



# Newsletter Klinische Studien

## ZKJ-Studienbüro

### Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

**Comparing COVID-19 variants among children and adolescents in Germany: Relative risk of COVID-19-related hospitalization, ICU admission and mortality.**

Jank M, Oechsle AL, Behrends U, Berner R, Chao CM, Diffloth N, Doenhardt M, Hansen G, Hufnagel M, Lander F, Liese JG, Muntau AC, Niehues T, von Both U, Verjans E, Weil K, Armann J, von Kries R, Schrotten H (2023). Infection. (Online ahead of print); doi: 10.1007/s15010-023-01996-y.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36787015/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36787015/)

**A Comparison of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily-associated with SARS-CoV-2 and Kawasaki disease.**

Hufnagel M, Armann J, Jakob A, Doenhardt M, Diffloth N, Hospach A, Schneider DT, Trotter A, Roessler M, Schmitt J, Berner R, & The PIMS DGPI Working Group (2023). Scientific Reports 13;1173. doi.org/10.1038/s41598-022-26832-5

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36670127/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36670127/)

**Development of inflammatory bowel disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologics.**

Broekaert IJ, Klein A, Windschall D, Rogalski B, Weller-Heinemann F, Oommen P, Küster M, Foeldvari I, Minden K, Hospach A, Hufnagel M, Berger T, Geikowski T, Quietzsch J, Horneff G (2023). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 76:174-82; doi: 10.1097/MPG.0000000000003656

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36399775/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36399775/)

**Neonatal invasive disease caused by Streptococcus agalactiae in Europe: the DEVANI multi-center study.**

Lohrmann F, Hufnagel M, Kunze M, Afshar B, Creti R, Detcheva A, Kozakova J, Rodriguez-Granger J, Skov Sørensen UB, Margarit I, Maione D, Rinaudo D, Orefici G, Telford J, de la Rosa Fraile M, Kilian M, Efstratiou A, Berner R, Melin P, for the DEVANI study group (2022). Infection (Online ahead of print); doi: 10.1007/s15010-022-01965-x

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36547864/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36547864/)

[Ausführlich s. unten](#)

**The use of insulin preparations - an evaluation of the DPV registry.**

Eckert AJ, Bramlage P, Danne T, Näke A, Hummel M, Schwab KO, Mühldorfer S, Buchal G, Müller A, Holl RW.

Dtsch Arztebl Int 2022; 119: (38):249-250. doi:10.3238/arztebl.m2022.0253

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36519346/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36519346/)

**Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry.**

Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N, Kapellen T, Menzel U, Kordonouri O, Schwab KO, Bechtold-Dalla Pozza S,

Rosenbauer J, Holl RW. J Diabetes. 2022 Dec 14 (12): 840-850. doi: 10.1111/1753-0407.13339. Online ahead of print. PMID: 36515004

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36515004/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36515004/)

**Changes in cardiovascular risk factors among children and young adults with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic compared to previous years-Results from the German DPV registry.**

Eckert AJ, Linke S, Schwab KO, von dem Berge T, Schönau E, Duran I, Dost A, Joisten C, Bartelt H, Braune K, Rosenbauer J, Holl RW. J Diabetes. 2023 Jan;15(1):15-26. doi: 10.1111/1753-0407.13340. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36621521

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36621521/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36621521/)

**Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment - A Prospective 3-year SMArtCARE Registry Study.**

Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Wenzel F, Stein S, Vogt S, Zöller D, Bernert G, Hagenacker T, Schara-Schmidt U, Walter MC, Steinbach M, Blaschek A, Baumann M, Baumgartner M, Becker B, Flotats-Bastardas M, Friese J, Günther R, Hahn A, Küpper H, Johannsen J, Kamm C, Koch JC, Köhler C, Kölbl H, Kolzter K, von Moers A, Naegel S, Neuwirth C, Petri S, Rödiger A, Schimmel M, Schrank B, Schreiber G, Smitka M, Stadler C, Steiner E, Stögmann E, Trollmann R, Türk M, Weiler M, Stoltenburg C, Willichowsky E, Zeller D, Ziegler A, Lochmüller H, Kirschner J; SMArtCARE study group. J Neuromuscul Dis. 2023;10(1):29-40. doi: 10.3233/JND-221600. PMID: 36565133 Free PMC article.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36565133/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36565133/)

**Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA).**

Oskoui M, Day JW, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Papp G, Gorni K, Kletzl H, Martin C, McIver T, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Fontoura P, Mercuri E; SUNFISH Working Group. J Neurol. 2023 Feb 3:1-16. doi: 10.1007/s00415-023-11560-1. Online ahead of print. PMID: 36735057 Free PMC article.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735057/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735057/)

**Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study.**

Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Jaber B, Gorni K, Kletzl H, Carruthers I, Martin C, Warren F, Scalco RS, Wagner KR, Muntoni F; JEWELFISH Study Group. Neurol Ther. 2023 Feb 13:1-15. doi: 10.1007/s40120-023-00444-1. Online ahead of print. PMID: 36780114 Free PMC article.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36780114/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36780114/)

**The German pediatric integrated care survey (PICS-D): Translation, adaptation, and psychometric testing.**

Willems J, Bablok I, Sehlbrede M, Farin-Glattacker E, Langer T. Front Pediatr. 2022 Dec 23;10:1057256. doi: 10.3389/fped.2022.1057256. PMID: 36619521; PMCID: PMC9816322.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36619521/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36619521/)

### **Complex Lymphatic Anomalies: Report on a Patient Registry Using the Latest Diagnostic Guidelines**

Themis-Areti A Andreoti, [Sebastian Berg](#), [Annegret Holm](#), [Marina Angerer](#), Michael Oberlin, Etelka Foeldi, Iris Baumgartner, [Charlotte M Niemeyer](#), [Jochen Rössler](#), [Friedrich G Kapp](#). *Lymphat Res Biol.* 2023 Jan 27. doi: 10.1089/lrb.2022.0041. Online ahead of print.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706428/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706428/)

### **Comprehensive Analyses of Coagulation Parameters in Patients with Vascular Anomalies**

[Friedrich G Kapp](#), [Cedric Schneider](#), [Annegret Holm](#), [Hannah Glonnegger](#), [Charlotte M Niemeyer](#), [Jochen Rössler](#), [Barbara Zieger](#). *Biomolecules.* 2022 Dec 8;12(12):1840. doi: 10.3390/biom12121840.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551267/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551267/)

### **CD19-CAR-T cells are an effective therapy of post-transplant relapse in B- ALL patients: Real-World Data from Germany.**

Bader P, Rossig C, Hutter M, Ayuk FA, Baldus CD, Bücklein VL, Bonig H, Cario G, Einsele H, Holtick U, Koenecke C, Bakhtiar S, Künkele A, Meisel R, Mueller F, Müller I, Penack O, Rettinger E, Sauer MG, Schlegel PG, Soerensen J, von Stackelberg A, [Strahm B](#), Feuchtinger T, Hauer J, Jarisch A. *Blood Adv.* 2023 Jan 6:bloodadvances.2022008981. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008981. Online ahead of print. PMID: 36607834

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36607834/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36607834/)

### **Automated production of specific T cells for treatment of refractory viral infections after allogeneic stem cell transplantation.**

Heinz AT, Calkoen FGJ, Derbich A, Miltner L, Seitz C, Doering M, Braun C, Atar D, Schumm M, Heubach F, Arendt AM, Schulz A, Schuster FR, Meisel R, [Strahm B](#), Finke J, Heineking B, Stetter S, Silling G, Stachel D, Gruhn B, Debatin KM, Foell J, Schulte JH, Woessmann W, Mauz-Körholz C, Tischer J, Feuchtinger T, Handgretinger R, Lang P. *Haematologica.* 2023 Feb 16. doi: 10.3324/haematol.2022.281996. Online ahead of print. PMID: 36794500

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36794500/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36794500/)

### **Second allogeneic stem cell transplantation can rescue a significant proportion of patients with JMML relapsing after first allograft.**

[Vinci L](#), [Flotho C](#), [Noellke P](#), [Lebrecht D](#), Masetti R, de Haas V, De Moerloose B, Dworzak M, Hasle H, Gungör T, Starý J, Turkiewicz D, Ussowicz M, de Heredia CD, Buechner J, Jahnukainen K, Kallay K, Bodova I, Smith OP, Zecca M, Bresters D, Lang P, Masmus TN, Meisel R, Pichler H, [Erlacher M](#), Göhring G, Locatelli F, [Strahm B](#), [Niemeyer CM](#), [Yoshimi A](#). *Bone Marrow Transplant.* 2023 Feb 23. doi: 10.1038/s41409-023-01942-4. Online ahead of print. PMID: 36823455 No abstract available.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3682345/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3682345/)

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

<b>Grundlagen- und Aufbaukurs (früher Prüferkurs)</b>	03.05.2023 (Grundlagenkurs)
	04.05.2023 (Aufbaukurs)
	12.07.2023 (Grundlagenkurs)
	13.07.2023 (Aufbaukurs)
<b>Update-Kurs GCP (neue EU-Verordnung)</b>	Auf Nachfrage wird der Kurs auch ab 5 Teilnehmern angeboten.
<b>Kombinierter Grundlagen- und Aufbauergänzungskurs MPDG</b>	29.06.2023
	14.11.2023
<b>Verantwortlichkeiten eines Studienleiters (IIT)</b>	23./24.05.2023
	28./29.11.2023

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

---

## Neu begonnene Studien am ZKJ

### Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

**Marinus Trust TSC (1042-TSC-3001): Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie als begleitende Therapie mit Ganaxolon (GNX) zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen, die an tuberöser Sklerosekomplex assoziierter Epilepsie erkrankt sind, Ph. III**

Tuberöse Sklerosekomplex (TSC) assoziierte Epilepsie, Kinder, Jugendliche und Erwachsene im Alter zwischen 1 bis 65 Jahre, aktiv seit 12/2022

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT05323734](http://www.clinicaltrials.gov: NCT05323734)

**mitoNET-Register: Standardisiertes Patientenregister und Verlaufsstudie im Rahmen des deutschen Netzwerks für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET), Register**

Mitochondriale Erkrankungen, Personen allen Alters, aktiv seit 01/2023

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT05554835](http://www.clinicaltrials.gov: NCT05554835)

**SAPPHIRE – SRK-015-003: Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Apitegromab zur Behandlung von Patienten mit Spinaler Muskelatrophie des Typs 2 oder 3, welche eine Vortherapie mit Nusinersen oder Risdiplam erhalten hatten, Ph. III**

Spinale Muskelatrophie (SMA Typ 2 & 3), Kinder und Erwachsene im Alter zwischen 2 – 21 Jahren, aktiv seit 12/2022

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT05156320](http://www.clinicaltrials.gov: NCT05156320)

**Sarepta 4658-402 (MIS51ON): Randomisierte Phase 3-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit einer Hochdosistherapie mit Eteplirsen bei an Muskeldystrophie Duchenne (DMD) erkrankten Teilnehmern, Ph. III**

Muskeldystrophie Duchenne, Jungen im Alter zwischen 4 bis 13 Jahren, aktiv seit 01/2023

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT03992430](http://www.clinicaltrials.gov: NCT03992430)

## **Pädiatrische Hämatologie und Onkologie**

**AIEOP-BFM-AML 2020: Internationale, offene, multizentrische klinische Prüfung zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen, Ph. III**

Akute myeloische Leukämie (AML), (Erstdiagnose einer AML (A), rezidierte/refraktäre AML (B) und AML mit Indikation zur Stammzelltransplantation (C)), 0-17 (initiale Diagnose, 0-20 (Rezidiv oder Indikation für HSZT), aktiv seit 24.01.2023

[Weitere Informationen: www.drks.de: DRKS00024079](http://www.drks.de: DRKS00024079)

**ALXN1210-TMA-314: Eine offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Studie mit Ravulizumab als Ergänzung zur besten Supportivtherapie bei pädiatrischen Patienten (von 1 Monat bis < 18 Jahre) mit thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT), Ph. III**

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA), 28 Tage bis ab 17 Jahre, aktiv seit 27.02.2023

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04557735](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04557735)

**CPKC412A2218: Eine offene, einarmige Phase II Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von zweimal täglich verabreichtem Midostaurin (PKC412) in Kombination mit Standardchemotherapie und als Monosubstanz in einer anschließenden Post-Konsolidierungstherapie bei Kindern mit unbehandelter FLT3-mutierter AML, Ph. II**

FLT3-mutierte akute myeloische Leukämie (AML), 3 Monate bis < 18 Jahre, aktiv seit 13.12.2022

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT03591510](http://www.clinicaltrials.gov: NCT03591510)

## **iEuroEwing: Internationale Euro-Ewing-Studie (iEuroEwing) zur Optimierung der Behandlung von Patienten mit Ewing-Sarkom), Ph. III**

Ewing-Sarkome, Erstdiagnose, 2 bis < 50 Jahre, aktiv seit 03/2023

[Ausführlich s. unten](#)

## **IDUNN Trial: Eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-3-Studie zur Erstlinienbehandlung mit mesenchymalen Stromazellen MC0518 gegenüber der besten verfügbaren Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit steroidrefraktärer akuter Graft-versus-Host-Krankheit nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (IDUNN-Studie), Ph. III**

Steroid-refraktäre akute GvHD (SR-aGvHD) nach HSCT, ab 12 Jahren, aktiv seit 03/2023

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04629833](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04629833)

[Link zur Homepage](#)

[Ausführlich s. unten](#)

---

## **Ausführlich beleuchtet**



### **Neonatal invasive disease caused by *Streptococcus agalactiae* in Europe: the DEVANI multi-center study.**

Streptokokken der Gruppe B (GBS) sind nach wie vor eine der Hauptursachen für invasive Infektionen bei Säuglingen im Alter von <3 Monaten und für die Sterblichkeit bei Neugeborenen. Diese Studie, eine wichtige Komponente des europäischen DEVANI-Projekts (Design of a Vaccine Against Neonatal Infections), beschreibt klinische und mikrobiologische Merkmale neonataler GBS-Erkrankungen. Sie quantifiziert die Adhärenz zu nationalen Empfehlungen in Bezug auf pränatales Screening und intrapartale Antibiotikaprophylaxe. Weiterhin identifiziert sie Risikofaktoren, die mit einem ungünstigen Ausgang verbunden sind. Klinische und mikrobiologische Daten von 153 invasiven neonatalen Fällen (82 Fälle mit frühem Beginn [EOD], 71 Fälle mit spätem Beginn [LOD]) wurden in acht europäischen Ländern von Mitte 2008 bis Ende 2010 erhoben. Dabei war Atemnot das häufigste klinische Zeichen bei Beginn der EOD, während Meningitis in >30 % der LOD-Fälle gefunden wurde. Die Studie ergab, dass immerhin 59 % der Mütter von EOD-Fällen nicht am pränatalen Screening teilgenommen hatten. Zudem konnte GBS nur bei 49 % der Mütter nachgewiesen werden, deren Neugeborene später an einer invasiven GBS-Infektion erkrankten. Meningitis war bei LOD-Fällen mit einem ungünstigen Ausgang assoziiert, während Frühgeburtlichkeit und das Vorhandensein von Herz-Kreislauf-Symptomen bei EOD-Fällen Risikofaktoren für einen ungünstigen Ausgang darstellten. Das Kapselpolysaccharid-Typ III war sowohl bei EOD- als auch bei LOD-Fällen am häufigsten vertreten, wobei es ausgeprägte regionale Unterschiede in der Verteilung gab. Die Standardisierung der Empfehlungen für neonatale GBS-Erkrankungen und die Erhöhung der Compliance könnten die klinische Versorgung und die Prävention von invasiven GBS-Infektionen

verbessern. Aber selbst bei vollständiger Einhaltung des pränatalen Screenings würde eine relevante Anzahl von EOD-Fällen übersehen, so dass der vielversprechendste prophylaktische Ansatz gegen invasive GBS-Infektionen bei Neugeborenen die mütterliche Immunisierung mittels Impfung wäre.

Ansprechpartner am ZKJ: Dr. Florens Lohrmann, Prof. Dr. Markus Hufnagel

Weitere Informationen: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36547864/>

### **Multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Entzugsstudie mit Tadekinig alfa (r-hIL-18BP) bei Patienten mit IL-18-gesteuerten monogenen autoinflammatorischen Erkrankungen: NLRC4-Mutation und XIAP-Mangel**

Interleukin 18 (IL-18) ist ein Mitglied der IL-1-Superfamilie von Zytokinen, das von aktivierten Makrophagen nach mikrobieller Stimulierung produziert wird. IL-18 gilt als wichtiger Mediator von Entzündungsreaktionen und als zentraler Akteur bei pathophysiologischen Zuständen wie autoinflammatorischen und Autoimmunerkrankungen. Die biologische Aktivität von IL-18 erfordert eine strenge Regulation. In der extrazellulären Umgebung bindet das IL-18-bindende Protein (IL-18BP) IL-18 mit hoher Affinität und hemmt die entzündungsfördernde Aktivität von IL-18. Viele entzündliche Erkrankungen sind mit erhöhten Serumspiegeln von IL-18 verbunden. Seltene genetische Erkrankungen wie die NLRC4-assoziierte Autoinflammation und X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (XIAP)-Mangel sind mit exzessiven IL-18 Serumspiegeln verbunden. Hierdurch kommt es zu einem Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) mit einer übermäßigen Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen und einem hochentzündlichen Krankheitsbild. Die Krankheitsmanifestationen sind: hohes Fieber, Panzytopenie, Hepatitis, Hyperferritinämie und neurologische Symptome. Unbehandelt können die klinischen Zustände zu Koagulopathie, Organversagen und Tod führen. Tadekinig alfa ist eine rekombinante Form des humanen, löslichen IL-18BP, das mit hoher Affinität an IL-18 bindet und es neutralisiert. Unter der Hypothese, dass die Hemmung des freien IL-18 durch Tadekinig alfa bei diesen seltenen angeborenen Erkrankungen die Entzündung wirksam hemmen kann, hat die Firma AB2 Bio eine klinische Studie initiiert. Insgesamt sollen 15 Patienten mit XIAP oder NLRC4 Mutation weltweit behandelt werden. Die Studie ist konzipiert mit einer einarmigen, offenen Phase mit Tadekinig alfa-Behandlungsdauer von 18 Wochen, gefolgt von einer 16-wöchigen randomisierten Entzugsphase (RW) zur Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung, ohne Unterbrechung zwischen den beiden Phasen der Behandlung. Beobachtet wird die Rückfallsrate in der randomisierten Entzugsphase. Das Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) Freiburg ist das einzige Immundefektzentrum in Europa, das für eine Mitwirkung an dieser Studie ausgewählt wurde. Am ZKJ der Uniklinik Freiburg wurde jetzt die 15. und letzte Patientin in die Studie aufgenommen mit der Hoffnung, dem betroffenen Säugling eine wirksame Therapie für diese potentiell lebensbedrohliche Erkrankung anbieten zu können.

Ansprechpartner am ZKJ: Prof. Dr. Stephan Ehl, PD Dr. Carsten Speckmann

Weitere Informationen: [www.clinicaltrials.gov: NCT03113760](http://www.clinicaltrials.gov: NCT03113760)



**TelePaepa: Untersuchung von innovativen Versorgungskonzepten und dem Einsatz von Telecare in der pädiatrischen Palliativversorgung. Teilprojekt:**



## **Das Erleben von Partizipation bei Diagnose- und Therapiegesprächen aus der Perspektive von onkologisch erkrankten Jugendlichen. Ein BMBF gefördertes Projekt an der Hochschule Furtwangen in Kooperation mit dem Freiburger Kinder-Palliativteam am ZKJ.**

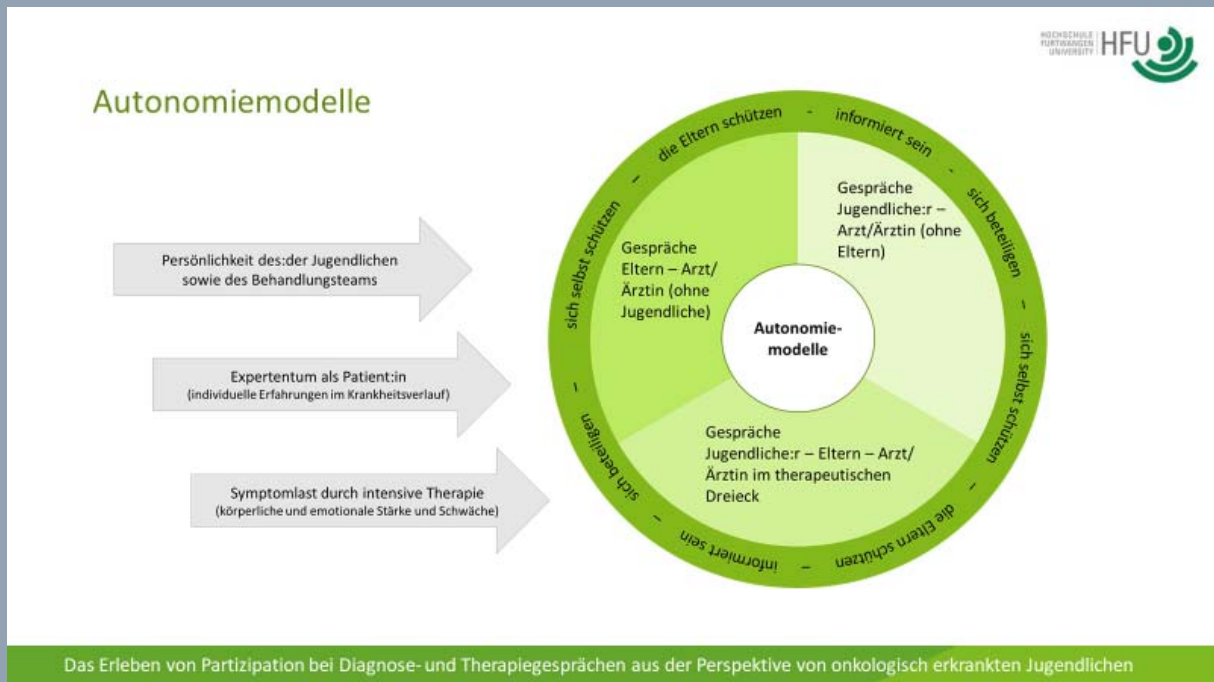
Anspruch und Teil der Ethik in der Kinder- und Jugendmedizin ist es, dass Gespräche und Therapieentscheidungen im therapeutischen Dreieck zwischen Kind bzw. Jugendlichen, Eltern und Behandlungsteam stattfinden. Diese teils höchst komplexen Interaktions- und Entscheidungsprozesse erfordern im Sinne der Beachtung des Kindeswohls eine Balance zwischen dem Recht auf Schutz und dem Recht auf Beteiligung des Kindes/Jugendlichen. Eine gelungene gemeinsame Entscheidung ist die Grundvoraussetzung für eine tragfähige Beziehung aller Beteiligten und damit auch für den Behandlungserfolg, der über die labor- und bildgebende Diagnostik hinaus zu betrachten ist. Um adäquat auf die Bedürfnisse von lebensverkürzend und schwersterkrankten Jugendlichen reagieren zu können, ist die Sichtweise und das Erleben der behandelten Jugendlichen von besonderer Bedeutung. In einer Nachsorge-Rehaklinik für Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene und deren Familien fanden Gruppendiskussionen mit onkologisch erkrankten Jugendlichen statt, um Antworten auf die Frage nach deren Erleben von und bei Therapie- und Diagnosegesprächen zu finden.

Ausgehend von einem qualitativen Design wurden drei Gruppendiskussionen mit insgesamt 16 Jugendlichen im Alter zwischen 14 und 18 Jahren geführt. Die Daten wurden inhaltsanalytisch ausgewertet. Alle befragten Jugendlichen wünschten sich Partizipation bei Gesprächen und in Entscheidungsprozessen. Hierzu beschrieben die Jugendlichen drei Autonomiemodelle (vgl. Abb.): 1. sich selbst vertreten (Gespräche zwischen Jugendlichen und Arzt/Ärztin in Abwesenheit der Eltern), 2. Gespräche gemeinsam mit den Eltern führen und 3. sich vertreten lassen (Gespräche zwischen Eltern und Ärztin in Abwesenheit des/der Jugendlichen). Die Jugendlichen betonten, dass ihre Wünsche und Erwartungen von der Persönlichkeit des Einzelnen und seinen individuellen Erfahrungen im Krankheitsverlauf, als auch von der in der jeweiligen Situation therapiebedingten körperlichen und emotionalen Stärke oder Schwäche abhängig sind. Als bedeutungsvoll wurde eine Kommunikation auf Augenhöhe, eine vertrauensschaffende Informiertheit, Ehrlichkeit, altersentsprechende Gesprächsangebote sowie die gute Beziehung zu Klinikmitarbeiter\*innen erlebt. Die Jugendlichen beschrieben, dass es Ihnen wichtig ist und war, gehört und ernst genommen zu werden. Eine Kontinuität - vor allem was die psychosoziale Betreuung betrifft – ist Bedingung für eine gute ganzheitliche Begleitung. Gefordert wurde von den Jugendlichen „Mitgefühl, also Gespräche mit Gefühl“ aber kein Mitleid, zudem eine optimistische Grundhaltung der Behandelnden und Begleitenden.

Um Jugendliche wertschätzend und schützend in (Therapie-) Gesprächs- und Kommunikationsprozesse einbinden zu können, ist eine offene Kommunikation mit den jugendlichen Patient:innen über die für die jeweilige Situation und die individuelle Person angepasste Art der Kommunikation und Partizipation notwendig. Eine gelingende Kommunikation im therapeutischen Dreieck ermöglicht dabei Vertrauen und reduziert das Belastungserleben. Im Forschungsprojekt TelePaepa bieten diese Ergebnisse eine Grundlage für die weitere Analyse der Versorgungssituation sowie für den Einsatz und die Evaluation von Telecare-Anwendungen in der pädiatrischen Palliativversorgung.

Über ihr Erleben von Partizipation bei Therapiegesprächen hinaus, sprachen die Jugendlichen in den Gruppendiskussionen weitere für sie wichtige Themen an: So berichteten Sie beispielsweise von der Bedeutung des Gesprächsortes (nicht im Patientenzimmer) und über den hohen Wert der Ablenkung durch Beschäftigungsangebote. Die guten Kontakte zum Pflegepersonal wurden von den Befragten als wertvoll erlebt, denn „das sind die einzigen Menschen, die dann ständig für dich da sind. In deiner schlimmsten Zeit sind sie einfach da“.

Die Jugendlichen fühlten sich durch die Alltagsgespräche mit Pflegenden und durch ein als „normaler Mensch behandelt“ werden, angenommen als Person und in ihrer Situation.  
 Ansprechpartnerin am ZKJ: Petra Kiefer



**IDUNN-Studie: Eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-3-Studie zur Behandlung mit mesenchymalen Stromazellen (MC0518) im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) mit steroidrefraktärer akuter Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation.**

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist eine etablierte Behandlung für viele Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen bösartiger und nicht-bösartiger Genese. Trotz Fortschritten bei der Immunsuppression vor der Transplantation und der Spenderauswahl ist die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach wie vor die häufigste Komplikation nach allogener HSZT und geht mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einher.

Die akute GvHD (aGvHD) ist definiert als das Auftreten einer allo-genen Entzündungsreaktion im Bereich der Haut, der Leber oder des Magen-Darm-Traktes, die typischerweise aber nicht ausschließlich innerhalb der ersten 100 Tage nach HSZT auftritt. Abhängig von der Intensität der klinischen Manifestationen kann die aGvHD in Grad I bis IV klassifiziert werden. Die Überlebensprognose hängt vom Grad der aGvHD und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie ab. Die erste Linie der komplexen Behandlung der aGvHD ist eine Steroidtherapie. Bis zu 50% der Patienten sprechen nicht auf Standardsteroiddosen an. Außerdem kann die langfristige Anwendung von Steroiden bei steroidrefraktärer (SR) aGvHD zu schwerwiegenden Komplikationen und Nebenwirkungen führen. Eine standardisierte Zweitlinienbehandlung existiert aber aktuell nicht.

Mesenchymale Stromazellen (MSC), die aus gepoolten mononukleären Zellen aus dem Knochenmark mehrerer allogener Spender gewonnen werden, zeigten in präklinischen Studien eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung der SR aGvHD durch einen allosuppressiven und immunmodulierenden Effekt bei einem gleichzeitig günstigen Sicherheitsprofil. Viele Pilot- und Phase-1/2-Studien bestätigten diese Ergebnisse sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten. Insbesondere zeigten initiale Daten zur Anwendung des MSC-

Produktes MC0518 vielversprechende klinische Ergebnisse. Zwischen 2017 und 2020 wurden insgesamt 202 Patienten mit aGvHD (63 Kinder und 139 Erwachsene) mit MC0518 behandelt. Die Mehrheit der Patienten hatte eine aGvHD des Grades III oder IV und war stark vorbehandelt. Ein Ansprechen wurde bei 67,2% der Kinder und 44,4% der Erwachsenen erreicht. MC0518 stellt daher eine neue therapeutische Modalität für eine wirksame Behandlung der SR aGvHD dar. Allerdings stellten die ersten Analysen unkontrollierte Datenerhebungen dar, und die Patienten waren in Bezug auf ihre früheren und begleitenden prophylaktischen und therapeutischen aGvHD-Behandlungen, die zugrundeliegenden Krankheiten, die Altersgruppen und die verschiedenen Risikofaktoren sehr heterogen. Nur eine kontrollierte, randomisierte klinische Studie mit einem direkten Vergleich mit der besten verfügbaren Therapie wird zuverlässige klinische Daten und Erkenntnisse liefern.

Aus diesem Grund ist die aktuelle Phase-3-Zulassungsstudie initiiert worden, die einen zentralen Antrag auf Marktzulassung von MC0518 in der Europäischen Union zusätzlich unterstützen wird. Es handelt sich um die erste prospektive Phase-3-Studie mit MC0518 bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit SR aGvHD.

Circa 200 Patienten aus 40 Studienzentren in 7 europäischen Ländern werden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder MSC oder die beste verfügbare Therapie zu erhalten. Zu den Behandlungen die normalerweise als Zweitlinientherapie der SR aGvHD verwendet werden und als beste verfügbare Therapie in der Studie möglich sind gehören z.B. die extrakorporale Photopherese und Ruxolitinib. Die am besten geeignete Behandlung wird nach Wahl des Prüfarztes für jeden Patienten vor der Randomisierung ausgewählt werden. Die Randomisierung wird nach dem Grad der aGvHD, der Grunderkrankung (böartig versus nicht böartig) und der Altersgruppe (< 18 Jahre versus  $\geq$  18 Jahre) stratifiziert. Die Studie besteht aus einer Screening-Phase, gefolgt von einer Behandlungs- und Beobachtungsphase. MSC werden als intravenöse Kurzinfusion viermal (bzw. sechsmal bei partiellem Ansprechen) in wöchentlichen Intervallen verabreicht. Alle Probanden werden 24 Monate lang nachbeobachtet. Um die Wirksamkeit der Therapie mit MSC beurteilen zu können werden nicht nur akute und chronische GvHD Zeichen, sondern auch Überlebensstatus, Krankheitsstatus, Performance Status (Lansky/Karnofsky) und Lebensqualität evaluiert. Außerdem werden Sicherheitsbewertungen während der gesamten Studie durchgeführt.

Auf Grundlage dieser Daten könnte es zukünftig ein zusätzliches effektives Therapieverfahren für die SR aGvHD möglich sein.

Ansprechpartner\*innen am ZKJ: PD Dr. Brigitte Strahm, PD Dr. Carsten Speckmann und Dr. Maria Elena Maccari.

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04629833](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04629833)

## **Therapieoptimierung bei Ewing-Sarkomen**

Ewing Sarkome sind klein-blau-rundzellige Tumore des Knochens und des Weichgewebes, die vor allem Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene betreffen. Mit Hilfe einer intensiven multimodalen Therapie – bestehend aus einer Polychemotherapie und einer Lokalthherapie (operative Entfernung des Tumors und/ oder Bestrahlung) – können etwa 60-80% der betroffenen Kinder unter 15 Jahren und 20-65% der betroffenen Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren geheilt werden. Die Therapie ist lange (ca. 1 Jahr) und ausgesprochen toxisch.

In konsekutiven Studien hatte sich in Deutschland eine Induktionschemotherapie bestehend aus Vincristin/ Ifosfamid/ Doxorubicin (Adriamycin)/ Etoposid (kurz VIDE) in 21-tägigen Zyklen etabliert; in Nordamerika hatte sich ein Regime bestehend aus alternierenden 14-tägigen Zyklen von Vincristin/ Doxorubicin (Adriamycin)/ Cyclophosphamid (VAC) und Ifosfamid/ Etoposid (IE) durchgesetzt. In der europäischen, randomisierten Studie EE2012 wurden die beiden

Chemotherapieansätze verglichen. Es ergab sich ein Trend hin zu einem Überlebensvorteil, eine geringere Rate febriler Neutropenien und Transfusionen und eine durchschnittlich 62 Tage kürzere Therapiedauer für VDC/ IE. Die Ergebnisse wurden im Dezember 2022 von Brennan et al in der Fachzeitschrift The Lancet veröffentlicht. Damit findet ein Paradigmenwechsel in der Chemotherapie von Ewing Sarkomen statt. VDC/ IE setzt sich als neuer Standard-of-Care durch. In der aktuell anlaufenden, europäischen Therapieoptimierungsstudie iEuroEwing erhalten alle Patienten eine VDC/IE Chemotherapie. Randomisierte Fragestellungen betreffen den möglichen Benefit einer 6-monatigen oralen Erhaltungskemotherapie mit Vinorelbine und Cyclophosphamid, sowie die optimale Bestrahlungsdosis bei lokalisierten Ewing Sarkomen. Außerdem wird ein umfangreiches Begleitforschungspacket fortgesetzt. Unter anderem wird der Stellenwert von sogenannten Liquid Biopsies - also dem Nachweis Tumor-spezifischer genetischer Alteration in der Blutbahn – zur Verlaufsbeurteilung geprüft.  
Ansprechpartnerin am ZKJ: Prof. Dr. Simone Hettmer

---

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

Im **11. Teil** dieser Reihe stellen wir das **Datenüberwachungskomitee (DMC/DSMB)** vor:

Als Data Monitoring Committee (DMC) bzw. Data Safety Monitoring Committee/ (DSMB) bezeichnet man ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee, das vom Sponsor oder dem Studienleiter eingesetzt werden kann, um in bestimmten Abständen den Fortgang einer klinischen Studie, die Sicherheitsdaten sowie die Hauptzielparameter für die Wirksamkeit zu bewerten und dem Sponsor und dem Studienleiter Empfehlungen zu geben, ob die klinische Studie fortgesetzt, geändert oder abgebrochen werden sollte. Die Bezeichnungen „DMC“ und „DSMB“ werden synonym benutzt.

Obwohl die Sicherheitsüberwachung ein wichtiger Bestandteil jeder Studie ist, brauchen nicht alle klinischen Studien ein Datenüberwachungskomitee. Besonders erforderlich ist ein DMC/DSMB für Studien, bei denen es um die Rettung von Leben, die Überwachung der Sicherheit in Langzeitstudien auch bei nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen und die Vermeidung von gesundheitlichen Schäden schwerwiegender Art geht.

DMCs/DSMBs sind auch besonders wichtig bei Studien, in denen Zwischenanalysen der Daten erforderlich sind, um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten.

Bei öffentlich geförderten Studien, z.B. durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), wird oft die Einrichtung eines Datenüberwachungskomitees gefordert.

Während der Durchführung einer klinischen Studie kann das DMC/DSMB vor weitreichende Entscheidungen gestellt werden. Aufgrund von Studiendaten und Zwischenanalysen wird oftmals eine Neubewertung der wissenschaftlichen Validität sowie der sinnvollen und ethisch gerechtfertigten Weiterführung der Studie erforderlich. Das kann zu Anpassungen führen, die den Prüfplan, die Studienrationale, einzelne Verfahrensaspekte, die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die eingesetzten Prüfpräparate und Dosierungen betreffen.

Wenn Belege dafür gefunden werden, dass entgegen der ursprünglichen Einschätzung das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Teilnehmer nicht mehr günstig ist, oder wenn im Gegenteil der Nutzen so offensichtlich ist, dass es unethisch wäre, die Behandlung nicht allen Teilnehmern zu geben, kann die Studie vorzeitig beendet werden.

Ein DMC/DSMB muss von politischen, sozialen, beruflichen, marktwirtschaftlichen oder finanziellen Einflüssen unbeeinflusst sein. Die Mitglieder des DSMB werden vom Sponsor ausgewählt und benannt, aber sie dürfen keinerlei Beziehung zur Studie, zum Sponsor oder zu einer anderen Aktivität oder Personengruppe haben, die ihre Objektivität beeinflusst.

Größe und Zusammensetzung des DMC/DSMB hängen von der Studie ab. Zu den Mitgliedern gehören immer Personen mit Statistikkennntnissen und oftmals Personen mit ethischen Kenntnissen und Wissen über die jeweilige Erkrankung. Die Bedingungen der Ernennung von Mitgliedern des DMC/DSMB müssen transparent sein, und die Tätigkeit muss klar definiert und gut dokumentiert sein. Die Mitgliedschaft von Patientenexperten oder anderen Vertretern von Patientenorganisationen in DMCs/DSMBs ist eine relativ neue Entwicklung. Wenn Patientenvertreter Mitglieder sind, sind sie gleichberechtigt und ihre Arbeit unterliegt strenger Vertraulichkeit. Patientenvertreter in DMCs/DSMBs tragen zum Schutz der Interessen von Patienten und anderen Studienteilnehmern bei, indem sie wichtiges Wissen über das Leben mit der jeweiligen Erkrankung beisteuern.

Die Einsetzung und die Arbeit des DMC/DSMB werden in einem vom Sponsor entwickelten Dokument (Charta) geregelt.

Das DMC/DSMB tritt zu vorgegebenen Analysezeitpunkten oder bei Erreichen von (Rekrutierungs)-Milestones zusammen. Zu diesem Zeitpunkt legt der Sponsor dem DMC/DSMB einen Bericht vor, der im Hinblick auf bestimmte Fragestellungen geprüft werden muss. Meist erhält das DMC/DSMB nur eine Teilmenge der Daten, die für die jeweilige Fragestellung relevant sind. Diese Daten sind bereinigt, analysiert und oftmals noch verblindet. Das DMC/DSMB kann nach den in der Charta festgehaltenen Regeln weitere Daten zur Analyse anfordern oder eine Aufhebung der Verblindung verlangen. In der Charta muss genau festgelegt werden, welche Mitglieder des DMC/DSMB Zugang zu entblindeten Daten haben dürfen. Das DMC/DSMB analysiert dann sorgfältig und kritisch die Daten und gelangt zu einer Empfehlung, die vorzugsweise einstimmig ergeht. Dieser Vorgang muss transparent dokumentiert werden und die Empfehlungen des DMC/DSMB klar begründet sein.

---

## Kurz berichtet

### Rekrutierungs-Highlight aus dem Bereich der Gefäßfehlbildungen:

**SIPA-SOS:** Sirolimus in Patients with Segmental Overgrowth Syndromes, Phase II, EudraCT: 2015-005416-15; [www.drks.de](http://www.drks.de): DRKS00010085, Studienstart Oktober 2021, Erreichen des Rekrutierungszieles: 100% (18 von 18) am 28.10.2022



Unsere Leserbefragung ist  
weiterhin offen!

Ihr Feedback zum Newsletter ist  
uns wichtig!

[https://www.surveymonkey.de/r/V67GD  
72](https://www.surveymonkey.de/r/V67GD72)



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

---

### **Platzierung des Newsletters**

**Intranet ZKJ:**

[http://intranet.ukl.uni-freiburg.de/organisation-einrichtungen/departments/zkj/mitarbeiter-  
infos/studienbüro/](http://intranet.ukl.uni-freiburg.de/organisation-einrichtungen/departments/zkj/mitarbeiter-infos/studienbüro/)

**Internet:**

[https://www.uniklinik-freiburg.de/kinderklinik/forschung-und-klinische-studien/klinische-studien-  
und-register/aktuelles.html](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/studienbüro/](http://intranet.ukl.uni-freiburg.de/organisation-einrichtungen/departments/zkj/mitarbeiter-infos/studienbüro/)

**Internet:**

[https://www.uniklinik-freiburg.de/kinderklinik/forschung-und-klinische-studien/klinische-studien-  
und-register/uebersicht-klinische-studien.html](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, Prof. Dr. Simone Hettmer

Ausführliche Beiträge:

Prof. Dr. Stephan Ehl, Susanne Grüninger, Petra Kiefer, Dr. Florens Lohrmann, Dr. Maria Elena Maccari, Prof. Dr. Simone Hettmer

---

UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin(ZKJ)&  
Zentrum Klinische Studien (ZKS)  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Studienbüro ZKJ

Susanne Grueninger  
-Apothekerin-  
Projektmanagement Klinische Studien

Mathildenstr. 1 - 79106 Freiburg  
Telefon: 0761 270-46940  
telefax: 0761-270-46990  
Information: 0761 270-43000  
[susanne.grueninger@uniklinik-freiburg.de](mailto:susanne.grueninger@uniklinik-freiburg.de)