



Newsletter Klinische Studien

ZKJ-Studienbüro

Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

Group B Streptococci: Declining Incidence in Infants in Germany.

Wicker E, Lander F, Weidemann F, Hufnagel M, Berner R, Krause G. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 May;38(5):516-519. doi: 10.1097/INF.0000000000002115.

[Link zum Artikel: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846301](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846301)

[Ausführliche Informationen: s. unten](#)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia-A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP.

Pichler H, Lawitschka A, Glogova E, Willasch AM, von Luetlichau I, Lehrnbecher T, Matthes-Martin S, Lang P, Bader P,

Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Kuhlen M, Meisel R, Guengoer T, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Peters C. Am J Hematol. 2019 May 16. doi: 10.1002/ajh.25511. [Epub ahead of print]

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

Presence of centromeric but absence of telomeric group B KIR haplotypes in stem cell donors improve leukaemia control after HSCT for childhood ALL.

Babor F, Peters C, Manser AR, Glogova E, Sauer M, Pötschger U, Ahlmann M, Cario G, Feuchtinger T, Gruhn B, Güngör T, Horn PA, Kremens B, Lang P, Mezger M, Müller I, Mytilineos J, Oevermann L, Pichler H, Scherenschlich N, Schuster FR, Siepermann M, Stachel D, Strahm B, Wössmann W, Escherich G, Zimmermann M, Schrappe M, Borkhardt A, Eckert C, Bader P, Uhrberg M, Meisel R. Bone Marrow Transplant. 2019 May 14. doi: 10.1038/s41409-019-0543-z. [Epub ahead of print]

[Link zum Artikel: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31089287](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31089287)

Sustained remission with azacitidine monotherapy and an aberrant precursor B-lymphoblast population in juvenile myelomonocytic leukemia.

Hashmi SK, Punia JN, Marcogliese AN, Gaikwad AS, Fisher KE, Roy A, Rao P, Lopez-Terrada DH, Ringrose J, Loh ML, Niemeyer CM, Rau RE. Pediatr Blood Cancer. 2019 Jun 28:e27905. doi: 10.1002/pbc.27905. [Epub ahead of print]

[Link zum Artikel: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31250550](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31250550)

Übersicht der nächsten Fortbildungen für Studienmitarbeiter

Grundlagen- und Aufbaukurs (früher Prüferkurs)	24.09.2019 (Grundlagenkurs)
	25.09.2019 (Aufbaukurs)
	04.12.2019 (Grundlagenkurs)
	05.12.2019 (Aufbaukurs)
Von Studienidee bis Publikation (früher Studienleiterkurs)	12. – 13.11.2019
GCP-Refresher	15.10.2019
	18.12.2019
Grundlagenergänzungskurs MPG (früher MPG Zusatzkurs)	26.09.2019
	10.12.2019
MPG-Refresher	15.10.2019
Non AMG/Non MPG Studien	21.11.2019
Förderung Klinischer Studien	09.10.2019

Einweihung ECTU
(Early Clinical Trials Unit) am ZKJ 29.10.2019

2. Tag der Forschung am ZKJ: 11.11.2019

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

Neu begonnene Studien am ZKJ

Angeborene Herzfehler/Pädiatrische Kardiologie

EB-VISI Studie zur Erfassung der Epstein-Barr Virus (EBV) -spezifischen Immunität und humoraler Milieufaktoren als mögliche frühe Marker für die Entstehung einer EBV-assoziierten Lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation eines soliden Organes im Kindesalter – Verlängerung und Erweiterung der erfolgreichen Pilotstudie

Transplantation eines soliden Organes, 0-17 Jahre, aktiv seit 23.05.19

[Link zur Homepage](#)

Landi-PED-Studie: Multicenter, Open-Label-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von AOP Landiolol bei der Kontrolle von supraventrikulären Tachykardien bei pädiatrischen Patienten (LANDI-PED) zu untersuchen, Phase III, prospektiv, offen, einarmig

Supraventrikuläre Tachykardien wie IST, JET, AFL, 0 - 18 Jahre, aktiv seit 02/2019

[Link zur Homepage](#)

[Ausführliche Informationen: s. unten](#)

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Dinutuximab-Register: Register über den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Dinutuximab beta® in Verbindung mit und subkutaner Interleukin 2 Gabe nach haploidentischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit rezidierten oder refraktären Neuroblastomen, Protokoll-Code: ch14.18 registry, Register

Refraktäre oder rezidierte Neuroblastome nach vorhergehender autologer oder allogener Stammzelltransplantation, 0 - 21 Jahre, aktiv seit 30.04.2019

[Link zur Homepage](#)

HIT-LOGGIC-Register: Prospektives multizentrisches Register für Kinder und Jugendliche mit einem niedrig-gradigen Gliom, Register

Niedrig-gradige Gliome (LGG), 0 - <21 Jahre, aktiv seit 16.05.2019

[Link zur Homepage](#)

NI -0501-09: Eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Erweiterung des Zugangs zu Emapalumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Interferon-gamma (Anti-IFN γ), und zur Bewertung von dessen Wirksamkeit, Sicherheit, Auswirkungen auf die Lebensqualität und Langzeitergebnisse bei pädiatrischen Patienten mit primärer hämophagozytischer Lymphohistiozytose, Phase II-III:

Primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, 1 - 18 Jahre, aktiv seit 07.05.2019

[Link zur Homepage](#)

Ausführlich beleuchtet

Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin



Group B streptococci: Declining incidence in infants in Germany

Infektionen mit Gruppe B Streptokokken (GBS) sind häufige Ursache von Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen und jungen Säuglingen weltweit. Bis zum Jahr 2008 haben nationale Leitlinien in Deutschland eine intrapartale Antibiotika-Prophylaxe für schwangere Frauen empfohlen, falls diese Risikofaktoren für eine GBS-Übertragung auf Neugeborene aufwiesen. Zu den Risikofaktoren gehörten: bekannte perinatale anogenitale GBS-Kolonisation der Schwangeren, vorzeitiger Blasensprung länger als 18 Stunden). Im Jahr 2008 wurde die Leitlinie revidiert und seitdem wird ein generelles Kultur-basiertes GBS-Screening bei allen Schwangeren in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche empfohlen.

Im Zeitraum 2009-2010 wurde vom ZKJ Freiburg koordiniert eine deutschlandweite prospektive Surveillance-Studie über die Erhebungseinheit seltener pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland (ESPED) durchgeführt. Im Rahmen der ESPED-Studie wurden invasive GBS-Infektionen bei Säuglingen im Alter von 0 bis 90 Lebenstagen deutschlandweit erfasst. Die Erfassung erfolgte mittels einer „capture-recapture“ Analyse mit zwei unabhängigen Systemen, zum Einen über Krankenhausmeldungen von Fällen an ESPED in Düsseldorf, zum Anderen über eine Labormeldung von invasiven GBS-Isolaten an das Robert-Koch-Institut in Berlin.

Die Daten der 2009-2010 Erhebung (d.h. universelles GBS-Screening) wurden mit den Ergebnissen einer vergleichbar aufgebauten Studie aus den Jahren 2001-2003 (d.h. Risiko-basiertes GBS-Screening) verglichen.

Die Studie hat eine Reduktion der Inzidenz invasiver GBS-Infektionen in Deutschland um 32% nachweisen können. Die Inzidenz ist von 0,47 pro 1.000 Lebendgeburten (n=679 invasive GBS-Fälle) in den Jahren 2001-2003 auf 0,34 pro 1.000 Lebendgeburten (n=450 invasive GBS-Fälle) in den Jahren 2009-2010 zurückgegangen. Dieser Rückgang ist fast vollständig auf eine Reduktion der invasiven GBS-Infektionen in der ersten Lebenswoche (sog. Early-onset disease [EOD]) zurückzuführen. Das Verhältnis von EOD zu LOD (sog. Late-onset disease [Erkrankung nach der ersten Lebenswoche]) war von 1,52 (206:136 Fälle) in den Jahren 2001-2003 auf 0,75 (92:122 Fälle) in den Jahren 2009-2010 zurückgegangen.

Unsere Studie ist die erste Studie, die eine Änderung der Inzidenz von invasiven GBS-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen in Deutschland seit Einführung des generellen GBS-Screenings für schwangere Frauen nachweisen kann. Für die Reduktion der invasiven GBS-Infektionen nach der ersten Lebenswoche sind andere Präventionsstrategien, z.B. eine GBS-Impfung von Schwangeren notwendig.

Ansprechpartner: Prof. Dr. Markus Hufnagel, Oberarzt (markus.hufnagel@uniklinik-freiburg.de),
Tel. 0761-270 45290, Fax 0761-270 45010

Angeborene Herzfehler/Pädiatrische Kardiologie

LANDI-PED Study – LDLL300.301: Multizentrische, open-label Studie zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von AOP Landiolol zur Regulierung supraventrikulärer Tachykardien bei pädiatrischen Patienten.

Sponsor AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wien, EudraCT No. 2015-001129-17

LANDI-PED ist eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige, open-label Phase III Studie zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von LDLL300 (AOP Landiolol, Rapibloc[®]) zur Kontrolle anhaltender supraventrikulärer Tachykardien bei pädiatrischen Patienten.

Landiolol ist ein Betablocker mit einer kurzen Halbwertszeit von nur etwa 4 Minuten für den Einsatz als IV-Dauerinfusion. Für Erwachsene ist Landiolol bereits zugelassen. Aus Asien wurden erste Ergebnisse retrospektiver Studien über den erfolgreichen Einsatz von Landiolol bei der Therapie supraventrikulärer Tachykardien bei Kindern nach Operation angeborener Herzfehler berichtet.

Nach Diagnosestellung einer anhaltenden supraventrikulären Tachykardie im EKG und Einwilligung der Eltern für die Studie wird unter laufender Landiolol-Dauerinfusion zunächst 5-, dann 10-minütlich der Herzrhythmus über EKG-Aufzeichnungen dokumentiert und Vitalparameter, insbesondere der Blutdruck kontrolliert. Bis zu fünf Blutentnahmen werden zur Untersuchung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik vorgenommen. Über ein festes gewichtsadaptiertes Steigerungsschema (5 – 40 µg/kg/min) wird ein Dosis-Wirkungs-Profil für die pädiatrische Population erstellt. Therapieziel ist das Absenken der Tachykardie-Frequenz um mindestens 20% bzw. die Konversion zu Sinusrhythmus. Nach 210 min kann im Ermessen des Prüfarztes eine Erhaltungsphase angeschlossen werden, wobei die Gesamt-Infusionsdauer maximal 24 Stunden betragen darf. EU-weit sollen 120 Kinder (Reifgeborene ab Geburt – Kinder <18 Jahre) in drei Alterskohorten eingeschlossen werden. Derzeit beteiligen sich 8 Zentren in Österreich und Deutschland. Internationaler Studienbeginn war im Juni 2018, in Freiburg konnte im März 2019 die erste Patientin in die Studie eingeschlossen werden.

Kinder mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern sind eine heterogene Patientenpopulation. Vor allem im frühen postoperativen Verlauf nach Korrektur-Operation des angeborenen Herzfehlers beobachten wir nicht selten tachykarde, meist supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Aber auch bei Kindern mit strukturell normalen Herzen können diese auftreten. Meist handelt es sich um Reentry-Tachykardien über akzessorische Leitungsbahnen oder den AV-Knoten, seltener sehen wir Vorhofflattern oder -flimmern und multifokale atriale Tachykardien. Junktionale ektope Tachykardien treten fast ausschließlich postoperativ auf, können dann aber durch ihren hartnäckigen Verlauf, hohe Frequenzen und fehlendes Ansprechen auf die meisten Antiarrhythmika zur einer bedrohlichen Kreislaufbeeinträchtigung und Verschlechterung der Herzfunktion führen.

Zur Unterbrechung der supraventrikulären Reentry-Tachykardien wird üblicherweise Adenosin als schnelle Bolusinjektion gegeben. Wegen seiner sehr kurzen Halbwertszeit von nur wenigen Sekunden eignet sich Adenosin jedoch nicht als Dauerinfusion zur Therapie einer anhaltenden Tachykardie oder zur Prophylaxe eines Tachykardie-Rezidivs. Von den dafür üblicherweise auf der Intensivstation eingesetzten IV-Antiarrhythmika (z.B. Flecainid, Amiodaron, Metoprolol, Esmolol) ist kein einziges für kleine Kinder zugelassen, ihr Einsatz erfolgt off-label mangels zugelassener Alternativen.

Landiolol hat einige günstige Eigenschaften, wodurch es insbesondere für den früh postoperativen Einsatz nach Herzoperationen gut geeignet ist:

Alle Antiarrhythmika haben einen mehr oder weniger ausgeprägten negativ inotropen Effekt auf das Myokard, was ihren Einsatz bei postoperativ eingeschränkter Herzfunktion kritisch macht. Durch seine kurze Halbwertszeit kann Landiolol jedoch auch bei kreislaufinstabilen postoperativen Patienten kontrolliert eingesetzt werden. Landiolol ist ein hochselektiver Beta1-Antagonist, hat damit praktisch ausschließlich kardiale Wirkung und keinen direkten vaskulären Effekt auf den Blutdruck. Es verteilt sich nur in einem Kompartiment und wird zu über 90% renal ausgeschieden, Metabolite sind inaktiv. Sollte sich der Eindruck der asiatischen Studien in dieser prospektiven Studie bestätigen, könnte Landiolol als erstes IV-Antiarrhythmikum für Kinder unter 13 Jahren zugelassen werden.

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

CWS-Studiengruppe:

Die Cooperative Weichteilsarkom-Studiengruppe (CWS) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) hat über Jahrzehnte die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Weichteilsarkomen international geprägt und herausragende Akzente im klinisch- und translational-wissenschaftlichen Bereich gesetzt. Im April 2019 haben Frau PD Dr. Simone Hettmer (Studienleitung, ZKJ Freiburg) und Frau Dr. Monika Scheer (stellvertretende Studienleitung, Olgahospital Stuttgart) die Leitung der Studiengruppe übernommen nach erfolgreicher Wahl durch die GPOH Mitgliederversammlung. Frau PD Dr. Hettmer wird die klinischen und translationalen Studienaktivitäten der Gruppe leiten, Frau Dr. Scheer der CWS Studienzentrale in Stuttgart vorstehen und die Beratungen/ Referenzleistungen koordinieren.



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/klinische-studien/newsletter1.html>

Übersicht der laufenden Klinischen Studien am ZKJ

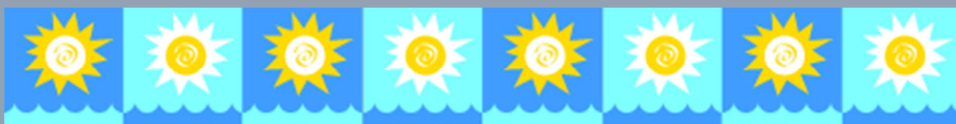
Intranet ZKJ:

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

Internet:

<https://www.uniklinik-freiburg.de/kinderklinik/klinische-studien.html>

*Für Rückfragen steht Ihnen das Team des Studienbüros gerne zur Verfügung
und wünscht Ihnen schöne Sommertage!*



zkj.studien@uniklinik-freiburg.de

Redaktion: Susanne Grüninger, PD Dr. Simone Hettmer

Ausführliche Beiträge: Prof. Dr. M. Hufnagel, PD Dr. S. Hettmer, Dr. Katja Reineker