

ÖAZ Supplementum | Entgeltliche Sonderpublikation | September 2023

S

Supplementum

ZUR BEDEUTUNG DER
MIKROBIELLEN EPIDEMIOLOGIE
DER ATEMWEGE BEI DER

ZYSTISCHEN FIBROSE

Österreichische
Ärztezeitung



ZUR BEDEUTUNG DER

Mikrobiellen Epidemiologie der Atemwege bei der zystischen Fibrose

Die Zystische Fibrose (CF, auch Mukoviszidose) gilt als eine fortschreitende obstruktive Lungenerkrankung und ist mit dem Auftreten verschiedener Erreger assoziiert, deren Abundanz und Zusammensetzung zum einen den Krankheitsprogress spiegelt, zum anderen den Erfolg neuartiger CFTR-Modulatoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen. Ein Überblick über die wichtigsten Infektionskeime, die klinische Wirkung der neuen hochwirksamen Modulator-Therapien (HEMT) und deren Einfluss auf das Mikrobiom der Patient:innen sind das Thema dieses Artikels.

CF ist die häufigste, tödliche genetische Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung und betrifft weltweit geschätzte 100.000 Menschen.¹⁰ Dabei führt die funktionelle Störung des Cystic Fibrosis Transmembranleitfähigkeitsregulators (CFTR), eines Chloridkanals, zu einem veränderten Natrium- und Bikarbonattransport über Epitheloberflächen und in der Folge durch die Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance zur Bildung eines zähen Schleims in der Lunge. Dieser macht das Organ für chronische bakterielle Infektionen und somit für die Entwicklung einer fortschreitenden und irreversiblen Atemwegserkrankung besonders empfänglich.¹ Die betroffenen Personen können dann zwischen Phasen einer relativen klinischen Stabilität wiederkehrende Zyklen ansteigender respiratorischer Symptome gekoppelt mit einer Reduktion der Lungenfunktion zeigen, die als pulmonale Exazerbationen bezeichnet werden.¹¹ Bei ca. einem Viertel dieser Personen kann trotz aggressiver antimikrobieller Therapie die ursprüngliche Lungenfunktion nach solchen Episoden nicht wiederhergestellt werden.¹² Die Entwicklung der sogenannten hochwirksamen Modulator-Therapie (HEMT) hat zwar strukturelle Schäden der Lunge und persistierende Infektionen nicht beseitigen können, aber dennoch sowohl die Atmung als auch das allgemeine Wohlbefinden der Patient:innen dramatisch

verbessert.¹³ Die sich entwickelnde Landschaft der CF-Atemwegsinfektionen insbesondere in der Ära der HEMT ist der Fokus der vorliegenden Arbeit, während sich andere Übersichtsarbeiten mit nichttuberkulösen Mykobakterien, Pilzen und Virusinfektionen beschäftigen, auf welche der Leser bei Interesse hiermit verwiesen sei.

Die traditionelle Landschaft der Atemwegsinfekte bei CF

Das mikrobielle Wachstum in den von CF betroffenen Atemwegen ist ein dynamischer Prozess, während dessen die eingeatmeten Mikroorganismen in die unteren Bereiche einwandern und sich dort in Konkurrenz mit der ansässigen Mikroflora an die Gegebenheiten anpassen und damit eine chronische Infektion etablieren können.¹⁴ Als Folge davon werden persistierende Entzündungsprozesse getriggert, die wiederum einen strukturellen Lungenschaden, eine Atemwegsobstruktion, strukturelle Umbauprozesse und damit eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion bedingen. Die mikrobielle Besiedlung der Atemwege, die sich mit dem Alter und dem Krankheitsstadium der Betroffenen ändert, umfasst *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* im Säuglings- und Kleinkindalter, sowie später Pseu-

domonas aeruginosa und den Burkholderia cepacia-Komplex, deren Auftreten mit einem Fortschreiten und einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert werden.^{1,2} Neue Erkenntnisse zur Identität dieser Keime sowie zur Dynamik der mikrobiellen Gemeinschaften sollen im Folgenden beleuchtet und diskutiert werden.

Staphylococcus aureus

Sehr häufig ist der erste Erreger, der die Atemwege bei Menschen mit CF besiedelt, das Gram-positive Bakterium *S. aureus*, das seine höchste Prävalenz bereits in der frühen Kindheit und der Adoleszenz erreicht.^{15,16} In den letzten Jahren hat sich *S. aureus* zum häufigsten Erreger bei CF-Patient:innen entwickelt, unter anderem aufgrund der Wirksamkeit früherer Maßnahmen zur Bekämpfung anderer Erreger, sowie der Fähigkeit sich an die Mikroumgebung der Atemwege anzupassen und Aggregat- und Biofilmstrukturen zu bilden, die die Immunabwehr und an-

tibiotische Therapien erschweren.¹⁷ Da eine Infektion mit *S. aureus* negative Auswirkungen auf die Atemwege und die Lungenfunktion hat, sind Prophylaxe und antibiotische Behandlung zwar wesentlich, aber zugleich herausfordernd. So hat sich z.B. früh ein Methicillin-resistenter *S. aureus* Stamm (MRSA) entwickelt, der weltweit bei 10–25% der CF-Patient:innen präsent ist und mit einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhter Sterblichkeit verbunden ist.^{15,18,19} Eine weitere Anpassung von *S. aureus* ist die Small Colony Variant (SCV)-Transformation, die mit ernährungsbedingten Wachstumsdefiziten und einer erhöhten Antibiotikaresistenz einhergeht. SCVs werden häufiger bei MRSA beobachtet und sind mit schlechterer klinischer Prognose und einer Proliferation in Gegenwart anderer Erreger assoziiert.^{20,21}

Die Rolle einer prophylaktischen oder suppressiven Behandlung des Methicillin-empfindlichen *S. aureus* (MSSA) bei CF ist nicht völlig geklärt. So ergab eine Cochrane-Übersichtsar-

Das CF Microbiom

- Die CF ist die häufigste, tödliche genetische Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung und ist bedingt durch die funktionelle Störung des Cystic Fibrosis Transmembranleitfähigkeitsregulators (CFTR). Dies beeinträchtigt die mukoziliären Clearance u.a. in der Lunge und macht sie für chronische bakterielle Infektionen und die Entwicklung einer fortschreitenden und irreversiblen Atemwegserkrankung besonders empfänglich.
- Das Microbiom der Atemwege ändert sich mit dem Alter und dem Krankheitsverlauf der Betroffenen und umfasst u.a. *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* im Säuglings- und Kleinkindalter, sowie später *Pseudomonas aeruginosa* und den *Burkholderia cepacia*-Komplex.^{1,2}
- Die Wirksamkeit einer z.T. prophylaktischen und meist suppressiven Behandlung mit Antibiotika ist gut untersucht und zeigt je nach Keim eine vorübergehende bis anhaltende Verminderung/Eradikation des Erregers und ist oft mit deutlichen Verbesserungen klinischer Parameter und v.a. der Lungenfunktion verbunden.^{3,4}
- Die Einführung der HEMT hat sich für die meisten der CF-Patient:innen als Meilenstein für die Behandlung und Kontrolle der CF erwiesen. Sowohl der CFTR-Modulator Ivacaftor und mehr noch die Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (ETI) zeigten in klinischen Studien sehr gute Wirksamkeit und einen beeindruckenden klinischen Benefit wie etwa Verbesserung der Lungenfunktion, brachten aber keine dauerhafte Reduktion der Keime.⁵ Eine fortwährende Behandlung der Infektionen scheint daher essentiell.
- Die typische Methode zur Infektionsüberwachung und Mikrobiomuntersuchung anhand des Sputums ist bei nur leicht erkrankten oder sehr jungen Patient:innen, sowie bei erfolgreich mit HEMT behandelten Patient:innen oft nicht möglich. Daher sind Methoden wie die Sputum-Induktion mittels inhalierter hypertoner Kochsalzlösung⁷ oder neue Methoden zur Identifizierung des Mikrobioms anhand flüchtiger organischer Verbindungen der Atemluft nötig.⁸
- Die derzeit laufende PROMISE Studie untersucht die Wirksamkeit einer Langzeittherapie von CF-Patient:innen mit ETI über 6 Jahre und soll Daten zum Einfluss kulturabhängiger und auch unabhängiger Maßnahmen auf die Häufigkeit von Pathogen- und Mikrobiom-Komponenten geben und Veränderungen der Besiedlungsdichte, der Pathogen-Persistenz und der individuellen Zusammensetzung des Mikrobioms über die Zeit erfassen.⁹

beit, dass nach Beginn einer Therapie im frühen Säuglingsalter weniger Kinder positiv auf *S. aureus* getestet wurden, die Auswirkungen auf die klinischen Parameter aber unklar blieben.²² Von zwei Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien zur Wirksamkeit der frühzeitigen Eradikation von MRSA mithilfe von Dekolonisierungsprotokollen belegte eine die signifikante und bei vielen Behandelten über 12 Wochen anhaltende Verringerung der MRSA-Positivität in der behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe³, während die andere nach 6 Monaten einen nicht signifikanten Trend in der chronischen MRSA-Negativität zwischen behandelter Gruppe und Kontrollgruppe fand.²³ Weiters kam eine systematische Cochrane-Überprüfung von sechs klinischen Studien in Nicht-CF-Populationen zu dem Schluss, dass unzureichende Daten zur Eradikationswirksamkeit und eine hohe Rate unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung vorliegen.²⁴ Insgesamt zeigen diese Untersuchungen aber, dass eine Eradikation die Persistenz-Raten senkt und die Häufigkeit von Exazerbationen verringert, das Fortschreiten der Lungenkrankung aber nur bedingt verzögert, wobei dies teilweise auf Rekrutierungsschwierigkeiten bei einigen Studien zurückführbar scheint.^{3,4} Letzteres ist insbesondere bei MRSA-bezogenen Ergebnissen relevant, wo frühe, aber unzureichend aussagekräftige CF-Studien, das erhebliche Schadenspotenzial von MRSA nicht nachweisen konnten.²⁵

Haemophilus influenzae

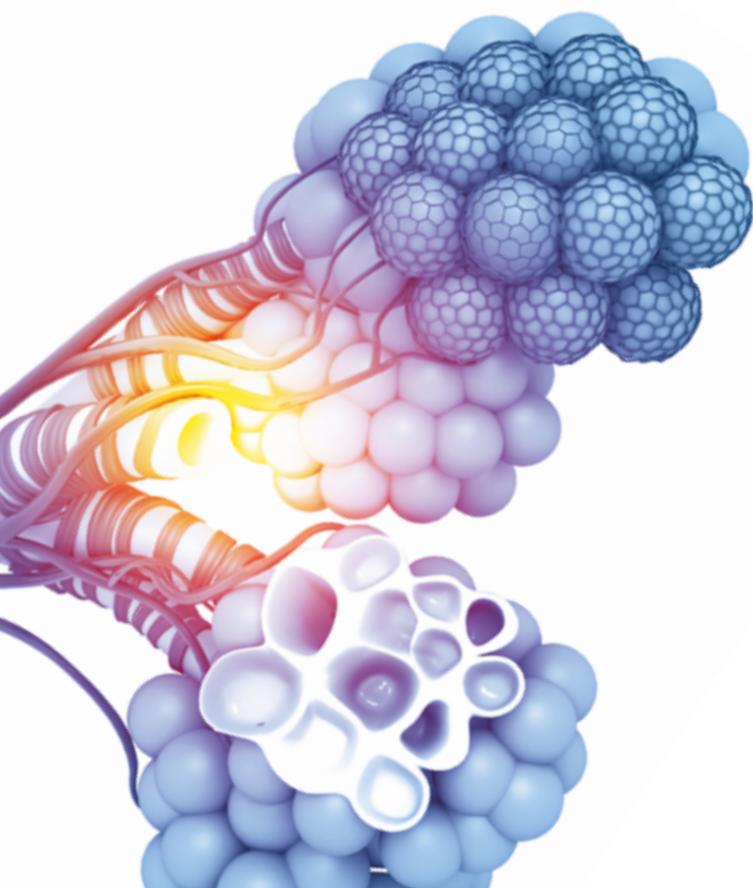
Das Gram-negative Kokkobazillus *H. influenzae* wird zwar auch bei gesunden Menschen in den oberen Atemwegen gefunden, doch gilt seine Besiedlung der unteren Atemwege, die mit lokalen Entzündungsprozessen verbunden ist, bei

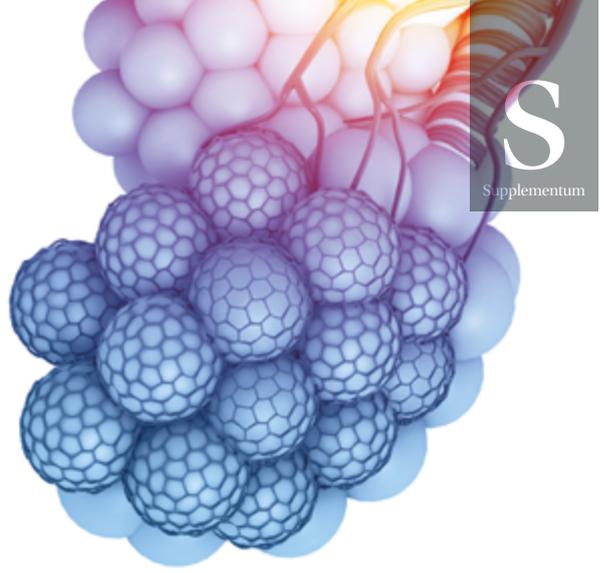
Menschen mit CF als Hinweis auf die Erkrankung.²⁶ *H. influenzae* ist mit einer Prävalenz von fast 30% bei jüngeren Patient:innen die zweithäufigste Spezies bei Menschen mit CF, und betrifft immerhin noch 10% der erwachsenen Patient:innen.²⁷ *H. influenzae* von CF-Patient:innen können eine Resistenz gegen gleich mehrere Antibiotikaklassen erwerben, was zu einem Teil auf eine Hypermutabilität ihrer phänotypischen Adaption zurückgeführt werden kann.^{28,29} Die klinischen Implikationen des Nachweises des Bakteriums sind zwar noch ungeklärt, angesichts des hohen Umsatzes an *H. influenzae*-Stämmen in den Atemwegen der Betroffenen scheinen aber eindeutige Studien zur Wirksamkeit einer Keim-spezifischen Therapie im Vergleich zur abwartenden Beobachtung wünschenswert, sodass die gewählte Vorgangsweise nicht mehr länger, wie in der derzeit gängigen Praxis, völlig von den Überlegungen der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes abhängt.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist mit einer Prävalenz von bei 60–80% bei erwachsenen Personen mit CF der häufigste Erreger und seine Prävalenz nimmt mit dem Alter noch zu. Als Ursache für die Zunahme im jungen Alter wird neben der bakteriellen Exposition eine wiederholte antibiotische Behandlung zur Eradikation anderer früher Atemwegserreger vermutet.³⁰ Neben der beinahe allgegenwärtigen Präsenz des Keims in der Umwelt, die eine entsprechende Aufnahme erleichtert,³¹ werden einige Stämme von *P. aeruginosa* ausschließlich von CF-Patient:innen auf andere CF-Patient:innen übertragen, was dann häufig zur Ausbildung sehr widerstandsfähiger Stämme führt.³¹ Eine chronische *P. aeruginosa*-Infektion hat negative Auswirkungen auf die Lungenfunktion, radiographische Scores und Symptom-Scores,^{32,33} den Ernährungsstatus,³⁴ und befördert einen raschen Krankheitsprogress bis hin zum Tod.^{35,36} Entsprechend haben Kinder, die eine Kolonisation mit diesem Keim aufweisen, eine um 10 Jahre verringerte Lebenserwartung.³⁷

Im Gegensatz zur früheren Lehrmeinung, die eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* für eine unvermeidbare Folge des Krankheitsprogresses gehalten hat, weiß man mittlerweile, dass eine frühe, aggressive Eradikation des Keims die durch ihn verursachte Entwicklung einer chronischen Erkrankung bis ins Erwachsenenalter und möglicherweise sogar völlig verhindern kann.^{31,38} Entsprechend empfehlen die derzeit gültigen Leitlinien eine serielle Überwachung der Atemwege auf diesen Keim und die jeweils sofortige Ausrottung bei seinem Neuauftreten durch inhalative Antibiotika-Therapien mit Tobramycin, Colistin und/oder Aztreonam.³⁹ Studien zur Optimierung des Behandlungsregimes umfassen u.a. die Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC)-Studie, bei der allerdings kein Zusatznutzen von oralem Ciprofloxacin zusätzlich zu vernebeltem hochdosiertem Tobramycin im Vergleich zu Tobramycin allein über 28 Tage gefunden wurde.⁴⁰ Ebenso





brachte eine verlängerte Therapie mit Tobramycin über 56 Tage keinen zusätzlichen Nutzen.⁴¹ Die Trial of Optimal Therapy for Pseudomonas Eradication in Cystic Fibrosis (TORPEDO-CF)-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer erweiterten Therapie durch den Zusatz von 14 Tagen Ceftazidim/Tobramycin oder von 12 Wochen oralem Ciprofloxacin in Kombination mit 12 Wochen vernebeltem Colistin, fand aber ebenso keine signifikanten Benefits dieser Behandlungen.⁴² Insgesamt scheint die Prävention einer chronischen Infektion zwar das Auftreten negativer klinischer Ergebnisse zu vermindern, ein dauerhafter klinischer Nutzen bleibt aber fraglich.

Burkholderia cepacia-Komplex

Der *B. cepacia*-Komplex umfasst mehr als 20 Gram-negative Stäbchenbakterien, deren klinische Bedeutsamkeit allerdings stark unterschiedlich ist.⁴³ Insbesondere das neben *B. multivorans* bei CF am häufigsten gefundene *B. cenocepacia* scheint mit einer schwereren Lungenerkrankung, inklusive einer rascheren Verschlechterung der respiratorischen Funktionen und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert zu sein.⁴⁴ Weil die Inzidenz des Komplexes bei CF-Patient:innen gering ist, fehlen derzeit einheitliche Leitlinien zur Eradikation des Keims bei einem frühen Auftreten.⁴⁵ Zudem ist die Antibiotikatherapie bei diesem Komplex hochkompliziert und durch ein hohes Maß an intrinsischer Resistenzen sowie der ausgeprägten Fähigkeit neue Resistenzen zu erwerben sehr eingeschränkt und lässt somit nur wenige Therapieoptionen übrig.

Stenotrophomonas maltophilia

Das Gram-negative *S. maltophilia* ist durch eine inhärente Multiresistenz gekennzeichnet und ist mit dem zunehmenden längeren Überleben von CF-Patient:innen in den vergangenen Jahrzehnten häufiger geworden, bis zu einer Prävalenz von 8–14% bei Erwachsenen.⁴⁶ Die Infektion mit dem Keim erfolgt häufig im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sowie bei Patient:innen, in denen die Lungenfunktion besonders stark beeinträchtigt ist.⁴⁷ Eine chronische Infektion mit *S. maltophilia* ist mit einer erhöhten Rate an Exazerbations-bedingten Krankenhausaufenthalten assoziiert,⁴⁸ einer beschleunigten Abnahme der Lungenfunktion,⁴⁹ erhöhtem Bedarf für eine Lungentransplantation, sowie erhöhter Mortalität.⁵⁰ Derzeit fehlen Behandlungsrichtlinien, sodass das Management allein durch die klinische Erfahrung bestimmt wird, und ein Bedarf für entsprechende Studien wird daher einhellig als dringlich anerkannt.

Achromobacter-Arten

Die Bakterien der Gattung *Achromobacter* spp. sind Gram-negativ und werden im Auftreten mit stark variabler Prävalenz gemeldet, was v.a. der unterschiedlichen Fähigkeit der korrekten Identifizierung und Unterscheidung von anderen

Bakterien geschuldet sein dürfte, sowie Unterschieden in der Infektionskontrolle und im Gebrauch von Antibiotika.^{51,52} Die klinische Relevanz der Bakterien ist umstritten und es existiert derzeit kein standardmäßiges Eradikationsprotokoll. Eine rezente Studie belegte die Wirksamkeit einer inhalativen Therapie mit Ceftazidim, Colistin oder Tobramycin zur Eradikation von *Achromobacter*, bei der nach 3 Jahren immer noch 56% der behandelten Patient:innen kolonisationsfrei blieben gegenüber nur 13% bei den nicht behandelten Patient:innen.⁵³ Auch die Anwendung von Cefiderocol, einem parenteralen Siderophor-gebundenen Cephalosporin der neueren Generation, erwies sich bei kleinen Patientenkohorten als wirksam, allerdings ist die Langzeitwirkung bei CF-Patient:innen noch ungeklärt.^{54,55}

Andere Erreger der Mukoviszidose

Neben den genannten klassischen Erregern der CF wird vermehrt über das Auftauchen bisher seltener Keime berichtet, wie z.B. *Chryseobacterium*, *Inquilingus*, *Pandoraea*, und *Ralstonia*-Arten.⁵⁶ Generell wird ein Wandel der Prävalenz verschiedener Keime berichtet, der nicht zuletzt eine bessere klinische Versorgung und Infektionskontrolle widerspiegelt. Zur Erfassung tatsächlich neuer Keime scheint daher die Durchführung longitudinaler Studien unabdingbar.

Die Beeinflussung des Infektionsgeschehens durch CFTR-Modulatoren: Hinweise aus der Praxis

Die Einführung der HEMT war ein Meilenstein für die Behandlung und Kontrolle der CF bei vielen Patient:innen. Trotzdem wirft das fortwährende Bestehen von Infektionen eine Reihe von Fragen auf, für deren Beantwortung verschiedene Real-World-Studien zumindest erste Hinweise geben.

Der CFTR-Modulator Ivacaftor erbrachte in klinischen Studien bemerkenswerte Verbesserungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen und konnte tatsächlich auch in der klinischen Praxis die Infektion mit *P. aeruginosa* für einen großen Teil der Patient:innen nachhaltig vermindern.⁵ Allerdings zeigte eine den Behandlungserfolg über 2 Jahre nachverfolgende Studie, dass Ivacaftor zwar die Keimdichte an *P. aeruginosa* verringerte und das Entzündungsgeschehen verbesserte, eine vollständige Eradikation des Keims aber

nicht erreicht werden konnte.⁵⁷ Auch die Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (ETI) bringt einen beeindruckenden klinischen Benefit wie etwa Verbesserung der Lungenfunktion mit sich⁵⁸ und bedingte bereits nach einem Monat der Behandlung eine ca. 100-fache Abnahme pathogener Keime im Sputum, ohne dass aber weitere Änderungen während eines 2-jährigen Follow-up feststellbar waren.⁵⁸ Auch in anderen Studien zeigte sich eine deutliche Reduktion vieler Keime mittels ETI, dies verhinderte aber keine fortwährende Bakterienkolonisation in einigen Subgruppen der Patient:innen^{59,60} oder eine anhaltende Erhöhung vieler Entzündungsparameter⁵⁸ und führte zugleich zu einer Erhöhung der Diversität im Mikrobiom der behandelten Patient:innen.⁶ Ein fortwährendes Monitoring und Behandeln der Infektionen wird daher als essentiell gesehen.⁵⁹

Angesichts solcher Befunde wurden Fragen zur Dauerhaftigkeit von HEMT-bedingten Veränderungen der Mikrobiologie der Atemwege aufgeworfen, welche z.B. in der multidisziplinären prospektiven PROMISE Studie (NCT04038047) adressiert werden sollen.⁹ Dabei soll die Wirksamkeit einer Langzeittherapie von Patient:innen mit CF mit ETI über 6 Jahre untersucht werden und der Einfluss kulturabhängiger und auch unabhängiger Maßnahmen auf die Häufigkeit von Pathogen- und Mikrobiom-Komponenten. Dazu wird das Sputum von fast 250 eingeschlossenen Patient:innen nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten untersucht, um mittels 16S rRNA-Sequenzierung und quantitativer PCR Veränderungen der Besiedlungsdichte, der Pathogen-Persistenz und der individuellen Zusammensetzung des Mikrobioms über die Zeit zu erfassen.

Der Einfluss von CFTR-Modulatoren auf Atemwegsinfektionen bei CF

Die Wirkung von CFTR-Modulatoren erfolgt über verschiedene Mechanismen, wie z.B. einer Verbesserung der Hydratation der Schleimhaut, die eine bessere mukoziliäre Bakterien-Clearance ermöglicht und somit die Keimbelastung reduziert.⁵⁷ Weiters gibt es Hinweise darauf, dass CFTR-Modulatoren eine gewisse antimikrobielle Wirkung ausüben, wie etwa Ivacaftor, das mit seinem strukturellen Chinolin eine hemmende Wirkung auf die DNA-Replikation von Bakterien zeigt⁶¹ und eine dosisabhängige Wirkung gegen *S. aureus* und in geringerem Ausmaß auch gegen *P. aeruginosa*.⁶² Zudem können sie synergistisch mit der herkömmlichen Antibiotikatherapie wirken, sodass z.B. Ivacaftor/Lumacaftor in Kombination mit Polymyxin B über 100-fach wirksamer war als jedes einzelne Mittel.⁶³ Ebenso scheint eine partielle Verbesserung der CFTR-Funktion die Sensitivität gegen Tobramycin zu erhöhen⁶⁴ und so zeigte Ivacaftor eine synergistische Wirkung mit Tobramycin gegen *S. aureus*,⁶⁵ mit Ciprofloxacin gegen *P. aeruginosa*,⁶⁶ und es gibt zudem vorläufige Befunde, die nahelegen, dass die ETI Kombination neutrophile antimikrobielle Mechanismen verstärkt, die für die entzündungshemmende Reaktion des Wirts entscheidend sind.⁶⁷

Überwachung von Atemwegsinfektionen im Rahmen der hochwirksamen Modulator-Therapie (HEMT)

Die meist angewandte Methode zur Infektionsüberwachung und Mikrobiomuntersuchung ist die Analyse des Sputums. Allerdings ist dies bei nur leicht erkrankten Personen und sehr jungen Patient:innen oft nicht möglich, weil diese nicht in der Lage sind, Sputum spontan abzuhusten. Auch die stark verminderte Sputum-Produktion nach HEMT macht eine nicht-invasive und vom Sputum unabhängige Methode der Probennahme nötig.

Eine vielversprechende leicht zugängliche Technik ist die Sputum-Induktion mittels inhalierter hypertoner Kochsalzlösung, die eine sehr gute bakteriologische Übereinstimmung mit durch bronchoalveolärer Lavage (BAL) gewonnen Befunden zeigt.⁷ Alternativ werden zunehmend Methoden entwickelt, die eine Identifizierung flüchtiger organischer Verbindungen aus ausgeatmetem Atemkondensat ermöglichen, aus deren Zusammensetzung auf das Mikrobiom rückgeschlossen werden kann,⁸ wobei derzeit allerdings noch ein Mangel an Konsistenz und Standardisierung den routinemäßigen Einsatz solcher Methoden verhindern.⁶⁸

Überlegungen zur Zukunft von Atemwegsinfektionen bei CF

Der Einsatz von HEMT hat zwar zum Einen die Versorgung vieler Patient:innen mit CF revolutioniert, die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Infektionskontrolle zur Verhinderung einer Ausbreitung von Patient:in zu Patient:in aber nicht beseitigt. Zudem geht der Erfolg der HEMT mit einer unerwünschten Einschränkung unserer Fähigkeiten zur einfachen und langfristigen Beurteilung von Atemwegsinfektionen einher, weil dies nur mehr eingeschränkt mithilfe spontan ausgeschiedenen Sputums möglich ist.

Ein besseres Verständnis der Auswirkungen der Anwendung von CFTR-Modulatoren auf die Prävalenz und Inzidenz von Atemwegsinfektionen scheint dringend geboten. Erweist sich deren Einsatz nämlich als wirksam, werden frühe Intervention bereits im Säuglingsalter dazu beitragen, die mikrobielle Vielfalt zu erhalten, weniger chronische Atemwegsinfektionen mit bekannten Erregern zu entwickeln und somit insgesamt den Behandlungsaufwand zu reduzieren, was die Lebensqualität der Betroffenen weiter verbessern könnte.

Insgesamt sind HEMTs für eine wachsende Zahl an Patient:innen verfügbar, aber noch nicht für Patient:innen mit selteneren Mutationen und v.a. für Patient:innen mit Klasse-I-Mutationen, und es wird dementsprechend die kontinuierliche Überwachung auf akute Infektionen und auf neue Krankheitserreger der Atemwege ein unverzichtbarer Bestandteil der klinischen Versorgung bleiben.



Interview Prim. Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber

Was sind die wichtigsten Keime, auf die bei Menschen mit CF (pwCF) geachtet werden sollte? Hat sich das Bild seit der Pandemie geändert? Die typischen bei pwCF gefundenen Keime

unterscheiden sich je nach Alter und Krankheitsfortschritt, sodass etwa bei Kleinkindern v.a. *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* zu finden sind, während bei älteren Kindern und Erwachsenen *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* sowie Arten des *Burkholderia cepacia*-Komplexes überwiegen.¹ Durch eine SARS-CoV-2 Infektion scheint sich die bakterielle Diversität im Mund-Nasenraum zu vermindern und auch die relative Häufigkeit von *Haemophilus* und *Neisseria* mit dem Schweregrad der Erkrankung abzunehmen. Zudem scheint die Zusammensetzung des Mikrobioms auf noch nicht verstandene Weise mit der jeweiligen Immunantwort in einem Zusammenhang zu stehen.² Allerdings ist bei vielen dieser Beobachtungen nicht klar, ob COVID-19 für die Veränderung des Mikrobioms ursächlich ist oder umgekehrt, oder ob die Veränderungen auf die Anwendung von Medikamenten zurückgeführt werden können.² Insgesamt konnte kein bedeutsamer Zusammenhang zwischen bestimmten Bakterienstämmen und der Gefährlichkeit einer SARS-CoV-2 Infektion belegt werden, allerdings besteht für Patienten mit besonders eingeschränkter Lungenfunktion und für Post-Transplant-Patienten ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf.³

Wie sind Ihre Erfahrungen mit highly effective modulator therapy (HEMT) in Kombination mit inhalativen Antibiotika – wo sehen Sie den Stellenwert der inhalativen Antibiotika-Therapie bzw. sind auch Unterschiede zwischen einzelnen inhalativen Antibiotika-Therapien und Kombinationstherapien zu erwarten? Eine HEMT und dabei v.a. die Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) zeigt eine sehr gute Wirksamkeit und führt zu Veränderungen des Mikrobioms, bedingt aber in der Regel keine dauerhafte Reduktion oder gar Eradikation von Keimen.⁴⁻⁷ Dementsprechend ist eine fortwährende

Behandlung chronischer Infektionen selbst bei gutem Ansprechen auf eine HEMT sehr wichtig, zumal die entsprechenden Studiendaten zur HEMT von mit inhalativen Antibiotika behandelten pwCF stammen. Der Stellenwert inhalativer Antibiotika in der Therapie von pwCF ist daher nach wie vor sehr hoch, obwohl bei pwCF unter HEMT oft nur mehr eingeschränkt Sputum gewonnen werden kann, um die Keime nachzuweisen.⁸ Letztere sind trotz HEMT noch vorhanden, selbst wenn pwCF dies nicht wahrnehmen und es ihnen unter einer HEMT sehr gut geht. Betreffend die Wirksamkeit verschiedener inhalativer Antibiotika-Therapien oder Kombinationstherapien sind derzeit noch keine signifikanten Unterschiede belegt,^{9,10} es werden aber durchaus Überlegungen zum optimalen Gebrauch dieser Therapien im Zusammenhang mit einer HEMT angestellt, deren Resultate in zukünftige Leitlinien Eingang finden werden.¹¹

Welche Optionen zur Sputumgewinnung gibt es, wenn spontanes Abhusten nicht möglich ist? Haben Sie Erfahrung mit alternativen Methoden? Der gegenwärtige Goldstandard zum Nachweis von Keimen bleibt die bronchoalveoläre Lavage (BAL), insbesondere jene unter Einbeziehung aller Lungenlappen.^{12,13} Eine alternative Methode ist die Sputum-Induktion mittels inhalierter hypertonischer Kochsalzlösung, die im Vergleich mit einer BAL gleichwertig oder sogar überlegen, und im Vergleich mit einem Hustenabstrich zum Nachweis von Krankheitserregern weit überlegen ist.¹³ Manche Autoren schätzen diese Methode als sehr zeitaufwändig und für die klinische Routine zu teuer ein.¹⁴ Meine eigenen Erfahrungen mit der Sputum-Induktion sind demgegenüber sehr gut. Wir führen die Sputum-Induktion im Grazer CF-Zentrum seit Jahren durch erfahrene Atemphysiotherapeutinnen u.a. bei pwCF bereits ab dem ersten Lebensjahr durch, und der gewisse Zeitaufwand wird durch die hohe mikrobiologische Ausbeute offensichtlich relativiert. Der Nachweis sogenannter flüchtiger organischer Verbindungen aus dem Atemkondensat scheint eine besonders schonende Methode zu sein, die in Studien klinisch akzeptable Resultate gezeitigt hat,¹⁵ vor einem routinemäßigen Einsatz aber noch weiterer Untersuchungen bedarf.

Referenzen:

- Blanchard AC, Waters VJ. Cystic Fibrosis: Advances in Understanding and Treatment: Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):727. doi:10.1055/S-0039-1698464
- Merenstein C, Bushman FD, Collman RG. Alterations in the respiratory tract microbiome in COVID-19: current observations and potential significance. *Microbiome.* 2022;10(1):1-14. doi:10.1186/S40168-022-01342-8/FIGURES/4
- Biondo C, Midiri A, Gerace E, Zummo S, Mancuso G. SARS-CoV-2 Infection in Patients with Cystic Fibrosis: What We Know So Far. *Life* 2022, Vol 12, Page 2087. doi:10.3390/LIFE12122087
- Heltsh SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis.* 2015;60(5):703-712. doi:10.1093/CID/CIU944
- Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, et al. A restructuring of microbiome niche space is associated with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros.* 2022;21(6):996-1005. doi:10.1016/J.JCF.2021.11.003
- Jeppesen M, Jensen-Fangel S, Jensen CB, et al. EPS6.03 Pulmonary pathogen prevalence 12 months after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduction: results from the Danish National Cystic Fibrosis Cohort. *J Cyst Fibros.* 2023;22:S53. doi:10.1016/s1569-1993(23)00343-0
- Singh P, Nichols D, Drufey S, et al. EPS6.04 Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) reduces sputum pathogen density and lung inflammation, but infection and inflammation persist. *J Cyst Fibros.* 2023;22:S53. doi:10.1016/s1569-1993(23)00344-2
- Morris A, Duckers J, Dhillon R, Addy C. P246 Being positive: Assessing the effect of CFTR modulator therapy on sputum sampling and bacterial growth at the All Wales Adult Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2023;22:S140-S141. doi:10.1016/s1569-1993(23)00618-5
- Nichols DP, Singh PK, Baines A, et al. Testing the effects of combining azithromycin with inhaled tobramycin for *P. aeruginosa* in cystic fibrosis: a randomised, controlled clinical trial. *Thorax.* 2022;77(6):581-588. doi:10.1136/THORAXJNL-2021-217782
- Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A, et al. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(10):2204-2226. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2016.08.014
- Cogen JD, Nichols DP, Goss CH, Somayaji R. Drugs, Drugs, Drugs: Current Treatment Paradigms in Cystic Fibrosis Airway Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(Supplement_2):S32-S39. doi:10.1093/JPID/SPIAC061
- Eyns H, Piérard D, De Wachter E, Eeckhout L, Vaes P, Malfroot A. Respiratory bacterial culture sampling in expectorating and non-expectorating patients with cystic fibrosis. *Front Pediatr.* 2018;6:380003. doi:10.3389/FPED.2018.00403/BIBTEX
- Ronchetti K, Tame JD, Paisley C, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):461-471. doi:10.1016/S2213-2600(18)30171-1
- Nasr SZ. Inducing sputum in patients with cystic fibrosis could be helpful, but is time-consuming and expensive. *J Pediatr.* 2011;158(5):862. doi:10.1016/j.jpeds.2011.03.015
- Kos R, Brinkman P, Neerinx AH, et al. Targeted exhaled breath analysis for detection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2022;21(1):e28-e34. doi:10.1016/J.JCF.2021.04.015
- Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):462-475. doi:10.1128/CMR.00020-13

Referenzen:

- ¹ Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-951. doi:10.1164/RCCM.200304-505SO² Hoppe JE, Sagel SD. Shifting Landscape of Airway Infection in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):528-529. doi:10.1164/RCCM.201903-0529ED³ Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(4):318-326. doi:10.1136/THORAXJNL-2016-208949⁴ Dolce D, Neri S, Grisotto L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One*. 2019;14(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0213497⁵ Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):703-712. doi:10.1093/CID/CIU944⁶ Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, et al. A restructuring of microbiome niche space is associated with Ellexacafor/tezacaftor/ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):996-1005. doi:10.1016/J.JCF.2021.11.003⁷ Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):461-471. doi:10.1016/S2213-2600(18)30171-1⁸ Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):462-475. doi:10.1128/CMR.00020-13⁹ Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):205-212. doi:10.1016/J.JCF.2021.02.003¹⁰ Shteinberg M, Haq JJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10290):2195-2211. doi:10.1016/S0140-6736(20)32542-3¹¹ Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17(02):153-178. Doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006¹² Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):627-632. doi:10.1164/RCCM.200909-1421OC¹³ Saiman L. Improving outcomes of infections in cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54 Suppl 3(S3):S18-S26. doi:10.1002/PPUL.24522¹⁴ Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):715-726. doi:10.1055/S-0039-1694021¹⁵ Rumpf C, Lange J, Schwartbeck B, Kahl BC. *Staphylococcus aureus* and Cystic Fibrosis-A Close Relationship. What Can We Learn from Sequencing Studies? *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2021;10(9). doi:10.3390/PATHOGENS10091177¹⁶ Akil N, Muhlebach MS. Biology and management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(S3):S64-S74. doi:10.1002/PPUL.24139¹⁷ Waters EM, Rowe SE, O'Gara JP, Conlon BP. Convergence of *Staphylococcus aureus* Persister and Biofilm Research: Can Biofilms Be Defined as Communities of Adherent Persister Cells? *PLoS Pathog*. 2016;12(12). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1006012¹⁸ Esposito S, Pennoni G, Mencarini V, Palladino N, Peccini L, Principi N. Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* in Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2019;10(JULY). doi:10.3389/FPHAR.2019.00849¹⁹ Dasenbrook EC. Update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):437-441. doi:10.1097/MCP.0B013E32834B95ED²⁰ Besier S, Smaczny C, Von Mallinckrodt C, et al. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):168-172. doi:10.1128/JCM.01510-06²¹ Junge S, Görlich D, Reijer M Den, et al. Factors Associated with Worse Lung Function in Cystic Fibrosis Patients with Persistent *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2016;11(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0166220²² Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(4). doi:10.1002/14651858.CD001912.pub4²³ Neri S, Campana S, Dolce D, et al. Early antibiotic treatment for MRSA eradication in cystic fibrosis patients: a multicenter RCT. *Pediatr Pulmonol* 2016;51 Suppl 45309. 51(Suppl 45):309. ²⁴ Loeb MB, Main C, Eady A, Walkers-Dilks C. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;2010(4). doi:10.1002/14651858.CD003340²⁵ Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG, Conway SP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84(02):160-162. doi: 10.1136/adc.84.2.160²⁶ Saliu F, Rizzo G, Bragonzi A, et al. Chronic infection by non-typeable *Haemophilus influenzae* fuels airway inflammation. *ERJ open Res*. 2021;7(1):00614-02020. doi:10.1183/23120541.00614-2020²⁷ Cystic Fibrosis Foundation. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report*; 2020. ²⁸ Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol*. 2004;42(4):1450-1459. doi:10.1128/JCM.42.4.1450-1459.2004²⁹ Watson ME, Burns JL, Smith AL. Hypermutable *Haemophilus influenzae* with mutations in *mutS* are found in cystic fibrosis sputum. *Microbiology*. 2004;150(Pt 9):2947-2958. doi:10.1099/MIC.0.27230-0³⁰ Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax*. 2017;72(12):1104-1112. doi:10.1136/THORAXJNL-2016-209279³¹ Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00019-18. doi:10.1128/CMR.00019-18³² Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):36-44. doi:10.1002/PPUL.21325³³ West SEH, Zeng L, Lee BL, et al. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA*. 2002;287(22):2958-2967. doi:10.1001/JAMA.287.22.2958³⁴ Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1995;19(1):10-15. doi:10.1002/PPUL.1950190103³⁵ Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):525-532. doi:10.1002/PPUL.20619³⁶ Somayaji R, Lam JC, Surette MG, et al. Long-term clinical outcomes of "Prairie Epidemic Strain" *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2017;72(4):333-339. doi:10.1136/THORAXJNL-2015-208083³⁷ Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):57-71. doi:10.1128/CMR.17.1.57-71.2004³⁸ Davies JC. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: Pathogenesis and persistence. *Pediatr Respir Rev*. 2002;3(2):128-134. doi:10.1016/S1526-0550(02)00003-3³⁹ Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-1650. doi:10.1513/ANNAATS.201404-1660C⁴⁰ Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):847-856. doi:10.1001/ARCHPEDIATRICS.2011.136⁴¹ Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalos G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-291. doi:10.1136/THX.2009.121657⁴² Langton Hewer SC, Smyth AR, Brown M, et al. Intravenous or oral antibiotic treatment in adults and children with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: the TORPEDO-CF RCT. *Health Technol Assess*. 2021;25(65):VII-67. doi:10.3310/HTA25650⁴³ Zemanick ET, Hoffman LR. Cystic Fibrosis: Microbiology and Host Response. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):617-636. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.003⁴⁴ Zlosnik JEA, Zhou G, Brant R, et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):70-78. doi:10.1513/ANNALSATS.201408-395OC⁴⁵ Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med*. 2014;34(2):197-217. doi:10.1016/j.cll.2014.02.001⁴⁶ Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;3(3). doi:10.1002/14651858.CD009249.PUB5⁴⁷ Berdahl L, Taytard J, Leyronnas S, Clement A, Boelle PY, Corvol H. *Stenotrophomonas maltophilia*: A marker of lung disease severity. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(4):426-430. doi:10.1002/PPUL.23943⁴⁸ Waters V, Yau Y, Prasad S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):635-640. doi:10.1164/RCCM.201009-1392OC⁴⁹ Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(10):1276-1282. doi:10.1002/PPUL.23781⁵⁰ Waters V, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2013;12(5):482-486. doi:10.1016/J.JCF.2012.12.006⁵¹ Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(3):293-304. doi:10.1016/J.JCF.2015.03.012⁵² Tetart M, Wallet F, Kyheng M, et al. Impact of *Achromobacter xylosoxidans* isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. *ERJ open Res*. 2019;5(4):00051-02019. doi:10.1183/23120541.00051-2019⁵³ Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):638-643. doi:10.1016/J.JCF.2013.04.013⁵⁴ Warner NC, Bartel LA, Lachiewicz AM, et al. Cefiderocol for the Treatment of Adult and Pediatric Patients With Cystic Fibrosis and *Achromobacter xylosoxidans* Infections. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):E1754-E1757. doi:10.1093/CID/CIAA1847⁵⁵ Gainey AB, Burch AK, Brownstein MJ, et al. Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant *Achromobacter* species infection in a pediatric cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2990-2994. doi:10.1002/PPUL.24945⁵⁶ Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):299-323. doi:10.1128/CMR.00068-09⁵⁷ Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(12):1617-1628. doi:10.1164/RCCM.201609-1954OC⁵⁸ Singh P, Nichols D, Drufey S, et al. EPS6.04 Ellexacafor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) reduces sputum pathogen density and lung inflammation, but infection and inflammation persist. *J Cyst Fibros*. 2023;22:S53. doi:10.1016/s1569-1993(23)00344-2⁵⁹ Jeppesen M, Jensen-Fangel S, Jensen CB, et al. EPS6.03 Pulmonary pathogen prevalence 12 months after ellexacafor/tezacaftor/ivacaftor introduction: results from the Danish National Cystic Fibrosis Cohort. *J Cyst Fibros*. 2023;22:S53. doi:10.1016/s1569-1993(23)00343-0⁶⁰ Appelt D, Fuchs T, Niedermayr K, Eder J, Siedl A, Ellemunter H. EPS9.02 *Pseudomonas aeruginosa* in sputum cultures of patients with cystic fibrosis before and during one year of ellexacafor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2023;22:S61. doi:10.1016/s1569-1993(23)00368-5⁶¹ Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35(2):247-274. doi:10.1111/J.1574-6976.2010.00247.X⁶² Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2014;13(5):515-519. doi:10.1016/J.JCF.2014.02.004⁶³ Schneider EK, Azad MAK, Han ML, et al. An "Unlikely" Pair: The Antimicrobial Synergy of Polymyxin B in Combination with the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Drugs KALYDECO and ORKAMBI. *ACS Infect Dis*. 2016;2(7):478-488. doi:10.1021/ACSNINF.6B00035⁶⁴ King JA, Kusumoto M, Murphy RA, Coates M, Allsopp LP, Davies JC. EPS9.01 An in vitro model to predict the impact of CFTR functional restoration in the cystic fibrosis airway on *Pseudomonas aeruginosa* anti-microbial resistance, persistence and virulence. *J Cyst Fibros*. 2023;22:S61. doi:10.1016/s1569-1993(23)00367-3⁶⁵ Payne JE, Dubois A V, Ingram RJ, et al. Activity of innate antimicrobial peptides and ivacaftor against clinical cystic fibrosis respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(3):427-435. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.04.014⁶⁶ Cho DY, Lim DJ, Mackey C, et al. Ivacaftor, a Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator, Enhances Ciprofloxacin Activity Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(2):129-136. doi:10.1177/1945892418815615⁶⁷ Robledo F, Kopp B, Partida-Sanchez S. Effects of ellexacafor/tezacaftor/ivacaftor on antimicrobial functions of CF neutrophils. *J Cyst Fibros*. 2021;20:S233. doi:10.1016/s1569-1993(21)01917-2⁶⁸ Lawal O, Ahmed WM, Nijssen TME, Goodacre R, Fowler SJ. Exhaled breath analysis: a review of "breath-taking" methods for off-line analysis. *Metabolomics*. 2017;13(10):110. doi:10.1007/S11306-017-1241-8