



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** **FREIBURG**

ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER-
UND JUGENDMEDIZIN

Studienzentrum

Newsletter Klinische Studien

ZKJ-Studiensekretariat

Veröffentlichung von Studienergebnissen unter Beteiligung des ZKJ

Low incidence of symptomatic osteonecrosis after allogeneic HSCT in children with high-risk or relapsed ALL - results of the ALL-SCT 2003 trial.

Kuhlen M, Bader P, Sauer M, Albert MH, Gruhn B, Güngör T, Kropshofer G, Lang P, Lawitschka A, Metzler M, Pentek F, Rossig C, Schlegel PG, Schrappe M, Schrum J, Schulz A, Schwinger W, von Stackelberg A, Strahm B, Suttorp M, Luettichau IT, Wößmann W, Borkhardt A, Meisel R, Poetschger U, Glogova E, Peters C. Br J Haematol. 2018 Oct;183(1):104-109. doi: 10.1111/bjh.15511. Epub 2018 Jul 20.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30028016>

Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function.

Xu Z, Lo WS, Beck DB, Schuch LA, Oláhová M, Kopajtich R, Chong YE, Alston CL, Seidl E, Zhai L, Lau CF, Timchak D, LeDuc CA, Borczuk AC, Teich AF, Juusola J, Sofeso C, Müller C, Pierre G, Hilliard T, Turnpenny PD, Wagner M, Kappler M, Brasch F, Bouffard JP, Nangle LA, Yang XL, Zhang M, Taylor RW, Prokisch H, Griese M, Chung WK, Schimmel P. Bi-allelic Mutations in Phe-tRNA Synthetase Associated with a Multi-system Pulmonary Disease Support Non-translational Function“

Am J Hum Genet. 2018 Jul5;103(1):100-114. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.06.006.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29979980>

Acute side effects after consumption of the new synthetic cannabinoids AB-CHMINACA and MDMB-CHMICA.

Hermanns-Clausen M, Müller D, Kithinji J, Angerer V, Franz F, Eyer F, Neurath H, Liebetrau G, Auwärter V. Clin Toxicol (Phila). 2018 Jun;56(6):404-411. doi: 10.1080/15563650.2017.1393082. Epub 2017 Oct 26.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29072524>

Ausführliche Informationen: s. unten

Cannabidiol for Treatment of Childhood Epilepsy-A Cross-Sectional Survey.

Klotz KA, Schulze-Bonhage A, Antonio-Arce VS, Jacobs J. Front Neurol. 2018 Sep 7;9:731. doi: 10.3389/fneur.2018.00731. eCollection 2018.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30258395>

Removing high-frequency oscillations: A prospective multicenter study on seizure outcome.

Jacobs J, Wu JY, Perucca P, Zelmann R, Mader M, Dubeau F, Mathern GW, Schulze-Bonhage A, Gotman J. Neurology. 2018 Sep 11;91(11):e1040-e1052. doi: 10.1212/WNL.0000000000006158. Epub 2018 Aug 17.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30120133>

High Frequency Oscillations in the Ripple Band (80-250 Hz) in Scalp EEG: Higher Density of Electrodes Allows for Better Localization of the Seizure Onset Zone.

Kuhnke N, Schwind J, Dümpelmann M, Mader M, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. Brain Topogr. 2018 Nov;31(6):1059-1072. doi: 10.1007/s10548-018-0658-3. Epub 2018 Jul 6.

Link zum Artikel: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29980967>

Ausführliche Informationen: s. unten

Übersicht der nächsten Fortbildungen für Studienmitarbeiter

Grundlagen- und Aufbaukurs (früher Prüferkurs):	05.12.2018 (Grundlagenkurs)
	06.12.2018 (Aufbaukurs)
	05.02.2019 (Aufbaukurs)
	06.02.2019 (Grundlagenkurs)
	11.04.2019 (Grundlagenkurs)
Studienleiterkurs:	12. – 14.03.2019
GCP-Refresher:	12.12.2018
	19.02.2019
	08.05.2019

Grundlagenkurs MPG: 20.02.2019
22.05.2019

MPG-Refresher: 20.03.2019

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

Neu begonnene Studien am ZKJ

Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Bereich Pädiatrische Allergologie, Pulmonologie und Mukoviszidose

MAS-Studie: Erfassung allergischer Erkrankungen anhand einer Geburtskohorte aus dem Jahr 1990, Längsschnittstudie .

Geburtskohorte, 1990 geboren (n= 1.300 Menschen), aktiv seit 1990 am SJK und seit 2018 am ZKJ (Start der 28-Jahre-Evaluation)

[Link zur Homepage](#)

Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

Petite N01349: A Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Neonates With Repeated Electroencephalographic Seizures, Phase II/III

Wiederholte video-elektroencephalographisch (VEEG) nachweisbare Anfälle bei Neugeborenen (ENS), erste 4 Lebenswochen, Start geplant Januar 2019

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: [www.clinicaltrials.gov. NCT03325439](http://www.clinicaltrials.gov/NCT03325439)

Ausführliche Informationen: s. unten

ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults With Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults With LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults With LGS, Phase III

Lennox-Gastaut Syndrom, 2 – 35 Jahre, Start geplant Januar 2019

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: [www.clinicaltrials.gov: NCT03355209](http://www.clinicaltrials.gov/NCT03355209)

Ausführliche Informationen: s. unten

Angeborene Herzfehler/Pädiatrische Kardiologie

Selexipag-Studie ACT-293987: Eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase-2-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Selexipag bei Kindern mit pulmonaler arterieller Hypertonie., Phase II

PAH Diagnose mittels Herzkatheter (mPAP) \geq 25 mmHg, Behandlung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten u/o PDE-5-Inhibitor, 2 bis 18 Jahre, aktiv seit 19.11.18

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT03492177

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

AIEOP-BFM ALL 2017: Internationales kooperatives Behandlungsprotokoll für Kinder und Jugendliche mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL), Phase III

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL), 1 bis < 18 Jahre, aktiv seit 24.07.2018

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: www.drks.de: DRKS00015289

Ausführliche Informationen: s. unten

B-NHL 2013: Behandlungsprotokoll der NHL-BFM und der NOPHO Studiengruppen für reife, aggressive B-Zell-Lymphome und -Leukämien bei Kindern und Jugendlichen, Therapieoptimierungsstudie, prospektiv, randomisiert

Erstdiagnose eines reifen, aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms oder einer Leukämie (B-NHL/B-AL), 0 - < 18 Jahre, aktiv seit 25.07.2018

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov. NCT03206671

PROSa: Krankheitslast und Versorgungssituation bei Sarkomen: Eine nationale Studie zu Einflussfaktoren patientenberichteter Krankheitsfolgen bei Menschen mit Sarkomerkrankungen, Fragebogenstudie

Sarkome, > 18 Jahre, aktiv seit 19.09.2018

[Link zur Homepage](#)

Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov. NCT03521531

Ausführlich beleuchtet

Early Clinical Trials Unit im Neubau der Kinder- und Jugendklinik

Der Spatenstich zum Neubau der Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum Freiburg erfolgte feierlich am 15. Oktober 2018. Damit ist ein Meilenstein für den Bau einer neuen Klinik erreicht, die „Alles unter einem Dach“ bieten wird für akut und chronisch kranke Kinder- und Jugendliche aus Freiburg, Südbaden sowie aus dem gesamten Bundesgebiet und dem Ausland. In der Planungsphase seit 2013 wurden zahlreiche innovative Raumkonzepte entwickelt, um die Diagnostik und die Behandlung an die besonderen Bedürfnisse der Patienten anzupassen und zu optimieren.

Im neuen Gebäude werden erstmalig in einer Kinderklinik in Deutschland Räume für eine *Early Clinical Trials Unit (ECTU)* realisiert in der klinische Studien für neue Medikamente und innovative Therapien speziell für Kinder und Jugendliche evaluiert werden. Die Durchführung klinischer Studie der Phase I und Phase II stellt eine besondere Herausforderung dar. Die Durchführung ist personal- und zeitintensiv. Die speziellen Anforderungen zur Durchführung einer eingehenden Anamnese, einer detaillierten klinischen Untersuchung, von pharmakokinetischen Studien sowie der erhöhte Dokumentationsaufwand lassen sich in einem Ambulanzbetrieb nicht unterbringen. Um den Bedürfnissen der Patienten in frühen klinischen Studien gerecht zu werden, wird die *ECTU* im Neubau in die Räumlichkeiten der interdisziplinären Tagesklinik integriert sein. Bei länger andauernden Untersuchungen (Pharmakokinetik) stehen für die Patienten Bettzimmer bereit, die ermöglichen, dass sich ein Patient zurückziehen kann, um zu schlafen, zu spielen oder Hausaufgaben zu erledigen. In der Tagesklinik gibt es einen Spielbereich für Bewegung mit direktem Zugang zum Klinikpark. Patienten können während des Aufenthaltes mit Essen versorgt werden. Für die Aufklärungsgespräche stehen Besprechungsräume bereit, die die Ruhe und Atmosphäre bieten, um die umfangreichen Einwilligungen mit Patienten und Eltern ungestört von einem Klinikroutinebetrieb besprechen zu können und auf Fragen einzugehen.

Zur *ECTU* in der Tagesklinik gehören Lager- und Geräteräume, um eine unmittelbare Probenverarbeitung und deren Versand gewährleisten zu können. Oberhalb der *ECTU* befindet sich im Hauptgeschoss das Labor für die Diagnostik seltener Erkrankungen (European Reference Network (ERN)-Labore) mit integrierter Biobank, um Patientenproben verarbeiten und gegebenenfalls fachgerecht (zwischen-)lagern zu können. In unmittelbarer Nähe unterhalb der *ECTU* (im Untergeschoss) befindet sich das Archiv für die Studienakten der Patienten, die gesetzeskonform auch weiterhin in Papierform gelagert werden müssen. Durch die besondere Architektur gelingt es die Personalwege zu minimieren.

Mit der *ECTU* im Neubau der Kinder- und Jugendklinik werden für Patienten, Eltern und Behandler neue Dimensionen geschaffen, um innovative Therapien einführen zu können.

1.Tag der Freiburger Pädiatrischen Forschung:

Am 20. Juli 2018 fand im Tagungszentrum „Die Etage“ im Solar-Info-Center Freiburg der 1. Tag der Freiburger Pädiatrischen Forschung unter reger Beteiligung des ärztlichen Teams, der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, der Pflege und des psychosozialen Teams am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin statt. Frau Professor Dr. Jutta Gärtner, ärztliche Direktorin der Abteilung für Neuropädiatrie der Universitätsmedizin Göttingen, sprach in ihrem Keynote Vortrag über ihre translationalen Arbeiten im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen bei Kindern. Bei einem runden Tisch wurden Chancen, Herausforderungen und persönliche Erfahrungen in der Entwicklung des wissenschaftlichen Nachwuchses in einer Universitätskinderklinik lebhaft diskutiert. Unter mehr als 30 Poster-Beiträgen wurden die 10 besten Arbeiten von der Jury ausgezeichnet; diese Arbeiten werden in den nächsten Monaten im Rahmen des Forschungsseminars ausführlicher vorgestellt werden. Allen Mitwirkenden danken wir für die engagierte Mitgestaltung, und freuen uns auf den nächsten Tag der Pädiatrischen Forschung.



Neues aus der **Vergiftungsinformationszentrale (VIZ)**: Forschungsprojekt **Spice II**:

Seit 2008 wurden 179 synthetische Cannabinoide (SC) als Alternative zu Cannabis auf dem Drogenmarkt in Verkehr gebracht und der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht berichtet. Allein im Jahr 2014 waren es insgesamt 30 neuartige SC, u.a. die hochpotenten Valinderivate AB-CHMINACA und MDMB-CHMICA. In einer prospektiven Studie der Vergiftungs-Informations-Zentrale des ZKJ wurden Patienten, die nach dem Konsum von synthetischen Cannabinoiden eine medizinische Notaufnahme aufsuchen, eingeschlossen. Neben einem Verlaufsbericht wurden Serum- und/oder Urinproben gesammelt und in der Rechtsmedizin Freiburg auf Designerdrogen analysiert (LC-MS/MS). Die publizierte Fallserie bezieht sich auf Fälle aus den Jahren 2014-2016. 44 Patienten (39 männlich, 5 weiblich, Alter 12-48 Jahre) wurden eingeschlossen. Die untersuchten SC der dritten Generation AB-CHMINACA (MDMB-CHMICA) wurden jeweils in 20 (19) Serumproben, und in 21 (25) Urinproben identifiziert. Die Vergiftungen verliefen leicht (4), mittelschwer (31) oder schwer (9). Am häufigsten wurden folgende neuropsychiatrische Symptome berichtet: ZNS-Depression (n = 21, 61%), Verwirrtheit (n = 20, 45%), generalisierte Krampfanfälle (n = 12, 27%), Aggressivität (n = 8, 18%) und extreme Agitation (n = 7, 16%). In 15 Fällen hielten die Symptome mehr als 24 Stunden an (34%).

Im Vergleich zu Vergiftungsfällen durch SC der ersten Generation war die Prävalenz von neuropsychiatrischen Symptomen (u.a. generalisierte Krampfanfälle und extreme Agitation) höher. Zudem verliefen die Vergiftungen schwerer, und dauerten die Symptome länger als nach dem Konsum von SC der ersten Generation. In Anbetracht des schnellen Wandels der auf dem Drogenmarkt vertriebenen SC ist diese Entwicklung beunruhigend. Ansprechpartnerin bei der VIZ ist Frau Dr. Hermanns-Clausen.

[Link zur Homepage](#)

MIRACUM: Eine Vernetzungsinitiative der Universitätsmedizin

Das MIRACUM-Projekt entwickelt eine standort-übergreifend vernetzte elektronische Patientenakte und fördert in Unterprojekten die breite Nutzung aller im normalen Behandlungsprozess anfallenden Daten und Materialien. Das Zentrum Freiburg nimmt am Unterprojekt „use case 2- Asthma/COPD“ teil. Diagnose- und Therapie-relevante Datenmuster der definierten Erkrankungen sollen zukünftig zur Etablierung von unterstützenden Tools führen. Die Identifizierung der prädiktiven Muster erfolgt mit Hilfe von Lernvorgängen künstlicher Intelligenz (deep learning on federated data repositories). Ansprechpartner am ZKJ ist Herr Dr. Christoph Müller. Das Projekt ist dort seit 2018 aktiv. Zielgruppe sind Asthmapatienten aller Altersgruppen.

Weitere Informationen: <http://www.miracum.org/about-us/use-cases/>

Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

In der Neuropädiatrie laufen Ende des Jahres zwei neue Medikamentenstudien an:

Das Studienmedikament Brivaracetam ist das Nachfolgemedikament von Levetiracetam. Nachdem letzteres bei Neugeborenen mit epileptischen Anfällen ohne eindeutige Evidenzgrundlage bereits regelhaft verwendet wird, soll mit der aktuellen Studie die Grundlage für eine Zulassung von Brivaracetam für Anfälle in dieser Altersgruppe geschaffen werden. Der Studieneinschluss wird, in enger Zusammenarbeit mit den Intensivstationen des ZKJ, den Patienten angeboten, die nach Erhalt der Standardtherapie mit Midazolam oder Phenobarbital nicht anfallsfrei sind. Ziel ist es endlich ein geprüftes und zugelassenes Antiepileptikum für die ganz kleinen Kinder zu etablieren.

Das zweite Studienmedikament, Fenfluramin, wurde im vergangenen Jahr erfolgreich placebo-kontrolliert an Patienten mit Dravet-Syndrom getestet. Fenfluramin ist ein Serotonin-Agonist, der ursprünglich als Appetitzügler zur Adipositas-Behandlung entwickelt wurde, und stellt einen neuen Mechanismus zur Epilepsiebehandlung dar. Das Medikament geht jetzt in die Zulassungsphase für Patienten mit Dravet-Syndrom. Gleichzeitig wird die Wirksamkeit von Fenfluramin bei anderen Epilepsieformen getestet; am ZKJ wird zum Jahreswechsel eine Studie zur Prüfung von Fenfluramin bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom initiiert. Im Hinblick auf nicht-medikamentöse Ansätze zur Behandlung von Epilepsien, haben wir eine prospektive multizentrische Studie zur Vorhersagbarkeit der postoperativen Anfallsfreiheit bei Patienten mit schwerer Epilepsie und intrakraniellen EEG-Aufzeichnungen abgeschlossen und erfolgreich im Journal „Neurology“ publiziert. Fortsetzungsstudien zur Verbesserung der Methode der in dieser Studie angewandten EEG-Biomarker werden ab Anfang 2019 in einem deutsch-französischen DFG-Projekt weiter untersucht.

[Link zur Homepage](#)

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



Therapieoptimierungsstudie AIEOP-BFM ALL 2017 für die akute lymphoblastische Leukämie im Kindesalter

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine der großen Erfolgsgeschichten der Kinderonkologie. Während es sich bis in die 1960er Jahre um eine unheilbare Erkrankung handelte, die rasch zum Tode führte, können heute 80 bis 90 Prozent der betroffenen Kinder langfristig geheilt werden. Diese Erfolge sind in erster Linie einem hohen Kooperationsgeist der behandelnden pädiatrisch-onkologischen Zentren und einer stringenten Studienmethodik zu verdanken. Wegen der inzwischen aussichtsreichen Prognose ist auch die Vermeidung von Spätfolgen der Behandlung zunehmend in den Fokus der Betrachtungen gerückt. Beispielsweise kommen die aktuellen Therapieempfehlungen beim überwiegenden Anteil der Kinder mit ALL ohne eine Schädelbestrahlung aus, die insbesondere im Kindesalter mit sehr ungünstigen langfristigen Folgeschäden verbunden sein kann. An der Verbesserung der Behandlung ist die deutsche Studiengruppe ALL-BFM (benannt nach den Gründerzentren Berlin, Frankfurt und Münster) seit Jahrzehnten maßgeblich beteiligt. Die neu aufgelegte und Mitte 2018 in der Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Freiburg initiierte Therapieoptimierungsstudie AIEOP-BFM ALL 2017 zeichnet sich durch zwei neue und zukunftsweisende Konzepte aus: Zum einen erfolgt die Stratifikation, also die Zuteilung der Patienten zu Therapievarianten mit unterschiedlicher Intensität gemäß individuellem Rückfallrisiko, nicht mehr wie zuvor lediglich nach dem frühen Ansprechen auf die Therapie, sondern folgt jetzt einem subtilen und an den Daten der Vorgängerstudien validierten Algorithmus, der insbesondere auch neu identifizierte leukämiegenetische Merkmale berücksichtigt. Zum anderen handelt es sich um die erste pädiatrische ALL-Studie weltweit, die für bestimmte

Risikogruppen neben der Chemotherapie auch den Einsatz der Immuntherapie (Blinatumomab) prospektiv prüft. Bei Blinatumomab handelt es sich um einen bispezifischen T-Zellen-engagierenden Antikörper, der zwischen den Leukämiezellen und den körpereigenen zytotoxischen T-Zellen eine Brücke herstellt und so die antileukämische Immunreaktion des Organismus verstärkt. Die hervorragende kurzfristige Wirksamkeit dieses Präparats wurde in zahlreichen Pilotstudien, auch in der internistischen Onkologie, eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Die aktuelle Studie AIEOP-BFM ALL 2017 wird als eine der ersten auch belastbare Erkenntnisse zum langfristigen Wert des Blinatumomabs liefern, von dem zu erwarten ist, dass es die Erfolgsgeschichte der pädiatrischen ALL fortschreibt und in bisher schwierig zu therapierenden Risikogruppen häufigere Heilungen ermöglicht. Ansprechpartner am ZKJ ist Herr Prof. Dr. Flotho, der auch Mitglied der ALL-BFM-Studienkommission ist.

[Link zur Homepage](#)

Kurz berichtet

Die **APD003-Studie** (Phase III) wurde im September 2018 durch das Regierungspräsidium Freiburg inspiziert. Es wurden keine Mängel festgestellt.
Gratulation an Herrn Prof. Ehl und sein Studienteam!

[Link zur Homepage](#)



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/studiensekretariat/>

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/studiensekretariat/>

Internet:

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

**Für Rückfragen steht Ihnen das Team des Studiensekretariats gerne zur Verfügung
und wünscht Ihnen allen
eine schöne Adventszeit und frohe Feiertage!!**



zkj.studien@uniklinik-freiburg.de

Redaktion: Susanne Grüninger, PD Dr. Simone Hettmer

Ausführliche Beiträge:

Prof. Dr. C. Flotho, Dr. M. Hermanns-Clausen, PD Dr. S. Hettmer,

Prof. Dr. J. Jacobs-Le Van, Dr. C. Müller, Dr. T. Vraetz