



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** **FREIBURG**

ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER-
UND JUGENDMEDIZIN

Studienzentrum

Newsletter Klinische Studien

ZKJ-Studiensekretariat

Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

Effective Immunological Guidance of Genetic Analyses Including Exome Sequencing in Patients Evaluated for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.

Ammann S, Lehmberg K, Zur Stadt U, Klemann C, Bode SFN, Speckmann C, Janka G, Wustrau K, Rakhmanov M, Fuchs I, Hennies HC, Ehl S; HLH study of the GPOH. J Clin Immunol. 2017 Sep 21. doi: 10.1007/s10875-017-0443-1.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28936583>

Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire.

Ammann S, Lehmberg K, Zur Stadt U, Janka G, Rensing-Ehl A, Klemann C, Heeg M, Bode S, Fuchs I, Ehl S; HLH study of the GPOH. Eur J Immunol. 2017 Feb;47(2):364-373. doi: 10.1002/eji.201646686.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27925643>

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

Richard S. Finkel, M.D., Eugenio Mercuri, M.D., Ph.D., Basil T. Darras, M.D., Anne M. Connolly, M.D., Nancy L. Kuntz, M.D., Janbernd Kirschner, M.D., Claudia A. Chiriboga, M.D., M.P.H., Kayoko Saito, M.D., Ph.D., Laurent Servais, M.D., Ph.D., Eduardo Tizzano, M.D., Ph.D., Haluk Topaloglu, M.D., Már Tulinius, M.D., Ph.D., Jacqueline Montes, P.T., Ed.D., N.C.S., Allan M. Glanzman, P.T., D.P.T., P.C.S., Kathie Bishop, Ph.D., Z. John Zhong, Ph.D., Sarah Gheuens, M.D., Ph.D., C. Frank Bennett, Ph.D., Eugene Schneider, M.D., Wildon Farwell, M.D., M.P.H., and Darryl C. De Vivo, M.D., for the ENDEAR Study Group.

N Engl J Med 2017; 377:1723-1732 November 2, 2017 DOI:

10.1056/NEJMoa1702752

Link zum Artikel: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702752>

Übersicht der nächsten Fortbildungen für Studienmitarbeiter

Grundlagen- und Aufbaukurs (früher Prüferkurs):	05.12.2017 (Grundlagenkurs)
	06.12.2017 (Aufbaukurs)
	08.02.2017 (Grundlagenkurs)
	09.02.2017 (Aufbaukurs)
Studienleiterkurs:	08. – 10.11.2017
GCP-Refresher:	12.12.2017

Weitere Informationen auch unter:

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

Neu begonnene Studien am ZKJ

Angeborene Herzfehler/Pädiatrische Kardiologie

Apixaban Pediatric Cardiac Study – CV185362 : Prospektive, randomisierte, open-label, multizentrische Studie über die Sicherheit und Pharmakokinetik von Apixaban im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten oder niedermolekularem Heparin bei Kindern mit angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, die eine chronische Antikoagulation zur Prophylaxe von Thromboembolien benötigen.

Phase II. Internationaler Studienbeginn 01/2017, in Freiburg konnten seit 09/2017 die ersten vier Patienten eingeschlossen werden, das Interesse bei den Familien unserer Patienten ist groß.

EudraCT 216-001247-39

[Link zur Homepage](#)

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT02981472](http://www.clinicaltrials.gov: NCT02981472)

Ausführliche Informationen s. unten

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Bereich Hämatologie/Onkologie

Eisai-Studie: Einarmige Studie der Phase I/II zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eribulinmesilat in Kombination mit Irinotecan bei Kindern mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren, Phase I/II, offen, nicht randomisiert

Refraktäre oder rezidierte solide pädiatrische Tumore (Phase I), refraktäre oder rezidierte Weichteilsarkome (Phase II), ≥ 12 Monate bis < 18 Jahre, aktiv seit 05.09.2017

[Link zur Homepage](#)

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT03245450](http://www.clinicaltrials.gov: NCT03245450)

LFS-CPS-01-Register: Li-Fraumeni-Syndrom-Cancer-Predisposition-Syndrom Registry 01, Beobachtungsstudie, pro- und retrospektiv

Li-Fraumeni- und andere Tumorprädispositions-Syndrome, keine

Altersbeschränkung, aktiv seit 26.09.2017

[Link zur Homepage](#)

Ausführliche Informationen s. unten

LIF-Studie: Evaluation der Beratungs- und Vorsorgestandards für Familien mit TP53 Mutation und Li-Fraumeni-Syndrom- Akzeptanz und Adhärenz, Fragebogenstudie

Evaluation der Akzeptanz von und Adhärenz bei unterschiedlichen

Vorsorgeuntersuchungen, 18-80 Jahre, aktiv seit 18.09.2017

[Link zur Homepage](#)

Ausführliche Informationen s. unten

Ausführlich beleuchtet

Apixaban Pediatric Cardiac Study – CV185362 : Prospektive, randomisierte, open-label, multizentrische Studie über die Sicherheit und Pharmakokinetik von Apixaban im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten oder niedermolekularem Heparin bei Kindern mit angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, die eine chronische Antikoagulation zur Prophylaxe von Thromboembolien benötigen.

Kinder mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern sind eine heterogene Patientenpopulation. Oft besteht ein erhöhtes Thromboserisiko infolge eines hohen Hämatokrits, veränderter Flussbedingungen durch Stenosen oder Stase oder infolge chirurgischer oder Katheterinterventionen, mit Einsatz von thrombogenem Material. Bisherige Untersuchungen haben bestätigt, dass thrombotische oder thromboembolische Ereignisse sich gravierend auf die Langzeitprognose dieser Patientengruppe auswirken können.

Apixaban wirkt als reversibler direkter Inhibitor von Faktor Xa und reduziert so die Konversion von Prothrombin zu Thrombin reduziert. Im Gegensatz zu den Heparinen ist die Wirkung unabhängig von AT III. Die klassischen Laborparameter INR, Quick und PTT werden variabel verändert und sind nicht aussagekräftig. Apixaban ist seit 2011 zugelassen und wird weltweit bei über 10 Mio Erwachsenen eingesetzt. Bisherige Untersuchungen haben ein lineares Verhältnis der Anti-Xa-Wirkung über einen großen Bereich von Plasmakonzentrationen gezeigt. Die Wirkung von Apixaban wird durch Schwankungen der Leber- und Nierenfunktion oder andere Medikamente deutlich weniger beeinflusst als die bisher verwendeten Antikoagulanzen (Vitamin K-Antagonisten, VKA oder niedermolekulares Heparin, LMWH). Blutungskomplikationen traten in den Erwachsenenstudien unter Apixaban statistisch seltener auf als bei VKA bei gleichzeitig effektiver Antikoagulation. Die größere therapeutische Breite von Apixaban lässt auf mehr Sicherheit bei der zukünftigen chronischen Antikoagulation bei Kindern mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern hoffen, bei denen unter VKA trotz häuslicher INR-Selbsttestung in Abhängigkeit von Appetit, Infekten, Leberstauung und Nierendurchblutung bei Herzinsuffizienz immer wieder deutliche Schwankungen oder sogar Entgleisungen der Antikoagulation auftreten.

In die Studie werden international 150 Patienten im Alter von 34 Gestationswochen – <18 Jahre eingeschlossen. Es erfolgt eine 2:1 Randomisierung, so dass 100 Kinder Apixaban erhalten werden. Vorgesehen sind eine Therapiedauer von 12 Monaten und eine Nachbeobachtungszeit von zwei Monaten. Zur Untersuchung der Pharmakokinetik in den verschiedenen Altersgruppen erfolgen zu mehreren Zeitpunkten vor und nach Apixabangabe Blutentnahmen. Zusätzliche Biomarker werden vergleichend in den Apixaban- und VKA- / LMWH-Gruppen untersucht. In den englischsprachigen Ländern werden außerdem von Patienten und Eltern Fragebögen zur Lebensqualität ausgefüllt und Knochendichtemessungen vorgenommen.

Mit nur 150 Patienten in der Studie wird keine statistische Signifikanz erreicht werden können. Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchung werden es uns aber hoffentlich erlauben, diese bei den Erwachsenen so erfolgreiche Medikamentengruppe zukünftig auch mit ausreichender Sicherheit bei Kindern einsetzen zu können. Neben der größeren Sicherheit durch eine risikoärmere orale Antikoagulation, würde das Wegfallen von regelmäßigen Blutentnahmen bzw. INR-Selbsttestung zu Hause für die Familien sicher ein deutlicher Zugewinn an Flexibilität und Lebensqualität bedeuten.

LIF-CPS-01-Register: Li-Fraumeni-Syndrome-Cancer-Predisposition-Syndrome Registry 01

und

LIF-Studie: Evaluation der Beratungs- und Vorsorgestandards für Familien mit TP53 Mutation und Li-Fraumeni-Syndrom- Akzeptanz und Adhärenz

Warum ist gerade unser Kind an Krebs erkrankt? Diese Frage beschäftigt fast alle Familien mit einem krebskranken Kind.

Eine im Dezember 2015 im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie zeigte, dass 8,5% von 1120 krebskranken Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren krebs-relevante Keimbahnmutationen trugen. Gerade bei Kindern und Jugendlichen mit myelodysplastischen Syndromen, Sarkomen oder Hirntumoren kommen solche Mutationen gehäuft vor. Sie werden ererbt oder in der Keimbahn der betroffenen Menschen de novo erworben.

Die Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie hat, unter der Leitung von Professor Dr. Christian Kratz und mit finanzieller Unterstützung der Kinderkrebsstiftung, ein Register (LIF-CPS-01) zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit pathogenen *TP53* Keimbahnmutationen entwickelt. Pathogene *TP53* Keimbahnmutationen sind mit dem Li-Fraumeni Syndrom assoziiert, einem autosomal dominant erblichen Tumorprädispositionssyndrom. Das individuelle Risiko der Betroffenen vor dem 30. Lebensjahr ein Krebsleiden zu entwickeln liegt bei etwa 50%.

Das Ziel des Registers ist es den natürlichen Verlauf dieses Prädispositionssyndrom zu erfassen, und die besonderen Erfordernisse in der Behandlung assoziierter Tumorerkrankungen zu definieren.

Außerdem können Frauen über 18 Jahren, die *TP53* Keimbahnmutationen tragen, an einer Fragebogenstudie zur Evaluation von Beratungs- und Vorsorgestandards teilnehmen.

Neben dem LIF-CPS-01 Register erfolgt die Identifikation und Erforschung tumorprädisponierender Keimbahnmutationen im Rahmen erkrankungs-spezifischer Bemühungen, wie beispielsweise EWOG-MDS (Prof. Niemeyer, Freiburg), der Molekularen Neuropathologie Studie (Prof. Pfister, Heidelberg) und dem EuRhab-Register (Prof. Frühwald, Augsburg).

Bedingt durch technologische Fortschritte und den raschen Erkenntnisgewinn im Bereich der Tumorgenetik ist es wahrscheinlich, dass wir in den nächsten Jahren bei einer steigenden Zahl von Kindern und Jugendlichen mit Tumorerkrankungen Hinweise auf eine genetische Veranlagung finden werden. Die medizinische Betreuung betroffener Familien ist mit besonderen Herausforderungen verbunden. Den Anspruch minderjähriger Patienten mit einer Tumorprädisposition auf individuelle Beratung, Diagnosestellung und Vorsorge umzusetzen, ist eine große Herausforderung für die nächsten Jahre.

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

