



# Newsletter Klinische Studien

## ZKJ-Studienbüro

### Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

#### **Aetiology of acute respiratory tract infection in pre-school children requiring hospitalisation in Europe – results from the PED-MERMAIDS multi-centre case-control study.**

Kohns Vasconcelos M, Loens K, Sigfrid L, Iosifidis E, Epalza C, Dona D, Papachristou S, Roilides E, Gijon M, Rojo P, Minotti C, Da Dalt L, Islam S, Jarvis J, Syggelou A, Tsofia M, Nyirenda Nyang'wa M, Keers S, Renk H, Gemmel AL, D'Amore C, Ciofi degli Atti M, Rodriguez-Tenreiro Sanchez C, Martinon-Torres F, Burokiene S, Goetghebuer T, Spoulou V, Riordan A, Calvo C, Gkentzi D, [Hufnagel M](#), Openshaw P, Goossens H, Leven G, Fraaij P, Giaquinto C, Bielicki JA, Horby P, Sharland M (2021). *BMJ Open Respir Res*, 8:e000887

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326154/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326154/)

**Improving empiric antibiotic prescribing in pediatric bloodstream infections: a potential application of weighted-incidence syndromic combination antibiograms (WISCA).**

Cook A, Sharland M, Yau Y, **PediBSI Group**, Bielicki J (2021). Expert Rev Anti Infect Ther. doi: 10.1080/14787210.2021.1967145 (published online 15.9.2021)

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424116/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424116/)

### **Subcutaneous dosing regimen of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis.**

Ruperto N, Brunner H, Ramanan A, Horneff G, Cuttica R, Henrickson M, Lopez JA, Boteanu AL, Calvo Penades I, Minden K, Schmeling H, Hufnagel M, Weiss JE, Pardeo M, Nanda A, Roth J, Rubio-Perez N, Hsu JC, Wimalasundera S, Wells C, Bharucha K, Douglass W, Bao M, Mallalieu NL, Martini A, Lovell D, De Benedetti F for the Paediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2021). Rheumatol 60:4568-4580

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506875/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506875/)

### **Evaluation of a Case Management to support families with children diagnosed with spinal muscular atrophy – Protocol of a controlled mixed-methods study.**

Willems, J, Farin-Glattacker, E, Langer, T. Front Pediatr. 2021; 9: 614512. doi: 10.3389/fped.2021.614512

[Link zum Artikel: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8369478/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8369478/)

### **Anxiety of families after first unprovoked or first febrile seizure - A prospective, randomized pilot study.**

Klotz KA, Özcan J, Sag Y, Schönberger J, Kaier K, Jacobs J. Epilepsy Behav. 2021 Sep;122:108120. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108120. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34144460 Clinical Trial.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144460/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144460/)

### **Interictal spikes with and without high-frequency oscillation have different single-neuron correlates.**

Guth TA, Kunz L, Brandt A, Dümpelmann M, Klotz KA, Reinacher PC, Schulze-Bonhage A, Jacobs J, Schönberger J. Brain. 2021 Aug 3:awab288. doi: 10.1093/brain/awab288. Online ahead of print. PMID: 34343264

[Link zum Artikel: https://europepmc.org/article/med/34343264](https://europepmc.org/article/med/34343264)

### **Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Germany.**

Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, Polster T, Klotz KA, Muhle H, Alber M, Trollmann R, Spors H, Kluger G, Kurlemann G, Schubert-Bast S. Epilepsia. 2021 Oct;62(10):2518-2527. doi: 10.1111/epi.17034. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34378197

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378197/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378197/)

### **Reduced-Intensity/Reduced-Toxicity Conditioning Approaches Are Tolerated in XIAP Deficiency but Patients Fare Poorly with Acute GVHD.**

Arnold DE, Nofal R, Wakefield C, Lehmborg K, Wustrau K, Albert MH, Morris EC, Heimall JR, Bunin NJ, Kumar A, Jordan MB, Cole T, Choo S, Brettig T, Speckmann C, Ehl S, Salamonowicz M, Wahlstrom J, Rao K, Booth C, Worth A, Marsh RA. J Clin Immunol. 2021 Sep 29:1-10. doi: 10.1007/s10875-021-01103-6. Online ahead of print.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34586554/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34586554/)

### **Simple Measurement of IgA Predicts Immunity and Mortality in Ataxia-Telangiectasia.**

Zielen S, Duecker RP, Woelke S, Donath H, Bakhtiar S, Buecker A, Kreyenberg H, Huenecke S, Bader P, Mahlaoui N, [Ehl S](#), [El-Helou SM](#), Pietrucha B, Plebani A, van der Flier M, van Aerde K, Kilic SS, Reda SM, Kostyuchenko L, McDermott E, Galal N, Pignata C, Pérez JLS, Laws HJ, Niehues T, Kutukculer N, Seidel MG, Marques L, Ciznar P, Edgar JDM, Soler-Palacín P, von Bernuth H, Krueger R, Meyts I, Baumann U, Kanariou M, [Grimbacher B](#), Hauck F, Graf D, Granado LIG, Prader S, Reisli I, Slatter M, Rodríguez-Gallego C, Arkwright PD, Bethune C, Deripapa E, Sharapova SO, Lehmborg K, Davies EG, Schuetz C, [Kindle G](#), Schubert R. *J Clin Immunol*. 2021 Sep 3. doi: 10.1007/s10875-021-01090-8. Online ahead of print.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34477998/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34477998/)

### **International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome.**

Dimitrova D, Nademi Z, [Maccari ME](#), [Ehl S](#), Uzel G, Tomoda T, Okano T, Imai K, Carpenter B, Ip W, Rao K, Worth AJJ, Laberko A, Mukhina A, Néven B, Moshous D, [Speckmann C](#), [Warnatz K](#), [Wehr C](#), Abolhassani H, Aghamohammadi A, Bleesing JJ, Dara J, Dvorak CC, Ghosh S, Kang HJ, Markelj G, Modi A, Bayer DK, Notarangelo LD, Schulz A, Garcia-Prat M, Soler-Palacín P, Karakükcü M, Yilmaz E, Gambineri E, Menconi M, Masmias TN, Holm M, Bonfim C, Prando C, Hughes S, Jolles S, Morris EC, Kapoor N, Koltan S, Paneesha S, Steward C, Wynn R, Duffner U, Gennery AR, Lankester AC, Slatter M, Kanakry JA. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May 24:S0091-6749(21)00810-1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.036. Online ahead of print. PMID: 34033842 Free article.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033842/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033842/)

### **Breast cancer characteristics and surgery among women with Li-Fraumeni syndrome in Germany-A retrospective cohort study.**

Rippinger N, Fischer C, Sinn HP, Dikow N, Sutter C, Rhiem K, Grill S, Cremer FW, Nguyen HP, Ditsch N, Kast K, [Hettmer S](#), Kratz CP, Schott S. *Cancer Med*. 2021 Sep 26. doi: 10.1002/cam4.4300. Online ahead of print.

[Link zum Artikel: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.4300](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.4300)

### **The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets.**

van Tilburg CM, Pfaff E, Pajtler KW, Langenberg KPS, Fiesel P, Jones BC, Balasubramanian GP, Stark S, Johann PD, Blattner-Johnson M, Schramm K, Dikow N, Hirsch S, Sutter C, Grund K, von Stackelberg A, Kulozik AE, Lissat A, Borkhardt A, Meisel R, Reinhardt D, Klusmann JH, Fleischhack G, Tippelt S, von Schweinitz D, Schmid I, Kramm CM, von Bueren AO, Calaminus G, Vorwerk P, Graf N, Westermann F, Fischer M, Eggert A, Burkhardt B, Wößmann W, Nathrath M, Hecker-Nolting S, Frühwald MC, Schneider DT, Brecht IB, Ketteler P, Fulda S, Koscielniak E, Meister MT, Scheer M, [Hettmer S](#), Schwab M, Tremmel R, Øra I, Hutter C, Gerber NU, Lohi O, Kazanowska B, Kattamis A, Filippidou M, Goemans B, Zwaan CM, Milde T, Jäger N, Wolf S, Reuss D, Sahn F, von Deimling A, Dirksen U, Freitag A, Witt R, Lichter P, Kopp-Schneider A, Jones DTW, Molenaar JJ, Capper D, Pfister SM, Witt O. *Cancer Discov*. 2021 Aug 9. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0094. Online ahead of print.

[Link zum Artikel: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373263/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373263/)

## Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes

Sushree S. Sahoo, Victor B. Pastor, Charnise Goodings, Rebecca K. Voss, Emilia J. Kozyra, Amina Szvetnik, Peter Noellke, Michael Dworzak, Jan Starý, Franco Locatelli, Riccardo Masetti, Markus Schmugge, Barbara De Moerloose, Albert Catala, Krisztián Kállay, Dominik Turkiewicz, Henrik Hasle, Jochen Buechner, Kirsi Jahnukainen, Marek Ussowicz, Sophia Polychronopoulou, Owen P. Smith, Oksana Fabri, Shlomit Barzilai, Valerie de Haas, Irith Baumann, Stephan Schwarz-Furlan, the European Working Group of MDS in Children (EWOG-MDS), Marena R. Niewisch, Martin G. Sauer, Birgit Burkhardt, Peter Lang, Peter Bader, Rita Beier, Ingo Müller, Michael H. Albert, Roland Meisel, Ansgar Schulz, Gunnar Cario, Pritam K. Panda, Julius Wehrle, Shinsuke Hirabayashi, Marta Derecka, Robert Durruthy-Durruthy, Gudrun Göhring, Ayami Yoshimi-Noellke, Manching Ku, Dirk Lebrecht, Miriam Erlacher, Christian Flotho, Brigitte Strahm, Charlotte M. Niemeyer & Marcin W. Wlodarski. Nature Medicine volume 27, pages 1806–1817 (2021), doi.org/10.1038/s41591-021-01511-6

[Link zum Artikel: https://www.nature.com/articles/s41591-021-01511-6](https://www.nature.com/articles/s41591-021-01511-6)

[Ausführlich s. unten](#)

## SARS-CoV-2 in Children with Cancer or Following Haematopoietic Stem Cell Transplant: An Analysis of 131 Patients

Gabrielle M. Haeusler, Roland A. Ammann, Fabianne Carlesse, Andreas H. Groll, Dina Averbuch, Elio Castagnola, Philipp KA. Agyeman, Bob Phillips, Flávio Gilli, Galina Solopova, Andishe Attarbaschi, Oliver Wegehaupt, Carsten Speckmann, Lillian Sung, Thomas Lehrnbecher. European Journal of Cancer, October 09, doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.027

[Link zum Artikel: https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(21\)01127-8/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(21)01127-8/fulltext)

[Ausführlich s. unten](#)

---

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

<b>Grundlagen- und Aufbaukurs (früher Prüferkurs)</b>	09.12.2021 (Grundlagenkurs, Webinar)
	10.12.2021 (Aufbaukurs, Präsenz)
	08.02.2022 (Grundlagenkurs, Präsenz)
	09.02.2022 (Aufbaukurs, Präsenz)
<b>Update-Kurs GCP</b> <a href="#">s. unten</a>	02.12.2021
	11.01.2022 (am ZKJ)
	18.01.2022

**Kombinierter Grundlagen- und  
Aufbauergänzungskurs MPG** 26.01.2022

**Verantwortlichkeiten eines  
Studienleiters (IIT)** 07./08.12.2021  
22./23.03.2022

Grundlagen-, Aufbaukurs AMG und Auffrischkurs stehen auch als **reine Online-Schulungen** zur Verfügung.

Informationen dazu finden Sie auf der Seite [ONLINE-KURSE](#).

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

---

## Neu begonnene Studien am ZKJ

### Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

#### *Bereich Rheumatologie*

**I1F-MC-RHCG (COSPIRIT-JIA): Multicenter, Open-label, Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Subcutaneous Ixekizumab with Adalimumab Reference Arm, in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes of Enthesitis-related Arthritis (Including Juvenile-Onset Ankylosing Spondylitis) and Juvenile Psoriatic Arthritis, Phase III**

Enthesitis-assoziierte Arthritis / Psoriasis-Arthritis, 2 bis 17 Jahre, aktiv seit 06/2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04527380](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04527380)

#### *Bereich Infektiologie*

**Pediatric Airway Pathogen Incidence (PAPI 2.0): Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Beschreibung der RSV-Inzidenz bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die im Rahmen der Infektionen stationär behandelt werden müssen.**

Untere Atemwegsinfektionen, 0 bis 24 Monate, aktiv seit 10/2021

**53718678RSV3001 (DAISY): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rilematovir in Infants and Children ( $\geq 28$  Days to  $\leq 5$  Years of Age) Hospitalized With Acute Respiratory Tract Infection Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV)", Ph. III**

RSV-Infektion, 28 Tage bis 5 Jahre, aktiv seit 10/2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04583280](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04583280)

## Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

**EP0156 – UCB 156 : Eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam als Begleittherapie bei pädiatrischen Studienteilnehmern mit Epilepsie, Ph. III**

Epilepsie, 4 - 15 Jahre, aktiv seit 11/2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04715646](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04715646)

**PIONEER-PEDS1 - H8H-MC-LAHV: Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit Lasmiditan zur akuten Behandlung von Migräne bei pädiatrischen Patienten, Ph. III**

Migräne, 6-17 Jahre, aktiv seit 11/2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04396236](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04396236)

**PIONEER-PEDS2 - H8H-MC-LAHV: Eine offene, zwölfmonatige Phase 3-Studie mit Lasmiditan zur Behandlung von Migräne bei pädiatrischen Patienten, Ph. III**

Migräne, 6-17 Jahre, aktiv seit 11/2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04396574](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04396574)

## Angeborene Herzfehler/Pädiatrische Kardiologie

**E-MOTION Study: The Use of the EXCOR Active Driving Unit for Mobilization of Pediatric Patients with Ventricular Assist Device Support, sonstige Studie (§ 23b MPG)**

Pädiatrische Patient\*innen mit terminaler Herzinsuffizienz und maschinellern Herzunterstützungssystem (VAD), < 18 Jahre, aktiv seit 09/2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04634708](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04634708)

[Ausführlich s. unten](#)

**POS1B: Bundesweite Evaluation des Pulsoxymetrie-Screenings durch das Nationale Register für angeborene Herzfehler e. V. - Sub-Projekt 1B: Erfassung der Patienten mit angeborenen Herzfehlern eines Geburtsjahrgangs (Auftragsprojekt vom Gemeinsamen Bundesausschuss/G-BA, Februar 2020), sonstige Studie**

Säuglinge des Jahrganges 2021 mit (kritisch) angeborenem Herzfehler, 0-12 Monate; alle Säuglinge geboren ab 04/2021, aktiv seit 04/2021

## **Pädiatrische Hämatologie und Onkologie**

**ALCL-VBL: Internationale kooperative prospektive Studie für Kinder und Jugendliche mit Standardrisiko-ALK-positiven ALCL zur Wirksamkeit einer Vinblastin-Therapie, Ph. III**

ALK-positive ALCL, Standard-Risiko (SR), Erstdiagnose, 0 bis 17 Jahre, aktiv seit 02.09.2021

[Weitere Informationen: www.drks.de: DRKS00023541](http://www.drks.de: DRKS00023541)

**EPIK-P2: Eine doppelblinde Phase-II-Studie mit einem vorgelagerten randomisierten und Placebo-kontrollierten Studienabschnitt über 16 Wochen zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Alpelisib (BYL719) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit dem PIK3CA-assoziierten Überwuchsspektrum (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS), Ph. II**

PIK3CA-assoziiertes Überwuchsspektrum, ab 6 Jahren, Kinder im Alter von 2-5 Jahren ab ca. 2025, aktiv seit 23.07.2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04589650](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04589650)

**J1S-MC-JV01: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating Ramucirumab in Pediatric Patients and Young Adults with Relapsed, Recurrent, or Refractory Desmoplastic Small Round Cell Tumor, Ph. II**

Rezidierte/Therapie-refraktäre Desmoplastische Small Round Cell Tumore, 12 Monate – 29 Jahre, aktiv seit 28.10.21

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04145349](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04145349)

**J1S-MC-JV02: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating Ramucirumab in Pediatric Patients and Young Adults with Relapsed, Recurrent, or Refractory Synovial Sarcoma, Ph. II**

Rezidierte/Therapie-refraktäre Synovialsarkome, 12 Monate – 29 Jahre, aktiv seit 28.10.21

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04145700](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04145700)

**PHITT: Paediatric Hepatic International Tumour Trial, randomisiert, prospektiv, Ph. III**

Hepatoblastom (HB) und Hepatozelluläres Karzinom (HCC), Erstdiagnose, 0-30 Jahre, , aktiv seit 10/2021

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT03017326](http://www.clinicaltrials.gov: NCT03017326)

## SIPA-SOS: Offene Phase II Studie zu Sirolimus bei Patienten mit Segmentalem Überwuchssyndrom, Ph. II

Segmentales Überwuchssyndrom,  $\geq 3$  Jahr ohne Altersbeschränkung, aktiv seit 18.10.2021

[Weitere Informationen: www.drks.de: DRKS00010085](http://www.drks.de: DRKS00010085)

[Ausführlich s. unten](#)

## VasMuT-Register: Register für Patienten mit Vaskulären Malformationen und Tumoren

Gefäßanomalien, Gefäßtumore, Gefäßfehlbildungen, ohne Altersbeschränkung, aktiv seit 17.08.2021

[Weitere Informationen: www.drks.de: DRKS00026788](http://www.drks.de: DRKS00026788)

[Link zur Homepage](#)

---

## Ausführlich beleuchtet



### Infektionsanfälligkeit bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen

Für die ab 2022 geplante Studie zu „Infektanfälligkeit bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen“ haben Prof. Dr. Markus Hufnagel und Dr. Mirjam Freudenhammer den **Forschungspreis der Kinderreuma-Stiftung Sabine-Löw 2021** erhalten.

In Deutschland ist etwa jedes tausendste Kind von einer rheumatischen Erkrankung betroffen. Diese Erkrankungen gehen z.T. mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der jungen Patienten einher. Von erwachsenen Patienten ist bekannt, dass rheumatische Erkrankungen auch eine erhöhte Infektanfälligkeit bedingen können, welche durch die Verwendung immunsuppressiver Medikamente weiter verstärkt werden kann. Zu der Situation bei Kindern gibt es hierzu bisher nur wenig Informationen, weshalb Erkenntnisse aus der Erwachsenenmedizin oftmals einfach auf die entsprechende pädiatrische Population übertragen werden. Die dadurch pauschal angenommene vermehrte Infektanfälligkeit bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen führt allerdings bisweilen zu Maßnahmen, durch welche die Kinder zusätzlich in ihrer Lebensqualität, insbesondere der sozialen Teilhabe, beeinträchtigt werden, wie während der SARS-CoV-2-Pandemie eindrücklich demonstriert wurde (weitreichende Kontaktbeschränkungen bis hin zu Fernbleiben der Schule). Um Kinder mit rheumatischen Erkrankungen adäquat vor tatsächlichen (Infektions-)Risiken schützen, aber gleichzeitig unnötige Maßnahmen vermeiden zu können, ist ein Erfassen des tatsächlichen Infektionsrisikos bei dieser Population im Vergleich zur gesunden Alterskohorte zwingend notwendig. Dies ist das Ziel der geplanten Studie. Dabei sollen zwei Infektionskategorien unterschieden werden:



die bei Kindern extrem häufigen, i.d.R. banalen Atemwegsinfekte und die sehr seltenen schweren Infektionen mit Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung oder Krankenhausaufenthalt. Außerdem soll der Effekt verschiedener (immunsuppressiver) Medikamente sowie die intrinsische Infektanfälligkeit der einzelnen Krankheitsentitäten erfasst und verglichen werden. Die Studie ist als deutschlandweite multizentrische prospektive Kohortenstudie mithilfe der Kinderkerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) in Berlin konzipiert. Die Patientenkohorte soll mindestens 1.000 Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), systemischem Lupus erythematodes (SLE), juveniler Dermatomyositis (JDM) und chronisch nicht-bakterieller Osteomyelitis (CNBO) einschließen. Als Vergleichskohorte sollen mindestens 250 Kinder ohne chronisch-entzündliche muskuloskelettale Erkrankungen und ohne immunsuppressive Therapie dienen. Über einen Zeitraum von zwei Jahren sollen mithilfe von standardisierten Fragebögen bei den Familien Informationen zu leichten und schweren Infektionen der letzten 12 Monate abgefragt werden und parallel über den behandelnden Arzt Informationen zu Aktivität und Therapie der Erkrankungen erfasst werden.

### **Von der „natürlichen“ Genterapie lernen**

Kinder mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) bilden nicht genügend Blutzellen in ihrem Knochenmark. Sie haben daher ein höheres Risiko, an Leukämie zu erkranken. An der Universitätskinderklinik Freiburg ist seit 1998 die europäische Studie EWOG-MDS zur Erforschung von myelodysplastischen Syndromen (MDS) und juveniler myelomonozytärer Leukämie (JMML) im Kindesalter unter der Leitung von Frau Prof. Niemeyer beheimatet. Ziel dieses weltweit größten pädiatrischen MDS-Registers ist, diese Erkrankung in all ihren Facetten (Diagnostik, Therapie und klinisches Outcome) zu untersuchen (<https://ewog-mds-saa.org>).

In den letzten Jahren hat die Bedeutung genetischer Veränderungen für die Entstehung und den Verlauf eines MDS stark zugenommen. So weisen einige der jungen Patienten angeborene Mutationen in den Genen SAMD9 und SAMD9L auf. Mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Mutationen und einer MDS-Erkrankung haben nun Forscher in Freiburg zusammen mit Wissenschaftlern vom St. Jude Children's Hospital in Memphis, USA, erforscht.

In enger Kooperation analysierten sie Daten aus dem Register und stellten fest, dass acht Prozent der Patienten SAMD9- und SAMD9L-Mutationen in den Blutzellen aufwiesen. Damit gehören diese Mutationen zu den häufigsten Ursachen für die Entstehung eines MDS.

Die Forscher fanden zudem Hinweise darauf, dass die mutierten Gene im Körper des Patienten weiter verändert wurden. So wurden SAMD9- oder SAMD9L-Mutationen bei 61 % der Patienten, die sie in sich trugen, durch ein Verfahren inaktiviert oder unterdrückt, das man als natürliche Genterapie bezeichnen kann. Manchmal waren die Veränderungen gutartig und wirkten sozusagen „selbstkorrigierend“. In anderen Fällen erhöhten die Veränderungen allerdings das Erkrankungsrisiko. Einige Patienten wiesen Blutzellen mit sowohl guten als auch schlechten genetischen Veränderungen auf, die um die Vorherrschaft konkurrierten.

"Unsere Untersuchungen legen den Grundstein, um den Prozess zukünftig im Detail erforschen und verstehen zu können. Wir wollen herausfinden, wie wir die SAMD9- und SAMD9L-Gene manipulieren können", sagt Marcin Wlodarski, der diese Arbeiten in Freiburg begann und jetzt mit seiner Arbeitsgruppe am St. Jude Children's Hospital in Memphis erfolgreich weiterführte. "Die „natürliche“ Genterapie liefert uns entscheidende Hinweise darauf, wie wir zukünftig Patienten mit einer „künstlichen“ Genterapie behandeln und heilen können" ergänzt Charlotte Niemeyer von der EWOG-MDS-Studie in Freiburg. Die Arbeit wurde im Oktober 2021 in der Zeitschrift Nature Medicine veröffentlicht.

## **SIPA-SOS – Sirolimus in Patients with Segmental Overgrowth Syndromes, Phase II, EudraCT: 2015-005416-15**

In der multizentrischen SIPA-SOS-Studie soll die Effektivität und Sicherheit von Sirolimus in der Behandlung von Patienten mit Überwuchssyndromen, z.B. im Rahmen von Gefäßfehlbildungen, geprüft werden.

Gefäßfehlbildungen sind meistens sporadisch auftretende Malformationen, welche jeden Abschnitt des Gefäßsystems – Arterien, Kapillaren, Venen und Lymphgefäße – betreffen und teilweise mit einem Überwuchs des umliegenden Gewebes einhergehen können. Häufig betrifft dies das Fettgewebe, aber auch Bindegewebe und Muskeln. Dieser Überwuchs kann im Verlauf des Lebens progredient sein und gemeinsam mit den Gefäßfehlbildungen zu Beschwerden führen. Bisherige Behandlungsmethoden konzentrieren sich vor allem auf die interventionell radiologische Verödung und die chirurgische Entfernung. Jedoch kommen nicht alle Patienten auf Grund der Lokalisation oder der Ausdehnung der Malformation für eine solche Therapie in Frage, so dass medikamentöse Therapien benötigt werden.

Sirolimus ist ein mTOR-Inhibitor der u.a. in Transplantationsmedizin als Immunsuppressivum eingesetzt wird. Seit etwas mehr als 10 Jahren wird das Medikament jedoch auch zunehmend bei Patienten mit Gefäßfehlbildungen eingesetzt, wobei es vor allem bei venösen und lymphatischen Malformationen wirksam zu sein scheint. Dies lässt sich pathophysiologisch dadurch erklären, dass diesen Gefäßfehlbildungen oft somatische Mutationen im PIK3CA/mTOR-Signalweg zu Grunde liegen, welcher hierdurch überaktiviert wird. Zu der Wirksamkeit von Sirolimus in der Reduktion des Überwuchses liegen jedoch noch keine ausreichenden Daten vor. Diesbezüglich eine bessere Evidenz herbeizuführen ist das Ziel der SIPA-SOS-Studie.

Patienten mit einer Gefäßfehlbildung oder einem Überwuchssyndrom können ab einem Alter von 3 Jahren unabhängig von der Genetik der Erkrankung eingeschlossen werden, falls ein im MRT ausmessbarer Überwuchs vorliegt. Nach Abschluss der Screening-Untersuchungen und erfolgreicher Registrierung in die Studie nach zentralem radiologischen Review der MRT-Bilder kann die Therapie mit Sirolimus begonnen werden. Das Medikament wird über insgesamt 6 Monate eingenommen. Das Ansprechen wird mittels einer MRT Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten und durch eine Fotodokumentation der klinischen Befunde gemessen. Hiernach wird das Medikament abgesetzt, um zu beobachten, ob ein erneutes Wachstum auftritt. Auch die Linderung von Schmerzen und die Lebensqualität der Betroffenen werden im Rahmen der Studie mittels Fragebögen erhoben.

Die SIPA-SOS-Studie wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert und national an verschiedenen Zentren durchgeführt. Die Prüfmedikation wird von der Firma Pfizer gestellt.

Beginn der Rekrutierung war im Oktober 2021.

Sponsor dieser Studie ist das Universitätsklinikum Freiburg.

Ansprechpartner am ZKJ: Dr. Friedrich Kapp

[Weitere Informationen: www.drks.de: DRKS00010085](http://www.drks.de: DRKS00010085)



**„Helden in Bewegung“ (HIB) – Einführung einer sporttherapeutischen Versorgung als supportive Maßnahme in der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (ZKJ) in Freiburg**

Regelmäßige körperliche Aktivität ist ein integraler Bestandteil für die bio-psycho-soziale Gesundheit und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen. Im Zuge einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter kommt es häufig zu einer krankheits- und therapiebedingten Eingrenzung des Bewegungsumfeldes und infolgedessen zu einer drastischen Verringerung des Aktivitätsniveaus.

Neben den behandlungsbegleitenden Nebenwirkungen ergibt sich so ein gravierender Verlust an körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität.

Vor März 2020 gab es im Klinikalltag der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie am ZKJ in Freiburg kein sporttherapeutisches Angebot außerhalb der Physiotherapie. Somit bestand ein großes Interesse den Patienten mithilfe eines behandlungsbegleitenden Sportangebotes (HIB) Bewegung als gesundheitsfördernde Ressource während der stationären Intensivtherapie (Station v. Pfaundler) zugänglich zu machen. Die Projektdurchführung, die individuell auf den aktuellen Gesundheitszustand und das Alter der Patienten angepasst wurde, erfolgte durch die Sportwissenschaftlerin & Sporttherapeutin Carolin Ohnmacht in ärztlicher Zusammenarbeit mit Dr. Alexander Puzik.

Insgesamt 37 Patienten ( $9.8 \pm 4.4$  Jahre; w: 65%, m: 35%) mit diversen Krebserkrankungen nahmen mindestens 1x am HIB-Programm teil. Dies fand an 45 Tagen 3x/Woche statt, wobei 134 Einheiten ( $3.2 \pm 1.3$  Einheiten/Tag) mit einer Dauer von  $34.2 \pm 11.9$  Minuten durchgeführt wurden. Diverse Gründe für eine Nicht-Teilnahme wurden dokumentiert: Sportverbote (13x), Schmerzen (11x), sonstige Hemmnisse (6x), Abwesenheit (8x), Schlaf (14x). Im Rahmen von HIB traten über den gesamten Zeitraum keine unerwünschten Ereignisse und Behinderungen des Behandlungsablaufes auf. Von den 37 Patienten, die an HIB teilnahmen, waren im Befragungszeitraum insgesamt 19 (51%, w: 63%, m: 37%) für die anonyme Zufriedenheitsbefragung verfügbar. Davon waren 74% mit dem HIB-Programm im Allgemeinen sehr zufrieden, 21% eher zufrieden und 5% eher unzufrieden. Während ein Großteil der Patienten mit dem Ablauf, den Inhalten und der Qualität sehr bzw. eher zufrieden war, gab es zum Ausmaß hingegen geteilte Meinungen. Hierbei resultierte die Unzufriedenheit v.a. aus der aus Sicht der Patienten zu seltenen Durchführung der Sporttherapie und dem Wunsch nach einem Ausbau des Projekts. Nachdem letztlich die sichere Durchführbarkeit von HIB belegt werden konnte und ein Großteil der Kinder, Jugendlichen und Eltern mit dem Angebot äußerst zufrieden war, wird seit September 2020 die sporttherapeutische Behandlung als supportive Standardversorgung in der pädiatrischen Hämatologie & Onkologie fortgeführt.

Ein neues wissenschaftliches Projekt zielt außerdem als erstes seiner Art darauf ab, das **Bewegungsverhalten der Eltern vor und während der onkologischen Intensivtherapie des Kindes** zu erfassen. Körperlich aktive Eltern sowie eine körperlich aktive Umgebung haben nämlich einen nachhaltigen Einfluss auf das Bewegungsverhalten von Kindern und Jugendlichen. Erkrankt das eigene Kind jedoch an Krebs, geraten herkömmliche Alltagsaktivitäten und Bewegungsmöglichkeiten bei allen Familienmitgliedern oftmals über mehrere Monate bis Jahre aus dem Gleichgewicht. Daher scheint es wichtig zu sein, auch die Gesundheit und das Bewegungsverhalten der Eltern zu fördern und sie nachhaltig zu befähigen, selbstständig die kA ihrer Kinder sowohl während der Akutphase als auch in der Nachsorge zu unterstützen. Im Rahmen unseres Projekts werden insgesamt 40 betroffene Eltern mit einem Fragebogen zu ihrem Aktivitätsniveau vor und während der Therapie ihres Kindes befragt. Der Erfassungszeitraum erstreckt sich über eine Dauer von 6 Monaten. In einem späteren Schritt soll mithilfe der Ergebnisse der Masterarbeit erstmals ein familienorientierter Ansatz in der Bewegungstherapie von Krebs betroffenen Familien begründet werden.

---

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

Im **7. Teil** dieser Reihe stellen wir Ihnen den **Sponsor** vor.

Der Sponsor einer klinischen Studie ist verpflichtet, die korrekte Durchführung der Studie sowohl im wissenschaftlichen als auch im rechtlich/ethischen Rahmen sicherzustellen. Der Sponsor kann „eine Person, eine Institution oder eine Organisation“ sein. Dabei wird unterschieden zwischen Industrie Sponsored Trials (IT) und Investigator Sponsored Trials (IST), bei denen die Initiative der Studie von einem Prüfartz ausgeht (siehe beispielsweise [SIPA-SOS](#)). Der Sponsor ist für folgende Aufgaben verantwortlich: (1) Er trifft die Entscheidung, eine Studie durchzuführen und leitet die entsprechenden formalen Schritte zur Studieninitiierung ein. (2) Er übernimmt die Verantwortung für die Finanzierung der Studie (nicht notwendigerweise die Finanzierung selbst). (3) Er ist für das Studienmanagement verantwortlich. Dies umfasst im Wesentlichen die in ICH-GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - **Good Clinical Practice**) im Kapitel 5 aufgeführten Punkte.

- Erstellung des Prüfplans sowie des Informationsmaterials und der Einverständniserklärungen.
- Management der Studie durch qualifiziertes Personal im Hinblick auf die medizinische Fragestellung.
- Auswahl geeigneter Prüfstellen.
- Festlegung der Verantwortlichkeiten für die Studiendurchführung.
- Entschädigungsregelung für Prüfungsteilnehmer (Probandenversicherung).
- Verantwortung für die Überwachung der Einhaltung der regulatorischen Anforderungen, wie das Einholen des Votums der Ethikkommission (EK) sowie Behördenmeldungen, inklusive Anzeige von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.
- Verwendung von GMP-gerecht gefertigtem und gekennzeichnetem Prüfartzneimittel.
- Dokumentation über die Verwendung der Prüfartzneimittel, Auswertung und Berichterstellung.
- Qualitätssicherung (zum Beispiel durch Audits) und Qualitätskontrolle in den Prüfzentren (Monitoring gemäß ICH-GCP 1.38).

Die Beteiligung an der Finanzierung einer klinischen Prüfung seitens der pharmazeutischen Industrie oder auch anderer Institutionen/Organisationen ist nicht mit der Übernahme der Sponsorrolle gleichzusetzen. Ein Förderer ist zunächst nur dafür verantwortlich, dem Sponsor gegenüber gemachte Zusagen bezüglich der Förderung der klinischen Prüfung einzuhalten. Bei der Förderung kann es sich um finanzielle Unterstützung aber auch um die Bereitstellung von Sachmitteln und/oder Prüfartzneimitteln handeln. Bei Förderung von Studienvorhaben ist eine schriftliche Vereinbarung zwischen Sponsor und Förderer unerlässlich.

---

## Kurz berichtet

### **E-MOTION Study : The Use of the EXCOR Active Driving Unit for Mobilization of Pediatric Patients with Ventricular Assist Device Support**

Das "Berlin Heart" ist weltweit das einzige Langzeit-Herzunterstützungssystem für Kinder unter 20 kg. Es ermöglicht das Überleben der schwerstherzkranken Kinder bis zur Herztransplantation. Bis ein passendes Spenderherz zur Verfügung steht, können Monate vergehen. Das bisherige Antriebssystem (IKUS) des Berlin Hearts besitzt in etwa die Größe einer Waschmaschine. Das neue EXCOR Active Antriebssystem ist wesentlich kleiner, leiser und ermöglicht eine bessere Mobilität. Außerdem bietet die Akkulaufzeit mehrere Stunden, sodass kleine Ausflüge möglich sind. Als eines der sechs Prüfzentren konnten wir bereits einen von 20 Patient\*innen in die Studie einschließen. Die Frage, ob sich die Mobilität und Lebensqualität des Patienten und seiner Familie verbessert haben, konnten wir mittels validierter studienspezifischer Fragebögen sowie Patienten-Tagebüchern darlegen.

## SARS-CoV-2 in Children with Cancer or Following Haematopoietic Stem Cell Transplant: An Analysis of 131 Patients

Seit Beginn der SARS-CoV2 Pandemie liegen umfangreiche Erkenntnisse zu typischer Symptomatik und Krankheitsverlauf in der Gesamtbevölkerung vor. Daten über den Verlauf von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen, Immundefizienz oder nach Stammzelltransplantation gibt es bislang jedoch nur in eingeschränktem Maße. Mithilfe einer internationalen multizentrischen Beobachtungsstudie (Koordination GM Haeusler, Melbourne, Australien) konnten nun wichtige Informationen auch für diese Patientengruppe gesammelt und ausgewertet werden. Von den 131 eingeschlossenen Patienten, wurden allein 10 Kinder in Freiburg diagnostiziert und behandelt. Während die meisten Kinder- und Jugendlichen mit Krebserkrankungen, analog Patient\*innen in der Allgemeinbevölkerung, milde COVID19 Verläufe zeigten, erkrankten 11% der Kohorte schwer und mussten auf einer Intensivstation behandelt werden. Bei 4/131 (3%) der untersuchten Kinder war der Verlauf sogar tödlich. Vorbestehende Komorbiditäten, Co-Infektionen und eine schwere Neutropenie zum Zeitpunkt der Erkrankung waren signifikante Risikofaktoren. Die meisten Infektionen ereigneten sich im häuslichen Umfeld der Patient\*innen – noch vor der Verfügbarkeit von Impfungen gegen das SARS-CoV2 Virus, was den potentiell hohen Nutzen von Impfungen bei Kontaktpersonen von immungeschwächten Patient\*innen unterstreicht.

Ansprechpartner: PD Dr. Carsten Speckmann und Dr. Oliver Wegehaupt

## AMG-Studien: EU-Verordnung 536/2014 ab 31.01.2022 gültig

Ab dem 31.01.2022 ist die neue EU-Verordnung 536/2014 (Clinical Trial Regulation, CTR) gültig. Die CTR soll die Durchführung von klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) durch einheitliche gesetzliche Anforderungen sowie Bewertungs- und Überwachungsverfahren in der gesamten EU harmonisieren. Einreichung und Genehmigung klinischer Prüfungen werden ab Januar 2022 EU-weit über eine Datenbank (Clinical Trials Information System, CTIS) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA zentral erfolgen. Qualifikationsvoraussetzung für die Tätigkeit als Prüfarzt in klinischen Prüfungen nach CTR, ist eine Schulung auf die gesetzlichen Änderungen im Rahmen eines **Update Kurses** zur EU-Verordnung Nr. 536/2014. Für Mitarbeitende des ZKJ wird am 11. Januar 2022 ein solcher Update Kurs lokal am ZKJ stattfinden, weitere Kurse werden unter anderem durch das ZKS Freiburg angeboten.

Weitere Informationen: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>



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

Redaktion: Susanne Grüninger, PD Dr. Simone Hettmer

Ausführliche Beiträge:

Prof. Dr. Markus Hufnagel, Prof. Dr. Charlotte Niemeyer, Peter Nöllke, Dr. Friedrich Kapp, Susanne Grüninger, Nicolas Enriquez, Carolin Ohnmacht, Dr. Kristina Schachtrup, Dr. Carsten Speckmann

---

