

Von: [ZKJ Studien](#)
An: [ZKJ Studien](#)
Betreff: Newsletter Klinische Studien am ZKJ
Datum: Donnerstag, 28. März 2024 14:14:20
Anlagen: [image013.png](#)

Newsletter Klinische Studien

ZKJ-Studienbüro

Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

-
[The long-term safety and efficacy of canakinumab in patients with monogenic autoinflammatory diseases: results from the interim analysis of the RELIANCE registry.](#)

Kuemmerle-Deschner JB, Kallinich T, Henes J, Kortus-Goetze B, Oommen PT, Rech J, Weller-Heinemann F, Horneff G, Janda A, Foeldvari I, Schutz C, Dressler F, Borte M, Hufnagel M, Braner A, Meier F, Fiene M, Krickau T, Andreica I, Weber-Arden J, Blank N (2024). RMD Open 10:e003890; doi: 10.1136/rmdopen-2023-003890

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38360038/>

-
[Epidemiology of 7,375 children and adolescents hospitalized with COVID-19 in Germany, reported via a prospective, nationwide surveillance study in 2020-2022.](#)

Doenhardt M, Hufnagel M, Diffloth N, Hübner J, Mauer R, Schneider DT, Simon A, Tenenbaum T, Trotter A, Armann J, Berner R, the DGPI COVID-19 Working Group (2024). Sci Rep 14:47; doi: 10.1038/s41598-023-49210-1

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38168119/>

Ausführlich s. unten

-
[Antibiotic use in pediatric acute care hospitals: an analysis of antibiotic consumption data from Germany, 2013-2020.](#)

Freudenhammer M, Hufnagel M, Steib-Bauert M, Mansmann U, de With K, Fellhauer M, Kern WV (2023). Infection (in Druck). doi: 10.1007/s15010-023-02112-w.

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37917396/>

-
[Perceived social support and characteristics of social networks of families with children with special healthcare needs following the COVID-19 pandemic.](#)

Geweniger A, Barth M, Haddad A, Högl H, Insan S, Mund A and Langer T (2024). Front. Public Health 12:1322185. doi: 10.3389/fpubh.2024.1322185

-
Link zum Artikel: <https://www.frontiersin.org/journals>

-
[Apixaban for Prevention of Thromboembolism in Pediatric Heart Disease](#)

R. Mark Payne, Kristin M. Burns, Andrew C. Glatz, Christoph Male, Andrea Donti, Leonardo R. Brandão, Gunter Balling, Christina J. VanderPluym, Frances Bu'Lock, Lazaros K. Kochilas, Brigitte Stiller, James F. Cnota, and Paul Monagle. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Dec, 82 (24) 2296–2309

-
Link zum Artikel: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.10.010>

-
-
Diagnostic evaluation of paediatric autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPID): a prospective cohort study.

Hägele P, Staus P, Scheible R, Uhlmann A, Heeg M, Klemann C, Maccari ME, Ritterbusch H, Armstrong M, Cutcutache I, Elliott KS, von Bernuth H, Leahy TR, Leyh J, Holzinger D, Lehmborg K, Svec P, Masjosthusmann K, Hambleton S, Jakob M, Sparber-Sauer M, Kager L, Puzik A, Wolkewitz M, Lorenz MR, Schwarz K, Speckmann C, Rensing-Ehl A, Ehl S; ALPID study group. *Lancet Haematol*. 2024 Feb;11(2):e114-e126. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00362-9. PMID: 38302222

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38302222/>

-
Abnormal biomarkers predict complex FAS or FADD defects missed by exome sequencing.

Rensing-Ehl A, Lorenz MR, Führer M, Willenbacher W, Willenbacher E, Sopper S, Abinun M, Maccari ME, König C, Haegele P, Fuchs S, Castro C, Kury P, Pelle O, Klemann C, Heeg M, Thalhammer J, Wegehaupt O, Fischer M, Goldacker S, Schulte B, Biskup S, Chatelain P, Schuster V, Warnatz K, Grimbacher B, Meinhardt A, Holzinger D, Oommen PT, Hinze T, Hebart H, Seeger K, Lehmborg K, Leahy TR, Claviez A, Vieth S, Schilling FH, Fuchs I, Groß M, Rieux-Laucat F, Magerus A, Speckmann C, Schwarz K, Ehl S; ALPS Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Jan;153(1):297-308.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.006. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37979702

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37979702/>

-
JAK inhibitor treatment for inborn errors of JAK/STAT signaling: An ESID/EBMT-IEWP retrospective study.

Fischer M, Olbrich P, Hadjadj J, Aumann V, Bakhtiar S, Barlogis V, von Bismarck P, Bloomfield M, Booth C, Buddingh EP, Cagdas D, Castelle M, Chan AY, Chandrakasan S, Chetty K, Cougoul P, Crickx E, Dara J, Devà-Martínez A, Farmand S, Formankova R, Gennery AR, Gonzalez-Granado LI, Hagin D, Hanitsch LG, Hanzliková J, Hauck F, Ivorra-Cortés J, Kisand K, Kiykim A, Körholz J, Leahy TR, van Montfrans J, Nademi Z, Nelken B, Parikh S, Plado S, Ramakers J, Redlich A, Rieux-Laucat F, Rivière JG, Rodina Y, Júnior PR, Salou S, Schuetz C, Shcherbina A, Slatter MA, Touzot F, Unal E, Lankester AC, Burns S, Seppänen MRJ, Neth O, Albert MH, Ehl S, Neven B, Speckmann C. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Jan;153(1):275-286.e18. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.018. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37935260

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37935260/>

-
Survival in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis 2016-2021: etoposide is better than its reputation.

Böhm S, Wustrau K, Pachlopnik Schmid J, Prader S, Ahlman M, Yacobovich J, Beier R, Speckmann C, Behnisch W, Ifversen M, Jordan MB, Marsh RA, Naumann-Bartsch N, Mauz-Koerholz C, Honig M, Schulz AS, Malinowska I, Hines MR, Nichols KE, Gil-Herrera J, Talano JA, Crooks B, Formankova R, Jorch N, Bakhtiar S, Kühnle I, Streiter M, Nathrath M, Russo A, Duerken M, Lang P, Lindemans CA, Henter JI, Lehmborg K, Ehl S. *Blood*. 2023 Nov 22;blood.2023022281. doi: 10.1182/blood.2023022281. Online ahead of print. PMID: 37992218

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37992218/>

-
Finding a balance in reduced toxicity hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia: role of infused CD3+ cell count and immunosuppression.

Meissner B, Lang P, Bader P, Hoenig M, Müller I, Meisel R, Greil J, Sauer MG, Metzler M, Corbacioglu S, Burkhardt B, Wöflfl M, Strahm B, Kafa K, Basu O, Lode HN, Gruhn B, Cario H, Ozga AK, Zimmermann M, Jarisch A, Beier R. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Feb 7. doi: 10.1038/s41409-024-02219-0. Online ahead of print. PMID: 38326567

-
Link zum Artikel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38326567/>

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

Grundlagen- und Aufbaukurs (früher „Prüferkurs“)	23.04.2024 (Grundlagenkurs) 24.04.2024 (Aufbaukurs)
Auffrischkurs AMG (früher „GCP-Refresher“)	18.04.2024 18.06.2024 17.07.2024
Grundlagen- und Aufbauergänzungskurs Medizinprodukterecht	10.04.2024 12.06.2024
Updatekurs MDR/MPDG	01.-03.07.2024 (3-tägige Präsenzveranstaltung)
Professionelle Studienleitung	

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

Neu begonnene Studien am ZKJ

Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

Scholar Rock ONYX-Studie (SKR-015-004): Phase 3-Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Apitegromab bei Patienten mit Spinaler Muskelatrophie des Typs 2 & 3, welche zuvor an einer klinischen Studie mit Apitegromab teilgenommen haben

Spinale Muskelatrophie, Kinder, Jugendliche und Erwachsene (Mindestalter 2 Jahre), aktiv seit 12/2023

Weitere Informationen: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626855>

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

4C-ScT-AML: Cardiovascular Comorbidity in Children with Chemotherapy or Stem cell Transplantation after AML

Akute Myeloische Leukämie (AML), in erster kompletter Remission, Alter 6-18 Jahre, aktiv seit 17.01.2024

BALDER Trial: Eine randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie zur Erstlinienbehandlung mit mesenchymalen Stromazellen MC0518 im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie bei pädiatrischen Patienten mit steroid-refraktärer akuter Graft-versus-Host-Krankheit nach allogener Stammzelltransplantation, Ph. II

Steroid-refraktäre akute GvHD (SR-aGvHD) nach HSCT, Alter 28 Tage bis 17 Jahre, aktiv seit 07.03.2024

Weitere Informationen: <https://clinicaltrials.gov: NCT06075706>

EPIK-L1: Eine zweistufige doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Alpelisib bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit lymphatischen Fehlbildungen in Verbindung mit einer PIK3CA-Mutation, Ph. II-III

PIK3CA-assoziierte lymphatische Malformationen, Alter ab 6 Jahren, aktiv seit 14.02.2024

Weitere Informationen: <https://clinicaltrials.gov: NCT05948943>

[Ausführlich s. unten](#)

-

-

LE-Na: Evaluation und Implementierung einer multidisziplinären, standardisierten, leitliniengerechten Langzeitnachsorge für heute Erwachsene, ehemals krebskranke Kinder und Jugendliche, in Deutschland – Eine prospektive, multizentrische, bundesweite Versorgungsstudie im Nachsorgenetzwerk

Diagnose und Therapie einer onkologischen Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit abgeschlossener regulärer onkologischer Nachsorge, Alter ab 18 Jahren, aktiv seit 26.02.2024

[Ausführlich s. unten](#)

LOGGIC/FIREFLY-2/DAY101-002: Eine randomisierte, internationale, multizentrische Phase-3-Studie zur DAY101-Monotherapie im Vergleich zur Standard-Chemotherapie bei Patienten mit pädiatrischen niedriggradigen Gliomen, die eine aktivierende RAF-Veränderung aufweisen und eine systemische Erstlinientherapie erfordern, Ph. III

Niedriggradige Gliome, Alter 0 – 24 Jahre, aktiv seit 13.12.2023

Weitere Informationen: <https://clinicaltrials.gov: NCT05566795>

[Ausführlich s. unten](#)

[Link zur Homepage](#)

Ausführlich beleuchtet

Epidemiology of 7,375 children and adolescents hospitalized with COVID-19 in Germany, reported via a prospective, nationwide surveillance study in 2020-2022.
Doenhardt M, Hufnagel M, Diffloth N, Hübner J, Mauer R, Schneider DT, Simon A, Tenenbaum T, Trotter A, Armann J, Berner R, the DGPI COVID-19 Working Group. Scientific Reports 2024;14:47

Im März 2020 wurde auf Initiative von Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) ein deutschlandweites prospektives Register für hospitalisierte Kinder und Jugendliche mit SARS-CoV-2-Infektion etabliert. Das Register wurde von Mitarbeitern der pädiatrischen Infektiologie an den Universitätskinderkliniken in Dresden und Freiburg koordiniert.

Zwischen März 2020 und November 2022 wurden dem Register 7.375 stationäre Patienten während der verschiedenen Phasen der Pandemie (Wuhan-Wildtyp [3/2020-3/2021] – Alpha [4/2021-6/2021] – Delta [7/2021-12/2021] – Omikron [1/2022-11/2022]) gemeldet. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche, die mit einem positiven Schnelltest oder einem positiven PCR-Ergebnis für SARS-CoV-2 stationär in Deutschland behandelt wurden. Die Datenerfassung erfolgte mithilfe eines standardisierten Erhebungsbogens über das REDCap-System. Die Studie war von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden positiv beschieden worden. Fälle von Patienten mit PIMS (Pädiatrisches inflammatorisches Multisystem-Syndrom) wurden in einem separaten Register erfasst (endgültige Auswertung noch ausstehend).

59 % aller Kinderkliniken in Deutschland aus allen 16 Bundesländern haben Patienten dem Register gemeldet. Das mediane Alter der Patienten war ein Jahr (Interquartil Range [IQR] 0-9). 42% der gemeldeten Kinder waren Säuglinge unter einem Jahr. Eine Geschlechterhäufung war nicht zu beobachten (54% Jungen vs. 46% Mädchen). Hospitalisierungsraten unter Säuglingen nahmen im Verlauf der Pandemie zu ($p < 0,0001$), hingegen waren sie bei den Jugendlichen (12-17 Jahre) rückläufig ($p < 0,0001$).

Nur die Hälfte (46%) der gemeldeten Patienten wurden wegen einer SARS-CoV-2-Infektion aufgenommen, der Rest (54%) wegen einer anderen Erkrankung, diese wiesen aber zusätzlich eine SARS-CoV-2-Infektion auf. Bei den Säuglingen war das Verhältnis vergleichbar (54% vs. 46%). 75% der Patienten hatten SARS-CoV-2-Symptome während der Hospitalisierung. Das häufigste Symptom war Fieber (52%), gefolgt von respiratorischen (29%), Hals-Nasen-Ohren- (29%) und gastrointestinalen (18%) Symptomen. Alle anderen Organsysteme (kardiovaskulär, hepatisch, renal, neuromuskulär, muskuloskelettal, psychiatrisch und hämatologisch) waren mit $< 10\%$ der Fälle

betroffen. Das Spektrum der klinischen Präsentation hat sich im Verlauf der Pandemie gewandelt. In der Wildtyp-Phase waren mehr Patienten asymptomatisch als in der Omikron-Phase (19% vs. 8%). Pneumonien und Lungenversagen (pARDS) hingegen waren beim Wildtyp häufiger als in der Omikron-Phase (8% vs. 2% bzw. 2% vs. 0,3%). Auch schwere Sepsis-Verläufe wurden eher in der Wildtyp- als in der Omikron-Phase beobachtet (2% vs. 0,5%). Pseudokrupp trat fast ausschließlich in der Alpha- und Omikron-Phase auf. Die meisten stationär behandelten Kinder und Jugendlichen hatten keine Grunderkrankungen (73%). Unter den Grunderkrankungen waren Übergewicht (8%), respiratorische (4%) und kardiologische (4%) Grunderkrankungen am häufigsten.

Die mittlere Hospitalisationsdauer betrug 3 Tage (IQR 2-6). Nur jeder 5. Patient erhielt eine SARS-CoV-2-gerichtete Therapie (in der Regel symptomatische Therapien mit Antipyretika und Flüssigkeit). Nur 1% der Kinder wurden mit Virostatika behandelt. Eine Minderheit der Patienten benötigte eine Unterstützung der Atemfunktion (Sauerstoffgabe 9%, nicht-invasive Beatmung 2%, invasive Beatmung 0,8%) bzw. der Kreislauffunktion (Katecholamine 0,8%). 3% der Kinder und Jugendlichen mussten auf einer Intensivstation (ICU) behandelt werden. Diese Rate war häufiger während der Wildtyp- als in der Omikron-Phase (5% vs. 2%; $p < 0,0001$). Säuglinge mussten seltener auf einer Intensivstation behandelt werden als Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren [1% vs. 6%; $p < 0,0001$]). Kinder und Jugendliche, die auf Intensivstationen behandelt werden mussten, wiesen in 70% Grunderkrankungen auf, am häufigsten neurologische/neuromuskuläre (34%), respiratorische (17%) und kardiovaskuläre (13%) Grunderkrankungen. Mittels Regressionsanalysen konnten die folgenden Risikofaktoren für eine intensivmedizinische Behandlung herausgearbeitet werden: (1) Alter > 1 Jahr [1,56-2-fach erhöhtes Risiko], (2) Adipositas [1,6-fach], (3) neurologische/ neuromuskuläre Grunderkrankung [1,8-fach], (4) Trisomie 21 [2,7-fach] und andere genetische Syndrome [1,6-fach], (5) z.B. häusliche Sauerstoffbehandlung [2,2-fach], (6) Frühgeburtlichkeit [1,7-fach] und (7) Co-Infektionen [2,6-fach]. Co-Infektionen wurden in 9% der stationär behandelten Patienten berichtet. Die relative Bedeutung der Risikofaktoren für eine intensivmedizinische Behandlung unterschied sich zwischen der Omikron- und prä-Omikron-Phase (5-17-Jährige, renale, neurologische/neuromuskuläre Grunderkrankung, Adipositas, Trisomie 21, Co-Infektionen vs. 1-4-Jährige, neurologische/neuromuskuläre sowie genetische Grunderkrankung, z.B. häusliche Sauerstoffbehandlung und Co-Infektionen).

Die Prognose einer SARS-CoV-2-Infektion bei stationär behandelten Patienten war günstig. 99% der Patienten konnten beschwerdefrei bzw. mit milden Symptomen nach Hause entlassen werden. Nur 0,4% ($n=33$) der Kinder- und Jugendlichen wiesen bei Entlassung potentiell irreversible Folgeerscheinungen auf und 0,4% der gemeldeten Patienten sind während des stationären Aufenthaltes verstorben. Aber nur jeder 2. Todesfall (55%) wurde direkt der SARS-CoV-2-Infektion zugeordnet, unter diesen Todesfällen hatten 83% schwere Komorbiditäten (z.B. kardiovaskulär, neurologisch, gastrointestinal, genetisch und primäre Immundefekte). Immerhin 17% der verstorbenen Kinder- und Jugendlichen (6 Monate bis 16 Jahre alt) waren vor der SARS-CoV-2-Infektion gesund gewesen und sind an einer potentiell impfpräventablen Erkrankung verstorben. Die verschiedenen Varianten hatten – wohl aufgrund der kleinen Fallzahlen an Todesfällen – keinen Einfluss auf die Rate an Todesfällen.

Mit diesen vorliegenden Daten aus einer der weltweit größten Kohorte von hospitalisierten Kindern und Jugendlichen mit SARS-CoV-2-Infektion sind Grundlagen geschaffen, um informierte Entscheidungen über Präventionsmaßnahmen wie Nutzung von Mund-Nasen-Schutz oder Impfungen in Deutschland treffen zu können.

Ansprechpartner am ZKJ: Prof. Dr. Markus Hufnagel

Weitere Informationen: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38168119/>

-

EPIK-L1: Eine zweistufige doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Alpelisib bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit lymphatischen Fehlbildungen in Verbindung mit einer PIK3CA-Mutation, Ph. II-III,

In der internationalen multizentrischen EPIK-L1-Studie soll die Effektivität und Sicherheit von Alpelisib in der Behandlung von Patienten mit PIK3CA-assozierten lymphatischen Fehlbildungen bzw. Malformationen geprüft werden.

PIK3CA-Mutationen können sowohl zu den sogenannten PIK3CA-assozierten Überwuchssyndromen (PIK3CA-related overgrowth spectrum – PROS), als auch zu isolierten venösen und lymphatischen Malformationen führen. Alle diese Entitäten sind seltene Erkrankungen. Lymphatische Malformationen können auf Grund einer Lage im Mundbereich oder der Atemwege sowie bei rezidivierenden Infektionen oder Einblutungen zu sehr einschränkenden Beschwerden führen oder sogar lebensgefährlich sein. Der Phänotyp der betroffenen Patienten ist individuell unterschiedlich ausgeprägt. Bisherige Behandlungsmethoden konzentrieren sich vor allem auf die interventionell-radiologische Verödung (Sklerosierung) und die chirurgische Entfernung von Läsionen. Auf Grund der Lokalisation oder der Ausdehnung der Malformation kommen jedoch nicht alle Patienten für eine solche Therapie in Frage; auch kommt es nach invasiver Therapie oft zu Rezidiven, so dass medikamentöse Therapien benötigt werden.

Alpelisib ist ein PIK3CA-Inhibitor, der für Patienten mit Brustkrebs entwickelt und zugelassen wurde. 2018 publizierte eine französische Arbeitsgruppe ein sehr gutes Ansprechen auf Alpelisib bei knapp 20 Patienten mit

PROS-Erkrankungen; seither wurde es in weiteren Studien und Härtefallprogrammen bei PROS-Patienten eingesetzt und die Wirksamkeit bei PROS-Erkrankungen bestätigt. Die Wirkung bei PROS-Erkrankungen mit Überwuchs wird aktuell in der EPIK-P2-Studie untersucht. Hierbei wurde beobachtet, dass Alpelisib bei diesen Patienten auch durch lymphatische Malformationen verursachten Schwellungen reduzieren konnte. Es gibt somit vielversprechende Ergebnisse, dass Alpelisib durch gezielte Enzymhemmung ein Ansatz bei der Behandlung der lymphatischen Malformationen sein könnte.

Patienten mit lymphatischer Malformation und molekulargenetischem Nachweis einer PIK3CA-Mutation (z.B. aus einer Hautbiopsie), bei denen kein komplexeres PROS-Syndrom diagnostiziert wurde, können ab einem Alter von 6 Jahren in die EPIK-L1-Studie eingeschlossen werden. Zu den Screening-Untersuchungen gehören, neben einem MRT, unter anderem Blutuntersuchungen und eine kardiologische Untersuchung. Die Lebensqualität der Studienpatienten wird mit Hilfe von Fragebögen evaluiert. Nach Abschluss der Screeninguntersuchungen und zentralem radiologischem Review erfolgt die Registrierung in die Studie, die in zwei Abschnitten durchgeführt wird. In Studienabschnitt 1 erhalten alle Patienten Alpelisib in einer 24-Woche langen Hauptphase zur Ermittlung der optimalen Alpelisib-Dosis. Patienten, die klinisch von der Behandlung profitieren, erhalten eine 120-wöchige Verlängerungsphase mit Alpelisib. Wurde die optimale Dosis ermittelt, startet der randomisierte Studienabschnitt 2, in dem zwei Drittel der Patienten Alpelisib erhalten. Das verbleibende Drittel der Patienten erhält für 24 Wochen Placebo, nach 24 Wochen erhalten alle Patienten das Verum. Patienten, die in Woche 24 von der Behandlung profitieren, erhalten Alpelisib weiterhin über eine 120-wöchige Verlängerungsphase. Die Studie läuft über 3 Jahre mit anschließenden Nachuntersuchungen alle 6 Monate. Nach Vorliegen der Sicherheitsdaten zur Alpelisib-Dosierung wird in Studienabschnitt 2 eine weitere Gruppe für Kinder von 2-5 Jahren geöffnet werden.

Sponsor der internationalen EPIK-L1-Studie ist die Novartis Pharma GmbH. In Deutschland nimmt bisher nur Freiburg an der Studie teil. Beginn der Rekrutierung war im Februar 2024.

Ansprechpartner am ZKJ: Dr. Friedrich Kapp

Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT05948943

-

Evaluation und Implementierung einer multidisziplinären, standardisierten, leitliniengerechten Langzeitnachsorge für heute Erwachsene, ehemals krebserkrankte Kinder und Jugendliche, in Deutschland – Eine prospektive, multizentrische, bundesweite Versorgungsstudie im Nachsorgenetzwerk (LE-Na)

Diese über 5 Jahre prospektiv angelegte, deutschlandweite Versorgungsstudie aus dem Bereich der Langzeitnachsorge in der Kinderonkologie wird durch das Universitätsklinikum Lübeck (Studienleitung: Dr. Judith Gebauer, Prof. Thorsten Langer) gemeinsam mit 10 anderen Studienstandorten in Deutschland, u.a. der Pädiatrischen Onkologie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Freiburg (Dr. Alexander Puzik), durchgeführt.

Durch verbesserte und teils innovative Behandlungsmöglichkeiten sind hervorragende Überlebensraten bei Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter erreicht worden, jedoch bedingt die Therapie auch erst nach vielen Jahren auftretende und meist spezifische Folgeerkrankungen, auch „late effects“ genannt. In einer amerikanischen Studie zeigten 99,9% aller Krebsüberlebenden im Alter von 50 Jahren eine chronische Gesundheitseinschränkung. Diese Erkrankungen können, v.a., wenn man nicht regelmäßig nach Ihnen sucht und sie idealerweise vor dem Auftreten von Beschwerden entdeckt, zu einer relevanten Morbidität und Reduktion der Lebensqualität führen. Teilweise ist ehemaligen Patienten aus den späten 1900er Jahren ihr Risiko für die Entwicklung von Spätfolgen nicht bewusst. In Deutschland existieren ca. 40.000 ehemalige Krebspatienten mit Erkrankung in der Kindheit oder Jugend, deren Therapieende über 5 Jahre zurückliegt, von denen nur ca. 1000 Patienten eine strukturierte Langzeitnachsorge erhalten. Dieses Studienprojekt richtet sich daher an erwachsene Patienten, die in ihrer Kindheit oder Jugend aufgrund einer Krebserkrankung behandelt wurden und sich mindestens 5 Jahre nach dem Ende der Primärtherapie in der Nachsorge befinden. Auch Patienten mit Rezidiven und nach Stammzelltransplantation können eingeschlossen werden. Die Patienten werden aus den beteiligten Kliniken rekrutiert, aber auch direkt vom Kinderkrebsregister sowie über eine Medieninitiative zur Langzeitnachsorge über die Möglichkeit der Studienteilnahme und den Besuch einer Langzeitnachsorgeeinrichtung informiert.

Ziel der Studie ist es herauszufinden, wie zufrieden ehemalige Krebspatienten mit der Versorgung in der Langzeitnachsorge sind und wie sich ihre gesundheitsbezogene Selbstwirksamkeit im Rahmen der Studienzeit verändert. Zudem kann mithilfe der Studie erstmals eine große, deutsche Kohorte Langzeitüberlebender geschaffen und in der Zukunft genauer untersucht werden. Dabei sollen ehemalige Krebspatienten über die Spätfolgen und deren Erkennung informiert werden. Gleichzeitig sollen durch die Studie spezialisierte Nachsorge- resp. Vorsorgezentren in Deutschland entstehen und weiterentwickelt werden.

Um die Studienziele zu erreichen, sollen insgesamt 5000 Erwachsene in diese Studie eingeschlossen werden. Die teilnehmenden Erwachsenen erhalten zunächst eine standardisierte und gezielt aufgrund der Exposition zu

Chemotherapie, Strahlentherapie oder auch operativen Maßnahmen individuell auf sie zugeschnittene, medizinische und psychosoziale Versorgung im Rahmen der vorhandenen Langzeitnachsorge, aus der die Daten der Regelversorgung und zu vorhandenen Spätfolgen erfasst werden. Zudem werden standardisierte Fragebögen, v.a. zur Erfassung psychosozialer Spätfolgen ausgegeben.

Im späteren Studienverlauf wird es aus der großen Gesamtkohorte zudem eine Gruppe von Patienten geben, die im Rahmen eines Wartegruppenkontroll-Designs ihre Regelversorgung erst nach einer einjährigen Wartezeit auf den Termin erhält, sowie eine Vergleichsgruppe, die die Versorgung direkt erhält. Hier wird der Einfluss der Wartezeit auf die primären Studienziele überprüft.

In Freiburg konnte dieses Studienprojekt erfreulicherweise in die bereits vorhandenen Langzeitnachsorgestrukturen integriert werden. Die Vorsorgesprechstunde für junge Erwachsene nach Krebserkrankung in der Kindheit existiert in Freiburg seit über 10 Jahren und ist im Interdisziplinären Tumorzentrum des CCCF angesiedelt. Sie ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Langzeitnachsorge ehemaliger kideronkologischer Patienten.

Ansprechpartner am ZKJ: Dr. Alexander Puzik

-
-

LOGGIC/FIREFLY-2_DAY101: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy

Trotz der Tatsache, dass das pädiatrisch Low-grade-Gliom (pLGG) der häufigste Hirntumor im Kindesalter ist, sind die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie eingeschränkt und es existieren keine systemischen Standardtherapien im Rezidiv / Progress. Über den Verlauf der Erkrankung benötigen >70% der Patient*innen eine systemische Therapie. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist hoch, oft werden im Verlauf mehrere verschiedene systemische Therapien angewandt. pLGGs sind trotz niedrig-gradiger Histologie und gutem Langzeitüberleben eine chronische und die morbiditätsrelevante Erkrankung. Ziel einer Therapie ist, den Tumor zu stabilisieren oder zu verkleinern und gleichzeitig die Therapietoxizität / -nebenwirkungen / -folgen von operativen Eingriffen, Strahlen- und Chemotherapie gering zu halten.

Die Mehrheit der pLGGs werden getriggert durch BRAF-Alterationen. 85% dieser weisen eine KIAA1549-BRAF-Fusion auf, 15% eine BRAF V600E-Mutation.

Tovorafenib (DAY 101®) ist ein oraler, die Blut-Hirn-Schranke überwindender, selektiver pan-RAF-Inhibitor, der einmal wöchentlich verabreicht wird. Er wurde bereits zahlreichen Patient*innen verabreicht, davon >100 Pat. mit pädiatrischen pLGGs. Im Rahmen der PNOC014 Studie an Pat. mit rezidierten pLGGs zeigte sich bei >50% ein Therapieansprechen, vereinzelt davon komplette Remissionen (CRs), wobei einige Pat. die Therapie über zwei Jahre tolerierten. In FIREFLY-1 wurde der Effekt einer Monotherapie von Tovorafenib bei rezidierten oder progredienten pLGGs getestet und – unabhängig von einer möglichen Vortherapie mit anderen auf den BRAF-Signalweg gerichteten Therapien – erfreuliche Ansprechraten gefunden, dies bei guter Verträglichkeit. Nebenwirkungen sind in nahezu allen Patient*innen Veränderungen der Haarfarbe (i.d.R. Entfärbung), im Labor v.a. CK-Erhöhung, Anämie, Hypophosphatämie und GOT-Erhöhung. Bei 4% der Patient*innen musste die Therapie wegen Adverse Events unterbrochen werden, in 3% waren diese therapieassoziiert (AIHA, Extrasystolen, Wachstumsverzögerung, Tumoreinblutung), bei 29% musste die Dosis reduziert / unterbrochen werden.

In FIREFLY-2 wird Tovorafenib in der Erstlinientherapie bei < 25-Jährigen randomisiert gegen Standard-of-care Chemotherapie, d.h. Vincristin / Carboplatin oder Vinblastin mono untersucht. Tovorafenib wird wöchentlich in einer Dosis von 420 mg/m² verabreicht. Primäre Studienfrage ist das Ansprechen (overall-response-rate, ORR), sekundäre Fragen Progressions-freies Überleben (PFS), Dauer des Ansprechens (DOR) und Overall survival (OS). Im Falle eines Progresses oder Rezidives unter oder kurz nach Standard-Therapie erhalten die Patient*innen second-line das Studienmedikament. Geplant ist der Einschluss von 400 Patient*innen.

Ansprechpartnerin am ZKJ: Dr. Miriam van Buiren

[Weitere Informationen: https://clinicaltrials.gov/NCT05566795](https://clinicaltrials.gov/NCT05566795)

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

Im **14. Teil** dieser Reihe stellt sich ein weiterer **Teilleistungserbringer** in Klinischen Studien vor:

das **Radiologische Studienzentrum Freiburg RSZ** der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie:

Das Radiologische Studienzentrum Freiburg versteht sich als Dienstleister der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie für radiologische Bildgebung im Rahmen klinischer Industrie- und IIT (Investigator Initiated Trials)-Studien, sowie bei internen und externen Forschungsprojekten. Es ist zentraler Ansprechpartner für alle anderen Kliniken am Universitätsklinikum Freiburg, die sich Bildgebungsanforderungen im Rahmen von

klinischen Studien gegenüber sehen. Durch die enge Verbindung der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und der Medizinphysik der Radiologischen Klinik ergibt sich Zugang zum Gesamtpool der vorhandenen Modalitäten und der radiologischen und methodischen Expertise.

Die Bildgebungsmodalitäten umfassen Sonographie, digitales Röntgen, Computertomographie CT, Magnetresonanztomographie MRT aber auch interventionelle Methoden wie Angiographie oder CT-gesteuerte Biopsien. Das RSZ arbeitet dabei auch eng mit dem Radiologischen Interventionellen Zentrum, den Core Facilities MRDAC (Magnetic Resonance and Development Center) und AMIR (Preclinical Imaging Research Center) zusammen.

Dabei können neben den Geräten der klinischen Routine auch dezidierte Forschungsscanner im klinischen und präklinischen Bereich zum Einsatz kommen. In MRT-Bereich stehen ein Niederfeld-Extremitätenscanner sowie diverse 1.5T und 3T Ganzkörpertomographen zur Verfügung. Darunter seit einigen Monaten eines der weltweit ersten Geräte des leistungsfähigsten derzeit erhältlichen klinischen MRT Scanners. Im CT-Bereich stehen neben State-of-the-Art 128-Zeilen-Scannern zusätzlich eines der ersten sogenannten Photon-Counting-CTs, einer komplett neuen Geräteklasse zur Verfügung. Über die Core Facility AMIR können im Rahmen von translationalen Projekten korrespondierende Untersuchungen im Tiermodell an dezidierten präklinischen Geräten durchgeführt werden.

Ein zertifiziertes Prüfartztteam ist für die studienspezifische Befundung und Auswertung zum Beispiel nach RECIST, Lugano und Cheson zuständig.

Die langjährige Erfahrung in der Anbahnung und Durchführung klinischer Studien und wissenschaftlicher Kooperationen ermöglicht eine fachspezifische Beratung zu regulatorischen Angelegenheiten. Für übergeordnete Fragen wird auch der Kontakt zum Zentrum für Klinische Studien (ZKS) des Universitätsklinikums Freiburg, der Zentralstelle für Technologietransfer (ZFT) mit ihrer Vertragsstelle und Patentabteilung und anderen zur Projektdurchführung relevanten internen Stellen des Universitätsklinikums Freiburg, hergestellt. Im Rahmen des Zusammenschlusses des Universitätsklinikums Freiburgs und des Herzzentrums Bad Krozingen fand auch ein Zusammenschluss beider Radiologischer Abteilungen statt. Dies erlaubt dem Radiologischen Studienzentrum nun auch klinische Studien in Bad Krozingen zu unterstützen. Es geht hier meist um kardiologische Bildgebung mittels MRT und CT.

Die Aufgaben des Radiologischen Studienzentrums im Rahmen der Studienplanung umfassen die Unterstützung bei Protokollentwicklung und -implementierung, Formulierungshilfe zur Erstellung von Bildgebungsteilen in Ethikanträgen, Drittmittelanträgen und Sponsoren-Projektanträgen, Antragstellung beim Bundesamt für Strahlenschutz (BFS-Anträge) sowie das Erstellen des radiologischen Parts in Studienverträgen. Während der Studiendurchführung kümmert sich das radiologische Studienzentrum um die Studienkoordination der Bildgebung in Zusammenarbeit mit den anderen Prüfzentren am Klinikum. Neben der eigentlichen Bildgebung ist dies auch Dokumentenmanagement nach GCP/ICH, Datenanonymisierung und elektronischer Bilddatentransfer.

Wenn eine Bildgebung im Rahmen von Studien geplant ist, empfiehlt es sich frühzeitig mit dem radiologischen Studienzentrum Kontakt aufzunehmen, um offene Fragen und die Form der erforderlichen Unterstützung zu klären. Am sinnvollsten bevor ein Sponsorenvertrag unterzeichnet oder ein Drittmittelantrag eingereicht wurden.

Alle Kontaktinformationen sowie eine Checkliste für Studienanfragen finden sich unter

<https://www.uniklinik-freiburg.de/radiologie/forschung/radiologisches-studienzentrum-freiburg-mrdac.html>

Kontakt: Studienkoordination, RDia.Studienzentrum@uniklinik-freiburg.de, 0761/270-39450/1



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

Platzierung des Newsletters

Intranet ZKJ:

<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>

Übersicht der laufenden Klinischen Studien am ZKJ

Intranet ZKJ:

<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>

-

Das Team des Studienbüros steht für Rückfragen gerne zur Verfügung !



zkj.studien@uniklinik-freiburg.de

Redaktion: Susanne Grüninger

Ausführliche Beiträge:

Dr. Martin Büchert, Dr. Miriam van Buiren, Susanne Grüninger, Prof. Dr. Markus Hufnagel, Dr. Friedrich Kapp, Dr. Alexander Puzik

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