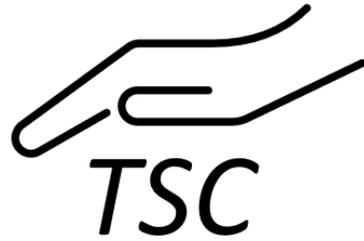




HEIDELBERG  
UNIVERSITY  
HOSPITAL



*PROTECT*

STUDIE BEI NEUGEBORENEEN UND  
JUNGEN SÄUGLINGEN MIT  
TUBERÖSER SKLEROSE

GEFÖRDERT VOM



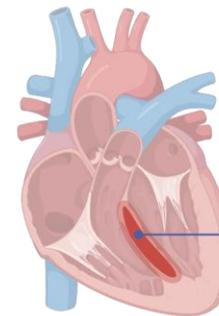
Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Neuropsychologische Langzeit-Entwicklung von präventiv mit Sirolimus (mTOR-Inhibitor) behandelten Kindern bis zum 2. Lebensjahr, mit Tuberöser Sklerose im Vergleich zur Standardbehandlung

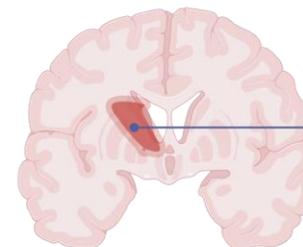
Ziel dieser Studie ist es, das Risiko für eine geistige Entwicklungsstörung und eine Autismus-Spektrum-Störung bei TSC-Patienten zu verringern.



Hinweise auf eine Tuberöse Sklerose:



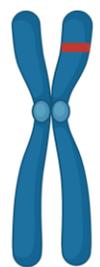
Kardiale  
Rhabdomyome



Kortikale Tubera  
Subependymale Noduli

# TSC = Tuberoöse Sklerose Complex

Pathogene Varianten in:



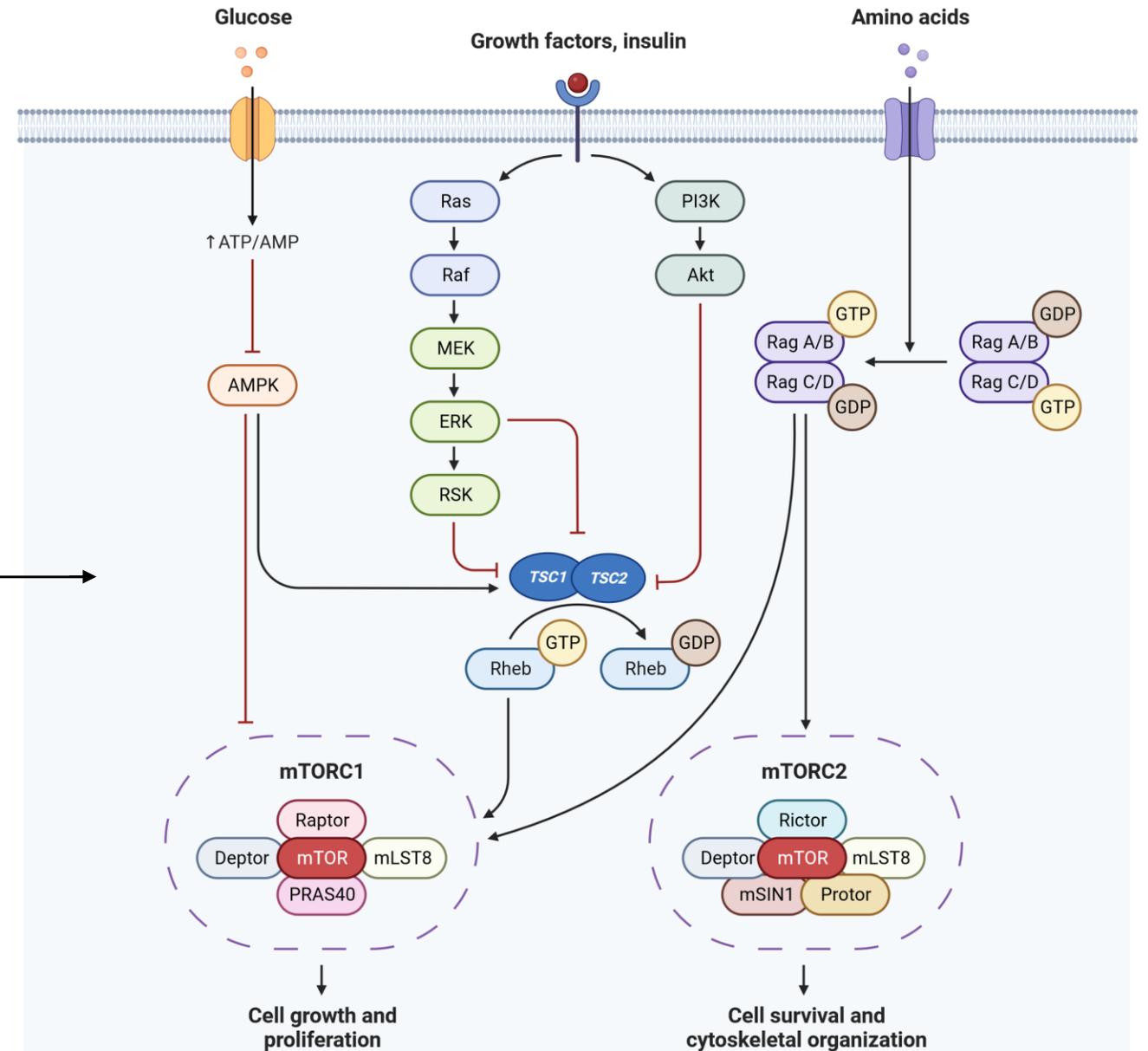
**TSC 1**  
3q34.13

= **Hamartin**



**TSC 2**  
16p13.3

= **Tuberin**



# TSC = Tuberoöse Sklerose Complex

Pathogene Varianten in:



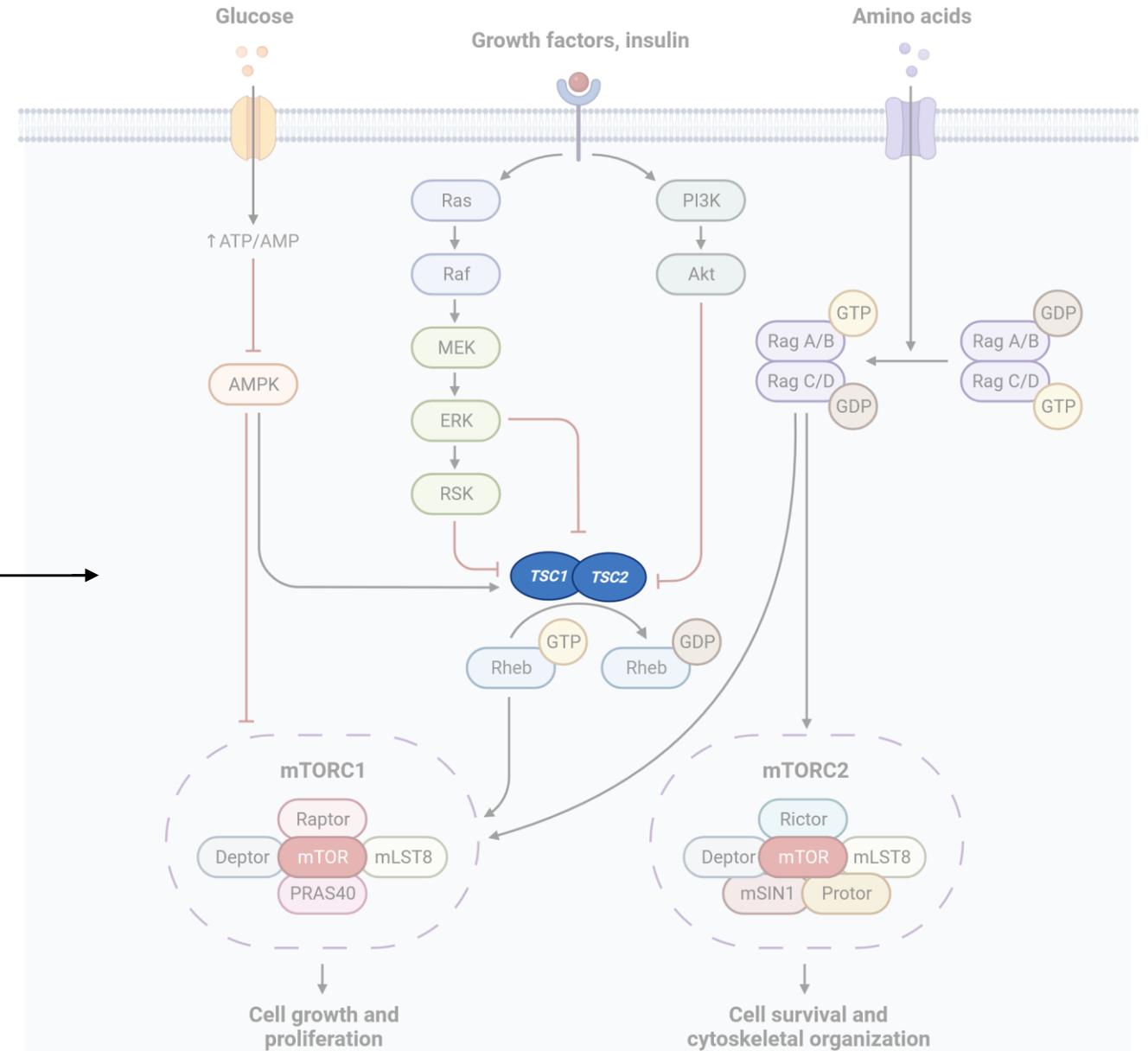
**TSC 1**  
3q34.13

= **Hamartin**



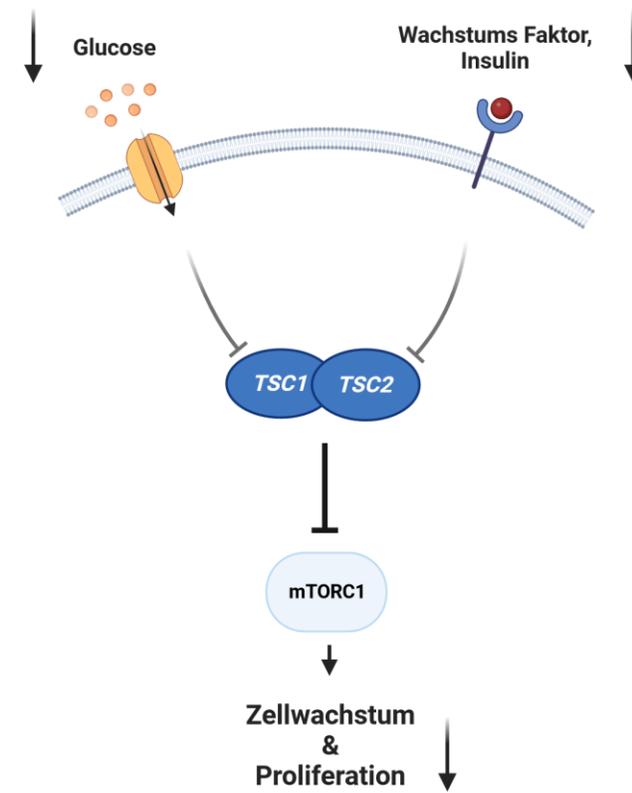
**TSC 2**  
16p13.3

= **Tuberin**



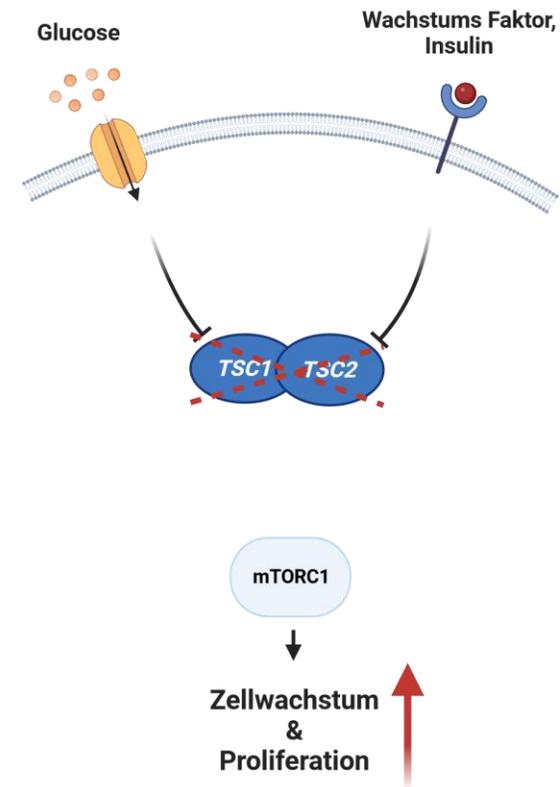
## Normalzustand

Steuerung von Zellwachstum und Proliferation  
in Anhängigkeit von Energieniveau und  
Vorhandensein von Substraten und Botenstoffen



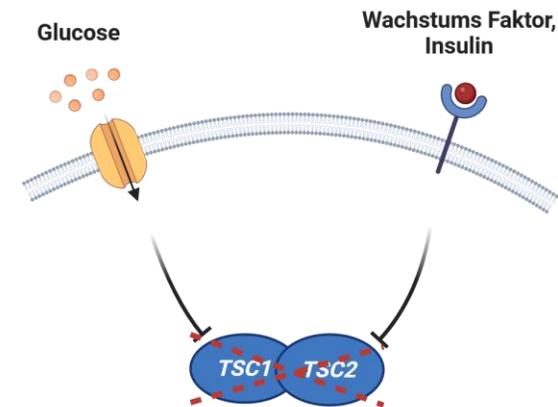
## Tuberöse Sklerose

Bei Funktionsverlust von TSC besteht eine dauerhafte Überaktivierung von Zellwachstum und Proliferation

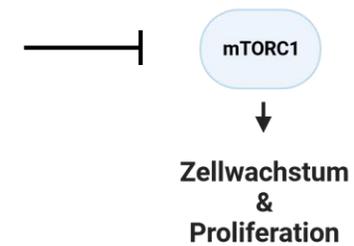


## Tuberöse Sklerose

Bei Funktionsverlust von TSC besteht eine dauerhafte Überaktivierung von Zellwachstum und Proliferation

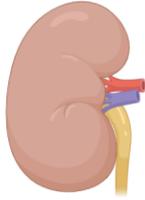


**mTOR-Inhibitoren  
(Sirolimus, Everolimus)**



**≤ 80%**

Angiomyolipome  
Renale Zysten  
Polyzystische  
Niereninsuffizienz  
Nierenzellkarzinom



**≤ 90%**

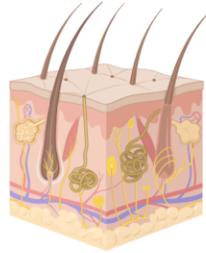
Kortikale Tubera  
Subependymale Noduli  
Riesenzellastrozytome



Entwicklungsstörungen  
Autismusspektrum-S.  
Epilepsie

**> 90%**

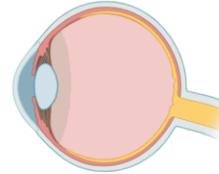
Stirnplaque  
Faziale Angiofibrome  
Pflastersteinnaevus  
Hypomelanotische  
Makulae



**TSC**

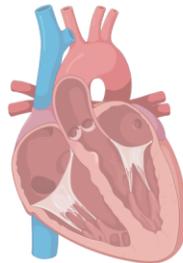
**≤ 50%**

Retinale  
Hamartome



**≤ 70%**

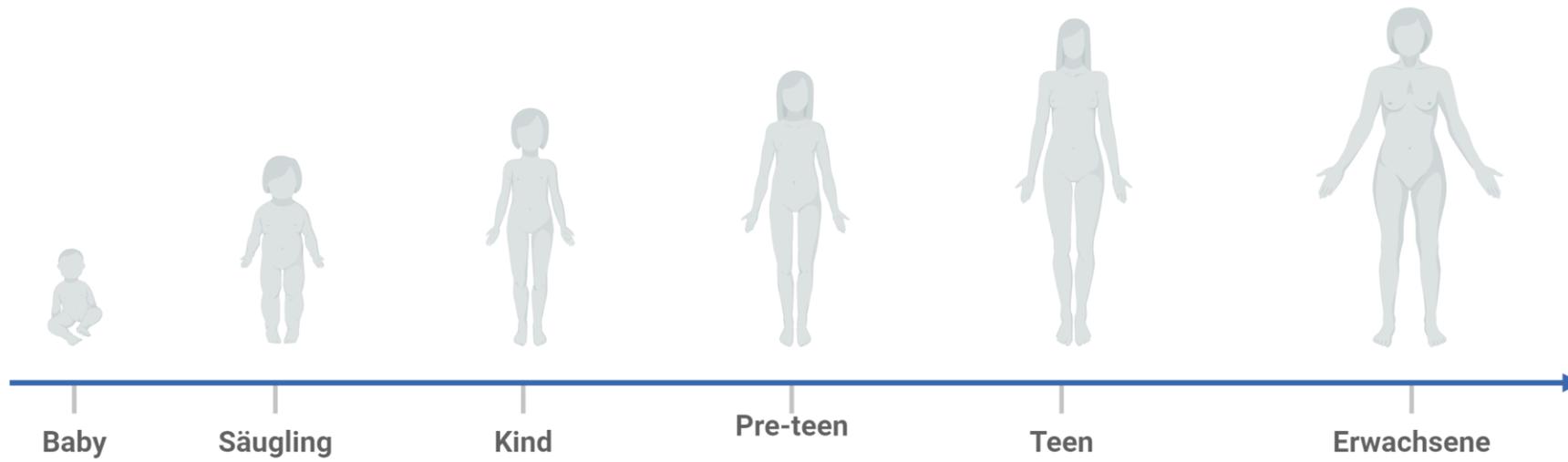
Kardiale  
Rhabdomyome



**≤ 39%**

Lymphangio-  
leiomyomatose





**Kardiale Rhabdomyome**

Renale Zysten

Tubera

Subependymale Noduli

Hypomelanotische Makulae

Epilepsie

Stirnplaque

Pflastersteinnaevi

SEGA

Faziale Angiofibrome

AML

Unguläre Fibrome

LAM (Frauen)

## Fragestellung / Ziele

Welche Auswirkung hat eine Frühbehandlung mit mTOR-Inhibitoren auf das **kognitive Outcome und Verhaltensstörungen**?

# Anwendung von mTOR-Inhibitoren bei Kindern <2 Jahren

Research | [Open Access](#) | [Published: 03 May 2019](#)

## Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study

[Afshin Saffari](#), [Ines Brösse](#), [Adelheid Wiemer-Kruel](#), [Bernd Wilken](#), [Paula Kreuzaler](#), [Andreas Hahn](#), [Matthias K. Bernhard](#), [Cornelis M. van Tilburg](#), [Georg F. Hoffmann](#), [Matthias Gorenflo](#), [Sven Hethy](#), [Olaf Kaiser](#), [Stefan Kölker](#), [Robert Wagner](#), [Olaf Witt](#), [Andreas Merckenschlager](#), [Andreas Möckel](#), [Timo Roser](#), [Jan-Ulrich Schlump](#), [Antje Serfling](#), [Juliane Spiegler](#), [Till Milde](#), [Andreas Ziegler](#) & [Steffen Syrbe](#) 

[Orphanet Journal of Rare Diseases](#) **14**, Article number: 96 (2019) | [Cite this article](#)

### Original article

## Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC): Multicentre clinical experience

[Darcy A. Krueger](#) <sup>a,\*</sup>, [Jamie K. Capal](#) <sup>a</sup>, [Paolo Curatolo](#) <sup>b</sup>, [Orrin Devinsky](#) <sup>c</sup>, [Kevin Ess](#) <sup>d</sup>, [Michal Tzadok](#) <sup>e</sup>, [Mary K. Koenig](#) <sup>f</sup>, [Vinodh Narayanan](#) <sup>g</sup>, [Federico Ramos](#) <sup>h</sup>, [Sergiusz Jozwiak](#) <sup>i</sup>, [Petrus de Vries](#) <sup>j</sup>, [Anna C. Jansen](#) <sup>k</sup>, [Michael Wong](#) <sup>l</sup>, [David Mowat](#) <sup>m</sup>, [John Lawson](#) <sup>m</sup>, [Stephanie Bruns](#) <sup>a</sup>, [David Neal Franz](#) <sup>a</sup>, [On behalf of the TSCure Research Group](#) <sup>1</sup>

## Sirolimus treatment for tuberous sclerosis complex prior to epilepsy: Evidence from a registry-based real-world study

[Yan-Wen Shen](#) <sup>a,1</sup>, [Yang-Yang Wang](#) <sup>a,1</sup>, [Meng-Na Zhang](#) <sup>a</sup>, [Yong Xu](#) <sup>a</sup>, [Qian Lu](#) <sup>a</sup>, [Wen He](#) <sup>a</sup>, [Hui-Min Chen](#) <sup>a</sup>, [Li-Ying Liu](#) <sup>a</sup>, [Ling-Yu Pang](#) <sup>a</sup>, [Qiu-Hong Wang](#) <sup>a</sup>, [Shuo Dun](#) <sup>a</sup>, [Yu-Fen Li](#) <sup>d</sup>, [Jing Gao](#) <sup>a</sup>, [Fang Han](#) <sup>a</sup>, [Li-Ping Zou](#) <sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100583, China

<sup>b</sup> Center of Epilepsy, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China

<sup>c</sup> Southern Medical University, Guangzhou 510000, China

<sup>d</sup> Department of Pediatrics, Shandong Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China

### Clinical Observation

## Prenatal Sirolimus Treatment for Rhabdomyomas in Tuberous Sclerosis

[Daniel Ebrahimi-Fakhari](#), MD <sup>a,b,\*</sup>, [Gabrielle Stires](#), FNP <sup>a</sup>, [Eunice Hahn](#), MD <sup>c</sup>, [Darcy Krueger](#), MD, PhD <sup>a</sup>, [David Neal Franz](#), MD <sup>a,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Division of Neurology, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

<sup>b</sup> Department of General Pediatrics, University Children's Hospital Muenster, Muenster, Germany

<sup>c</sup> The Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

# PROTECT - Studiendesign

## Phase IIb

- Sirolimus vs. Standard of care
- 2-armig, randomisiert
- open-label, observer-blinded
- Fallzahl: n=60
- multizentrisch, deutschlandweit
- Gesamtdauer: 82 Monate

## Einschlusskriterien

- Alter unter 4 Monaten
- Definitive TSC
- Möglichst keine BNS-Epilepsie

## Primärer Endpunkt:

- Kognitive Entwicklung mit 24 Monaten (kognitive Skala BAYLEY3)

## Sekundäre Endpunkte:

- Autismus Spektrum Störung (ADOS)
  - Epilepsie und Anfallslast
- Anzahl und Größe von Rhabdomyomen & ZNS Tumoren

Geeignet → Nein

↓ Ja

Randomisierung 1:1

Kontrollgruppe Standardbehandlung

Behandlungsgruppe Standardbehandlung + Sirolimus



Studienvisiten (V1-V12) + Visite zu Studienende (V13)

**Klinische Untersuchungen / Dokumentation:** Anfallstagebuch, Begleitmedikation, physische und neurologische Untersuchung

**Neuropsychologische Bewertung:** Neuropsychologische Untersuchungen, Neuropsychologische Fragebögen

**Laboruntersuchungen:** Blut, Urin

**Weitere Untersuchungen:** Herzuntersuchungen und Magnetresonanztomographie im Rahmen der Standardversorgung, Ultraschall

**Leitlinien zur Überwachung und Behandlung von TSC**

UNTERSUCHUNG	NEUDIAGNOSE	GESICHERTE TSCDIAGNOSE
MRT des Gehirns mit und ohne Gadolinium	ja	ja, alle 1-3 Jahre bis 20 Jahre, als Erwachsene regelmäßig bei SCCAs in der Kindheit
Elektroencephalogramm (EEG)	ja, falls abnormal Verlaufskontrolle mit 24 Stunden Video-EEG	Routine-EEG je nach klinischer Notwendigkeit, bei präoperativer TSC Diagnose 4-6 wöchige Kontrollen*, Video-EEG, wenn Anfallsaktivität unklar oder unklare Verhaltens- bzw. neurologische Veränderungen beobachtet werden
TAND-Checkliste	ja	ja, mindestens jährlich bei jeder klinischen Vorstellung
Umfassende Bewertung für TAND	wenn die Analyse der TAND-Checkliste dies rechtfertigt	zu den wichtigsten Entwicklungszeitpunkten (jährlich in 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-16, 18-20, anschließend nach Bedarf)
Beratung der Eltern betroffener Kinder	Erbenaufklärung zur Erhaltung kindlicher Sparten**	Erbenaufklärung nachholen, falls bei Diagnose noch nicht geschehen

# Zeitplan der Behandlungsgruppe

Visiten-Nr.	Screening	V1	V2	V3	V4 <sup>1</sup>	V5 <sup>2</sup>	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Ende der Studie (V13)	V14
Lebensmonate (m)	-14 bis 0 Tage	Start §	Eindosierung in 14-tägigen Abständen <sup>#</sup>			m3	m6	m9	m12	m15	m18	m21	m24	m25	m60 optional
Anamnese & körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Vitalzeichen und Körpermaße	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
<b>Neuropsychologische Bewertung</b>															
Neuropsychologische Untersuchungen									x				x		
Neuropsychologische Fragebögen									x				x		x
<b>Laboruntersuchungen</b>															
Blutabnahme	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Sirolimus Spiegelkontrolle <sup>3</sup>			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Urinabnahme	x			x			x		x		x		x		
Spiegelkontrollen von Epilepsiemedikamenten (falls vorhanden)	x		x				x		x		x		x		
Ultraschall	x												x		
Hirnstrommessungen (EEG-Elektroenzephalografie)	x				x		x		x		x		x		
Kernspintomografie (MRT) <sup>4,5</sup>	x														
Herzuntersuchungen (Ultraschall des Herzens/Elektrokardiogramm (EKG) <sup>4,5</sup>	x														

## Zeitplan der Kontrollgruppe

Visiten- Nr.	Screening	V1	V5 <sup>1</sup>	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Ende der Studie (V13)	V14
<b>Lebensmonate (m)</b>	-14 bis 0 Tage	Start	m3	m6	m9	m12	m15	m18	m21	m24	m25	m60 optional
Anamnese & körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Vitalzeichen und Körpermaße	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
<b>Neuropsychologische Bewertung</b>												
Neuropsychologische Untersuchungen						x				x		
Neuropsychologische Fragebögen						x				x		x
<b>Laboruntersuchungen</b>												
Blutabnahme	x			x		x				x		
Urinabnahme	x			x		x				x		
Ultraschall	x									x		
Hirnstrommessungen (EEG-Elektroenzephalografie)	x			x		x		x		x		
Kernspintomografie (MRT) <sup>2,3</sup>								x				
Herzuntersuchungen (Ultraschall des Herzens/Elektrokardiogramm (EKG) <sup>2,3</sup>								x				

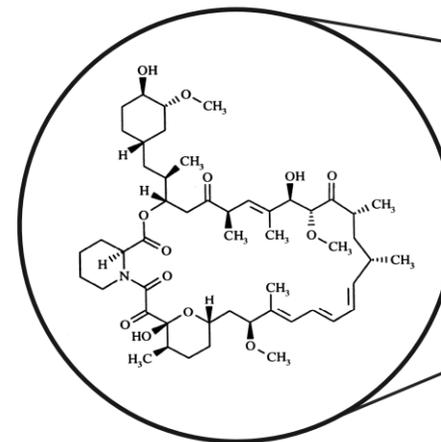
## Das Prüfpräparat:

Rapamune® fertig zubereitete Lösung zum Einnehmen, 1mg/ml,  
60ml/ Flasche

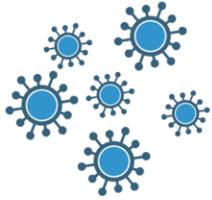
„Rapamune® ist indiziert für die Prophylaxe der Organabstoßung bei erwachsenen Patienten mit geringem bis mittlerem immunologischen Risiko, die eine Nierentransplantation erhalten, sowie für die Behandlung erwachsener Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose mit mäßiger Lungenerkrankung oder abnehmender Lungenfunktion. Rapamune® hat bisher keine Zulassung für die Altersgruppe und Indikation für diese Studienpopulation.“

Rapamune

Sirolimus



# mögliche seltene Nebenwirkungen



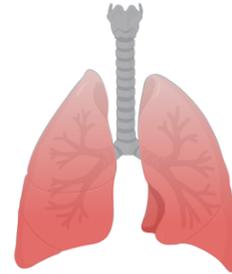
Infektionen



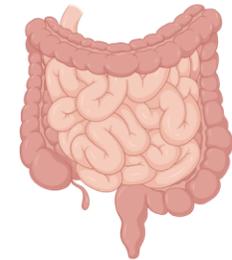
Haut Toxizität



Stomatitis



Nicht-infektiöse  
Pneumonitis



Durchfall



Email:  
[protect@med.uni-heidelberg.de](mailto:protect@med.uni-heidelberg.de)

Vielen Dank an:  
TSD e.V. und TS-Stiftung  
AG Epilepsie Heidelberg  
BMBF  
Dietmar-Hopp-Stiftung



## Kontaktinformationen

protect@med.uni-heidelberg.de

Wir informieren Sie gerne und vermitteln Ihnen den nächsten Ansprechpartner/Behandlungszentrum in Ihrer Nähe.

Informationen auf  
unserer Homepage:



Ihre Ansprechpartner:

Studienleitung  
Prof. Dr. Steffen Syrbe

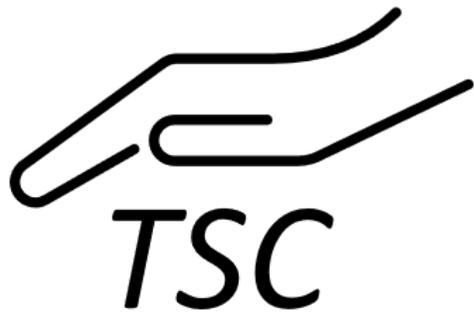
Studienkoordination  
Dr. Jan Henje Driedger  
Dr. Afshin Saffari



# PROTECT – Studie

Preventive use of Sirolimus in children before age of 4 months





***PROTECT***