

Newsletter Klinische Studien

ZKJ-Studiensekretariat

Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

Failure to Predict High-Risk Kawasaki Disease Patients in a Population-Based Study Cohort in Germany.

Jakob A, von Kries R, Horstmann J, Hufnagel M, Stiller B, Berner R, Schachinger E, Meyer K, Obermeier V. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Feb 3. doi: 10.1097/INF.0000000000001923. [Epub ahead of print]

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406464>

Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial

Klotz D, Schneider H, Schumann S, et al. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* Published Online First: 16 September 2017. doi: 10.1136/archdischild-2017-313190

Link zum Artikel: <http://fn.bmj.com/content/early/2017/09/16/archdischild-2017-313190>

Presentation of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing.

Hennies I, Gimpel C, Gellermann J, Möller K, Mayer B, Dittrich K, Büscher AK, Hansen M, Aulbert W, Wühl E, Nissel R, Schalk G, Weber LT, Pohl M, Wygoda S, Beetz R, Klaus G, Fehrenbach H, König S, Staude H, Beringer O, Bald M, Walden U, von Schnakenburg C, Bertram G, Wallot M, Häffner K, Wiech T, Hoyer PF, Pohl M; German Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 2018 Feb;33(2):277-286. doi: 10.1007/s00467-017-3794-1. Epub 2017 Oct 5.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/277-286>

Incomplete vaccination coverage in European children with end-stage kidney disease prior to renal transplantation.

Höcker B, Aguilar M, Schnitzler P, Pape L, Dello Strologo L, Webb NJA, Bald M, Genc G, Billing H, König J, Büscher A, Kemper MJ, Marks SD, Pohl M, Wigger M, Topaloglu R, Rieger S, Krupka K, Bruckner T, Fichtner A, Tönshoff B. *Pediatr Nephrol.* 2018 Feb;33(2):341-350. doi: 10.1007/s00467-017-3776-3. Epub 2017 Oct 5.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/341-350>

Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29443664>

Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1.

Pechmann A, Langer T, Wider S, Kirschner J. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 Jan;22(1):122-127. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.11.001. Epub 2017 Nov 21.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208343>

Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience.

Da Costa L, O'Donohue MF, van Dooijeweert B, Albrecht K, Unal S, Ramenghi U, Leblanc T, Dianzani I, Tamary H, Bartels M, Gleizes PE, Wlodarski M, MacInnes AW. *Eur J Med Genet.* 2017 Oct 26. pii: S1769-7212(17)30505-0. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29081386>

First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid.

Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, Faber J, Flotho C, Graf N, Kontny U, Rossig C, Schmid I, von Stackelberg A, Mueller JE, von Neuhoff C, Reinhardt D, von Neuhoff N. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Aug;64(8). doi: 10.1002/pbc.26461. Epub 2017 Jan 23.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111878>

RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia

Daniel B. Lipka, Tania Witte, Reka Toth, Jing Yang, Manuel Wiesenfarth, Peter Nöllke, Alexandra Fischer, David Brocks, Zuguang Gu, Jeongbin Park, Brigitte Strahm, Marcin Wlodarski, Ayami Yoshimi, Rainer Claus, Michael Lübbert, Hauke Busch, Melanie Boerries, Mark Hartmann, Maximilian Schönung, Umut Kilik, Jens Langstein, Justyna A. Wierzbinska, Caroline Pabst, Swati Garg, Albert Catalá, Barbara De Moerloose, Michael Dworzak, Henrik Hasle, Franco Locatelli, Riccardo Masetti, Markus Schmugge, Owen Smith, Jan Stary, Marek Ussowicz, Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Yassen Assenov, Matthias Schlesner, Charlotte Niemeyer, Christian Flotho, Christoph Plass. *Nature Communications* 2017, DOI 10.1038/s41467-017-02177-w

Link zum Artikel: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02177-w>

[Ausführliche Informationen: s. unten](#)

Mutational Spectrum of Fanconi Anemia Associated Myeloid Neoplasms.

Chao MM, Thomay K, Goehring G, Wlodarski M, Pastor V, Schlegelberger B, Schindler D, Kratz CP, Niemeyer C. *Klin Padiatr.* 2017 Nov;229(6):329-334. doi: 10.1055/s-0043-117046. Epub 2017 Nov 13.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132164>

Constitutional SAMD9L mutations cause familial myelodysplastic syndrome and transient monosomy 7.

Pastor VB, Sahoo S, Boklan J, Schwabe GC, Saribeyoglu E, Strahm B, Lebrecht D, Voss M, Bryceson YT, Erlacher M, Ehninger G, Niewisch M, Schlegelberger B, Baumann I, Achermann JC, Shimamura A, Hochrein J, Tedgård U, Nilsson L, Hasle H, Boerries M, Busch H, Niemeyer CM, Wlodarski MW. *Haematologica.* 2017 Dec 7. pii: haematol.2017.180778. doi: 10.3324/haematol.2017.180778.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217778>

Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans.

Buonocore F, Kühnen P, Suntharalingham JP, Del Valle I, Digweed M, Stachelscheid H, Khajavi N, Didi M, Brady AF, Blankenstein O, Procter AM, Dimitri P, Wales JKH, Ghirri P, Knöbl D, Strahm B, Erlacher M, Wlodarski MW, Chen W, Kokai GK, Anderson G, Morrogh D, Moulding DA, McKee SA, Niemeyer CM, Grütters A, Achermann JC. J Clin Invest. 2017 May 1;127(5):1700-1713. doi: 10.1172/JCI91913. Epub 2017 Mar 27.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346228>

Clinical and mutational spectrum of highly differentiated, paired box 3:forkhead box protein o1 fusion-negative rhabdomyosarcoma.

Teot LA, Schneider M, Thorner AR, Tian J, Chi YY, Ducar M, Lin L, Wlodarski M, Grier HE, Fletcher CDM, van Hummelen P, Skapek SX, Hawkins DS, Wagers AJ, Rodriguez-Galindo C, Hettmer S. Cancer. 2018 Feb 20. doi: 10.1002/cncr.31286. [Epub ahead of print]

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29461635>

Übersicht der nächsten Fortbildungen für Studienmitarbeiter

Grundlagen- und Aufbaukurs (früher Prüferkurs):	17.04.2018 (Grundlagenkurs)
	26.06.2018 (Grundlagenkurs)
	27.06.2018 (Aufbaukurs)
	19.09.2018 (Grundlagenkurs)
	05.12.2018 (Grundlagenkurs)
	06.12.2018 (Aufbaukurs)
Studienleiterkurs:	04. – 06.07.2018
	20. – 22.11.2018
GCP-Refresher:	19.06.2018 Studienzentrum
	26.09.2018 Studienzentrum
	16.10.2018 großer Hörsaal ZKJ: <u>gebührenfrei für Teilnehmer</u>
	12.12.2018 Studienzentrum
„Tag der Forschung“ am ZKJ:	20.07.2018

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

Neu begonnene Studien am ZKJ

Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Bereich Infektiologie

M16-123:

Phase II/III-Studie mit Glecaprevir/Pibrentasvir (NS3-Proteaseinhibitoren/NS5A-Inhibitor) bei chronischen Hepatitis C Virus-Infektionen (Genotypen 1-6) im Kindesalter;

Genotyp 1-6 chronische Hepatitis C-Infektion, 3 - 17 Jahre, aktiv seit 11/2017

Weitere Informationen. www.clinicaltrials.gov: NCT03067129

[Link zur Homepage](#)

PRIMAL:

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Probiotika zur Vermeidung einer Darm-Dysbiose bei Frühgeborenen mit einer Schwangerschaftsdauer von 28+0 bis 32+6 SSW;

Wirksamkeit von Probiotika zur Vermeidung von Darm-Dysbiose, Frühgeborene der 28.-32. SSW, aktiv seit 3/2018

[Ausführliche Informationen s. unten](#)

[Link zur Homepage](#)

Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

Die SMARtCARE Initiative: Datensammlung zur Verlaufsbeobachtung und Therapie-evaluation aller Patienten mit Spinaler Muskelatrophie (SMA) im deutschsprachigen Raum

Etablierung einer online Datenbank zur Erfassung aller in der klinischen Routine erhobenen Daten von Patienten mit SMA, keine Altersbeschränkung

Weitere Informationen: www.smartcare.de

[Ausführliche Informationen s. unten](#)

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Bereich Hämatologie/Onkologie

LCH-IV-G-2016– Treatment Optimization for Children with De Novo and Relapsed Langerhans cell Histiocytosis (LCH) as Part of the International Study LCH-IV, Phase III, prospektiv, offen, kontrolliert, randomisiert

Langerhans-Zell-Histiozytose (Stratum I +II), 0 bis < 18 Jahre, aktiv seit 20.02.2018

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: www.drks.de:DRKS00012701

Metro-NB 2012: Metronomische Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rezidiviertem oder progredientem Neuroblastom, Phase II

Neuroblastome, rezidiviert oder progredient, ≥ 2 - < 21 Jahre, aktiv seit 01.03.2018

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov:NCT02641314

Ausführlich beleuchtet

Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin



INTENT-Studie

Initialtherapie des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter mit Mycophenolatmofetil vs. Prednison:

Eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), Eudra-CT: 2014-001991-76

Die Studie prüft die Nicht-Unterlegenheit von Mycophenolatmofetil (Studienarm B) im Vergleich zur Standardtherapie mit Prednison (Studienarm A) bei der Erstmanifestation des nephrotischen Syndroms hinsichtlich der Rezidivrate innerhalb von 24 Monaten.

Um an der Studie teilzunehmen, müssen die Patienten zwischen einem Jahr und zehn Jahren alt sein, und an der ersten Episode eines nephrotischen Syndroms erkrankt sein (Erstmanifestation). Sobald die Remission mit Prednison erreicht ist, erfolgt die Randomisierung in zwei Gruppen. Die Kontrollgruppe wird nach dem Standardtherapieschema der GPN mit Prednison weiterbehandelt

(60 mg/m²KOF/d [maximal 80 mg/Tag]) für 6 Wochen und in der Folge 40 mg/m²/KOF/48h (maximal 60 mg/48h) für weitere 6 Wochen. In der Interventionsgruppe wird Mycophenolatmofetil in einer Dosierung von 1200 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Tag und Prednison nur noch für zwei Wochen überlappend in einer Dosierung von 40 mg/ m²KOF/48 Std. verabreicht. Die Gesamtbehandlungsdauer in beiden Gruppen beträgt 12 Wochen. Im Anschluss findet eine 24-monatige Nachbeobachtung statt. Insgesamt werden acht Visiten im Studienzentrum durchgeführt: drei während der Phase der Medikamenteneinnahme und fünf Follow-Up-Visiten. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Auftreten eines Rezidivs innerhalb der 24-monatigen Beobachtungszeit. Sekundäre Endpunkte der Studie sind die Zeit bis zum ersten Rezidiv, die Anzahl der Rezidive, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen der beiden Medikamente Prednison bzw. Mycophenolatmofetil.

Um das Rekrutierungsziel von 340 Patienten zu erreichen, ist eine möglichst vollständige Erfassung aller Kinder mit der Erstmanifestation eines idiopathischen nephrotischen Syndroms notwendig. Dies wird durch eine große Anzahl von Studienzentren in Deutschland erleichtert. Bei Vorstellung eines Patienten mit Erstmanifestation eines nephrotischen Syndroms erfolgt die Einleitung der initialen Therapie nach dem Standardtherapieschema mit Prednison 60 mg/m²KOF/Tag. Anschließend sollte eine Kontaktaufnahme mit dem nächstgelegenen Studienzentrum erfolgen, um die Patienten nach Erreichen der Remission aufzuklären und zeitnah (innerhalb von 5 Tagen) einschließen zu können.

Die Studie startete 10/2015 und hat eine geplante Laufzeit von 6,5 Jahren. An den 35 beteiligten Studienzentren wurden bis Ende Januar 136 von geplanten 340 Patienten rekrutiert.

Damit ist die INTENT-Studie die größte prospektive Studie zum nephrotischen Syndrom im Kindesalter, die jemals in Deutschland durchgeführt wurde.

Die INTENT-Studie ist in ihrer Konzeption weltweit einzigartig und könnte dazu beitragen, die Initialtherapie des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms wissenschaftlich fundiert neu zu definieren.

Weitere Informationen: www.drks.de: DRKS00006547 und www.intent-study.de

Haben Sie einen Patienten? Anfragen und Auskünfte jederzeit gerne unter: zki.studien@uniklinik-freiburg.de

PRIMAL

Im Rahmen des nationalen Konsortiums PRIMAL (Priming of immunity at the beginning of life) soll der Einfluss der mikrobiellen Fehlbesiedlung (Dysbiose) des Darms Frühgeborener und seiner Korrektur durch Probiotika mittels einer Placebo-kontrollierten Studie untersucht werden. Das PRIMAL-Konsortium umfasst die Universitätskliniken Freiburg, Lübeck, Mainz, Heidelberg, Tübingen und Homburg/ Saar. Weitere beteiligte Zentren sind u.a. Hannover und Wiesbaden. Das PRIMAL Konsortium hat sich gegenüber starker Konkurrenz in der Förderlinie des BMBF „Gesund ein Leben lang“ behauptet und über 3 Millionen zur Durchführung des Projekts eingeworben. Die Gesamtkoordination des Konsortiums liegt bei Prof. Philipp Henneke, die klinische Koordination bei Prof. Christoph Härtel (Lübeck).

Übergeordnetes Ziel der Studie ist die Untersuchung des Potentials von Probiotika, sowohl die Etablierung des intestinalen Mikrobioms als auch die Entwicklung des Immunsystems bei Frühgeborenen zu modulieren.

Design: Die multizentrische, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte, 1:1 randomisierte PRIMAL Klinische Studie möchte evaluieren, ob Bifidobacterium/Lactobacillus acidophilus Probiotika das Risiko für eine Darm-Dysbiose bei Frühgeborenen des Schwangerschaftsalters 28+0 bis 32+6 SSW bis zum Lebensstag 28-30 und nach 12 Monaten reduzieren kann. Ausgehend von Raten 7.5% und 15% wurde die Fallzahl auf mindestens 654 festgelegt mit einer Interimsanalyse nach 327 eingeschlossenen Patienten. Die vulnerable Population von Frühgeborenen ist häufig Störungen der Immun-Mikrobiom-Interaktion ausgesetzt und wird unter kontrollierten Bedingungen behandelt. Die Zusammensetzung des Mikrobioms wird mittels hochauflösender Sequenzierung determiniert. Verschiedene Aspekte der antimikrobiellen Immunität werden in Blutproben untersucht, die sowohl in der Neugeborenenzeit als auch nach 12 Monaten abgenommen werden.

Erwartetes Outcome: Wir erwarten, dass Probiotika die Entwicklung einer Darm-Dysbiose verhindern, insbesondere bei den Kindern, die mit Antibiotika exponiert sind. Diese Studie wurde geplant, um neue Evidenz zu schaffen, die Wirksamkeit von Probiotika zu ergründen und Mechanismen der Probiotikawirkung für die Prävention von langzeitgesundheitlichen Problemen bei Frühgeborenen, z. B. Infektionen und Gedeihstörungen, aufzuklären.

Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

Die SMARtCARE Initiative: Datensammlung zur Verlaufsbeobachtung und Therapie-evaluation aller Patienten mit Spinaler Muskelatrophie (SMA) im deutschsprachigen Raum

Etablierung einer online Datenbank zur Erfassung aller in der klinischen Routine erhobenen Daten von Patienten mit SMA

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine neuromuskuläre Erkrankung mit sehr variabler Ausprägung. Die Auswirkungen reichen von nur schwacher Beeinträchtigung einiger Muskeln bis hin zu erheblicher Beeinträchtigung, inklusive der Atemmuskulatur, und einer

geringen Lebenserwartung. Bis heute gibt es keine kurative Therapie für die Behandlung der SMA und das Krankheitsmanagement besteht im Wesentlichen in der Unterstützung der respiratorischen, gastrointestinalen und orthopädischen Symptomen. SMA ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, welche durch eine homozygote Deletion im SMN1 (survival motor neuron 1) Gen hervorgerufen wird. Dies führt zu einer Reduzierung an SMN Protein und dem Verlust von Motoneuronen. Die Schwere der Erkrankung korreliert invers mit der Verfügbarkeit an funktionalem SMN Protein und wird durch die Möglichkeit SMN Protein mittels eines alternativ gespleißten SMN2 Gens zu produzieren protektiv modifiziert. Folglich zielen neue Therapien für die SMA darauf ab, die Verfügbarkeit von funktionalem SMN Protein entweder durch die Wiederherstellung eines funktionalem SMN1 Gens (z. B. über Gentherapie) oder die Beeinflussung des Spleißens des SMN2 Transkripts zu erhöhen. Andere Therapien versuchen zum Beispiel den Verlust von Motoneuronen in einer SMN unabhängige Weise zu verhindern.

Im Juli 2017 wurde in Deutschland der Spleiß-Modifizierer der Firma Biogen (SPINRAZA®) als Therapie für SMA zugelassen. Weitere Substanzen mit unterschiedlichen Ansatzpunkten und Darreichungsformen befinden sich in klinischen Studien. Diese neuen Therapien werden den klinischen Verlauf der SMA beeinflussen. Um Therapieeffekte, insbesondere im längerfristigen Verlauf und außerhalb der in klinischen Studien getesteten Patientenpopulationen, besser beurteilen zu können, ist es notwendig systematische Daten über den Verlauf der Erkrankung mit und ohne medikamentöse Therapie zu erheben.

Aus diesem Grund wird zurzeit unter der Leitung von Herrn Prof. Kirschner die SMARTCARE Datenbank zur Erfassung klinischer Routine-Daten von SMA Patienten etabliert. Die Finanzierung für die ersten 5 Jahre ist bereits gesichert. Die Datensammlung ist krankheitsspezifisch und nicht produktspezifisch und die Auswertung der Daten liegt allein in der Hand der beteiligten akademischen Einrichtungen. Als Grundlage für die Datensammlung wurden in Zusammenarbeit mit Neuropädiatern, Neurologen, Patientenorganisationen und internationalen Netzwerken Empfehlungen zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit SMA erarbeitet. Alle behandelnden Zentren im deutschsprachigen Raum sind eingeladen sich zu beteiligen.

Weitere Informationen findet man unter www.smartcare.de

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Epigenetische Muster weisen den Weg zur Behandlung der juvenilen myelomonozytären Leukämie

Nicht nur Genveränderungen, sondern auch epigenetische Markierungen tragen zur Leukämieentstehung bei.

Die Gruppen von Christian Flotho / Charlotte Niemeyer (Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums Freiburg und Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung in Freiburg) und Christoph Plass (Deutsches Krebsforschungszentrum in Heidelberg) haben herausgefunden, dass die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML) besonders schwierig zu behandeln ist, wenn in den malignen Zellen bestimmte Muster der DNA-Methylierung auftreten. In diesem Fall erleiden Patienten nach einer Stammzelltransplantation häufiger einen Rückfall.

Durch die Analyse der DNA-Methylierung können Therapien in Zukunft besser an die individuelle Situation angepasst werden. Eine frühzeitige Vorhersage über den aggressiven Verlauf der Krankheit ermöglicht es, die Strategie der Behandlung und der Stammzelltransplantation an die individuelle Situation anzupassen.

Dem gegenüber steht eine Patientengruppe, bei denen die DNA in den Leukämiezellen nur schwach methyliert ist und bei denen die Krankheit milder verläuft; hier kann auf eine Transplantation meistens verzichtet werden.

Eine dritte Gruppe weist ein mittleres Maß an Methylierung auf. Diese Patienten profitieren von einer Stammzelltransplantation und haben mit der Behandlung meist eine günstige Prognose.

Ausgewertet wurden Methylierungsdaten und klinische Informationen von 147 Kindern mit JMML, die an den internationalen prospektiven Studien EWOG-MDS98 und EWOG-MDS2006 der European Working Group of Myelodysplastic Syndromes in Childhood (koordinierendes Studienzentrum: Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums Freiburg) teilnahmen.



Mit diesem Logo möchten wir zukünftig Beiträge kennzeichnen, die wir als besonders interessant für Lehrkrankenhäuser und Praxispädiater erachten.

Platzierung des Newsletters

Intranet ZKJ:

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

Internet:

<https://www.uniklinik-freiburg.de/kinderklinik/klinische-studien/newsletter1.html>

Für Rückfragen steht Ihnen das Team des Studiensekretariats gerne zur Verfügung:
zkj.studien@uniklinik-freiburg.de