

## 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

### Datum/Ort:

16.–18. März 2023, Frankfurt

### Tagungspräsident:

Prof. Dr. med. Stefan Zielen

### Programm

- 49 17. März 2023
- 49 V-01 | Freie Vorträge/Postervorträge
- 49 V-01a | Asthma
- 52 V-01b | Funktionsuntersuchungen
- 54 V-01c | Infektiologie
- 58 V-01d | Mukoviszidose
- 62 V-01e | PiBO, CLD und Grundlagen
- 65 V-01f | Seltene Erkrankungen
- 68 V-01g | Fallvorstellungen – Clinical Pearls
- 71 V-02 | Kurzvorträge
- 74 18. März 2023
- 74 K | Kasuistiken – Year in Review
- 78 Autorenindex

### 17. März 2023

#### V-01 | Freie Vorträge/Postervorträge

##### V-01a | Asthma

8:30 – 10:00

SH 0.101

#### P01 Können Fragebögen anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion (EIB) und anstrengungsinduzierte laryngeale Obstruktion (EILO) vorhersagen?

Autoren Dreßler Melanie<sup>1</sup>, Gerhardt Hannah<sup>1</sup>, Eichhorn Celine<sup>1</sup>, Frankenberg Emily<sup>2</sup>, Trischler Jordis<sup>1</sup>, Hutter Martin<sup>1</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>, Schulze Johannes<sup>1</sup>

Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Pädiatrische Neurologie, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761511

**Einleitung** Belastungsinduzierte Larynxobstruktion (EILO) ist eine wichtige Differentialdiagnose zur belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (EIB) und wird mittels kontinuierlicher Laryngoskopie unter Belastung (CLE) diagnostiziert. Ohne CLE wird EILO häufig als EIB fehldiagnostiziert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) beim EIB ist reduziert; für EILO existieren bisher keine Daten. Ziel der Studie war die Analyse ob zwei kurze Fragebögen – Asthma Control Test (ACT) und Dyspnea Index (DI) – zwischen EIB und EILO differenzieren können, sowie die Erhebung der HRQOL von Patienten mit EIB und EILO mittels der Persönlichkeitsfragebögen Youth Self Report (YSR) und Child Behavior Checklist (CBCL).

**Patienten und Methoden** Prospektive Analyse von 40 Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 18 Jahren mit Atemnot bei körperlicher Belastung und sportlicher Betätigung ( $\geq 2$  Stunden / Woche zusätzlich zum Schulsport). Die Patient\*innen wurden mittels Persönlichkeitsfragebögen (YSR, CBCL), Kältelaufbelastung (ECC) in V1, wenn indiziert einer CLE in V2 sowie ACT und DI in V1 und V2 untersucht. EIB Patienten erhielten nach V1 eine Asthmatherapie.

**Ergebnisse** Vollständige Datensätze wurden von 36 Patienten erhoben. Bei 30 der 36 Patient\*innen zeigte sich der ECC positiv. Bei 17 Patient\*innen wurde die Indikation zur CLE gestellt, diese zeigte sich in 16 Fällen positiv. Somit konnten  $n = 20$  EIB,  $n = 10$  EIB & EILO Mischformen und  $n = 6$  EILO Diagnosen gestellt werden. Der DI zeigte in V1 signifikant höhere Werte in EILO als in EIB Patienten ( $p < 0,05$ ). Ein DI-Score  $\geq 30$  sagte eine EILO-Reaktion in der CLE mit 100%iger Spezifität vorher ( $p < 0,05$ ). Der ACT konnte in V1 nicht zwischen EIB und EILO unterscheiden. Nach Therapie der EIB Patient\*innen zeigten sich jedoch in V2 signifikant höhere Werte in EIB als in EILO Patient\*innen ( $p < 0,01$ ). Eine fehlende Verbesserung des ACT in V2 ist hinweisend auf eine EILO Diagnose. 31,3% der Patient\*innen zeigten auffällige Werte in den Persönlichkeitsfragebögen, die größte Abweichung von der Norm mit 43,7% fand sich im Bereich der internalisierenden Probleme (EIB: 17,6%, internalisierend 29,3% vs. EILO 46,6%, internalisierend 59,9%;  $p = n.s.$ )

**Schlussfolgerung** DI und ACT sind wertvolle Tests um CLE Kandidaten zu selektieren. EILO und EIB Patienten leiden häufiger unter psychologischen Auffälligkeiten insbesondere im internalisierenden Bereich.

**Interessenskonflikte** Keine.

#### P02 Epigenetische Regulation der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion mit und ohne Asthma

Autoren Faust Lara, Dücker Ruth Pia, Dreßler Melanie, Hutter Martin, Schulze Johannes, Zielen Stefan, Schubert Ralf

Institut Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761512

**Hintergrund** Belastungsinduzierte Bronchokonstriktion (EIB) kann bei Personen mit und ohne Asthma auftreten und ist bei Sportlern aller Leistungsstufen weit verbreitet.

EIB tritt bei 40% bis 90% der Menschen mit Asthma und bis zu 20% der Menschen ohne Asthma auf. Eine Unterscheidung beider Phänotypen ist klinisch

oft gut möglich, da bei Patienten mit EIB und Asthma sehr häufig eine Allergie vorliegt und eine eosinophile Entzündung nachweisbar ist.

**Methoden** Es wurden 30 Patienten (Alter Median 14,5 (11 – 22) Jahre), davon 15 mit EIB und Asthma sowie Milbenallergie in Gruppe 1 (m:w 10:5) sowie 15 Patienten mit EIB ohne Asthma und ohne Allergie in Gruppe 2 (m:w 4:11) mit Hilfe einer standardisierten Laufbelastung in der Kaltluftkammer, Lungenfunktionsmessungen und des exhalieren NOs eingeteilt. Die MikroRNAs (miRNAs) vor und 24 Stunden nach der Laufbelastung in der Kälte wurden mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) analysiert und es erfolgte eine Pathway-Enrichment-Analyse bzw. Protein-Protein-Interaktionsnetzwerkanalyse.

**Ergebnisse** In beiden Gruppen kam es zu einem signifikanten Abfall des FEV1 nach der Laufbelastung: Gruppe 1: 35,47 ± 15,25% vs. Gruppe 2 31,48 ± 17,48% (n.s.). Wie erwartet, zeigten die 15 Patienten mit Milbenallergie in Gruppe 1 eine viel stärkere asthmatische Entzündung als die 15 Patienten der Gruppe 2. In Gruppe 1 lag das eNO bei: Median 69 (30-127) ppb vs. Gruppe 2 13 (6-22) ppb;  $p < 0.0001$ . Interessanterweise kam es nur in Gruppe 1 zu einem weiteren Anstieg des eNO nach der Laufbelastung. Das delta eNO der Gruppe 1 lag nach 24 Stunden bei: Median 8,47 (-25-24) ppb vs. Gruppe 2 0,8 (-4-5) ppb.

Die ersten Ergebnisse NGS-Analyse (jeweils 8 Patienten) zeigten eine Dysregulation distinkter miRNA-Expressionsprofile, deren Bedeutung anhand einer Pathwayanalyse diskutiert wird.

**Schlussfolgerung** Patienten mit EIB und Asthma zeigen eine signifikante bronchiale Entzündung, wohingegen dies bei den Patienten mit EIB ohne Asthma nicht nachweisbar ist. Entsprechend ist eine regelmäßige anti-entzündliche Therapie bei EIB mit Asthma sinnvoll, wohingegen bei Patienten mit EIB ohne Asthma ein „Smartkonzept“ ausreichend erscheint. Distinkte miRNAs können zukünftig zur Diagnostik der verschiedenen EIB Phänotypen verwendet werden.

**Interessenskonflikte** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

### P03 Epigenetische Regulation der Früh- und Spätreaktion bei allergischem Asthma

**Autoren** Alemdar Oguzhan<sup>1</sup>, Dücker Ruth Pia<sup>1</sup>, Kayan Lale<sup>2</sup>, Wimmers Andreas<sup>1, 2</sup>, Hutter Martin<sup>1</sup>, Schulze Johannes<sup>1</sup>, Schubert Ralf<sup>1</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>

**Institute** 1 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Universitätsklinikum, Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Studienzentrum Medaimun GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761513

**Hintergrund** Die Hausstaubmilbenallergie (HDM) ist weltweit bedeutsam und eine frühe Sensibilisierung ist ein guter Marker für ein persistierendes Asthma. Nach Allergenexposition kann es zu einer asthmatischen Frühreaktion (EAR) und auch teilweise zu einer asthmatischen Spätreaktion (LAR) kommen. Bei Patienten mit LAR ist die Relevanz der Milbenexposition wesentlich größer (1). Eine Unterscheidung beider Phänotypen ist klinisch schwierig.

**Methoden** Im Rahmen der AMG-Studie „Effects of tregalizumab on allergen-induced airway responses and airway inflammation in asthmatic patients“ (Eudrac-CT Nummer 2020-000585-41) wurde 34 Patienten (Alter: Median 26 (18 – 38) Jahre) mit leichtem Asthma und Milbenallergie mit Hilfe der bronchialen Allergenprovokation (BAP) charakterisiert. MikroRNAs (miRNAs) wurden mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) analysiert und es erfolgte eine Pathway-Enrichment-Analyse bzw. Protein-Protein-Interaktionsnetzwerkanalyse.

**Ergebnisse** Bei 17 Patienten kam es ausschließlich zu einer signifikanten EAR (Gruppe 1) und bei 17 Patienten zu einer signifikanten EAR + LAR (Gruppe 2), Maximaler FEV1 Abfall (EAR: Gruppe 1: 31,85 ± 6,35% vs. Gruppe 2 36,57 ± 13,5% n.s) und (LAR: Gruppe 1: FEV1 Abfall 6,36 ± 3,4% vs. Gruppe 2: 31,7 ± 10,29%;  $p < 0.0001$ ). Wie erwartet zeigten die Patienten mit Gruppe 2 eine viel stärkere asthmatische Entzündung nach 24 Stunden: Delta eNO Gruppe 1: Median 18 (-9-153) ppb vs. Gruppe 2 33 vs. (18-113) ppb; FEV1 Delta Abfall Median Gruppe 1: 10 (-310-350) ml vs. 380 (-140-890) ml und Delta Eosinophile Median 0,00 (-18-30)  $\mu$ L vs. 220 (6-420) ( $\mu$ L). Interessanterweise,

konnten beiden Gruppen nicht durch das IgE, spezifische IgE auf Milbe und/oder den Methacholintest unterschieden werden. Die NGS-Analyse zeigte eine Dysregulation in der Expression der miR-15a/b-5p, miR-23-5p, miR-96-5p, miR-146a-5p, miR374a-5p und miR-378c. Die Netzwerkanalyse ergab, dass diese miRNAs eine Rolle bei dem Toll-like-, und dem T-Zell-Rezeptor Signalweg sowie bei der TGF- $\beta$ -Signalübertragung spielen.

**Schlussfolgerung** Distinkte miRNAs sind mögliche Biomarker und könnten zur Diagnostik der LAR und zukünftige miRNA-Therapeutika verwendet werden [1].

**Literatur**

[1] Lopuhaä CE et al. Allergen-induced bronchial inflammation in house dust mite-allergic patients with or without asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (12): 1720–7

### P04 Eine schwere bronchiale Hyperreagibilität mit Hausstaubmilbenallergie indiziert eine Asthmapersistenz bei kleinen Kindern

**Autoren** Donath Helena, Klenner Hans, Hutter Martin, Meoli Aniello, Trischler Jordis, Schulze Johannes, Blümchen Katharina, Zielen Stefan  
**Institut** Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, 1 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761514

**Hintergrund** Signifikante Risikofaktoren für die Persistenz von Asthma im späteren Leben sind Allergien und Atopie in der Familienanamnese, eine frühe allergische Sensibilisierung und eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR). Entsprechend sollte die Entwicklung der BHR bei kleinen Kindern ohne allergische Sensibilisierung und mit Hausstaubmilbenallergie (HDM) in einer retrospektiven „Real Life Study“ untersucht werden.

**Methoden** In einer retrospektiven Analyse wurden die elektronische Krankenakten von 4850 kleinen Kindern mit Asthma und obstruktiver Bronchitis zwischen 2005 und 2018 analysiert, um alle Patienten  $\leq 6$  Jahre mit BHR zu untersuchen, bei denen mindestens einmal ein Methacholin-Provokationstests (MCT) durchgeführt wurde ( $n = 1175$ ). Patient:innen mit mehr als zwei Folgemessungen wurden in Gruppe 1 (keine allergische Sensibilisierung;  $n = 110$ ) und Gruppe 2 (HDM-Allergie;  $n = 88$ ) eingeteilt. Zusätzlich wurden der Pricktest, FeNO und die Asthmapersistenz analysiert.

**Ergebnisse** Siebenundvierzig Patient:innen der Gruppe 1 im Alter von Median 4,3 Range 2,9 bis 6,9 Jahren und 48 Patient:innen der Gruppe 2 im Alter von Median 4,7 Range 3,1 und 6,7 Jahren zeigten initial eine schwere BHR  $< 0,1$  mg. Bei der Nachuntersuchung zeigten die Patient:innen mit HDM (Gruppe 2) eine signifikant schwerere BHR als Patient:innen ohne Allergie/ Sensibilisierung (Gruppe 1) (schwere BHR Gruppe 1: 10,6% vs. Gruppe 2: 43,8%,  $p = 0,004$ ). In Gruppe 1 hatten 89% der Patient:innen bei der letzten MCT eine leichte bis mittelschwere oder keine BHR, verglichen mit nur 56,2% der Gruppe 2 ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied im FeNO (Median Gruppe 1: 9 ppb vs. Gruppe 2: 26 ppb,  $p < 0,001$ ) bei der Nachuntersuchung. Alter, Geschlecht und Asthmapersistenz hatten keinen Einfluss auf BHR.

**Schlussfolgerung** Bei Kleinkindern ohne Sensibilisierung normalisiert sich die BHR, wohingegen eine HDM-Allergie auf eine Persistenz des Asthmas über das Vorschulalter hinaus hinweist.

**Interessenskonflikte** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

### P05 Cytokines in Severe Childhood Asthma

**Autoren** Sattler Franziska<sup>1, 2</sup>, Urner Kathrin<sup>1, 2</sup>, Laubhahn Kristina<sup>1, 2, 3</sup>, Kalkbrenner Kathrin<sup>1, 2</sup>, Schorlemer Christina<sup>4</sup>, Hamelmann Eckard<sup>4</sup>, Salvermoser Michael<sup>1, 2</sup>, Schaub Bianca<sup>1, 2, 3</sup>

**Institute** 1 Ludwig Maximilians Universität, Haunersches Kinderspital, 1. Department of Pediatrics, Munich, Deutschland; 2 Ludwig Maximilians Universität, Haunersches Kinderspital, Member of the Childhood Allergy and tolerance consortium (CHAMP), Munich, Deutschland; 3 Ludwig Maximilians Universität, Member of German Center for Lung Research –

DZL, Munich, Deutschland; 4 Protestant Hospital Bethel, Children's Center Bethel, Bielefeld, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761515

**Background** Childhood asthma can be divided into distinct endotypes characterized by different immune phenotypes and cytokine profiles. Recent data confirmed this also for severe asthma. To improve and individualize the treatment of severe asthma, which is substantial to ease the burden of this life-threatening disease, a better characterization of the underlying immune mechanisms is critical.

**Objectives** We aimed to characterize severe asthma in children by functional analysis of cytokine secretion to identify potential new targets involved in immune regulation.

**Methods** Based on the Munich cross-sectional childhood asthma study (age 4-17y), n = 7 severe asthmatics (SA), n = 41 mild-to-moderate asthmatics (MMA), and n = 21 healthy controls (HC) were selected. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were kept unstimulated or stimulated with Lipid A (LpA) or anti-CD3/CD28 for 48 hours. Cytokine levels were measured in supernatants of PBMCs with the Human Cytokine-Multiplex-Assay-Kit (Bio-Rad) by using the LUMINEX technology, with a total of n = 207 measurements. Statistical analysis was performed by linear regression, adjusted for sex, BMI and age.

**Results** IP-10 (Interferon- $\gamma$ -inducible protein 10) was significantly lower in SA as compared to MMA after stimulation with LpA ( $p < 0.01$ ). Furthermore, LpA-stimulated IL-17 (Interleukin 17) was significantly higher in SA compared to HC ( $p < 0.01$ ), but was not-significantly increased in MMA versus HC ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion** Levels of immune biomarkers such as IP-10 and IL-17 differ distinctly between severe asthmatic and healthy children and between severe and mild-to-moderate asthma. The IL-17 associated immune-pathway may be relevant for asthma severity and decreased IP-10 secretion may point to impaired IFN-responses. Both IL-17 and IP-10 as early biomarkers during immune maturation will be further examined for their role in the pathogenesis of severe asthma.

**Conflict of Interest** No conflicts of interest.

## P06 Transcriptional gene regulation of Interleukin-6 in epithelial cells in viral-induced asthma exacerbation

Autoren Ceballos Romina-Anna-Maria Fernandez<sup>1,2,3</sup>, Bohnhorst Antonia<sup>1,2,3</sup>, Biedermann Shauni B.<sup>1,2,3</sup>, Ehlers Johanna C.<sup>4,5</sup>, Lunding Lars<sup>4,5</sup>, Wegmann Michael<sup>4,5</sup>, Fehnbach Heinz<sup>6,3</sup>, Weckmann Markus<sup>1,2,3</sup>

Institute 1 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Deutschland; 2 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Epigenetik chronischer Lungenerkrankungen, Borstel, Deutschland; 3 Airway Research Center North (ARC�), Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Deutschland; 4 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Lungen-Immunologie, Borstel, Deutschland; 5 Airway Research Center North (ARC�), Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Borstel, Deutschland; 6 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Experimentelle Pneumologie, Borstel, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761515

**Background** Asthma is the most common chronic pediatric disease. Exacerbations are potentially lethal in children and can be induced by viral infections. Interleukin-6 (IL-6) has been shown to be an important cytokine produced by epithelial cells (ECs) and is upregulated in viral-induced asthma exacerbations. Regulation of IL-6 expression by transcription factors (TFs) such as the majorly repressive PR domain zinc finger protein 1 (PRDM1) has been subject of research. However, transcriptional control of IL-6 during exacerbation in asthma remains not well understood. We aim to examine the transcriptional regulation of IL-6 after viral analog stimulation in ECs.

**Methods** ENCODE data was used to identify TFs for the IL-6 promoter. Chromatin immunoprecipitation with sequencing (ChIP) of PRDM1 and of Interferon regulatory factor 1 (IRF1) was conducted in diseased bronchial ECs 3h after poly(I:C) stimulation. Analysis was done via unpaired double-sided t-Test. HeLa cells were stimulated with 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  polyinosinic:polycytidylic (poly(I:C)) and harvested every 30 minutes for 4.0h. An approximated time point of stationary phase beginning was determined by intersection point calculation of linear graphs.

**Results** TFs IRF1 ( $p < 0.001$ ,  $r^2 = 0.85$ ) and PRDM1 ( $p < 0.001$ ,  $r^2 = 0.86$ ) were associated with IL-6 expression in a regression model. ChIP revealed that PRDM1 binds in the promoter and 3'UTR region of the IL-6 gene, while IRF1 binds only in the 3'UTR region. Spearman correlation of expression kinetics disclosed a stronger association between PRDM1 and IL-6 ( $p < 0.001$ ) compared to IRF1 and IL-6 ( $p < 0.05$ ). While expression kinetics of IL-6 and PRDM1 appear to be of similar sigmoid shape, IRF1 resembles a linear graph. Intersection point calculation revealed PRDM1 expression ( $x = 1.76\text{h}$ ) to reach the stationary phase earlier than IL-6 ( $x = 1.99\text{h}$ ).

**Conclusion** Both transcription factors bind significantly in the IL-6 gene. While there is a steep increase in IRF1 expression after poly(I:C) stimulation expression kinetics of PRDM1 and IL-6 are of similar shape and timeline which may suggest a synchronized transcriptional regulation instead of a repressive function of PRDM1 on IL-6 expression. Further studies on the gene regulation of IL-6 and PRDM1 in the context of virally induced exacerbations are needed and may provide deeper insight into therapeutical approaches.

**Conflict of Interest** No

## P07 Untersuchung zur Wirkung einer diätetischen Fettsäurenmischung auf die bronchiale Entzündung bei Patienten mit Asthma und Hausstaubmilbenallergie

Autoren Gnago Paola JE<sup>1</sup>, Beermann Christopher<sup>2</sup>, Dreßler Melanie<sup>1</sup>, Schulze Johannes<sup>1</sup>, Dücker Ruth Pia<sup>1</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>, Schubert Ralf<sup>1</sup>

Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Department for Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Frankfurt, Deutschland; 2 University of Applied Science, Department of Food Technology, Fulda, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761517

**Einleitung** Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (LCPUFA) zeigen im Asthma-Modell und in einigen klinischen Studien eine anti-inflammatorische Wirkung. Die möglichen positiven und anti-entzündlichen Effekte einer LCPUFA-Supplementation (2640 mg/Tag) sollten Placebo-kontrolliert in einem kombinierten niedrig- und hochdosierten Bronchoprovokationsmodell bei Patienten mit Hausstaubmilben (HDM)-induziertem Asthma untersucht werden.

**Methodik** Als primärer Parameter wurde das eNO, als Marker der bronchialen Entzündung, vor und nach Supplementation nach niedrig und hochdosierter Allergenbelastung gemessen. Als sekundäre Parameter wurden die Reduktion der asthmatischen Früh- und Spätreaktion (EAR und LAR), Lungenfunktionswerte, die Asthmakontrolle, der Salbutamolverbrauch und die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut analysiert.

**Resultate** Es wurden 87 Patienten im Alter von 18 bis 45 Jahren gescreent. 36 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, hiervon 24 Frauen und 12 Männer; Alter Median 22,5 (18 – 37) Jahre. Nach der ersten bronchialen Allergenprovokation (BAP) vor Supplementation stiegen die eNO Werte in beiden Gruppen signifikant an (Placebo 50,8 ppb  $\pm$  8,1 ppb; Verum 55,8 ppb  $\pm$  6,1 ppb;  $p < 0,001$ ). Jedoch konnte keine statistisch signifikante Reduktion des eNO-Anstiegs unter LCPUFA-Supplementation festgestellt werden. Die eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut unterschieden sich nach BAP (Placebo: 0,50/ $\mu\text{l}$   $\pm$  0,08/ $\mu\text{l}$  versus Verum 0,57/ $\mu\text{l}$   $\pm$  0,15/ $\mu\text{l}$ , n.s.) nicht zwischen beiden Gruppen. Im Gegensatz hierzu ließen sich jedoch einige positive klinische Effekte feststellen: Der ACQ 5-Score wurde in der Placebo-Gruppe signifikant schlechter (Placebo: 1,2  $\pm$  0,9; Verum: 0,7  $\pm$  0,8,  $p < 0,05$ ). Der Salbutamol-Verbrauch

war in der Placebogruppe signifikant höher (Placebo:  $8 \pm 5$  Salbutamol-Hübe; Verum:  $4 \pm 3$  Salbutamol-Hübe,  $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung** In der vorliegenden Studie konnte kein anti-entzündlicher Effekt einer LCPUFA-Supplementation (2640 mg täglich) in einem kombinierten niedrig- und hochdosierten BAP bei Patienten mit HDM-induziertem Asthma nachgewiesen werden.

## P08 Assessment of the long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma: LIBERTY ASTHMA EXCURSION

**Autoren** Bacharier Leonard B.<sup>1</sup>, Maspero Jorge F.<sup>2</sup>, Katelaris Constance H.<sup>3,4</sup>, Fiocchi Alessandro G.<sup>5</sup>, Gagnon Remi<sup>6</sup>, de Mir-Messa Ines<sup>7</sup>, Guilbert Theresa W.<sup>8</sup>, Jackson Daniel J.<sup>9</sup>, Hamelmann Eckard<sup>10</sup>, Li Ning<sup>11</sup>, Akinlade Bolanle<sup>12</sup>, Laws Elizabeth<sup>11</sup>, Mannent Leda P.<sup>13</sup>, Maloney Jennifer<sup>12</sup>, Tawo Kelsey T.<sup>11</sup>, Khokhar Faisal A.<sup>12</sup>, Hardin Megan<sup>14</sup>, Abdulai Raolat M<sup>14</sup>, Lederer David J.<sup>12</sup>, Robinson Lacey B.<sup>4</sup>

**Institute** 1 Vanderbilt, Monroe Carell Jr. Children's Hospital, Nashville, USA; 2 Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentinien; 3 Campbelltown Hospital, Campbelltown, Australien; 4 Western Sydney University, Sydney, Australien; 5 Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Rome, Italien; 6 Clinique Spécialisée en Allergie de la Capitale, Québec, Kanada; 7 Hospital Universitari Maternoinfantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien; 8 University of Cincinnati, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, USA; 9 University of Wisconsin, School of Medicine and Public Health, Madison, USA; 10 Bielefeld University, Bielefeld, Deutschland; 11 Sanofi, Bridgewater, USA; 12 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, USA; 13 Sanofi, Chilly-Mazarin, Frankreich; 14 Sanofi, Cambridge, USA  
DOI 10.1055/s-0043-1761518

**Hintergrund** Dupilumab (DPL), a fully human mAb, blocks the shared receptor component for IL-4/13. The VOYAGE study showed DPL efficacy and safety up to 52 weeks (wks) in children with asthma.

**Fallbericht** This open-label extension (OLE) of VOYAGE (EXCURSION, NCT03560466) assessed DPL long-term safety and efficacy in children (age 6-11 years at VOYAGE enrolment ) with uncontrolled, moderate-to-severe asthma.

The 365 patients (pts) enrolled in EXCURSION received add-on subcutaneous DPL 100/200mg (body-weight based) every 2 wks or 300mg every 4 wks for 52 wks. The primary endpoint, treatment-emergent adverse events (TEAE), was assessed in pts who had received placebo (PBO) in VOYAGE (PBO/DPL group, N = 125) and pts who had received DPL in VOYAGE (DPL/DPL group, N = 240). Key secondary efficacy endpoints assessed in pts with type 2 inflammatory asthma (blood eosinophils  $\geq 150$  cells/ $\mu$ l or FeNO  $\geq 20$ ppb at parent study baseline [PSBL]) included: annualized severe asthma exacerbation rate (AER); change from PSBL in percent predicted (pp) FEV<sub>1</sub>.

Safety in the OLE was consistent with VOYAGE. TEAE occurred in 85 (68.0%) PBO/DPL pts and in 147 (61.3%) DPL/DPL pts. No TEAE led to death. TEAE led to permanent treatment discontinuation only in 3 (1.3%) DPL/DPL pts. TEAE were severe in 1 (0.8%) of the PBO/DPL group and 6 (2.5%) of the DPL/DPL group. AE of special interest included parasitic infection, in 2 (1.6%) of the PBO/DPL group and 4 (1.7%) of the DPL/DPL group, and eosinophilia, in 10 (8.0%) and 8 (3.3%) of each group, respectively. In pts with type 2 asthma, the low unadjusted AER and ppFEV<sub>1</sub> improvement seen with DPL in VOYAGE were sustained. In the year before EXCURSION enrolment, PBO/DPL pts (n = 106) had a mean (SD) of 2.16 (1.54) exacerbations and DPL/DPL patients 2.56 (2.55) exacerbations; unadjusted AERs during EXCURSION were 0.124 (PBO/DPL group) and 0.118 (DPL/DPL group). Improvement in ppFEV<sub>1</sub> was seen by Wk2 in both groups. In the PBO/DPL group, ppFEV<sub>1</sub> rose from a PSBL mean (SD) of 78.72 (13.90) by 3.79 (14.40) at OLE Wk0, 8.71 (15.71) at Wk2, and 9.43 (16.22) at Wk52. In the DPL/DPL group, ppFEV<sub>1</sub> rose from a PSBL mean (SD) of 76.87 (14.30) by 12.50 (18.70) at OLE Wk0, 11.28 (18.60) at Wk2, and 12.60 (18.19) at Wk52.

**Schlussfolgerung** Long-term use of DPL was well tolerated. The efficacy observed in VOYAGE was sustained over an additional 52 wks in pts with type 2 asthma, and lung function improved rapidly in pts who switched from PBO to DPL.

## V-01b | Funktionsuntersuchungen

8:30 – 10:00

SH 0.101

## P09 Validierung eines neuen, modifizierte 6-Minuten Gehstestes

**Autoren** Baden Winfried<sup>1</sup>, Spallek Richard<sup>2</sup>, Sieverding Ludger<sup>1</sup>

**Institute** 1 Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Kinderheilkunde 2, Tübingen, Deutschland; 2 UKT, Urologische Klinik, Tübingen, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761519

**Einleitung** Spiroergometrische Belastungsuntersuchungen werden üblicherweise auf dem Laufband oder dem Fahrradergometer durchgeführt. Es gibt jedoch viele Patienten, die aufgrund einer körperlichen oder geistigen Behinderung oder Schwere ihrer Erkrankung hierzu nicht in der Lage sind.

**Methoden** Für diese Patienten haben wir einen modifizierten Test auf Basis des klassischen 6-Minuten Gehstestes (6MWT) entwickelt. Er erlaubt eine individuelle Schrittgeschwindigkeit und ist mit einem mobilen Spiroergometriesystem kombiniert. Zusätzlich zur Gehstrecke und der Borg Dyspnoe-Skala können damit simultan die O<sub>2</sub>-Aufnahme (VO<sub>2</sub>/kg) und CO<sub>2</sub>-Produktion, sowie Herzfrequenz (HF), O<sub>2</sub>-Puls (VO<sub>2</sub>/HF), Atemfrequenz (AF) und Atemminutenvolumen (AMV), die pulsoximetrische O<sub>2</sub>Sättigung und ein EKG telemetrisch registriert werden (► Table 1).

► Table 1

	Anzahl	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]
Probanden	26	12m 14f	24,3 ± 4,4	175 ± 8	70,69 ± 12,1
Patienten	28	14m 14f	23,1 ± 7,4	171 ± 12	66,5 ± 16,4

Biometrische Daten: (mean ± SD):

**Ergebnisse** In einer ersten Pilotstudie wurden 26 gesunde Probanden sowohl auf dem Laufband nach dem DGPK-Protokoll als auch mit unserem modifiziertem 6minWT an 2 benachbarten Tagen in zufälliger Reihenfolge belastet. Der Testaufbau wurde in einem zweiten Schritt an 28 Patienten aus unserer kardiologischen und pneumologischen Ambulanz validiert. Ergänzende, wiederholte Messungen an einem Probanden wurden zur Bestimmung der Genauigkeit und Sensitivität durchgeführt (► Table 2).

► Table 2

Belastungsart	VO <sub>2</sub> /kg/ min <sub>AT</sub> [ml/kg/ min]	VO <sub>2</sub> /kg/ min <sub>max</sub> [ml/kg/ min]	O <sub>2</sub> /HF <sub>AT</sub> [ml]	OUES	HF <sub>AT</sub> [/min]	AF [/min]	VE <sub>AT</sub> [l/min]
Laufband	24.4 ± 7.2	41.2 ± 11.1	12.1 ± 3.8	2.89 ± 0.96	137.2 ± 22.0	25.3 ± 6.7	40.5 ± 15.1
6MWT	23.2 ± 6.9	32.1 ± 10.3	11.3 ± 3.7	2.94 ± 1.17	141.9 ± 24.6	32.0 ± 9.3	44.8 ± 16.1
r	0.67	0.74	0.74	0.81	0.52	0.53	0.54

**Testdaten** (mean ± SD), AT = anaerobe Schwelle, max = Maximum

In der linearen Regressionsanalyse ergab sich die beste Korrelation für die Oxygen uptake efficiency slope (OUES;  $\text{VO}_2/\text{kg}/\text{min}$  vs.  $\log(\text{AMV})$ ), sowie die Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2/\text{kg}/\text{min}$ ) an der anaeroben Schwelle und maximal.

**Diskussion** Auch wenn unser modifizierter 6MWT mit mobiler Spiroergometrie ein *submaximaler* Test ist, besteht doch eine gute bis sehr gute Korrelation zur klassischen Laufbandspiroergometrie für die Sauerstoffaufnahme und ist daher sehr gut zur Messung der kardiopulmonalen Belastbarkeit für unsere o.g. Patienten geeignet.

**Interessenskonflikte** keine

## P10 Impulse oscillometry bronchodilator response in preschool children

**Autoren** Meoli Aniello<sup>2</sup>, Trischler Jordis<sup>1</sup>, Hutter Martin<sup>1</sup>, Dreßler Melanie<sup>1</sup>, Blümchen Katharina<sup>1</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>, Schulze Johannes<sup>1</sup>

**Institute** 1 University Hospital Frankfurt, Department for Children and Adolescents, Division of Allergology, Pulmonology and Cystic Fibrosis, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 University Hospital Parma, Pediatric Clinic, Department of Medicine and Surgery, Parma, Italien  
DOI 10.1055/s-0043-1761520

**Background** Spirometry and testing for bronchodilator response (BDR) are key tests for asthma diagnosis; however, in preschoolers, performing an acceptable spirometry may be challenging. In this scenario, impulse oscillometry (IOS) may represent a useful tool to investigate the respiratory function since it requires only passive cooperation. However, there is still no consensus in the literature regarding standardization of threshold for IOS BDR in young children.

**Objective** to identify the optimal thresholds to define a positive BDR test with IOS in preschoolers with suspected asthma.

**Methods** Preschool children aged 3-6 years who attended between 01.05.2022 and 30.11.2022 the Division of Paediatric Allergy, Pulmonology and Cystic Fibrosis of the University Hospital in Frankfurt with suspected asthma were retrospectively analysed. Among all these patients, only those who performed both IOS and spirometry according to American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) standard pre- and post-BDR were selected. The spirometric BDR was defined as positive when change of forced expiratory volume in one second (FEV1) was  $\geq 12\%$  and/or  $\geq 200$  mL.

**Results** Among seventy-two screened patients, thirty-six (mean age  $5,15 \pm 0,99$  yrs; 64% boys) were selected for the subsequent analysis according to quality criteria of measurements. A positive spirometric BDR was registered in 7 patients (19,4% of total), who presented a mean increase in FEV1 on baseline of  $18,71 \pm 5,91\%$ . Mean percentual changes on baseline of oscillometric parameters R5 and X5 differed significantly between patients with positive and negative spirometric BDR ( $p = 0,03$  and  $p = 0,04$ , respectively). A decrease in R5 of 25,7% (AUC 0,77,  $p = 0,03$ ) and an increase in X5 of 25,7% (AUC 0,75,  $p = 0,04$ ) showed the best combination of sensitivity and specificity (71,43 and 79,31; 85,71 and 68,97, respectively) to detect an increase of FEV1  $\geq 12\%$  and/or  $\geq 200$  mL. Conversely, AX was not able to discriminate between a positive and negative BDR test.

**Conclusion** In preschool children, asthma diagnosis has proven to be challenging, especially in absence of traditional lung-function testing. In this context, the IOS represents a useful tool, and the BDR an additional test able to improve its sensitivity. We suggest considering a decrease of 26% in R5 and an increase of 26% in X5 as diagnostic threshold for BDR with IOS.

**Conflicts of Interest** The authors have no conflicts of interest to declare.

## P11 A computerized tool for the systematic visual quality assessment of infant multiple-breath washout measurements

**Autoren** Oestreich Marc-Alexander<sup>1</sup>, Doswald Isabelle<sup>1</sup>, Salem Yasmin<sup>1</sup>, Künstle Noemi<sup>2</sup>, Wyler Florian<sup>1</sup>, Ramsey Kathryn A.<sup>3</sup>, Kentgens Anne-Christiane<sup>1</sup>, Latzin Philipp<sup>1</sup>, Yasmine Sophie<sup>1</sup>

**Institute** 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Bern, Schweiz; 2 University of Basel, Children's Hospital (UKBB), Department of Paediatric Respiratory Medicine, Basel, Schweiz; 3 Telethon Kids Institute, University of Western Australia, Wal-yan Respiratory Research Centre, Perth, Australien  
DOI 10.1055/s-0043-1761521

**Background** Multiple-breath washout (MBW) is a sensitive method for assessing lung volumes and ventilation inhomogeneity in infants, but remains prone to artifacts (e.g., sighs). There is a lack of tools for systematic analysis of existing datasets, and unlike  $\text{N}_2$ -MBW in older children, there are few specific quality control (QC) criteria for artifacts in infant  $\text{SF}_6$ -MBW. We aimed to develop a computer-based tool for systematic evaluation of predefined visual QC criteria of  $\text{SF}_6$ -MBW measurements and to investigate interrater agreement and effects on MBW outcomes among three independent examiners.

**Methods** We developed a software package for visualization of raw Spiroware (Eco Medics AG, Switzerland) and signal processed WBreath (nnd Medizintechnik AG, Switzerland)  $\text{SF}_6$ -MBW signal traces. Interrater agreement among three independent examiners (one experienced, two novice) who systematically reviewed 400 MBW trials for visual artifacts and the decision to accept/reject the wash-in and wash-out were assessed.

**Results** Our tool visualizes MBW signals and provides the user with i) display options (e.g. zoom), ii) options for a systematic QC assessment (e.g. identification of artifacts (leak, sigh, irregular breathing pattern, respiratory arrest), decision to accept or reject, and comments), and iii) additional information (e.g., automatic identification of sighs). Reviewer agreement was good using predefined QC criteria ( $\kappa$  0.637 – 0.725). Differences in the decision to accept/reject had no substantial effect on MBW outcomes.

**Conclusion** Our visual quality control tool supports a systematic analysis of existing datasets. Based on predefined QC criteria, even inexperienced users can achieve comparable MBW results.

**Conflicts of Interest** M.-A. Oestreich, F. Wyler, and P. Latzin are in regular contact with nnd Medizintechnik AG (Zurich, Switzerland) and Eco Medics AG (Duernten, Switzerland). Prof. Latzin: personal fees from Vertex, Novartis, Roche, Polyphor, Vifor, Gilead, Schwabe, Zambon, Santhera, grants from Vertex, all outside this work. All other authors declare no conflicts of interest.

## P12 Methacholin und eNO Messung bei Patienten mit Erdnussallergie

**Autoren** Schaller Sissy-Jasmin, Dreßler Melanie, Trischler Jordis, Donath Helena, Hutter Martin, Zielen Stefan, Blümchen Katharina  
**Institut** Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Universitätsklinikum, Goethe-Universität, Frankfurt, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761522

**Hintergrund** Eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR) und Asthma treten häufig bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien auf. Das exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) ist mit der allergischen Atemwegsentzündungen korreliert und verbessert möglicherweise die Vorhersage einer klinischen allergischen Reaktion auf eine Erdnussprovokation bei Kindern. Der diagnostische Wert einer exhaliereten Stickstoffmonoxids (eNO) und Methacholin Messung wurde bisher nicht evaluiert.

**Patienten und Methoden** In dieser retrospektiven Analyse wurden alle elektronischen ambulanten Patientenakten der Abteilung für Allergologie und Pneumologie zwischen dem Januar 2005 und dem März 2021 überprüft, um alle Kinder mit Erdnussallergie und einem möglichen Asthma zu erfassen. Bei den Patienten  $\geq 5$  Jahren wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Messung von FeNO, Spirometrie und Methacholin-Provokation. Die Patienten wurden anhand des Methacholintests eingeteilt: Hochgradige bronchiale Hyperreagibilität (BHR)  $< 0,1$  schwere BHR; mittlere BHR 0,1-0,3; leichte BHR 0,3-0,6 und keine BHR  $> 0,6$  mg Methacholin.



**Ergebnisse** Die Datenanalyse zeigte 247 Patienten >5 Jahre mit Erdnussallergie. Davon wurde bei 193 ein Methacholintest durchgeführt. Bei 123 Patienten lag ein vollständiger Datensatz vor. Die Verteilung der Gruppen war wie folgt: hochgradig n = 94, mittlere n = 43; leichte n = 29, und normale BHR n = 27. Das eNO zwischen der hochgradigen BHR und keine BHR unterschied sich nicht signifikant (eNO sehr schwer: 26,25 (7- 167) ppb vs. 25,6 (5- 70) ppb, n.s). Auch das Ausmaß der Erdnussallergie unterschied sich nicht zwischen den Gruppen mit und ohne BHR und erhöhtem eNO.

**Schlussfolgerung** Die BHR bzw. das Asthma ist unabhängig vom Grad der Erdnussallergie. Unsere Ergebnisse bestätigen nicht, dass Patienten mit hochgradiger BHR bzw. Asthma bzw. erhöhten eNO eine besonders schwere Erdnussallergie aufweisen.

**Interessenskonflikte** keine

### P13 Methacholin und eNO Messung bei Patienten mit habituellem Husten

**Autoren** Wölke Sandra, Szelenyi Alexandra, Dreßler Melanie, Trischler Jordis, Donath Helena, Hutter Martin, Blümchen Katharina, Zielen Stefan  
**Institut** Goethe-Universität, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761523

**Hintergrund** Chronischer Husten ist eines der häufigsten Symptome im Kindesalter. Besonders bei Husten ohne organisches Korrelat, wie habituellem Husten, ist die Diagnosestellung für Pädiater eine Herausforderung. Habituel-ler Husten kann als chronischer trockener und bellender Husten ohne Hinwei-se auf eine ursächliche Grunderkrankung definiert werden. Der diagnostische Wert einer eNO und Methacholin Messung wurde bisher nicht evaluiert.

**Patienten und Methoden** In dieser retrospektiven Analyse wurden alle elek-tronischen ambulanten Patientenakten der Abteilung für Allergologie und Pneumologie zwischen dem 1. Januar 2010 und dem 31. Dezember 2019 über-prüft, um alle Kinder mit potenziellem habituellem Husten zu erfassen. Bei allen Patienten erfolgten folgende Untersuchungen: Hautpricktest (SPT), Mes-sung des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO), Spirometrie und Methacholin-Provokation. Der Stellenwert einer normalen Methacholin-Provokation und FeNO-Messung bei der Diagnosestellung eines habituellen Hustens wurde untersucht.

**Ergebnisse** Die Datenanalyse zeigte 482 Patienten mit chronischem Husten >4 Wochen. Davon wurden 99 (20.5%) mit Verdacht auf habituellen Husten er-fasst. 13 Patienten mussten aufgrund anderer Diagnosen ausgeschlossen wer-den. Bei 55 Patienten lag ein vollständiger Datensatz vor. 33 (60.0%) der 55 Patienten waren im Hautpricktest negativ und 22 (40,0%) hatten eine Sensibi-lisierung gegen inhalative Allergene. Fünf Patienten (9.1%) hatten ein erhöhtes FeNO 20 ppb und drei (5.5%) zeigten eine schwere bronchiale Hyperreagibili-tät <0,1 mg Methacholin, was die Diagnose eines habituellen Hustens in Frage stellt.

**Zusammenfassung** Ein normales FeNO und MCT können helfen, die Diagno-se eines habituellen Hustens zu bestätigen, jedoch kann auch bei positivem MCT und/oder erhöhtem FeNO ein habituel-ler Husten vorliegen. Besonders bei Patienten mit erhöhtem FeNO und schwerer BHR müssen ein Cough variant Asthma oder eine eosinophile Bronchitis ausgeschlossen werden.

**Interessenskonflikte** Keine.

### P14 Vergleichende Effizienz von Verneblersystemen gemäß der neuen europäischen Verneblernorm und ihre klinische Relevanz für die Inhalationstherapie von Kleinkindern

**Autoren** Fischer Ralf<sup>1</sup>, Jukic Filip<sup>2</sup>, Jain Arun K.<sup>2</sup>, Ledermüller Rosina<sup>1</sup>  
**Institute** 1 PARI GmbH, Medical Affairs, Starnberg, Deutschland; 2 PARI Pharma GmbH, Aerosol Services, Gräfelfing, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761524

Das RS-Virus ist bei Kindern bis zum Alter von 2 Jahren weltweit der häufigste Auslöser von akuten Atemwegsinfektionen. Rezidivierende RSV-Infektionen können zu einer akuten Bronchiolitis oder schweren obstruktiven Bronchitis bis hin zu frühkindlichem Asthma führen. Daher kommt der frühzeitigen Inter-vention, wie u.a. der Verneblertherapie, eine hohe Bedeutung zu. Auf dem Markt sind jedoch viele Verneblersysteme verfügbar, und für Ärzte ist es oft schwierig, deren klinische Wirksamkeit objektiv zu beurteilen. Ziel dieser Studie war es, die Effizienz von Düsenverneblersystemen auf einer standardisierten Basis -der europäischen Norm EN ISO 27427:2020- zu bewerten. Vergleichs-daten in dieser Form liegen bisher nicht vor. 11 marktrelevante Verneblersys-teme wurden untersucht. Der Aerosol Output (AO), die Aerosol Outputrate (AOR) und die Vernebelungszeit (NT) wurden mit einem Atemsimulator be-stimmt. Der MMAD und die lungengängige Fraktion (RF = % ≤ 5µm) wurden mit einem Kaskadenimpaktor gemessen. Aus klinischer Sicht haben diese Parame-ter jedoch nur eine geringe Aussagekraft. Daher wurden aus den Daten die Respirable Drug Delivery Rate (RDDR) aus dem Produkt von AOR und RF be-rechnet. Der MMAD bewegte sich zwischen 2,80 µm für den PARI BOY Junior (roter Düsenaufsatz) und 4,26 µm für den Omron C28P. Der Omron C28P hatte die längste Vernebelungszeit (7,37 min), die etwa zweieinhalbmal so lang war wie die von PARI BOY Classic (2,89 min). Im Gegensatz dazu wies Omron C28P (530 µl/min) gefolgt vom PARI COMPACT2 (520 µl/min) die größte AO auf, die fast dreimal so groß war wie die vom Aponorm Compact Plus (190 µl/min). Die RDDR-Daten der gemessenen Geräte variierten um den Faktor 3. Der PARI BOY Junior (115 µl/min) und der PARI COMPACT2 (105 µl/min) zeigten signifikant die höchsten und der Aponorm Compact Plus (36 µl/min) die niedrigste RDDR. Ein Verneblersystem mit einer hohen RDDR liefert die therapeu-tisch nutzbare Medikamentendosis in kurzer Zeit. Dies ist besonders für Kinder wichtig, da eine kurze Inhalationszeit die Adhärenz positiv beeinflusst. RSV-Infektionen können speziell bei Babys kritisch verlaufen. Es sollte daher, um eine effektive pulmonale Deposition innerhalb kürzester Zeit zu ermöglichen, ein Verneblersystem mit einer hohen RDDR gewählt werden, da sie eine objek-tive Kenngröße für die Leistung des Inhalationsgerätes darstellt.

**Interessenskonflikte** Angestellter der PARI GmbH, Die PARI GmbH ist ein Hersteller von Medizinprodukten

## V-01c | Infektiologie

8:30 – 10:00

SH 0.101

### P15 Pulmonary function in non-hospitalized adults and children after mild Covid-19

**Autoren** Gorges Alexandra R.<sup>1</sup>, Warnke Philipp<sup>2</sup>, Löbermann Micha<sup>3</sup>, Zapf Antonia<sup>4</sup>, Fischer Dagmar-Christiane<sup>1</sup>, Hildebrandt Julia<sup>1</sup>, Züfle-Lemke Nadja<sup>1</sup>, Ballmann Manfred<sup>1</sup>

**Institute** 1 University Medical Center Rostock, Department of Pediatrics, Rostock, Deutschland; 2 University Medical Center Rostock, Institute for Medical Microbiology, Rostock, Deutschland; 3 University Medical Center Rostock, Institute for Infectious Diseases, Rostock, Deutschland; 4 University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Institute for Medical Biometry and Epidemiology, Hamburg, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761525

**Objective** Assessment of lung function impairment after mild SARS-CoV-2 infection in non-hospitalized children and adults. Additionally focusing on pre-vious and persistent symptoms due to Covid-19 as well as current respiratory tract infection status.

**Methods** Patients aged 6-60 years were recruited by telephone after labora-tory-confirmed positive PCR result for SARS-CoV-2. Excluding criteria were hospitalization during Covid-19, pre-existing lung diseases (bronchial asthma,

COPD) and smoking within the last five years. Pulmonary function testing was performed 4-12 weeks after infection, including Multiple-breath washout (LCI), spirometry (FEV<sub>1</sub>, FVC, Tiffeneau-Index) and diffusion capacity testing (DLCO, TLC; Hb corrected). All patients answered a questionnaire regarding previous and persistent symptoms. To gather information about the current infection status, a pharyngeal swab was taken to detect common respiratory bacterial and viral pathogens using a multiplex PCR approach. Patients with abnormalities in pulmonary function were invited to a follow up testing three months later.

**Results** 110 patients, 90 adults and 20 children, were included. 44 adults and 17 children had at least one abnormal value in pulmonary function tests after an average of 7.7 weeks (range 4.3-11.3) to confirmed SARS-CoV-2 infection. Among these 44 adults, 33 reported pulmonary symptoms during Covid-19 and 19 persistent respiratory symptoms. No abnormalities in DLCO were found in adults. At the second pulmonary function testing 12.5 weeks (range 11.0-16.7) on average after the first appointment, improvement was shown in 61,7% ( $n = 29$  of 47) with previous abnormal LCI, in 69,2% ( $n = 9$  of 13) with prior abnormal FVC and in 4 of 5 children with abnormal DLCO. No large correlation was detected between impaired pulmonary function and multiplex PCR results.

**Conclusion** Mild lung function impairment was shown at the first appointment, particularly in LCI, but not equally measured in the entirety of lung function tests. Pulmonary function results were not affected by current infection status and partially mismatching with stated persisting symptoms. Within 3 months, most initially abnormal values improved, and self-perceived health status increased. Long term pulmonary function impairment was rarely detected after mild, non-hospitalized Covid-19 course.

## P16 Klinisches Bild von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen mit primärer SARS-CoV-2-Infektion im Verlauf der Pandemie

Autoren Stricker Sebastian<sup>1</sup>, Ziegahn Niklas<sup>1</sup>, Karsten Martin<sup>3</sup>, Böckel Thomas<sup>4</sup>, Stich-Böckel Heike<sup>5</sup>, Maske Jakob<sup>6</sup>, Rugo Evelyn<sup>3</sup>, Balázs Anita<sup>1</sup>, Büchner Pamela Millar<sup>1</sup>, Dang-Heine Chantip<sup>2</sup>, Stahl Mirjam<sup>1</sup>, Eils Roland<sup>2</sup>, Lehmann Irina<sup>2, 12</sup>, Sander Leif E.<sup>7</sup>, Ralser Markus<sup>8, 9</sup>, Corman Victor M.<sup>10</sup>, Mall Marcus A.<sup>1, 12</sup>, Sawitzki Birgit<sup>11, 2</sup>, Röhmel Jobst<sup>1</sup>

Institute 1 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland; 2 Berlin Institute for Health at Charité, Berlin, Deutschland; 3 Karsten, Rugo, Wagner, Praxis für Pädiatrie, Berlin, Deutschland; 4 Boeckel, Haverkaemper, Praxis für Pädiatrie und pädiatrische Kardiologie, Berlin, Deutschland; 5 Stich-Boeckel, Praxis für Pädiatrie, Berlin, Deutschland; 6 Maske, Pankok, Praxis für Pädiatrie, Berlin, Deutschland; 7 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland; 8 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biochemie, Berlin, Deutschland; 9 The Francis Crick Institute, Department of Biochemistry, London, Großbritannien; 10 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Virologie, Berlin, Deutschland; 11 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Deutschland; 12 Deutsches Zentrum für Lungenforschung e. V., Gießen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761526

**Einführung** Im Dezember 2019 begann die weltweite Pandemie mit SARS-CoV-2. Obwohl sich schnell zeigte, dass Kinder und Jugendliche einen milderen Verlauf als Erwachsene aufweisen, trat mit dem Übergang zum endemischen Krankheitsverlauf wieder vermehrt die Frage in den Fokus, ob Kinder und Jugendliche auch akute sowie mittel- und langfristige gesundheitliche Schäden von einer SARS-CoV-2-Infektion davontragen können. Diese Beobachtungsstudie untersucht, zu welchem klinischen Phänotyp eine primäre Infektion mit der Non-Variant of Concern (NV) sowie verschiedenen Variants of Concern (VoC) bei Kindern und Jugendlichen führte.

**Methoden** Zwischen Oktober 2020 und Oktober 2022 wurden gesunde und mit SARS-CoV-2 infizierte Kinder und Jugendliche im Rahmen der Studie Pa-

COVID/RECAST (DRKS00025715) rekrutiert. Es erfolgten virologische Analysen und die Einteilung in NV sowie VoC Alpha, Delta und Omicron. Es wurden insgesamt 270 Kinder und Jugendliche (Alter 1 Monat – 17 Jahre), davon 153 mit akuter SARS-CoV-2-Infektion (Alter 1 Monat – 17 Jahre), rekrutiert. Die Einstufung der Erkrankungsschwere erfolgte anhand der für SARS-CoV-2 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) publizierten Clinical Progression Scale in die vier Schweregrade asymptomatic, mild, moderate und severe.

**Ergebnisse** Bei der Analyse der Viruslast zeigte sich kein signifikanter Unterschied über die Varianten. Mit Delta-VoC infizierte Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikant höhere Anzahl an Symptomen ( $6,8 \pm 4,3$  vs.  $4,5 \pm 2,9$ ,  $p = 0,005$ ) als bei Infektionen mit anderen VoC und NV. In der Analyse der Schweregrade der Erkrankung zeigte sich bei der gruppierten Analyse zwischen asymptomatic/mild und moderate/severe ein signifikant schwererer Verlauf bei Kindern und Jugendlichen mit der Delta-VoC als mit anderen VoC und NV ( $p = 0,003$ ). Bei einer Infektion mit Delta-VoC traten bei Kindern und Jugendlichen zudem gastrointestinale Symptome häufiger auf als bei anderen VoC und NV (Appetitverlust ( $p = 0,005$ ), Bauchschmerz ( $p = 0,003$ ), Durchfall ( $p = 0,0007$ ) und Erbrechen ( $p = 0,04$ )). Ebenso war im Multiple Breath Washout (MBW) der LCI2.5 zwei Wochen nach Symptombeginn mit Delta-VoC signifikant höher als bei Infektionen mit anderen VoC und NV ( $6,7 \pm 0,6$  vs.  $6,2 \pm 0,4$ ,  $p = 0,0002$ ).

**Diskussion** Die vorliegende Untersuchung zum klinischen Erscheinungsbild von SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen zeigt mehr und schwerere Symptome durch die Delta-VoC im Vergleich zu anderen VoC und NV.

## P17 Aerosolexhalation bei SARS-CoV-2 positiven stationären und ambulanten Patienten

Autoren Landeis Anton<sup>1</sup>, Lehmkuhler Timon<sup>1</sup>, Herrlich Laura<sup>1</sup>, Ume Emily R.<sup>1</sup>, Hutter Martin<sup>1</sup>, Rabenau Holger F.<sup>2</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>, Gutmann Desiree<sup>1, 3</sup>  
Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Institut für Medizinische Virologie, Frankfurt am Main, Deutschland; 3 Stanford University School of Medicine, Department of Pediatrics, Stanford, USA

DOI 10.1055/s-0043-1761527

**Hintergrund** Nach dem aktuellen Forschungsstand wird SARS-CoV-2 hauptsächlich durch Tröpfchen und Aerosole verbreitet. Möglicherweise erfolgt die Verbreitung der Viren vor allem durch eine kleine Gruppe hochkontagöser Personen („Super Spreader“). Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, den Unterschied in der Aerosolkonzentration zwischen SARS-CoV-2 PCR-positiven ambulanten und stationären Patienten zu untersuchen. Die Daten der stationären Patienten wurden zum Teil bereits publiziert (Gutmann et al Environ. Res. 2023).

**Methoden** Es handelt sich um eine prospektive, epidemiologische Studie von Februar 2021 bis Dezember 2021. 120 Kontrollen, 53 SARS-CoV-2 positive ambulante und 61 stationäre Patienten wurden untersucht. Bei allen Teilnehmern wurden die Komorbiditäten sowie Symptome erfasst und ein positiver SARS-CoV-2-Test lag vor der Aerosolmessung vor. Die ambulanten Patienten wurden jeweils zu Hause besucht und dabei vor Ort die Aerosolmessungen mit dem Resp-Aer-Meter (Palas GmbH, Karlsruhe, Deutschland) sowie die Messungen der Lungenfunktion durchgeführt.

**Ergebnisse** Eine signifikant erhöhte Aerosolkonzentration war bei allen SARS-CoV-2-positiven Patienten nachweisbar: Kontrolle 285,5/L (14 – 850); ambulante Patienten 413/L (18 – 7.355) und stationäre Patienten 1353/L (46 – 27.779). Die stationären Patienten unterschieden sich signifikant in ihrer Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % predicted) von den ambulanten Patienten und Kontrollen wie folgt: Kontrolle 87,6% (57,1 – 149,3); ambulante Patienten 85,3% (50,3 – 117,6); stationäre Patienten 59,7% (16,0 – 112,3).

**Schlussfolgerung** Es ist ein Anstieg der Aerosolkonzentration bei zunehmender Schwere der Covid-Erkrankung (respiratorische Insuffizienz, Pneumonie) und Reduktion der Lungenfunktion zu beobachten. Dies lässt eine Abhängigkeit der Aerosolausscheidung vom Ausmaß der Beteiligung des Lungenparenchyms vermuten.

**Interessenskonflikte** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte bezüglich der vorliegenden Studie.

## P18 Exhaled Aerosols in PCR-confirmed SARS-CoV-2-infected Children

Autoren Schuchmann Pia<sup>1</sup>, Scheuch Gerhard<sup>2</sup>, Keute Marius<sup>3</sup>, Lücke Thomas<sup>4</sup>, Zielen Stefan<sup>5</sup>, Brinkmann Folke<sup>6</sup>

Institute 1 Praxis für Pädiatrie Voigt-Heier, Kinder- und Jugendmedizin, Stadtbergen, Deutschland; 2 GS Bio-Inhalation GmbH, Headquarters & Logistics, Gemünden, Deutschland; 3 Ortman Statistik, Statistik für Mediziner, Warendorf, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Ruhr Universität Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bochum, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt am Main, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Ruhr Universität Bochum, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Pneumologie, Bochum, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761528

### Abstract:

**Background** Available data on aerosol emissions in children and adolescents during spontaneous breathing are limited. Our aim was to gain insight into the role of children in the spread of SARS-CoV-2 and whether aerosol measurements in children can be used to help detect so-called superspreaders – infected individuals with extremely high numbers of exhaled aerosol particles.

**Methods** In this prospective study, the aerosol concentration of SARS-CoV-2 PCR-positive and SARS-CoV-2 PCR-negative children and adolescents (2-17 years) was investigated. All subjects were asked about their current health status and medical history. The exhaled aerosol particle counts of PCR-negative and PCR-positive subjects were measured using the Resp-Aer-Meter (Palas GmbH, Karlsruhe, Germany) and compared using linear regression. The study was registered in the German Register of Clinical Studies (DRKS), DRKS00028539.

**Results** A total of 250 children and adolescents were included in the study, 105 of whom were SARS-CoV-2 positive and 145 of whom were SARS-CoV-2 negative. The median age across both groups was nine years (IQR 7-11). A total of 124 (49.6%) participants were female, and 126 (50.4%) participants were male. A total of 81.9% of the SARS-CoV-2-positive group had symptoms of viral infection. The median particle count of all individuals was 79.55 p/l (IQR 44.55–141.15). There was a tendency for older children to exhale more particles (1-5 years: 79.54 p/l; 6-11 years: 77.96 p/l; 12-17 years: 98.63 p/l). SARS-CoV-2 PCR status was not a bivariate predictor ( $t = .82$ ,  $p = .415$ ) for the exhaled aerosol particle count; however, the SARS-CoV-2 status was shown to be a significant predictor in a multiple regression model together with age, body mass index (BMI), covid vaccination, and past SARS-CoV-2 infection ( $t = .281$ ,  $p = .005$ ). Covid vaccination status was a highly significant predictor of exhaled aerosol particles ( $p < .001$ ).

**Conclusion** During SARS-CoV-2 infection, children and adolescents do not have elevated aerosol levels. In addition, no superspreaders were found. Children and adolescents are not the main driver of the SARS-CoV-2 pandemic.

**Funding** The study was supported by the Palas company which provided the measurement equipment and by the Ina und Gerhard Scheuch Stiftung für Aerosolforschung.

**Conflict of Interest Statement** None of the authors has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

## P19 Aerosolexhalation bei SARS-CoV-2 negativen akuten respiratorischen Infektionen

Autoren Gutmann Desiree<sup>1,4</sup>, Neder Celine<sup>1</sup>, Kasfiki Dimitra Hamm Le Clément<sup>3</sup>, Landeis Anton<sup>1</sup>, Ume Emily R.<sup>1</sup>, Hutter Martin<sup>1</sup>, Rabenau Holger F.<sup>2</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>

Institute 1 Goethe-Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt, Deutschland; 2 Goethe-Universität, Institut für Medizinische Virologie, Frankfurt, Deutschland; 3 Kinderarzt Praxis Hamm Le Clément Kasfiki, Offenbach, Deutschland; 4 Stanford University School of Medicine, Department of Pediatrics, Palo Alto, USA

DOI 10.1055/s-0043-1761529

**Hintergrund** Nach aktuellem Verständnis, wird die SARS-CoV-2 Infektion vorwiegend durch Tröpfchen und Aerosole verbreitet. Erhöhte Aerosolexhalation konnten wir bei SARS-CoV-2 infizierten Kindern und Jugendlichen nachweisen (Gutmann et al Front Pediatr. 2022). Wie sich die Aerosolexhalation bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen anderer viraler respiratorischer Infektionen verhält, ist bisher kaum erforscht.

**Methoden** Es handelt sich um eine prospektive, epidemiologische Studie von Dezember 2021 bis März 2022. 50 symptomatische Kinder mit akuten respiratorischen Erkrankungen im Alter von 6-17 Jahren, die im Antigentest oder PCR-Test SARS-CoV-2 negativ waren, wurden in einer Kinderarztpraxis in Offenbach und dem kinderärztlichen Bereitschaftsdienst der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Frankfurt, rekrutiert. Diese wurden mit gesunden ( $n = 91$ ) und 40 Kindern mit SARS-CoV-2 (Delta-VOC  $n = 22$ , Omikron-VOC  $n = 18$ ) positiver PCR verglichen. Die Virusnachweise erfolgten mittels multiplex PCR-Test mit Allplex™ Respiratory Panel Assays (Seegene, Düsseldorf, Deutschland). Die Aerosol Messungen erfolgten mit dem Resp-Aer-Meter (Firma Palas, Karlsruhe, Deutschland).

**Ergebnisse** Bei 25 von 50 (50%) Patienten mit akuter respiratorischer Erkrankung wurden in der mit der Multiplex PCR Viren nachgewiesen. Es handelte sich überwiegend um Rhinoviren ( $n = 8$ ), Humanes-Metapneumovirus ( $n = 7$ ) und Influenza Viren ( $n = 4$ ) und bei 3 Patienten kam es zu Doppel-Infektionen. Die mediane Aerosolausscheidung bei gesunden Kontrollen war 187/L (5 – 937). Eine signifikant erhöhte Aersolausscheidung war bei allen viralen Infektionen nachweisbar: SARS-CoV-2 PCR negative virale Infektionen: 386/L (18 – 16003;  $p = 0,0001$ ), SARS-CoV-2 PCR (Delta-VOC) positive: 417,5/L (81 – 3982;  $p = 0,0002$ ) und SARS-CoV-2 PCR (Omikron-VOC) positive: 252/L (45 – 1023;  $p = 0,047$ ).

**Schlussfolgerung** Eine signifikant erhöhte Aerosolausscheidung war nicht nur bei SARS-CoV-2 Infektionen, sondern auch bei anderen viralen Infektionen nachweisbar. Der Aerosolanstieg in der Gruppe mit der SARS-CoV-2 Omikron-VOC war im Vergleich zu den Kontrollen am geringsten. Im Falle einer Infektion mit SARS-CoV-2 bei Kindern bestand ein deutlicher Unterschied in der Aerosolproduktion zwischen den Varianten Omikron und Delta. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Omikron einen niedrigeren Tropismus zu den tiefen Atemwegen aufzuweisen scheint.

**Interessenskonflikte** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Bezug auf die vorliegende Studie.

## P20 Early respiratory infectious diseases have an influence on the gut microbiome

Autoren Ricklefs Isabell<sup>1,2</sup>, Wanka Philipp<sup>3</sup>, Jacobsen Saviya<sup>1</sup>, Hagedorn Wiebke<sup>1</sup>, Hilbert Katja<sup>3</sup>, Knoll Rebecca L.<sup>3,4</sup>, Meyer Claudius U.<sup>3</sup>, Gehring Stephan<sup>3</sup>, Kopp Matthias V.<sup>5,2</sup>

Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Deutschland; 2 Airway Research Center North (ARCN), Lübeck, Deutschland; 3 Johannes Gutenberg University Mainz, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Mainz, Deutschland; 4 Charite – Universitätsmedizin Berlin,



Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; 5 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Bern, Schweiz

DOI 10.1055/s-0043-1761530

**Introduction** Dysbiosis of the gut microbiome in the first year of life is associated with an increased risk for allergic disease. The development of the gut microbiota is affected by a range of early life events, such as delivery modus, breastfeeding and antibiotic treatment. In this study we wanted to assess the association of early respiratory infections on the gut microbiome in 12-months old infants.

**Methods** Stool microbiome of 90 fullterm ne borns of the EMMA study, was analyzed for 4 time points, day 3 (n = 77), day 28 (n = 90), day 90 (n = 90), day 365 (n = 64), via 16S rRNA gene sequencing. Taxonomic composition and alpha and diversity measures of the samples were assessed in relation with the metadata collected by questionnaires (baseline and bimonthly telephone interviews). Multivariate statistical analysis was performed via permutational analysis of variance and confounder-aware examination of associations between interview data and genera abundance.

**Results** The alpha diversity significantly increased with age. We saw an increase in the relative abundance of *Bifidobacteria*, *Clostridium*, *Streptococcus* and *Veilonella* between day 3 and day 90 while *Staphylococcus* decreased. *Clostridium* was the most abundant taxa (oder genus) on day 365. Cesarean section was the most important factor to explain variances of beta diversity in samples from day 3 (7 % of Variance,  $p < 0.001$ ), whereas breastfeeding was the most discriminating factor for beta diversity on day 90 (3.1 % of Variance  $p = 0.002$ ). Interestingly, we found that the relative abundance of certain genera of day 365 samples was associated with infections during the first 4 months of life. Children with fever and respiratory infections during the first 4 months had increased frequencies of *Lachnospiraceae* ( $p_{\text{adj}} = 0.009$ ), *Anaerotruncus* ( $p_{\text{adj}} < 0.001$ ) and *Ruminococcus* ( $p_{\text{adj}} = 0.03$ ).

**Discussion** We show that besides mode of delivery and breastfeeding, infections in the first 4 months are associated with the abundance of specific genera in the stool microbiome of 12-months old infants. *Lachnospiraceae* and *Ruminococcaceae* produce short-chain fatty acids and alternation of these bacteria might influence short-chain fatty acids levels. Further analysis is needed to evaluate if changes in the stool microbiome due to inflections have a long-term impact on childrens' health, e.g. their predisposition to allergic disease.

## P21 Tuberkulöse Lymphadenitis – ein langer Weg bis zur Diagnose und Therapie

**Autoren** Fajgelj Veronika Barbara, Bogyi Matthias, Götzinger Florian, Kainz Katharina, Langthaler Michael, Wasserer Andreas, Zacharasiewicz Angela  
**Institut** Klinik Ottakring, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

DOI 10.1055/s-0043-1761531

**Hintergrund** Die Tuberkulose der peripheren Lymphknoten stellt die häufigste extrathorakale Tuberkulose-Manifestation bei Kindern dar und betrifft vor allem die cervikalen Lymphknoten<sup>1</sup>. Im Nationalen Referenzzentrum für Kindertuberkulose, Klinik Ottakring, wurden in den Jahren 2015-2021 insgesamt 193 Patienten mit aktiver Tuberkulose stationär behandelt. Von diesen handelte es sich in 6 Fällen um eine Tuberkulose peripherer Lymphknoten. Im klinischen Alltag kann die Unterscheidung von anderen Ursachen (u.a. Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien oder Bartonella spp.) eine Herausforderung darstellen<sup>2</sup>. Die mikrobiologische Bestätigung erfolgt mittels PCR sowie kulturellem Nachweis aus dem betroffenen Gewebe<sup>1</sup>.

**Fallbericht** Fallvorstellung einer Patientin mit cervikaler Lymphadenitis, die 2021 im Alter von 5 Jahren erstmals an unserer Abteilung vorstellig wurde. Zu diesem Zeitpunkt bestand die Symptomatik bereits seit 8 Monaten. Aufgrund eines serologischen Befundes mit einem IgG-Titer von 1:1000 war bis dahin Bartonella henselae als Ursache angenommen worden, mehrfache antibiotische Therapieversuche (Amoxicillin/Clavulansäure, Clindamycin, Azithromycin

sowie Clarithromycin + Rifampicin) waren jedoch erfolglos geblieben. Im Verlauf war es zu einer Einschmelzung des Lymphknotens gekommen und der Abszess inzidiert worden, wobei die herkömmliche bakterielle Kultur kein Wachstum ergeben hatte. Es bestand kein bekannter Tuberkulose-Kontakt. An unserer Klinik zeigten sich im Rahmen einer erweiterten Abklärung bei unauffälligem Lungenröntgen der Tuberkulin-Hauttest und der Interferon-Gamma-Release-Assay positiv. Die Gewebsaufarbeitung mittels PCR und Kultur bestätigte die Diagnose der Lymphknoten-Tuberkulose. Zusätzlich zeigte sich auch die Sputum-Kultur positiv auf Mycobacterium tuberculosis. Daher wurde eine antituberkulotische Chemotherapie (Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Ethambutol) etabliert.

**Schlussfolgerung** Dieser Fall hebt einerseits die Bedeutung der Tuberkulose als mögliche Differentialdiagnose bei peripherer Lymphadenitis – auch bei fehlenden Risikofaktoren – hervor und unterstreicht zudem die Wichtigkeit der Gewinnung von Lymphknotengewebe bei protrahiertem klinischem Verlauf.

Quellen 1 S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter, PMID 29017219

2 Nontuberculous mycobacterial disease in childhood – update on diagnostic approaches and treatment, PMID 28646953

**Interessenskonflikte** – keine.

## P22 Hürden der präventiven tuberkulostatischen Therapie bei einem Kleinkind mit resistenter Tuberkuloseinfektion

**Autoren** Tremel Christina<sup>1</sup>, Ruppel Renate<sup>1</sup>, Sobel Julia<sup>1</sup>, Schmitt-Grohé Sabina<sup>1</sup>, Wölfle Joachim<sup>1</sup>, Brinkmann Folke<sup>2</sup>

**Institute** 1 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland; 2 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kinderpneumologie, Lübeck, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761532

**Hintergrund** Migrationsbedingt findet sich seit 2015 eine höhere Tuberkuloseinzidenz in Deutschland. Die Umsetzung der tuberkulostatischen Therapie bei Kindern und Jugendlichen ist aufgrund von Resistenzlage, Verfügbarkeit der Medikamente und Compliance der Patienten eine tägliche Herausforderung. Die Einführung von Kinderarzneimitteln („pediatric use market authorizations (PUMA)“) ist bisher zögerlich.

**Fallbericht** Wir berichten über einen 2-jährigen Jungen mit latenter Tuberkulose (positiver Quantiferon- und Tuberkulin-Hauttest; Röntgen-Thorax und Klinik unauffällig) nach Kontakt zu einem Indexpatienten mit resistenter (multi-drug resistant, MDR-) Tuberkulose. Nach Antibiogramm des Indexpatienten wurde nach Empfehlungen der WHO eine 6-monatige orale Therapie mit zwei resistenzgerechten Medikamenten (Levofloxacin und Clofazimin) eingeleitet. Wegen des bitteren Geschmacks wurde die Einnahme von Levofloxacin verweigert. In engem Austausch mit der Apotheke erfolgte die Anpassung der Zubereitung: Ansüßen, Anreicherung des Saftes mit Himbeeraroma, sowie Einrühren in Fruchtmus. Nach kurzfristigem Erfolg erfolgte im Verlauf Verweigerung. Die Therapie wurde auf Moxifloxacin mit Vorteil täglicher Einzelgaben umgestellt. Auch hierbei wurden mehrere Darreichungsformen (Saft mit Süßung, Aroma, Kapsel) probiert und verweigert. Clofazimin wurde in Kapselform in einer Himbeere versteckt problemlos eingenommen. Die empfohlene Kombinationstherapie scheiterte an der Compliance und dem Fehlen kinderfreundlicher Zubereitungen. Auch die Monotherapie mit Clofazimin konnte nicht wie geplant für 6 Monate durchgeführt werden bei Therapieverweigerung der Familie nach 2 Monaten.

**Schlussfolgerung** Nicht nur der richtige Wirkstoff, sondern auch die Zubereitungsform spielen eine große Rolle beim Erreichen des Therapieerfolges. Kinderfreundliche Zubereitungen sollten weltweit zugänglich gemacht werden. Dies Bedarf auch Einsatz auf politischer Ebene.

**Interessenskonflikte** Keine

## P23 Patient mit lokaler unerwünschter Nebenwirkung nach BCG-Impfung

Autoren Sobel Julia<sup>1,2</sup>, Ruppel Renate<sup>1,2</sup>, Tremel Christina<sup>1,2</sup>, Wölfle Joachim<sup>1,2</sup>, Schmitt-Grohé Sabina<sup>1,2</sup>

Institute 1 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland; 2 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Erlangen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761533

**Hintergrund** Die BCG-Impfung wird in Deutschland seit 1998 aufgrund der günstigen epidemiologischen Situation nicht mehr durch die STIKO empfohlen. Die klinische Erfahrung mit unerwünschten Nebenwirkungen nach BCG-Impfung ist daher gering.

**Fallbericht** Wir berichten über einen einjährigen Jungen, der uns 7 Monate nach BCG-Impfung mit lokaler Impfreaktion ohne Lymphadenopathie oder Fieber vorgestellt wurde. Am 16.02.2022 erfolgte in Brasilien aufgrund eines längeren Aufenthaltes vor Ort eine BCG-Impfung in den rechten Oberarm. Nach 2 Monaten trat erstmalig lokal Eiter aus der Injektionsstelle aus. Im Anschluss bildete sich eine Rötung und Verhärtung. Am 09.09.2022 trat erneut Eiter über 2 Tage aus, weshalb fünf Tage später die Vorstellung in unserer Ambulanz erfolgte. Hier zeigte sich klinisch eine 3 cm längliche, leicht erhabene, nicht druckdolente, gerötete und verhärtete Läsion am rechten Oberarm. Sonografisch ließ sich ein in Organisation befindliches Granulom mit kleinen Flüssigkeitseinschlüssen, sowie ein kleinster Gang in Muskulatur ziehend, feststellen. Im mikrobiologischen Abstrich ließ sich Staph. aureus nachweisen. Es wurde eine orale Therapie mit Cefaclor über 14 Tage durchgeführt. Bezüglich der weiteren Therapie wurde Rücksprache mit dem RKI und mit dem Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose gehalten. Eine Therapie mit Isoniazid sollte bei Progredienz in Erwägung gezogen werden. In den 2-, 4-wöchigen und 3-monatigen Verlaufskontrollen zeigte sich eine klinische und sonografische Verbesserung des Lokalbefundes, so dass keine weitere Therapie indiziert war.

**Schlussfolgerung** Der Fall unseres Patienten zeigt eine in Deutschland selten auftretende Nebenwirkung nach BCG-Impfung mit wenig vorliegenden Erfahrungswerten. Die Behandlung mit Tuberkulostatika wird in der Literatur kontrovers diskutiert und wird in anderen Ländern individuell durchgeführt.

### Quellen:

Management and outcome of Bacille Calmette–Guérin vaccine adverse reactions Aishwarya Venkataramana, Michael Yusuff a, Susan Liebeschuetz a, Anna Riddell a, Andrew J. Prendergast

CLINICAL MANAGEMENT OF LOCALIZED BCG ADVERSE EVENTS IN CHILDREN Thais das Neves Fraga MOREIRA(1), Maria Isabel de MORAES-PINTO(2), Beatriz Tavares COSTA-CARVALHO(2), Anete Sevciovic GRUMACH(3) & Lily Yin WECKX(1)

**Interessenskonflikte** keine

## V-01d | Mukoviszidose

8:30 – 10:00

SH 0.101

## P24 Update Mukoviszidose: Schulungscurriculum und Entwicklung altersgerechter Schulung- und Arbeitsmaterialien für die Praxis

Autoren Jaeschke Robert<sup>1</sup>, Düesberg Uta<sup>2</sup>, Hellmond Frank<sup>1</sup>, Lehmann Christine<sup>3</sup>, Meyer Cornelia<sup>4</sup>, Mossmann Franziska<sup>5</sup>, Schäfer Pia<sup>5</sup>, Staab Doris<sup>3</sup>, Utz Philipp<sup>6</sup>, Ausner Evita<sup>5</sup>, Extra Mareke<sup>1</sup>, Junge Florian<sup>7</sup>, Moos-Thiele Corinna<sup>2</sup>

Institute 1 Waldburg-Zeil Fachkliniken Wangen, Rehabilitationsklinik für Kinder und Jugendliche, Wangen, Deutschland; 2 Mukoviszidose e.V., Bonn, Deutschland; 3 Christiane Herzog Zentrum, Mukoviszidoseambulanz, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 4 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Tübingen, Deutschland; 5 Fachklinik Satteldüne, Rehabilitation für Kinder und Jugendliche, Nebel, Deutschland; 6 Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, Deutschland; 7 Medizinische Hochschule Hannover, Mukoviszidose-Ambulanz im Christiane-Herzog-Zentrum, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761534

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

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

Die „Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidoseschulung“ im Mukoviszidose e.V. hat 2020 mit dem „Curriculum Kinderschulung bei Mukoviszidose“ (für 8-12-Jährige) das bereits bestehende Curriculum „Eltern- und Jugendlichenschulung bei Mukoviszidose“ ergänzt. Es beschreibt die wesentlichen Lernziele entsprechender Interventionen und gibt eine Orientierung für die Umsetzung in Ambulanzen, Praxen oder Kliniken. Unter Herausgeberschaft des Mukoviszidose Bundesverbandes mit Unterstützung der Christiane Herzog Stiftung und mithilfe von Fördergeldern des BMFSFJ wurde 2022 der für die Mukoviszidose-Kinderschulung einsetzbare Ordner „Meine Mukoviszidose und ich“ mit 99 altersgerecht gestalteten Arbeitsblättern entwickelt. Dieser enthält Materialien zu den wesentlichen Inhalten aller relevanten Schulungsbereiche und kann in Schulungen, Instruktionen und Beratungen verwendet werden. Die Materialien sind so gestaltet, dass sie

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

Im Beitrag werden die neuen Materialien und deren Einsatzmöglichkeiten vorgestellt und diskutiert.

**Interessenskonflikte** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

## P25 COMPARISON OF THREE ERADICATION TREATMENT PROTOCOLS FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Autoren Rudolf Isa<sup>1,2</sup>, Grewendorf Simon<sup>1</sup>, Kontsendorn Julia<sup>1,2</sup>, Fuge Jan<sup>2</sup>, Klemann Christian<sup>1</sup>, Happle Christine<sup>1,2,3</sup>, Dopfer Christian<sup>1</sup>, Sedlacek

Ludwig<sup>4</sup>, Hansen Gesine<sup>1,2,3</sup>, Junge Sibylle<sup>1</sup>, Dittrich Anna-Maria<sup>1,2</sup>, Schütz Katharina<sup>1,3</sup>

Institute 1 Hannover Medical School, Department for Pediatric Pneumology, Allergology and Neonatology, Hannover, Deutschland; 2 Hannover Medical School, German Center for Lung Research, BREATH location, Hannover, Deutschland; 3 Hannover Medical School, Excellence Cluster RESIST – Resolving Infection Susceptibility, Hannover, Deutschland;

4 Hannover Medical School, Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761535

**Background** *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) continues to affect disease progression in cystic fibrosis (CF). However, the best eradication regimen remains unclear. This work compares three different antibiotic eradication regimens in pediatric CF: an administration according to a standard-operating procedure (SOP) order vs. administration outside of this order (ooSOP).

**Methods** This observational study includes all CF patients < 18 years who received one of three Pa eradication treatments in the past eight years at our center: 1) inhaled high-dose tobramycin (Hi-TOBI), 2) inhaled colistin + oral ciprofloxacin (COL/Cip), 3) inhaled low-dose tobramycin + 4 intravenous 14-day Pa active antibiotic treatments (lo-Tobra/IV). We compared eradication rates of the three treatment regimens performed according to the SOP-based order vs. ooSOP. Logistic regression analysis was performed to identify risk factors for eradication failure.

**Results** Performed according to SOP order, Hi-TOBI showed the greatest efficacy, followed by lo-Tobra/IV and finally COL/Cip, while ooSOP lo-Tobra/IV was most successful, followed by COL/Cip and Hi-TOBI. Previous Pa-infections and Pa-therapies along with age at CF diagnosis were risk factors for eradication failure.

**Conclusion** Antibiotic treatment in SOP-based pre-defined order leads to significantly better eradication rates than individual modifications of the order of administration. A short course of inhalational high-dose Tobramycin is most successful at the first attempt. Prolonged antibiotic therapy seems to improve eradication after failed initial attempts.

**Interessenskonflikte** keine

## P26 Fehlendes Ansprechen auf ETI-Therapie (Elexacftor/Tezacaftor/Ivacaftor) trotz ausreichender Medikamentenspiegel

Autoren Ruppel Renate<sup>1</sup>, Tremel Christina<sup>1</sup>, Sobel Julia<sup>1</sup>, Wöflle Joachim<sup>4</sup>, Schmitt-Grohé Sabina<sup>1,2,3,5</sup>

Institute 1 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland; 2 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland; 3 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland; 4 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Erlangen, Deutschland; 5 Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikum Erlangen, Kinderpneumologie, Erlangen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761536

**Hintergrund** Die CFTR-Modulatorentherapie mit Kaftrio steht seit 2020 für die Patienten mit Mukoviszidose und mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen zur Verfügung. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Kaftrio (Elexacftor/Tezacaftor/Ivacaftor) signifikant die Lungenfunktion verbessert und zu einem Abfall der Schweißtestwerte in den oberen Referenzbereich der Normalwerte führt.

**Fallbericht** Wir berichten über einen inzwischen 20-jährigen Patienten mit Mukoviszidose (Genetik: del508/1898 + 1G-->A), der zwischen Dezember 2020 und August 2022 mit Kaftrio behandelt wurde. Vor Behandlung mit ETI litt der Patient an regelmäßigen pulmonalen Exacerbationen bei einer noch guten Lungenfunktion (FEV1 um die 93 % der Altersnorm). Der BMI lag bei 20 kg/m<sup>2</sup>. Seit Jahren bestand eine pulmonale Besiedlung mit *Burkholderia multivorans*,

eine CF-bedingte Leberfibrose, portaler Hypertonus, sowie insulinpflichtiger CF-Diabetes mellitus. Die Schweißtestwerte von 12/2020 lagen im typischen CF-Bereich (Chloridkonzentration 110mmol/l). Die Therapie mit ETI wurde unter engmaschigen Kontrollen der Leberwerte gut vertragen. Bereits von Beginn an berichtete der Patient über fehlende subjektive Verbesserung sowohl in Bezug auf Sekretmenge als auch auf Leistungsfähigkeit. Die Häufigkeit der pulmonalen Exacerbationen nahm im Behandlungszeitraum nicht ab, der BMI blieb konstant. Die Kontrolle der Schweißtestwerte 06/2021 zeigte keine Veränderung (Chloridkonzentration 116mmol/l). Es kam außerdem zu einem kontinuierlichen Abfall des FEV1-Niveaus bis auf 83 % der Altersnorm im Juli 2022. Bei über Jahre bestehender zuverlässiger Compliance des Patienten haben wir 04/2022 die Bestimmung der ETI-Spitzenpiegel eingeleitet. Dabei zeigten sich niedrig-normale Spiegel für Elexa- und Ivacaftor, für Tezacaftor lag der Spiegel knapp unter dem Normbereich. Im Gespräch mit dem Patienten wurde daraufhin die ETI-Therapie bei klinisch fehlender Wirksamkeit und fortgeschrittener Lebererkrankung 08/2022 beendet.

**Schlussfolgerung** Auch bei ausreichenden ETI-Spiegeln kann die klinische Wirksamkeit bei einzelnen Patienten ausbleiben. Inwiefern die B.cepacia getriggerte Inflammation hier eine Rolle spielt bleibt offen.

**Interessenskonflikte** keine

## P27 Underlying disease or intolerance – Hyperbilirubinemia under Iva/Tez/Elx

Autoren Weitzel Julia<sup>1</sup>, Welsner Matthias<sup>2</sup>, Sutharsan Sivagurunathan<sup>2</sup>, Ballmann Manfred<sup>1</sup>

Institute 1 University Medical Center Rostock, Pediatric Pulmonology, Rostock, Deutschland; 2 University Hospital Essen – Ruhrlandklinik, Department of Pulmonary Medicine, Adult Cystic Fibrosis Center, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761537

**Case Series** We like to present a case series on 5 Cystic Fibrosis patients with primarily unknown Meulengracht's disease demasking under therapy start with Iva/Tez/Elx.

Patient 1 presented with severe malaise and icterus 2 weeks into Iva/Tez/Elx therapy. Since hyperbilirubinemia and increase in AST/ALT are a known and common side effects therapy was temporarily paused. Viral hepatitis or other causes for liver failure could be ruled out. Family history was positive for Meulengracht's disease in the patient's father and genetics in Pat. 1 were also positive for UGT1A1. Due to multiple flare-ups of Meulengracht's disease at therapy restart in reduced dose and/or parainfectious finally Pat. 1 revoked consent for Iva/Tez/Elx therapy. Pat. 2 as a direct relative and with positive UGT1A1 genetics beforehand, started Iva/Tez/Elx with reduced dose assuming similar reaction to therapy. There was good tolerability, thus shortly therapy could be increased to recommended dose without signs of hyperbilirubinemia or other side effects.

Patients 3 and 4 showed a slight increase in bilirubin parameters on their 3-monthly check-ups without the need of therapy adjustment. In Pat. 5 therapy needed to be reduced at 1<sup>st</sup> 3-month follow-up due to total bilirubin being more than twice the standard value with good tolerability and overall continuing good therapy benefit at the next follow-up appointment.

**Conclusion** All 5 patients were positive for UGT1A1 mutation. Only Pat. 1 showed severe symptoms of hyperbilirubinemia and exacerbation of Meulengracht's disease, which lead to discontinuation of therapy. Even in siblings there can be significant differences in therapy tolerance. Independent of the dose of Iva/Tez/Elx all patients showed improvement in lung function (FEV1, FVC) and reduction of sweat chloride. Although hyperbilirubinemia and increase in liver parameters is a common side effect in Iva/Tez/Elx therapy, patients need to be closely monitored for additional signs of liver function impairment. In some cases, therapy needs to be adjusted or when there are signs of malaise and liver failure therapy might not be possible at all. Meulengracht's disease is

no contraindication for Iva/Tez/Elx therapy, but physicians need to be aware of possible causes of low therapy tolerance.

**Conflict of Interest** none.

## P28 Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on glucose metabolism in teenagers with cystic fibrosis - where do we stand after one year of therapie?

**Autoren** Steinberg Ruth<sup>1</sup>, Kalbermatten Géraldine<sup>1</sup>, Kieninger Elisabeth<sup>1</sup>, Bullo Marina<sup>1</sup>, Krüger Linn<sup>1</sup>, Casaulta Carmen<sup>1</sup>, Böttcher Claudia<sup>2</sup>, Flück Christa<sup>2</sup>, Korten Insa<sup>1</sup>, Latzin Philipp<sup>1</sup>

**Institute** 1 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Bern, Schweiz; 2 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Paediatric Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Department of Paediatrics, Bern, Schweiz

DOI 10.1055/s-0043-1761538

**Background** Cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) and glucose tolerance abnormalities represent the most frequent extra-pulmonary complications in people with cystic fibrosis (CF). Patients with CF and a CFRD tend to have significantly greater mortality and worse lung function than patients without diabetes. The new triple-CFTR modulator therapy Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) showed excellent clinical and especially pulmonary function results. However, little is known about other possible effects on organs that are also affected by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) loss of function. Our initial observational pilot study of 2021 was the first to investigate the effect of ELX/TEZ/IVA on glucose homeostasis in teenagers with CF. The study has shown that glucose tolerance improved shortly after initiating ELX/TEZ/IVA. To better understand the effects on pancreatic endocrine function, the effect of CFTR modulator therapies on the glucose metabolism needs to be further investigated. Thus, we performed a follow-up of the initial study after one year of ELX/TEZ/IVA therapy.

**Methods** We performed a single-center observational study. For this follow-up study the same patients as in the initial observational pilot study were included. Thirteen young patients with CF performed oral glucose tolerance tests (OGTT) after a median of 16 months of ELX/TEZ/IVA treatment. In addition to regular lung function testing, a standardized 3-h OGTT was performed after an overnight fast.

**Results** We found no differences in glucose tolerance among 13 adolescents with CF after a median (IQR) of 16 (12-19) months of ELX/TEZ/IVA therapy. OGTT categories, as well as OGTT glucose, insulin and c-peptide levels did not change. We saw a slight improvement in fasting glucose levels from 5.21 (5.12; 5.35) before therapy started to 5.02 (4.88; 5.39)  $p = 0.02$  and in HbA1c levels from 5.6 (5.5; 5.9) shortly after the start of therapy to 5.5 (5.3; 5.6)  $p = 0.09$ .

**Conclusion** In this small observational study, ELX/TEZ/IVA had no beneficial effect on glucose metabolism in teenagers with CF. Larger studies over a longer time period and in different age groups might be required to show a possible beneficial effect of ELX/TEZ/IVA on glucose metabolism.

**Conflict of Interest** No conflicts of interest.

## P29 Epidemiologische Trends bei Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien bei Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland

**Autoren** Steindor Mathis<sup>1</sup>, Hafkemeyer Sylvia<sup>2</sup>, Ruckes Christian<sup>3</sup>, Stehling Florian<sup>1</sup>, Nährlich Lutz<sup>4</sup>, Ringshausen Felix C.<sup>5,6</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinikum Essen, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Essen, Deutschland; 2 Mukoviszidose Institut, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Studien, Mainz, Deutschland; 4 Justus-Liebig-Universität Gießen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Gießen, Deutschland; 5 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für

Pneumologie, Hannover, Deutschland; 6 European Reference Network on Rare and Complex Respiratory Diseases, Frankfurt, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761539

**Hintergrund** Patienten mit Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) sind bedroht von Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM). Epidemiologie und Screening-Praxis von NTM bei CF-Patienten in Deutschland sind weitgehend unerforscht.

**Methoden** Wir analysierten Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers von 2016 bis 2020 hinsichtlich NTM. Die jährliche Prävalenz und Inzidenz aller NTM, *Mycobacterium abscessus* complex (MABC), *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium goodii* und anderen Mykobakterien wurden ermittelt und mit Patientencharakteristika korreliert. Zudem wurden Patienten mit inzidenter MABC- und MAC-Infektion verglichen.

**Ergebnisse** Die jährliche NTM-Prävalenz und -Inzidenz blieb stabil zwischen 7,53 und 8,76%, beziehungsweise 3,31 bzw. 4,95% unter den rund 6000 Teilnehmern des Registers. MABC war das häufigste NTM, während nur die Prävalenz von MAC leicht anstieg. In jedem Jahr wurde nur etwa ein Drittel aller CF-Patienten auf NTM untersucht. NTM-Infektionen waren mit einer *Aspergillus fumigatus*-Infektionen und/oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA) assoziiert. Im Durchschnitt waren die Patienten mit einer MAC-Infektion älter als Patienten mit MABC.

**Schlussfolgerungen** Die NTM-Belastung bei CF-Patienten in Deutschland stagnierte zwischen 2016 und 2020. MABC war die dominierende Spezies, während lediglich MAC-Zahlen mit der Zeit und dem Patientenalter zunahm. Die bekannte Assoziation von *Aspergillus fumigatus* und NTM wurde erneut bestätigt. Die mangelhafte Screening-Praxis legt nahe, dass die Sensibilisierung für NTM verbessert werden muss.

## P30 Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Sputum Viscoelastic Properties, Airway Infection and Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis

**Autoren** Graeber Simon Y.<sup>1,6,7</sup>, Addante Annalisa<sup>1,6</sup>, Völler Mirjam<sup>1,6</sup>, Schaupp Laura<sup>1,6</sup>, Fentker Kerstin<sup>2,3</sup>, Bardua Markus<sup>1,6</sup>, Kuppe Aditi<sup>1,6</sup>, Duerr Julia<sup>1,6</sup>, Piehler Linus<sup>1</sup>, Röhm Jobst<sup>1,6</sup>, Thee Stephanie<sup>1,6,7</sup>, Kirchner Marieluise<sup>2</sup>, Ziehm Matthias<sup>2</sup>, Lauster Daniel<sup>3</sup>, Haag Rainer<sup>3</sup>, Gradzielski Michael<sup>4</sup>, Stahl Mirjam<sup>1,6,7</sup>, Mertins Philipp<sup>2</sup>, Boutin Sebastien<sup>5,8</sup>, Mall Marcus A.<sup>1,6,7</sup>

**Institute** 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine and Cystic Fibrosis Center, Berlin, Deutschland; 2 Max-Delbrueck-Centrum fuer Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft, Proteomics Platform, Berlin, Deutschland; 3 Freie Universitaet Berlin, Institute for Chemistry and Biochemistry, Berlin, Deutschland; 4 Technische Universitaet Berlin, Stranski-Laboratorium für Physikalische und Theoretische Chemie, Institut für Chemie, Berlin, Deutschland; 5 Heidelberg University, Department of Infectious Diseases, Medical Microbiology and Hygiene, Heidelberg, Deutschland; 6 German Center for Lung Research (DZL), associated partner site, Berlin, Deutschland; 7 Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 8 University of Heidelberg, Translational Lung Research Center (TLRC), Heidelberg, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761540

**Background** We recently demonstrated that the triple combination CFTR modulator therapy elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) improves lung ventilation and airway mucus plugging determined by multiple-breath washout and magnetic resonance imaging in CF patients with at least one *F508del* allele. However, effects of ELX/TEZ/IVA on viscoelastic properties of airway mucus, chronic airway infection and inflammation have not been studied. The aim of this study was, therefore, to determine the effects of ELX/TEZ/IVA on airway mucus rheology, microbiome and inflammation in CF patients with one or two *F508del* alleles aged 12 years and older.



**Methods** In this prospective observational study, we assessed sputum rheology, the microbiome, inflammation markers and proteome before and 8 to 16 weeks after initiation of ELX/TEZ/IVA.

**Results** In total, 59 patients with CF and at least one *F508del* allele and 10 healthy controls were enrolled in this study. ELX/TEZ/IVA improved the elastic modulus ( $G'$ ; -6.3 Pa; IQR, -17.9 to 1.2;  $P < 0.01$ ) and viscous modulus ( $G''$ ; -1.6 Pa; IQR, -3.6 to 0.5;  $P < 0.05$ ) of CF sputum. Further, ELX/TEZ/IVA improved the microbiome  $\alpha$ -diversity (0.6; IQR, 0.0 to 1.2;  $P < 0.001$ ) and decreased the relative abundance of *Pseudomonas aeruginosa* in CF sputum. ELX/TEZ/IVA also reduced IL-8 (-11.7 ng/ml, IQR, -36.5 to 11.2;  $P < 0.05$ ) and free NE activity (-27.5  $\mu$ g/ml, IQR, -64.5 to -3.5;  $P < 0.001$ ), and shifted the CF sputum proteome towards healthy.

**Conclusions** Our data demonstrate that ELX/TEZ/IVA improves sputum viscoelastic properties, chronic airway infection and inflammation in CF patients with at least one *F508del* allele, however, without reaching levels close to healthy.

### P31 muko.check – Umfrage unter Menschen mit CF zu Veränderungen von Symptomen, Lebensqualität und Therapielast unter CFTR-Modulatortherapie

Autoren Henn Constance<sup>1</sup>, Ahting Simone<sup>2</sup>, Hentschel Julia<sup>2</sup>, Wollschläger Bettina<sup>3</sup>, Issa Ulrike<sup>3</sup>, Ludwig Christiane<sup>3</sup>, Strehlow Anna- Lena<sup>4</sup>, Prenzel Freerk<sup>1</sup>

Institute 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologie und Allergologie, Leipzig, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, Leipzig, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Halle, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie und Pneumologie, Halle (Saale), Deutschland; 4 Mukoviszidose e.V., Bundesverband, Bonn, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761541

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

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

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

**Diskussion** Während eine Modulatortherapie von MmCF oft als lebensverändernd wahrgenommen wird, ergibt sich ein sehr differenziertes Bild bei der Einschätzung, ob eine Therapiereduktion realistisch ist. Ein relevanter Anteil von MmCF hat jedoch bereits Therapiemaßnahmen reduziert. Es erscheint

notwendig Empfehlungen zu Modifikationen von Basis- und Indikationstherapien zu entwickeln und durch entsprechende Studien zu belegen.

**Interessenskonflikte** keine

### P32 Personalized CFTR modulator therapy for G85E and N1303K homozygous patients with cystic fibrosis

Autoren Steinke Eva<sup>1,2,3</sup>, Graeber Simon Y.<sup>1,2,3</sup>, Balázs Anita<sup>1,2</sup>, Ziegahn Niklas<sup>1</sup>, Rubil Tihomir<sup>1,2</sup>, Piehler Linus<sup>1</sup>, Drescher Marika<sup>1,2</sup>, Vitzthum Constanze<sup>1,2</sup>, Seidel Kathrin<sup>1,2</sup>, Rohrbach Alexander<sup>1,2</sup>, Duerr Julia<sup>1,2</sup>, Mall Marcus A.<sup>1,2,3</sup>, Stahl Mirjam<sup>1,2,3</sup>

Institute 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine and Cystic Fibrosis Center, Berlin, Deutschland; 2 German Center for Lung Research (DZL), associated partner site, Berlin, Deutschland; 3 Berlin Institute for Health at Charité, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761542

**Background** The cystic fibrosis (CF) transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) are approved for people with CF (pwCF) and at least one *F508del*-allele in Europe. In the US, ETI label was expanded by > 100 rare *CFTR* mutations responsive in fisher rat thyroid cells, including *G85E*, but not *N1303K*. However, the effect of ETI on *G85E* or *N1303K* CFTR proteins is unknown.

**Methods** *In vitro* effects of ETI were measured in Ussing chamber experiments in cultured primary nasal epithelial cells (pNEC) of a 15-year-old female (*G85E/G85E*) and a 19-year-old male with CF (*N1303K/N1303K*). Effects of ETI therapy *in vivo* in these patients were assessed using clinical outcomes including multiple breath washout and lung MRI and the CFTR biomarkers sweat chloride concentration (SCC), nasal potential difference (NPD) and intestinal current measurement (ICM) before and after initiation of ETI.

**Results** Preclinical testing in pNEC showed an increase in CFTR-mediated chloride transport by ETI in *G85E/G85E* and *N1303K/N1303K* cells. After initiation of ETI in the *G85E/G85E* patient, lung function improved substantially (ppFEV<sub>1</sub> 67.5 to 76.7%; lung clearance index (LCI<sub>2.5</sub>) 9.66 to 7.74). We observed a reduction in SCC, and CFTR function measured by NPD and ICM improved to 30-40 % of normal CFTR-activity. In the *N1303K/N1303K* patient, improvements in lung function (ppFEV<sub>1</sub> 54.0 to 64.3%; LCI<sub>2.5</sub> 14.41 to 12.14) and CFTR function (ICM: 15 % of normal CFTR-activity) were observed after initiation of ETI.

**Conclusion** pNEC are sensitive to predict clinical response to CFTR modulator therapy in n-of-1-studies and can facilitate personalized medicine in pwCF with rare mutations.

### P33 Beschreibung von Versorgungsstandards, Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und Therapieentscheidungen bei LUM/IVA-behandelten Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland und Österreich: Zwischenanalyseergebnisse der nicht-interventionellen Studie DECIDE

Autoren Eickmeier Olaf<sup>1</sup>, Graeppler-Mainka Ute<sup>2</sup>, Stehling Florian<sup>3</sup>, Sommerburg Olaf<sup>4</sup>, Poplawska Krystyna<sup>5</sup>, Hammermann Jutta<sup>6</sup>, Lorenz Michael<sup>7</sup>, Tenbrock Klaus<sup>8</sup>, Bauer Vera<sup>9</sup>, Eber Ernst<sup>10</sup>, Küster Peter<sup>11</sup>, Hebestreit Alexandra<sup>12</sup>, McKinnon Craig<sup>13</sup>, Wöhling Heike<sup>13</sup>, Patchev Alexandre<sup>13</sup>, Ellemunter Helmut<sup>14</sup>

Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Christiane Herzog CF-Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Abteilung I), Cystische Fibrose-Ambulanz, Sektion für Pädiatrische Infektiologie, Immunologie und Cystische Fibrose, Tübingen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Zentrum für



Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik Kinderheilkunde III, Heidelberg, Deutschland; 5 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Universitäts Mukoviszidose Centrum, Dresden, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Jena, Sektion Pädiatrische Pneumologie/Mukoviszidose Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Deutschland; 8 Universitätsklinik RWTH Aachen, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Immunologie, Aachen, Deutschland; 9 Klinikum Wels- Grieskirchen GmbH, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wels, Österreich; 10 Medizinische Universität Graz, Klin. Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Österreich; 11 Clemenshospital Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, Deutschland; 12 Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidose, Würzburg, Deutschland; 13 Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, USA; 14 Medizinische Universität Innsbruck, zertifiziertes CF-Zentrum am Dept. f. Kinder- und Jugendheilkunde, Univ.-Klinik f. Pädiatrie III, Kardiologie, Pneumologie, Allergologie, Cystische Fibrose, Innsbruck, Österreich  
DOI 10.1055/s-0043-1761543

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

**Methoden** Laufende, multizentrische Studie mit geplantem prospektiven Beobachtungszeitraum von 60 Monaten. Die Zwischenanalyse betrachtet primär Daten aus 2019/2020. Änderung der CFTR Modulator (CFTRm)-Therapie, einschl. Therapieabbruch sind in der Studie erlaubt. Baseline ist definiert zum Zeitpunkt der LUM/IVA-Initiierung.

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

**Schlussfolgerungen** In den ersten 12 Monaten nach LUM/IVA Initiierung wurde bei 24% der Kinder mindestens 1 Aspekt der LUM/IVA Therapie verändert, wobei Dosiserhöhung aufgrund von Alter die häufigste Änderung war. Die symptomatische CF Therapie blieb weitgehend stabil.

Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Inc.; **Daten wurden am DMT 2022 präsentiert**

## V-01e | PiBO, CLD und Grundlagen

8:30 – 10:00

SH 0.101

### P34 Ruxolitinib als therapeutische Option bei progredientem Bronchiolitis obliterans Syndrom nach allogener Stammzelltransplantation

Autoren Walther Sophie<sup>1</sup>, Jerkic Pera Silvija<sup>1</sup>, Jarisch Andrea<sup>2</sup>, Rettinger Eva<sup>2</sup>, Schubert Ralf<sup>1</sup>, Bader Peter<sup>2</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>

Institute 1 Goethe-Universität Frankfurt, 1 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Goethe-Universität Frankfurt, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761544

**Einleitung** Das Bronchiolitis Obliterans-Syndrom (BOS) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) ist eine schwere chronische Entzündung der kleinen Atemwege, die zu einer Obliteration der Bronchiolen führt. Als chronische Manifestation einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) der Lunge steigt die Inzidenz des BOS mit der weltweit zunehmenden Anzahl der Transplantationen. Die Mortalität der Erkrankung ist hoch. Es gibt keine allgemeingültigen Therapien. Oft werden intravenöse hochdosierte Steroide eingesetzt, die mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Erste Fallberichte zeigen eine gute Wirksamkeit von Ruxolitinib, einem Inhibitor der Janus-assoziierten Kinase 1/2, beim chronischen BOS.

**Case Report** Ein bei aHSZT 6 Jahre altes Mädchen und ein bei aHSZT 3 Jahre alter Junge entwickeln nach Transplantation trotz maximaler Therapie mit Fluticason, Montelukast, Azithromycin und intravenösen Steroiden ein schweres progredientes BOS mit einer kombinierten obstruktiven und restriktiven Lungenfunktionseinschränkung mit Überblähung. In den Computertomographien zeigten sich die für das BOS typischen Mosaikmuster. Die Lung Clearance Indices (LCI) waren mit 14,4 bzw. 20,9 erhöht. Klinisch zeigte sich bei beiden Patienten eine anhaltende Dyspnoe und verminderte Belastbarkeit. Es wurde eine orale Therapie mit Ruxolitinib initiiert.

**Ergebnisse** Nach 6-monatiger Therapie mit Ruxolitinib präsentierte sich das Mädchen in stabilem Allgemeinzustand mit besserer Belastbarkeit und einer deutlichen Besserung der Bodyplethysmographie (FVC 71%, FEV1 43%, MMEF 16%, RV 278%, sReff 375%). Bei dem Jungen blieb nach 6 Monaten Therapie die Lungenfunktion stabil (FVC 52%, FEV1 43%, MMEF 24%, sReff 249%) und auch klinisch kam es zu keiner Verschlechterung.

**Schlussfolgerung** Eine Therapie mit Ruxolitinib kann zur Besserung der Klinik und Stabilisierung der Lungenfunktionseinschränkung beim chronisch progredienten BOS führen.

### P35 Die Rolle der TH17-Zellen bei der pulmonalen Inflammation bei Patienten mit postinfektiöser Bronchiolitis obliterans.

Autoren Kriszeleit Lia, Jerkic Pera Silvija, Trischler Jordis, Dücker Ruth Pia, Zielen Stefan, Schubert Ralf

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

DOI 10.1055/s-0043-1761545

**Einleitung** Die postinfektiöse Bronchiolitis obliterans (PiBO) ist eine chronische und irreversible Lungenerkrankung die nach pulmonalen Infektionen auftreten kann und zu einer Obstruktion der kleinen Atemwege führt. Untersuchungen im induzierten Sputum von Patienten mit PiBO ergaben eine persistierende neutrophile Entzündung, mit erhöhten Konzentrationen an Entzündungszellen

und Zytokinen. In dieser Studie sollte eine Beteiligung der TH17-Zellen am entzündlichen Geschehen der PiBO untersucht werden.

**Methoden** 22 Patienten mit PiBO im Alter von 6-28 (Median 14,7) Jahren sowie 17 gesunde Kontrollen im Alter von 6-14 (Median 9,6) Jahren wurden für die Studie rekrutiert. Die Lungenfunktionsparameter wurden mithilfe der Bodyplethysmographie erhoben, weiterhin wurde der LCI (lung clearance index) mittels multiple-breath washout bestimmt. Aus dem induzierten Sputum wurde eine Zelldifferenzierung durchgeführt sowie die Zytokine IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33 und TGF- $\beta$  mithilfe des Cytometric Bead Array analysiert.

**Ergebnisse** Die PiBO Patienten wiesen signifikant erniedrigte FEV<sub>1</sub>-, FVC-, FEV<sub>1</sub>/FVC-, MMEF- und VC max-Werte sowie signifikant erhöhte RV- und RV/TLC-Werte gegenüber der Kontrollgruppe auf. Der LCI betrug bei den PiBO-Patienten im Median 13,3 (7,3-23,4) und war signifikant erhöht gegenüber dem LCI-Wert der Kontrollkohorte von 7,7 (6,1-11,5). Im induzierten Sputum fand sich eine signifikante Erhöhung der neutrophilen Granulozyten bei den Patienten gegenüber den Kontrollen. Die Zytokine IL-6, IL-8, IL-10, IL-33 sowie TGF- $\beta$  wiesen eine signifikante Erhöhung bei den Patienten gegenüber den Kontrollen auf, wohingegen kein Unterschied bei den Zytokinen IL-17A, IL-17F, IL-22 IL-23 und IL-25 festgestellt wurde.

**Schlussfolgerung** Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen den entzündlichen Prozess in den Atemwegen der Patienten. Die erhöhte IL-33 Expression weist auf die Beteiligung der Lungenepithelzellen an dem Entzündungsgeschehen hin. Zudem findet sich mit TGF- $\beta$  ein zentraler Signalweg der Fibrose. Eine Erhöhung der TH17-Zell-Interleukine und folglich einer Beteiligung dieser am inflammatorischen Prozess der PiBO konnte nicht nachgewiesen werden.

### P36 Wirkung der miR-146a auf die Expression von inflammatorischen Zytokinen in humanen Lungenepithelzellen *in vitro*

**Autoren** Gronau Lucia<sup>1,2</sup>, Dücker Ruth Pia<sup>1</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>, Schubert Ralf<sup>1</sup>  
**Institute** 1 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Universitätsklinikum, Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Hochschule Fulda, Lebensmitteltechnologie, Fulda, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761546

**Hintergrund** Die Bronchiolitis obliterans (BO) ist eine progressive Erkrankung mit chronischer neutrophiler Entzündung und zunehmender Obstruktion der kleinen Atemwege. Die anti-inflammatorische microRNA-146a spielt eine zentrale Rolle als epigenetischer Regulator bei der Resolution der Entzündung. Voruntersuchungen zeigen eine dysregulierte Expression der miR-146a im induzierten Sputum der Patienten. Ziel des vorliegenden Projekts war es die Wirkung von miR-146a Mimics und Inhibitoren auf die zelluläre Inflammation *in vitro* zu untersuchen.

**Methoden** Humane Lungenepithelzellen (A549) und Neutrophile Granulozyten (HL60) wurden mit einem Zytokin-Mix (IL1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) stimuliert und pro- und anti-inflammatorische Zytokine (IL-6, IL-8, IL-10) im Überstand mittels Cytometric Bead Array (CBA) gemessen. Zudem wurde das miRNA Profil der Zellen mittels Next Generation Sequencing (NGS) und qPCR untersucht. Der Einfluss der miR-146a auf die Inflammation wurde durch den Einsatz von miRNA mimics und Inhibitoren ermittelt.

**Ergebnisse** Nach Induktion der Inflammation zeigte sich eine stark erhöhte Expression von zellspezifischen, pro-inflammatorischen miRNAs, wie dem miR-17~92 Cluster und der miR-34 Familie bei den A549 Zellen sowie der miR-223 und miR-199a + b bei den HL60 Zellen. Zudem fand sich in den beiden Zellmodellen die miR-146a signifikant hochreguliert. Damit einhergehend waren die IL-6 und IL-8 Konzentrationen in den Zellkulturüberständen erhöht. Die Zugabe der miR-146a Mimics in die A549 Zellkultur führte zur signifikanten Senkung der IL-6 und IL-8 Konzentrationen nach Stimulation mit dem Zytokin-Mix.

**Schlussfolgerung** Beide Zellkultursysteme spiegeln die zellspezifischen miRNAs in der Entzündungsreaktion der BO wider. Im Gegensatz zum induzierten

Sputum war die miR-146a Expression sowohl in den A549 als auch in den HL60 Zellen wesentlich stärker hochreguliert. Die miR-146a Mimic zeigte eine starke Downregulation der Entzündung *in vitro* und somit könnte die miR-146a ein potenzielles Ziel für eine Intervention darstellen. Allerdings sind weitere Untersuchungen in BO-spezifischen Modellen notwendig.

### P37 Chronic obstructive pulmonary disease of prematurity (COPP) – Anwendung eines polygenen Risikoscores für COPD und Lungenfunktion bei ehemaligen VLBW-Frühgeborenen im Alter von fünf Jahren

**Autoren** Nissen Gyde<sup>1,2,3</sup>, König Inke<sup>3,4</sup>, Rausch Tanja K.<sup>4</sup>, Franke Andre<sup>5</sup>, Brinkmann Folke<sup>1,2,3</sup>, Kopp Matthias V.<sup>3,6</sup>, Weckmann Markus<sup>1,3,7</sup>, Herting Egbert<sup>2</sup>, Göpel Wolfgang<sup>2</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Deutschland; 3 Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Airway Research Center North (ARCN), Lübeck, Deutschland; 4 Universität zu Lübeck, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Lübeck, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für klinische Molekularbiologie, Kiel, Deutschland; 6 Inselspital, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Bern, Schweiz; 7 Forschungszentrum Borstel, Leibniz Zentrum, Epigenetik chronischer Lungenerkrankungen, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen, Borstel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761547

**Einleitung** Frühgeburtlichkeit (<37 + 0 Schwangerschaftswochen) ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung (CLD). Methoden zur frühen Identifizierung von Kindern mit hohem Risiko für die Entwicklung einer schweren CLD werden dringend benötigt. Polygene Scores (PGS), welche eine Vielzahl genetischer Varianten kombinieren, konnten eine Subgruppe Erwachsener mit hohem Risiko für die Entwicklung einer chronisch pulmonalen Obstruktion (COPD) mit einer forcierten Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) < 80% und FEV<sub>1</sub>/FVC (forcierte Vitalkapazität) < 0.7 identifizieren. Wir gehen hier der Hypothese nach, dass ein COPD-PGS für die Entwicklung einer Obstruktion als möglicher Ausdruck einer CLD Frühgeborener (FG) im Alter von fünf Jahren prädiktiv ist.

**Methoden** FG mit einem Geburtsgewicht < 1500g wurden in das Deutsche Frühgeborenennetzwerk eingeschlossen. Kinder mit Chip-Genotypisierung (Wangenschleimhautabstrich, Global Screening Array, Illumina) und erfolgreicher Spirometrie (Fünf-Jahres-Nachuntersuchung) wurden für diese Analyse inkludiert. Ein adulter COPD-PGS (Moll et al., 2020, 1.637.882 single nucleotide polymorphisms (SNPs) für FEV<sub>1</sub>, 1.179.331 SNPs für FEV<sub>1</sub>/FVC) wurde angewendet und die Assoziation des Scores mit FEV<sub>1</sub>, FVC, und FEV<sub>1</sub>/FVC z-Scores mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt.

**Ergebnisse** Der COPD-PGS wurde bei 1.957/17.394 FG berechnet (5,8  $\pm$  0,4 Jahre). Es zeigte sich eine starke Assoziation mit der FEV<sub>1</sub> (-0,05 z-Score/Dezile,  $p = 6,5 \times 10^{-9}$ ) und FEV<sub>1</sub>/FVC (-0,07 z-Score/Dezile,  $p = 4,4 \times 10^{-11}$ ). Eine COPP (FEV<sub>1</sub> und FEV<sub>1</sub>/FVC < 5. Perzentile GLI) fand sich bei 1,5% in der ersten und 14,4% in die zehnten Dezile. Diese Assoziation blieb in einem multivariablen Regressionsmodell unter Einbezug von Geschlecht, Gestationsalter, Small for Gestational Age Status, maternalem Rauchen während der Schwangerschaft, invasiver Beatmung in den ersten 72 Lebensstunden, nicht-europäischem genetischem Hintergrund der Mutter und parentalem Asthma bestehen.

**Zusammenfassung** In dieser Studie wurde ein adulter COPD-PGS bei 1.957 FG mit einem Geburtsgewicht < 1500g angewendet, wobei eine signifikante Assoziation mit FEV<sub>1</sub> und FEV<sub>1</sub>/FVC z-Scores mit fünf Jahren bestand. Die oberen Dezilen des COPD-PGS beschreiben eine Gruppe von FG mit hohem Risiko für die Entwicklung einer COPP. Inwiefern der prädiktive Charakter des PGS

auch bei anderen obstruktiven CLD wie Asthma bronchiale oder zystischer Fibrose erhalten bleibt, sollte untersucht werden.

**Conflict of Interest** none

### P38 Neutrophilic airway inflammation in children with repaired esophageal atresia-tracheoesophageal fistula (EA/TEF)

**Autoren** Hecht Nofar Amitai<sup>1,2</sup>, Martynov Illya<sup>3</sup>, Wachowiak Robin<sup>3</sup>, Lacher Martin<sup>3</sup>, Prenzel Freerk<sup>1</sup>

**Institute** 1 University of Leipzig Medical Center, Department of Pediatrics, Leipzig, Deutschland; 2 Schneider Children's Medical Center of Israel, Pulmonary Institute, Petah Tikva, Israel; 3 University of Leipzig Medical Center, Department of Pediatric Surgery, Leipzig, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761548

**Introduction** A high proportion of children with repaired tracheoesophageal fistula (TEF) have respiratory sequelae mainly due to tracheomalacia. Pathophysiologic mechanisms with mutual dependence include airway collapse, mucus retention, bacterial colonization, chronic bronchitis, pulmonary exacerbations, and development of bronchiectasis. In other lung diseases with chronic bronchitis such as primary ciliary dyskinesia (PCD) or protracted bacterial bronchitis (PBB), bronchiectasis and exacerbations are sequelae of neutrophilic inflammation and bacterial infection. Therefore, we aimed to describe the cellular inflammatory patterns and bacterial pathogens in bronchoalveolar lavage fluid (BAL) in children with a history of TEF repair.

**Methods** This retrospective, monocentric case comparison study analyzes the BAL differential cell counts of children with repaired TEF and chronic or recurrent respiratory symptoms, children with PBB, and children with PCD. These groups were compared with a reference group consisting of cohorts with published BAL data from children without lung disease.

**Preliminary Results** Overall, 47 children were included in the study (16 patients with repaired TEF, 21 with PBB, and 10 with PCD). The mean age was  $3.9 \pm 4.1$  years in the TEF,  $3.8 \pm 3.3$  in the PBB, and  $5.8 \pm 6.4$  in the PCD group ( $p = 0.94$ ,  $\chi^2$  Pearson = 0.13).

All children with TEF repair had evidence of bronchitis on bronchoscopy and 15/16 (94%) had tracheomalacia. Bacterial pathogens were detected in 11/16 (69%) of the BAL fluids, most commonly *Haemophilus* species, *Staphylococcus aureus*, and *Moraxella catarrhalis*.

The number of neutrophilic granulocytes in the BAL was significantly higher in the TEF group than in the healthy historical cohort group ( $27.1 \pm 31.1\%$  vs.  $1.19 \pm 1.17\%$ ,  $p < 0.001$ ). Neutrophilic inflammation in the PCD group was similar (27.5%,  $p = 0.69$ ) and lower but not statistically significantly different from the PBB group (12.3%,  $p = 0.23$ ).

**Discussion** Interdisciplinary follow-up of children with TEF including bronchoscopy and BAL is necessary. Future studies should investigate the association between neutrophilic airway inflammation and pulmonary exacerbations as well as the development of bronchiectasis and should focus on anti-inflammatory therapies.

**Conflicts of Interest** We declare the authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

### P39 Multiplex Immunofluorescence and Multispectral Imaging as a tool to evaluate host directed therapy against tuberculosis

**Autoren** Jakobs Nikolas<sup>1,4,5</sup>, Walter Kerstin<sup>1</sup>, Volz Johanna<sup>1</sup>, Hölscher Alexandra<sup>1</sup>, Goldmann Torsten<sup>2,4</sup>, Marwitz Sebastian<sup>2,4</sup>, Weckmann Markus<sup>3,4,5</sup>, Brinkmann Folke<sup>4,5</sup>, Hölscher Christoph<sup>1</sup>

**Institute** 1 Research Center Borstel, Infection Immunology, Borstel, Deutschland; 2 Research Center Borstel, Department of Pathology, Borstel, Deutschland; 3 Research Center Borstel, Epigenetics of Chronic Lung Disease, Borstel, Deutschland; 4 Airway Research Center North (ARCN),

German Center of Lung Research (DZL), Lübeck, Deutschland; 5 University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Centrum Lübeck, Department of Pediatric Pneumology und Allergology, Lübeck, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761549

**Introduction** *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)-containing centrally necrotizing granuloma with a fibrous capsule provide a therapeutic challenge in tuberculosis (TB) treatment in adults and children due to poor penetration of antibiotics. To improve treatment success in complicated or drug resistant TB and to optimize drug dosages, host-directed therapy (HDT) as an adjunct to antibiotic treatment is a promising approach. It aims to modify host cell factors, modulate inflammation and balance immune reactivity at sites of infection within granulomatous lesions. The aim of this study was to establish a workflow to evaluate potential HDTs regarding their effect on lung pathology.

**Materials and Methods** We used interleukin-13-overexpressing (IL-13tg) mice as a model. These animals form, contrary to wildtype mice, human-like pulmonary granulomas after infection with Mtb. To evaluate alterations in histopathology during infection and treatment, multiplex immunofluorescence (mIF) allowing staining for multiple targets in one slide, was established in addition to conventional immunohistochemistry (IHC). Combined with multispectral imaging, mIF provides a reliable algorithm-based analysis with a limited number of samples, enabling separation of tissue subtypes, measurement of cell counts and detection of cell-to-cell interactions.

**Results** IL-13tg mice ( $n = 51$ ) were infected with Mtb (H37Rv) and sacrificed at ten different time points between day 42 and 106 post infection. Comparison of algorithm-based tissue segmentation in sequential slides showed a correlation between conventional IHC and immunofluorescence staining ( $R = 0.79$ ,  $p < 2.2 \times 10^{-16}$ ). Mtb detection with a MPT64 antibody also correlated in both staining methods ( $R = 0.95$ ,  $p < 1.2 \times 10^{-14}$ ). Furthermore, visual control revealed plausible cell and bacteria distribution in all tissue subtypes.

**Discussion** Our advanced tissue-analysis in combination with the IL-13tg mouse model offers an improved evaluation of novel anti-TB drugs and HDTs in the preclinical stage. Further studies are needed for verification in adults and children. The advanced tissue-analysis might potentially be applicable in other IL13-associated diseases such as asthma.

### P40 Dysregulated B cell function in Ataxia-telangiectasia patients with IgA deficiency

**Autoren** Dücker Ruth Pia<sup>1</sup>, Röhrich Hanna<sup>1</sup>, Gronau Lucia<sup>1</sup>, Donath Helena<sup>1</sup>, Bakhtiar Shahrzad<sup>2</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>, Schubert Ralf<sup>1</sup>

**Institute** 1 Goethe-Universität Frankfurt, Division of Allergy, Pneumology and Cystic Fibrosis, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Goethe-Universität Frankfurt, Division for Stem Cell Transplantation and Immunology, Frankfurt am Main, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761550

**Background** Patients with Ataxia-telangiectasia (A-T) suffer from progressive cerebellar ataxia, immunodeficiency, respiratory failure, and cancer susceptibility. Deficiencies in both, cellular and humoral immunity, including IgA deficiency caused by a disturbed B- and T cell homeostasis have been described. Overall survival of patients with IgA deficiency is significantly diminished. The aim of this study was to elucidate the epigenetic dysregulation in B cell function in A-T patients with IgA deficiency and the background of abnormal B-cell function in patients with IgA deficiency by mimicking the germline center environment.

**Methods** In well-characterized A-T patients, B cell differentiation and isotype switching as well as B cell receptor signaling was analyzed by flow cytometry and ELISA techniques in the CD40 cell culture system. miRNA expression in the peripheral blood of patients was examined by NGS and differential gene expression in B cells was examined by RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array. The evaluation of the biological targets of the miRNAs was performed by pathway enrichment analysis and protein-protein interaction network analysis.

**Results** A-T patients with IgA deficiency (IgA-D) exhibited significantly decreased naïve B cell numbers, increased non-switched memory B cells and switched memory B cells compared to patients with normal IgA (nIgA). No isotype switching to IgA + B cells or IgA release could be detected. In IgA-D patients B cell genes such as *IL11*, *CCR2*, *IL11*, *TNFSF14*, *CD40*, *CD8B*, *NOS2* and *IL-13* were differently expressed on the transcriptional level. NGS and KEGG pathway analysis identified significantly dysregulated miR-181b-5p which is involved in the p53 pathway and targeting ATM. Further, NGS revealed eight miRNAs which were differently expressed between IgA-D and nIgA patients and involved in the B cell receptor pathway. SYK, RAS and AKT are predicted targets of these miRNAs and are strongly associated within a protein-protein interaction network in BCR signaling.

**Conclusion** This study demonstrates an intrinsic defect in B cells from A-T patients with IgA deficiency. NGS analysis further showed an aberrant miRNA expression profile impacting the B cell receptor signaling in A-T patients with IgA deficiency. The identified targets might be a promising approach to further elucidate the B cell intrinsic defect that underlie this special phenotype. However, further experiments are needed to validate these miRNAs and their predicted targets.

## V-01f | Seltene Erkrankungen

8:30 – 10:00

SH 0.101

### P41 Genetische und diagnostische Charakterisierung einer großen israelischen PCD-Kohorte – Notwendigkeit der geografischen Anpassungen der aktuellen diagnostischen Leitlinien?

Autoren Raidt Johanna<sup>1</sup>, Loges Niki T.<sup>1</sup>, Amirav Israel<sup>2,3,4</sup>, Sandmann Sarah<sup>5</sup>, Krenz Henrike<sup>5</sup>, Abitbul Revital<sup>4</sup>, Lavie Moran<sup>2</sup>, Mussafi Huda<sup>6</sup>, Mandelberg Avigdor<sup>7</sup>, Wolter Alexander<sup>8</sup>, Dougherty Gerard W.<sup>1</sup>, Nöthe-Menchen Tabea<sup>1</sup>, Wallmeier Julia<sup>1</sup>, Cindric Sandra<sup>1</sup>, Werner Claudius<sup>9</sup>, Pennekamp Petra<sup>1</sup>, Dworniczak Bernd<sup>1</sup>, Schmidts Miriam<sup>10</sup>, Olbrich Heike<sup>1</sup>, Dugas Martin<sup>11</sup>, Omran Heymut<sup>1</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinik Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Pneumologie, Münster, Deutschland; 2 Tel Aviv University, Pediatric Pulmonology Unit, Dana-Dwek Children's Hospital, Tel Aviv Medical Center, affiliated to the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv, Israel; 3 University of Alberta, Pediatric Department, Edmonton, Kanada; 4 Ziv Medical Center, affiliated to Bar Ilan University, Department of Pediatrics, Safed, Israel; 5 Universität Münster, Institut für Medizinische Informatik, Münster, Deutschland; 6 Schneider Children Hospital, Pethach Tikva, Israel; 7 The Edith Wolfson Medical Center, Holon, affiliated to the Sackler Faculty of Medicine Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; 8 Ruhr Universität Bochum, LWL Universitätsklinik, Department of Psychiatry, Bochum, Deutschland; 9 HELIOS Kliniken Schwerin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerin, Deutschland; 10 Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, Deutschland; 11 Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Medizinische Informatik, Heidelberg, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761551

**Hintergrund** Die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist eine genetisch und klinisch heterogene Erkrankung, die durch eine Dysfunktion motiler Zilien gekennzeichnet ist. Die Diagnose der PCD basiert auf verschiedenen Tests, inklusive der Messung von nasalem Stickstoffmonoxid (nNO), Hochgeschwindigkeits-Videomikroskopie (HSVM), Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), Immunfluoreszenzmikroskopie (IF) und genetischer Analyse.

**Methoden** Genetische Charakterisierung einer großen israelischen Kohorte mit klinischem Vd. a. PCD (Referenzstandard), um die Testsensitivität der weiteren diagnostischen Methoden (nNO, HSVM, TEM, IF) als Indextests zu bestimmen.

**Ergebnisse** Bei 128 von 185 genetisch analysierten Personen wurden bi-allele krankheitsverursachende DNA-Varianten in 26 PCD-assoziierten Genen identifiziert (69%). Die meisten Varianten traten in dem Gen *DNAH5* auf, gefolgt von *CCNO* und *DNAH11*. Die Ergebnisse der Indextests waren in unterschiedlichem Maße uneindeutig (Genetik 0%; nNO 0%; HSVM 25%; TEM 24%; IF 22%). Die Sensitivität der Tests lag bei 0,85 (HSVM), 0,65 (TEM), 0,71 (IF) und 0,85 für den derzeit empfohlenen Grenzwert von 77 nl/min für die nNO-Produktionsrate (Subgruppenanalysen für PCD mit normaler Ultrastruktur: 0,70). Der optimale diagnostische nNO-Cutoff für diese Kohorte war 132 nl/min (Testsensitivität für PCD mit normaler Ultrastruktur: 0,88 (Gesamtgruppe 0,94)).

**Diskussion** In dieser genetischen Studie wurden krankheitsverursachende Varianten bei Individuen identifiziert, die durch die Messung der nNO-Produktionsraten (Cutoff 77 nl/min, 15%), TEM (51%), IF (47%) und HSVM (39%) übersehen worden wären. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Anpassung der derzeitigen diagnostischen Leitlinien mit einer Priorisierung der genetischen Analyse und die Verwendung eines höheren nNO-Cutoffs die Diagnose einer PCD mit normaler Ultrastruktur in Israel verbessern kann.

**Danksagung** Wir danken den Betroffenen und ihren Familien für die kontinuierliche Unterstützung. Diese Arbeit wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG OM6/7, OM6/8, OM6/10, OM6/14 und CRU 326 (Omran, Raidt), OL450/1 (Olbrich)) und vom IZKF Münster (Om2/009/12, Om/015/16, Om2/010/20) sowie dem „Chief Scientist Office“ des Gesundheitsministeriums in Israel (grant no. 3-6176).

**Interessenskonflikte** keine.

### P42 Promising accuracy of electrochemical nasal NO measurements in general anaesthesia in screening for PCD – a pilot study

Autoren Lipek Tobias<sup>1</sup>, vom Hove Maike<sup>1</sup>, Henn Constance<sup>1</sup>, Martynov Ilyya<sup>2</sup>, Mangova Maria<sup>1</sup>, Prenzel Freerk<sup>1</sup>

**Institute** 1 University of Leipzig Medical Center, Department of Pediatrics, Leipzig, Deutschland; 2 University of Leipzig Medical Center, Department of Pediatric Surgery, Leipzig, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761552

**Background** When suspecting PCD, clinicians face diagnostic hardships. These are reflected by largely differing diagnostic algorithms from both ERS and ATS. ERS suggests measurement of nasal NO (nNO) and high-speed video microscopy analysis (HSVMA) before electron microscopy (TEM), cell culture and genetic testing. From technical view, it is important to distinguish chemiluminescence (CI) and electrochemical (EC) measurement techniques. ATS guidelines put initial emphasis on the age of patients and availability of chemiluminescence (CI) technique for nNO. EC measurement is not approved in the US, thus CI is considered a gold standard for nNO measurement but is much more expensive. Thus, CI nNO measurement is not easily available to all patients with suspicion of PCD. Employing CI techniques, it is possible to acquire valid measurements within few seconds, while EC technique in breath hold requires 30s sampling time. Thus, it is acknowledged, that measurements using EC devices are more difficult to perform, even more so in smaller children. To our knowledge, data on accuracy of EC-nNO measurements in Children < 5yrs is not published.

**Method** In this retrospective pilot study of an opportunity sample of 50 children, we compare properties of EC measurements in general anaesthesia in children with PCD and controls. 50 Patients were studied between 2/2018 and 12/2022. We measured nNO if bronchoscopy was indicated for other reasons. Nasal NO was measured via a electrochemical (EC) device (NiOX VERO, Circassia AB, Uppsala, Sweden), with a flow rate of 0.3l/min. Measurements were performed in one nostril – which ever was less congested. To assess variability of the repeated measurements per patient, we determined the intraclass con-



cordance correlation coefficient (ICCC). We then evaluated children aged 1-4.999 vs 5-18 yrs. respectively.

**Results** After correction for outlier, preliminary data show good overall consistency of measurements with a two-way fixed ICC of .987, coefficient of variation of 8.45%. Measurements, but not ICC varied between subject with confirmed diagnosis of PCD (N = 12; Mean: 179, SD: 254; ICC = .993) and controls (N = 38; Mean = 544; SD = 421; ICC = .983). Children aged < 4.99 (N = 30; Mean = 288; SD = 270, ICC .995) had somewhat better characteristics than that of age > 5 (N = 20; Mean = 699; SD = 482, ICC .978).

**Conclusion** EC-nNO-measurement in general anaesthesia seems to be worth further studying in screening for PCD

**Conflicts of Interest** none

### P43 Charakterisierung der Lungenerkrankung bei Ataxia Teleangiectasia

**Autoren** Falter Kira<sup>1</sup>, Donath Helena<sup>1</sup>, Wölke Sandra<sup>1</sup>, Trischler Jordis<sup>1</sup>, Hutter Martin<sup>1</sup>, Martin Simon<sup>2</sup>, Theis Marius<sup>3</sup>, Schubert Ralf<sup>1</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>  
**Institute** 1 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie, Frankfurt, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Pädiatrische Neurologie, Frankfurt, Deutschland  
 DOI 10.1055/s-0043-1761553

**Einleitung** Ataxia telangiectasia (A-T) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung. Sie äußert sich durch eine progrediente Kleinhirndegeneration, Teleangiectasien, einen kombinierten Immundefekt, erhöhte Strahlensensitivität sowie eine Malignomprädisposition. Der Krankheitsverlauf wird durch rezidivierende respiratorische Infektionen und Aspirationen stark beeinflusst. Zweit Drittel der Patient:Innen versterben an chronischer respiratorischer Insuffizienz.

**Methodik** In einer retrospektiven Analyse wurden die Krankenakten von 58 Patient:Innen mit A-T zwischen 1992 und 2020 analysiert. Die Patient:Innen wurden in 4 Altersgruppen (3-8, 9-12, 13-17, ≥ 18 Jahre), sowie 3 Gruppen anhand der FVC (< 30%, 30-50%, > 50%) eingeteilt. Zusätzlich zur Spirometrie und CT-Untersuchung wurden der BMI und das Alter ermittelt und die Laborparameter (Blutbild, CRP, alfa-fetoprotein (AFP), Ferritin, Immunglobuline, Blutgasanalyse) analysiert.

**Ergebnisse** Die FVC war in den Altersgruppen wie folgt verteilt: Gruppe 1 (3-8 Jahre, n = 19) Median 64,95 (24,8-105,4%); Gruppe 2 (9-12 Jahre, n = 11) 60,65 (46,01-76,05%); Gruppe 3 (13-17 Jahre, n = 10) 53,73% (28-68,3%) und Gruppe 4 (≥ 18 Jahre, n = 18) 33,8 (9,1-79%). Der BMI lag bei Gruppe 1 auf der Median 22. (2-90) Perzentile; bei Gruppe 2 8. (1-54) Perzentile; bei Gruppe 3 5. (1-61) Perzentile und bei Gruppe 4 1. (1-96) Perzentile. Bei den Subgruppen anhand der FVC [%], zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (FVC < 30%, n = 11) und Gruppe C (FVC > 50%, n = 30) beim BMI (p < 0,01), CRP [mg/dl] (p < 0,01) und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (p < 0,001) Es lagen von 12 Patient:Innen CT Untersuchungen des Thorax vor, wobei bei 10 Patient:Innen milchglasartige Veränderungen, bei je 8 Bronchiektasien und Konsolidierungen, bei 7 interstitielle Verdichtungen und bei 4 noduläre Veränderungen nachgewiesen wurden. Laborchemisch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der FVC [%] und dem CRP [mg/dl] (r = -0,371, p < 0,01), dem IgG [mg/dl] (r = -0,314, p < 0,05), dem IgG<sub>2</sub> [g/l] (r = -0,347, p < 0,05), und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> [mmol/l] (r = -0,629, p < 0,0001).

**Diskussion** Es besteht eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion mit dem Bild einer Restriktion im Alter. Eine respiratorische Insuffizienz kann anhand des steigenden HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> bei sinkender FVC diagnostiziert werden. Parallel verschlechtert sich der Ernährungsstatus. Die Lungenfunktionsuntersuchung ist eine aussagekräftige, nicht invasive Untersuchung zur Einschätzung der Lungenerkrankung bei A-T.

### P44 Interstitial lung disease in children with aminoacyl-tRNA synthetase (ARSs) deficiencies

**Autoren** Rapp Christina K.<sup>1,2</sup>, Gothe Florian<sup>1</sup>, Magdorf Klaus<sup>3</sup>, Barker Michael<sup>3</sup>, Temmesfeld-Wollbrück Bettina<sup>3</sup>, Stahl Mirjam<sup>4</sup>, Griese Matthias<sup>1,2</sup>  
**Institute** 1 Kinderklinik der LMU am Dr. von Haunerschen Kinderspital, Department of Pediatrics, München, Deutschland; 2 Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Deutschland; 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland; 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland  
 DOI 10.1055/s-0043-1761554

**Background** Genetic variants in genes encoding aminoacyl-tRNA synthetase (ARSs) are associated to multisystemic diseases, mostly with neurological involvement. Recently, more and more ARS-deficiencies with prominent pulmonary involvement were identified. Patients with bi-allelic variants in *FARSA*, *FARSB*, and *MARS1* demonstrated early pulmonary symptoms, and cholesterol pneumonitis or pulmonary alveolar proteinosis in lung histology.

**Methods** Families gave their written informed consent to participate in the European management platform for Interstitial lung disease in children (CHILD-EU) registry, its diagnosis and genetic analysis program to identify novel monogenic causes in chILD of unknown etiology.

**Results** Exome sequencing identified one missense variant in *LARS2* in two unrelated patients, both with Turkish origin. The genetic variant NM\_001368263.1:c.1961T>C,p.V654A affects a moderately conserved amino acid (verPhCons:0.89). In silico prediction tools suggest a deleterious effect (SIFT: 0.03, PolyPhen: 0.589). Missense variants are widely distributed over the entire *LARS2* gene but are very rare identified in homozygote (gnomAD). Bi-allelic missense variants in *LARS2* can cause reduced tRNA ligase activity and were previously linked to two human diseases, a multisystemic disease (MIM617021) characterized by hydrops, lactic acidosis and sideroblastic anemia and Perrault syndrome (MIM615300) characterized by early-onset sensorineural hearing loss, premature ovarian failure in females, and neurological involvement.

Patient **P1** had cough, fever, and digital clubbing since infancy. Lung biopsy showed diffuse parenchymal cystic lung disease causing a restrictive lung function. He had no obvious multi-organic involvement. Patient **P2** had recurrent respiratory infections, bronchitis, productive cough, and fever within his first year. Additional clinical features as digital clubbing, iron-deficiency, microcytic hypochromic anemia, hepatosplenomegaly, and cardiomegaly were reported. Lung biopsy showed lung emphysema, cholesterol pneumonitis, and eosinophilia.

**Discussion** We assume that *LARS2*-deficiency causes a cystic lung disease in our patients, with no neurological involvement unlike the previously reports. We would like to expand the genetic spectrum of chILD related to ARS-deficiencies with bi-allelic variants in *LARS2*. To finally confirm the variant's pathogenicity, it may be necessary to test the leucine-tRNA ligase activity in the patient's immortalized cells.

### P45 Biallelic variants in the calpain regulatory subunit, CAPNS1, cause pulmonary arterial hypertension

**Autoren** Rapp Christina K.<sup>1,2</sup>, Postma Alex V.<sup>3,4</sup>, Knoflach Katrin<sup>1</sup>, Volk Alexander E.<sup>5</sup>, Lemke Johannes R.<sup>6,7</sup>, Ackermann Maximilian<sup>8</sup>, Regamey Nicolas<sup>9</sup>, Latzin Philipp<sup>10</sup>, Celant Lucas<sup>11</sup>, Jansen Samara M.<sup>11</sup>, Bogaard Harm J.<sup>11</sup>, Ilgun Aho<sup>3</sup>, Alders Mariëlle<sup>3</sup>, van Spaendonck-Zwarts Karin Y.<sup>3</sup>, Jonigk Danny<sup>12</sup>, Klein Christoph<sup>1</sup>, Graf Stephan<sup>13,14</sup>, Kubisch Christian<sup>5</sup>, Houweling Arjan C.<sup>3</sup>, Griese Matthias<sup>1,2</sup>  
**Institute** 1 Kinderklinik der LMU am Dr. von Haunerschen Kinderspital, 1. Department of Pediatrics, München, Deutschland; 2 Mitglied des



Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Deutschland; 3 Amsterdam University Medical Centre, 3. Department of Medical Biology, Amsterdam, Niederlande; 4 Amsterdam University Medical Centre, 4. Department of Human Genetics, Amsterdam, Niederlande; 5 University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 5. Institute of Human Genetics, Hamburg, Deutschland; 6 Leipzig University Medical Center, 6. Institute of Human Genetics, Leipzig, Deutschland; 7 Leipzig University Medical Center, 7. Center for Rare Diseases, Leipzig, Deutschland; 8 Johannes Gutenberg University Mainz, 8. Institute of functional and clinical Anatomy, Mainz, Deutschland; 9 Children's Hospital, Lucerne Cantonal Hospital, 9. Division of Paediatric Pulmonology, Luzern, Schweiz; 10 Inselspital, University Hospital, 10. Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Bern, Schweiz; 11 Amsterdam University Medical Centre, 11. Department of Pulmonary Medicine, Amsterdam, Niederlande; 12 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), 12. Institute of Pathology, Hannover, Deutschland; 13 University of Cambridge, Heart and Lung Research Institute, 13. Department of Medicine, Cambridge, Großbritannien; 14 University of Cambridge, 14. NIHR BioResource for Translational Research – Rare Diseases, Cambridge, Großbritannien  
DOI 10.1055/s-0043-1761555

**Background** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a multifactorial, progressive and often fatal disease. Elevated pressure in pulmonary arteries leads to chronic right ventricular stress and dyspnea during exercise and, in later stages, at rest. Pulmonary vasculature reacts to this increased pressure by remodeling and increasing the size of all three vessel layers. The disease etiology remains mostly unclear, in up to 25 % of familial PAH a heterozygote variant can be identified, generally in *BMPR2* but also in other genes, part of the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathway.

**Methods** We performed exome sequencing to identify the genetic cause of assumed autosomal recessive PAH in five patients, in two unrelated consanguine families. We validated variant pathogenicity by RNA and western blot analyses.

**Results** We identified two homozygote variants in *CAPNS1*, encoding the regulatory subunit of calpain. Both variants affect highly conserved splicing sites: NM\_001749.4: c.721 + 1G > A and c.210-2A > G. Aberrant splicing was confirmed in RNA analysis, resulting in the complete absence of the *CAPNS1* protein. Both variants were absent in more than 120k controls (gnomAD). Indeed, in the canonical *CAPNS1* transcript not one potential loss-of-function variant was identified in homozygote. Overall, both variants identified in our patients were classified as pathogenic according to ACMG guidelines. The analysis of the lung tissue from one patient showed aberrant angiogenesis, characterized as sprouting and intussusceptive angiogenesis. The latter is a rapid form of vascular expansion, potential leading to early death by right heart ventricular failure, which has been demonstrated in the clinical course of all three affected subjects in this family, who all died before the age of two.

**Discussion** We hypothesize that the loss of the regulatory subunit and the consequent loss of inhibition of calpain lead to an increase in calpain activity. Calpain degrades SMAD2, therefore it is involved in the BMP/TGF- $\beta$  pathway and the balance between BMP and TGF- $\beta$  which is crucial for the regulation of vascular remodeling, inflammation, hypertrophy, and fibrosis, especially in lungs and heart. To conclude, we showed that biallelic loss of function variants in *CAPNS1* can cause idiopathic PAH and the screening of this gene in PAH patients, especially with suspected autosomal recessive inheritance, should be considered.

## P46 Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease: the InPedILD\* trial\*\*

Autoren Griese Matthias<sup>1</sup>, Deterding Robin<sup>2,3</sup>, Young Lisa R.<sup>4</sup>, DeBoer Emily M.<sup>2,3</sup>, Warburton David<sup>5,6</sup>, Cunningham Steven<sup>7</sup>, Schwerk Nicolaus<sup>8</sup>, Flaherty Kevin R.<sup>9</sup>, Brown Kevin K.<sup>10</sup>, Dumistracel Mihaela<sup>11</sup>, Erhardt Elvira<sup>12</sup>,

Bertulis Julia<sup>12</sup>, Gahlemann Martina<sup>13</sup>, Stowasser Susanne<sup>14</sup>  
**Institute** 1 Ludwig Maximilians University, German Center for Lung Research (DZL), Hauner Children's Hospital, Munich, Deutschland; 2 University of Colorado Denver, Section of Pediatric Pulmonary and Sleep Medicine, Dept of Pediatrics, Denver, USA; 3 The Children's Hospital Colorado, Aurora, USA; 4 The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Pulmonary and Sleep Medicine, Philadelphia, USA; 5 Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, USA; 6 University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, USA; 7 University of Edinburgh, Centre for Inflammation Research, Edinburgh, Großbritannien; 8 Hannover Medical School, Clinic for Pediatric Pulmonology, Allergology and Neonatology, Hannover, Deutschland; 9 University of Michigan, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ann Arbor, USA; 10 National Jewish Health, Department of Medicine, Denver, USA; 11 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Deutschland; 12 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Deutschland; 13 Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel, Schweiz; 14 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Deutschland  
 DOI 10.1055/s-0043-1761556

**Background** Nintedanib is approved for the treatment of pulmonary fibrosis in adults. There are no licensed treatments for fibrosing ILD in children and adolescents.

**Aim** The InPedILD trial was designed to determine the dosing and safety of nintedanib in children and adolescents with fibrosing ILD.

**Methods** Patients aged 6–17 years with fibrosing ILD on 2 HRCTs or on lung biopsy and HRCT (with the most recent HRCT in prior  $\leq$  12 months), FVC  $\geq$  25 % predicted and clinically significant ILD were eligible. Patients were randomised 2:1 to receive nintedanib or placebo double-blind on top of standard of care for 24 weeks followed by open-label nintedanib. Dosing was based on weight-dependent allometric scaling. Co-primary endpoints are the area under the plasma concentration-time curve at steady state at weeks 2 and 26 and the proportion of patients with treatment-emergent adverse events during the double-blind period. FVC was measured at baseline, weeks 2, 6, 12, 24, and at regular visits thereafter (► **Table 1**).

► **Table 1**

Age	12.6 (3.3)
Female	24
Weight, kg	42.2 (17.8)
Height, cm	147.5 (16.5)
Time since ILD diagnosis, years	5.7 (4.8)
ILD diagnosis	
Surfactant protein deficiency	12
Systemic sclerosis	7
Toxic/radiation/drug-induced pneumonitis	4
Hypersensitivity pneumonitis	2
Other	14
FVC % predicted	59.4 (21.9)
DLco % predicted	56.3 (22.9)
Data are mean (SD) or n.	
* Funding: The InPedILD trial is funded by Boehringer Ingelheim. ** previously presented at ERS 2022; †presenting on behalf of the authors	

**Results** The trial was conducted at 43 sites in 21 countries. Analysis of baseline characteristics from the 39 patients randomised is shown in the Table.

**Conclusion** The InPedILD trial provides insights into the risk benefit of nintedanib in children and adolescents with fibrosing ILD.

## V-01g | Fallvorstellungen – Clinical Pearls

8:30 – 10:00

SH 0.101

### P47 Kaverne, bronchogene Zyste oder verschleppte Pneumonie mit Abszessbildung?

**Autoren** Becker Sabine<sup>1</sup>, Engelke Hanna<sup>2</sup>, Tenbrock Klaus<sup>1</sup>, Verjans Eva<sup>1</sup>  
**Institute** 1 Universitätsklinik RWTH Aachen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Aachen, Deutschland; 2 Universitätsklinik RWTH Aachen, Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie, Aachen, Deutschland  
 DOI 10.1055/s-0043-1761557

**Anamnese** Vorstellung eines 20 Monate alten Kleinkindes in der Notfallambulanz mit Fieber bis 39 °C seit zwei Tagen, Husten und beginnender Nahrungsverweigerung. Seit vier Wochen seien bereits rezidivierende Episoden mit Husten und Fieber aufgetreten, zudem eine Otitis media. Es erfolgte ambulant bereits dreimalig eine antibiotische Therapie sowie mehrfach Inhalationen mit Salbutamol-DA.

**Aufnahmebefund** 20 Monate altes Kind in reduziertem Allgemeinzustand, febril mit 39,4 °C, tachypnoeisch und tachykard, beidseits ubiquitäre mittelblasige Rasselgeräusche und feinblasige Rasselgeräuschen in beiden Mittelfeldern, sonstige Untersuchung blande.

**Diagnostik und Therapie** Deutlich erhöhte Entzündungswerte mit CRP 130mg/l und einer Thrombozytose von 524/µl, sonstige Laborwerte blande. Bei prolongiertem Krankheitsverlauf in der Vorgeschichte radiologische Diagnostik mit Röntgen-Thorax und im Folgenden auch CT-Thorax, die eine Zeichnungsvermehrung beidseits im Hilusbereich und eine deutliche Verschattung im Bereich des rechten Oberlappens mit Spiegelbildung mit angrenzender Atelektase und mediastinaler Lymphadenopathie zeigte. Bronchoskopie blande ohne Keimnachweis, insbesondere negative Tuberkulosedagnostik aus BAL, Magensaft inklusive Kulturen und Quantiferontestung.

**Verlauf** Unter einer antibiotischen Therapie mit Cefuroxim entfieberte die Patientin zügig innerhalb von zwei Tagen und die Inflammationsmarker waren schon nach vier Tagen deutlich vermindert auf ein CRP von 43mg/l. Im Kontroll-CT nach 14 Therapietagen weiterhin luftgefüllte zartwandige Höhle, jedoch fast kompletter Rückgang der intraläsionalen Flüssigkeit und deutliche Besserung der Umgebungsreaktion. Somit Fortführung der antibiotischen Therapie (3 Wochen i.v., dann oral). Im CT-Thorax 12 Wochen nach Therapieende war nur noch ein kleiner, solider Restbefund ohne luftgefüllten Raum nachweisbar.

**Schlussfolgerung** Unter Berücksichtigung des Verlaufes bestand am ehesten eine abszedierte Pneumonie, die sich unter antibiotischer Therapie mit Cefuroxim zügig besserte. Eine Kaverne bzw. eine infizierte bronchogene Zyste waren jedoch differentialdiagnostisch gerade aufgrund der radiologischen Befunde im Verlauf diskutiert worden und entsprechende Diagnostik insbesondere in Bezug auf Tuberkulose erfolgt.

**Interessenkonflikte** keine

### P48 Spontanes Pneumomediastinum bei 3-jährigem Jungen mit Influenza A Pneumonie

**Autoren** Mueller-Hermelink Maya, Korf Tobias, Kemen Christoph  
**Institut** Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, 10. Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Hamburg, Deutschland  
 DOI 10.1055/s-0043-1761558

**Hintergrund** Das Pneumomediastinum ist definiert als das Vorhandensein von freier Luft im Mediastinum. Es kann als spontan (SPM) oder traumatisch kategorisiert werden. Neben einem Inzidenzspitzen in der Neugeborenenperiode und der Adoleszenz, tritt das SPM häufiger im frühen Kindesalter auf. Es besteht

ein Zusammenhang zur hohen Prävalenz von Atemwegsinfektionen in dieser Altersgruppe. Ursächlich werden intrabronchiale Druckschwankungen durch sekretverlegte Atemwege oder Gewebenekrosen im Rahmen von Parenchyminfektionen angenommen. SPM tritt auf, wenn Luft durch kleine Alveolarrisse in die umgebende bronchovaskuläre Hülle entweicht. Da der mittlere Druck im Mediastinum geringer ist als der Druck im Lungenparenchym, neigt die freie Luft dazu sich zentripetal entlang des Gefäßbetts zu verteilen. Die Luft gelangt zum Hilus und breitet sich in das Mediastinum oder durch die lockere Mediastinalfaszie bis zu den subkutanen Geweben der Brust, des Halses und der oberen Extremitäten aus.

**Fallbeispiel** 2 5/12 Jahre alter Junge, seit sechs Tagen Fieber bis > 39 °C, Schnupfen, starker Husten. Kein Durchfall, kein Erbrechen. Vorstellung bei seit dem Morgen plötzlich ausgeprägter Schwellung am Hals sowie Tachydyspnoe. Keine relevanten Vorerkrankungen Untersuchungsbefund: Haut: Cervical bds. ausgeprägte, weiche Schwellung, "Knistern" bds. palpabel, keine Verhärtung, keine Lymphknotenschwellung Pulmo: stgl. belüftet, dezente Tachypnoe, tc-sO<sub>2</sub>-Werte: 87 %. Rö-Thorax: Ausgeprägte Pneumonie rechts basal, ausgeprägtes Pneumomediastinum sowie Hautemphysem cervical und thorakal. Influenza A (RT-TMA) positive Beginn O<sub>2</sub>-Supplementation mittels O<sub>2</sub>-Brille bis maximal 4,5 l/min. Bei zunehmender Tachydyspnoe Umstellung auf HighFlow mit Steigerung des Flow bis maximal 30l/min. Sauerstoffsufflation mit maximal 40 % FiO<sub>2</sub>. Bei laborchemisch erhöhten Entzündungswerten erfolgte eine antibiotische Therapie mit Ampicillin / Sulbactam i.v. Unter der o.g. Therapie kam es zu einer raschen Besserung des Allgemeinzustandes, das SPM und Hautemphysem waren in der klinischen und radiologischen Kontrolle regredient.

**Schlussfolgerung** Das SPM ist bei Kindern insgesamt selten. Die häufigsten medizinischen Ursachen sind Asthma und Infektionen. Anamnese, körperliche Untersuchung und Rö-Thorax sind diagnostisch meist ausreichend. Neben der Therapie der zugrundeliegenden Ursache, in unserem Fall eine Pneumonie, ist eine symptomatische Therapie des SPM meist ausreichend und die Prognose günstig.

### P49 Was verbirgt sich hinter Pneumonie, Sehstörungen und Müdigkeit bei einem jungen Mädchen?

**Autoren** Voigt Gesche<sup>1,3</sup>, Haug Clara<sup>1,3</sup>, Leshchinskiy Vladislav<sup>2</sup>, Kramme Evelyn<sup>2</sup>, Brinkmann Folke<sup>1,3</sup>, Herz Alexander<sup>1,3</sup>  
**Institute** 1 University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Department of Pediatric Pneumology and Allergology, Lübeck, Deutschland; 2 University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Department of Infectious Diseases, Medical Microbiology and Hygiene, Lübeck, Deutschland; 3 Airway Research Center North (ARCN), German Center of Lung Research (DZL), Lübeck, Deutschland  
 DOI 10.1055/s-0043-1761559

**Hintergrund** Bei anhaltend hoher Anzahl flüchtender Menschen weltweit und Deutschland als einem der Hauptaufnahmelande Asylsuchender in Europa, ist es wichtig seltene Infektionskrankheiten frühzeitig zu erkennen und zu therapieren.

**Fallbericht** Wir berichten von einem 12-jährigen Mädchen, das 2022 aus der Ukraine nach Deutschland flüchtete. Bei Aufnahme berichtet die Patientin über seit zwei Wochen bestehende Kopfschmerzen, Schmerzen im rechten Auge mit Sehinderung, Belastungsdyspnoe ohne Husten und Fieber seit dem Vortag. Zudem leide sie unter Müdigkeit und Appetitlosigkeit.

In der körperlichen Untersuchung besteht an auffälligen Befunden eine cervikale Lymphadenopathie, Mundsoor, Tachypnoe (AF 35/min) und ein leises Atemgeräusch beidseits. Die Sauerstoffsättigung beträgt 90 % unter Raumluft. Es erfolgte eine umfangreiche laborchemische und apparative Diagnostik. Die Ophthalmologen diagnostizieren eine Chorioretinitis. Im Röntgen-Thorax finden sich fleckige Infiltrate in beiden Mittel- und Unterfelder. Die Entzündungsparameter im Blut sind normwertig. Bei positivem Antigen-Antikörpersuchtest wird die Erstdiagnose einer HIV-Infektion im Stadium C, d.h. mit AIDS definie-

renden Erkrankungen, gestellt. In der Lymphozytendifferenzierung sind die CD4-positiven T-Lymphozyten mit 7/μl stark supprimiert. Die Bestimmung der HIV-RNA erbringt mit 663.000 cp/ml eine hohe Viruslast. In einer Bronchoskopie zeigt sich vermehrtes, leicht trübes Sekret im Bronchialsystem und in der Bronchiallavage der Nachweis von Pneumocystis-DNA.

Bei Pneumocystis-Pneumonie begannen wir eine antibiotische Therapie mit Trimethoprim und Sulfamethoxal sowie eine antiinflammatorische Therapie mit Prednison zur Vermeidung eines inflammatorischen Immundefizienzsyndroms. Danach Start einer antiretroviralen Therapie. Bei guter Verträglichkeit, Abnahme der Viruslast und Anstieg der CD4-positiven T-Lymphozyten und Besserung der pulmonalen Symptome.

Bei HIV-positiver Mutter ist a.e. von einer vertikalen Übertragung des HI-Virus auszugehen.

**Schlussfolgerung** Bei erhöhter HIV-Prävalenz im Herkunftsland, sollte den Geflüchteten ein Screening nach Einreise zugänglich sein. Nach vertikaler HIV-Infektion erkranken Kinder ohne Therapie zumeist im Kleinkindesalter an schweren Immundefekten, selten in den ersten Lebensmonaten. Bei Kindern mit Flüchtlingsanamnese, ungewöhnlicher Befundkonstellation und fehlendem Ansprechen auf Therapie sollte ein HIV-Test erfolgen.

**Interessenskonflikte** keine

## P50 Lungensequester mit broncho-ösophagealer Fistel als Ursache von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden, Refluxsymptomen und Dysphagie

**Autoren** Jarmola Ute<sup>1</sup>, Theilen Till-Martin<sup>2</sup>, Rolle Udo<sup>2</sup>, Becker Sebastian<sup>1</sup>  
**Institute** 1 Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Darmstadt, Deutschland; 2 Goethe-Universität Frankfurt, Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761560

**Fallbericht** Wir berichten über einen 7-jährigen Jungen mit unklarer syndromaler Erkrankung, der sich mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden und persistierenden Symptomen eines gastroösophagealen Reflux, sowie Schluckproblemen vorstellte. Am 5. Lebensstag war das Kind durch ein ALT-Ereignis mit anschließender prolongiert rezidivierender Pneumonie mit Konsolidierung im rechten Unterlappen aufgefallen. In diesem Rahmen war bronchoskopisch eine Trifurkation der Hauptbronchien mit mittelständigem Blindsack sowie eine Stenose des rechten Unterlappenbronchus festgestellt worden. Seitdem waren keine weiteren Pneumonien aufgetreten. Im Alter von 7 Jahren war der bronchoskopische Befund unverändert, es fand sich gastrokopisch eine durch das Endoskop passierbare Fistelverbindung zwischen distalem Ösophagus und einem ventral liegenden intralobären Lungensequester der rechten Lunge. Dieser konnte komplikationslos VATS-chirurgisch mit Unterbindung der Fistel entfernt werden. Nach einer in gleicher Narkose durchgeführten Fundoplikatio ist das Kind seither beschwerdefrei.

**Hintergrund** Intralobäre Lungensequester können früh Beschwerden verursachen, aber auch lange Zeit unentdeckt bleiben. Typischerweise führen sie zu rezidivierenden Pneumonien, Hämoptysen, Bronchiektasen oder Herzinsuffizienz bei großem Shuntvolumen. Es kann zur Ausbildung von enteropulmonalen Fisteln kommen.

**Schlussfolgerung** Bei refluxtypischen Symptomen und Schluckproblemen, sowie bronchoskopisch anatomischen Auffälligkeiten muss auch ohne Vorliegen von schweren pulmonalen Infekten an einen Lungensequester mit enteropulmonaler Fistel als mögliche Ursache der Beschwerden gedacht werden.

**Interessenskonflikte** keine

## P51 Guter Ausgang nach infektexazerbierter respiratorischer Globalinsuffizienz durch Tracheobronchomalazie bei Pulmonaler Schlinge

**Autoren** Stichtenoth Guido<sup>1,2</sup>, Loss Beke<sup>3</sup>, Lau Margot<sup>1,2</sup>, Becker Kolja<sup>3</sup>, Herz Alexander<sup>1,2</sup>

**Institute** 1 Airway Research Center North (ARCN), Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Universität zu Lübeck, Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lübeck, Deutschland;

2 Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Universität zu Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Deutschland; 3 Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761561

**Hintergrund** Pulmonale Schlingen (PS, pulmonary artery sling) sind selten, führen zu einer inkompletten Gefäßringbildungen und können Ösophagus und/oder Trachea komprimieren. Pränatal werden sie eher nicht detektiert und fallen typischerweise postnatal auf.

**Fallbericht** Der Patient zeigte als Reifgeborenes der 37 + 5 Schwangerschaftswoche mit Hypertrophie nach Gestationsdiabetes eine postnatale Atemanpassungsstörung und wurde 1 Woche lang klinisch überwacht. Die Eltern dokumentierten per Video wiederholt intermittierende Tachydyspnoe mit hochfrequentem in- und expiratorischen Stridor. Im Alter von 6 Wochen erfolgt die Wiedervorstellung bei signifikanter Dyspnoe mit respiratorischer Globalinsuffizienz am ehesten bei V.a. Infekt der oberen Luftwege. Verlegung in unsere Klinik bei progressiver Hyperkapnie unter High-Flow Therapie. Bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand zeigt sich eine Tachydyspnoe mit Schaukelatmung. Radiologisch fand sich eine Peribronchitis und Überblähung bei beidseits tief stehendem Zwerchfell. Es erfolgte eine CPAP-Therapie sowie eine antiobstruktive Inhalationsbehandlung, iv erhielt der Patient Steroide und Antibiotika. Bei anhaltender Beschwerdesymptomatik ohne Anstieg von Infektparametern erfolgen sequentiell eine Echokardiographie und ein Kardio-MRT, die eine typische PS mit Abgang der linken Pulmonalarterie aus der rechten und einen Verlauf zwischen Trachea und Ösophagus nach links zeigen. Bronchoskopisch stellte sich eine ausgeprägte Tracheobronchomalazie dar. Im kinder-kardiologischen Zentrum erfolgte die operative Korrektur im Alter von 3 Monaten, wobei die linke Pulmonalarterie abgesetzt und mit dem Truncus pulmonalis anastomosiert wurde. Der Patient hat aktuell im Alter von 6 Monaten eine persistierende milde Tracheobronchomalazie, die noch mit nächtlicher pneumatischer Schienung per High-Flow unterstützt wird. Unter zusätzlichen Indikationsimpfungen ist es bisher zu keinem schwerwiegendem Atemwegsinfekt gekommen. Eine Kontroll-Bronchoskopie ist mit 8 Monaten geplant.

**Schlussfolgerung** Persistierende Dyspnoe nach neonataler Anpassungsstörung sollte diagnostisch konsequent interdisziplinär evaluiert werden. Durch milde Infekte kann eine PS-bedingte Malazie der großen Atemwege dekomensieren. Nach Korrektur der PS ist eine pneumatische Schienung der Atemwege bis zur sicheren Stabilisierung sinnvoll.

**Interessenskonflikte** keine

## P52 Seltenes schnell wachsendes NUT-Karzinom als Ursache für eine Bronchusverlegung

**Autoren** Jarmola Ute<sup>1</sup>, Becker Katharina<sup>2</sup>, Wennigsen-Heipke Hanna<sup>3</sup>, Schwerk Nicolaus<sup>3</sup>, Klusmann Jan-Henning<sup>4</sup>, Becker Sebastian<sup>1</sup>

**Institute** 1 Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Darmstadt, Deutschland; 2 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland; 3 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland; 4 Goethe-Universität Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761562

**Fallbericht** Ein bis dato gesundes 13-jähriges Mädchen wurde aufgrund von Fieber und Husten, sowie einer Sinusitis oral antibiotisch behandelt. Bei Beschwerdepersistenz erfolgte die stationäre Einweisung, bei V.a. Pneumonie und Unterlappenatelektase rechts wurde eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam und Clarithromycin, sowie eine inhalative Therapie mit Beclomethason, Betamimetikum und 3%iger Kochsalzlösung durchgeführt. Darunter entfielerte das Mädchen zunächst und es zeigte sich eine klinische Verbesserung. Nach Entlassung rezidierte der Husten und es trat belastungsabhängige Dyspnoe auf, radiologisch persistierte die rechtsseitige Unterlappenatelektase. Bronchoskopisch zeigte sich ein großer endoluminaler Tumor im rechten Hauptbronchus, der interventionell abgetragen werden konnte. Immunhistochemisch wurde ein NUT-Karzinom diagnostiziert. In der PET-CT zeigten sich initial multifokale ossäre und subkutane Metastasen. Es erfolgte eine Polychemotherapie (1 Zyklus PEI, 2 Zyklen VAI nach schwedischem Weichteilprotokoll) und eine Radiatio des Primärherdes, sowie eine spezifische epigenetische Behandlung. Im Verlauf erfolgte eine palliative Radiatio bei Entwicklung einer Meningeosis carcinomatosa sowie fortschreitender multifokaler ossärer und subkutaner Infiltrationen. Die Patientin verstarb 7 Monate nach Diagnosestellung.

**Hintergrund** Das NUT-Karzinom ist ein seltener wenig differenzierter und schnell wachsender epithelialer Tumor aus squamösen Zellen mit ungünstiger Prognose, der sich entlang der Mittellinie ausbreitet und überwiegend Adolescente und junge Erwachsene betrifft. Eine Chemotherapie ist meist wenig erfolgreich, eine spezifische epigenetische Behandlung ist eine weitere Therapieoption. Die Prognose ist mit einer mittleren Überlebensdauer von ca. 6-9 Monaten sehr schlecht.

**Schlussfolgerung** Bei entsprechender klinischer Konstellation muss an seltene aggressive Tumoren gedacht werden und eine gezielte Diagnostik unverzüglich erfolgen.

**Interessenskonflikte** keine

## P53 Trockener Husten und Tachypnoe bei einem 11-jährigen Jungen mit Neuroblastomrezidiv – welche Diagnostik ist erforderlich?

Autoren [Herz Alexander](#)<sup>1,2,3</sup>, [Brinkmann Folke](#)<sup>1,2,3</sup>, [Stichtenoth Guido](#)<sup>1,2,3</sup>, [Ricklefs Isabell](#)<sup>1,2,3</sup>, [Demmert Martin](#)<sup>2</sup>

Institute 1 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, Lübeck, Deutschland; 2 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Deutschland; 3 Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761563

**Einleitung** Kommt es bei intensiv vorbehandelten pädiatrisch-onkologischen Patienten unter oder nach Therapie zum Auftreten von respiratorischen Beschwerden, so erfordert dies eine gewissenhafte Differenzialdiagnostik. Insbesondere opportunistische Infektionen aber auch seltene Lungenerkrankungen müssen hierbei berücksichtigt werden.

**Fallbericht** Wir berichten von einem 11-jährigen Jungen mit Neuroblastom Stadium IV, ED 2020. Es erfolgte eine Chemotherapie nach NB-Register 2016 sowie eine Tumorresektion und die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie (Busulfan, Melphalan) und Protonenbestrahlung. 2022 kam es zum isolierten Knochenmarkrezidiv. Erneut erfolgte eine Chemotherapie mit Irinotecan und Temozolomid, gefolgt von einer haploidenten Stammzelltransplantation und Anti-Gd2 Antikörpertherapie (Dinutuximab beta). Zwei Monate nach haploidenter Stammzelltransplantation wurde eine Tachypnoe (AF 35/min) mit trockenem Husten ohne Hypoxie/ Hyperkapnie beobachtet. Eine erste Erregerdiagnostik blieb negativ, ein Therapieversuch

mit Clarithromycin ohne Erfolg. Die Vitalkapazität (VC) und die Totale Lungkapazität (TLC) waren mit 43 %Soll bzw. 63 %Soll deutlich reduziert (Vorwerte VC 65 %Soll, TLC 97 %Soll) als Ausdruck einer mittelgradigen restriktiven Ventilationsstörung. Radiologisch zeigten sich im Röntgen-Thorax als auch im CT-Thorax diffuse interstitielle Veränderungen. Eine Echokardiographie ergab keinen Anhalt für eine pulmonale Hypertension. Es erfolgte – primär z.A. einer infektiösen Ursache – eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage. Weder mittels Kultur noch mittels PCR gelang ein Nachweis bakterieller, viraler oder mykologischer Erreger. In der zytologischen Untersuchung zeigte sich ein unspezifisches Bild. Zur weiteren Eingrenzung relevanter Differenzialdiagnosen wie „drug-induced lung injury“, Bronchiolitis obliterans, thrombotische Mikroangiopathie oder auch das Pneumonie-Syndrom nach Stammzelltransplantation bedarf es einer Lungenbiopsie. Das weitere Vorgehen machen wir abhängig von der onkologischen Therapie und der Verlaufskontrolle.

**Schlussfolgerung** Onkologische Patienten, besonders Patienten nach Radiatio und Hochdosischemotherapie vor Stammzelltransplantationen, haben ein erhöhtes Risiko für therapie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen. Infektiologische Ursachen müssen ausgeschlossen bzw. konsequent therapiert werden. Zur weiteren Differenzierung ist häufig die Lungenbiopsie notwendig.

**Interessenskonflikte** Keine

## P54 Seltene genetische Ursache einer Aspirationspneumonie mit respiratorischer Dekompensation

Autoren [Sartor Helena](#)<sup>1</sup>, [Schröder Julia](#)<sup>2</sup>, [Hayer Lisette](#)<sup>1</sup>, [Jarmola Ute](#)<sup>1</sup>, [Becker Sebastian](#)<sup>1</sup>

Institute 1 Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Kinderpneumologie, Darmstadt, Deutschland; 2 Humangenetik Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761564

**Fallbericht** Wir berichten über einen 5 Monate alten Jungen mit klinisch unklarer syndromaler Grunderkrankung (u.a. Makrocephalie, muskulärer Hypertonus, Zyanoseattacken), der zuhause anamnestisch ein aspirationsverdächtiges Ereignis geboten und von den Eltern bereits laienreanimiert worden war. Der Rettungsdienst wies uns den Patienten spontanatmend mit ausgeprägter Tachydyspnoe unter Sauerstoffvorlage zu. Unter HFNC- und CPAP-Therapie kam es nur zu einer vorübergehenden Stabilisierung. Bei Intubationseinleitung wurde der Junge reanimationspflichtig. Nach erfolgloser kardiopulmonaler Reanimation verstarb der Patient am Aufnahmetag. Die Obduktion bestätigte unseren Verdacht der respiratorischen Dekompensation bei beidseitiger Aspirationspneumonie mit herdförmiger Parenchymenschmelzung als anzunehmende Todesursache. Mittels molekulargenetischer Untersuchung konnten zwei Varianten im NEK9 Gen im compound-heterozygoten Status nachgewiesen werden, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ursächlich für die zugrundeliegende Erkrankung und Aspirationspneumonie sind.

**Hintergrund** Das Gen NEK9 kodiert für eine Kinase, die in der Zytokinese und in Zilien eine wichtige Rolle spielt. Assoziiert mit Mutationen im NEK9 Gen ist das autosomal-rezessive erbliche letale kongenitale Kontrakturen Syndrom 10. Dies ist gekennzeichnet durch fetale Akinesie, Kontrakturen, breite Rippen, einen schmalen Thorax und eine sekundäre Lungenhypoplasie. Klinische Erkenntnisse dieser Erkrankung basieren lediglich auf einem wissenschaftlichen Fallbericht über zwei irische Familien mit insgesamt fünf betroffenen Kindern, alle mit homozygoter Form, die alle intrauterin oder im Neugeborenenalter verstarben. (Casey, J.P. et al.: Recessive NEK9 mutation causes a lethal skeletal dysplasia with evidence of cell cycle and ciliary defects. Hum. Molec. Genet. 2016).

**Schlussfolgerung** Mutationen im NEK9 Gen können zu respiratorischem Versagen im frühen Säuglingsalter führen. Unser Fall ist unserem Wissen nach der erste Bericht über einen Patienten mit compound-heterozygoter NEK9 Varian-

te, die möglicherweise eine Rolle spielt in der variablen klinischen Ausprägung der Symptomatik und der Dauer des Überlebens.

**Interessenskonflikte** keine.

## P55 CF, PAP und EAA – oder doch ganz anders?

**Autoren** Tröltzsch Louise<sup>1</sup>, Lejeune Alice C.<sup>1</sup>, Yoosefi Mehrak<sup>1</sup>, Lau Susanne<sup>1</sup>, Mall Marcus A.<sup>1,2,3</sup>, Michel Katarzyna<sup>4</sup>, Gothe Florian<sup>4</sup>, Griese Matthias<sup>4</sup>, Stahl Mirjam<sup>1,2,3</sup>

**Institute** 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 and Cystic Fibrosis Center, Berlin, Deutschland; 2 German Centre for Lung Research (DZL), Associated Partner, Berlin, Deutschland; 3 Berlin Institute of Health (BIH) at Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 4 Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Department for Pediatric Pneumology, Munich, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761565

**Hintergrund** Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter (chILD) stellen eine Gruppe sehr unterschiedlicher, seltener Krankheitsbilder dar, die in der Diagnosestellung herausfordernd sind. In den letzten Jahren konnten zunehmend Aminoacyl-tRNA-Synthetase (ARSs)-Defekte als Ursache für schwere Lungenerkrankungen ab dem Kindesalter identifiziert werden, jedoch ist der diagnostische Prozess noch keine kinderpneumologische Routine.

**Fallbericht** Wir berichten über einen 14-jährigen Jungen mit schwerer obstruktiv-pseudorestriktiver Lungenerkrankung, der 2022 von der Türkei nach Deutschland zog. Anamnestisch bestand ab dem 2.LM eine schlechte Gewichtszunahme, seit dem 5.LM rezidivierende Bronchitiden. Im 10.LJ wurde eine Hypersensitivitätspneumonie/ exogen allergische Alveolitis (EAA) diagnostiziert. Die Lungenfunktionsuntersuchung zeigte eine kombiniert obstruktiv-pseudorestriktive Ventilationsstörung, die CT bilaterale diffuse interlobular-septale Verdickungen, ein Wabenbild und emphysematöse Bereiche. Zudem wurden IgG-Präzipitine gegen Vogelfedern nachgewiesen. Die Immundefektdiagnostik,  $\alpha$ 1-Antitrypsin waren unauffällig, ABCA3 funktionsfähig, ein Schweißtest grenzwertig. Es folgte eine Therapie mittels Kortisonstößen und Hydroxychloroquin. Ab dem 12.LJ besserte sich die Symptomatik. 2019 erfolgte eine Lungenbiopsie, deren Befund als EAA gewertet wurde. Eine erneute CT zeigte ein Wabenbild, Milchglasinfiltrate, multiple Zysten sowie ein zunehmendes Emphysem. Seit Okt. 21 verschlechterte sich die Symptomatik mit Dyspnoe und reduzierter Belastbarkeit. Auf Grund der Symptomverschlechterung, unpassender Anamnese bei fehlender Vogelexposition und einem für eine EAA untypischen CT-Befund, entschieden wir uns zur weiteren Diagnostik. Bei wiederholt grenzwertigem Schweißtest erfolgte eine CFTR Genanalyse und -funktionsdiagnostik, unauffällig. Präzipitine gegen Vogelfedern konnten in mäßiger Konzentration nachgewiesen werden. Bei weiterhin unklarer Diagnose wurde der Junge in das chILD-EU Register eingeschlossen. Mittels genetischer Analyse konnte dort eine biallelische Missense-Mutation im LARS2-Gen als Ursache der Symptomatik detektiert werden, welche nun in funktionellen Assays weiter untersucht wird.

**Schlussfolgerung** Bei frühzeitig auftretender schwerer Lungenerkrankung mit Milchglasinfiltraten und emphysematösen Lungenveränderungen, kann ein ARSs-Defekt eine seltene, aber mögliche Differentialdiagnose sein, die es zu bedenken gilt.

**Interessenskonflikte** keine

## V-02 | Kurzvorträge

10:30 – 12:00

SH 0.101

### 001 Reversibilitäts- und Methacholin-Tests bei Kleinkindern mit Verdacht auf Asthma: Welcher Test ist hilfreicher im klinischen Alltag?

**Autoren** Meoli Aniello<sup>2</sup>, Trischler Jordis<sup>1</sup>, Hutter Martin<sup>1</sup>, Dreßler Melanie<sup>1</sup>, Donath Helena<sup>1</sup>, Blümchen Katharina<sup>1</sup>, Schulze Johannes<sup>1</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt, Deutschland; 2 Universität Parma, Kinderklinik, Abteilung für Medizin und Chirurgie, Parma, Italien

DOI 10.1055/s-0043-1761566

**Hintergrund** Die Diagnose Asthma ist bei Kindern im Vorschulalter schwierig zu stellen. Der Reversibilitäts-Test mit Salbutamol und die bronchiale Provokation mit Methacholin (MCT) sind wichtige Techniken zur Sicherung der Asthma Diagnose. Ein Vergleich beider Teste wurde bei Vorschulkindern bisher nicht durchgeführt.

**Methoden** In dieser „Real Life“ Studie wurden zwischen April und November 2022 bei 92 kleinen Kindern mit obstruktiven Bronchitiden und Verdacht auf Asthma untersucht. Beim ersten Besuch wurde ein Pricktest, eine Spirometrie und Reversibilitäts-Test-Test mit 400  $\mu$ g Salbutamol durchgeführt. Dann wurden die Eltern und Patient:innen 7-21 Tage später zum MCT eingeladen. Bei 72 Patient:innen im Alter von Median 4,9 (3,2–6,9) Jahren erfolgten beide Tests. Ein positiver Reversibilitäts-Test wurde definiert als ein Anstieg des FEV1 um 12%, ein positiver MCT als ein Abfall des FEV1 um 20% bei einer Methacholin-Dosis von < 1 mg; eine schwere bronchiale Hyperreagibilität bei einer Dosis von < 0,1 mg.

**Ergebnisse** Der Reversibilitätstest war bei 9 (12,5%) Patient:innen positiv, während der MCT bei < 1 mg bei 66 (91,6%) und < 0,1 mg bei 39 (54%) positiv ausfiel. Alle Patienten mit einem positiven Bronchodilatator-Ansprechen waren im MCT positiv.

**Schlussfolgerung** Bei Vorschulkindern mit Verdacht auf Asthma übertrifft der MCT den Reversibilitäts-Tests. Obwohl bekannt ist, dass sich der MCT bei Kindern ohne Sensibilisierung im Schulalter häufig normalisiert, ist ein positiver MCT in jungen Jahren hilfreich, um Patient:innen zu identifizieren, die von einer Asthmatherapie profitieren. Der MCT sollte häufiger im klinischen Alltag durchgeführt werden.

**Interessenskonflikte** Keine

### 002 Erhöhte epigenetische Alterung in Nasenepithelzellen von symptomatischen Asthmatikern im Vergleich zu Gesunden

**Autoren** Buchholz Sonja<sup>1,2</sup>, Künstner Axel<sup>3</sup>, Bahmer Thomas<sup>4,5</sup>, Hansen Gesine<sup>6</sup>, von Mutius Erika<sup>7</sup>, Rabe Klaus F.<sup>4</sup>, Dittrich Anna-Maria<sup>6</sup>, Schaub Bianca<sup>7</sup>, Happle Christine<sup>6</sup>, Kopp Matthias V.<sup>8</sup>, Busch Hauke<sup>3</sup>, Weckmann Markus<sup>1,2</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Campus Lübeck, Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, Airway Research Center North (ARCN), Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Deutschland; 2 Leibniz Lungenzentrum Borstel, Programmbereich Chronische Lungenerkrankungen; Epigenetik chronischer Lungenerkrankungen, Airway Research Center North (ARCN), Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Borstel, Deutschland; 3 Universität zu Lübeck, Systembiologie, Lübecker Institut für experimentelle Dermatologie, Lübeck, Deutsch-



land; 4 LungenClinic Grosshansdorf, Abteilung Pneumologie, Airway Research Center North (ARCN), Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Grosshansdorf, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Airway Research Center North (ARCN), Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Kiel, Deutschland; 6 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie & Neonatologie, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Hannover, Deutschland; 7 Ludwig Maximilians Universität, Haunersches Kinderspital, Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Deutschland; 8 Inselspital, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Pneumologie, Bern, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761567

**Hintergrund** Allergisches Asthma im Kindesalter ist oft mit einer allergischen Sensibilisierung verbunden. Aktuelle Arbeiten deuten auf einen Zusammenhang zwischen veränderter DNA-Methylierung (DNAm) und Sensibilisierung hin. Die DNAm ändert sich nachweislich mit dem Lebensalter. Das Methylierungsalter (mDNAge, hier nach Hannum et al.) kann daher als Biomarker des biologischen Alters dienen. Inwieweit das mDNAge von Nasenepithelzellen mit Asthma/Allergie assoziiert ist, wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Wir hypothesieren, dass das nasale mDNAge mit allergischem Asthma assoziiert ist.

**Methoden** Im Rahmen der All-Age-Asthma-Kohorte (DZL) wurden von 08/2014 bis 07/2019 Nasenbürsten und klinische Daten (Datensatzversion 5.0) von 120 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3–20 Jahren gewonnen. Es erfolgte die Klassifikation in 72 Asthmatiker, 17 Wheezer und 31 Gesunde anhand standardisierter Symptomfragebögen und ärztlicher Diagnose. Die DNA der Nasenbürsten wurde isoliert und das nasale Methylohm durch HumanMethylation850 BeadChip quantifiziert. Anschließend wurde das mDNAge (Methylierungsjahre, mj), eine ANOVA mit t-Test und ein Vorhersagemodell für mDNAge mit multivariater Regression berechnet.

**Ergebnisse** Die Kohorte war im Mittel 10.9 Jahre alt (Asthma: 12.2; SD 3.2; Wheeze: 4.5 SD 0.6; Gesund: 11.3; SD 4.7). Den größten Einfluss auf das mDNAge hatte im multivariaten Vorhersagemodell das biologische Alter ( $p < 0.01$ ). Blut-Eosinophile ( $p < 0.01$ ) und Symptomschwere (GINA-Score,  $p = 0.02$ ) waren in der Regression ebenfalls mit dem mDNAge assoziiert. Im t-Test waren sowohl der Erkrankungsstatus (Asthma: 31.8 mj; Wheeze: 24.8 mj; Gesund: 29.7 mj;  $p < 0.001$ ) als auch die Atopie (mit Atopie: 31.4 mj; ohne Atopie: 28.2 mj;  $p = 0.04$ ) signifikant mit dem mDNAge assoziiert. Gesunde Probanden mit Atopie hatten ein signifikant höheres mDNAge als Gesunde ohne Atopie (mit Atopie: 32.7 mj; ohne Atopie: 26.9 mj;  $p < 0.01$ ). Zwischen Asthmatikern mit/ohne Atopie gab es keinen signifikanten Unterschied im mDNAge.

**Diskussion** Nasenepithelzellen von Kindern mit allergischem Asthma präsentieren sich epigenetisch älter als jene von Gesunden. Das mDNAge stieg zusätzlich zum biologischen Alter durch Asthma, Atopie und Symptomschwere. Die Assoziation des mDNAge mit einer Sensibilisierung wurde anhand der Blut-Eosinophile bestätigt. Ein erhöhtes mDNAge könnte als Marker für allergisches Asthma dienen. Dies könnte in Zukunft zu neuen individualisierten Therapien führen.

#### Hinweis

Dieser Artikel wurde gemäß des Erratums vom 23.06.2023 geändert.

#### Erratum

Im oben genannten Artikel ist die Autorenreihenfolge war die Autorenreihenfolge nicht korrekt.

## O03 Synthesis of high sensitivity C-reactive protein in Beas2B cells and nasal epithelial cells of patients with cystic fibrosis

Autoren Baumann Natalie<sup>1,2,3</sup>, Nissen Gyde<sup>1,2,3</sup>, Kopp Matthias V.<sup>1,3,4</sup>, Herting Egbert<sup>2</sup>, Brinkmann Folke<sup>1,2,3</sup>, Müller-Urech Loretta<sup>5</sup>, Stichtenoth Guido<sup>1,2,3</sup>, Weckmann Markus<sup>1,3,6</sup>

**Institute** 1 University of Lübeck, University Medical Center Schleswig-Holstein, Department of Paediatric Pneumology and Allergology, Lübeck, Deutschland; 2 University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, University Children's Hospital, Lübeck, Deutschland; 3 Airway Research Center North (ARCN), Member of German Center for Lung Research – DZL, Lübeck, Deutschland; 4 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Bern, Schweiz; 5 Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Bern, Schweiz; 6 Priority Research Area Chronic Lung Diseases Leibniz Lung Research Center Borstel, Epigenetics of Chronic Lung Disease, Großhansdorf, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761568

DOI 10.1055/s-0043-1761568

**Introduction** High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) has an upcoming role in predicting pulmonary inflammation and clinical disease progression in lung diseases. HsCRP may predict clinical disease activity and risk of pulmonary exacerbations in adult cystic fibrosis (CF) patients. Furthermore, hsCRP can be synthesized by airway epithelial cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Preliminary analysis of 32 CF patients showed a strong correlation of hsCRP with proinflammatory cytokines and lung clearance index (LCI). Our aim was to investigate the role of airway epithelium as a source of systemic hsCRP levels in CF patients.

**Methods** Beas2Bs (human immortalized bronchial epithelial cells) and human nasal epithelial cells (hNEC, on air liquid interface) from CF patients ( $n = 4$ , mean age (SD): 14.85 (1.92) years, pseudomonas negative, 3 male, F508del/F508del (2x), F508del/K68X, Q525X/Q525X) and healthy controls ( $n = 4$ , mean age (SD): 42.73 (1.46) years, 2 male) were stimulated for 24h (interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), phosphate buffered saline (PBS), 10 ng/ml and 100 ng/ml). The media was collected and concentrated for determining the secreted CRP via Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA, Human C-Reactive Protein ELISA Kit, ab99995, abcam, UK). Furthermore, we performed a quantitative reverse transcription Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR, PrimeTime Std qPCR Assay, CRP: Hs.PT.58.3341389.g, GAPDH: Hs.PT.39a.22214836, integrated DNA technologies, US) with isolated RNA to investigate the expression levels of CRP.

**Results** IL-6- and IL-1 $\beta$ -stimulated Beas2Bs showed significant higher CRP expression levels (Mann-Whitney U test; IL-6 10 ng/ml:  $\Delta$ ct = -15.06,  $p < 0.05$ ; IL-6 100 ng/ml:  $\Delta$ ct = -14.36,  $p < 0.001$ ; IL-1 $\beta$  10 ng/ml:  $\Delta$ ct = -14.93,  $p < 0.05$ , IL-1 $\beta$  100 ng/ml:  $\Delta$ ct = -14.14,  $p < 0.001$ ; PBS:  $\Delta$ ct = -15.72;  $N = 8$ ) in RT-qPCR and higher CRP concentrations in the supernatant measured via ELISA in comparison to the control (PBS) after 24h. There was no expression of CRP in differentiated hNEC from CF patients or healthy controls. In line with this, CRP was undetectable via ELISA in the supernatant of hNEC.

**Conclusion** Our results showed that IL-6 and IL-1 $\beta$  stimulated Beas2Bs produce CRP. These findings could not be replicated in hNEC of CF patients and healthy controls. It remains unclear, which cell type contributes to elevated hsCRP serum levels in CF patients and worsens LCI. Thus, further investigation is needed.

## O04 Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Sputum Viscoelastic Properties, Airway Infection and Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis

Autoren Graeber Simon Y.<sup>1,6,7</sup>, Addante Annalisa<sup>1,6</sup>, Völler Mirjam<sup>1,6</sup>, Schaupp Laura<sup>1,6</sup>, Fentker Kerstin<sup>2,3</sup>, Bardua Markus<sup>1,6</sup>, Kuppe Aditi<sup>1,6</sup>, Duerr Julia<sup>1,6</sup>, Piehler Linus<sup>1</sup>, Röhmel Jobst<sup>1,6</sup>, Thee Stephanie<sup>1,6,7</sup>, Kirchner Marieluise<sup>2</sup>, Ziehm Matthias<sup>2</sup>, Lauster Daniel<sup>3</sup>, Haag Rainer<sup>3</sup>, Gradzielski

Michael<sup>4</sup>, Stahl Mirjam<sup>1, 6, 7</sup>, Mertins Philipp<sup>2</sup>, Boutin Sebastien<sup>5, 8</sup>, Mall Marcus A.<sup>1, 6, 7</sup>

**Institute** 1 Charite – Universitaetsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine and Cystic Fibrosis Center, Berlin, Deutschland; 2 Max-Delbrueck-Centrum fuer Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft, Proteomics Platform, Berlin, Deutschland; 3 Freie Universitaet Berlin, Institute for Chemistry and Biochemistry, Berlin, Deutschland; 4 Technische Universitaet Berlin, Stranski-Laboratorium fuer Physikalische und Theoretische Chemie, Institut fuer Chemie, Berlin, Deutschland; 5 Heidelberg University, Department of Infectious Diseases, Medical Microbiology and Hygiene, Heidelberg, Deutschland; 6 German Center for Lung Research (DZL), associated partner site, Berlin, Deutschland; 7 Berlin Institute of Health at Charite – Universitaetsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 8 University of Heidelberg, Translational Lung Research Center (TLRC), Heidelberg, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761569

**Background** We recently demonstrated that the triple combination CFTR modulator therapy elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) improves lung ventilation and airway mucus plugging determined by multiple-breath washout and magnetic resonance imaging in CF patients with at least one *F508del* allele. However, effects of ELX/TEZ/IVA on viscoelastic properties of airway mucus, chronic airway infection and inflammation have not been studied. The aim of this study was, therefore, to determine the effects of ELX/TEZ/IVA on airway mucus rheology, microbiome and inflammation in CF patients with one or two *F508del* alleles aged 12 years and older.

**Methods** In this prospective observational study, we assessed sputum rheology, the microbiome, inflammation markers and proteome before and 8 to 16 weeks after initiation of ELX/TEZ/IVA.

**Results** In total, 59 patients with CF and at least one *F508del* allele and 10 healthy controls were enrolled in this study. ELX/TEZ/IVA improved the elastic modulus ( $G'$ ; -6.3 Pa; IQR, -17.9 to 1.2;  $P < 0.01$ ) and viscous modulus ( $G''$ ; -1.6 Pa; IQR, -3.6 to 0.5;  $P < 0.05$ ) of CF sputum. Further, ELX/TEZ/IVA improved the microbiome  $\alpha$ -diversity (0.6; IQR, 0.0 to 1.2;  $P < 0.001$ ) and decreased the relative abundance of *Pseudomonas aeruginosa* in CF sputum. ELX/TEZ/IVA also reduced IL-8 (-11.7 ng/ml, IQR, -36.5 to 11.2;  $P < 0.05$ ) and free NE activity (-27.5  $\mu$ g/ml, IQR, -64.5 to -3.5;  $P < 0.001$ ), and shifted the CF sputum proteome towards healthy.

**Conclusions** Our data demonstrate that ELX/TEZ/IVA improves sputum viscoelastic properties, chronic airway infection and inflammation in CF patients with at least one *F508del* allele, however, without reaching levels close to healthy.

## O05 mRNA transcript therapy of primary respiratory epithelial cells derived from PCD individuals with bi-allelic *CCDC40* mutations

**Autoren** Wohlgemuth Kai<sup>1</sup>, Mummert Verena<sup>2</sup>, Cindric Sandra<sup>1</sup>, TerSteege Adrian<sup>1</sup>, Loges Niki T.<sup>1</sup>, Raidt Johanna<sup>1</sup>, Pennekamp Petra<sup>1</sup>, Rudolph Carsten<sup>2</sup>, Omran Heymut<sup>1</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinik Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Münster, Deutschland; 2 Ethris GmbH, Planegg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761570

**Introduction** Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) is characterized by impaired mucociliary clearance and progressive airway damage due to dysfunctional motile cilia in the airways and more than 50 genes are associated with PCD. Clinical care is symptomatic and no causal treatment is available. We studied the feasibility of mRNA therapy to correct the molecular defect in human respiratory epithelial cells (hRECs) from PCD individuals with bi-allelic disease-causing variants in *Coiled-Coil Domain Containing 40* (*CCDC40*). In *CCDC40* deficient cells, ciliary beating is hampered due to microtubular disorganization, and loss of *CCDC40* binding partners Coiled-Coil Domain Containing 39

(*CCDC39*), Growth Arrest Specific 8 (*GAS8*) and Dynein Axonemal Light Intermediate Chain 1 (*DNALI1*). Here, we provide proof-of-concept (PoC) that *Stabilized Non-Immunogenic mRNA* (SNIM RNA) rescues ciliary defects.

**Methods** hRECs were obtained by nasal brush biopsy from healthy donors and *CCDC40*-individuals, cultured at air-liquid interface and treated once per week over 6 weeks either with LF92-*tdTomato*-SNIM RNA as control or LF92-*CCDC40*-SNIM RNA. Video microscopy analysis of the ciliary beat frequency (CBF) and immunofluorescence analysis (IF) was performed to assess correction of ciliary [WK1] defects and motility. LF92-SNIM RNA related cytotoxicity was measured throughout treatment period.

**Results** After six weeks of LF92-*tdTomato*-SNIM RNA treatment, hRECs of healthy donors beat at a frequency of  $8.921 \pm 0.096$  Hz, whereas hRECs of *CCDC40* individuals show a reduced CBF of  $2.524 \pm 0.160$  Hz. After six weeks of LF92-*CCDC40*-SNIM RNA treatment, hRECs of the same *CCDC40* individuals show a CBF of  $10.28 \pm 0.196$  Hz, comparable healthy control hRECs. IF demonstrated proper ciliary localization of *CCDC40* dependent proteins *CCDC39*, *GAS8* and *DNALI1* in healthy control hRECs and in LF92-*CCDC40*-SNIM RNA treated *CCDC40*-deficient hRECs, but absence of those proteins in LF92-*tdTomato*-SNIM RNA treated *CCDC40*-deficient hRECs. LDH release as indication of cytotoxicity was stable over the experimental period, with values correlating to spontaneous LDH activity from untreated cells.

**Discussion** Here, we provide PoC that a novel therapeutic approach, based on SNIM RNA, corrects the basic structural defects in ciliary axonemes of *CCDC40*-PCD individuals. Together with low immunogenic potential, this approach has the potential to become a gene specific treatment option in PCD.

## O06 Telomere gene mutations and associated childhood interstitial lung disease (chILD)

**Autoren** Mangova Maria<sup>1</sup>, Knoflach Katrin<sup>2</sup>, Reu-Hofer Simone<sup>3</sup>, Rapp Christina K.<sup>2</sup>, Hirsch Franz Wolfgang<sup>4</sup>, Gräfe Daniel<sup>4</sup>, vom Hove Maïke<sup>1</sup>, Emiralioglu Nagehan<sup>5</sup>, Gürsoy Tugba Ramasli<sup>6</sup>, Ullmann Nicola<sup>7</sup>, Griese Matthias<sup>2</sup>, Prenzel Freerk<sup>1</sup>

**Institute** 1 University of Leipzig Medical Center, Department of Pediatrics, Leipzig, Deutschland; 2 Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Department of Pediatrics, German center for Lung Research (DZL), München, Deutschland; 3 Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Department of Pathology, Würzburg, Deutschland; 4 University of Leipzig Medical Center, Department of Pediatric Radiology, Leipzig, Deutschland; 5 Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, Ankara, Türkei; 6 Gazi University, Department of Pediatrics, Ankara, Türkei; 7 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Research Institute, Department of Pediatric Pulmonology, Rome, Italien

DOI 10.1055/s-0043-1761571

Telomeres consist of noncoding tandem DNA repeats and protect the ends of chromosomes from decay and fusion with other chromosomes. During mitosis and DNA replication, telomeres are shortened. A shelterin and a telomerase complex, consisting of telomerase reverse transcriptase (TERT) and a telomerase RNA component (TERC), protect the telomeric DNA ends. Telomeropathies are rare genetic abnormalities of the telomerase complex that can manifest with progressive lung and liver fibrosis, bone marrow failure, and dyskeratosis congenita. Evidence on the phenotype and course of telomere gene mutations associated pediatric interstitial lung disease is limited. We present the results of a case series from the international children's lung registry (chILD-EU). This observational study included a retrospective review of medical records, analysis of genetic testing, imaging studies, lung biopsies, measurement of telomere length, lung functions, and therapies administered. In the chILD-EU registry, 4 children (1 female) with telomeric gene mutations were identified. The ages of the children at diagnosis were 10, 8, and 6 years and 3 months for one infant. Of the 4 children studied, 3 had a genetically detected TERT mutation, 1 had a TERC mutation. The most common symptoms were dyspnea, recurrent lower

airway infections, tachypnea and cough. One of the patients had advanced liver fibrosis and dyskeratosis congenita. All patients had ILD on lung biopsy or chest CT. The most common CT changes were ground glass opacities, linear or reticular opacities and cystic lesions. Lung biopsy, performed in 3 of the patients, showed mixed histological patterns of NSIP and UIP. The measured telomere length was significantly reduced. Systemic and inhaled steroids were the most commonly administered medications; one patient received antifibrotics. During the median observation period of 45 months, one child died of ARDS, two were sick with worsening, and one was sick and unchanged. Our case series demonstrates that interstitial lung disease associated with telomere gene mutations occurs in childhood and highlights the need for therapeutic options such as antifibrotic agents and androgens.

Supported by DFG Gr 970/9-1 and 9-2.

### 007 Side-specific diagnostic of lung ventilation and perfusion using functional matrix-pencil decomposition (MP-)MRI versus global lung function tests in children with congenital diaphragmatic hernia

Autoren Streibel Carrmen<sup>1</sup>, Willers Christoph C.<sup>1,5</sup>, Bauman Grzegorz<sup>2,3</sup>, Pusterla Orso<sup>1,2,3</sup>, Bieri Oliver<sup>2,3</sup>, Curdy Marion<sup>1</sup>, Horn Matthias<sup>1</sup>, Casaulta Carmen<sup>1</sup>, Berger Steffen<sup>4</sup>, Dekany Gabriela M.<sup>4</sup>, Kieninger Elisabeth<sup>1</sup>, Bartenstein Andreas<sup>4</sup>, Latzin Philipp<sup>1</sup>

Institute 1 Inselspital, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Bern, Schweiz; 2 University of Basel Hospital, Department of Radiology, Division of Radiological Physics, Basel, Schweiz; 3 University of Basel, Department of Biomedical Engineering, Basel, Schweiz; 4 Inselspital, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Department of Paediatric Surgery, Bern, Schweiz; 5 Kantonsspital Aarau, Department of Pediatrics, Aarau, Schweiz  
DOI 10.1055/s-0043-1761572

**Background** In patients with congenital diaphragmatic hernia (CDH) the exact functional outcome of the affected lung side is still unknown, mainly due to the lack of spatially resolved diagnostic tools. Functional matrix-pencil decomposition (MP-) lung MRI could fill this gap as it measures side-specific ventilation and perfusion.

**Objective** To assess the overall and side-specific pulmonary long-term outcome of patients with CDH using lung function tests and functional MP-MRI.

**Methods** Thirteen school aged children with CDH (seven with a small and six with a large defect-sized CDH defined as > 50% of the chest wall circumference being devoid of diaphragm tissue) and thirteen healthy controls (sex- and age-matched) underwent spirometry, multiple breath washout and MP-MRI. Main outcomes were forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), lung clearance index (LCI), ventilation defect percentage (VDP), perfusion defect percentage (QDP). We compared outcomes between groups using ANOVA.

**Results** Patients with a large CDH showed significantly reduced overall lung function compared to healthy controls [mean difference; 95%-CI<sub>adjusted</sub>: FEV<sub>1</sub> (z-score) -4.26 (-5.61 to -2.92), LCI<sub>2,5</sub> (TO) 1.12 (0.47 to 1.76), VDP (%) 8.59 (3.58 to 13.60), QDP (%) 17.22 (13.16 to 21.27)] and to patients with a small CDH. Side-specific examination by MP-MRI revealed particularly reduced ipsilateral ventilation and perfusion in patients with a large CDH [mean difference to contralateral side; 95%-CI<sub>adjusted</sub>: VDP (%) 14.80 (10.50 to 19.00), QDP (%) 23.50 (1.75 to 45.20)].

**Conclusions** Patients with a large CDH showed impaired overall lung function with particular limitation of the ipsilateral side. MP-MRI is a promising tool to provide valuable side-specific functional information in the follow-up of patients with CDH.

**Conflicts of Interest** CS, CW, OP, GB, OB, MC, MH, CC, SB, GMD and AB have no conflicts of interest to disclose. EK reports personal fees from Sanofi-Aventis outside the submitted work. PL reports personal fees from Gilead, Novartis, OM pharma, Polyphor, Roche, Santhera, Schwabe, Vertex, Vifor, Zambon and grants from Vertex, all outside the submitted work.

### 008 Wertigkeit des Lung Clearance Index (LCI) zum Nachweis einer beginnenden GvHD der Lunge nach allogener Stammzelltransplantation

Autoren Maurer Hannah Miriam<sup>1</sup>, Hutter Martin<sup>1,2</sup>, Rettinger Eva<sup>2</sup>, Jarisch Andrea<sup>2</sup>, Bader Peter<sup>2</sup>, Zielen Stefan<sup>1</sup>, Schubert Ralf<sup>1</sup>, Jerkic Pera Silvijia<sup>1</sup>

Institute 1 Goethe-Universität Frankfurt, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Goethe-Universität Frankfurt, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761573

**Hintergrund** Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist eine kurative Therapieoption bei hämatologischen Erkrankungen, soliden Tumoren und Störungen des Immunsystems. Einer der wichtigsten limitierenden Faktoren für das Gelingen einer allogenen HSZT (aHSZT) ist immer noch die Graft-versus-Host Disease (GvHD). Die klinische Manifestation der GvHD der Lunge, das BOS, ist im Frühstadium der Erkrankung unspezifisch, sodass es oft zu einer verzögerten Diagnostik kommt bei Vorliegen von bereits irreversiblen Veränderungen der kleinen Atemwege. Frühe diagnostische Verfahren stehen bis dato nicht zur Verfügung, da die herkömmliche Lungenfunktionsprüfung (LuFu) nicht sensitiv für beginnende Pathologien der kleinen Atemwege ist. Eine alternative Diagnostik bietet die Messung des Lung Clearance Index (LCI) mit dem Multiple Breath Washout (MBW).

**Methoden** In einer beobachtenden Querschnitts-Fall-Kontroll-Studie wurden im Zeitraum 05/2019 bis 12/2019 64 Patienten im Alter von 4 bis 30 Jahren vor einer aHSZT, während der ersten 100 Tage nach der aHSZT, sowie im Rahmen der jährlichen Verlaufskontrollen rekrutiert und mittels Spirometrie und MBW untersucht. Ziel war es, den MBW auf Reproduzierbarkeit zu testen, den LCI als Methode zur frühzeitigen Detektion von Pathologien der Lunge nach aHSZT zu evaluieren und Risikofaktoren für die Entwicklung eines BOS zu definieren.

**Ergebnisse** Eine Reproduzierbarkeit der LCI Messungen ließ sich bestätigen, allerdings zeigten kleine Werte des LCI eine höhere Korrelation zueinander als höhere Werte. In der Analyse zeigte sich, dass der LCI negativ mit MMEF, FEV<sub>1</sub>, Tiffeneau und der FVC aus der LuFu korrelierte. Positiv korrelierten das Residualvolumen (RV) und der Atemwiderstand (sR<sub>eff</sub>) mit dem LCI. Zudem zeigte sich bei der Zusammenschau aller Daten eine Korrelation der Höhe des LCI und der Anzahl der GvHD Lokalisationen des Patienten. In weiteren Auswertungen zeigten sich folgende Risikofaktoren für die Entwicklung eines BOS: ein männliches Geschlecht, ein junges Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, eine maligne Grunderkrankung und eine CMV-Reaktivierung.

**Schlussfolgerung** Da die Höhe des LCI mit den typischen LuFu-Parametern korrelierte, ist der LCI als sensitiv anzusehen. Der MBW bewies sich als geeignetes Diagnosemittel, um kleinste Veränderungen der Bronchiolen zu detektieren. Somit sollte ihm bei der Nachsorge pädiatrischer transplantierte Patienten eine große Bedeutung zukommen.

18. März 2023

K | Kasuistiken – Year in Review

10:30 – 12:30

Hörsaal HZ 1

### 009 WENN DAS SOFA ZUM VERHÄNGNIS WIRD – UNGEWÖHNLICHE URSACHE EINES STRIDORS

Autoren Biebach Luisa<sup>1</sup>, Müller Volker<sup>2</sup>, Tebbe Johannes<sup>1</sup>, Omran Heymut<sup>1</sup>, Große-Onnebrink Jörg<sup>1</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Pneumologie, Münster, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie, Münster, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761574

**Hintergrund** Die Differentialdiagnosen des Stridors sind vielfältig. Hilfreiche Einteilungen und Unterscheidungsmerkmale sind daher unter anderem akutes Auftreten vs. chronisches Bestehen, das Alter des Kindes, und die in- und/oder expiratorische Komponente als Hinweis der Lokalisation der Engstelle.

**Fallbericht** Ein knapp 13 Monate alter Junge wurde zur Abklärung von seit 2 Monaten bestehenden Atemauffälligkeiten mit Röcheln und in- sowie expiratorischem Stridor in unserer kinderpneumologischen Ambulanz vorgestellt. Die Symptomatik bestand vor allem bei Aufregung, teils auch in Ruhe, und verschlechterte sich im Rahmen von Infekten. Die Eltern assoziierten den Beginn mit einer Tonsillitis, der niedergelassene Kinderarzt hatte den Patienten unter dem Verdacht einer Laryngomalazie vorgestellt. Anamnestische Hinweise einer Fremdkörperaspiration gab es nicht.

Eine vorgeschlagene Laryngotracheobronchoskopie konnte bei initialer Ablehnung der Eltern erst mit 15 Monaten durchgeführt werden. Die respiratorische Symptomatik war relativ unverändert, mittlerweile war jedoch aufgefallen, dass der sonst normal entwickelte Junge keine festen Nahrungsmittel schluckte.

Endoskopisch zeigte sich der Verdacht auf eine ausgeprägte Trachealstenose. Das Röntgenbild zeigte einen ring-hakenförmigen Fremdkörper in Projektion auf den oberen Ösophagus. Eine endoskopische Bergung des Fremdkörpers aus dem Ösophagus gelang letztlich, gestaltete sich aufgrund der langen Verweilzeit jedoch schwierig. Bei starker Schleimhautlazeration und Schwellung des Ösophagus war eine vorübergehende Gastrostomie zur Ernährung erforderlich. Die respiratorische Symptomatik löste sich nach Entfernung auf. Im Verlauf waren bei ösophagealer Strikurbildung allerdings mehrere Ballondilatationen des Ösophagus erforderlich. Der Fremdkörper wurde als abgebrochenes Teil der Sofafederung der Großmutter des Kindes identifiziert.

**Schlussfolgerung** Dieser Fall demonstriert, dass neben einer Fremdkörperaspiration auch eine Fremdkörperingestion als Ursache eines Stridor in Betracht gezogen werden sollte, selbst wenn beide anamnestisch unwahrscheinlich erscheinen. Bei röntgendichten Fremdkörpern ist entscheidend, dass im Röntgen-Thorax die Halsregion mit abgebildet ist. Eine frühere Diagnosestellung wurde auch durch die Sorge der Eltern vor den Risiken einer Endoskopie verhindert.

**Interessenskonflikte** Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

## O10 Durchführbarkeit und Sicherheit der flexiblen versus starren Bronchoskopie bei Kindern mit Fremdkörperaspiration

**Autoren** Schütz Katharina<sup>1</sup>, Keil Oliver<sup>2</sup>, Huzhva Yehor<sup>2</sup>, Carlens Julia<sup>1</sup>, Wetzke Martin<sup>1</sup>, Müller Carsten<sup>1</sup>, Dittrich Anna-Maria<sup>1,3</sup>, Happle Christine<sup>1,3</sup>, Rudolf Isa<sup>1</sup>, Sukdolak Cinja<sup>1</sup>, Dopfer Christian<sup>1</sup>, Beck Christiane<sup>2</sup>, Schwerk Nicolaus<sup>1,3</sup>

**Institute** 1 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Abteilung für Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland; 2 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Deutschland; 3 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), BREATH (Biomedical Research in End-stage and obstructive Lung Disease Hannover), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761575

**Hintergrund** Für die Bergung von aspirierten Fremdkörpern (FKb) wird einheitlich die starre Bronchoskopie (SB) als Verfahren der Wahl empfohlen. Argumente dafür sind ein besseres Instrumentarium und die effizientere Sicherstellung der Atemwege im Vergleich zur flexiblen Bronchoskopie (FB). Aufgrund des technischen Fortschrittes wird die FB zunehmend für interventionelle

Verfahren genutzt, auch zur FKb. Es liegen unzureichende Daten vor, welche die Durchführbarkeit und Sicherheit der FB bei der FKb untersucht- und mit der SB verglichen haben. In dieser retrospektiven Studie haben wir FKb in unserem Zentrum mittels FB und SB untersucht und hinsichtlich Durchführbarkeit und Sicherheit miteinander verglichen.

**Fallbericht** Retrospektive Analyse aller dokumentierter FKb von 01/2014-02/2022. Neben der Erfassung demographischer Daten sowie der Art der aspirierten FK wurde die SB mit der FB hinsichtlich der Interventionsdauer und des Auftretens von Komplikationen miteinander verglichen.

**Ergebnisse** Zwischen 01/2014 und 02/2022 wurden 169 Kinder mit Verdacht auf eine FK-Aspiration in unserem Zentrum bronchoskopiert. Bei 71 Patienten konnte ein FK nachgewiesen und entfernt werden, hiervon 22 mittels SB und 38 mittels FB. In 11 Fällen wurde eine Kombination aus FB und SB gewählt. Das Durchschnittsalter in der Gruppe der FB lag bei 2,4 Jahren (IQR 1,3-2,3) und in der Gruppe der SB bei 2,3 Jahren (IQR 1,5-2,6). Nüsse waren in beiden Gruppen die am häufigsten aspirierten FK (47% FB vs. 68% SB), gefolgt von Plastikteilen und Obst/Gemüse. Im Vergleich zur SB war die Interventionsdauer mit der FB signifikant kürzer (27 vs. 65 Minuten,  $p < 0,0001$ ) und es traten weniger Komplikationen auf (39% vs. 82%). Die häufigsten Komplikationen bei der FB bzw. SB waren Bronchospasmus (26% vs. 86%), Hypoxämie (13% vs. 23%), Blutungen (3% vs. 9%) und postinterventionelle Beatmungspflichtigkeit (5% vs. 9%). Alle FK konnten geborgen werden, es traten keine Todesfälle auf.

**Schlussfolgerung** Unsere Daten zeigen eine höhere Komplikationsrate sowie längere Interventionsdauer bei der FKb mittels SB im Vergleich zur FB. Mögliche Gründe sind abnehmende Erfahrungen und Fertigkeiten bei der SB sowie der technische Fortschritt der FB. Das Argument, eine SB sei bei der FKb sicherer und schneller lässt sich nicht bestätigen. Die FB scheint ein sicheres Verfahren zur FKb darzustellen. Trotzdem muss weiterhin immer auch die Möglichkeit einer SB bei der FKb gewährleistet sein.

**Interessenskonflikte** keine

## O11 Langzeitfolgen bei Kindern nach protrahierter bakterieller Bronchitis im Kleinkindalter

**Autoren** Schlegte Anne<sup>1</sup>, Brückner Karen<sup>1</sup>, Hermann Jan<sup>1</sup>, Maier Christoph<sup>1</sup>, Brinkmann Folke<sup>2</sup>, Koerner-Rettberg Cordula<sup>3</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Bochum, Deutschland; 2 Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Pädiatrische Pneumologie, Lübeck, Deutschland; 3 Marien Hospital Wesel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Wesel, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761576

**Hintergrund** Die protrahierte bakterielle Bronchitis (PBB) ist die häufigste Ursache für chronisch produktiven Husten v.a. bei Kleinkindern. Es gibt nur wenige Daten zu Langzeitfolgen.

**Ziel** Analyse von Langzeitfolgen von PBB im Schulalter und die Ermittlung von Risikofaktoren für primäre PBB und deren Spätfolgen.

**Methode** 63 Schulkinder (12,4 Jahre, 48% weiblich) von ursprünglich 200 Kleinkindern mit gesicherter PBB (3,2 Jahre) wurden 8,5 Jahre (5,4-14,6) später in einer Nachuntersuchung zu früheren und aktuellen Beschwerden und ausgewählten Risikofaktoren befragt und mittels Lungenfunktionsdiagnostik (Bodyplethysmographie, Multiple Breath Washout, fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) untersucht (Post-PBB-Kinder). 320 zusätzlich befragte Kinder dienten als lungengesunde Kontrollgruppe in der Analyse des Fragebogens. Die Ergebnisse der Lungenfunktion wurden mit den Daten der Global Lung Initiative von 2012 verglichen.

**Ergebnisse** Die retrospektive Datenanalyse der Kleinkinder mit PBB wies eine hohe Prävalenz von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden im Vorschulalter (86%), von Nikotinbelastung (45%) und Frühgeburtlichkeit (25%) auf. Bei der Nachuntersuchung war chronischer produktiver Husten bei 17,5% der Post-PBB-Kinder im Vergleich zu 9% der Kontrollpersonen vorhanden ( $P = 0,05$ ) und



es wurde eine hohe Prävalenz für Asthma ( $P < 0,001$ ) und atopische Erkrankungen ( $P < 0,001$ ) festgestellt. Die Post-PBB-Kinder hatten im Vergleich zu internationalen Vergleichsgruppen signifikant häufiger eine pathologische Spirometrie (24,2 %,  $p = 0,002$ ). Die Lungenfunktion bei Schulkindern mit und ohne chronisch produktiven Husten unterschied sich nicht. Risikofaktoren für chronisch produktiven Husten im Schulalter waren wiederholte PBB-Episoden ( $P = 0,007$ ), eine Lungenentzündung in der Vorgeschichte ( $P = 0,013$ ) und Nikotin-Exposition in jungen Jahren.

**Schlussfolgerung** Diese Studie bestätigt, dass ein signifikanter Anteil der Kinder mit PBB langfristige bronchopulmonale Folgeerscheinungen, auch messbar an einer pathologischen Lungenfunktion entwickelt. Wir konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen PBB und späterem Asthma besteht. Die retrospektive Analyse der Kleinkinder zeigte, dass neben der Nikotinbelastung Frühgeburtlichkeit ein Risikofaktor für PBB ist. Um bronchopulmonale Spätfolgen zu vermeiden, sollte eine kontinuierliche Nachbetreuung dieser Kinder obligat werden.

**Interessenskonflikte** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

## 012 Befunde und Therapieänderung nach Bronchoskopie bei Kindern im Vorschulalter mit chronischen und rezidivierenden Bronchitide

**Autoren** Trischler Joris, Ruff Julius, Dreßler Melanie, Eickmeier Olaf, Blümchen Katharina, Schulze Johannes, Zielen Stefan

**Institut** Goethe-Universität, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Frankfurt, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761577

**Hintergrund** Kinder im Vorschulalter mit chronischen oder rezidivierenden Bronchitiden werden bei therapieresistentem Verlauf ihrer Erkrankung oft zu diagnostischen Zwecken bronchoskopiert. Ziel ist der Ausschluss unbekannter Pathologien wie anatomische Anomalien, der Nachweis von Bakterien und Viren in der bronchoalveolären Lavage (BAL) oder ein gastroösophagealer Reflux (GÖR). Ziel der retrospektiven Arbeit war eine Analyse der Befunde von Bronchoskopien und möglicher Therapieänderungen.

**Methoden** In einer retrospektiven Analyse wurden die elektronischen Krankenakten von 220 Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren zwischen 2010 und 2019 analysiert, die aufgrund von chronischen oder rezidivierenden Bronchitiden bronchoskopiert und weiterer Diagnostik unterzogen wurden.

**Ergebnisse** Eine Sensibilisierung gegenüber einem Allergen (Prick oder RAST) wurde bei 52 Kindern (24 %) nachgewiesen. Bei insgesamt 123 Kindern (56 %) wurde ein Keim mittels Kultur in der BAL gefunden, von diesen erhielten 70 (57 %) hinterher eine antibiotische Therapie. Auch von den Kindern ohne Keimnachweis wurden 35 (36 %) antibiologisch behandelt. Hierbei ist zu beachten, dass eine Neutrophilie ( $> 20\%$ ) in der BAL-Differentialzytologie bei 48 % der Kinder mit Antibiose mit Keimnachweis und 19 % der Kinder ohne Antibiose mit Keimnachweis gezeigt werden konnte.

Ein GÖR-Nachweis (definiert als positive pH-Metrie oder grenzwertige pH-Metrie plus makro- oder mikroskopische Ösophagitis) gelang bei insgesamt 71 Kindern (32 %). Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wurden bei 138 Kindern (63 %) verschrieben. Dabei haben von den 55 Kindern mit positiver pH-Metrie 98 % ( $n = 54$ ), von den 19 Kindern mit grenzwertiger pH-Metrie 68 % ( $n = 13$ ) und von den 50 Kindern mit negativer pH-Metrie 44 % ( $n = 22$ ) PPI verschrieben bekommen.

**Schlussfolgerung** In einem hohen Anteil der Bronchoskopien konnte ein zusätzlicher Befund erhoben werden, der einen therapeutischen Nutzen bringen kann. Insbesondere konnten in 56 % der BAL ein mikrobiologischer Keimnachweis geführt werden. Die Therapiekonsequenz ist nur teilweise stringent mit den Befunden.

## 013 Clinical impact of pandemic related changes on the epidemiology of respiratory tract infections

**Autoren** Maison Nicole<sup>1, 2, 3</sup>, Rinderknecht Sophia<sup>1, 2</sup>, Kolberg Laura<sup>4</sup>, Omony Jimmy<sup>3</sup>, Meyer-Bühn Melanie<sup>4</sup>, von Mutius Erika<sup>1, 2, 3</sup>, Hübner Johannes<sup>4, 5</sup>, von Both Ulrich<sup>4, 5</sup>

**Institute** 1 Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Department for Asthma and Allergy, Munich, Deutschland; 2 German Center for Lung Research (DZL), Munich, Deutschland; 3 Helmholtz Zentrum, Institute for Asthma and Allergy Prevention, Munich, Deutschland; 4 Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Department of Infectious Diseases, Munich, Deutschland; 5 German Center for Infection Research (DZIF), Munich, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761578

**Introduction** Following lockdown periods and restricting public health measures, an increase of respiratory infections was observed worldwide. Consequently, several reports highlighted an increased burden on children's hospitals compromising medical care of acutely and chronically ill children. This study aimed to characterize changes in the epidemiological pattern of circulating viral infections.

**Methods** We assessed the number of patients with respiratory infections and the annual distribution of virus detections between 2019 and 2022 based on 4809 clinical samples of 4131 patients in a German pediatric tertiary care center. We then investigated the impact of lockdown periods on spectra of circulating viruses, pattern of coinfections, age and seasonality of these infections in children.

**Results** A fourfold increase in the total number of respiratory virus detections was observed in 2022 vs 2019 with a doubling comparing 2021 to 2022. In contrast to previous years, constant high rates of Rhinovirus infections with no typical seasonal pattern were observed all over 2022 while other viruses showed fewer changes in terms of seasonality. SARS-CoV-2, parainfluenza- and human metapneumovirus detections increased significantly in 2022 (2019 vs 2022  $p < 0,01$ ). Coinfections with multiple viruses occurred significantly more often since 2021 as compared to prepandemic years, especially in very young children (2019 vs 2022  $p < 0,01$ ).

**Conclusion** Compared to pre-pandemic years, we demonstrate a dramatic increase in pediatric respiratory tract infections with an incrementing spectrum of viruses and an outstanding gain in Rhinovirus infections leading to a high rate of hospital admissions, particularly in conjunction with other viruses. This is acutely causing a shortage of medical care and increases the risk of chronic respiratory diseases such as asthma, thus leading to a long-lasting burden on the health system.

**Interessenskonflikte** Nicole Maison, Ulrich von Both, Johannes Huebner, Sophia Rinderknecht, Jimmy Omony, Laura Kolberg, Melanie Meyer-Buehn have no conflict of interest. Erika von Mutius received consulting fees and funding for the research project "Impact of COVID 19 pandemic on patients with asthma and wheeze" from OM Pharma S.A.

## 014 Häufung von schweren Pneumonien mit Empyem- eine Fallserie

**Autoren** Buss Marisa, Kremen Christoph, Korff Tobias, Leimenstoll Lena

**Institut** Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Hamburg, Deutschland  
DOI 10.1055/s-0043-1761579

**Hintergrund** Im 4. Quartal 2022 wurde in diversen europäischen Ländern über eine Häufung invasiver Streptokokken- Infektionen berichtet. Nach Daten des NRZ für Streptokokken sowie aus der Antibiotika- Resistenz- Surveillance zeigt sich nach einem Rückgang der Strep.-A-Nachweise unter den verstärkten Hygienebedingungen während der Corona Pandemie auch in Deutschland Ende 2022 ein ungewöhnlich starker Anstieg von Gruppe- A- Streptokokkeninfektionen(1; 2). In diesem Zusammenhang berichten wir über 8 Fälle schwerer



Pneumonien mit Empyembildung, die zwischen Oktober und Dezember 2022 in unserer Klinik behandelt wurden.

**Fallbericht** Wir berichten über eine Fallserie von 8 Patienten, die im Quartal 4/22 (10-12/2022) im Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift intensivmedizinisch mit schwerer Pneumonie mit Empyembildung betreut wurden. Bei 7 dieser Patienten handelt es sich um Kleinkinder im Alter von 1-3 Jahren, ein Patient war bereits 14 Jahre alt. In 5 der 8 Fälle konnten Erreger nachgewiesen werden, bei den übrigen Patienten gelang der Erregernachweis nicht. Bei drei der Patienten konnte *Strep. pyogenes* im Pleurapunktat nachgewiesen werden (bei zwei Patienten zudem Influenza), bei einem Patienten fand sich in der Multiplex-PCR des Pleurapunktates *Strep. pneumoniae* sowie Corona Viren und bei einem Patienten fand sich *Staph. epidermidis* in der Kultur des Pleurapunktates. Hierbei zeigten die Patienten mit Nachweis von A-Streptokokken höhere CRP-Level als die Patienten mit anderen nachgewiesenen Erregern. Alle Patienten zeigten im Krankheitsverlauf reaktive Blutbildveränderungen mit teils ausgeprägter Thrombozytose sowie (teils transfusionspflichtiger) Anämie. **Schlussfolgerung** Pleuraempyeme entstehen als Komplikation im Rahmen schwerer bakterieller Pneumonien. Häufige Erreger sind hierbei Streptokokken, Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *E.coli*. Ende 2022 zeigte sich eine ungewöhnliche Häufung schwerer bakterieller Pneumonien mit Empyemen in unserem Patientenkollektiv. Vor dem Hintergrund der sehr starken, durch RSV, Influenza und A-Streptokokken getriebenen Infektwelle, konnte auch bei drei unserer Patienten *Strep. pyogenes*, sowie bei zwei Patienten eine Influenza-Infektion nachgewiesen werden. Als mögliche Ursachen für den Anstieg der Infektionen ist eine verminderte Immunität nach den pandemiebedingten verstärkten Hygienebedingungen zu diskutieren.

Quellen

1. <https://www.rki.de>

2. <https://dmpi.de>

**Interessenskonflikte** keine

## O15 Recurring Allergic Brochopulmonary Aspergillosis in a School Child with Primary Ciliary Dyskinesia

Autoren Röhmel Jobst<sup>1</sup>, Hartfiel Sarah<sup>1</sup>, Urbantat Ruth M.<sup>1</sup>, Fuhlrott Bent<sup>1</sup>, Stahl Mirjam<sup>1,2,3</sup>, Lau Susanne<sup>1</sup>, Mall Marcus A.<sup>1,2,3</sup>

Institute 1 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Deutschland; 2 Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 3 German Center for Lung Research (DZL), associated partner site, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761580

**Background** Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a rare but severe complication of bronchial diseases with an impaired mucociliary clearance. Besides numerous publications in patients with cystic fibrosis and severe bronchial asthma, data of people with primary ciliary dyskinesia (PCD) and ABPA remain scarce, especially in children.

**Case Report** Here, we report about a school-aged patient with PCD (nNO: 20 nl/min; IF: absence of RSPH9; TEM: normal, gene: *RSPH4*; c.1453C>T homozygous) and atopy, who experienced two episodes of ABPA within the last 2 years. Both episodes were characterized by a decline of FEV<sub>1</sub> without acute signs of illness. The first episode started in 5/2021 with a decline of % predicted (pp)FEV<sub>1</sub> from 70% to 42% and an increase of total IgE (t-IgE) to 1793 kU/L (ULN 240 kU/L), the eosinophil blood count was 230/nl. A methylprednisolone pulse therapy (15mg/kg bodyweight and day), over three days, and oral itraconazol (200mg BID) was conducted. This therapy increased ppFEV<sub>1</sub> to 74% and decreases t-IgE to 1045 kU/L in 8/2021. The further course was stable (ppFEV<sub>1</sub> of 89% in 4/2022 and a decrease of t-IgE to 867 kU/L). In 10/2022 ppFEV<sub>1</sub> decreased again to 65% and the t-IgE increased to 3225 kU/L, the eosinophil blood count was 700/nl. Sputum cultures grew *Aspergillus*. A MRI revealed progressive bilateral mucus plugging with new areas of consolidation. A therapy with itraconazol (200mg BID) and oral prednisolone (1 mg/kg bodyweight/d) was

initiated but did not prove effective (ppFEV<sub>1</sub> dropped to 50% and t-IgE increased to 3747 kU/L). Three weeks later the patient was admitted to the hospital again and received methylprednisolone pulses over three days (dose: 15mg/kg bodyweight/d) and oral itraconazol was changed to oral voriconazole (200mg BID). There are no indoor plants or domestic animals in the family's flat. However, mould remediation in the building was done in 9/2022, which is an indicator of an increased exposure to *Aspergillus fumigatus*.

**Conclusion** ABPA occurs in children with PCD and should be considered, when FEV<sub>1</sub> declines and no other reasons can be found. Methylprednisolone pulses and antifungal treatment were efficient as acute treatment in this case. Nevertheless, to avoid future relapses of the ABPA, measures to prevent fungal exposure and prophylactic antifungal or anti-inflammatory treatment should be implemented for these patients.

**Conflict of Interest** Authors declare no COI with regards to this manuscript.

## O16 Platanenhusten – eine neue Differentialdiagnose zur Pollenallergie

Autoren Gierich Jens<sup>1</sup>, Elmer Andrea<sup>2</sup>, Kunze Alexa<sup>1</sup>

Institute 1 Helios Dr.Horst Schmidt Kliniken, Klinik für Kinder und Jugendliche, Wiesbaden, Deutschland; 2 MVZ Wiesbaden DKD, Fachbereich Pneumologie, Wiesbaden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1761581

**Hintergrund** Im Rahmen des Klimawandels kann es saisonal zu klinisch relevanten irritativen Reaktionen kommen, die von Pollenallergien abzugrenzen sind.

**Fallbericht** Am 11. Mai 2022 kam an einer Gesamtschule in WI-Biebrich zu einem Großeinsatz von Feuerwehr und Rettungsdiensten. Ca.40 Schüler klagten in den Klassenräumen bei geöffneten Fenstern über Atemnot, Husten, Reizungen der Augen und des Rachenraumes.

Verstärkt traten die Symptome nach dem Verlassen des Schulgebäudes im umbauten Schulhof auf, dieser war dicht bepflanzt mit Platanen. Zunächst wurde ein Reizgasunfall bzw.ein Gasaustritt in einem nahegelegenen Industriegebiet vermutet. Die Außentemperatur lag bei >29 C, es war sehr trocken und es gab lokale Windböen bis 50 km/h.

25 Kinder wurden in die Kinderklinik gebracht, 14 davon behandelt (13 w, 1 m). Symptomatik: Hyperventilation (8), Konjunktivale Rötung, Fremdkörpergefühl (2), Brennen im Hals (3), Reizhusten (4), Dyspnoe (3), Kopfschmerzen (4). Therapie: Rückatmung (6), Lorazepam 1mg (6), Salbutamol inhalativ (2). Die SaO<sub>2</sub>-Werte waren bei allen Kindern normal. Es konnte keine Fremdgaseinwirkung objektiviert werden. Wenige Wochen später kam es zu einem erneuten Großeinsatz an der gleichen Schule.

**Diskussion** Platanenallergien sind selten (Blütezeit: Mai); die Sensibilisierungsraten in der BRD: liegen bei <5%. Die hohe Anzahl zeitgleich Betroffener macht eine Platanen-Allergie als Ursache des Ereignisses u.E.unwahrscheinlich.

Wir postulieren eine irritative Wirkung durch Pflanzenstaub: An den Unterseiten von frisch ausgetriebenen Platanenblättern und deren Knospen finden sich sog. TRICHOME- („spiky hairs“). Im Frühsommer können diese als „airborne particles“ irritative Kontaktphänomene an Schleimhäuten sowie respiratorische Symptome auslösen- insbesondere unter bestimmten lokalen Witterungsbedingungen. Bekannt ist das Phänomen unter Baumpflegerinnen, die angehalten sind, z.B. Schnitmaßnahmen an Platanen nur in der laubfreien Jahreszeit auszuführen.

**Schlussfolgerung** Trichome an Platanenblättern und -knospen können saisonal konjunktivale, laryngeale sowie tracheo-bronchiale Reizungen hervorrufen. Diese müssen von saisonalen, pollenassoziierten Erkrankungen wie dem allergischen Asthma und der allergischen Rhinokonjunktivitis abgegrenzt werden. Mit zunehmenden Auswirkungen des Klimawandels ist mit einer steigenden Prävalenz des Phänomens „Platanenhusten“ zu rechnen.

**Interessenskonflikte** keine

## Author Index

- A**
- Abdulai Raolat M 110  
 Abitbul Revital 123  
 Ackermann Maximilian 124  
 Addante Annalisa 118, 130  
 Ahting Simone 119  
 Akinlade Bolanle 110  
 Alders Mariëlle 124  
 Alemdar Oguzhan 108  
 Amirav Israel 123  
 Ausner Evita 116
- B**
- Bacharier Leonard B. 110  
 Baden Winfried 110  
 Bader Peter 120, 132  
 Bahmer Thomas 129  
 Bakhtiar Shahrzad 122  
 Balázs Anita 113, 119  
 Ballmann Manfred 112, 117  
 Bardua Markus 118, 130  
 Barker Michael 124  
 Bartenstein Andreas 132  
 Bauer Vera 119  
 Bauman Grzegorz 132  
 Baumann Natalie 130  
 Beck Christiane 133  
 Becker Katharina 127  
 Becker Kolja 127  
 Becker Sabine 126  
 Becker Sebastian 127, 128  
 Beermann Christopher 109  
 Berger Steffen 132  
 Bertulis Julia 125  
 Biebach Luisa 132  
 Biedermann Shauni B. 109  
 Bieri Oliver 132  
 Blümchen Katharina 108, 111, 112, 129, 134  
 Böckel Thomas 113  
 Bogaard Harm J. 124  
 Bogyi Matthias 115  
 Bohnhorst Antonia 109  
 Böttcher Claudia 118  
 Boutin Sebastien 118, 130  
 Brinkmann Folke 114, 115, 121, 122, 126, 128, 130, 133  
 Brown Kevin K. 125  
 Brückner Karen 133  
 Buchholz Sonja 129  
 Büchner Pamela Millar 113  
 Bullo Marina 118  
 Busch Hauke 129  
 Buss Marisa 134
- C**
- Carlens Julia 133  
 Casaulta Carmen 118, 132  
 Ceballos Romina-Anna-Maria Fernandez 109  
 Celant Lucas 124  
 Cindric Sandra 123, 131  
 Corman Victor M. 113  
 Cunningham Steven 125  
 Curdy Marion 132
- D**
- Dang-Heine Chantip 113  
 DeBoer Emily M. 125  
 Dekany Gabriela M. 132  
 de Mir-Messa Ines 110  
 Demmert Martin 128  
 Deterding Robin 125  
 Dittrich Anna-Maria 117, 129, 133  
 Donath Helena 108, 111, 112, 122, 124, 129
- Dopfer Christian 116, 133  
 Doswald Isabelle 111  
 Dougherty Gerard W. 123  
 Drescher Marika 119  
 Dreßler Melanie 107, 109, 111, 112, 129, 134  
 Dücker Ruth Pia 107, 108, 109, 120, 121, 122  
 Duerr Julia 118, 119, 130  
 Düesberg Uta 116  
 Dugas Martin 123  
 Dumistracel Mihaela 125  
 Dworniczak Bernd 123
- E**
- Eber Ernst 119  
 Ehlers Johanna C. 109  
 Eichhorn Celine 107  
 Eickmeier Olaf 119, 134  
 Eils Roland 113  
 Ellemunter Helmut 119  
 Elmer Andrea 135  
 Emiralioglu Nagehan 131  
 Engelke Hanna 126  
 Erhardt Elvira 125  
 Extra Mareke 116
- F**
- Fajgelj Veronika Barbara 115  
 Falter Kira 124  
 Faust Lara 107  
 Fehrenbach Heinz 109  
 Fentker Kerstin 118, 130  
 Focchi Alessandro G. 110  
 Fischer Dagmar-Christiane 112  
 Fischer Ralf 112  
 Flaherty Kevin R. 125  
 Flück Christa 118  
 Franke Andre 121  
 Frankenberg Emily 107  
 Fuge Jan 116  
 Fuhlrott Bent 135
- G**
- Gagnon Remi 110  
 Gahlemann Martina 125  
 Gehring Stephan 114  
 Gerhardt Hannah 107  
 Gierich Jens 135  
 Gnago Paola JE 109  
 Goldmann Torsten 122  
 Göpel Wolfgang 121  
 Görges Alexandra R. 112  
 Gothe Florian 124, 129  
 Götzinger Florian 115  
 Gradzielski Michael 118, 130  
 Graeber Simon Y. 118, 119, 130  
 Graepler-Mainka Ute 119  
 Gräfe Daniel 131  
 Gräf Stephan 124  
 Grewendorf Simon 116  
 Griese Matthias 124, 125, 129, 131  
 Gronau Lucia 121, 122  
 Große-Onnebrink Jörg 132  
 Guilbert Theresa W. 110  
 Gürsoy Tugba Ramasli 131  
 Gutmann Desiree 113, 114
- H**
- Haag Rainer 118, 130  
 Hafkemeyer Sylvia 118  
 Hagedorn Wiebke 114  
 Hamelmann Eckard 108, 110  
 Hammermann Jutta 119  
 Hansen Gesine 117, 129
- Happle Christine 116, 129, 133  
 Hardin Megan 110  
 Hartfiel Sarah 135  
 Haug Clara 126  
 Hayer Lisette 128  
 Hebestreit Alexandra 119  
 Hecht Nofar Amitai 122  
 Hellmond Frank 116  
 Henn Constance 119, 123  
 Hentschel Julia 119  
 Hermann Jan 133  
 Herrlich Laura 113  
 Herting Egbert 121, 130  
 Herz Alexander 126, 127, 128  
 Hilbert Katja 114  
 Hildebrandt Julia 112  
 Hirsch Franz Wolfgang 131  
 Hölscher Alexandra 122  
 Hölscher Christoph 122  
 Horn Matthias 132  
 Houweling Arjan C. 124  
 Hübner Johannes 134  
 Hutter Martin 107, 108, 111, 112, 113, 114, 124, 129, 132  
 Huzhva Yehor 133
- I**
- Ilgun Aho 124  
 Issa Ulrike 119
- J**
- Jackson Daniel J. 110  
 Jacobsen Saviya 114  
 Jaeschke Robert 116  
 Jain Arun K. 112  
 Jakobs Nikolas 122  
 Jansen Samara M. 124  
 Jarisch Andrea 120, 132  
 Jarmola Ute 127, 128  
 Jerkic Pera Silvija 120, 132  
 Jonigk Danny 124  
 Jukic Filip 112  
 Junge Florian 116  
 Junge Sibylle 117
- K**
- Kainz Katharina 115  
 Kalbermatten Géraldine 118  
 Kalkbrenner Kathrin 108  
 Karsten Martin 113  
 Kasfiki Dimitra Hamm Le Clément 114  
 Katelaris Constance H. 110  
 Kayan Lale 108  
 Keil Oliver 133  
 Kemen Christoph 126, 134  
 Kentgens Anne-Christiane 111  
 Keute) Marius 114  
 Khokhar Faisal A. 110  
 Kieninger Elisabeth 118, 132  
 Kirchner Marieluise 118, 130  
 Klein Christoph 124  
 Klemann Christian 116  
 Klenner Hans 108  
 Klusmann Jan-Henning 127  
 Knoflach Katrin 124, 131  
 Knoll Rebecca L. 114  
 Koerner-Rettberg Cordula 133  
 Kolberg Laura 134  
 König Inke 121  
 Kontsendorn Julia 116  
 Kopp Matthias V. 114, 121, 129, 130  
 Korf Tobias 126, 134  
 Kortens Insa 118

- Kramme Evelyn 126  
Krenz Henrike 123  
Kriszeleit Lia 120  
Krüger Linn 118  
Kubisch Christian 124  
Künstele Noemi 111  
Künstner Axel 129  
Kunze Alexa 135  
Kuppe Aditi 118, 130  
Küster Peter 119
- L**  
Lacher Martin 122  
Landeis Anton 113, 114  
Langthaler Michael 115  
Latzin Philipp 111, 118, 124, 132  
Laubhahn Kristina 108  
Lau Margot 127  
Lauster Daniel 118, 130  
Lau Susanne 129, 135  
Lavié Moran 123  
Laws Elizabeth 110  
Lederer David J. 110  
Ledermüller Rosina 112  
Lehmann Christine 116  
Lehmann Irina 113  
Lehmkuhler Timon 113  
Leimenstoll Lena 134  
Lejeune Alice C. 129  
Lemke Johannes R. 124  
Leshchinskiy Vladislav 126  
Li Ning 110  
Lipek Tobias 123  
Löbermann Micha 112  
Loges Niki T. 123, 131  
Lorenz Michael 119  
Loss Beke 127  
Lücke Thomas 114  
Ludwig Christiane 119  
Lunding Lars 109
- M**  
Magdorf Klaus 124  
Maier Christoph 133  
Maison Nicole 134  
Mall Marcus A 119  
Mall Marcus A. 113, 118, 129, 130, 135  
Maloney Jennifer 110  
Mandelberg Avigdor 123  
Mangova Maria 123, 131  
Mannent Leda P. 110  
Martin Simon 124  
Martynov Illya 122, 123  
Marwitz Sebastian 122  
Maske Jakob 113  
Maspero Jorge F. 110  
Maurer Hannah Miriam 132  
McKinnon Craig 119  
Meoli Aniello 108, 111, 129  
Mertins Philipp 118, 130  
Meyer-Bühn Melanie 134  
Meyer Claudius U. 114  
Meyer Cornelia 116  
Michel Katarzyna 129  
Moos-Thiele Corinna 116  
Mossmann Franziska 116  
Mueller-Hermelink Maya 126  
Müller Carsten 133  
Müller-Urech Loretta 130  
Müller Volker 132  
Mummert Verena 131  
Mussafi Huda 123
- N**  
Nährlich Lutz 118  
Neder Celine 114
- Nissen Gyde 121, 130  
Nöthe-Menchen Tabea 123
- O**  
Oestreich Marc-Alexander 111  
Olbrich Heike 123  
Omony Jimmy 134  
Omran Heymut 123, 131, 132
- P**  
Patchev Alexandre 119  
Pennekamp Petra 123, 131  
Piehler Linus 118, 119, 130  
Poplawska Krystyna 119  
Postma Alex V. 124  
Prenzel Freerk 119, 122, 123, 131  
Pusterla Orso 132
- R**  
Rabe Klaus F. 129  
Rabenau Holger F. 113, 114  
Raidt Johanna 123, 131  
Ralsler Markus 113  
Ramsey Kathryn A. 111  
Rapp Christina K. 124, 131  
Rausch Tanja K. 121  
Regamey Nicolas 124  
Rettinger Eva 120, 132  
Reu-Hofer Simone 131  
Ricklefs Isabell 114, 128  
Rinderknecht Sophia 134  
Ringshausen Felix C. 118  
Robinson Lacey B. 110  
Röhmel Jobst 113, 118, 130, 135  
Rohrbach Alexander 119  
Röhrich Hanna 122  
Rolle Udo 127  
Rubil Tihomir 119  
Ruckes Christian 118  
Rudolf Isa 116, 133  
Rudolph Carsten 131  
Ruff Julius 134  
Rugo Evelyn 113  
Ruppel Renate 115, 116, 117
- S**  
Salem Yasmin 111  
Salvermoser Michael 108  
Sander Leif E. 113  
Sandmann Sarah 123  
Sartor Helena 128  
Sattler Franziska 108  
Sawitzki Birgit 113  
Schäfer Pia 116  
Schaller Sissy-Jasmin 111  
Schaub Bianca 108, 129  
Schaupp Laura 118, 130  
Scheuch Gerhard 114  
Schlegtendal Anne 133  
Schmidts Miriam 123  
Schmitt-Grohé Sabina 115, 116, 117  
Schorlemer Christina 108  
Schröder Julia 128  
Schubert Ralf 107, 108, 109, 120, 121, 122, 124, 132  
Schuchmann Pia 114  
Schulze Johannes 107, 108, 109, 111, 129, 134  
Schütz Katharina 117, 133  
Schwerk Nicolaus 125, 127, 133  
Sedlacek Ludwig 116  
Seidel Kathrin 119  
Sieverding Ludger 110  
Sobel Julia 115, 116, 117  
Sommerburg Olaf 119  
Spallek Richard 110  
Staab Doris 116
- Stahl Mirjam 113, 118, 119, 124, 129, 130, 135  
Stehling Florian 118, 119  
Steinberg Ruth 118  
Steindor Mathis 118  
Steinke Eva 119  
Stich-Böckel Heike 113  
Stichtenoth Guido 127, 128, 130  
Stowasser Susanne 125  
Strehlow Anna- Lena 119  
Streibel Carrmen 132  
Stricker Sebastian 113  
Sukdolak Cinja 133  
Sutharsan Sivagurunathan 117  
Szelenyi Alexandra 112
- T**  
Tawo Kelsey T. 110  
Tebbe Johannes 132  
Temmesfeld-Wollbrück Bettina 124  
Tenbrock Klaus 119, 126  
TerSteege Adrian 131  
Thee Stephanie 118, 130  
Theilen Till-Martin 127  
Theis Marius 124  
Tremel Christina 115, 116, 117  
Trischler Jordis 107, 108, 111, 112, 120, 124, 129, 134  
Tröltzsch Louise 129
- U**  
Ullmann Nicola 131  
Ume Emily R. 113, 114  
Urbantat Ruth M. 135  
Urner Kathrin 108  
Utzh Philipp 116
- V**  
van Spaendonck-Zwarts Karin Y. 124  
Verjans Eva 126  
Vitzthum Constanze 119  
Voigt Gesche 126  
Volk Alexander E. 124  
Völler Mirjam 118, 130  
Volz Johanna 122  
vom Hove Maïke 123, 131  
von Both Ulrich 134  
von Mutius Erika 129, 134
- W**  
Wachowiak Robin 122  
Wallmeier Julia 123  
Walter Kerstin 122  
Walther Sophie 120  
Wanka Philipp 114  
Warburton David 125  
Warnke Philipp 112  
Wasserer Andreas 115  
Weckmann Markus 109, 121, 122, 129, 130  
Wegmann Michael 109  
Weitzel Julia 117  
Welsner Matthias 117  
Wennigsen-Heipke Hanna 127  
Werner Claudius 123  
Wetzke Martin 133  
Willers Christoph C. 132  
Wimmers Andreas 108  
Wohlgemuth Kai 131  
Wöhling Heike 119  
Wölfler Joachim 115, 116, 117  
Wölke Sandra 112, 124  
Wollschläger Bettina 119  
Wolter Alexander 123  
Wylter Florian 111

## Y

Yammine Sophie 111  
Yoosefi Mehrak 129  
Young Lisa R. 125

## Z

Zacharasiewicz Angela 115  
Zapf Antonia 112  
Ziegahn Niklas 113, 119  
Ziehm Matthias 118, 130

Zielen Stefan 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114,  
120, 121, 122, 124, 129, 132, 134  
Züfle-Lemke Nadja 112