



# Newsletter Klinische Studien

## ZKJ-Studienbüro

### Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

#### **Risk for severe outcomes of COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany**

Sorg AL, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, Schrotten H, v. Kries R, Berner R, Armann J (2022). Eur J Pediatr 181:3635-43. doi: 10.1007/s00431-022-04587-5

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35962242/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35962242/)

#### **Association of SARS-CoV-2 Seropositivity With Myalgic Encephalomyelitis and/or Chronic Fatigue Syndrome Among Children and Adolescents in Germany**

Sorg AL, Becht S, Jank M, Armann J, von Both U, Hufnagel M, Lander F, Liese JG, Niehues T, Verjans E, Wetzke M, Stojanov S, Behrends U, Drosten C, Schrotten H, von Kries R (2022). JAMA Netw Open 5:e2233454. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33454

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36166227/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36166227/)

**SARS-CoV-2 variants and the risk of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 in children in Germany**

Sorg AL, Siedler A, Doenhardt M, Schoenfeld V, [Hufnagel M](#), Diffloth N, Berner R, von Kries R, Armann J (2022). *Infection*(Online ahead of print); doi: 10.1007/s15010-022-01908-6

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36048361/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36048361/)

**Mental health of children with and without special healthcare needs and of their caregivers during COVID-19: a cross-sectional study**

[Geweniger A](#), [Haddad A](#), [Barth M](#), Högl H, Mund A, [Insan S](#), [Langer T](#). *BMJ Paediatrics Open* 2022;6:e001509. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001509

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36053611/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36053611/)

**Longitudinal Immune Response to Three Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy for Cancer**

Thomas Lehrnbecher, Ulrich Sack, [Carsten Speckmann](#), Andreas H Groll, Andreas Boldt, Benjamin Siebald, [Simone Hettmer](#), [Eva Maria Demmerath](#), Barbara Schenk, Sandra Ciesek, Jan Henning Klusmann, Christian Jassoy, Sebastian Hoehl, *Clin Infect Dis*2022 Jul 28;ciac570. doi: 10.1093/cid/ciac570. Online ahead of print.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35901198/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35901198/)

[Ausführlich: s. unten](#)

**Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial**

Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, Chasnyk VG, [Hufnagel M](#), Zuber Z, Schulert GS, Ozen S, Rakhimyanova A, Ramanan A, Scott C, Sozeri B, Zholobova E, Martin R, Zhu X, Whelan S, Pricop L, Martini A, Lovell DJ and Ruperto N, on behalf of Paediatric Rheumatology INternational Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2022). *Ann Rheum Dis* (Online ahead of print); <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222849>

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961761/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961761/)

**Effect of new legislation in Germany on prevalence and harm of synthetic cannabinoids.**

[Sommer MJ](#), Halter S, Angerer V, Auwärter V, Eyer F, Liebetrau G, Ebbecke M, [Hermanns-Clausen M](#). *Clin Toxicol (Phila)*. 2022 Oct;60(10):1130-1138. doi: 10.1080/15563650.2022.2095282. Epub 2022 Sep 8.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074033/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074033/)

**Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy**

[Astrid Pechmann](#), [Max Behrens](#), [Katharina Dörnbrack](#), [Adrian Tassoni](#), [Sabine Stein](#), [Sibylle Vogt](#), Daniela Zöllner, Günther Bernert, Tim Hagenacker, Ulrike Schara-Schmidt, Inge Schwersenz, Maggie C Walter, Matthias Baumann, Manuela Baumgartner, Marcus Deschauer, Astrid Eisenkölbl, Marina

Flotats-Bastardas, Andreas Hahn, Veronka Horber, Ralf A Husain, Sabine Illsinger, Jessika Johannsen, Cornelia Köhler, Heike Kölbl, Monika Müller, Arpad von Moers, Kurt Schlachter, Gudrun Schreiber, Oliver Schwartz, Martin Smitka, Elisabeth Steiner, Eva Stögmann, Regina Trollmann, Katharina Vill, Claudia Weiß, Gert Wiegand, Andreas Ziegler, [Hanns Lochmüller](#), [Janbernd Kirschner](#), the SMARtCARE study group  
Brain, awac252, <https://doi.org/10.1093/brain/awac252>

[Link zum Artikel: https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awac252/6647488?login=true](https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awac252/6647488?login=true)

### **Improved upper limb function in non-ambulant children with SMA type 2 and 3 during nusinersen treatment: a prospective 3-years SMARtCARE registry study**

[Astrid Pechmann](#), [Max Behrens](#), [Katharina Dörnbrack](#), [Adrian Tassoni](#), [Franziska Wenzel](#), [Sabine Stein](#), [Sibylle Vogt](#), Daniela Zöller, Günther Bernert, Tim Hagenacker, Ulrike Schara-Schmidt, Maggie C. Walter, Astrid Bertsche, Katharina Vill, Matthias Baumann, Manuela Baumgartner, Isabell Cordts, Astrid Eisenkölbl, Marina Flotats-Bastardas, Johannes Friese, René Günther, Andreas Hahn, Veronka Horber, Ralf A. Husain, Sabine Illsinger, Jörg Jahnel, Jessika Johannsen, Cornelia Köhler, Heike Kölbl, Monika Müller, Arpad von Moers, Annette Schwerin-Nagel, Christof Reihle, Kurt Schlachter, Gudrun Schreiber, Oliver Schwartz, Martin Smitka, Elisabeth Steiner, Regina Trollmann, Markus Weiler, Claudia Weiß, Gert Wiegand, Ekkehard Wilichowski, Andreas Ziegler, [Hanns Lochmüller](#), [Janbernd Kirschner](#) & SMARtCARE study group. Orphanet Journal of Rare Diseases volume 17, Article number: 384 (2022)

[Link zum Artikel: https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02547-8](https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02547-8)

### **Patientenpartizipation in der pädiatrischen Versorgungsforschung am Universitätsklinikum Freiburg: von der Projektbeteiligung zum Patientenbeirat**

[Langer T](#), [Gusset N](#), [Pechmann A](#), [Stumpe E](#), [Dürr S](#), [Mund A](#), [Matilainen J](#), [Meyer S](#), [Barth M](#), [Haddad A](#). Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2022 Sep;173:98-105. German. doi: 10.1016/j.zefq.2022.07.002. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36038462.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038462/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038462/)

[Ausführlich: s. unten](#)

### **Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry**

Judith Penkert, Farina J Strüwe, Christina M Dutzmann, Beate B Doergeloh, Emilie Montellier, Claire Freycon, Myriam Keymling, Heinz-Peter Schlemmer, Birte Sängler, Beatrice Hoffmann, Tanja Gerasimov, Claudia Blattmann, Sebastian Fetscher, Michael Frühwald, [Simone Hettmer](#), Uwe Kordes, Vita Ridola, Sabine Kroiss Benninger, Angela Mastronuzzi, Sarah Schott, Juliane Nees, Aram Prokop, Antje Redlich, Markus G Seidel, Stefanie Zimmermann, Kristian W Pajtler, Stefan M Pfister, Pierre Hainaut, Christian P Kratz, J Hematol Oncol.2022 Aug 16;15(1):107. doi: 10.1186/s13045-022-01332-1.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35974385/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35974385/)

# Übersicht der nächsten Fortbildungen für Studienmitarbeiter am Zentrum Klinische Studien (ZKS)

<b>Grundlagen- und Aufbaukurs (früher Prüferkurs)</b>	07.12.2022 (Grundlagenkurs)
	08.12.2022 (Aufbaukurs)
	08.02.2023 (Grundlagenkurs)
	09.02.2023 (Aufbaukurs)
<b>Update-Kurs GCP (neue EU-Verordnung)</b>	14.03.2023 Auf Nachfrage wird der Kurs auch zusätzlich ab 5 Teilnehmern angeboten.
<b>Kombinierter Grundlagen- und Aufbauergänzungskurs MPG</b>	15.11.2022
	26.01.2023
<b>Verantwortlichkeiten eines Studienleiters (IIT)</b>	29./30.11.2022
	23./24.05.2023

Weitere Informationen unter: <https://www.uniklinik-freiburg.de/zks/fortbildungen.html>

---

## Neu begonnene Studien am ZKJ

### Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

**DTX401-CL301: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Adeno-Associated Virus Serotype 8-Mediated Gene Transfer of Glucose-6-Phosphatase in Patients with Glycogen Storage Disease Type Ia, Ph. III**

Glykogenspeicherkrankheit Typ Ia, Kinder und Erwachsene ab 8 Jahren, aktiv seit 28.09.22

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT05139316](http://www.clinicaltrials.gov: NCT05139316)

[Ausführlich: s. unten](#)

### Pediatric Airway Pathogen Incidence (PAPI 3.0), Epidemiologische Studie

RSV-Infektionen mit Hospitalisation, 0-2 Jahre, aktiv seit 09/2022

## Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

**NEOS – CBAF312D2301: Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ofatumumab und Siponimod im Vergleich zu Fingolimod bei pädiatrischen Patienten mit Multipler Sklerose**

Multiple Sklerose (MS), Kinder und Jugendliche im Alter von 10-17 Jahre, aktiv seit 11/2022

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04926818](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04926818)

## Angeborene Herzfehler/Pädiatrische Kardiologie

**MK-1654-007: Eine multizentrische, randomisierte, teilverblindete, Pavilizumab-kontrollierte Phase -3-Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von MK-1654 bei Säuglingen und Kindern mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Infektion**

RSV-Immunisierung bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Infektion (Frühgeburt, Angeborene Herzfehler & chronische Lungenkrankheit), 0-2 Jahre, aktiv seit 10/2022

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04938830](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04938830)

[Ausführlich: s. unten](#)

**RegiVe Study: Registry to assess the Safety and Feasibility of the Subpulmonary Support with the novel Venous Cannula in Patients with Failing/Absence of the Right Heart, Sonstige Studie (§ 23b MPG)**

Patient\*innen mit terminaler Rechtsherzinsuffizienz/fehlendem rechten Ventrikel im Zusammenhang mit einer ventrikulären Herzunterstützungssystem (VAD), 0-99 Jahre, aktiv seit 10/2022

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04782232](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04782232)

## Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**ALL SCT FORUM Registry 2022: Allogene Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit Akuter Lymphatischer Leukämie, Register**

Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit ALL in Remission mit hohem Risiko oder sehr hohem Risiko eines Rezidivs, 0 bis < 21 Jahre, aktiv seit 13.09.2022

**TRACE: Therapie refraktärer Virusinfektionen nach allogener Stammzelltransplantation mit multispezifischen T-Zellen gegen CMV, EBV und AdV: Eine prospektive, multizentrische klinische Studie der Phase III**

Refraktäre Virusinfektionen nach allogener Stammzelltransplantation mit multispezifischen T-Zellen gegen CMV, EBV und AdV, ab 2 Monaten, aktiv seit 03.11.2022

[Weitere Informationen: drks.de: DRKS00018985](https://drks.de/DRKS00018985)

[Link zur Homepage](#)

---

## Ausführlich beleuchtet

**DTX401-CL301: A Study of Adeno-Associated Virus Serotype 8-Mediated Gene Transfer of Glucose-6-Phosphatase in Patients With Glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa), EudraCT-Nummer: 2020-004184-12**

Die Glykogenose Typ Ia (GSD Ia) ist eine sehr seltene genetische Stoffwechselstörung des Kohlenhydratstoffwechsels, die auf einem Mangel des Enzyms Glucose-6-Phosphatase beruht. Bei Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung ist in Nüchternphasen sowohl die Glykogenolyse als auch die Gluconeogenese gestört. Daher besteht ein sehr hohes Risiko für Unterzuckerungen, und die Fastentoleranz beträgt in der Regel nur ca. 3-4 Stunden. Zudem zeigt sich typischerweise eine Lebervergrößerung sowie ein Kleinwuchs. Die Behandlung erfordert eine lebenslange Spezialdiät. Nachts ist entweder eine nächtliche Dauersondierung über eine Magensonde/PEG-Sonde oder die Einnahme ungekochter Maisstärke in regelmäßigen Abständen zur Stabilisierung des Blutzuckers erforderlich.

Bereits seit vielen Jahren wird an einer Gentherapie für die GSD Ia geforscht. Die Phase I/II-Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit bei insgesamt 12 erwachsenen Patienten untersucht wurden, sind bereits abgeschlossen. Vor Kurzem startete die internationale Phase III-Studie DTX401-CL301 des Sponsors Ultragenyx, an der auch das Stoffwechselzentrum Freiburg als eines von 2 deutschen Studienzentren beteiligt ist. Die Studie ist eine internationale Studie mit mehr als 20 Studienzentren weltweit. Geplant ist der Einschluss von insgesamt 50 Patienten, davon 10 Kindern über 8 Jahre.

Die Studie wird als placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Cross-over-Design durchgeführt. Die Gentherapie erfolgt als einmalige Infusion. Hierbei wird das gesunde Gen mittels eines nicht pathogenen Virus-Vektors, eines AAV8-Vektors, in die Leber eingebracht. Untersucht wird, ob sich hierdurch zum einen die Nüchterntoleranz erhöht und ob der Bedarf an Maisstärke zur Stabilisierung des Blutzuckers abnimmt. Um dies beurteilen zu können, wird die Diät sehr genau protokolliert, und es werden regelmäßige kontrollierte Fastentests durchgeführt.

In Freiburg können voraussichtlich zwei GSD Ia-Patienten in die Studie eingeschlossen werden, und die Rekrutierung soll noch in diesem Jahr abgeschlossen werden.

Ansprechpartner am ZKJ: Prof. Dr. Sarah Grünert

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT05139316](https://www.clinicaltrials.gov/NCT05139316)

**MK-1654-007: Eine multizentrische, randomisierte, teilverblindete, Pavilizumab-kontrollierte Phase -3-Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und**

## **Pharmakokinetik von MK-1654 bei Säuglingen und Kindern mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Infektion**

MK-1654 (Clesrovimab) ist ein monoklonaler anti-RSV-Antikörper (mAk), der entwickelt wurde, um RSV-Virus bedingte Pneumonien im Säuglingsalter vorzubeugen.

MK-1654 ist gegen das RSV-F-Protein gerichtet. RSV-F wird vom Virus genutzt, um in Wirtszellen einzudringen und infizierte Zellen mit benachbarten Zellen zu verschmelzen, sodass es sich durch die Bildung von Synzytien verbreiten kann. MK-1654 bedarf lediglich einer einmaligen Injektion pro RSV-Saison. Diese Studie wurde im Jahr 2021 durch den Sponsor MSD Sharp & Dohme GmbH initiiert.

Unser Prüfzentrum wurde im „Schnellverfahren“ durch den Sponsor nachvalidiert und ist seit 10/2022 für die Rekrutierung freigegeben. Säuglinge mit therapiebedürftigen angeborenen Herzfehlern besitzen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bei einer RSV-Infektion. Unsere Rekrutierung fokussiert sich auf Säuglinge mit komplexen angeborenen Herzfehlern.

Diese Studie ist randomisiert, teilverblindet und durch Palivizumab (Synagis®) kontrolliert. Die MK-1654-Gruppe erhält den monoklonalen Antikörper und am 28. Tag eine Placeboinjektion (NaCl 0,9%). Die Kontrollgruppe erhält alle 28 Tage Palivizumab. Am 60. Tag wird entblindet, damit den Kindern der MK-1654-Gruppe weitere Injektionen erspart bleiben. Die Kontrollgruppe erhält bis zum Ende der RSV-Saison 1 regelmäßig (alle 28. Tage) Palivizumab. In der gesamten Nachbeobachtungszeit (180 Tage) wird ein wöchentlicher Telefonkontakt zu den Eltern/gesetzlichen Vertreter\*innen durch unser Prüfzentrum fortgeführt. Dieser wird begleitet durch digitale Tagebucheinträge, welche die Eltern über ein Studien-Smartphone eingeben können.

Bei erfolgreicher Teilnahme in der ersten RSV-Saison haben die Teilnehmenden die Möglichkeit, im folgenden Jahr erneut teilzunehmen. Hierbei wird jedem/r Teilnehmenden das Prüfpräparat MK-1654 verabreicht, wodurch die Säuglinge nur eine einzige Injektion erhalten müssen.

Ansprechpartner am ZKJ: Prof. Dr. B. Stiller, PD Dr. R. Kubicki, Nicolas Enriquez (B.A)

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04938830](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04938830)



### **Der Patient\*innenbeirat in der Versorgungsforschung – Blick zurück und nach vorn**

Vor zwei Jahren wurde der Patient\*innenbeirat der AG Versorgungsforschung am ZKJ gegründet. Durch die regelmäßige Beteiligung von Patient\*innen, Angehörigen und Patientenvertreter\*innen sollten gewissermaßen systematisch Gelegenheiten entstehen, dass Betroffene ihr Erfahrungswissen einbringen und den Forschungsprozess mitgestalten können. Dabei werden mehrere Ziele verfolgt. Zunächst soll der Beirat mithelfen, dass die Forschung eine hohe Relevanz für Betroffene hat. Das geschieht dadurch, dass im Beirat Forschende und Patientenvertreter\*innen gemeinsam Themen diskutieren und Forschungsfragen entwickeln. Des Weiteren soll die Durchführung der Forschung möglichst patient\*innen- und familienzentriert realisiert werden. Das zeigt sich zum Beispiel darin, welchen Umfang Fragebögen haben, die Betroffene ausfüllen sollen. Sind Fragebögen zu lang, werden sie entweder unvollständig oder mit geringerer Aufmerksamkeit ausgefüllt, was wiederum die Qualität der Ergebnisse beeinträchtigt. Außerdem ist die Beteiligung wertvoll in Bezug auf die Interpretation von Ergebnissen, die je nach Perspektive zwischen Forschenden und Betroffenen variieren kann.

Trotz der genannten Vorteile einer Patient\*innenbeteiligung an der Forschung sind in Deutschland die Erfahrungen in der partizipativen Forschung, insbesondere in der Pädiatrie, überschaubar. Die vergangenen zwei Jahren waren daher für Forschende und Teilnehmende des Beirats sehr lehrreich. Die bisherigen Erfahrungen konnten in der Schwerpunktereihe der Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ) veröffentlicht werden. Als wesentlich für die erfolgreiche Zusammenarbeit haben sich zwei Aspekte herauskristallisiert: Erstens, die Arbeit an gemeinsamen Themen und Inhalten ist wichtiger als geklärte Strukturen im Verhältnis zwischen Forschenden und Patientenvertreter\*innen. Zweitens, eine kontinuierliche Reflexion über den gemeinsamen Arbeitsprozess in der frühen Entwicklungsphase ist wichtig, um die jeweiligen Erwartungen und Möglichkeiten transparent zu machen und gemeinsame Ziele formulieren zu können. Die Zusammenarbeit mit einer externen Moderatorin war sehr hilfreich.

In diesem Sinne hat der Patient\*innenbeirat in seinem letzten Treffen diskutiert und entschieden, seinen Fokus – der bislang auf Themen lag, die sich für drittmittelfinanzierte Projekte der Versorgungsforschung eignen – zu erweitern und in seiner Größe zu wachsen. Künftig steht der Beirat somit auch für eine Beteiligung an Projekten zur Verfügung, die die Weiterentwicklung der Versorgung am ZKJ betreffen. Eine erste Möglichkeit besteht beispielsweise in der Entwicklung des Kommunikationskonzepts für die neue Kinderklinik bzw. der Entwicklung zur gesundheitskompetenzfördernden Organisation. In diesem Zusammenhang ist die Entwicklung von neuen Informationsmaterialien für Patient\*innen und Angehörige geplant. Der Beirat kann hier einen wichtigen Beitrag leisten, um z.B. die Themen für die Produktion entsprechender Materialien auszuwählen, die aus der Sicht Betroffener besonders relevant sind. Dafür ist allerdings eine personelle Verstärkung des Beirats notwendig. Die Ansprechpartner\*innen (s.u.) freuen sich über Hinweise, welche Patient\*innen oder Eltern Interesse an der Mitarbeit im Beirat haben könnten.

Thorsten Langer, Susanne Dürr, Anneke Haddad

Weitere Informationen: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038462/>



### **Longitudinale Immunantwort auf 3 Dosen eines Messenger-RNA-Impfstoffs gegen Coronavirus-Erkrankungen (COVID 19) bei pädiatrischen onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten**

Kinder und Jugendliche mit onkologischen Erkrankungen unter Chemotherapie haben ein erhöhtes Risiko für schwerere COVID-19 Verläufe als gleichaltrige gesunde Kinder. Ende 2020 empfahl die STIKO aufgrund des erhöhten Risikos die Impfung gegen SARS-CoV-2 für alle Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie. Die Wirksamkeit der Impfungen bei Kindern und Jugendlichen unter Chemotherapie war jedoch noch unklar. Es wurde daher eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie initiiert, um die humorale und zelluläre Immunreaktion von Kindern und Jugendlichen unter Chemotherapie zu evaluieren. An der Studie nahmen insgesamt 21 Jugendliche (13-17 Jahre) mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen unter intensiver Chemotherapie oder Erhaltungstherapie aus Frankfurt, Münster und Freiburg teil. Sie erhielten 2 Impfungen eines mRNA-Impfstoffs (BioNTech/Pfizer) innerhalb von 3-6 Wochen sowie eine weitere Booster-Impfung nach 4 Wochen bis 6 Monaten. Vor Studienbeginn wurde zunächst eine stattgehabte COVID-19-Infektion ausgeschlossen. Anschließend wurde die Immunantwort nach den jeweiligen Impfungen evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Patientinnen und Patienten trotz Chemotherapie nach 3 Impfungen sowohl eine humorale als auch zelluläre Immunreaktion zeigten. Die Immunantwort auf die Impfungen war insgesamt stärker bei Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren als bei denen mit onkologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems. Ebenso zeigten die



Jugendlichen, die während der weniger intensiven Erhaltungstherapie geimpft wurden, eine bessere Immunreaktion als diejenigen, die intensivere Chemotherapie erhielten. Während der Studienteilnahme traten keine COVID-Infektionen bei den Jugendlichen auf. Eine weitere Evaluation der Patientinnen und Patienten nach 4. Impfung ist geplant.

Ansprechpartner am ZKJ: Prof. Dr. Simone Hettmer, PD Dr. Carsten Speckmann

Weitere Informationen unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35901198/>

### **AVA-PED-301: Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3b Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Avatrombopag bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Immunthrombozytopenien (≥6 Monaten)**

Immunthrombozytopenien (ITP) sind erworbene Thrombozytopenien, welche durch eine autoimmune Reaktion gegen Thrombozyten und deren Vorstufen verursacht werden. Bei einem Mangel an Thrombozyten besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die meisten Immunthrombozytopenien im Kindesalter treten im Kleinkindalter auf und erholen sich spontan. Es gibt jedoch auch länger anhaltende, chronische Verläufe. In vielen Fällen kann man zunächst den spontanen Verlauf beobachten. Kommt es jedoch zu besonders niedrigen Thrombozytenzahlen oder relevanten Blutungszeichen sind medikamentöse Therapien notwendig. Zu den primären Therapieoptionen zählen Immunglobuline und Steroide. Bei langanhaltenden bzw. chronischen Thrombozytopenien mit niedrigen Thrombozytenzahlen und/oder Blutungszeichen kommen im Kindesalter unter anderem Thrombopoetin (TPO)-Rezeptor-Agonisten wie Eltrombopag (p.o.) oder Romiplostim (s.c.) infrage, die eine vermehrte Bildung der Blutplättchen stimulieren. Teilweise werden auch immunsuppressive Therapien angewandt. Insgesamt sind die Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen jedoch noch eingeschränkt.

Avatrombopag (DOPTELET®) ist ein neuer, oraler TPO-Rezeptor-Agonist, der ebenfalls die Bildung der Thrombozyten stimuliert und bei Erwachsenen bereits gute Therapieergebnisse (Thrombozyten  $\geq 50000/\mu\text{l}$ ) gezeigt hat. Insbesondere konnte auch eine gute Verträglichkeit mit wenig Nebenwirkungen gezeigt werden. Zudem ist die orale Applikation einfach und erleichtert eine gute Compliance.

Die AVA-PED-301-Studie wurde initiiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Avatrombopag auch bei Kindern und Jugendlichen mit Thrombozytopenien (≥6 Monaten) nachzuweisen. Insgesamt sollen international 72 Kinder und Jugendliche an etwa 50 Zentren untersucht werden. Teilnehmen können Patient\*innen, die auf die bisherigen Therapien ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben. Der Studieneinschluss ist nach Altersgruppen gestaffelt. Die älteste Kohorte (12-18 Jahre), in die wir eine unserer Patientinnen einschließen konnten, ist bereits vollständig. Aktuell können noch Kinder von 1-11 Jahren eingeschlossen werden.

Zunächst werden die Kinder und Jugendlichen für 12 Wochen mit Avatrombopag oder einem Placebo (Verhältnis 3:1) behandelt. Dabei werden die Thrombozytenzahlen sowie mögliche Nebenwirkungen engmaschig kontrolliert. Auch die Pharmakokinetik wird untersucht. Nebenher führen die Patient\*innen Tagebuch über die Einnahme und Schmachhaftigkeit der Tabletten sowie über auftretende Beschwerden oder Blutungszeichen. Nach den initialen 12 Wochen der Studie beginnt eine zweijährige offene Verlängerungsphase in der alle Patient\*innen das Verum erhalten können. Die Dosis wird jeweils abhängig von den Thrombozytenzahlen (mit dem Ziel  $\geq 50000/\mu\text{l}$ ) gesteuert.

Ansprechpartnerin am ZKJ: PD Dr. Brigitte Strahm

Weitere Informationen: [www.clinicaltrials.gov: NCT04516967](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04516967)

---

## Klinische Studien: „Wer macht was / Wie geht das ?“

Im **10. Teil** dieser Reihe beleuchten wir die **Ethikkommission**:

Eine Ethikkommission (EK) bewertet Anträge zur Durchführung klinischer Studien von Arzneimitteln und Medizinprodukten nach ethischen Gesichtspunkten. Damit sollen in erster Linie die Rechte und die Sicherheit der Patient\*innen gewährleistet werden. Neben dem Studienprotokoll wird auch die Qualifikation der Prüfärzt\*innen und der Prüfstelle bewertet. Alle Unterlagen, die Patient\*innen im Verlauf der Studie erhalten, wie die Patienteninformation, die Einwilligungserklärung, Werbung, die Proband\*innenversicherung und die Aufwandsentschädigung, werden von der Ethikkommission geprüft.

Erst nach Genehmigung durch die Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) und nach zustimmender Bewertung durch die Ethikkommission darf eine klinische Prüfung beginnen. Nach der Ersteinreichung müssen Amendments, ein Prüfgruppenwechsel oder Prüfstellennachmeldungen bei der EK nachträglich eingereicht werden.

Die Ethikkommission hat auch eine beratende Funktion bei der Erstellung eines neuen Studienprotokolls und im Rahmen der berufsrechtlichen Beratungspflicht für die Prüfärzt\*innen, die Non-AMG/Non-MPDG-Studien, wie Register und Forschungsvorhaben, durchführen oder daran teilnehmen möchten.

Ethikkommissionen arbeiten in Deutschland interdisziplinär. Sie sind je nach Satzung aus Vertreter\*innen der Medizin, Natur- und Rechtswissenschaften, Philosophie, Theologie, Biometrie und Laien zusammengesetzt. Damit wird angestrebt, alle zu berücksichtigenden Aspekte in die abschließende Bewertung einfließen zu lassen.

Die federführende Ethikkommission ist bei klinischen Prüfungen, die gemäß der Richtlinie 2001/20/EG durchgeführt werden, die für die Leitung der klinischen Prüfung (LKP) zuständige Ethikkommission. Die Richtlinie 2001/20/EG wird ab Januar 2023 durch die EU Regulation 536/2014 abgelöst. Unter der EU Regulation 536/2014 stellt der Sponsor nun seinen Antrag zur Durchführung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln bei mono- und multinationalen Studien nur noch einmalig über das zentrale Online-Portal CTIS (Clinical Trials Information System) bei der EMA. Es wird keinen LKP mehr geben und die Zuteilung zu einer federführenden Ethikkommission erfolgt über den sogenannten Geschäftsverteilungsplan in der Reihenfolge der Listungen. Dabei berücksichtigt der Geschäftsverteilungsplan insbesondere die Gesamtzahl der registrierten Ethikkommissionen sowie ihre jeweilige jährliche Kapazität. Die Zuständigkeit der Ethikkommission für einen Antrag bei klinischen Studien hat daher keinen zwingenden lokalen Bezug mehr zum Antragsteller. Der Antrag wird ausschließlich von der zugeteilten zentralen Ethikkommission bewertet, die lokalen Ethikkommissionen werden nicht mehr einbezogen. Sachverständige können allerdings unter Einhaltung der gesetzlich engen Fristen hinzugezogen werden.

Bei sonstigen, non-AMG, nicht-interventionellen und MPDG-Studien sind jedoch weiterhin die den Prüfstellen zugeordneten lokalen Ethikkommissionen zuständig.

---

## Kurz berichtet

*Wir wachsen nicht nur an unseren Aufgaben, sondern auch im Team!*

Das ZKJ-Studienbüro begrüßt drei neue **Studienassistentinnen** und eine neue **Projektmanagerin**:

**Anna-Lena Däschle**, Fachkinderkrankenschwester für päd. Intensivpflege, ist Studienassistentin mit dem Schwerpunkt Hirntumorstudien und-register.

**Christine Braun**, Kinderkrankenschwester und Study Nurse, wird die neue TRACE-Studie sowie Studien und Register bei Soliden Tumoren betreuen.

**Nadine Hug**, Gesundheits- und Krankenpflegerin, ist zuständig für die neue Gentherapiestudie DTX401-CL301 bei Glykogenspeicherkrankheit Typ 1a.

**Dr. Sandra Dieni**, Neurowissenschaftlerin, übernimmt regulatorische, vertragliche und finanzielle Aufgaben des Projektmanagements.

***Wir freuen uns über eure Unterstützung und auf die Zusammenarbeit!***

---



Unsere Leserbefragung ist

weiterhin offen!

Ihr Feedback zum Newsletter ist

uns wichtig!

<https://www.surveymonkey.de/r/V67GD7>  
2

---



Mit diesem Logo kennzeichnen wir Beiträge, die wir als besonders in für Lehrkrankenhäuser und niedergelassene Ärzte erachten.

---

## Platzierung des Newsletters

Intranet ZKJ:

<http://intranet.ukl.uni-freiburg.de/organisation-einrichtungen/departments/zkj/mitarbeiter-infos/studienbuero/>

Internet:

<https://www.uniklinik-freiburg.de/kinderklinik/forschung-und-klinische-studien/klinische-studien-und-register/aktuelles.html>

## Übersicht der laufenden Klinischen Studien am ZKJ

Intranet ZKJ:

<http://intranet.ukl.uni-freiburg.de/organisation-einrichtungen/departments/zkj/mitarbeiter-infos/studienbuero/>

Internet:

<https://www.uniklinik-freiburg.de/kinderklinik/forschung-und-klinische-studien/klinische-studien-und-register/uebersicht-klinische-studien.html>

---

***Das Team des Studienbüros steht für Rückfragen gerne zur Verfügung !***



**[zkj.studien@uniklinik-freiburg.de](mailto:zkj.studien@uniklinik-freiburg.de)**

Redaktion: Susanne Grüninger, PD Dr. Simone Hettmer

Ausführliche Beiträge: Prof. Dr. Sarah Grünert, Eva-Maria Kornemann, Prof. Dr. Thorsten Langer, Susanne Grüninger, Nicolas Enriquez

---