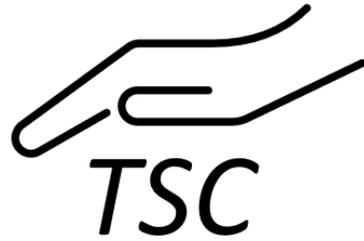




HEIDELBERG
UNIVERSITY
HOSPITAL



PROTECT

STUDIE BEI NEUGEBORENEEN UND
JUNGEN SÄUGLINGEN MIT
TUBERÖSER SKLEROSE

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

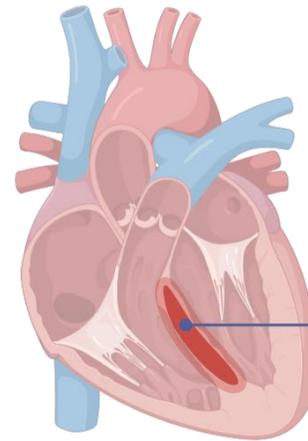
Neuropsychologische Langzeit-Entwicklung von präventiv mit Sirolimus (mTOR-Inhibitor) behandelten Kindern mit Tuberöser Sklerose im Vergleich zur Standardbehandlung

Die PROTECT-Studie untersucht den Einfluss einer vorbeugenden, frühen Behandlung mit Rapamycin (Sirolimus) bei Säuglingen mit TSC, beginnend vor dem **4. Lebensmonat**. Ziel der Studie ist es, das Risiko für geistige Entwicklungsstörungen und Autismus zu verringern.

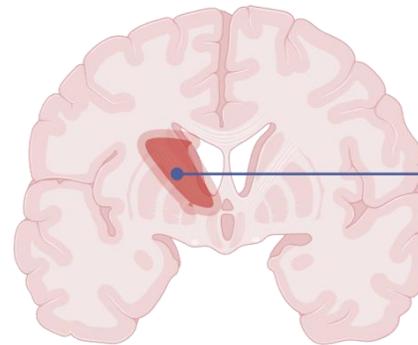




Erste Hinweise auf eine Tuberöse Sklerose:



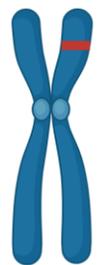
Kardiale
Rhabdomyome



Kortikale Tubera
Subependymale Noduli

TSC = Tuberoöse Sklerose Complex

Pathogene Varianten in:



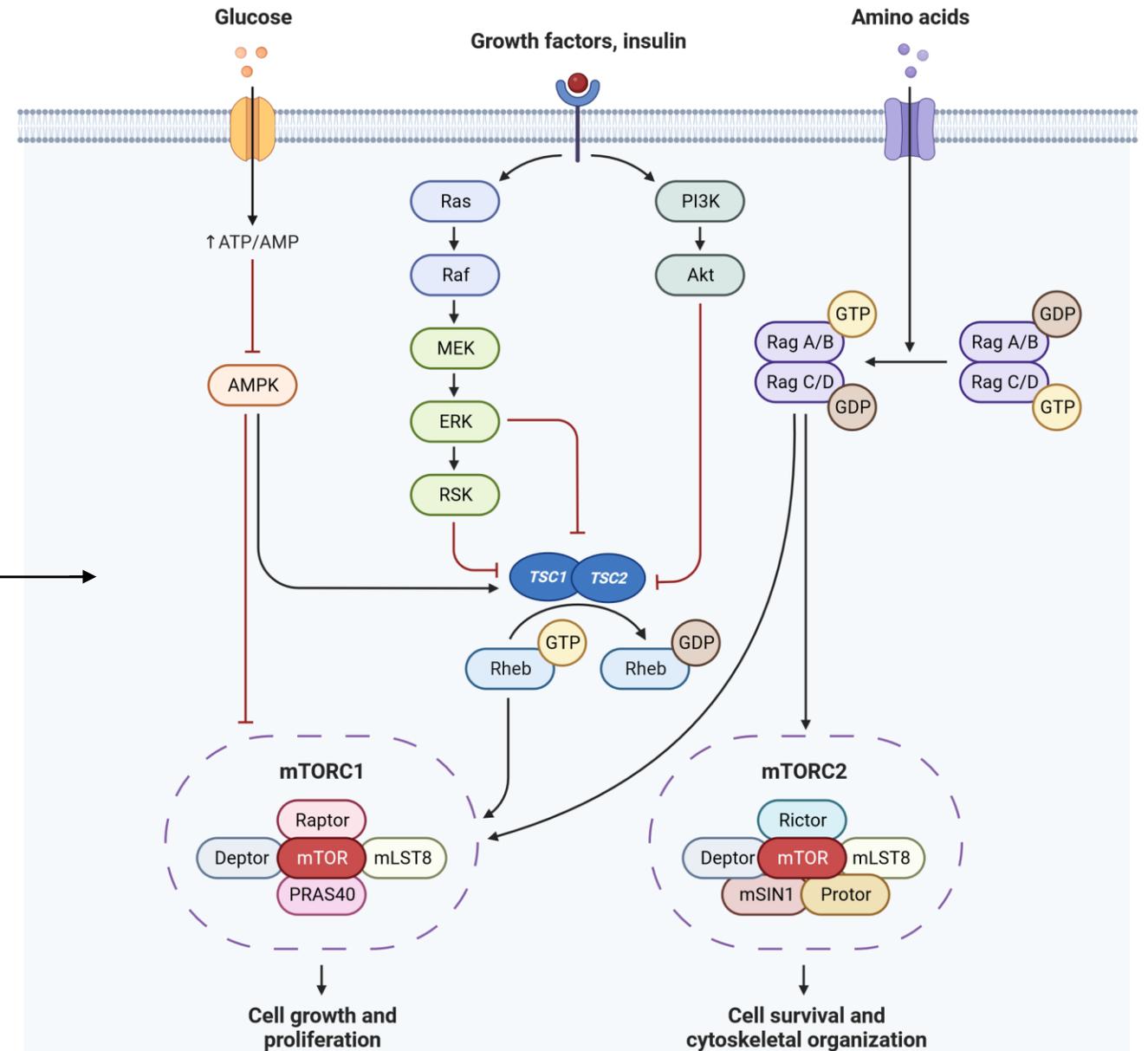
TSC 1
3q34.13

= **Hamartin**



TSC 2
16p13.3

= **Tuberin**



TSC = Tuberosöse Sklerose Complex

Pathogene Varianten in:



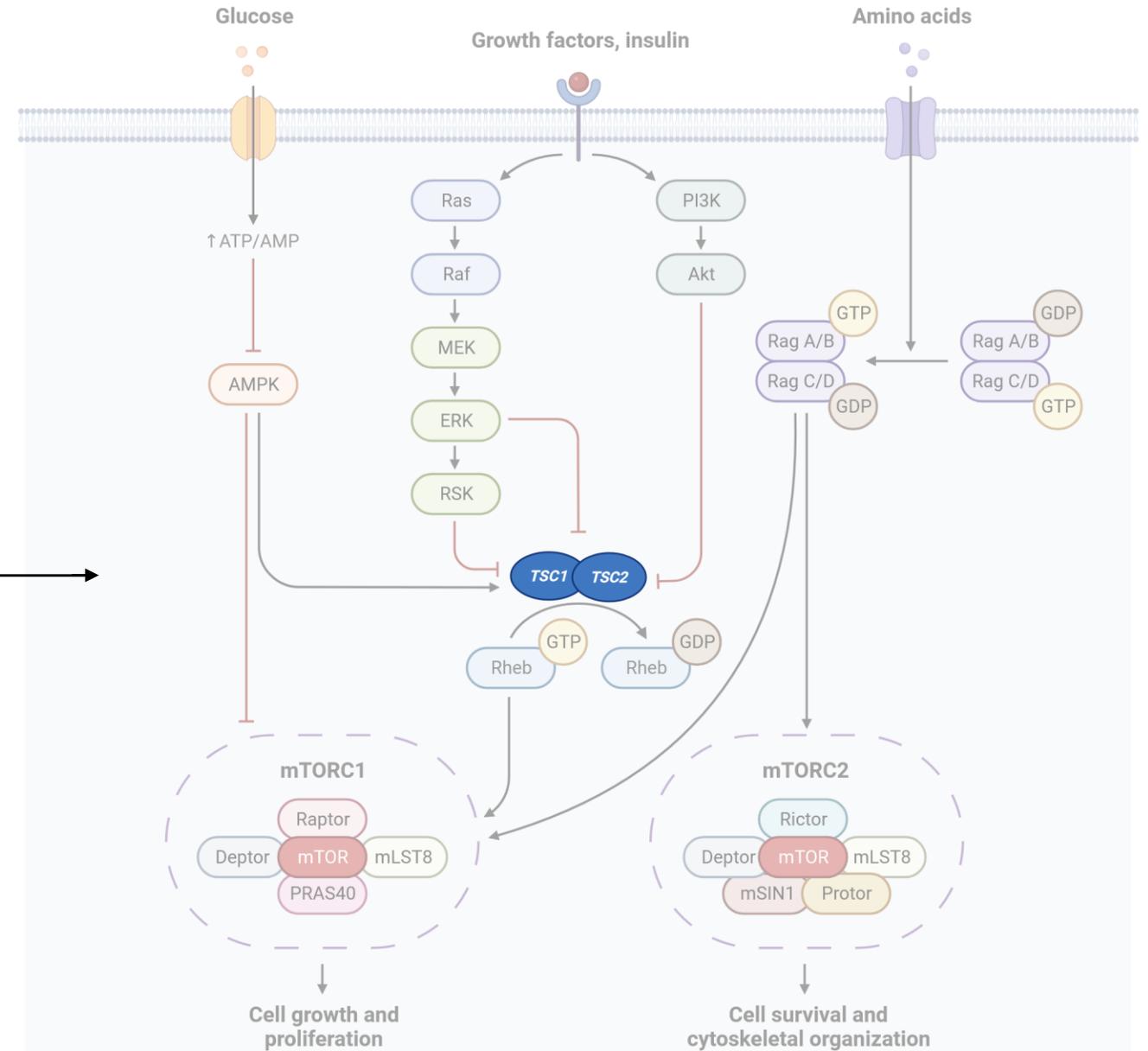
TSC 1
3q34.13

= **Hamartin**



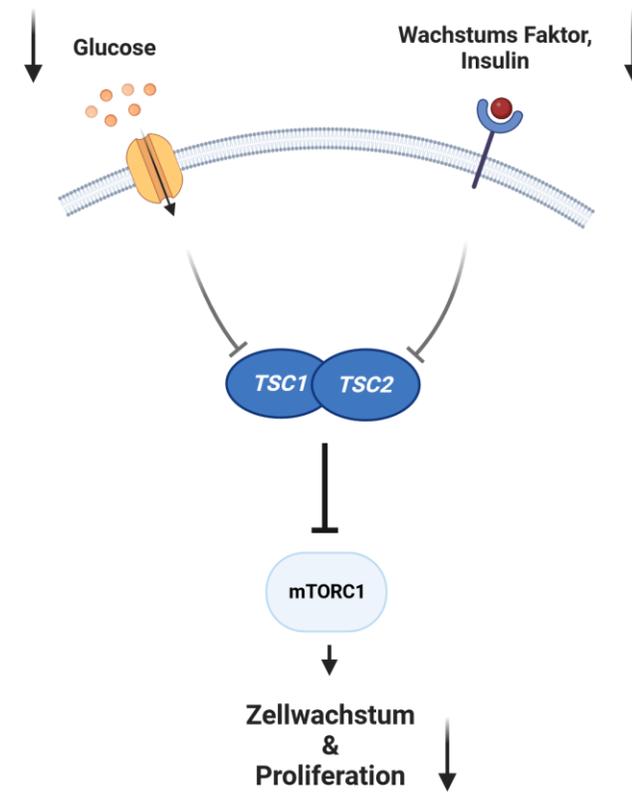
TSC 2
16p13.3

= **Tuberin**



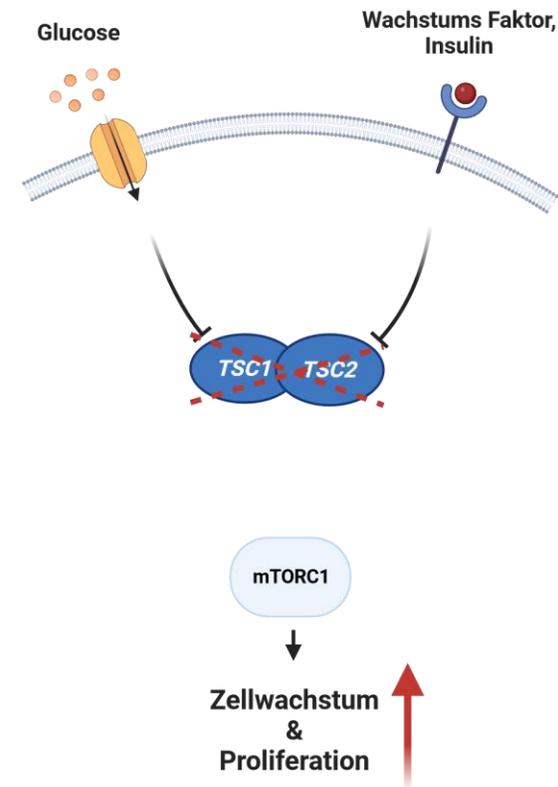
Normalzustand

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



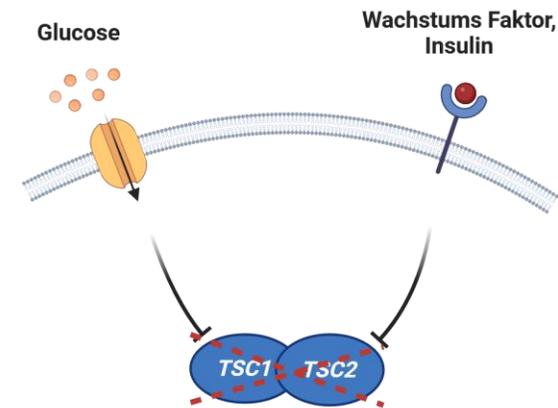
Tuberöse Sklerose

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

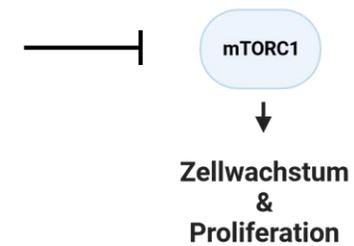


Tuberöse Sklerose

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



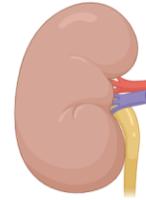
**mTOR-Inhibitoren
(Sirolimus, Everolimus)**



Betroffene Organsysteme und Manifestationen:

≤ 80%

Angiomyolipome
Renale Zysten
Polyzystische
Niereninsuffizienz
Nierenzellkarzinom



≤ 90%

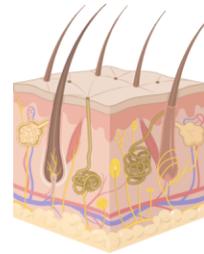
Kortikale Tubera
Subependymale Noduli
Riesenzellastrozytome

Entwicklungsstörungen
Autismusspektrum-S.
Epilepsie



> 90%

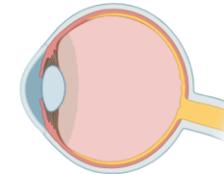
Stirnplaque
Faziale Angiofibrome
Pflastersteinnaevus
Hypomelanotische
Makulae



TSC

≤ 50%

Retinale
Hamartome



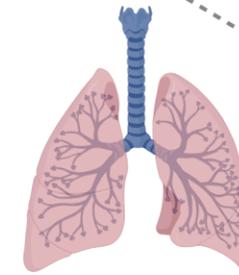
≤ 70%

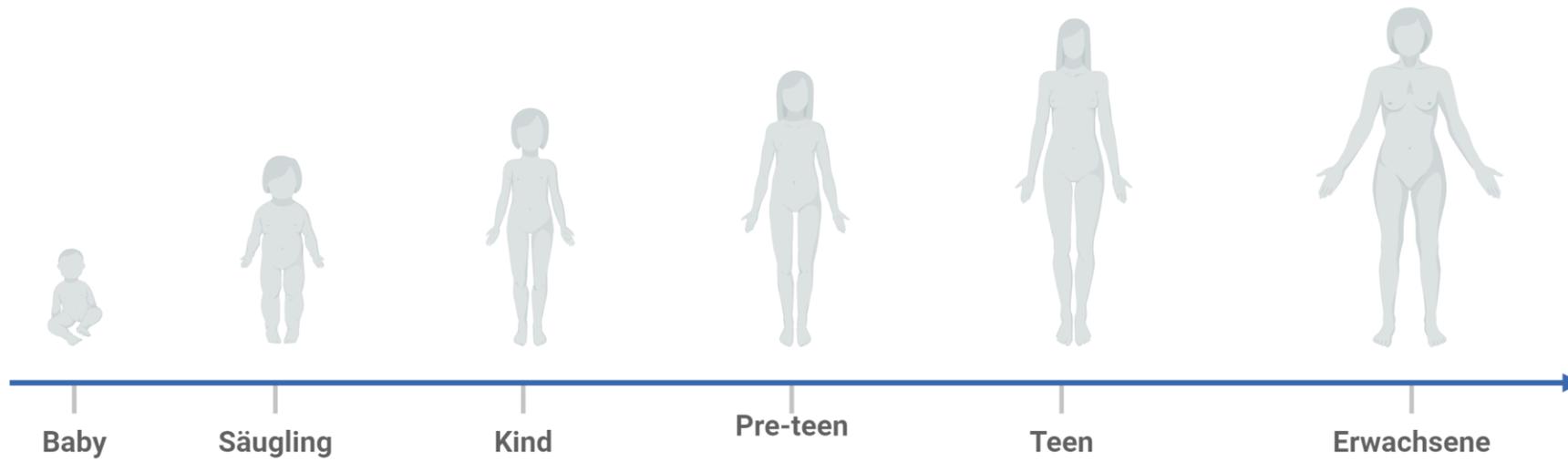
Kardiale
Rhabdomyome



≤ 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?**

Einsatz der mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus



Die mTOR-Inhibitoren werden zunehmend bei TSC eingesetzt und sind für die Behandlung von Manifestationen wie subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA), renale Angiomyolipome und refraktäre fokale Anfälle im Alter von über 2 Jahren zugelassen. Studien mit mTOR-Inhibitoren bei TSC-Kindern über 2 Jahren konnten bisher jedoch keine positiven Auswirkungen auf neuropsychologische Beeinträchtigungen zeigen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein kritisches Zeitfenster für die Behandlung der gestörten Neurogenese besteht. Bislang gibt es keine kontrollierten, prospektiven klinischen Studien, in denen die Wirkung einer vorbeugenden mTOR-Inhibitor-Therapie auf neuropsychologische Manifestationen bei TSC-Patienten unter 2 Jahren untersucht wurde.

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

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

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

^a Department of Pediatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100563, China

^b Center of Epilepsy, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China

^c Southern Medical University, Guangzhou 510000, China

^d Department of Pediatrics, Shandong Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China

Clinical Observation

Prenatal Sirolimus Treatment for Rhabdomyomas in Tuberous Sclerosis

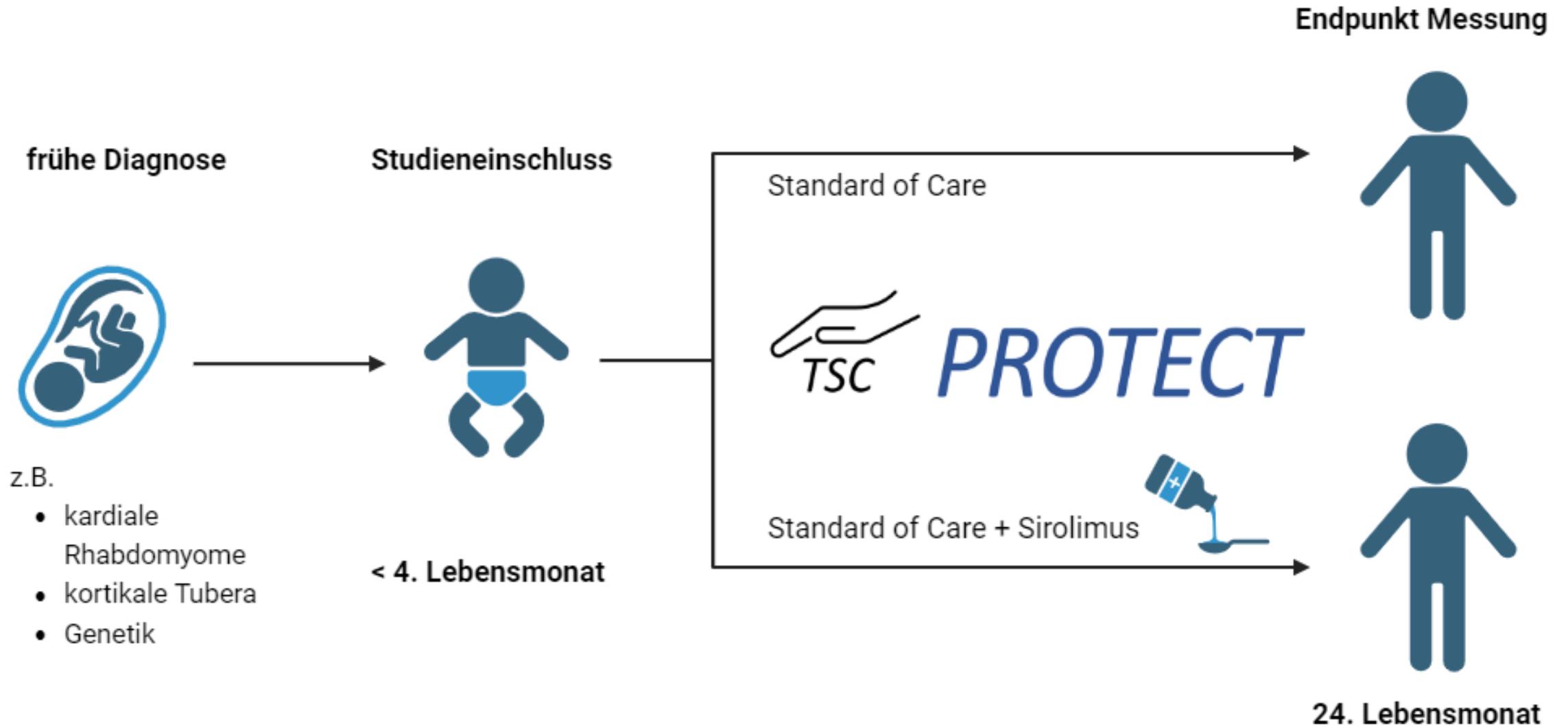
[Daniel Ebrahimi-Fakhari](#), MD^{a,b,*}, [Gabrielle Stires](#), FNP^a, [Eunice Hahn](#), MD^c, [Darcy Krueger](#), MD, PhD^a, [David Neal Franz](#), MD^{a,**}

^a Division of Neurology, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

^b Department of General Pediatrics, University Children's Hospital Muenster, Muenster, Germany

^c The Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Ablauf der Studie



PHASE IIB -STUDIE

- 2-armige, beobachterverblindete Studie
- multizentrisch, deutschlandweit
- Gesamtdauer: 82 Monate
- 16 Studienzentren
- Anzahl Studienteilnehmer: 60
- 1:1 Randomisierung: 30 Teilnehmer pro Gruppe

MASSNAHMEN UND BEHANDLUNG

- Prüfpräparat: mTOR-Inhibitor Sirolimus
- Handelsname: Rapamune®
- Darreichungsform: 1 mg/ml Lösung
- Verabreichungsart: oral
- Dosierung: nach Körperoberfläche und Medikamentenspiegeln
- Kontrollgruppe: Alleinige Standardbehandlung
- Behandlungsgruppe: Standardbehandlung + Sirolimus
- Behandlungsdauer: < 4. Lebensmonat bis zum 2. Geburtstag.

PRIMÄRER ENDPUNKT

- Neuropsychologische Entwicklung im Alter von 24 Monaten nach zusätzlicher Sirolimus-Therapie im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung, gemessen anhand der Bayley Scales of Infant and Toddler Development III.

SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

- Neuropsychologische Entwicklung im Alter von 12 Monaten
- Anzeichen einer Autismus-Spektrum-Störung, gemessen im Alter von 12 und 24 Monaten
- Bewertung der Anfallshäufigkeit und des Auftretens bzw. der Schwere infantiler Spasmen anhand von Anfallstagebüchern, Fragebögen für Betreuer und Elektroenzephalogramm (EEG)-Aufzeichnungen.
- Anzahl und Größe von Rhabdomyomen des Herzens und Herzrhythmusstörungen
- Anzahl und Größe von Hirntumoren in der kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT).
- Nierenveränderungen in der Abdomensonographie

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 ¹	V5 ²	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Ende der Studie (V13)	V14
Lebensmonate (m)	-14 bis 0 Tage	Start §	Eindosierung in 14-tägigen Abständen [#]			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	
Neuropsychologische Bewertung															
Neuropsychologische Untersuchungen									x				x		
Neuropsychologische Fragebögen									x				x		x
Laboruntersuchungen															
Blutabnahme	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Sirolimus Spiegelkontrolle ³			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) ^{4,5}	x														
Herzuntersuchungen (Ultraschall des Herzens/Elektrokardiogramm (EKG) ^{4,5}	x														

Zeitplan der Kontrollgruppe

Visiten- Nr.	Screening	V1	V5 ¹	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Ende der Studie (V13)	V14
Lebensmonate (m)	-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	
Neuropsychologische Bewertung												
Neuropsychologische Untersuchungen						x				x		
Neuropsychologische Fragebögen						x				x		x
Laboruntersuchungen												
Blutabnahme	x			x		x				x		
Urinabnahme	x			x		x				x		
Ultraschall	x									x		
Hirnstrommessungen (EEG-Elektroenzephalografie)	x			x		x		x		x		
Kernspintomografie (MRT) ^{2,3}								x				
Herzuntersuchungen (Ultraschall des Herzens/Elektrokardiogramm (EKG) ^{2,3}								x				

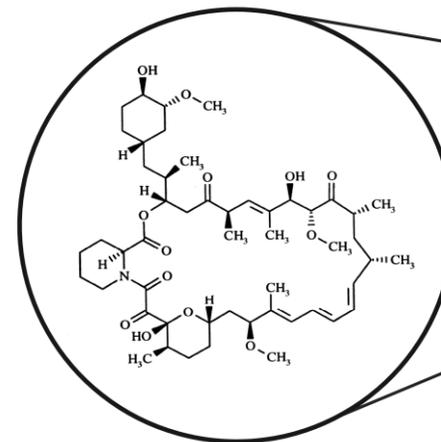
Das Prüfpräparat:

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

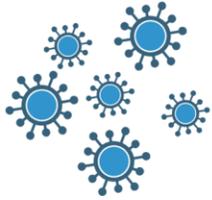
„Rapamune® ist aktuell zugelassen für die Prophylaxe der Organabstoßung bei erwachsenen Patienten mit geringem bis mittlerem immunologischen Risiko, die eine Nierentransplantation erhalten, sowie für die Behandlung erwachsener Patienten mit sporadischer Lymphangioliomyomatose mit mäßiger Lungenerkrankung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

Rapamune

Sirolimus



mögliche seltene Nebenwirkungen



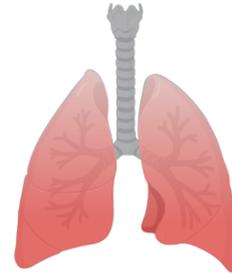
Infektionen



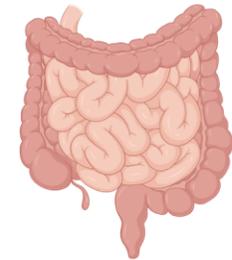
Haut Toxizität



Stomatitis

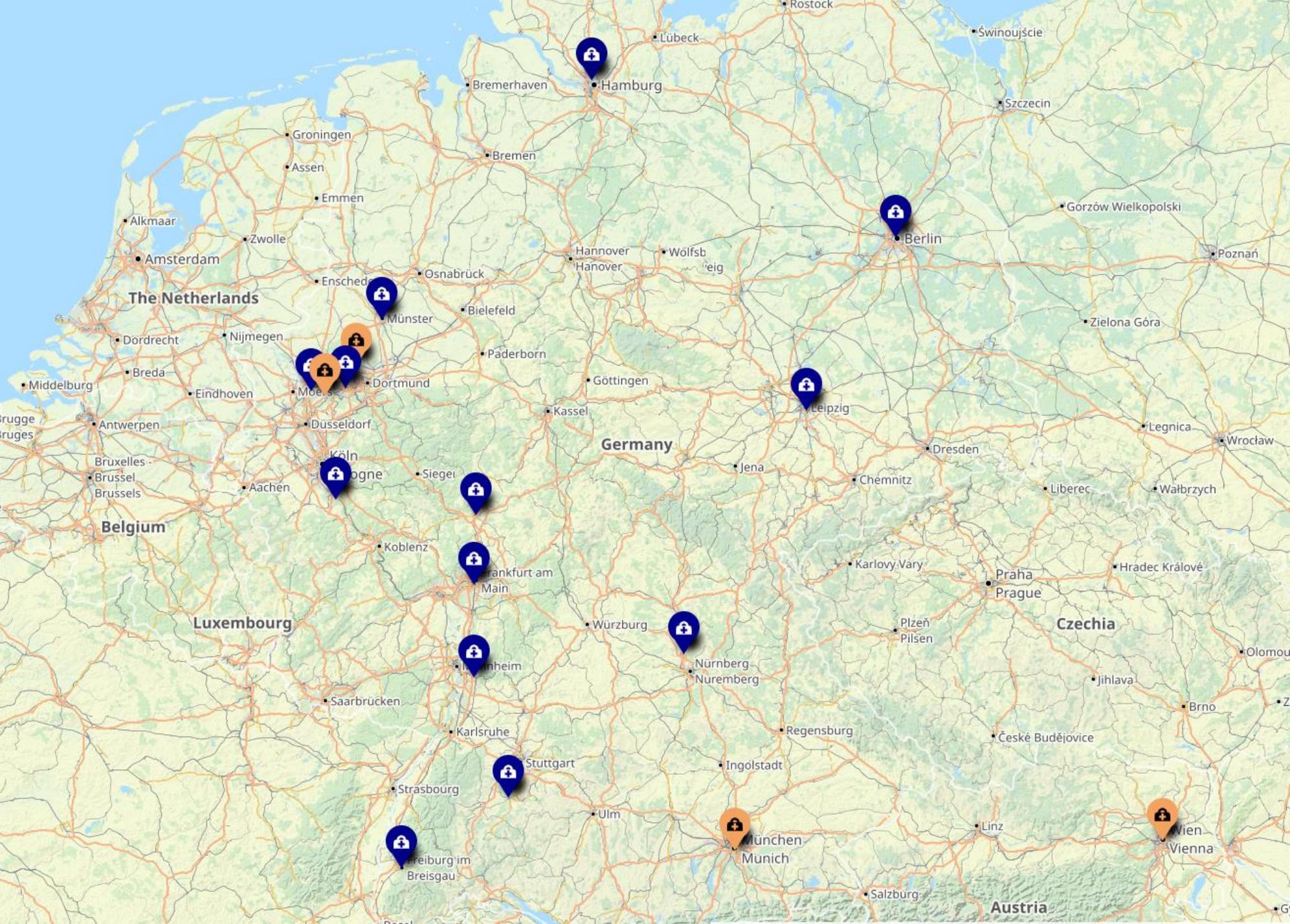


Nicht-infektiöse
Pneumonitis



Durchfall

Übersicht der aktuellen Studienzentren:





Email:
protect@med.uni-heidelberg.de

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

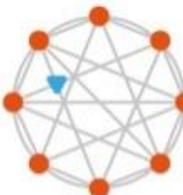


GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

ZENTRUM
FÜR SELTENE
ERKRANKUNGEN



Universitätsmedizin Heidelberg

Kontaktinformationen

protect@med.uni-heidelberg.de

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

Informationen auf
unserer Homepage:

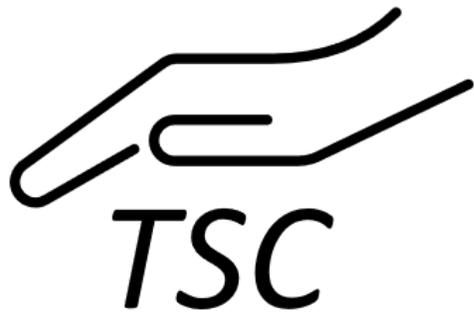


Ihre Ansprechpartner:

Studienleitung
Prof. Dr. Steffen Syrbe

Studienkoordination
Dr. Jan Henje Driedger
Dr. Afshin Saffari





PROTECT