Kongress-Reisestipendium der GPP: NACFC Kongress 2023 in Phoenix, USA

Anita Balázs und Laura Schaupp, beide Postdocs an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. Anita Balázs

Dr. Laura Schaupp

Vorwort

2023 war ein großartiges Jahr für die Mukoviszidose-Patienten und ihre Betreuer. Die Einführung hochwirksamer CFTR-Modulator-Therapien bringt einen entscheidenden klinischen Fortschritt für ~90 % der Menschen mit Mukoviszidose, die für eine Behandlung geeignet sind. Noch vor drei Jahrzehnten wurde ein Mukoviszidose Patient im Durchschnitt lediglich 30 Jahre alt. Heutzutage wird die Lebenserwartung von Menschen mit Mukoviszidose, die zwischen 2018 und 2022 geboren wurden, auf 56 Jahre geschätzt. Ein unglaublicher therapeutischer Erfolg!

Durch den immensen medizinischen Fortschritt ergeben sich neue Herausforderungen, insbesondere für diejenigen Patienten für die noch keine krankheitsmodifizierenden Behandlungen ihrer Mutation zugelassen sind oder die aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung nicht von einer Modulator Therapie profitieren können. Darüber hinaus müssen bei dieser wachsenden Population erwachsener Mukoviszidose-Patienten nun auch die Krankheiten und Komplikationen des Alterns in die klinische Versorgung mit einbezogen werden. Der Kongress der ‚North American Cystic Fibrosis Society' (NACFC) bietet hierfür eine einzigartige Plattform auf der spannende neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, der translationalen und der klinischen Forschung ausgetauscht werden können.

Über den Kongress

Der NACFC Kongress fand dieses Jahr vom 02. – 04.11.23 in Phoenix, Arizona, USA statt. Es ist ein jährlich stattfindender Kongress, der einem großen internationalen Publikum an Experten auf dem Gebiet der Mukoviszidose-Behandlung/Forschung ein vielfältiges Kooperations- und Bildungsforum bietet. Hier kommen Ärzt:innen, Pflegekräfte und Wissenschaftler:innen aus der Akademie und der Pharmaindustrie zusammen, um sich über den aktuellen Stand der Mukoviszidose-Forschung auszutauschen. Es wird auch intensiv über neue Therapiestrategien diskutiert mit dem gemeinsamen Ziel die Lebensqualität von Menschen mit Mukoviszidose weiterhin zu verbessern und der Heilung dieser seltenen genetischen Erkrankung jeden Tag etwas näher zu kommen.

Durch das Reisestipendium der GPP war es uns möglich an dieser für uns sehr spannenden Konferenz teilzunehmen und durch die Vorstellung unseren Forschungsdaten (Posterpräsentation) einen aktiven Beitrag zum gemeinsamen wissenschaftlichen Austausch zu leisten.

Mithilfe der mobilen NACFC App konnte man sich bereits vor Beginn der Konferenz durch das gesamte Programm navigieren und sich somit einen guten Überblick verschaffen. Hier wurde glücklicherweise

die Suche durch Filter wie bspw. nach Tag, Referent:in oder Vortragstitel, erleichtert. Das NACFC Programm war auch hinsichtlich der Art der Veranstaltung vielfältig: es wurden bspw. Workshops, Symposien, (Rapid-Fire) Postervorträge und Plenarveranstaltungen angeboten. So hatten wir uns doch relativ schnell einen eigenen und auch ziemlich gefüllten Stundenplan (ganz genau, wie man das noch von Schulzeiten kennt!) zusammengestellt. Ebenfalls war in der App eine Gebäudeplan des Phoenix Convention Center, in welchem die NACFC dieses Jahr stattfand, hinterlegt, was zur Orientierung extrem hilfreich war, denn teilweise musste zwischen den einzelnen Veranstaltungen doch einige Strecke zu Fuß zurückgelegt werden.

Kongress-Highlights

Tag 1 startete für uns nach einer unkomplizierten Registrierung mit dem ersten 2-stündigem Workshop, in welchem fünf Referent:innen ihre Daten zu dem Thema ‘Epidemology & Detection of Infection‘ vorstellten. Hier wurde zum einen auf den Infektionsstatus von Menschen mit CF, die unter CFTR Modulator Therapie stehen, eingegangen und zum zweiten alternative Methoden zum Nachweis von Infektionen bzw. die Identifikation von potentiellen Biomarker für Atemwegsinfektionen diskutiert. Interessanterweise führte die Modulator Therapie bei Menschen mit CF generell zu einem verbesserten Atemwegsmikrobiom, was sich bspw. in einem verminderten Vorkommen von *Pseudomonas aeruginosa*, ein CF-charakteristischer pathogener Erreger, widerspiegelt. Allerdings konnte parallel ein vermehrtes Auftreten von *Staphylococcus aureus*, ebenfalls ein pathogener Keim, festgestellt werden. Trotz der positiven Effekte der Modulator Therapie ist dennoch die Erforschung und Entwicklung von effektiven antiinfektiven Strategien weiterhin äußerst wichtig, vor allem für Menschen mit CF mit antibiotika-resistenten Atemwegskeimen. Des Weiteren wurden alternative Methoden zum Nachweis von Infektionen vorgestellt, da die Modulator Therapie bei Menschen mit CF zu einer immer geringeren Produktion von Sputum führt, worauf zuvor sämtliche Analysen zum Infektionsstatuts beruht haben. Als Beispiele wurden hier Rachen-/Nasenabstriche, *Pseudomonas aeruginosa*-spefizische Antikörpertests und die Detektionen von mikrobiellen Metaboliten in Atemwegkondensat durch Massenspektrometrie vorgestellt. Nach einer kurzen Kaffeepause ging es zu den ersten ‘Rapid-Fire Poster talks‘, die parallel jedoch in verschiedenen Bereichen in der eindrucksvollen und riesigen Poster Hall in stattfanden. Wir haben uns für die Thematik ‘Inflammation & Anti-inflammatory Therapies‘ entschieden, in denen acht Abstracts zuvor ausgewählt wurden, die sich mit Inflammation und CF Pathologie-relevanten therapeutischen Ansätzen beschäftigt haben. Hier hatten die Vortragenden nacheinander die Möglichkeit in fünf Minuten ihr Poster und die Quintessenz ihrer Daten vorzustellen und somit die Neugierde der Zuhörer für die offizielle Postersession, welche am nächsten Tag stattfand, zu gewinnen.

Abbildung 1: Übersicht über die NACFC Exhibit & Poster hall im Phoenix Convention Center.

Nach diesem intensiven Vormittag und um die errungenen Eindrücke zu verdauen, hatten wir uns eine ausgiebige Mittagspause verdient. Die Verpflegung während der NACFC war reichlich, denn neben dem Frühstücksbuffet, gab es auch ein Food Court, wo wir jeden Mittag zwischen einem mexikanischen, asiatischen, italienischen oder amerikanischen Gericht frei wählen konnten, inklusive Getränke.

Anschließend nahmen wir an dem Symposium 'HEMT (highly efficient modulator therapy) Effects on the Hallmarks of CF Airway Disease: Why do They Work or Not?' teil. Hier wurden vier internationale Clinician Scientists eingeladen, um die neusten Daten zu den Effekten der Modulator Therapie auf i) die Wiederherstellung der CFTR-Funktion im Epithelgewebe, ii) die Obstruktion der Atemwege durch Mukus und die mukoziliäre Clearance, iii) die Inflammation und das Immunsystem und iv) auf den Infektionsstatus und dem Atemwegsmikrobiom, zusammenfassend darzustellen. Die Einführung der hochwirksamen CFTR Modulator Therapie war bahnbrechend in der Behandlung von Menschen mit CF. Die Lungenfunktion verbesserte sich schlagartig, der Atemwegschleim/Mukus wurde weniger zäh, sodass die Obstruktion der Atemwege abnahm, die Entzündung in der Lunge ging zurück und das dysbiotische Atemwegsmikrobiom veränderte sich hin zu einer Zusammensetzung, welches einem gesunden Atemwegsmikrobiom ähnelt. Trotz dieser enormen Verbesserungen, sind auch nach 12-monatiger Therapie bestimmte Parameter, wie bspw. die Inflammation und die Zusammensetzung des Mikrobioms nicht auf dem Niveau von gesunden Menschen, was deutlich zeigt, dass weiterhin die Erforschung nach neuen und effektiven antiinflammatorischen/antiinfektiven Therapien notwendig ist.

Abbildung 2: Angebot an mehreren Gruppenspielen in der Poster hall stärkte den Teamgeist und war eine gern genutzte Auszeit.

Dann ging es zur Plenarveranstaltung 'Genetic Therapies for All: Harnessing Cross-Disease Knowledge in Cystic Fibrosis'. Hier wurde Prof. Dr. Alexis Thompson vom Children's Hospital of Philadelphia, in welchem sie die Hämatologie-Abteilung leitet, eingeladen, um darüber zu berichten wie sie und ihr Team die Gentherapie für die Erkrankung Sichelzellanämie und andere genetische Blutkrankheiten etabliert haben, welche Herausforderungen damit verbunden waren, aber auch welche Strategien letztes Endes zum Erfolg geführt haben. Darauf aufbauend erklärte Prof. Dr. Paul B. McCray, Pulmologe in der Pädiatrischen Klinik an der Universität von Iowa, die herausfordernden Aspekte der Entwicklung der Gentherapie für CF, wie man es schafft diese zu überwinden und stellte uns abschließend den aktuellen Stand zur Entwicklung der Gentherapie für CF vor.

Nach diesem doch sehr langen, aber überaus spannenden Tag haben wir uns umso mehr auf die 'Welcome reception' gefreut. Es erwartete uns ein großes Essensbuffet, an dem man sich nach Lust und Laune bedienen konnte. Für das Entertainment in Form einer Blaskapelle und verschiedenen Gruppenspiele war gesorgt, sodass man geselliger Runde den Tag Revue passieren lassen konnte. Anschließend haben wir den 1. Tag dann gemütlich in der Bar unseres Hotels genau gegenüber des Convention Centers ausklingen lassen.

Tag 2 startete für uns mit einer neuen Runde 'Rapid-Fire Talks' zum Thema 'Biomarkers: Accelerating Inflammation & Infection Detection' in der Poster hall. Auch hier hatten wieder nacheinander acht Vortragende die Möglichkeit in nur fünf Minuten ihr Poster vorzustellen und die Neugierde der Zuhörer für die offizielle Postersession zu wecken. Sputum war bisher die am häufigsten genutzte Probenart, um robust den Infektionsstatus und die Entzündungslevel in den Atemwegen von Menschen mit CF zu überwachen. Durch die Einführung von HEMT wird allerdings eine stark verminderte Expektoration

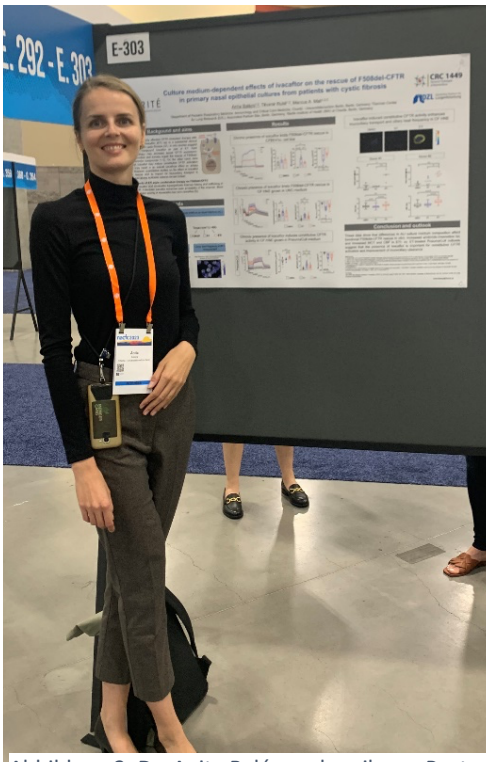

Abbildung 3: Dr. Anita Balázs neben ihrem Poster mit ihrer Arbeit zu „ Culture medium-dependent effects of ivacaftor on the rescue of F508del-CFTR in primary nasal epithelial cultures from patients with cystic fibrosis“.

von Sputum beobachtet. Daher war diese Session thematisch für uns interessant, da neue Biomarker zum Nachweis von Infektionen und zur Quantifizierung der Entzündungslevel in der Lunge, sowie alternative Bioproben, vorgestellt wurden. Bspw. wurde hier die auf Massenspektrometrie-beruhende Analyse von Atemkondensat oder die Deketion von mikrobieller zell-freier DNA in Plasmaproben vorgestellt.

Anschließend fand die offizielle Postersession in der Poster hall statt. Wir als Posterpräsentierende haben neben unseren Poster Position bezogen und konnten uns mit vielen vorbeikommenden und interessierten Konferenzteilnehmer:innen zu unseren Daten austauschen. Nach intensiven Gesprächen und Kennenlernen haben wir während einer kurzen Kaffeepause durchatmen können bevor es in die 2. Plenarveranstaltung ‘Micro-Management: The Changing Face of Infections in CF‘ ging. Hier referierten Dr. Nathalie E. West von der Johns Hopkins Universität und Prof. Dr. Lucas R. Hoffman vom Seattle Children’s Hospital über den aktuellen Infektionsstatus von Menschen mit CF in der Ära von HEMT, Strategien zum weitern Monitoring von Lungeninfektionen und gaben auch Einblicke in ihre eigenen, eindrucksvollen Arbeiten zur Behandlung von pulmonalen Exazerbationen.

Zusätzlich wurden wir in das Leben von Annette Perry, einer erwachsenen Frau mit CF, mitgenommen. Das war für uns sehr berührend und veranschaulichte wie stark die CF Community der NACF foundation in die CF Forschung mitintegriert ist.

Darauf folgte für uns die für diesen Tag letzte Veranstaltung: das Symposium mit der Thematik ‘What in the Omics?‘. Hier stellten vier Wissenschaftler:innen die Wichtigkeit der Generierung und Analyse von ‚omics‘ Datensätze für die CF Forschung zusammenfassend dar. ‘Omics‘ umfasst dabei verschiedene Ansätze, wie bspw. transcriptomics (Genexpression), proteomics (Proteine) und metabolomics (Metabolite), die im Weiteren einer komplexen bioinformatischen Analyse unterliegen. Eine solch integrative Datenanalyse ermöglicht es jedoch die pathophysiologischen Mechanismen von CF genauer zu verstehen und somit in Zukunft die Entwicklung von effektiven Therapiestrategien für Menschen mit CF voranzubringen.

Tag 3 und damit der letzte Konferenztag begann für uns mit einem workshop über „airway ionsfluids, and mucus transport“.

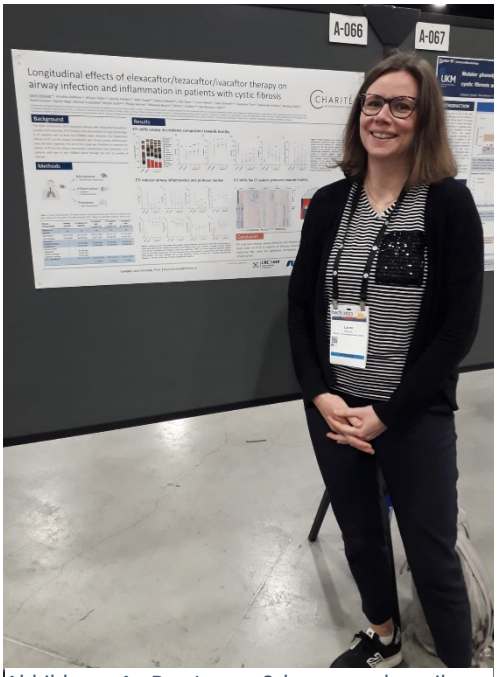

Abbildung 4: Dr. Laura Schaupp neben ihrem Poster mit ihrer Arbeit „Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacator therapy on airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis“.

Ziel des workshops war es, das real-world klinische Ansprechen von Patienten, auf die Behandlung mit HEMT zu erhalten, insbesondere im Hinblick auf Entzündungen der Atemwege, Infektionen und viskoelastische Eigenschaften des Schleims. Hierzu wurden Ergebnisse aus mehreren multizentrischen Studien vorgestellt, darunter Langzeitstudien in der RECOVER-Kohorte (Irland) und der MODULATE-CF-Kohorte (Deutschland). Die Studien belegen deutlich, dass die HEMT die klinischen Parameter signifikant verbessert, jedoch nicht das gesunde Niveau erreichen und weiterhin Abnormitäten verbleiben. Somit ist davon auszugehen, dass selbst in der Ära der HEMT noch wirksamere Therapien benötigt werden, die auf Entzündungen und abnorme Schleimeigenschaften abzielen. Darüber hinaus zeigte eine interessante Studie aus dem Labor von John Engelhardt an der Universität von Iowa, dass die Verabreichung von CFTR mRNA mit Hilfe von Lipid-Nanopartikeln in einem CF-Frettchenmodell erfolgreich war und einen neuen und vielversprechenden therapeutischen Ansatz zur Behandlung der Krankheitsursache darstellt.

In der letzten Plenarsitzung wurde die psychische Gesundheit in der Ära der HEMT erörtert, die für die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden von Mukoviszidose-Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Internationale Leitlinien für das Screening und die Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie die neusten Fortschritte in der Forschung zur psychischen Gesundheit von CF-Patienten wurden diskutiert. Schließlich wurde auch die Bedeutung der psychischen Gesundheit von Mukoviszidose-Pflegeteams thematisiert und wie dies mit der Aufrechterhaltung einer qualitativ hochwertigen Pflege für Patienten und deren Familien zusammenhängt.

Letztlich hatten wir die Gelegenheit, mit den Konferenzteilnehmern bei der Abschlussveranstaltung in einer lockeren Atmosphäre zusammenzukommen. Die Veranstaltung fand in einer angesagten Location statt, in der wir die Gastfreundschaft von Arizona mit köstlichem Essen und Getränken, sowie einem großartigem dance-off erleben konnten.

Schlussbemerkungen

Mit fast 4.500 Teilnehmern auf der NACFC-Tagung in Phoenix herrschte auf der Konferenz eine große Energie und ein starkes Gemeinschaftsgefühl. Die aktive Beteiligung der Patienten an diesem Treffen war sehr prägend. Es war eine direkte Erinnerung für uns Forscher:innen, dass unsere Arbeit wichtig ist, um den wissenschaftlichen Fortschritt voranzutreiben und die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Zudem bot sich eine ausgezeichnete Gelegenheit, mit führenden Experten auf dem Gebiet zu vernetzen, ihre neuesten Arbeiten kennenzulernen, die für unsere Forschung relevant sind, sowie weitere Ideen zu entwickeln. Wir bedanken uns herzlichst bei der GPP für das Reisestipendium, was uns die Teilnahme an dieser eindrucksvollen Konferenz ermöglicht hat.