD. Invited participants included purposefully selected patients from the Swiss PCD registry and volunteers from PCD support UK. We thematically analysed all interview data from 9 adults, 9 parents and 4 teens.

Results The main theme we identified as priority for PCD research was evaluation and development of PCD-specific treatments that would either restore or repair cilia function, or treat upper and lower respiratory symptoms, and improve lung function but also evaluation of currently prescribed treatments e.g. respiratory physiotherapy and inhalations, in clinical trials. Research on areas besides the lungs was highlighted including research on ENT symptoms, particularly hearing problems, fertility, mental health, and treatment burden. Other themes covered were improving PCD diagnosis, understanding of disease progression and disease severity, and the impacts of environmental or lifestyle changes on symptoms.

Next steps These results will be used to develop an online survey that will be translated in multiple languages and circulated worldwide in collaboration with the BEAT-PCD network, the European Lung Foundation, and PCD patient advocacy groups. Final study results will help PCD researchers to establish research priorities, addressing patients' wishes and needs.

Funding SNF PZ00P3_185923, Foundation Johanna Dürmüller-Bol

Conflict of Interest No

P28 Verbesserung der diagnostischen Algorithmen bei Primärer Ciliärer Dyskinesie mit normaler Ultrastruktur

Autoren Raidt J¹, Krenz H², Tebbe J¹, Große-Onnebrink J¹, Olbrich H¹, Loges NT¹, Biebach L¹, Schmalstieg C¹, Keßler C¹, Wallmeier J¹, Dworniczak B¹, Pennekamp P¹, Dugas M³, Werner C⁴, Omran H¹

Institute 1 Universitätsklinik Münster, Allgemeine Pädiatrie, Münster, Germany; 2 Universitätsklinik Münster, Institut für Medizinische Informatik, Münster, Germany; 3 Universitätsklinik Heidelberg, Institut für Medizinische Informatik, Heidelberg, Germany; 4 Helios Kliniken Schwerin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Pneumologie, Schwerin, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754491

Einführung Die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist eine heterogene Multisystemerkrankung, bei welcher es durch eine Dysfunktion motiler Zilien u.a. zu einer destruktiven Lungenerkrankung kommt. Der diagnostische Algorithmus der American Thoracic (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) beinhaltet die Messung von nasalem Stickstoffmonoxid (nNO), die Transmissions-elektronenmikroskopie, die Evaluation des Zilienschlages und die genetische Analyse, um eine PCD zu diagnostizieren.

Methoden Die Studienkohorte wurde anhand der diagnostischen Richtlinien der ERS untersucht. Die PCD-Individuen wurden nach Defekten unterteilt, die zu einer normalen oder abnormalen ziliären Ultrastruktur führen. In den Subgruppen wurden nNO-Produktionsraten, Zilienschlagfrequenzen und Lateralitätsdefekte untersucht.

Ergebnisse Die Studienkohorte umfasst 180 Individuen mit PCD (160 mit genetischer Diagnose) und 105 Kontrollindividuen. Der optimale diagnostische Cutoff für die nNO-Produktionsrate für die gesamte PCD-Kohorte lag bei 69,8 nl/min (Sensitivität 92 %, Spezifität 89 %), während er für die Untergruppe der PCD mit normaler Ultrastruktur 107,8 nl/min betrug (Sensitivität 89 %, Spezifität 78 %). In dieser Subgruppe fand sich eine höhere Zilienschlagfrequenz aber weniger Lateralitätsdefekte.

Fazit Höhere nNO-Produktionsraten, erhaltene Zilienmotilität und eine geringere Prävalenz von Lateralitätsdefekten erschweren die Diagnose einer PCD mit normaler Ultrastruktur. In bestimmten Fällen führt nur eine genetische Analyse zur PCD-Diagnose. Der forcierte Einsatz von genetischer Diagnostik und die Anpassung des Cutoffs für die nNO-Produktionsrate auf 107,8 nl/min könnten die Diagnose einer PCD mit normaler Ultrastruktur fördern.

Danksagung Wir danken den Patienten und Familien sowie der Selbsthilfegruppe „Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie e.V.“ für die kontinuierliche Unterstützung. Dieses Projekt wurde von der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ (DFG) (CRU326 (RA3522/1-1; OM6/11); OM6/7, OM6/8, OM6/10, OM6/14) und dem „Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung“ (IZKF) Münster (Om2/009/12; Om2/015/16) sowie vom Registry Warehouse (Horizon2020 GA 777295) unterstützt. Das Universitätsklinikum Münster ist Health Care Provider im Netzwerk ERN LUNG.

Interessenkonflikt No

P29 Diagnostic value of multiple-breath washout in patients with chronic productive cough

Autoren Ziegahn N¹, Pioch CO¹, Stahl M^{1,2,3}, Mall MA^{1,2,3}, Röhmel J¹

Institutes 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany; 2 Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 3 German Center for Lung Research (DZL), Associated Partner Site, Berlin, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754492

Introduction Patients with chronic productive cough (CPC) are often referred to tertiary centers to differentiate common causes such as asthma or protracted bacterial bronchitis from rare causes like cystic fibrosis (CF) or primary ci-

liary dyskinesia (PCD). The aim of this study was to examine the additional diagnostic value of the lung clearance index (LCI) derived by multiple-breath washout (MBW) as a sensitive measure of lung ventilation homogeneity in comparison with spirometry for differentiation of diseases causing CPC.

Methods In addition to our standard diagnostic algorithm including clinical assessment, sweat chloride test, nasal nitric oxide measurement and spirometry we performed nitrogen MBW in 98 patients (age range 2 to 79 years, mean age 21.7 ± 18.0 years) with CPC (COPD excluded). For validation we performed this extended algorithm in patients with CF (n = 14), PCD (n = 37) and asthma (n = 10) as well as healthy controls (HC) (n = 70).

Results Patients with CPC have a higher LCI as HC (8.32 vs. 6.78, p < 0.001). However, the LCI is able to distinguish between patients with CPC of other causes and patients with PCD or CF (ROC-analysis: AUC 0.70 or 0.66, threshold of LCI 7.05 or 7.02, sensitivity 91.9 % or 85.7 %, specificity 55.2 % or 55.2 %, respectively), whereas spirometry is not able to differ these groups (AUC: 0.47 or 0.48, threshold of FEV1 82.2 % or 84.8 %, sensitivity 50.0 % or 62.5 %, specificity 58.3 % or 53.3 %, respectively).

Conclusions Due to the high sensitivity of LCI in contrast to FEV1 to distinguish the inherited muco-obstructive diseases CF and PCD from CPC of other genesis, we recommend including the LCI into the diagnostic algorithms for CPC.

Conflict of Interest No

P30 Low nitric oxide in Primary Ciliary Dyskinesia due to impaired NOS activity – data driven hypothesis

Autoren Schlegtendal A¹, Eggenkemper L¹, Brinkmann F¹, Lücke T², Maier C¹, Tsikas D³, Koerner-Rettberg C⁴

Institutes 1 University Children's Hospital Bochum, Ruhr-University Bochum, Katholisches Klinikum Bochum, Department of Paediatric Pneumology, Bochum, Germany; 2 University Children's Hospital Bochum, Ruhr-University Bochum, Katholisches Klinikum Bochum, Department of Neuropediatrics, Bochum, Germany; 3 Hannover Medical School, Institute of Toxicology, Core Unit Proteomics, Hannover, Germany; 4 Children's Hospital Marienhospital Wesel, Department of Pediatric Pneumology, Wesel, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754493

Introduction Low nasal nitric oxide (NO) is a typical feature in Cystic Fibrosis (CF) and even more in Primary Ciliary Dyskinesia (PCD), where it is part of the PCD diagnostic algorithm. However, the mechanism is not yet clear. Our objective was to compare the L-arginine/NO pathway between patients with PCD (pwPCD) and CF (pwCF) and healthy controls (HC) in order to better understand NO dysregulation in PCD.

Methods In 24 pwPCD, age-matched 25 pwCF and 14 HC concentrations of arginine (Arg), arginase downstream metabolites, asymmetric dimethylarginine (ADMA), homoarginine (hArg) and NO metabolites (nitrate, nitrite) were measured in sputum, plasma and urine by gas chromatography-mass spectrometry or high-performance liquid chromatography.

Results In both lung diseases, sputum concentrations of Arg (PCD 28.78 vs. CF 36.54 vs. HC 11.59 µM/mg, p < 0.001), ADMA (PCD 0.13 vs. CF 0.18 vs. HC 0.01 µM/mg, p < 0.001), hArg, proline and the ornithine/citrulline ratio (indirectly indicating arginase/NO synthase activity ratio) were elevated in comparison to HC. However, nitrite and nitrate were decreased in PCD vs HC (nitrite 5.74 vs. 9.68 µM/mg, p < 0.001; nitrate 18.14 vs. 36.51 µM/mg, p < 0.001), but increased in CF (nitrite 16.64 µM/mg, nitrate 63.31 µM/mg), indicating a PCD disease-specific effect. Concentrations in urine and plasma didn't differ between the groups.

Conclusion Our data suggest increased sputum arginase activity and ADMA in both lung diseases of neutrophilic inflammation. In contrast, reduced NO metabolites in sputum only in pwPCD indicate an impaired NO synthesis in PCD.

Conflict of Interest No

P31 Longitudinal variation of nasal nitric oxide in patients with Primary Ciliary Dyskinesia and healthy controls

Authors Pioch CO¹, Ziegahn N¹, Mall MA^{1,2,3}, Röhm J¹

Institutes 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany; 2 Deutsches Zentrum für Lungenforschung, assoziierter Partner, Berlin, Germany; 3 Berlin Institute of Health, Berlin, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754494

Introduction Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) is a rare genetic disorder affecting several organs due to malfunctioning of motile cilia. Nasal nitric oxide (nNO) is significantly decreased in PCD and is part of the diagnostic process. However, the longitudinal variation of nNO levels remains unknown. The aim of our study was to investigate the longitudinal variation of nNO levels in patients with PCD and healthy controls.

Methods NNO was measured using the Ecomedics device Analyzer CLD 88sp. 20 patients with PCD and 20 healthy controls (0-64 years) with at least four nNO measurements in one year were included. The measurements were comprised of three breathing manoeuvres – tidal breathing (TB), breath hold (BH) and exhalation against resistance (ER). Data were analysed regarding the coefficient of variation between the measurements and differences between the two groups.

Results For patients with PCD TB, BH and ER measurement had an average variation of 32.16% (standard deviation (SD): 11.97); 29.45% (SD: 15.04) and 29.88% (SD: 14.82) respectively. Healthy controls had an average variation in TB, BH and ER measurement of 22.59% (SD: 11.97); 18.7% (SD: 11.2) and 19.47% (SD: 9.73) respectively. The difference of the variation between both groups was significant for TB ($p = 0.015$), BH ($p = 0.043$) and ER ($p = 0.023$) measurements.

Conclusion Our data show that intraindividual nNO values were more variable over the course of one year in PCD patients than in healthy controls. This data supports further investigation of nasal NO as a possible non-invasive quantitative biomarker of disease activity and response to therapy for patients with PCD.

Conflict of Interest No

P32 Vision to cure lung disease in STAT3-Hyper IgE syndrome

Authors Hagl B¹, Häfner V^{1,2}, Effner R¹, Birk C^{3,4}, Eberherr AC¹, Kastlmeier MT², Wolf C¹, Lechner A¹, Kröner C⁵, Schopper G⁶, Giesert F⁷, Neumann J⁸, Chaker A⁹, Grübl A⁶, Zissler U⁴, Voss C², Stöger T², Renner ED³

Institutes 1 TUM School of Medicine & Helmholtz Zentrum Munich, Translational Immunology in Environmental Medicine, Munich, Germany; 2 Helmholtz Zentrum Munich & German Center for Lung Research (DZL), Institute of Lung Health and Immunity, Munich, Germany; 3 TUM School of Medicine, Translational Immunology in Environmental Medicine & Children's Hospital, Munich, Germany; 4 TUM School of Medicine & German Center for Lung Research (DZL), Center of Allergy & Environment (ZAUM), Munich, Germany; 5 Ludwig Maximilian University & German Center for Lung Research (DZL), Department of Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, Munich, Germany; 6 TUM School of Medicine, Department of Pediatrics, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany; 7 TUM & Helmholtz Zentrum Munich, Institute of Developmental Genetics, Munich, Germany; 8 School of Medicine, Ludwig Maximilian University, Department of Pathology, Munich, Germany; 9 TUM School of Medicine & German Center for Lung Research (DZL), Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Munich, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754495

Introduction Chronic destructive lung disease presenting with pneumatoceles, scare tissue, and abscess formation is a common finding in STAT3-Hyper IgE syndrome (STAT3-HIES), which is an inborn error of immunity caused by heterozygous mutations in the gene STAT3. No curative treatment is yet available. Here, we report first steps towards our vision to cure lung disease in STAT3-HIES.

Methods To develop applications to cure STAT3-associated lung disease, we follow the clinical course, assess lung pathology and immunological responses in STAT3-HIES patients, develop STAT3-specific lung organoids, fibroblast infection models and lung injury mouse models, and use CRISPR-Cas9-guided adenine base editing technology to repair STAT3 function.

Results With age, several of our STAT3-HIES patients developed an increasing restrictive and obstructive lung disease, particularly affecting the peripheral airways. The application of immunoglobulin substitution therapy together with an adapted symptomatic treatment regimen of cystic fibrosis slowed down the progression of lung disease. Investigations of two patients identified reduced numbers of alveolar type II pneumocytes in STAT3-HIES patients compared to controls post mortem (Kröner et al. Allergy 2019). Within our mouse model, there was an increased release of TNFalpha into the airspace and reduced pro-surfactant protein C (pro-SpC) positive cells in mutStat3 compared to wt mice after LPS challenge, indicating decreased epithelial repair. Similarly, our fibroblast infection model showed an dysbalance of extracellular matrix modulation, while correlating lung function exacerbations assays are on their way. With our successful functional repair of the hotspot STAT3 mutation p.R382W (Eberherr et al. CRISPR J 2021) in patient-derived fibroblasts and induced pluripotent stem cells we are advancing to establish in vivo delivery methods.

Conclusion In a translational approach we are addressing lung pathology, immune responses, and treatment options to develop a causative treatment for chronic lung diseases in STAT3-HIES.

Conflict of Interest No

P33 Mutationen in CFAP74 als Ursache für Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) mit normaler nasaler NO-Produktionsrate und normaler ciliärer Ultrastruktur

Autoren Biebach L¹, Cindric S¹, Koenig J¹, Aprea I¹, Dougherty G¹, Raidt J¹, Bracht D¹, Ruppel R², Schreiber J³, Hiej R¹, Olbrich H¹, Omran H¹

Institute 1 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie, Münster, Germany; 2 Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, Germany; 3 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinik für Pneumologie, Magdeburg, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754496

Einleitung Die PCD ist eine seltene genetische Erkrankung deren respiratorischer Phänotyp langfristig durch eine destruktive, bronchiektasenbildende Lungenerkrankung charakterisiert ist. Mutationen in CFAP74 (Cilia and Flagella Associated Protein 74) wurden kürzlich als Ursache für MMAF (multiple morphological abnormalities of sperm flagella) bei zwei unfruchtbaren Männern veröffentlicht. Respiratorische Zilien wurden nicht untersucht, so dass CFAP74, welches ein central pair (CP)-assoziiertes Protein kodiert, als PCD-Ursache bislang nicht etabliert wurde.

Methoden Patienten mit PCD-Verdacht wurden per genetischer Panel Diagnostik auf das Vorliegen von CFAP74-Mutationen untersucht und gefundene Mutationen mittels Sanger-Sequenzierung bestätigt. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung erfolgten nasale NO-Messung, Hochfrequenz-Video-mikroskopie-Analyse (HVMA), Immunfluoreszenz (IF) und Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) als PCD-Diagnostik. Die mukoziliäre Clearance wurde anhand von particle tracking auf ALI-Kulturen untersucht. Western Blot Analysen erfolgten zur Untersuchung der Proteinexpression.

Ergebnisse Wir berichten über drei Betroffene aus zwei Familien mit biallelischen compound heterozygoten Loss-of-Function-Mutationen in CFAP74. Alle Patienten litten an rezidivierenden Atemwegsinfektionen. Interessanterweise waren sowohl die nasalen NO-Produktionsraten, als auch die Ultrastruktur in der TEM normal. Die HVMA wiederum identifizierte milde Anomalien des Zilienschlags. Die mukoziliäre Clearance war beeinträchtigt. Western-Blot-Analysen bewiesen die fehlende Expression von CFAP74.

Schlussfolgerungen Mutationen in CFAP74 können PCD mit normaler NO-Produktionsrate, normaler Ultrastruktur und subtilem Zilienschlagdefekt verursachen. Um diese Patienten im diagnostischen Prozess dennoch identifizieren zu können, ist eine genetische Testung entscheidend. Wir empfehlen bei allen Patienten mit PCD-Verdacht eine genetische Untersuchung, die auch CFAP74 beinhaltet.

Interessenkonflikt No

P34 Das krankheits-spezifische „Clinical Trial Network“ für Primäre Ciliäre Dysinesie (PCD-CTN)

Autoren Raidt J¹, Maitre B², Pennekamp P¹, Omran H¹, Nielsen KG³

Institute 1 Universitätsklinik Münster, Allgemeine Pädiatrie, Münster, Germany; 2 Hôpital Henri Mondor et Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Pneumologie, Créteil, France; 3 Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Danish Primary Ciliary Dyskinesia Centre, Paediatric Pulmonary Service, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Copenhagen, Denmark
DOI 10.1055/s-0042-1754497

Einführung Die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist eine seltene genetische Erkrankung, bei welcher es durch eine gestörte mukoziliäre Reinigung der Atemwege zu einer destruktiven Lungenerkrankung kommt. Im Gegensatz zu anderen seltenen Lungenerkrankungen wie der Mukoviszidose (CF) gibt es nur wenige klinische Studien und begrenzte evidenzbasierte Therapieoptionen. Die Behandlung ist aufgrund der heterogenen klinischen Manifestationen erschwert. Sie basiert hauptsächlich auf Expertenmeinungen und ist häufig an Therapien anderer Erkrankungen angelehnt.

Methoden Um die klinische und translationale Forschung und die Entwicklung neuer Behandlungen zu verbessern, wurde 2020 das „Clinical Trial Network“ für PCD (PCD-CTN) im Rahmen des Europäischen Referenznetzwerks (ERN)-LUNG PCD Core gegründet. Bewerbungen von europäischen PCD-Zentren wurden hinsichtlich bestimmter Aufnahmekriterien geprüft, wie z.B. die Anzahl der Patienten (n > 30: Erwachsene, Kinder oder beides), Mitgliedschaft im ERN-LUNG PCD Core, Möglichkeiten der medizinischen Versorgung, Erfahrung in der klinischen Forschung zu PCD und/oder CF sowie Ressourcen für die Durchführung klinischer Studien, „good clinical practice“ (GCP)-Zertifizierung und institutionelle Unterstützung.

Ergebnisse 18 Standorte in 12 europäischen Ländern mit > 1100 erwachsenen und > 1100 pädiatrischen PCD-Patienten wurden positiv evaluiert. Das PCD-CTN wird von einem Koordinationszentrum geleitet. Darüber hinaus wurde ein Steering und ein Executive Komitee, sowie Komitees für Datensicherheit, für die Bewertung von Studienprotokollen, für Schulungen und Standardisierung etabliert. Das PCD-CTN arbeitet eng mit Patientenorganisationen und auch mit der Industrie zusammen. Alle Zentren haben sich auf einen „Code of Conduct“ geeinigt.

Fazit Wie bereits erfolgreich bei anderen CTNs gezeigt werden konnte, strebt auch das neu gegründete PCD-CTN danach, die evidenzbasierte Behandlung von PCD zu verbessern und den Betroffenen neue, wenn möglich personalisierte Behandlungsansätze anzubieten.

Danksagung Wir danken den betroffenen PCD-Patienten und Familien für ihre stetige Unterstützung, insbesondere den nationalen Selbsthilfegruppen. Diese Arbeit wurde u.a. unterstützt von der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (u.a. CRU326 (OM6/11; RA3522/1-1)), der Dänischen „Children’s Lung Foundation“ (Børnelungefonden) und dem Französischen RadICONetwork.

Interessenkonflikt No

P35 Comparison of the Lung Clearance Index in preschool children with Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis

Authors Röhmel J¹, Dörfler F¹, Koerner-Rettberg C^{2,3}, Brinkmann F², Schlegtendal A², Wetzke M^{4,5}, Rudolf I^{4,5}, Helms S⁶, Große-Onnebrink J⁶, Yu Y^{7,8}, Nuesslein T⁹, Wojsyk-Banaszak I¹⁰, Becker S¹¹, Eickmeier O¹², Sommerburg O^{7,8}, Omran H⁶, Stahl M^{1,13,14,8,7}, Mall M^{15,13,14}

Institutes 1 Charité- Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; 2 University Children's Hospital of Ruhr University Bochum, Department of Pediatric Pulmonology, Bochum, Germany; 3 Marienhospital Wesel, Department of General Pediatrics, Wesel, Germany; 4 Hannover Medical School, Hannover, Germany, Department of Pediatric Pulmonology, Allergology and Neonatology, Hannover, Germany; 5 Biomedical Research in End-Stage and Obstructive Lung Disease Hannover, German Center for Lung Research (DZL), Hannover Medical University Hannover, Hannover, Germany; 6 University Children's Hospital Muenster, Department of General Pediatrics, Münster, Germany; 7 University of Heidelberg, Division of Pediatric Pulmonology and Allergy and Cystic Fibrosis Center, Department of Pediatrics, Heidelberg, Germany; 8 University of Heidelberg, Translational Lung Research Center (TLRC) Heidelberg, German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany; 9 Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Department of General Pediatrics, Koblenz, Germany; 10 Poznań University of Medical Sciences, Poland, Department of Pulmonology, Pediatric Allergy and Clinical Immunology, Poznań, Poland; 11 Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Darmstadt, Germany; 12 Goethe University, Division of Allergology, Department of Pediatrics, Pulmonology and Cystic Fibrosis Center, Frankfurt, Germany; 13 Berlin Institute of Health (BIH) at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 14 German Center for Lung Research (DZL), associated partner site, Berlin, Germany; 15 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754498

Introduction Previous studies have shown that the lung clearance index (LCI) determined by multiple-breath washout (MBW) is sensitive to detect early lung disease in preschool children with cystic fibrosis (CF). In preschool children with primary ciliary dyskinesia (PCD), data on the onset and severity of lung disease and on the sensitivity of the LCI as a noninvasive quantitative outcome measure remain limited. The study question was, if MBW is feasible and sensitive to detect ventilation inhomogeneity in preschool children with PCD?

Methods This was a prospective cross-sectional multicenter study and included preschoolers with PCD and preschoolers with CF and healthy controls. LCI was determined using nitrogen MBW and compared between the three groups.

Results LCI was determined in 27 children with PCD, 34 children with CF and 30 healthy controls (mean age, 4.8 years; range, 2.2 – 6.9 years). The LCI in preschool children with PCD was increased (median, 9.1; CI 95 %, 8.6-10.3) compared to healthy controls (median, 7.0; CI 95 %, 6.7-7.1), (P < 0.0001), but did not differ from preschool children with CF (median, 8.6; CI 95 %, 8.4-9.7), (P = 0.71). The feasibility in the PCD group was 93.1 % and was similar to that in the CF group (91.9 %) and in healthy controls (85.7 %), (P = 0.55).

Conclusion This study demonstrates early onset of lung disease in preschool children with PCD and indicates that lung disease severity in PCD may be similar to that in CF during preschool years. These data support a need for early diagnostic monitoring and therapy and suggest the LCI as a noninvasive diagnostic tool and as a potential endpoint in clinical trials testing early interventions in children with PCD.

Conflict of Interest No

P36 Fettsäureprofil und bronchiale Entzündung bei Patienten mit Bronchiolitis obliterans

Autoren Jerkic SP¹, Bächle L¹, Trischler J¹, Schubert R¹, Zielen S¹

Institut 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt am Main, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754499

Einleitung Bronchiolitis obliterans (BO) ist eine seltene, chronische Lungenerkrankung, die zu einer Obliteration der kleinen Atemwege führt. BO entsteht durch einen Insult z.B. postinfektiös oder nach einer Stammzelltransplantation und führt zu einer persistierenden, neutrophilen Inflammation mit epithelialer Schädigung in den kleinen Atemwegen. Durch die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren, Interleukine als auch bestimmte Fettsäurederivate, entsteht ein pro-inflammatorisches Umfeld, welches die vollständige Resolution der Inflammation verhindert.

Methode Es wurden 25 Patienten mit BO im Alter von 7-39 Jahren (Median: 13 Jahre) und 12 Kontrollen im Alter von 22-31 Jahren (Median: 24 Jahre) eingeschlossen. Alle Probanden erhielten eine Spirometrie, eine Bodyplethysmographie sowie eine Lung-Clearance Index (LCI)-Messung. Es erfolgte eine Sputumanalyse mit Zelldifferenzierung und die Messung proinflammatorischer Zytokine. Das Fettsäureprofil wurde mittels kapillärer Gaschromatographie im Serum und Sputum der Probanden bestimmt.

Ergebnis Bei den BO Patienten waren FVC, FEV₁, FEV₁/FVC und MEF 25 signifikant eingeschränkt und RV, RV/TLC sowie LCI signifikant erhöht. Im Sputum fanden sich signifikant erhöhte Neutrophile sowie erhöhte Konzentrationen von IL-6 und IL-8. Das Fettsäureprofil zeigte eine signifikante Erhöhung der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure (AA) und der Omega-3-Fettsäure n-3 Docosahexaensäure (DPA). Sowohl im Sputum als auch im Serum der Patienten war die Ratio von AA zu DHA signifikant erhöht.

Schlussfolgerung Die Verschiebung der Ratio von AA zu DHA mit relativem Überschuss an AA führt zu einem pro-inflammatorischen Umfeld, das die persistierende Inflammation bei BO begünstigt und durch den relativen Mangel an DHA zu einer mangelhaften Resolution dieser Inflammation führt. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den Einfluss der Fettsäuren als Entzündungsmediatoren bei BO zu erfassen und somit weitere therapeutische und protektive Möglichkeiten zu entwickeln.

Interessenkonflikt No

P37 Longitudinaler Verlauf der Lungenfunktion in einer Kohorte von Kindern mit Sichelzellerkrankung und Hydroxyurea Therapie

Autoren Seidl E¹, Wilson D¹, Grasmann H¹

Institut 1 Hospital for Sick Children, Division of Respiratory Medicine, Toronto, Canada

DOI 10.1055/s-0042-1754500

Background Prior to the introduction of hydroxyurea (HU) therapy, the annual decline in pulmonary function in patients with the most common and severe form of sickle cell disease (SCD), HbSS, was comparable to cohorts with cystic fibrosis (2-3% ppFEV₁/year). HU results in improved outcomes including a reduction in acute chest syndrome and pain crises. It is recommended for the treatment of individuals with HbSS for over a decade now but long-term effects on longitudinal lung function decline in large paediatric cohorts are scarce.

Methods Children diagnosed with HbSS on HU treatment or children with the milder HbSC SCD and at least two clinic visits with pulmonary function testing (PFT) at SickKids hospital were eligible for inclusion in this retrospective study. PFTs obtained during chest exacerbations were excluded. Between-group comparisons were carried out using chi-square or two-sample unpaired t-test. The annual decline in PFTs was analysed using unadjusted linear regression.

Results 407 children (259 HbSS and 148 HbSC) with a total of 1,341 visits were included; average observation period 3.5 years. 56% were male, mean age at

inclusion was 11.2 years (SD 3.0), FEV₁ was 76.8 (SD 3.0) and TLC 82.0 (SD 10.6) of percent predicted (pp). No significant differences in baseline characteristics were found between HbSS and HbSC. In males with HbSS, the annual decline in ppFEV₁ was -1.0%/year (p<0.0001) and TLC was -1.2%/year (p<0.0001). No significant decline in FEV₁ or TLC was found in females with HbSS. Children with HbSC also had stable pulmonary function over the observation period.

Conclusions HbSS and male gender are risk factors for a more rapid progression of sickle cell lung disease in children treated with HU. While reasons for the observed sex difference are unclear, our observations should be implemented in prognostic stratification, personalized therapeutic decisions, and the implementation of surveillance programs.

Conflict of Interest No

Poster Walk 4: CF

P38 Measuring CFTR function in respiratory epithelial cell cultures: step to individualize treatments in cystic fibrosis?

Authors Große-Onnebrink J¹, Omran H¹, Mete V¹, Weber WM¹

Institut 1 University Hospital Muenster, Pediatric Pneumology / General Pediatrics, Muenster, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754501

Introduction Cystic fibrosis (CF) is caused by CFTR-dysfunction. We present a method to measure CFTR-function in respiratory epithelial cells (REC).

Methods We derived REC from nasal brushings in CF patients and controls and processed them to air liquid interface (ALI) cultures. We measured transepithelial conductance with an ussing chamber. Change in conductance (Δ cAMP mS) is reported after applying cAMP and after introducing wtCFTR-mRNA to the cell layer with chitosan-based nanocapsules as a vector.

Results We performed 43 measurements in 9 patients with CF and 32 measurements in 8 controls. Median change in Δ cAMP was 0.78 (min: 0.41; max: 1.34) mS in controls and 0.03 (0.75; 0.29) in CF patients (p<0.000). We propose a threshold of 0.3 Δ cAMP mS to discriminate CF from non-CF epithelia. We transfected REC of 6 CF patients (n= 26 measurements) with wtCFTR-mRNA. Median Δ cAMP was 0.81 (0.10; 1.77) in controls and 0.03 (-0.93; 0.29) in CF at baseline and 0.83 (0.37; 1.88) 0.43 (-0.02; 1.19), 0.18 (0.07; 0.21) at 24, 48 and 72 hours (h) after transfection with wtCFTR-mRNA in CF patients. Median Δ cAMP at baseline and after 24h and 48h but not after 72h were significantly different.

Conclusions Conductance measurements in ALI cultures from nasal brushings in CF patients is feasible and assesses CFTR function. Measurements discriminate CF from non-CF patients and show a treatment response after transfection with wtCFTR. The method may be an additional diagnostic tool to measure CFTR function, is a promising method for testing substances for CFTR restoration and may guide future individualized CFTR-modulator therapy in CF.

Conflict of Interest No

P39 Collagen neoepitope biomarkers are increased in allergic broncho-pulmonary aspergillosis in Cystic Fibrosis

Authors Nissen C^{1,2}, Weckmann M^{1,3,2}, Bülow Sand JM⁴, Jessen H⁴, Leeming DJ⁴, Tümmler B^{5,6}, Kopp MV⁷, Hansen G^{5,6}, von Mutius E^{8,9}, Rabe KF^{10,11}, Bahmer T^{10,12,11}, Möller A¹³, Jung A¹³, Dittrich A-M^{5,6}

Institutes 1 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Germany; 2 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Germany; 3 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Epigenetik chronischer Lungenerkrankun-

gen, Borstel, Germany; 4 Nordic Bioscience A/S, Herlev, Denmark; 5 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie & Neonatologie, Hannover, Germany; 6 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Hannover, Germany; 7 Inselspital, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Bern, Switzerland; 8 Ludwig-Maximilians-Universität, Haunersches Kinderspital, Haunersches Kinderspital, München, Germany; 9 Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Germany; 10 LungenClinic Grosshansdorf, Abteilung Pneumologie, Grosshansdorf, Germany; 11 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Grosshansdorf, Germany; 12 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Germany; 13 University Children's Hospital, Department of Paediatric Pneumology, Zurich, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754502

Background Cystic fibrosis (CF) is a fibrotic disease, with pertinence of structural alterations to the lung extracellular matrix (ECM) to the overall well-being of people with CF (pwCF). Allergic broncho-pulmonary aspergillosis (ABPA) is a severe allergic, co-morbidity of CF, difficult to differentiate early from other CF symptoms. Characteristically, high serum levels of a type IV collagen (COL4) neoepitope biomarker (NEM: C4Ma3) are found in severe, exacerbating type 2 asthma. It is not understood if lung remodelling in CF w/o ABPA is associated with higher C4Ma3 or other ECM fragments. This pilot study tests the hypothesis that the additional allergic inflammation in ABPA increases collagen degradation in the lung.

Methods In a pilot study, NEM from type III (C3M) and IV (C4Ma3, C4M) collagen, elastin (EL-NE) and CRP (CRPM) were quantified in serum from 36 pwCF aged 4.6 to 36.4 years (median 13.1 y) and correlated with clinical parameters. ABPA was confirmed in n = 9. Healthy controls form the All-Age-Asthma cohort served as age and gender matched controls. Confounders: Age, gender and sample age.

Results Collagen, elastin or CRP neoepitope markers did not correlate individually with lung function or pseudomonas colonisation. PwCF with ABPA showed significantly elevated levels for C4Ma3 (4.02 vs. 2.77 ng/ml, $p < 0.01$), as well as C4M (31.16 vs. 20.19 ng/mL, $p < 0.01$) and C3M (10.38 vs. 6.76 ng/ml, $p < 0.01$). Serum levels of pwCF w/o ABPA were not significantly different to age matched healthy controls.

Discussion In pwCF and ABPA NEM indicate elevated degradation of collagens. NEM may afford a novel strategy to identify active ABPA vs. a severe form of CF. Larger studies are warranted to confirm these findings.

Conflict of Interest No

P40 Einfluss der CFTR-Modulator-Triple-Therapie Iva/Tez/Elx auf die HNO – Situation und körperliche Belastbarkeit bei Mukoviszidose-Patient*innen

Autoren Fabricius D¹, Rapp H¹, Appel H², Baiker M¹, Bode S¹
Institute 1 Ulm University Medical Center, Pediatrics, Ulm, Germany; 2 Ulm University Medical Center, ENT, Ulm, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754503

Hintergrund Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) geht in nahezu 100 % der Fälle mit chronischer Rhinosinusitis (CRS) und eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit einher. Der Einfluss der oralen CFTR-Modulator-Triple-Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Iva/Tez/Elx) auf die HNO-Symptomatik und die körperliche Belastbarkeit wurde bisher nicht detailliert charakterisiert.

Methoden In dieser retrospektiven Datenerhebung wurden 43 CF-Patient*innen der CF-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm vor und nach Therapiestart eingeschlossen (Alter 12-58 J. Median 30 J., 42 % m). 20 Patient*innen ohne Iva/Tez/Elx dienten als Kontrollgruppe (Alter 8-48 J. Median 21 J., 55 % m). Mittels des Sino-nasal Outcome Test (SNOT22) und einem

eigenen Aktivitäts-Fragebogen wurden zu zwei Zeitpunkten (t1-t2: Median 4,5 Monate) HNO-Situation und körperliche Aktivität evaluiert. zusätzlich Lungenfunktionsparameter, Körpergewicht und Schweißchlorid-Konzentrationen. 8 Patienten (6 w, 2 m, Therapiedauer 5-15, Median 10 Monate) mit CRS infolge CF, mittleres Alter 38 + 12 Jahre, wurden zudem HNO-ärztlich untersucht.

Ergebnisse Die HNO-Symptomatik reduzierte sich im SNOT-22 um 17 Punkte ($p < 0,0001$), nasale, emotionale und Schlaf-Symptome zeigten sich positiv verändert. Bei den 8 HNO-ärztlich untersuchten Patient*innen litten 5 vor Therapie unter einer CRS mit Polypen, welche sich nach Therapiestart weitgehend zurückbildeten, mit Verbesserung des Riechens und der nasalen Sekretion, bei den 3 Patient*innen mit CRS ohne Polypen fand sich ein normaler Befund. Alltägliche Belastungssituationen ($p = 0,01$) wie Spazierengehen ($p = 0,007$), Fahrradfahren ($p = 0,008$) und Treppensteigen ($p = 0,0156$) waren gebessert. Die sportliche Aktivität der Patient*innen nahm tendenziell um ca. 100 min pro 4 Wochen zu.

Schlussfolgerung Durch Iva/Tez/Elx-Therapie können neben den bekannten Verbesserungen der Lungenfunktion, des Gewichts und der Lebensqualität deutlich geringere HNO-Symptome und Besserung der CRS sowie zu nachweislich verbesserte Belastungssituationen im Alltag erzielt werden. Obwohl die Ergebnisse per Fragebogen nur eingeschränkt erhoben werden können, zeigt sich jedoch ein positiver Trend, welcher unbedingt durch mehr Integrierung von sportlicher Aktivität in den Behandlungsplan verstärkt werden sollte.

Interessenkonflikt No

P41 Körperliche Aktivität und Sport bei Mukoviszidose – Single-Center-Studie zur Situation vor und im Verlauf einer CFTR-Modulatortherapie von Kindern und Erwachsenen

Autoren Baiker M¹, Bode S¹, Rapp H¹, Meißner P², Fabricius D¹
Institute 1 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany; 2 Klinikum Konstanz, Klinik für Kinder- und Jugendliche, Konstanz, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754504

Einführung Körperliche Aktivität (KA) und Sport sind ein wichtiger Teil der Mukoviszidose-therapie. Beste Art und Ausmaß von Interventionen in diesem Bereich sind Gegenstand mehrerer Untersuchungen. Ziel dieser Arbeit war es, in einer Ambulanzkohorte KA und Sport, abhängig von der Lungenfunktion und Medikation, zu untersuchen.

Methoden 07-09/2019 wurden n = 86 Patient*innen > 6 Jahre (27,8 ± 14,2) eingeschlossen, 51,8 % weiblich. Bei n = 52 Patient*innen erfolgte 08-10/2021 eine zweite Befragung, dabei waren n = 34 auf die CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) eingestellt, durchschnittliche Therapiedauer 9,3 (2-16) Monate. Die Erhebungen erfolgten mittels validierter Fragebögen. Anschließend erfolgte der Vergleich mit klinischen Parametern (Einsekundenkapazität (FEV₁) und Vitalkapazität (VC), Keimbeseidelungsstatus, Medikamente). Es erfolgte eine deskriptive Auswertung und Varianzanalyse sowie explorative Gruppenvergleiche.

Ergebnisse 79,3 % führten überwiegend sitzende Tätigkeiten durch. 66,2 % betrieben regelmäßig Sport, überwiegend Ausdauer- und Individualsport. 44,5 % der Patienten zeigten die Bereitschaft, mehr KA und Sport in ihren Alltag zu integrieren. Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des persönlichen Wohlbefindens standen für die Patient*innen im Vordergrund. Barrieren waren Zeitmangel, Motivationsmangel, körperliche Beschwerden. Bezogen auf die Sportausübung waren für FEV₁ und VC keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Für die Dauer der Sportausübung zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit FEV₁ ($r = 0,27$, $p = 0,046$) und VC ($r = 0,37$, $p = 0,007$). Nach Beginn der CFTR-Modulatortherapie wurden signifikante Veränderungen der Lungenfunktion (FEV₁ + 13,5 %, ± 12,9, $p < 0,0001$), der Schweißchlorid-Werte (-49,7 mmol/l, ± 22,4, $p < 0,0001$) und dem Körpergewicht (+ 3,1 kg, ± 3,0, $p < 0,0001$) detektiert. Die Dauer alltäglicher Aktivitäten

erhöhte sich unter der Therapie signifikant (Bsp. Fahrradfahren +26,9 min/4Wo., $\pm 39,2$, $p < 0,0001$).

Zusammenfassung Die vorliegende Untersuchung, auch wenn in ihren Aussagen limitiert, gibt einen Einblick in die körperliche Aktivität im Alltag von Mukoviszidosepatienten. Durch den Start der Therapie mit IVA/TEZ/ELX konnte keine Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeit, wohl aber der alltäglichen Leistungsfähigkeit detektiert werden. Die verbesserte Lungenfunktion unter Modulatortherapie sollte als Ressource für eine Steigerung von KA und Sportausübung genutzt werden.

Interessenkonflikt No

P42 Körperliche Aktivität und motorische Leistungsfähigkeit bei Kindern mit Cystischer Fibrose – verbessern sie sich unter der Therapie mit Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

Autoren Dillenhöfer S¹, Gruber W², Stehling F², Bloesch C², Olivier M², Sutharsan S³, Welsner M³, Brinkmann F¹

Institute 1 St. Josef Hospital Universitätsklinikum Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Kinderpneumologie und Mukoviszidosezentrum, Bochum, Germany; 2 Kinderklinik, Universität Duisburg-Essen, Pädiatrische Pulmologie und Schlafmedizin, Mukoviszidosezentrum, Essen, Germany; 3 Universitätsklinikum Essen – Ruhrlandklinik, Abteilung für Lungenheilkunde, Mukoviszidosezentrum, Essen, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754505

Hintergrund Ziel dieser laufenden Longitudinalstudie ist es, die Auswirkungen von Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) auf Aspekte der motorischen Leistungsfähigkeit (Kraftausdauer, Kraft, Koordination, Rumpfbeweglichkeit), maximale Wattleistung (Wpeak), körperliche Aktivität sowie z-Scores von FEV1 und BMI bei Kindern mit Cystischer Fibrose (CF) vor und während einer Therapie mit ELX/TEZ/IVA zu untersuchen.

Methoden Die motorische Leistungsfähigkeit wurde anhand von fünf Testaufgaben des Deutschen Motoriktests bewertet: Kraftausdauer (Liegestütze, Sit-ups), Explosivkraft (Standweitsprung), Koordination unter Zeitdruck (seitliches Hin und Herspringen), Koordination (Rückwärtsbalancieren auf Balken) und Rumpfflexibilität (Vorwärtsbeuge). Zur Messung der körperlichen Aktivität (in Schritte/Tag und Intensität) wurden Akzelerometer genutzt. Die Ergometrie (Godfrey-Protokoll) wurde zur Bestimmung der maximalen Wattleistung verwendet. Die Lungenfunktion wurde mittels Spirometrie gemessen.

Ergebnisse 9 Kinder mit CF (5f/4m) mit einem Durchschnittsalter von 13 ± 4 Jahre (9-17 Jahre), FEV1 z-score $-1,017 \pm 1,817$ ($-3,2$ - $0,8$) wurden bisher eingeschlossen. Alle Kinder erhielten ELX/TEZ/IVA für $19,2 \pm 10,4$ (11-33) Monate. Die Messungen erfolgten zu Beginn und $4,51 \pm 0,98$ Jahre später. Signifikante Verbesserungen wurden bei den Testaufgaben zur Kraftausdauer (Liegestütze) und zur Koordination unter Zeitdruck (seitliches Hin- und Herspringen) festgestellt ($p < .05$). Die anderen Parameter der motorischen Lebensfähigkeit zeigten ebenfalls leichte Verbesserungen ($p > 0,05$). Die körperliche Aktivität blieb unverändert. Für FEV1 z-score, BMI-z-Score und maximale Wattleistung konnten keine oder nur geringe Veränderungen festgestellt werden ($p > 0,05$).

Schlussfolgerung Die ELX/TEZ/IVA-Therapie scheint eine Verbesserung einiger Aspekte der motorischen Leistungsfähigkeit zu bewirken. Körperliche Aktivität, BMI z-score, Lungenfunktion und maximale Wattleistung verbesserten sich nicht, was möglicherweise an der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten liegt. Die körperliche Aktivität wird vermutlich in den letzten Jahren auch von der Corona Pandemie beeinflusst worden sein. Wir gehen davon aus, dass sich in dieser laufenden Studie mit einer größeren Anzahl von Kindern deutlichere Effekte zeigen werden.

Interessenkonflikt No

P43 The role of high sensitivity C-reactive protein for evaluating the progression of lung disease in patients with cystic fibrosis

Autoren Baumann N^{1,2,3}, Nissen G^{1,2,3}, Weckmann M^{1,2,3,4}, Herting E³, Müller-Urech L^{5,6}, Kopp M^{1,2,3,7}, Stichtenoth G^{1,2,3}

Institutes 1 Department of Pediatric Pneumology and Allergology, University of Lübeck, University Medical Center Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany; 2 Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center of Lung Research (DZL), Lübeck, Germany; 3 University Childrens Hospital, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany; 4 Research Center Borstel, Leibniz-Lungenzentrum, Borstel, Germany; 5 Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, University of Bern, Department of Paediatrics, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland; 6 University of Bern, Department of BioMedical Research (DBMR), Bern, Switzerland; 7 University Childrens Hospital, University of Bern, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754506

Introduction Cystic fibrosis (CF) is the second most common life-shortening autosomal-recessive hereditary disease in the Caucasian population. Determinant factor for mortality and morbidity is lung involvement where inflammation occurs before first clinical signs. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is an acute-phase protein, mainly produced by hepatocytes but also synthesized by pneumocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Furthermore, hs-CRP may predict clinical disease activity and risk of pulmonary exacerbations in adult CF patients, whereby its role in predicting pulmonary inflammation and clinical disease progression in children is unknown.

Methods Serum was collected from patients with CF during yearly follow-up examination including chest X-ray, thorax MRI, spirometry and multiple-breath washout. Serum hs-CRP (CRP < 5 mg/L) was measured by turbidimetry (Beckman Coulter Inc., USA). Cytokines (including Interleukin-6 and Interleukin-1 β) were measured by multiplex assay (Bio-Rad Laboratories, Germany). Statistical analysis was performed using jamovi (Version 2.2).

Results hs-CRP was determined in 32 patients (mean age 12.6 years (range 0.6-35.3), 53% male, 56% F508del homozygous, 34% F508del heterozygous, 94% pancreatic insufficient). No significant sex difference of hs-CRP values occurred, but a correlation between hs-CRP and age (Spearman's rho = 0.54; $p = 0.0016$). Dividing the patients based on the cohort median hs-CRP (0.42mg/L), no differences were found between mean FEV1 or FVC. However, the high-hs-CRP group showed increased Lung-Clearance-Index values ($p = 0.04$). We determined a linear relation between hs-CRP and inflammatory markers such as Interleukin-6, Interleukin-1 β and neutrophil to lymphocyte ratio ($R^2 = 0.63$, $p < 0.0001$; $R^2 = 0.41$, $p = 0.001$; $R^2 = 0.89$, $p < 0.0001$).

Conclusion In this hypothesis-generating study, serum hs-CRP is associated with important CF-inflammatory markers and clinical CF disease variables. However, whether CRP might be a useful parameter for early CF lung disease progression has to be further investigated in a larger cohort.

Conflict of Interest No

P44 Effekt der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen Thorax-Diagnostik bei CF-Patient:innen

Autoren Grosse Erdmann A¹, Parpatt P-M², Renz DM³, Born M⁴, Köster H⁵

Institute 1 Klinikum Oldenburg, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Oldenburg, Germany; 2 Klinikum Oldenburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Oldenburg, Germany; 3 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und

Interventionelle Radiologie, Arbeitsbereich Kinderradiologie, Hannover, Germany; 4 Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinderradiologie, Bonn, Germany; 5 Klinikum Oldenburg, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Oldenburg, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754507

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

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

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

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

Interessenkonflikt No

P45 6 Monate Zulassung von Kaftrio® in Deutschland – erste Erfahrungen aus dem „wahren Leben“ von Menschen mit C

Autoren Thomassen JC¹, Körner R¹, Meyer M¹, Striegel A¹, Rietschel E¹, van Koningsbruggen-Rietschel S¹

Institut 1 Mukoviszidose-Zentrum Köln, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln, Köln, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754508

Hintergrund Mit der Weiterentwicklung der Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulatoren und der Zulassung von Kaftrio® (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor) für einen Großteil der Menschen mit CF steht neben der etablierten symptomatischen Therapie nun eine weitere vielversprechende Therapieoption zur kausalen Behandlung der CF zur Verfügung. Ziel der hier vorliegenden Datenerhebung ist es, erste Effekte der Kaftrio®-Therapie auf den klinischen Phänotyp von Menschen mit CF 6 Monate nach Zulassung

zu untersuchen, sowie die Ergebnisse in den Kontext neuer daraus resultierender Fragestellungen für die zukünftige Behandlung von Menschen mit CF zu stellen.

Material und Methoden Im Rahmen dieser Datenauswertung wurden anonymisiert klinische Daten (FEV₁, Body-Mass Index, HbA1c, Schweiß-Chloridkonzentration, Leberwerte) von 56 an der Uniklinik Köln betreuten Menschen mit CF retrospektiv ausgewertet, die die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Kaftrio® erfüllt hatten (Alter > 12 Jahre, F508del homozygot oder heterozygot) und die mindestens > 4 Wochen Kaftrio® eingenommen hatten.

Ergebnisse In unserer Kohorte konnte unter Kaftrio®-Therapie ein durchschnittlicher Anstieg der Einsekundenkapazität (FEV₁-Werte in % des Sollwertes) um 11,3 % nachgewiesen werden. Ferner kam es unter Kaftrio® zu einem signifikanten Anstieg des Body-Mass Index (BMI) (+0,89 kg/m²), einer deutlichen Reduktion der Schweiß-Chloridkonzentration um durchschnittlich 58,8 mmol/l sowie zu einem Anstieg der Leberwerte.

Diskussion Unsere retrospektive Datenerhebung bestätigt die aus den Zulassungsstudien beschriebenen positiven Effekte der Kaftrio®-Therapie auf den klinischen Phänotyp der Menschen mit CF. Mit der Verbesserung der Lungenfunktion, des Ernährungsstatus und der daraus resultierenden gesteigerten Lebenserwartung wird neben der Reevaluation bisheriger Behandlungsstandards der Fokus zukünftig auch auf dem Erhalt der Lebensqualität durch frühzeitige Diagnostik und effiziente Therapie möglicher Begleiterkrankungen liegen müssen.

Interessenkonflikt No

P46 Functional lung MRI and multiple breath washout outcomes over one year in children with cystic fibrosis

Authors Willers CC^{1,2}, Frauchiger B¹, Stranzinger E³, Bauman G⁴, Pusterla O⁴, Bieri O⁴, Ramsey K¹, Latzin P¹

Institutes 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Pediatric Respiratory Medicine, Department of Pediatrics, Bern, Switzerland; 2 Kantonsspital Aarau, Department of Paediatrics, Aarau, Switzerland; 3 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, 5Department of Interventional and Pediatric Radiology, Bern, Switzerland; 4 University of Basel, Division of Radiological Physics, Department of Radiology, Basel, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754509

Introduction Lung MRI is a promising tool to monitor early changes in cystic fibrosis (CF). However, there are no data on the ability of functional MRI to assess disease progression in children with CF.

Aim To evaluate changes in functional lung MRI and lung function over one year in children with CF.

Methods Children with CF performed multiple breath washout, spirometry and functional lung MRI at baseline and one year later while clinically stable. We evaluated associations between change in ventilation defect percentage (VDP) and perfusion defect percentage (QDP) calculated from Matrix Pencil-MRI with changes in FEV₁, lung clearance index (LCI) and structural MRI-Eichinger Score.

Results Thirty-seven children (mean (SD) age: 10.7 (± 3.7) years) had repeated measurements after one year (mean time: 13.0 (± 3.7) months). There were no changes in outcomes over the study period: VDP: - 0.73 %, [95 %CI: -2.3; 0.8]; QDP: -0.85 %, [-2.2; 0.5]; FEV₁: 0.02 z-scores, [-0.2; 0.3]; LCI: -0.44 units, [-1.1; 0.2]; Eichinger-Score: 0.38 [-0.4; 1.2]. The change in VDP correlated moderately with the change in LCI ($r: 0.44$, $p = 0.02$) and FEV₁ ($r: -0.51$, $p = 0.007$), but less with Eichinger ($r: 0.34$, $p = 0.079$). The change in QDP correlated moderately with change in LCI ($r: 0.40$, $p = 0.03$) and Eichinger ($r: 0.39$, $p = 0.045$), but not with FEV₁ ($r: -0.29$, $p = 0.14$). In most patients, changes were congruent, in some changes differed.

Conclusion Changes in ventilation and perfusion defects from MP-MRI were associated with changes in LCI over one year in most children with CF. In child-

ren with incongruent changes, functional MRI added complimentary information that helped to understand lung function changes.

Conflict of Interest No

P47 Lymphocyte transformation tests offer improved sensitivity over skin tests for lymphocytic sensitization in CF patients with allergy to antibiotics

Authors Röhmel J¹, Dörfler F¹, Rohrbach A¹, Mall M^{1,2,3}, Ogese M⁴, Naisbitt D⁴

Institutes 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; 2 Berlin Institute of Health (BIH) at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 3 German Center for Lung Research (DZL), Associated Partner Site, Berlin, Germany; 4 University of Liverpool, Department of Molecular Pharmacology, Liverpool, United Kingdom
DOI 10.1055/s-0042-1754510

Introduction Hypersensitivity to antibiotics remains a clinical challenge in the management of CF. Past reactions lead to the abstention of the antibiotics resulting in inconsistent treatments. The underlying immunomechanisms often remain unclear. This prospective trial performs regular intravenous treatment courses for a clinical indication with antibiotics, which were formerly labeled as allergic preceded by skin testing and lymphocyte transformation tests (LTT) to assess the diagnostic value of allergy testing.

Methods Participants were recruited at Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany. Inclusion criteria were CF, age > 12a and ≥ 1 intravenous antibiotic in abstention due to an allergic reaction. Skin prick and intracutaneous tests and the acquisition of a blood sample for the LTT were done before the provocation. LTT were performed in the Department of Molecular Pharmacology at the University of Liverpool, UK. The provocations were performed independently from the results of the skin tests and the LTT.

Results Out of 34 drug challenges, 13 (38%) led to a reaction. 9/13 (69%) reactions led to a discontinuation of treatment. All reactions were moderate. The majority of the reactions were cutaneous 65.4%. Piperacillin/Tazobactam accounted for eight of the positive challenges, Ceftazidime for three and Meropenem for one. The sensitivity of the LTT for prediction of a reaction was 38,5%, the specificity 100%, the positive predictive value 1 and the negative predictive value 0.68.

Discussion Our study demonstrates the ability of LTT to detect lymphocytic sensitization to Piperacillin/Tazobactam and Meropenem and to predict reactions. This suggests implementing LTT in the diagnostic workup of suspected drug allergy against these antibiotics. The data generated suggests avoidance of drug challenge in cases with a positive LTT to the culprit antibiotic. Furthermore, the study has shown that is safe to re-introduce allergic antibiotics and that there is a chance of 61% that the patient will not to react again.

Conflict of Interest No

P48 Epigenetische Regulation der Resolution der Inflammation bei Cystischer Fibrose

Autoren De Bernardi N¹, Duecker RP¹, Zielen S¹, Schubert R¹, Eickmeier O¹
Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Allergologie, Pneumologie und Cystische Fibrose, Frankfurt am Main, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754511

Einführung Entzündung in der Lunge und fehlende Resolution tragen signifikant zur Lungenzerstörung bei Cystischer Fibrose (CF) bei. Die Auflösung von Entzündungen wird durch aktive Lipidmediatoren wie Resolvin D1 (RvD1) sowie durch die epigenetische Regulation von microRNAs (miRNAs) gefördert. Unser Ziel war es, die endogene Auflösung von Entzündungen im Zusammenhang mit der globalen miRNA-Expression bei CF zu untersuchen.

Methoden Insgesamt wurden 22 CF-Patienten (14,6 ± 4 Jahre) und 20 Kontrollpersonen (13,7 ± 6 Jahre) mittels Lungenfunktionsuntersuchungen (LCI, FEV1), sowie auf entzündliche Zytokine und Resolvin D1 im induzierten Sputum untersucht. Zusätzlich wurde die miRNA-Expression im Blut durch Next-Generation-Sequencing (NGS) analysiert.

Ergebnisse Es wurde festgestellt, dass der LCI bei CF-Patienten im Vergleich zur Kontrollkohorte (P < 0,01) signifikant erhöht (P < 0,001) und das FEV1 [%pred.] verringert war. Die entzündungsfördernden Mediatoren IL-1β und IL-8 sowie die RvD1-Konzentration im Sputum waren bei CF-Patienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht (P < 0,001), während keine Unterschiede in den RvD1-Plasmakonzentrationen festgestellt werden konnten. NGS zeigte, dass insgesamt acht fehlregulierte miRNAs die Signifikanzschwelle für P ≤ 0,001 überschritten. Von diesen wurden sieben miRNAs (miR-590-5p, miR-3613-3p, miR-3945, miR-301b-3p, miR-122-5p, miR-3692-5p, miR-3200-3p) hoch- und eine herunterreguliert (miR-1275). Netzwerkanalysen identifizierten eine Rolle dieser miRNAs in den biologischen Prozessen der Entzündung und der TGF-β-Signalübertragung. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Dysregulation von 20 miRNAs (P > 0,05) wie miR-21-3p, miR-145-5p, miR-494-3p und miR-150-3p direkt mit der Entzündungsresolution verbunden und mit RvD1-Konzentrationen im Sputum korreliert ist.

Schlussfolgerung Wir nehmen an, dass als Gegenregulationsprozess der entzündungshemmende und resolutionsfördernde Lipidmediator RvD1 erhöht ist, um die Reparatur der Atemwegszerstörung zu fördern, und dass die fehlregulierte Resolution durch miRNAs auf der posttranskriptionellen Ebene bei CF widergespiegelt wird.

Interessenkonflikt Yes.

If you have a conflict, please specify: Die Studie erhielt eine finanzielle Unterstützung durch den Mukoviszidose e.V.

P49 Respiratory microbiota profiles in episodes with and without respiratory symptoms in infants with CF

Authors Steinberg R¹, Korten I¹, Hilty M², Latzin P¹, Ramsey K¹
Institutes 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Bern, Switzerland; 2 University of Bern, Department for Infectious Diseases (IFIK), Bern, Switzerland
DOI 10.1055/s-0042-1754512

Introduction Respiratory tract infections (RTI) are a driving force for pulmonary exacerbations and lung function decline in people with cystic fibrosis (CF). It has become clear that the respiratory microbiota is closely related to the pathogenesis of RTIs. While several studies could show these associations in healthy infants, data in infants with CF is scarce. Aim of the study was the investigation of the respiratory microbiota in CF and healthy infants in episodes with and without respiratory symptoms.

Methods We analyzed the microbiota in biweekly nasal samples in 50 infants with CF and 30 healthy controls from two prospective birth cohorts followed throughout the first year of life. We assessed respiratory symptoms at time of sample via standardized telephone interviews.

Results We analyzed 1557 data points (963 in CF). The respiratory microbiota differed between CF and healthy infants: relative abundance of Staphylococcaceae was higher (Coef 0.19; 95% CI 0.02 – 0.35; p = 0.024) and of Moraxellaceae was lower (Coef -0.29; 95% CI -0.42 – -0.15; p < 0.001) in the CF group. During RTIs healthy infants had an increased abundance of Streptococcaceae (Coef 0.26, 95% CI 0.01 – 0.51; p = 0.038), whereas CF infants had a lower abundance of Staphylococcaceae (Coef -0.2; 95% CI -0.4 – -0.01; p = 0.038).

Conclusion We could confirm results of previous studies with differences in microbiota composition between healthy and CF infants. Furthermore, we found a different microbiota composition during RTIs – changes differed between CF and healthy infants. We explain the lower abundance of Streptococcaceae in CF infants during respiratory symptoms as a consequence of antibiotic

treatment in the CF group. In a next step, we will now investigate in-depth microbiota profiles to be able to better understand the association of infections and antibiotic treatment with the microbiota in early CF disease.

Conflict of Interest No

P50 Profil leicht verdampfender organischer Substanzen in der Ausatemluft von Kindern mit Mukoviszidose

Autoren Seidl E¹, Licht J-C^{1,2}, Waters V³, Ratjen F^{1,2}, Grasemann H^{1,2}
Institute 1 Hospital for Sick Children, Division of Respiratory Medicine, Toronto, Canada; 2 Research Institute, Hospital for Sick Children, Division of Respiratory Medicine / Translational Medicine, Toronto, Canada; 3 Hospital for Sick Children, Division of Infectious Diseases, Toronto, Canada
DOI 10.1055/s-0042-1754513

Background Breath analysis by electronic nose technology has shown differences between healthy individuals and those with cystic fibrosis (CF), but whether these differences can be explained by airway infection alone is currently unclear.

Methods In this cross-sectional observational study, a cloud-connected eNose, the SpiroNose, was used for breath profile analysis of clinically stable paediatric CF patients with airway microbiology cultures positive or negative for CF pathogens. Data-analysis involved advanced signal processing, ambient correction and statistics based on linear discriminant analysis and receiver operating characteristics (ROC) analysis.

Results Breath from 100 children with CF (median ppFEV₁ 91 %) and 25 age matched healthy controls (HC) were analysed. The eNose distinguished between CF patients and HC with high accuracy (96.0 %, AUC-ROC 0.985, 95 % CI 0.966-1); similar differences from HC were also seen for CF with no CF pathogens (91.1 %, AUC-ROC 0.994, CI 0.979-1) and for CFTR modulator treated patients (94.5 %, AUC-ROC 0.999, CI 0.994-1). Within the CF group, eNose distinguished between those with airway cultures positive for any CF pathogen and no CF pathogens (79.0 %, AUC-ROC 0.791, CI 0.669-0.913), as well as *Staphylococcus aureus* (SA) only vs. no CF pathogens on culture (78.1 %, AUC-ROC 0.788, CI 0.665-0.91).

Conclusions Differences in breath profiles between children with CF and controls cannot be explained by presence of CF pathogens alone. Breath profiles of CF patients with SA in airway cultures are distinct from those with no infection, suggesting the utility of eNose technology in the detection of this early CF pathogen in children with CF.

Interessenkonflikt No

P51 Extrazelluläre Vesikel im Sputum von Kindern mit zystischer Fibrose und pulmonaler Exazerbation

Autoren Ben-Meir E¹, Antounians L¹, Ratjen F¹, Zani A¹, Grasemann H¹
Institut 1 Research Institute, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
DOI 10.1055/s-0042-1754514

Introduction Extracellular vesicles (EVs) are nano-sized particles released from different cell types that play critical roles in intercellular communication and disease pathogenesis. The aim of this study was to isolate and characterize EVs from airway secretions of children with cystic fibrosis (CF), and to quantify changes in neutrophil elastase (NE) and myeloperoxidase (MPO) content during CF pulmonary exacerbation (PEX).

Methods EVs were isolated from expectorated sputum samples collected before and after 14 days of intravenous antibiotic therapy for PEX. EVs were characterized by nanoparticle tracking analysis (NTA) and transmission electron microscopy (TEM), following international guidelines. Western blot analysis of EV protein extracts was used to quantify expression of EV canonical protein markers CD-63, CD-9, and flotillin-1 (FLOT1), as well as NE and MPO.

Results Samples of twelve children 8.0 to 16.9 years of age were included, of which six had positive sputum cultures for *Staphylococcus aureus* and six for

Pseudomonas aeruginosa. Mean (SD) percent predicted forced expiratory volume in 1 second (ppFEV₁) was 60.2 (8.9) before and 72.2 (10.8) after therapy for PEX ($p < 0.01$). CD63, CD9 and FLOT1 protein were detectable in all sputum samples. NTA showed high concentrations of particles at the expected size of small EVs (50-200 nm), and TEM confirmed nano sized vesicles with typical EV morphology. The MPO/FLOT1 ratio increased from 3.22 (1.36) before to 5.45 (1.67) after therapy ($p < 0.01$), and NE/FLOT1 from 3.44 (1.84) to 6.44 (3.95) ($p = 0.01$). Changes in ppFEV₁ with therapy correlated with changes in NE/FLOT1 ($r = 0.68$, $p = 0.015$), but not MPO/FLOT1 ratio.

Conclusions Airways of children with CF contain large quantities of EVs that carry MPO and NE as cargo. The observed changes in NE and MPO content in the EVs with antibiotic therapy suggests a role of airway EVs in CF lung disease and greater release of EV proteases during acute PEX.

Conflict of Interest No

Poster Walk 5: Grundlagenforschung, Sonstiges (Funktionelle Störungen, Rehabilitation, NIV, Schlaf etc.)

P52 High-content screen identifies cyclosporin A as a novel ABCA3-specific molecular corrector

Authors Forstner M¹, Lin S², Yang X¹, Kinting S¹, Rothenaigner I², Schorpp K², Li Y¹, Hadian K², Griesse M¹

Institutes 1 Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians University, German Centre for Lung Research (DZL), Pediatric Pneumology, Munich, Germany; 2 Institute of Molecular Toxicology and Pharmacology, Helmholtz Zentrum München, Assay Development and Screening Platform, Neuherberg, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754515

Introduction ATP-binding cassette subfamily A member 3 (ABCA3) is a lipid transporter expressed in alveolar type II cells and localized in the limiting membrane of lamellar bodies. It is crucial for pulmonary surfactant storage and homeostasis. Mutations in the ABCA3 gene are the most common genetic cause of respiratory distress syndrome in mature newborns and interstitial lung disease in children. Apart from lung transplantation, there is no cure available.

Methods A phenotypic cell-based assay was developed by utilizing the known ABCA3 corrector C13, the ABCA3-variant K1388N, a well-described clinically relevant trafficking mutation and machine-learning algorithms to unravel ABCA3-specific correctors by screening a library of 1,280 FDA-approved drugs.

Results To address the lack of causal therapeutic options for ABCA3 deficiency, we developed a rapid and reliable approach, which is compatible with high-content screening, by using machine-learning algorithms to autonomously identify ABCA3 wild-type-like or mutant-like cells, to investigate variant-specific molecular mechanisms and to identify pharmacological modulators for mono- or combination therapies. We identified Cyclosporin A (CsA) and validated it as a potential corrector by using previously described functional small format assays. In addition, we showed that CsA was able to correct several, but not all other mistranslated ABCA3 variants, by enabling ABCA3 maturation to wild-type levels.

Conclusion ABCA3-deficiency is a rare clinical condition making conventional clinical studies difficult to conduct. Therefore, the screening of FDA-approved drugs and assessing their clinical value in trials may provide an intermediate step towards urgently needed treatments. Repurposing studies have the potential to bridge the time necessary for the development of new molecules, which still have a high rate of failure and take many years until patients may benefit. Hence, CsA may be a potential treatment option in ABCA3 deficiency depending on the responsiveness of the underlying mutation. This work was recently accepted in *AmJRespirCellMolBiol*.doi: 10.1165/rcmb.2021-0223OC.

Conflict of Interest No

P53 Foxp3-specific deletion of CREB generates ST-2 positive regulatory T-cells with shifts towards type 2 immune responses

Authors Ohl K¹, Subramanyam SH¹, Verjans E¹, Clarner T², Böll S¹, Costa Filho IG³, Li Z³, Gan L³, Schmitt E⁴, Bopp T⁴, Wagner N¹, Schulz S¹, Goodarzi T¹, Scheld M², Floess S⁵, Huehn J⁵, Lambrecht B⁶, Beyaert R⁶, Look T⁷, Zenke M⁷, Tenbrock K¹

Institutes 1 RWTH Aachen, Pediatrics, Aachen, Germany; 2 RWTH Aachen, Anatomy, Aachen, Germany; 3 RWTH Aachen, Computational Genomics, Aachen, Germany; 4 Institut für Immunologie, Universität Mainz, Mainz, Germany; 5 HZI, Braunschweig, Germany; 6 VIB, Ghent, Belgium; 7 RWTH Aachen, Zellbiologie, Aachen, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754516

Introduction Regulatory T cells (T_{regs}) are gatekeepers of immune homeostasis and characterized by expression of Foxp3, which maintains T_{reg} identity. The transcriptional activator CREB was shown to stabilize Foxp3 expression in vitro.

Methods Tregs of mice with a Foxp3-specific knockout of CREB were analyzed by flow cytometry, whole transcriptome array, ATACseq, TSDR methylation in vitro, mice were analyzed in vivo using models of experimental T cell transfer colitis, ovalbumin-induced asthma and TLR7 induced lupus in vivo.

Results Here we demonstrate that in mice with a Foxp3-specific knockout of CREB, T_{regs} indeed show a reduced Foxp3 expression in vivo, but surprisingly enhanced expression of IL-13, IL-10, ST-2 and CREM. This rendered such T_{regs} highly suppressive in vitro and prevents disease activity in the Th1 model of T cell mediated transfer colitis in an IL-10 dependent way. Moreover, type 2 B cell responses were enhanced resulting in high IgE levels. Mechanistically, in cooperation with CREM, CREB expression in T_{regs} alters chromatin accessibility to different loci like the ST-2 region and thereby influences T cell specific immune responses by regulation of IL-10.

Conclusion Our data suggest that CREB expression in T_{regs} is important for the balance between Th1 and Th2 responses by regulating ST-2 and IL-10.

Conflict of Interest No

P54 Impaired perinatal tolerance development in NLRP3^{-/-} mice

Authors DeStefano S^{1,2}, Jirno AC^{1,3}, Habener A^{1,3}, Tereno-Monteiro J^{1,4}, Funken D¹, Happle C^{1,3}, Urner K^{5,2}, Schaub B^{5,2,6}, Grychtol R^{1,3}, Hansen G^{1,3,2,4}

Institutes 1 Hannover Medical School, Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Germany; 2 Member of Childhood Allergy and Tolerance – bioMarkers and Predictors Consortium (CHAMP), Hannover, Germany; 3 Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Hannover, Germany; 4 Member of German Center for Lung Research Hannover; Cluster of Excellence RESIST (EXC 2155), Hannover, Germany; 5 LMU Munich, Department of Pediatrics, Dr von Hauner Children's Hospital, Munich, Germany; 6 Member of the German Center for Lung Research (DZL), Comprehensive Pneumology Center – LMU Munich, Munich, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754517

Introduction The inflammasome NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) plays a crucial role in inflammasome-mediated responses and represents a key component of the innate immune system. The role of NLRP3 in early life tolerance development has not been investigated so far.

Objective To assess the role of NLRP3 in early tolerance induction via mother milk in a murine model of allergic asthma-like airway disease (AAD).

Methods During lactation WT and NLRP3^{-/-} dams were tolerized by intranasal application of ovalbumin (OVA) over a course of 3.5 weeks starting 2-3 days after birth. At 5-6 weeks of age, mice received OVA in Alum systemically and OVA in NaCl 0.9 % intranasally according to our allergic asthma disease (AAD) model.

Results The offspring of WT animals that were tolerized during lactation were protected from later AAD as shown by significantly reduced airway hyperresponsiveness (AHR), mucus production, pulmonary inflammation, and Th2 cytokine production while the offspring of tolerized NLRP3^{-/-} mice developed AAD irrespective of early tolerization. WT mice but not NLRP3^{-/-} mice showed a significant increase of IL-10-expressing regulatory B cells (B10 cells), increased IL-10 production as well as increased T follicular helper (T_{FH}) cells. In contrast, Treg frequencies remained unchanged in both strains.

Conclusion We showed for the very first time that lack of the inflammasome NLRP3 hinders early life tolerance development in association with an increase of B10 cells, IL-10 production and T_{FH} cells in WT but not in NLRP3^{-/-} mice.

Conflict of Interest No

P55 Comparison of nasal microbiota between term and preterm infants at mean post-menstrual age of 45 weeks

Authors Gorlanova O¹, Nissen-Kratzert A¹, Mostacci N², Künstle N³, Marten A³, Gisler A³, Bacher K², Salem Y⁴, Usemann J³, Korten I⁴, Yammine S⁴, Nahum U³, Schulzke A³, Latzin P⁴, Fuchs O⁴, Hilty M², Frey U³

Institutes 1 University Children's Hospital Basel UKBB, Basel, Switzerland; 2 Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland; 3 University Children's Hospital Basel UKBB, University of Basel, Basel, Switzerland; 4 Paediatric Respiratory Medicine, Department of Paediatrics, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754518

Background Respiratory microbiota composition is important for the maturation of the immune system in infancy. Despite significant past work, little is known about the composition of nasal microbiota of premature infants and the difference compared to nasal microbiota of healthy, term infants.

Aims To compare nasal microbiota of preterm and term infants at mean post-menstrual age of 45 weeks and to evaluate the impact of environmental factors (e.g. oxygen supply, mechanical ventilation, antibiotic and probiotic therapy, age, etc.) on the nasal microbiota in preterm infants.

Methods Samples were collected within the prospective Basel-Bern Infant Lung Development (BILD) birth cohort. Nasal swabs, obtained from 299 term and 136 preterm infants, were analyzed by 16S rRNA gene amplification (V3-V4 region) and sequencing (Illumina MiSeq).

Results The taxonomic α -diversity measured by the Shannon index indicated that the diversity of nasal microbiota was lower in preterm infants who had postnatal antibiotic use than those without antibiotic treatment. No significant α -diversity differences were found between term and preterm infants. However, β -diversity measured by principal coordinate analysis showed that the microbiome compositions were diverse between term and preterm infants (PERMANOVA p-value = 0.001). The abundance of Staphylococcus was significantly higher, while Moraxella and Dolosigranulum were lower in preterm than in term infants.

Conclusion Our findings suggest that nasal microbiota composition is different in term and preterm infants. This may be a relevant modifier of immune system development in this risk group, that is prone to recurrent subsequent wheezing disorders in infancy.

Conflict of Interest No

P56 CXCL10 deficiency protects from lung macrophage invasion and enables lung growth during acute injury and recovery in experimental bronchopulmonary dysplasia

Authors Hirani D^{1,2,3}, Thielen F³, Vohlen C³, Danopoulos S⁴, Mansouri S⁵, Haznedar-Karakaya P³, Mohr J³, Wilke R³, Koningsbruggen-Rietschel S⁶, Al-Alam D⁴, Savai R⁵, Dötsch J⁶, Alejandre Alcazar MA^{3,1,2,7}

Institutes 1 Institute for Lung Health (ILH), Universities of Giessen and

Marburg Lung Center (UGMLC), member of the German Center for Lung Research (DZL), Germany, Giessen, Germany; 2 Center for Molecular Medicine Cologne (CMCC), University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, and University of Cologne, Cologne, Germany, Cologne, Germany; 3 Translational Experimental Pediatrics, Experimental Pneumology, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, and University of Cologne, Cologne, Germany, Cologne, Germany, Cologne, Germany; 4 The Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA, Torrance, United States; 5 Max-Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany, Bad Nauheim, Germany; 6 Department of Pediatric and Adolescent Medicine, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, and University of Cologne, Cologne, Germany, Cologne, Germany; 7 Cologne Excellence Cluster on Stress Responses in Aging-associated Diseases (CECAD), University Hospital of Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany, Cologne, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754519

Rationale Preterm infants with oxygen supplementation frequently develop a chronic lung disease known as bronchopulmonary dysplasia (BPD). Pathomechanistically, an inflammatory response with increased migration and activation of macrophages plays a major role. Elevated levels of CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10), which has chemotactic and activating effects on proinflammatory inflammatory cells, were detected in lungs of infants evolving BPD. Therefore, we investigated whether CXCL10 deficiency protects newborn mice from hyperoxia-induced lung injury (as a model of BPD).

Methods (1) Homozygous CXCL10 knockout (CXCL10^{-/-}) mice as well as wild-type mice (WT) were either exposed to hyperoxia (85 % O₂, HYX) or normoxia (21 % O₂, NOX) from postnatal day 1 (P1) to P14 and studied at P14. (2) For recovery, some mice were transferred from HYX to NOX for two additional weeks and were then sacrificed at P28. Excised lungs were snap-frozen for molecular biology studies or pressure-fixed with paraformaldehyde and embedded in paraffin for histomorphometric analyses. (3) J744A.1 macrophages were treated with CXCL10 or CXCR3 antagonist, and cell migration was studied.

Results (1). Lungs of HYX-exposed WT showed significantly increased macrophage invasion at P14 compared with the control group. This inflammatory response after HYX resulted in impaired alveolarization, increased apoptosis and extracellular matrix (ECM) remodeling. CXCL10^{-/-} protected the newborn mice from the inflammation and partially from the HYX-induced structural changes. (2) After recovery at P28, CXCL10^{-/-} mice exhibited improved lung structure and attenuated matrix remodeling in comparison to WT. (3) Loss of CXCL10 prevented the macrophage influx to the lungs at both P14 and P28 after HYX. (3) Treatment with recombinant CXCL10 or CXCR3 antagonist significantly promoted and reduced the migration of macrophages, respectively.

Conclusion Our data demonstrate that deficiency of CXCR3-CXCL10 axis blocks macrophage chemotaxis to the lung, partially enables lung growth, and protects from ECM in experimental BPD.

Conflict of Interest No

P57 Dyspnoe nach SARS-CoV-2 Infektion – Post-/Long-COVID oder doch DATIV und ILO?

Autoren Bode S¹, Toth M¹, Sailer L¹, K ppler-Schorn C¹, Siebeneich U¹, Rösler V¹, Freihorst J¹, Fabricius D¹

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

DOI 10.1055/s-0042-1754520

Hintergrund Eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus kann zu ausgeprägter akuter pulmonaler Symptomatik bis hin zum Lungenversagen führen. Auch nach überstandener SARS-CoV-2 Infektion berichtet ein Anteil der Betroffenen von persistierender pulmonaler Symptomatik wie Husten oder Anstrengungsdyspnoe. Teils wird dies in Zusammenhang mit anderen Symptomen als Post-Covid oder Long-Covid Syndrom zusammengefasst. Dysfunktionelle Atemst -

rungen sind durch Fehlfunktion von Larynx- bzw. Atemmuskulatur bedingt und können als Comorbidit t bei Asthma bronchiale, bei Stress, Gerüchen oder postinfektiös auftreten.

Methoden 12 Patient*innen (2 weiblich, 10 männlich, Alter 12,5 ± 1,3 Jahre), welche konsekutiv zwischen Januar und Mai 2022 in der Ambulanz für Kinderpneumologie der Klinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm bei Dyspnoe nach SARS-CoV-2 Infektion vorgestellt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Vorstellung erfolgte nach m = 6,4 Wochen nach Infektion. 3 Patient*innen hatten eine Pollenallergie, 4 ein Asthma bronchiale, letzteres bei allen kontrolliert.

Ergebnisse Die Ruhe-Lungenfunktion zeigte bei allen Patient*innen unauff lige z-Scores für FEV-1 (z = -0,33), Rtot (z = 0,34), RV (z = 2,45), PEF (z = -1,18). Der inspiratorische Schenkel der Fluss-Volumenkurve war bei 10/12 Patient*innen deutlich abgeflacht. Eine Laufbandbelastung wurde bei 10/12 Patient*innen durchgeführt, es fanden sich keine signifikanten Veränderungen. Alle Patient*innen zeigten unter Belastung eine dysfunktionelle Atmung vom thorakalen Typ mit insuffizienter Ventilation, zwei Patient*innen zusätzlich Symptome einer anstrengungsinduzierten laryngealen Obstruktion.

Diskussion und Schlussfolgerung Dysfunktionelle Atemstörungen können nach SARS-CoV-2 Infektion auftreten und sind möglicherweise eine relevante Differentialdiagnose zu Post-/Long-Covid. Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge sind hier noch nicht geklärt. Die Diagnose ist anamnestisch und klinisch, ggf. mit Lungenfunktion und Laufbandbelastung, in ausgewählten Fällen auch endoskopisch, zu stellen. Die Therapie beinhaltet Atemübungen, ggf. physiotherapeutisch geleitet, und vor allem ein empathisches aufklärendes Gespräch über Benignität und gute Prognose.

Interessenkonflikt No

P58 Use of tobacco, nicotine, and cannabis products among students in two Swiss cantons

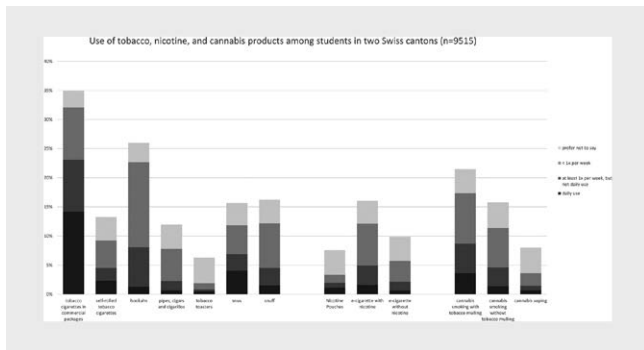
Authors Affolter J¹, Rohland E¹, Philippe M², Tal K³, Auer R^{3,4}, Jakob J^{3,5}
Institutes 1 Swiss Lung Association Aargau, Department of Health Promotion and Prevention, Aarau, Switzerland; 2 Swiss Lung Association St.Gallen – Appenzell, Department of Health Promotion and Prevention, St. Gallen, Switzerland; 3 Institute of Primary Health Care (BIHAM), University of Bern, Switzerland, Bern, Switzerland; 4 Center for Primary Care and Public Health (Unisant ), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; 5 Department of Paediatrics, University Hospital Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754521

Introduction Most smokers begin in their teens. Teenagers may also be eager to try new tobacco, nicotine, and cannabis products. We need to know how many teens use these new products and learn more about their usage habits.

Method We invited students at the upper secondary level in Aargau, and St.Gallen to take an online survey (November 2021-February 2022) that asked for basic demographic information and information about their use of tobacco (tobacco cigarettes in commercial packages, self-rolled tobacco cigarettes, hookahs, pipes, cigars and cigarillos, tobacco toasters, snus, snuff), nicotine (nicotine pouches, e-cigarette with nicotine, e-cigarette without nicotine) and cannabis (cannabis smoking with and without tobacco mulling, cannabis vaping). Likert scale answers ranged from no use in past month, less than weekly, weekly but not daily, daily use, to prefer not to say. We tabulated the responses, reporting descriptive statistics.

Results Of the 32,614 students we invited to participate, 9,515 students from 23 schools completed the survey (29.2%); 4,712 identified as female (49.5%), 4,606 as male (48.4%), and 197 (2.1%) as diverse. Of these, 9.5% were under 16, 47% were 16-17, 27.5% were 18-19, and 16% were over 19. Figure 1 shows proportions and use frequency of all monitored products. Over half of participants (54.8%) had used at least one product at least once in the last month. Daily use of tobacco cigarettes in commercial packages was most common (14.2%); 4.1% used snus and 3.7% smoked cannabis with tobacco mulling. Many participants reported use of multiple products, see Figure 2.



► Fig. 1.

	Cigarettes in c. packages (n=2'199)	Hookahs (n=768)	Snus (n=654)	E-cigarettes w. nicotine (n=467)	Cannabis w. tobacco (n=827)
Single use	38.4%	30.3%	24.3%	13.3%	8.6%
Cigarettes in c. packages		47.0%	43.5%	60.4%	69.0%
Hookahs	16.5%		18.4%	41.5%	15.7%
Snus	13.3%	16.3%		18.3%	19.5%
E-cigarettes w. nicotine	13.4%	25.4%	12.9%		16.2%
Cannabis w. tobacco	26.9%	17.5%	24.4%	29.3%	

► Fig. 2.

Conclusion Teens who use tobacco are most likely to smoke cigarettes, but many regularly use new tobacco, nicotine, and cannabis products, though use frequency varies. We should repeat the survey regularly to track changes in the relative popularity of these products.

Conflict of Interest No

P59 Helmlaryngoskopie bei Kindern zur Abklärung eines inspiratorischen Stridor unter Belastung versus Laryngoskopie ohne Helm bei Kindern: Erfahrung unseres Zentrums

Autoren Salfeld P^{1,2,3}, Haas N^{1,2}, Wowra T^{3,1}, Meißner P^{3,1}, Gessler P²
Institute 1 Kinderpneumologisches Zentrum Regio Bodensee, Münsterlingen und Konstanz, Switzerland; 2 Kantonsspital Münsterlingen, Münsterlingen, Switzerland; 3 Kinderklinik Konstanz, Konstanz, Germany
 DOI 10.1055/s-0042-1754522

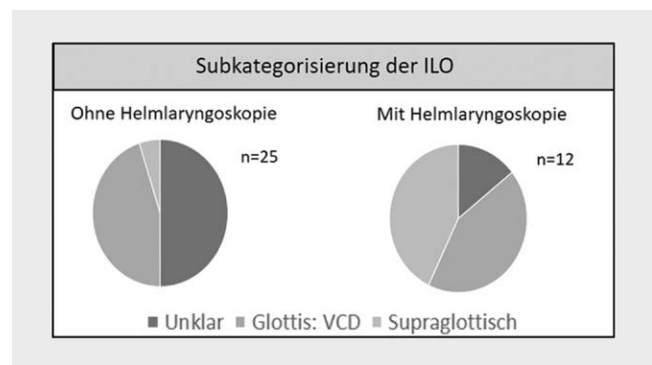
Bei Kindern demaskiert sich oft in der Abklärung anstrengungsbezogene Atembeschwerden ein inspiratorischer Stridor. Zur Abklärung dieses Stridor ist eine Belastungsuntersuchung mit Laryngoskopie bei V.a. Inducible Laryngeal Obstruction (ILO) empfohlen (1). In unserem Zentrum ist seit Ende 2020 die Helmlaryngoskopie verfügbar. Zuvor wurden diese Kinder mittels Laryngoskopie zumeist nach Belastungsende evaluiert.

Bei der Helmlaryngoskopie handelt es sich um einen auf einen Fahrradhelm montierten Laryngoskophalter. Nach Adaptation des Fahrradhelms an den/die PatientIn und Analgesie der Nase mittels Lidocain 2 % erfolgt die Passage des mittleren Nasenganges mittels 3,2 mm Laryngoskop (Olympus), Einstellen des Hypopharynx mit Sicht auf den Larynx und Fixation des Laryngoskops am Fahr-

radhelm. Nachfolgend erfolgt die Belastung, vorzugsweise auf dem Ergometer, unter Imitation der auslösenden Situation (z.B längerdauernde Belastung, Bergauffahren, Rennsituation etc.). Die Dokumentation wird mittels Films vorgenommen.

Vor Einführung der Helmlaryngoskopie wurden im Zeitraum Juli 2012 bis Dezember 2020 bei V.a. ILO 25 Kinder (Durchschnittsalter 14,1J; (7,7-17,8J)) abgeklärt. Insgesamt wurde 20-mal die Diagnose ILO gestellt. 15 Kinder wurden laryngoskopiert, hiervon 2 Kinder unter Belastung und 13 Kinder am Ende der Belastung. Die Diagnose ILO konnte in 50 % der Fälle nicht, wie von der ERS gefordert, subkategorisiert (Glottisebene: z.B. Vocal Cord Dysfunction (VCD), supraglottisch etc.) werden (Abbildung 1). Seit Verfügbarkeit der Helmlaryngoskopie wurden 12 Kinder mit Verdacht auf ILO abgeklärt (Durchschnittsalter 13,3J; (9,7-17,5J)), hierbei konnten 10 Kinder erfolgreich unter Belastung mittels Helmlaryngoskopie untersucht werden. Bei 7 Kindern konnte die Diagnose ILO gestellt werden. Diese lies sich nur in einem Fall nicht spezifizieren. Die Fehlerrate der Helmlaryngoskopie lag bei 16,7 % (n = 2).

Die Helmlaryngoskopie ist auch bei Kindern ein einfaches und sicheres Verfahren zur Abklärung und leitliniengerechten Subkategorisierung (1) des inspiratorischen Stridor unter Belastung.



► Abb. 1 .

Interessenkonflikt No

Christensen PM et al. ERS/ELS/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. Eur Respir Rev 2015; 24: 445–450

P60 Intratracheal treatment of surfactant plus topical steroids in very low birth weight (VLBW) infants following premature rupture of the membranes

Authors Ricklefs I¹, Mehler K², Göpel W¹, Härtel C³, Herting E¹, Stichtenoth G¹

Institutes 1 University of Luebeck, Department for Paediatrics, Luebeck, Germany; 2 Division of Neonatology, University of Cologne, Köln, Germany; 3 Department of Paediatrics, University of Würzburg, Würzburg, Germany
 DOI 10.1055/s-0042-1754523

Preterm birth following preterm premature rupture of membranes (PPROM) increases the risk for severe neonatal respiratory failure, persistent pulmonary hypertension, pulmonary inflammation, dry lung syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Surfactant may serve as a carrier for anti-inflammatory topical steroids. Recent studies showed a reduced risk for BPD in VLBW infants (birth weight < 1500g) with severe respiratory distress syndrome after treatment with mixtures of pulmonary surfactant and budesonide (SurPluS).

We conducted a retrospective analysis of a cohort of VLBW infants with gestational age between 22 + 0 and 32 + 6 weeks with PPRM lasting for more than 5 days that received SurPluS (100-200mg/kg surfactant and 500µg budesoni-

de). This group was matched at a 1:2 ratio with a VLBW cohort of the German Neonatal Network (GNN), using the variables birth weight, gestational age, sex, prenatal steroid treatment, duration of PPRM, oxygen supplemental during the first 12 hours and amniotic infection syndrome.

The SurPlus cohort (n = 15) showed no differences in birth weight, duration of PPRM, arterial umbilical cord pH and APGAR compared to GNN controls (n = 30). Duration of conventional ventilation (4.0 ± 5.4 days vs. 13.8 ± 17.4 days, $p = 0.007$) and duration of oxygen supplement (23.6 ± 25.6 days vs. 53.2 ± 48 days, $p = 0.01$) were significantly shorter in the SurPlus group. We found no differences in the duration of non-invasive ventilation. The frequency of intraventricular haemorrhage (20% vs. 37%), BPD at 36 weeks (20% vs. 30%) and pneumothorax (12% vs. 27%) was lower in the SurPlus cohort, however without statistical significance. Two infants of each group died.

Combined treatment of surfactant plus budesonide may improve short term morbidity of VLBW infants born after long term PPRM. Limitations of this investigation result from the retrospective matched pairs design and the small number of investigated cases. A multicenter observational study is planned to confirm our findings.

Conflict of Interest No

Poster Walk 6: Kausistiken (case reports)

P61 15-jährige Patientin mit Hämoptysen und Unterlappenatelektase

Autoren [Bergmann D¹](#), [Baden W¹](#), [Hetzl J²](#), [Lieber J³](#), [Feldhahn L⁴](#), [Hofbeck M¹](#)
Institute 1 Universitätsklinikum Tübingen, Kinderheilkunde II, Tübingen, Germany; 2 Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin, Tübingen, Germany; 3 Universitätsklinikum Tübingen, Kinderheilkunde V, Kinderchirurgie, Tübingen, Germany; 4 Klinikverbund Suedwest, Kinderklinik Böblingen, Böblingen, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754524

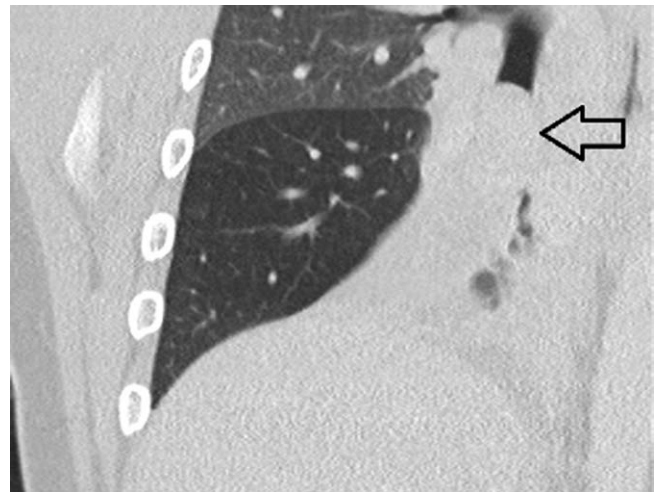
Wir berichten von einem 15-jährigen Mädchen, dass aufgrund von Hämoptysen und Husten in der Notfallambulanz vorstellig wurde. In der Röntgen Thorax Aufnahme des zeigten sich Hinweise auf eine zentrale Pneumonie, sowie eine Komplettablektase des rechten Unterlappens. Sonographisch wurde nach Beendigung der antibiotischen Therapie eine Persistenz der Unterlappenatelektase gesehen, so dass einen CT-Thorax Aufnahme erfolgte. Hierbei ergab sich der Verdacht auf einen Kompletverschluss des distalen Anteils des rechten Bronchus intermedius (Bild 1). In der Bronchoskopie zeigte sich eine endobronchiale Raumforderung (Bild 2). Der pathologische Befund, der entnommenen Biopsie bestätigte die Verdachtsdiagnose eines typischen Karzinoids. Laborchemisch zeigte sich kein Hinweis auf ein paraneoplastisches Syndrom. Aufgrund von dem vermehrten Auftreten von Lymphknotenmetastasen (ca. 27%) und der Mitbeteiligung des rechten Mittellappenbronchus, erfolgte in unserem Fall, bei suspekten Mediastinal-Lymphknoten, die komplikationslose Entfernung des rechten Mittel- und Unterlappen sowie eine mediastinale Lymphadenektomie. Der postoperative Verlauf verlief problemlos. Die bisherigen Verlaufskontrollen zeigen keinen Anhalt für ein Rezidiv.

Bild 1 CT-Thorax

Bild 2 Bronchoskopie

Pulmonale Karzinome sind zwar seltene Tumore im Kindesalter, jedoch die häufigsten soliden primären pulmonalen Malignome bei Kindern und Jugendlichen (63-80%). Die respiratorischen Symptome (Husten, Hämoptysen, rekurrende Infektionen, obstruktive Bronchopneumonie) sind oftmals unspezifisch und abhängig von der Lokalisation des Tumors. Die im Kindesalter häufigeren zentralen Karzinome werden durch ihr endobronchiales Wachstum symptomatisch, während die selteneren peripheren Karzinome häufig Zufallsdiagnosen sind. Aufgrund des neuroendokrinen Ursprungs der Tumore kann es durch die Sezernierung von ACTH und Serotonin zu paraneoplastischen Syndromen (Karzinoid-Syndrom, Cushing-Syndrom) kommen. Es besteht eine

Assoziation zum MEN-1-Syndrom. Die Therapie der Wahl ist die vollständige chirurgische Resektion inklusive benachbarter Lymphknoten.



► Abb. 1 .



► Abb. 2 .

Interessenkonflikt No

P62 Kasuistik: Tuberkuloseverdacht bei abszedierender Pneumonie mit cerebraler Beteiligung

Autoren [Korf T¹](#), [Kemen CH¹](#)

Institut 1 Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Hamburg, Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754525

11 Monate altes Mädchen mit bereits in Guinea antibiotisch behandelter Pleuropneumonie links und erneutem Fieber, Leukozytose 17/nl, CRP 60 mg/l.
Bild 1

Klinisch und radiologisch Präsentation einer abszedierenden Pneumonie links mit großer, teils flüssigkeitsgefüllter Bulla (Bild 1). In der Thorax-MRT Nachweis weiterer kleiner Abszesse des linken Oberlappens und auf dem Zwerchfell. Im Pleurapunktat und in einer Magensaftaspiration mikroskopischer Nachweis säurefester Stäbchen, jedoch weder kultureller noch PCR-Nachweis von Mykobakterien. Bronchiallavage bzgl. Tuberkulose negativ, Tb-IGRA und Tuberkulin-Hauttest ebenfalls. Per Multiplex-PCR Nachweis von Rhinoviren. Aufgrund des

Alters erfolgte eine Liquorpunktion. Dabei Nachweis einer milden Pleozytose (Leukozyt. 42/3 Zl.) mit Eiweißerhöhung (743 mg/l) und erniedrigter Liquorglucose, ein Erregernachweis gelang nicht. cMRT ebenfalls unauffällig.

Die initiale Therapie mit Ampicillin/Sulbactam wurde nach Nachweis säurefester Stäbchen unter dem Verdacht einer Tuberkulose um eine Vierfachtherapie mit Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid erweitert. Nach Nachweis der Pleozytose wurde Ethambutol durch Protionamid ersetzt und Dexamethason ergänzt. Darunter rasche klinische Besserung, Entlassung nach 9 Tagen Vierfachtherapie.

Bild 2

In der Verlaufskontrolle nach zwei Wochen normalisierter Liquorstatus. cMRT weiterhin unauffällig. Bei stabilem Befund der Bullae in der Thorax-CT (Bild 2) und fehlender Klinik keine chirurgische Intervention. Nach 2 Monaten radiologisch komplette Regression der Bullae, Patientin beschwerdefrei. Nach 2 Monaten Vierfachtherapie Fortführung einer Zweifachtherapie für weitere 10 Monate geplant, Dexamethason wurde ausgeschlichen.

Diskussion Eine Tuberkulose konnte trotz mehrfachen, teils unterschiedlichen diagnostischen Ansätzen nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden, es gelang nur der zweimalige mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen. Eine PCR auf Nokardien war negativ. Auch im Verlauf blieben IGRA und RT23 negativ (auch 5 Monate nach Therapiebeginn). Bei klinisch gutem Ansprechen und anamnestisch plausibler Genese entschieden wir uns dennoch für eine langfristige Therapie entsprechend der Leitlinie für Tuberkulose mit cerebraler Beteiligung und nahmen mögliche Nebenwirkungen der Medikamente in Kauf. Dieses Vorgehen sollte in einem ähnlichen Fall jedoch individuell nach möglichem Nutzen und Risiken abgewogen werden.



► Abb. 1 .



► Abb. 2 .

Interessenkonflikt No

P63 Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenarterienembolie und Infarktpneumonie im Rahmen eines sekundären Antiphospholipid-Syndroms bei neu diagnostiziertem systemischen Lupus erythematoses bei einem 17-jährigen Jungen

Autoren Herz A^{1,2,3}, Demmert M², Shneyder M⁴, Stichtenoth G²

Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Universität zu Lübeck, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, Lübeck, Germany;

2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Germany; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Germany; 4 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Klinische Chemie, Gerinnungszentrum, Lübeck, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754526

Einleitung Eine Lungenarterienembolie (LAE) ist im Kindesalter mit einer Inzidenz von 0,14-0,9:100.000 sehr selten. Tritt eine LAE auf, dann liegen in 50 % der Fälle angeborene oder erworbene prothrombotische Faktoren vor. Neben der Gefahr einer kardialen Dekompensation können sich Lungeninfarkte und Pneumonien ausbilden.

Kasuistik Wir berichten von einem 17 Jahre alten Jungen ohne Vorerkrankungen, eingewiesen mit Schmerzen in der Wade und Brustschmerzen seit dem Vortag. Laborchemisch waren initial eine Thrombozytopenie (125/nl), erhöhte D-Dimere (2,57 mg/l) auffällig. Die Herzenzyme (Troponin-T, CK/CK-MB, NT-proBNP) waren so wie das C-reaktive Protein (CrP) negativ. Bei v.a. tiefe Beinvenenthrombose wurde eine Antikoagulation mit Enoxaparin in therapeutischer Dosierung gestartet. EKG und Echokardiographie waren unauffällig. Die Dopplersonographie ergab eine Thrombose der Vena tibialis posterior. Eine MRT-Untersuchung der Lunge bestätigte die Diagnose einer rechts-zentralen LAE mit Pneumonie und Pleuraerguss. Gemeinsam mit den Kolleg*innen der Hämostaseologie erfolgte die weitere Abklärung. Diese lieferte hochtitrige Lupus-Antikoagulanzen sowie IgM- und IgG-Antikörper gegen Cardiolipin und β_2 -Glycoprotein I; reproduzierbar erhöhte Werte sind mit einem dreifach-positiven High-Risk-Antiphospholipid-Syndrom (APS) vereinbar. Bei pathologischen Antinukleären Antikörpern gehen wir von einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) aus. Aufgrund zunehmender Dyspnoe, Fieber und CrP-Anstieg bis auf >200mg/l erfolgte eine Therapie mit Tazobac und Furosemid. Bei persistierendem Fieber, erhöhten Inflammationsmarkern (Ferritin >20000mg/l, lös.-IL-2 Rezeptor 6997kU/l) und Reduktion des Allgemeinzustandes schlossen wir eine Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) aus. Zur Therapie dieses Hyperinflammationssyndroms behandelten wir den Patienten mit Immunglobulinen und Urbason-Stößen, dann überlappend mit Retuximab und Mycophenolat-Mofetil. Die Antikoagulation war zuletzt mit unfractioniertem Heparin i.v. durchgeführt. Dies führte zum raschen Abfall der Hyperinflammationsmarker und Stabilisierung des Patienten.

Schlussfolgerungen Die klinischen Zeichen einer Lungenembolie sind häufig unspezifisch und die Diagnose einer LAE wird nicht selten zu spät gestellt. Obligatorisch nach Diagnosestellung ist die Behandlung und Abklärung der Ätiologie im interdisziplinären Team. Ein APS im Rahmen eines SLE als Ursache der LAE ist in der Pädiatrie äußerst selten.

Interessenkonflikt No

P64 Recurrent laryngospasm in an infant – the diagnosis is just a twinkling of an eye away

Authors Westhoff J¹, Gross S², Naehrlich L¹

Institutes 1 Justus-Liebig-University Giessen, Department of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, Giessen, Germany; 2 Justus-Liebig-University Giessen, Department of Neuropediatrics, Giessen, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754527

Cyanotic attacks in infancy have a wide variety of underlying pathologies. One of them is laryngospasm which can be triggered and influenced by infections, gastroesophageal reflux or anatomical causes, among others.

We present the case of a now 7-month-old girl who showed recurrent attacks of cyanosis at the age of 3 weeks. Typically, the events occurred upon waking or at the onset of crying and were self-limiting. Cyanosis, desaturation and sometimes bradycardia occurred; occasionally all extremities were stretched during an event. Except for mild laryngomalacia and gastroesophageal reflux, the diagnostic work-up (including physical examination, cranial sonography, ECG, echocardiography, long-term ECG, cranial MRI, examination for infections, EEG) was unremarkable.

The clue leading to the diagnosis was given by the little patient at the age of 5 months during an outpatient presentation: When she rubbed her eyes, they remained closed for several seconds, bringing the diagnosis of congenital myotonia to our minds. The diagnosis was confirmed by the detection of a mutation (c.3917G.A; p.Gly1306Glu) on the SCN4A gene. Case series of a few infants suffering from severe neonatal episodic laryngospasmus (SNEL) with the above-mentioned mutation are found in the literature. Treatment with carbamazepine, or in our case with oxcarbazepine, leads to a cessation of the symptoms. The case shows the importance of closely observing patients and including rare diseases from other specialties in order to make the right diagnosis. If a channelopathy is suspected, medication with oxcarbazepine should be initiated before the result of the genetic test. In this case the prognosis for the child is good with adequate therapy.

Conflict of Interest No

P65 Larynxfraktur nach Schlittenunfall – operative Versorgung und Trachealkanülenmanagement

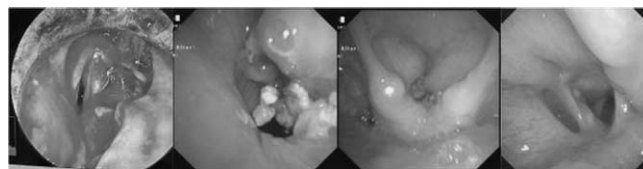
Autoren [Scheidmann R¹](#), [Rols-Schrum K²](#), [Bösch E¹](#), [Betz C²](#), [Stock P¹](#)
 Institute 1 Altonaer Kinderkrankenhaus, Fachabteilung Pädiatrie mit Schwerpunkt Pädiatrische Pneumologie, Hamburg, Germany; 2 Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Universitätsklinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde Kopf-/Halschirurgie, Hamburg, Germany
 DOI 10.1055/s-0042-1754528

Einleitung Larynxtraumata sind selten im Kindesalter und haben oft schwerwiegende Folgen für die Atemwege und Stimmfunktion. Das Atemwegsmanagement kann kompliziert sein, oft sind Tracheotomien notwendig. Wir berichten über einen klinisch vollständig begleiteten Fall einer unfallbedingten Larynxfraktur, von der Notfallversorgung, über die Operationen und das Trachealkanülenmanagement, bis zur erfreulich zügigen Dekanülierung. Hierfür muss ein interdisziplinäres Behandlungskonzept verfügbar sein.

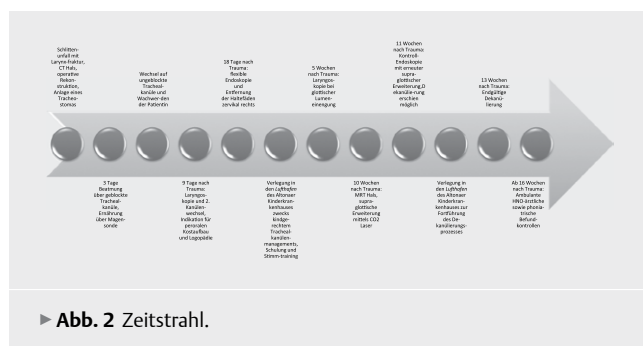
Fallbericht Eine 5-jährige Patientin wurde mit Larynxfraktur nach Schlittenunfall in Spontanatmung eingeliefert. Bei progredienter Atemwegsverlegung und zur operativen Versorgung musste eine Tracheotomie erfolgen. Die anatomische Rekonstruktion gelang, im Verlauf musste die Glottisebene jedoch mehrfach operativ erweitert werden. Die Patientin und ihre Eltern wurden in einem spezialisierten Zentrum für tracheotomierte Kinder betreut und umfassend geschult. Um eine zeitnahe Dekanülierung und bessere Stimmbildung zu ermöglichen, erfolgten frühzeitig ein Downsizing der Kanüle sowie die Nutzung eines Sprechventils. Nach vorangegangener Diagnostik mit temporärem Stomaverschluss konnte die Dekanülierung erfolgreich durchgeführt werden.

Fazit Bei Heiserkeit nach Larynxtrauma muss auch im Kindesalter an eine Larynxfraktur gedacht werden. Die Atemwegsverlegung kann dynamisch verlaufen, Stridor, Dyspnoe und Bewusstlosigkeit können rasch hinzukommen. Die Sicherung von instabilen Atemwegen ist komplex. Manipulationen sollten außerklinisch unterlassen bleiben, solange unter Spontanatmung die Ventilation und Oxygenierung suffizient möglich sind. Die Therapie beinhaltet meist die Endoskopie und chirurgische Intervention. Postoperativ sind Kontrollendoskopien sinnvoll, um Atemwegsstenosen zu detektieren. Tracheotomierte Kinder stellen eine Rarität in der klinischen Versorgung dar. Das Management kann daher herausfordernd sein und bedarf langjähriger Er-

fahrung. Ein kindgerechter Umgang ist elementar, um ein gutes Gelingen zu gewährleisten. Der Verschluss des Stomas ist anzustreben, die Möglichkeit sollte zuvor durch ein vielfältiges diagnostisches Vorgehen samt Erprobung im Alltag abgeklärt werden. Aus kinderpneumologischer Sicht sehen wir das Downsizing und die Sprechventilnutzung als ausschlaggebende Punkte der zügigen Rekonvaleszenz.



► **Abb. 1** Vergleichende Laryngoskopiebefunde (v.l.n.r.): direkt posttraumatisch, 5 Wochen nach Trauma in Expirationslage und Inspirationslage, 10 Monate nach Trauma in Inspirationslage.



► **Abb. 2** Zeitstrahl.

Interessenkonflikt No

P66 Mehrfachresistente-Tuberkulose oder doch Nokardien? Fallbericht einer ukrainischen Familie nach ihrer Ankunft in Deutschland

Autoren [Budick T¹](#), [Brinkmann F²](#), [Meyn P³](#), [Rieber N⁴](#), [Wächtler M⁵](#), [Becker-Grünig T¹](#), [Fabian J¹](#), [Lay S¹](#), [Rosenecker J^{1,6}](#)

Institute 1 Fachkliniken Wangen, Klinik für Kinderpneumologie und Allergologie, Wangen, Germany; 2 Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für pädiatrische Pneumologie/CF-Zentrum, Bochum, Germany; 3 Fachkliniken Wangen, Klinik für Pneumologie, Wangen, Germany; 4 Kinderklinik München Schwabing, München Klinik und Technische Universität München, München, Germany; 5 Landeshauptstadt München, Gesundheitsreferat, München, Germany; 6 Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany
 DOI 10.1055/s-0042-1754529

Hintergrund Seit Beginn des Ukrainekrieges mussten über sechs Millionen Ukrainer:innen ihr Land verlassen. Die Tuberkulose-Inzidenz ist dort mit 73/100.000 Einwohnern eine der höchsten innerhalb Europas. Nicht selten handelt es sich hierbei um Patienten mit einer MDR (multidrug resistant)- oder XDR (extensively drug-resistant)-Tuberkulose.

Fallbericht Zuverlegung einer ukrainischen Familie (30-jährige Frau mit Kindern im Alter von sieben und acht Jahren sowie zehn Monaten). Die Mutter fiel im TB-Screening (Rö-Thorax) auf und gab an, in der Ukraine zwei Jahre wegen einer Tuberkulose behandelt worden zu sein. Bei Aufnahme waren mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachweisbar. Zudem lag eine positive TBC-PCR mit genotypischem Nachweis einer Isoniazid- und Rifampicin-Resistenz vor. Bei V.a. auf offene MDR- oder XDR-Tuberkulose Start einer 5-fach-Therapie mit Levofloxacin, Linezolid, Bedaquilin, Clofazimin und Terizidon. Bei den Schulkindern waren Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) und Tuberkulin-Hauttest positiv. Mikroskopisch hingegen kein Nachweis säurefester

Stäbchen sowie negative TBC-PCR. Übersichtsradiologisch keine tuberkulose-spezifischen Auffälligkeiten. Beginn einer präventiven Therapie mit Levofloxacin und Clofazimin. Beim Säugling war sämtliche Diagnostik unauffällig, so dass wir eine Chemoprophylaxe mit der gleichen Kombination begannen. Nach acht Wochen waren sämtliche, bis dato angelegten Kulturen der Familie negativ für Mykobakterium tuberculosis. Bei der Mutter ließen sich kulturell einmalig No-kardien nachweisen. Dies erklärt den initialen Nachweis säurefester Stäbchen. In Zusammenschau werteten wir dies als Kolonisation. Bei der anfangs positiven TBC-PCR handelte es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um nicht vermehrungsfähige DNA-Fragmente im Rahmen der Ersterkrankung. Wir beendeten daher die Therapie der Mutter und die Prophylaxe des Säuglings (weiterhin negativer IGRA). Die beiden älteren Kinder werden präventiv behandelt, da sie sich höchstwahrscheinlich im Rahmen der Ersterkrankung der Mutter infiziert haben.

Schlussfolgerung Die Betreuung von Familien mit offener Lungentuberkulose stellt alle Beteiligten vor große Herausforderungen. Angefangen bei der Frage, wo eine Familie gemeinsam interdisziplinär behandelt werden kann, bis hin zu Fallstricken wie diesem, wo auch seltene Differentialdiagnosen bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden müssen.

Interessenkonflikt No

P67 Luft muss in die Lungen – aber wie? Eine Kombination extremer Frühgeburtlichkeit und Trachealagenesie

Autoren Schmalstieg C¹, Ott T¹, Große-Onnebrink J¹

Institut 1 Universität Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Münster, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754530

Wir berichten über die Erstversorgung mit Exitus letalis eines Frühgeborenen der 24+6. Schwangerschaftswoche mit pränatal unbekannter Trachealagenesie.

Fallbeschreibung Die Entbindung erfolgte aufgrund eines unaufhaltsamen Geburtsprozesses spontan in der 24+6. Schwangerschaftswoche. Die Schwangere war nur wenige Stunden zuvor in der Geburtsklinik aufgenommen worden. Eine RDS-Prophylaxe war erst unvollständig erfolgt. Im Vorfeld der Geburt waren keine Fehlbildungen des männlichen Kindes bekannt. Das Geburtsgewicht betrug 700 g. Wir sind als universitäres pädiatisches Zentrum mit Neonatologie, kinderpneumologischem Team und Kinderchirurgie regionaler Maximalversorger und auf die Versorgung von ELBW-Frühgeborenen und Kindern mit Fehlbildungen spezialisiert.

Im Rahmen der Erstversorgung präsentierte sich der Junge ohne eigenen Atemantrieb, zyanotisch und bradykard (Herzfrequenz um 60/min). Wir begannen umgehend eine Maskenventilation am Respirator und eskalierten zügig die Beatmungsparameter (+5mbar/Blähmanöver). Eine erste effektive Ventilation mit sichtbarer Thoraxexkursion erfolgte bei einem Spitzendruck von 45mbar nach Wechsel auf einen Rachentubus und Anlage einer Magensonde. Nachfolgend war das Kind unter extremen Beatmungsdrücken und FiO₂ 1,0 oxygenierbar. Es entwickelte jedoch eine massive Hyperkapnie. Eine flexible Endoskopie zeigte eine Trachealagenesie mit subglottischem Blindsack und ösophagobronchialer Fistel. Nach Kenntnis der Fehlbildung und interdisziplinärer Notfallkonferenz erfolgte unter der Differentialdiagnose eines prinzipiell perforierbaren „tracheal web“ ein Intubationsversuch mit starrem Führungsdraht ebenfalls ohne Erfolg. Angesichts der Größenverhältnisse bestand für das Kind keine kinderchirurgische Therapieoption. Der Junge erhielt eine palliative Analgosedierung. Wir stellten die Ventilationsbemühungen ein. Das Kind verstarb im Alter von 3 Lebensstunden. Eine Obduktion wurde von den Eltern abgelehnt.

Fazit Eine Trachealagenesie mit tiefer ösophagobronchialer Fistel ist eine seltene Fehlbildung aus dem Formenkreis der CHAOS-Fehlbildungen (Congenital High Airway Obstruction Syndrome). Die pränatale Kenntnis ermöglicht oft eine postnatale chirurgische Versorgung mit Tracheostoma noch angebenelt an der ungeborenen Plazenta (sog. EXIT-Procedure). In Kombination mit einer

extremen Frühgeburtlichkeit liegt hier jedoch noch immer eine Grenze der Lebensfähigkeit.

Interessenkonflikt No

P68 Verdacht auf habituellen Husten – wieviel Diagnostik brauchen wir?

Autoren Herz A^{1,2,3}, Stichtenoth G², Kopp M^{3,4}

Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/ Universität zu Lübeck, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, Lübeck, Germany;

2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Germany; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Germany; 4 Universitätsklinik für Kinderheilkunde Bern, Bern, Switzerland

DOI 10.1055/s-0042-1754531

Einleitung Ein hartnäckiger, trockener Husten über Wochen ohne Anhalt für eine organische Ursache kann auf einen habituellen Husten hinweisen. Zu den Differentialdiagnosen des chronischen Hustens gehört u.a. auch die Tracheomalazie. Zur sicheren Differenzierung zwischen den Ursachen kann eine Bronchoskopie indiziert sein.

Kasuistik Wir berichten von einem 12 Jahre alten Jungen ohne Vorerkrankungen mit trockenem Husten seit 3 Monaten. Der Husten war vom Charakter her laut, bellend, eruptiv und trat typischerweise in einzelnen nur wenige Minuten auseinanderliegenden Hustensalven auf. Ein Schulbesuch war seit 2 Monaten nicht mehr möglich, der Nachtschlaf jedoch nicht gestört. Begonnen habe der Husten nach einem Infekt der unteren Atemwege. Der Junge ist adipös (KG 68kg; P.99), psychosoziale Belastungsfaktoren positiv (Trennung der Eltern, Mobbingverfährung). Ambulant Laborergebnisse ergaben keinen Anhalt für eine Infektion durch Pertussis/ Parapertussis, Mykoplasma bzw. Chlamydia pneumoniae. Eine antibiotische Therapie mit Azithromycin und Noscapin führte zu keiner Besserung. Bei Vorstellung in unserer Ambulanz zeigte sich ein durch die Hustenproblematik deutlich beeinträchtigter Patient mit hohem Leidensdruck, jedoch in gutem Allgemeinzustand. Röntgen-Thorax, HNO-Konsil erweiterte Labordiagnostik inklusive Allergiediagnostik, HNO-Konsil, Blutbild und Rachenabstrich ergaben unauffällige Befunde. FeV₁ (107%) und Vitalkapazität (120%) lagen in der Norm. Bei v.a. einen habituellen Husten getriggert durch einen Atemwegsinfekt begannen wir eine Therapie mit Salmeterol/Fluticason (2x25/125µg), NaCl 0,9% Feuchthinhalation und Atemtherapie. In der z.A. einer Atemwegsomalie durchgeführten Bronchoskopie zeigte sich überraschenderweise eine ausgeprägte Bronchotracheomalazie. 14 Tage nach Start der Therapie und ausführlichen Gesprächen mit der Familie hat der Husten sistiert.

Schlussfolgerungen Ein habituellem Husten kann Ursache eines chronischen Hustens sein. Die Differenzierung insbesondere zu einer Tracheobronchomalazie kann schwierig sein und Überlappungen der beiden Entitäten sind wie in dieser Kasuistik möglich.

Interessenkonflikt No

P69 Pneumothorax als Komplikation einer Miliartuberkulose

Autoren Kalefack Tsafack OS¹, Zemlin M¹, Reiner F¹, Gomes T¹,

Schmitt-Grohé S¹, Simon A², Schneitler S³, Kulas P⁴, Seiler F⁵, Rixecker T⁵

Institute 1 Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg, Germany; 2 Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg, Germany; 3 Universitätskliniken des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg, Germany; 4 Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Homburg, Germany; 5 Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V, Homburg, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754532

Hintergrund Die Miliartuberkulose ist eine seltene und potenziell hochgefährliche Form der Tuberkulose bei massiver lymphohämatogener Ausbreitung von Bakterien des Mykobakterium tuberculosis Komplex. Klinische Manifestationen sind unspezifisch. Typische Röntgen-Thoraxbefunde können erst spät im Krankheitsverlauf sichtbar werden.

Methoden Wir berichten über einen 17-jährigen, in Deutschland geborenen Jungen mit indischem Migrationshintergrund und Miliartuberkulose. Der Patient stellte sich im Januar mit seit Monaten bestehender Lymphknoten-Schwellung (max. 10 x 4cm) zervikal rechts ohne weitere Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust etc.) vor. Ein Röntgenbild wurde zum Ausschluss einer mediastinalen Raumforderung durchgeführt. Der Befund ergab den V.a eine Miliartuberkulose. Es erfolgte eine spezifische Erregerdiagnostik, die einen positiven IGRA ergab. In der Lymphknotenbiopsie wurde mittels PCR und Kultur Mycobacterium tuberculosis nachgewiesen. Hinweise auf eine zentralnervöse (unauff. MRT-Schädel, Lumbalpunktion) oder okuläre Beteiligung ergaben sich nicht. Weder anamnestisch noch klinisch fanden sich Hinweise für einen Immundefekt. Es erfolgte eine Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid. Im Rahmen einer Routinekontrolle 4 Wochen nach Therapiestart fand sich auskultatorisch bei subjektiv beschwerdefreiem Patienten ein abgeschwächtes Atemgeräusch links bei hypersonorem Klopfeschall. Im Röntgen-Thorax war der miliare Befall vollständig regredient aber ein apikaler Pneumothorax links (max. 3,5 cm) fiel auf. Als Ursache kam am ehesten eine Kavertne mit Pleuraanschluss in Frage. Nebenbefundlich wies der Patient eine positive SARS-CoV2 PCR auf

Resultate Unter konservativer Therapie (Sauerstoff (1 l/min) gute Regredienz des Pneumothorax unter Fortführung der tuberkulostatischen Therapie. Reduktion bei stabiler Situation im Verlauf auf Isoniazid und Rifampicin.

Schlussfolgerung Eine Miliartuberkulose kann mit milden klinischen Beschwerden einhergehen und gehört deshalb zur Differentialdiagnose auch bei oligosymptomatischen Patienten. Eine Schwächung des Immunsystems ist nicht obligat. Relevant war hier der familiäre Migrationshintergrund. Es bleibt unklar, ob der Pneumothorax Folge der Grunderkrankung, Folge der Covid-19 Infektion oder Komplikation der Beatmung (bei LK-Biopsie vor 14 Tagen) war. Aufgrund des hohen Fistelrisikos bei TBC konnte die Anlage einer Thoraxdrainage erfolgreich vermieden werden.

Interessenkonflikt No

P70 Mädchen mit einer organisierenden Pneumonie

Autoren [Schulze J](#)¹, [Jerkic SP](#)¹, [Trischler J](#)¹, [Zielen S](#)¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt am Main, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754533

Einleitung Das 15 Jahre alte Mädchen hatte sechs Wochen vor der stationären Aufnahme eine Erkältung mit trockenem Husten. Nach ca. 3 Wochen Krankheitsverlauf entwickelte sie einen Auswurf mit hellroten Blutbeimengungen. Vorstellung bei der Kinderärztin/ Kinderpneumologin, im Röntgenbild zeigte sich ein Infiltrat im rechten Unterlappen, die Tuberkulose Diagnostik war negativ.

Methoden Im CT-Thorax im Bereich der rechtsseitigen Segmentbronchien R8 und R9 Infiltrat, Va. Bronchusverlegung bei DD Mukuspropf oder aspiriertes Fremdmaterial. Reaktive mediastinale Lymphadenopathie. In der Bronchoskopie ist die Schleimhaut des Bronchus B9 gerötet mit schaumig, blutig-tingiertem Sekret, ansonsten unauffällige Bronchoskopie.

Ergebnisse In der Broncho-alveolären Lavage 50% Alveolarmakrophagen, 1% Neutrophile Granulozyten, 49% Lymphozyten. Kein Wachstum von Bakterien und Pilzen, die Virus PCR, Mycoplasmen und Chlamydien waren negativ. Mögliche Differentialdiagnosen: Organisierende Pneumonie, kryptogen/sekundär (COP/SOP), exogen-allergische Alveolitis (EAA), nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) und lymphozytische interstitielle Pneumonie (LIP). Ursache der SOP: Infektionen, Medikamente, inflammatorische Erkrankungen, Z.n. KMT. Entzündungszellen und Fibroblasten wandern in die Alveolen ein. Im weiteren

Verlauf der Erkrankung bilden sich Ansammlungen („Knospfen“) von Bindegewebszellen und Kollagenfasern (Granulationsgewebe) innerhalb der Lungenbläschen. Therapie der Wahl sind Kortikosteroide.

Schlussfolgerung Unter der Therapie mit Prednisolon über 4 Wochen kommt es zu einer vollständigen Restitutio ad integrum. Der Befund der BAL, das alveoläre Bild in der CT und der Erfolg der Therapie mit Prednisolon unterstreichen die Diagnose organisierende Pneumonie.

Interessenkonflikt No

P71 Rezidivierende pulmonale Infekte im Säuglings- und Kleinkindalter – der doppelte Aortenbogen als Differenzialdiagnose

Autoren [Jakobs N](#)^{1,2,3}, [Voigt G](#)^{1,2,3}, [Stichtenoth G](#)^{1,2,3}, [Herz A](#)^{1,2,3}

Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/ Universität zu Lübeck, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, Lübeck, Germany;

2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Germany; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754534

Hintergrund Gefäßringe bilden sich bei fehlender oder unvollständiger Auflösung der ursprünglich paarig angelegten Aortenbögen. Der so entstandene Ring kann Strukturen, die in seiner Mitte verlaufen, komprimieren. Betrifft dies die großen Atemwege oder die Speiseröhre, sind Dysphagie, Stridor und pulmonale Infekte mögliche Symptome.

Fallbericht Wir berichten von einem vier Jahre alten Mädchen mit doppeltem Aortenbogen mit Ringbildung um die Trachea und hochgradiger Trachealstenose sowie Einengung des Ösophagus. Die Patientin wurde nach unauffälliger Schwangerschaft reif geboren. In den ersten Lebenswochen bestand ein leichtgradiger inspiratorischer Stridor, welcher sich im Verlauf zurückbildete. Mit drei Monaten entwickelte sie erstmalig eine virale Pneumonie (Respiratorisches Synzytial-Virus). In den folgenden zwei Jahren führten Bronchitiden und Pneumonien insgesamt zu acht stationären Aufnahmen. Zusätzlich kam es im zweiten Lebensjahr zu rezidivierenden Schluckstörungen mit Erbrechen von Nahrung. Einmalig machte ein Aspirationsereignis eine ärztliche Vorstellung notwendig. Mittels Schweißtest wurde eine Mukoviszidose weitestgehend ausgeschlossen. Allergiediagnostik und erweiterte Immundiagnostik erbrachten keine wegweisenden Befunde. Auch die phoniatische Untersuchung des Schluckvorgangs ergab keine Auffälligkeiten. Aufgrund der schweren, kombinierten Belastung stellten wir die Indikation zur Bronchoskopie, die den Nachweis einer relevanten Stenose der distalen Trachea und des rechten Hauptbronchus erbrachte. Zur weiteren Abklärung führten wir ein Echokardiographie und ein MRT des Thorax durch. Hier zeigte sich ein sich ein doppelter Aortenbogen mit Ringbildung um die Trachea und eine hochgradige Trachealstenose mit Einengung der Carina und des Ösophagus auf selber Höhe. Kinderkardiologisch wurde eine OP-Indikation gestellt.

Schlussfolgerung Gefäßringe wie ein doppelter Aortenbogen sind eine seltene, aber relevante Differenzialdiagnose bei persistierenden Atemwegsbeschwerden insbesondere in Kombination mit Dysphagie.

Interessenkonflikt No

P72 Therapie mit Posaconazol unter Kaftrio™ bei kavernösem Aspergillom

Autoren [Fleser SL](#)¹, [Kalefack Tsafack OS](#)¹, [Simon A](#)², [Palm B](#)¹, [Zemlin M](#)¹, [Sutharsan S](#)³, [Schiller M](#)⁴, [Schmitt-Grohé S](#)¹

Institute 1 Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg (Saar), Germany; 2 Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg (Saar), Germany; 3 Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik, Klinik für Pneumologie, Essen, Germany; 4 Universitätskliniken des

Saarlandes, Zentrum für Palliativmedizin, Homburg (Saar), Germany
DOI 10.1055/s-0042-1754535

Einführung Interaktionen zwischen CFTR-Modulatoren und Antimykotika vom Azoltyp (auf der Ebene der hepatischen CYP3A) sind bekannt. Bei gleichzeitiger Verabreichung sollte die Dosis der CFTR-Modulatoren angepasst und der Antimykotikaspiegel gemessen werden.

Methoden Wir berichten über einen 16-jährigen Jungen mit CF (homozygot F508del) mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf vor Kaftrio™-Therapie: Deutlich eingeschränkte Lungenfunktion (FEV1 0,62L, 23 % des Solls), hyperkapnische respiratorische Insuffizienz (pCO2 51,5mmHg) unter nächtlicher nicht-invasiver Beatmung, CFRD, Dystrophie (BMI: 16,3kg/m², P3), Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse A) und Ösophagusvarizen Grad I. Bereits nach 4 Wochen Einnahme von Kaftrio™ Verbesserung der FEV1 (0,93L) auf 34 % des Solls, Sauerstoffsättigung unter Raumluft 90–91 %, pCO2 45mmHg, BMI: 18,3kg/m² (P22). Im MRT-Thorax (01/2021) fand sich eine Kaverne (Oberlappen apikal links 44x35mm) bei mikrobiologischem Nachweis von Aspergillen (Sputum und Serum). Es erfolgte spiegelkontrolliert die Gabe von Posaconazol (300mg/die) bei Reduktion von Kaftrio™ (Elexacaftor 100/ Tezacaftor 50/ Ivacaftor 75mg) von 2 Tabletten morgens und 1 Tablette Kalydeco (Ivacaftor 150mg) abends auf Kaftrio™ 2 Tabletten jeden 3. Tag unter Kontrolle der Laborparameter (Blutbild, Leber-/Nierenfunktion, Aspergillus-Antigen).

Ergebnisse Nach 12 Monaten Therapie mit Posaconazol Regredienz der Kavernen (32x16mm) und Verbesserung des BMI auf 19,4kg/m² (P27). Die FEV1 (0,9L) zeigte eine marginale Abnahme von 34 % auf 30 % vom Soll. Unter Posaconazoltherapie gemessene Spiegel für Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor sind ausstehend. Der Patient ist jetzt wieder in der Lage in der Landesliga Boule zu spielen.

Schlussfolgerungen Bei Patienten unter Kaftrio™ erscheint eine Aspergillombehandlung mit Posaconazol bei Dosisreduktion des Kaftrio™ möglich. Die Verbesserung der Dystrophie war ausgeprägter als die Verbesserung der Lungenfunktion. Der absolute Verlust der FEV1 lag bei 3 % (bzw. 4 % vom Sollwert), damit marginal höher als der übliche Verlust von 2 %/a (1). Auch ist nicht auszuschließen, dass sich die Unterschiede aus der Variabilität der Messungen ergeben. (1) Rosenfeld et al. Ped Pul 2015 50(9):856-62

Interessenkonflikt No

P73 Wenn Luftnot zur Diagnose mehrerer Generationen führt

Autoren Uslu B¹, Stamos K¹, Mayer B¹, Lee-Kirsch M¹, Hahn G², Günther C³, Vogelberg C¹, Brück N¹

Institute 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik u. Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich Kinderpneumologie/ Kinderneurologie/ Kinderrheumatologie, Dresden, Germany; 2 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Institut und Poliklinik für Diagnosti-

sche und Interventionelle Radiologie, Dresden, Germany; 3 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik u. Poliklinik für Dermatologie, Dresden, Germany

DOI 10.1055/s-0042-1754536

Einleitung Wir berichten über den Fall eines Jungen, bei dem eine Kombination einer interstitiellen Lungenerkrankung und die zusätzlichen Organmanifestationen an Haut, Niere und Gelenken zu der Diagnose einer seltenen autoinflammatorischen Erkrankung geführt hat.

Anamnese und klinische Befunde Ein 10-jähriger Junge wurde uns mit zunehmender Belastungsdyspnoe, Arthralgien und bläulich-lividen Hautveränderungen der Füße und Hände zugewiesen. Der Junge präsentierte sich mit ausgeprägter Blässe, Wachstumsverzögerung, arterieller Hypertonie und einer akralen Vaskulopathie. Im Labor zeigten sich erhöhte Entzündungswerte, stark positive Werte für rheumatische Antikörper sowie Zeichen einer Glomerulonephritis. In der CT-Thorax Untersuchung konnte eine diffuse Milchglasstrübung und mehrerer Zysten mit beginnender Fibrose nachgewiesen werden. Die erweiterte Anamnese ergab, dass innerhalb der Familie über 3 Generationen unklare Lungenerkrankungen mit fibrotischen Veränderungen in Kombination mit einer akralen Vaskulopathie und weiteren Autoimmunphänomenen wie Polyarthritiden oder Glomerulonephritis gehäuft auftraten. In der Familie sind mehrere Familienangehörige an einer als idiopathisch gewerteten interstitiellen Lungenfibrose erkrankt; die Tante und Großmutter väterlicherseits sind in jungen Jahren an den Folgen der Lungenerkrankung verstorben.

Therapie und Verlauf Aufgrund der Befundkonstellation einer interstitiellen Lungenerkrankung, einer akralen durch Kälte getriggerten Vaskulopathie in Kombination mit anderen Organmanifestationen und der hochgradig auffälligen Familienanamnese für eine genetische Erkrankung mit autosomal dominantem Erbgangbestand bestand der Verdacht auf eine STING-associated Vasculopathy with onset in infancy (SAVI). In der molekulargenetischen Untersuchung konnte die klinische Verdachtsdiagnose SAVI gesichert werden. Nach Sicherung der Diagnose wurde eine Therapie mit dem JAK Inhibitor Ruxolitinib eingeleitet. Innerhalb von 28 Tagen nach Therapiebeginn konnte eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik, der Lungenfunktion sowie der Nephropathie verzeichnet werden.

Diskussion/Schlussfolgerung Interstitielle Lungenerkrankungen stellen eine heterogene Gruppe an unterschiedlichen Lungenerkrankungen dar und bedürfen einer breiten differenzialdiagnostischen Abklärung. Die Konstellation einer unklaren interstitiellen Lungenerkrankung mit zusätzlicher Organmanifestation an Haut, Niere oder Gelenken sollte an eine seltene autoinflammatorische Erkrankung wie SAVI denken lassen. Unbehandelt verläuft die Erkrankung progredient und endet letal, sodass eine frühzeitige Diagnosestellung zur Einleitung einer Therapie essentiell ist.

Interessenkonflikt No

Author Index

- A**
Abdo M 322
Affolter J 343
Al-Alam D 342
Alejandre Alcazar MA 317, 342
Alexandru M 331
Anagiotos A 331
Ankermann T 330, 331
Antounians L 341
Appel H 337
Aprea I 334
Armengot M 331
Auer R 343
- B**
Bacher K 342
Bächle L 336
Baden W 345
Bader P 321
Bahmer T 317, 322, 325, 336
Baiker M 337
Balázs A 320
Bartz C 317
Bauman G 318, 327, 329, 339
Baumann N 338
Becker-Grünig T 347
Becker S 335
Behan L 332
Bellu S 332
Ben-Meir E 341
Bergmann D 345
Betz C 347
Beule AG 332
Beyaert R 342
Biebach L 333, 334
Biedermann S 323
Bieri O 318, 329, 339
Birk C 334
Blanchon S 319
Blosch C 338
Bode S 329, 337, 343
Bogyi M 320
Bohnhorst A 323
Böll S 327, 342
Boon M 331
Bopp T 342
Born M 338
Böschen E 347
Brabandt B 318, 327
Bracht D 334
Brinkmann F 325, 333, 335, 338, 347
Brück N 350
Buchholz S 322
Budick T 347
Bullo M 318
Bülow Sand JM 336
Burgess A 331
Bürstner A 331
Busack LM 318
Busch H 322
- C**
Casaulta C 318
Caversaccio N 331
Chaker A 334
Chari Jirno A 326
Cindric S 334
Cizeau I 318
Clarner T 342
Coordes A 321
Copeland F 332
Costa Filho IG 342
Crowley S 331
Curdy MS 328
- D**
Dahlheim M 325
Danopoulos S 342
De Bernardi N 340
de Hoogh K 328
DeLuca D 325, 326
Demmert M 346
DeStefano S 342
Dexter K 332
Dheyauldeen SAD 331
Dillenhöfer S 338
Dinges SS 321
Dittrich A-M 317, 322, 325, 326, 336
Dixon L 332
Dommerich S 321
Donath H 325
Dörfler F 335, 340
Dötsch J 317, 342
Dougherty G 334
Dreßler M 324, 326
Duecker RP 340
Dugas M 333
Dworniczak B 333
- E**
Eberherr AC 334
Effner R 334
Eggenkemper L 333
Ehlers JC 323
Eichhorn C 324
Eickmeier O 335, 340
Emiralioglu N 331
Erдем E 331
Etter B 329
- F**
Fabian J 347
Fabricius D 329, 337, 343
Fajgelj V 324
Fehrenbach H 323
Feldhahn L 345
Fernandez Ceballos R-A-M 323
Fischer P 324
Fleser SL 349
Floess S 342
Flückiger B 328
Förster R 325
Forstner M 341
Foth S 317, 322, 325
Fouzias S 328
Frankl 330
Frauchiger B 339
Freihorst J 343
Frey U 342
Friedrich V 321
Fuchs O 342
Funken D 342
Fürrer F 330
- G**
Gaedcke S 325
Galfy-Mühlbacher V 320
Gan L 342
Gappa M 325
Gerhardt H 324
Gerstlauer M 325
Gessler P 344
Giesert F 334
Gisler A 342
Gomes T 348
Goodarzi T 342
Göpel W 344
Gorlanova O 342
Götzinger F 320
- H**
Goutaki M 318, 319, 331, 332
Gräber SY 320
Grasemann H 336, 341
Griese M 341
Grosse Erdmann A 338
Große-Onnebrink J 319, 333, 335, 336, 348
Groß HJ 329
Gross S 346
Groß V 324
Gruber W 338
Grübl A 334
Grund D 321
Grychtol R 317, 322, 325, 326, 342
Gunaydin O 331
Günther C 350
- H**
Haarman EG 331
Haas N 344
Habener A 342
Hadian K 341
Häfner V 334
Hagl B 334
Hahn G 350
Hamelmann E 325
Hanitsch LG 321
Hansen G 317, 322, 324, 325, 326, 336, 342
Happle C 317, 322, 342
Harris A 331
Härtel C 344
Haznedar-Karakaya P 342
Helms S 335
Herting E 338, 344
Herz A 346, 348, 349
Hetzel J 345
Hiej R 334
Hilty M 340, 342
Hirani D 317, 342
Hofbeck M 345
Hose A 322
Hoyler K 319
Huehn J 342
- I**
Illli S 317
Ismail-Koch H 331
- J**
Jakob J 327, 343
Jakobs N 325, 349
Janda A 329
Jarisch A 321
Jerkic SP 321, 336, 349
Jessen H 336
Jirmo AC 342
Jochmann A 319
Jung A 336
- K**
Kabesch M 325
Kainz K 320, 324
Kalefack Tsafack OS 348, 349
Kamin W 325
Käppler-Schorn C 343
Karadag B 331
Karremann M 325
Kastlmeier MT 334
Kemen CH 345
Kempeneers C 331
Kentgens A-C 327, 328, 329
Kerzel S 324
Keßler C 333
Kieninger E 318
Kim S 331

- Kinting S 341
 Klein MO 331
 Koch C 330
 Koenig J 334
 Koerner-Rettberg C 333, 335
 König IR 324
 Koningsbruggen-Rietschel S 342
 Kontny U 327
 Kopp M 338, 348
 Kopp MV 317, 322, 323, 324, 325, 326, 336
 Korf T 345
 Körner R 339
 Korten I 318, 340, 342
 Köster H 338
 Krause MF 330
 Krenz H 333
 Kröner C 334
 Krüger L 318
 Krüger R 318
 Kruljac C 318
 Kuehni C 332
 Kuehni CE 318, 319, 328, 332
 Kuiper-Makris C 317
 Kulas P 348
 Künstle N 342
 Künstler A 322
 Kurz JM 328
- L**
- Lambrecht B 342
 Lam YT 331, 332
 Langthaler M 320
 Laschinski J 326
 Lassay L 327
 Latzin P 318, 319, 327, 328, 329, 331, 339, 340, 342
 Lau S 321, 325
 Lay S 347
 Lechner A 334
 Lee-Kirsch M 350
 Leeming DJ 336
 Lehnick D 330
 Leonhardt S 327
 Lex C 324, 325
 Licht J-C 341
 Lieber J 345
 Lin S 341
 Liu B 325, 326
 Liu Y 327
 Li Y 341
 Li Z 342
 Loebelenz U 327
 Loges NT 333
 Longardt AC 331
 Look T 342
 Lorent N 331
 Lucas JS 318, 332
 Lücke T 333
 Lunding L 323
 Lurà MP 330
- M**
- Maier C 333
 Mainz J 325
 Maison N 317, 322, 325
 Maitre B 335
 Makhoul R 319
 Mallet MC 319
 Mall M 335, 340
 Mall MA 318, 320, 321, 333, 334
 Mansouri S 342
 Marten A 342
 Mayer B 350
 Mehler K 344
 Meißner P 337, 344
 Mete V 336
 Meyer M 317, 325, 339
- Meyn P 347
 Moeller A 319, 328
 Mohr J 342
 Möller A 336
 Mostacci N 342
 Mozún R 328
 Müller C 325
 Müller-Urech L 338
- N**
- Naehrlich L 346
 Nahum U 342
 Naisbitt D 340
 Naumann W 321
 Nemani SSP 323
 Neumann J 334
 Ngo C 327
 Nielsen KG 335
 Nies C 317
 Nissen G 336, 338
 Nissen-Kratzert A 342
 Nitsche C 322
 Nuesslein T 335
- O**
- Oeschger AI 330
 Oestreich M-A 328, 329
 Ogese M 340
 Ohl K 342
 Olbrich H 333, 334
 Olivier M 338
 Omony J 317, 322
 Omran H 319, 332, 333, 334, 335, 336
 Ott T 348
 Ozcelik U 331
- P**
- Palm B 349
 Papon J-F 331
 Parpatt P-M 338
 Peck A 322
 Pedersen ESL 318, 319, 328, 332
 Pennekamp P 333, 335
 Perkowski S 319
 Peters A 327
 Philippe M 343
 Pioch C 320
 Pioch CO 333, 334
 Pöhlmann M 330
 Poirrier A-LM 331
 Prenzel F 325
 Pusterla O 318, 329, 339
- R**
- Rabe KF 317, 322, 325, 326, 336
 Raidt J 332, 333, 334, 335
 Ramsey K 329, 339, 340
 Ramsey KA 329
 Rangnau I 331
 Rapp H 337
 Ratjen F 341
 Regamey N 319, 330
 Rein A 327
 Reiner F 348
 Reinweber M 324
 Renner ED 334
 Renz DM 338
 Renz H 317, 322
 Rettinger E 321
 Reula A 331
 Ricklefs I 324, 344
 Rieber N 347
 Riemann L 325
 Rietschel E 317, 325, 326, 339
 Rixecker T 348
 Rockahr S 331
 Rohland E 343
- Röhmel J 318, 320, 331, 333, 334, 335, 340
 Rohrbach A 340
 Rolfs-Schrum K 347
 Rose M 325
 Rosenecker J 347
 Rösler V 343
 Rothenaigner I 341
 Roth L 324
 Rubil T 320
 Rudolf I 335
 Ruppel R 334
- S**
- Säiler L 343
 Salem Y 327, 328, 342
 Salfeld P 344
 Santini F 329
 Savai R 342
 Schaub B 317, 322, 325, 342
 Scheele D 325
 Scheidmann R 347
 Scheld M 342
 Schiller M 349
 Schlegtendal A 333, 335
 Schmalstieg C 333, 348
 Schmitt E 342
 Schmitt-Grohé S 348, 349
 Schneitler S 348
 Schollenberger L 325
 Schopper G 334
 Schorpp K 341
 Schramm A 332
 Schreck LD 318, 332
 Schreiber J 334
 Schubert R 336, 340
 Schulze J 324, 326, 349
 Schulzke A 342
 Schulz S 342
 Schützenmeier A 324
 Schwender A 329
 Seidl E 336, 341
 Seiler F 348
 Selle J 317
 Shneyder M 346
 Siebeneich U 343
 Simon A 348, 349
 Singer F 328
 Skevaki C 317, 326
 Sommerburg O 335
 Spycher BD 319
 Stahl M 318, 320, 327, 333, 335
 Stamminger T 329
 Stamos K 350
 Stegemann M 320
 Stehling F 338
 Steinberg R 340
 Stichtenoth G 338, 344, 346, 348, 349
 Stock P 347
 Stöger T 334
 Stranzinger E 318, 327, 339
 Streibel C 318
 Striegel A 339
 Subramanyam SH 342
 Sutharsan S 338, 349
 Sutter O 319
 Szymczak S 330
- T**
- Tal K 343
 Tebbe J 319, 333
 Tenbrock K 327, 342
 Tereno-Monteiro J 342
 Thee S 318, 320
 Thiele D 317, 324, 325, 326
 Thielen F 342
 Thölken C 326
 Thomassen JC 339

Toth M 343
Trischler J 321, 324, 325, 326, 336, 349
Tsikas D 333
Tümmler B 336

U

Urbantat RM 320
Urner K 342
Usemann J 328, 342
Uslu B 350

V

Van den Berg M 327
van Gogh C 331
van Koningsbruggen-Rietschel S 339
Verjans E 327, 342
Vogelberg C 325, 350
Vohlen C 317, 342
Voigt G 349
von Bernuth H 318, 321
von Bismarck P 330
von Mutius E 317, 322, 324, 325, 326, 336

Voss C 334

W

Wächtler M 347
Wagde V 317
Wagner N 327, 342
Wallmeier J 333
Waters V 341
Weber S 325
Weber WM 336
Weckmann M 317, 322, 323, 324, 336, 338
Wegmann M 323
Weisser S 324
Welsner M 338
Werner C 333
Westhoff J 346
Wetzke M 335
Wilke R 317, 342
Willers C 318
Willers CC 327, 329, 339
Wilson D 336
Wojsyk-Banaszak I 335

Wolf C 334
Wowra T 344
Wylter F 329

Y

Yammine S 327, 328, 342
Yang X 341
Yiallourous P 331
Yu Y 335

Z

Zabaneh SI 321
Zacharasiewicz A 320, 324
Zani A 341
Zemlin M 348, 349
Zenke M 342
Ziegahn N 320, 333, 334
Zielen S 321, 324, 325, 326, 336, 340, 349
Zimmer B 319
Zissler U 334