



Universität
Basel

Departement
Klinische Forschung



Universitätsspital
Basel



DKF Forum

DAS MAGAZIN DES DEPARTEMENTS KLINISCHE FORSCHUNG BASEL

AKTUELLES

Forschen in Zeiten
von COVID-19

12

IM ZENTRUM

Die BaseTIL-Studie:
Jedes Zellprodukt ein Unikat

18

INNOVATIONSARBEIT

Die Weiterverwendung von
Forschungsdaten ermöglichen

24

Impressum

Berichte: Daniel Hammes, Marilena Mattarelli, Christiane Pauli-Magnus, Barbara Peters, Constantin Sluka

Redaktion: Annett Fröhlich, Marilena Mattarelli, Christiane Pauli-Magnus, Barbara Peters

Layout: Annett Fröhlich

Fotos: Annett Fröhlich, Raisa Durandi, Nils Fisch, Andreas Zimmermann, Foto & Print Center USB

Druck: Kössinger AG

Ausgabe: Nr.15 | Juni 2020

Auflage: 1500

Anschrift: Universität Basel
Departement Klinische Forschung
c/o Universitätsspital Basel
Schanzenstrasse 55
CH-4031 Basel
dkf.unibas.ch

Titelbild: Claudia Becherer, Heinz Läubli und Alexandra Schulz

Inhaltsverzeichnis

Editorial | 05

Forschung im Fokus | 06

Defizite der Emotionsverarbeitung im Jugendalter 06

In vivo Mechanosensitivität von Gelenkknorpel 08

Blutverdünnung bei chronischem
Subduralhämatom 10

Aktuelles | 12

Forschen in Zeiten von COVID-19

Im Zentrum | 18

Die BaseTIL-Studie: Jedes Zellprodukt ein Unikat

Innovationsarbeit | 24

Die Weiterverwendung von Forschungsdaten
ermöglichen

Nachwuchsförderung | 28

Ein Doktoratsprogramm mit hoher Beliebtheit

Highlights aus der Forschung | 30

Auszeichnungen | 35

Willkommen im DKF | 38

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Wir haben im Redaktionsteam diskutiert, ob wir angesichts der aktuellen Krise am Plan für eine DKForum-Sommerausgabe festhalten wollen und wenn ja, ob wir sie inhaltlich gänzlich der COVID-19 Forschung widmen sollen. Oder ob es nicht auch gerade jetzt wichtig ist zu zeigen, dass es neben COVID-19 noch eine Vielzahl anderer wichtiger Forschungsthemen gibt, die trotz der stark erschwerten Bedingungen wo immer möglich weiterverfolgt wurden.

Schliesslich haben wir uns für einen Mittelweg entschieden: Einerseits werden wir der COVID-Forschung und den vielen anderen forschungsbezogenen Initiativen und Aktivitäten im Kontext der aktuellen Krise Raum geben. Wir rekapitulieren, wieviel grossartige Arbeit hier von allen Seiten geleistet wurde. Andererseits möchten wir auch in dieser Ausgabe COVID-19-unabhängige Forschungsprojekte aus unterschiedlichen Forschungsschwerpunkten und medizinischen Disziplinen vorstellen, die in den letzten Wochen und Monaten vorangetrieben wurden. Im Zentrum steht dabei die Arbeit der Forschungsgruppe von Heinz Läubli, der als neuer Inhaber der Stiftungsprofessur für zelluläre Immuntherapie derzeit eine Phase II Studie zum Einsatz personalisierter Immuntherapien zur Behandlung des malignen Melanoms umsetzt.

Und schliesslich möchten wir mit der DKF-internen Umsetzung der Open Research Data-Strategie des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) ein Thema aufgreifen, das noch vor nicht allzu langer Zeit für Kopfzer-

brechen bei vielen Forschungsgruppen gesorgt hat. Als Fortsetzung der in einer ersten Phase eingeführten standardisierten Data Management Pläne, ist nun in einer zweiten Phase die Einrichtung von Data Access Committees vorgesehen. Diese

sollen einerseits den vom SNF geforderten Zugang zu Forschungsdaten ermöglichen, gleichzeitig aber eine Kontrolle über die Rahmenbedingungen der Datenfreigabe erlauben. Wie wichtig pragmatische Lösungen für dieses Thema sind, zeigt wiederum die aktuelle Krise, die den Ruf nach einer konsequenten Umsetzung von Open Access noch lauter hat werden lassen.

Wir wünschen Ihnen wie immer viel Spass beim Blättern und Lesen.



Ch. Pauli-Magnus *M. Christ-Crain*

Christiane Pauli-Magnus

Mirjam Christ-Crain

Defizite der Emotionsverarbeitung im Jugendalter

Studie zur Spezifität neuronaler Korrelate für Defizite der Emotionsverarbeitung bei Störungen des Sozialverhaltens und Autismus



Prof. Christina Stadler

Leitende Psychologin
Klinik für Kinder und Jugendliche
der Universitären Psychiatrischen
Kliniken Basel (UPKKJ)
christina.stadler@upk.ch

Hintergrund

Die adäquate Verarbeitung von Emotionen wird als ein zentraler Mechanismus für ein intaktes Sozialverhalten und die Entwicklung von Empathie diskutiert. Bei Kindern und Jugendlichen mit Störungen des Sozialverhaltens, die durch ein ausgeprägtes oppositionelles und dissozial-aggressives Verhalten gekennzeichnet sind, wurden Defizite in der Emotionserkennung nachgewiesen. So auch in einer europaweiten, multizentrischen Studie (femnat-cd.eu) mit über 1800 jugendlichen Probandinnen und Probanden, unter anderem aus der Schweiz (Kohls et al. 2019). Die Arbeitsgruppe um Prof. Christina Stadler konnte unter anderem mit Daten dieses Projekts nachweisen, dass sich bei Patientinnen und Patienten mit Störungen des Sozialverhaltens die Hirnaktivität bei der Verarbeitung emotionaler Reize signifikant von jener der Personen in der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet (Raschle et al.

2019). Inwieweit die bei Störungen des Sozialverhaltens gefundenen Auffälligkeiten diagnosespezifisch sind, wurde bisher nicht erforscht.

Forschungsfrage

Die Forschungsgruppe untersucht im aktuellen Projekt die neuronalen Grundlagen der Emotionserkennung und -verarbeitung bei Jugendlichen mit Störungen des Sozialverhaltens und bei Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen. Dies im Vergleich zu einer sich typisch entwickelnden Kontrollgruppe. Bei Autismus-Spektrum-Störungen sind ebenfalls Schwierigkeiten in der Emotionsverarbeitung als auch Defizite in der Empathie zu beobachten.

Studienmethodik

In einer funktionellen Bildgebungsstudie wird ein gut validiertes Paradigma eingesetzt, bei dem Jugendl-

chen emotionale Gesichtsausdrücke gezeigt werden. Dabei wird untersucht, inwieweit neuronale Aktivierungsmuster durch das Blickverhalten beim Verarbeiten emotionaler Reize beeinflusst werden. Vielversprechend ist hierbei der Einsatz einer bereits in einer Vorstudie überprüften Methode mit der während der Bildgebungsuntersuchung die Aufmerksamkeit auf die emotionalen Stimuli erfasst wird. So lassen vorgängige Studienergebnisse vermuten (Sebastian et al. 2014), dass Probleme bei der Emotionsverarbeitung bei Störungen des Sozialverhaltens möglicherweise auch darauf zurückzuführen sind, dass die Patientinnen und Patienten Emotionen im Gesicht anderer nicht auf die gleiche Weise fokussieren, wie dies Jugendliche mit Normalentwicklung tun. Es ist zu erwarten, dass beide Patientengruppen eine reduzierte Aktivierung in den Gehirnregionen aufweisen, die bei der Verarbeitung von Emotionen involviert sind. Es könnten jedoch je nach Patientengruppe spezifische Auffälligkeiten in den Aktivierungsmustern auftreten, insbesondere in Bezug auf vorliegende Unterschiede in der af-

fektiven oder kognitiven Empathie sowie in Abhängigkeit der Fixationsdauer der dargebotenen Stimuli.

Bedeutung der Studie

Die wissenschaftliche Bedeutung des Projekts liegt im transdiagnostischen Ansatz der Studie, der Aussagen über die Spezifität neuronaler Marker erlaubt. Störungen des Sozialverhaltens wie auch Autismus-Spektrums-Störungen haben bedeutend negative Auswirkungen auf die Gesellschaft, aber auch auf die betroffenen Familien und die Jugendlichen selbst. Es ist von grosser Relevanz, spezifische verhaltensbezogene und neuronale Marker dieser kinderpsychiatrischen Störungen zu identifizieren, um die Entwicklung effektiver Interventionen voranzutreiben.

Die Studie wird vom Schweizerischen Nationalfonds mit einer Projektförderung unterstützt. Jugendliche, die sich beteiligen, erhalten die Möglichkeit an einem Training zur Emotionserkennung und Verbesserung der Empathie teilzunehmen. So kann die Arbeitsgruppe zusätzlich erste Daten zu der Fragestellung sammeln, welche Patientinnen und Patienten von einer solchen Intervention profitieren und inwieweit neuronale Aktivierungsmuster einen bedeutsamen Prädiktor für den Erfolg der Intervention darstellen.

Mitwirkende

Ana Cubillo, PhD
Prof. Nora Raschle (UZH)
Antonia Tkalec (UPK)

DKF Services

Beratung, Regulatorik, Statistik

SPEZIALISIERUNG

Kinder und Jugendpsychiatrie & Biologische und Klinische Psychologie

FORSCHUNGSGBIET

Neurobiologische Korrelate der Emotionsverarbeitung bei Störungen des Sozialverhaltens, Autismus, ADHS, Angststörungen

Interventionsforschung: Entwicklung und Überprüfung von Interventionsverfahren zur Förderung der Emotionsverarbeitung und -regulation

KLINISCHE TÄTIGKEIT

seit 2010
Klinische Professorin für Entwicklungspsychopathologie, Fakultät für Medizin, Department Kinder- und Jugendpsychiatrie

Leitende Psychologin an der Klinik für Kinder und Jugendliche der Universitären Psychiatrischen Kliniken Basel (UPKKJ)

Leitung der Diagnostisch-Therapeutischen Tagesklinik, Leitung der Forschungsabteilung der UPKKJ

2000-2010
Postdoc und Leitende Psychologin an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Goethe Universität Frankfurt (D)

1989-1999
PhD Studentin und Postdoc am Institut für Biologische und Klinische Psychologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (D)

Kohls G, et al. Investigating Sex Differences in Emotion Recognition, Learning, and Regulation Among Youths With Conduct Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Feb;59(2):263-273.

Raschle N, et al. Atypical Dorsolateral Prefrontal Activity in Female Adolescents With Conduct Disorder During Effortful Emotion Regulation. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019 Nov;4(11):984-994.

Sebastian CL et al. Neural responses to fearful eyes in children with conduct problems and varying levels of callous-unemotional traits. *Psychol Med*. 2014 Jan;44(1):99-109.

In vivo Mechanosensitivität von Gelenkknorpel

Wirkung der Osteoarthrose-Risikofaktoren auf die mechanische Belastung und die belastungsinduzierten Knorpelbiomarkerkinetik



Prof. Annegret Mündermann

Leiterin Forschung
Funktionelle Biomechanik
Klinik für Orthopädie und
Traumatologie
Universitätsspital Basel
annegret.muendermann@unibas.ch

Hintergrund

Osteoarthrose ist die häufigste degenerative Gelenkerkrankung, an welcher nach Schätzungen der WHO mehr als 10 Prozent der über Sechzigjährigen leiden. Bei dieser Krankheit wird der Knorpel fortschreitend abgebaut, sodass die Betroffenen oft in ihrer Mobilität eingeschränkt, sport- bzw. arbeitsunfähig sind und über eine verminderte Lebensqualität berichten. Bis heute fehlen zuverlässige Behandlungsmöglichkeiten, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen, sodass zu grosse Beschwerden oft zu einem operativen Gelenkersatz mittels Prothesen führen. Ursprünglich wurde Osteoarthrose als reine Abnützungsercheinung, ein sogenanntes «wear and tear» von Gelenkknorpel verstanden. Mittlerweile wird angenommen, dass die Fähigkeit der Knorpelzelle, auf mechanische Belastung zu reagieren, eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung gesunden Gewebes und bei

der Entstehung und Progression der Osteoarthrose spielt. So wirken sich verschiedene Arten der Bewegung und der Belastung auf den Knorpelstoffwechsel aus. Dieser kann mithilfe von Surrogaten, wie beispielsweise Auf- und Abbauprodukten der extrazellulären Matrix sowie Zytokinen oder Enzymen, bestimmt werden. Solche mechanosensitive Biomarker sind bei einer Progression von Osteoarthrose, aber auch nach einer Verletzung oder nach körperlicher Aktivität, in veränderter Konzentration in Urin, Synovialflüssigkeit sowie Blutserum nachweisbar. Jedoch sind die Faktoren, die belastungsinduzierte Veränderungen im Stoffwechsel beeinflussen, sowie deren Relevanz bei der Entstehung von Osteoarthrose bis heute unbekannt.

Forschungsfrage

Das Projekt «MechSens» untersucht den Zusammenhang zwischen der Höhe der biomechanischen

Belastung beim Gehen und der belastungsinduzierten Knorpelbiomarkerkinetik im Serum. Dabei wird der Einfluss von Osteoarthrose-Risikofaktoren wie Alter, vorherige Verletzung des vorderen Kreuzbands oder Entzündungsstatus auf diese Wirkungsbeziehung analysiert.

Studienmethodik

MechSens ist eine monozentrische, blockrandomisierte Cross-Over-Studie mit 2-Jahres-Follow-up, in welcher die belastungsinduzierte Biomarkerreaktion in vier verschiedenen Gruppen untersucht wird. Eingeschlossen werden Personen von 20-30 sowie 40-60 Jahren jeweils ohne Vorerkrankungen oder mit einer vergangenen unilateralen, möglichst isolierten Ruptur des vorderen Kreuzbands. Mithilfe segmentierter Magnetresonanztomographien werden bei den Studienteilnehmenden Knorpelstatus und -qualität quantifiziert. Zudem bestimmt eine instrumentierte Bewegungsanalyse die detaillierte Kniegelenksmechanik (3D Kinematik und Kinetik). Weiter nimmt jede Probandin und jeder Proband an drei verschiedenen Tagen an einem Gehstresstest teil, indem sie zur selben Tageszeit 30 Minuten lang auf einem Laufband gehen. Hierbei wird das Körpergewicht jeweils experimentell um 20 Prozent reduziert

oder erhöht. Vor und nach diesen Belastungstests wird den ruhenden Probandinnen und Probanden in regelmäßigen Abständen venöses Blut abgenommen, um belastungsinduzierte Veränderungen der mechanosensitiven Blutmarkerkonzentrationen zu bestimmen.

Bedeutung der Studie

Die MechSens Studie wird vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt. Die Erkenntnis über die Wirkung der Osteoarthrose-Risikofaktoren auf den hier untersuchten Zusammenhang – Höhe der biomechanischen Belastung und der belastungsinduzierten Knorpelbiomarkerkinetik – kann zu einem besseren Verständnis des Pathomechanismus der Osteoarthrose beitragen. Die Ergebnisse können nicht nur für die Früherkennung der Gelenkerkrankung von Bedeutung sein, sondern auch als Grundlage für weitere klinische Studien dienen, die die Wirksamkeit von mechanischen, pharmazeutischen oder operativen Interventionen prüfen.

Mitwirkende

Dr. Corina Nüesch
Simon Herger, MSc
PD Dr. Christian Egloff
Orthopädie & Traumatologie/USB

DKF Services

Beratung, Regulatorik

SPEZIALISIERUNG

Bewegungsanalyse, In vivo Mechanosensitivität von Synovialknorpel, körperliche Aktivität, Funktionelle Biomechanik bzgl. Mechanismen, Prävention und Behandlung von Erkrankungen und Verletzungen des Bewegungsapparates insbesondere Osteoarthrose

FORSCHUNGSGEBIET

Funktionelle Biomechanik

BISHERIGE WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEIT

Seit 2015
Forschungsgruppenleiterin, Department of Biomedical Engineering und Department Klinische Forschung, Universität Basel

Seit 2012
Leiterin Forschung Funktionelle Biomechanik Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Universitätsspital Basel

2010-2016
Privatdozentin, Fachgruppe Sportwissenschaft Universität Konstanz (D)

2009-2014
Adjunct Senior Research Fellow, School of Physiotherapy, University of Otago (NZ)

2008-2009
Senior Research Fellow, School of Physiotherapy, University of Otago (NZ)

2005-2008
Research Associate, Department of Mechanical Engineering, Stanford University (USA)

2003-2005
Postdoctoral Fellow (Prof. Thomas P. Andriacchi) Department of Mechanical Engineering, Stanford University (USA)

Blutverdünnung bei chronischem Subduralhämatom

Die SECA Studie: Weitergabe von Aspirin Cardio® trotz operativer Versorgung eines chronischen Subduralhämatoms



PD Dr. Jehuda Soleman

Leitender Arzt Neurochirurgie und Pädiatrische Neurochirurgie
Universitätssspital Basel
Universitäts-Kinderspital beider Basel
jehuda.soleman@usb.ch
jehuda.soleman@ukbb.ch

Hintergrund

Beim chronischen Subduralhämatom akkumuliert sich über eine längere Zeit Blut zwischen der äussersten Hirnhaut und der Gehirnoberfläche, meist infolge eines Traumas. Mit der Zeit entsteht ein erhöhter intrakranieller Druck, der zu neurologischen Symptomen führt. Die Therapie der Wahl ist die operative Bohrlochtrepanation und das Ausspülen der Blutung. Die Prävalenz eines chronischen Subduralhämatoms ist bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre und älter sehr hoch und wird epidemiologischen Studien zufolge in der Zukunft noch weiter ansteigen. Diese Patientengruppe leidet zudem oft an Herz-Kreislaufkrankungen und wird wegen ihres erhöhten kardiovaskulären Risikos mit blutverdünnenden Medikamenten wie Aspirin Cardio®, einem niedrig dosierten Aspirin (ASS), behandelt. 41 Prozent der Patientinnen und Patienten, die ein chronisches Subduralhämatom erleiden, nehmen

blutverdünnende Medikamente ein. Neurochirurgen sind folglich sehr häufig mit einem Dilemma konfrontiert: Sollen Patientinnen und Patienten, die ASS einnehmen, während der operativen Versorgung eines chronischen Subduralhämatoms das Medikament weiterhin erhalten oder sistieren? Die weitere Einnahme von ASS kann eine intra- und postoperative Blutung und/oder eine Rückfallrate des Hämatoms zur Folge haben. Wird ASS hingegen pausiert, besteht ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Komplikationen. Studien, die den Effekt von ASS auf die Komplikationen einer Operation untersuchen, schliessen neurochirurgische Eingriffe nicht mit ein, da das Risiko für eine Nachblutung als zu hoch eingeschätzt wird. Retrospektive klinische Studien, welche die Gabe von ASS während der operativen Versorgung eines chronischen Subduralhämatoms untersuchen, konnten bis anhin keine klaren Rückschlüsse auf das ideale Management der betroffenen Patientinnen und Patienten ziehen.

Forschungsfrage

Das klinische Forschungsprojekt «Surgical Evacuation of CSDH and Aspirin (SECA)» untersucht, ob die kontinuierliche Verabreichung von ASS bei der operativen Versorgung eines chronischen Subduralhämatoms zu einer erhöhten Rückfall- oder Nachblutungsrate führt. Zusätzlich wird untersucht, ob das Sistieren von ASS während der operativen Phase das Risiko thromboembolischer Komplikationen erhöht.

Studienmethodik

SECA ist eine schweizweite, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, die vom Schweizerischen Nationalfonds, von der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung und der propatient Forschungsstiftung unterstützt wird. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit chronischem Subduralhämatom, die eine operative Versorgung benötigen und mit ASS behandelt werden. Bei der einen Hälfte der Studienteilnehmenden wird ASS nicht sistiert. Bei der anderen Hälfte wird das Medikament sistiert und für insgesamt 12 Tage nach der Operation ein Placebo verabreicht. Die primäre Fragestellung der Studie ist, ob Patientinnen und Patienten mit kontinuierlicher ASS-Behandlung höhere Rückfall-

raten ihres chronischen Subduralhämatoms aufweisen. Zusätzlich werden die Rate von thromboembolischen Ereignissen, Hirnblutungen, das klinische Outcome und die Sterblichkeitsrate innerhalb von 6 Monaten untersucht.

Bedeutung der Studie

SECA ist die erste randomisierte Studie, welche die Wirkung einer kontinuierlichen Einnahme von ASS bei einem neurochirurgischen Eingriff untersucht. Ob die aktuelle Praxis berechtigt ist, im Rahmen einer operativen Versorgung eines chronischen Subduralhämatoms ASS für mindestens 10-14 Tagen zu pausieren, werden die Resultate der SECA Studie beantworten können. Falls sich herausstellt, dass die kontinuierliche Einnahme von ASS nicht zu einer grösseren Rate von Nachblutungen führt, könnten Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, während und nach der Operation, besser vor thromboembolischen Komplikationen geschützt werden.

Mitwirkende

Dr. Maria Kamenova
Prof. Luigi Mariani
Prof. Christian Müller (USB), et al.

DKF Services

Beratung, Monitoring,
Data Management, Statistik

SPEZIALISIERUNG

Neurochirurgie und Pädiatrische Neurochirurgie

FORSCHUNGSGEBIET

Allgemeine Neurochirurgie: Neurochirurgische Eingriffe unter blutverdünnenden Medikamenten, chronisches Subduralhämatom, Neuroendoskopie, VP Shunt bei Erwachsenen
Pädiatrische Neurochirurgie: Kraniosynostosen (Computer-assisted-modelling), Vagus-Nerv-Stimulator (VNS) bei Kindern mit Epilepsie, Kinderhirntumoren, Intrakranielle Zysten bei Kinder, Behandlung der Chiari I Malformation, Behandlung der Syringomyelie, VP Shunt bei Kinder

BISHERIGE KLINISCHE TÄTIGKEIT

Seit 2019 – Leitender Arzt Neurochirurgie und Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsspital Basel

Seit 2017 – Konsiliarus Pädiatrische Neurochirurgie Tel Aviv Medical Center (ISR)

2015-2016 u. 2017-2019 – Oberarzt Neurochirurgie Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsspital Basel

2014-2015 – Assistenzarzt Neurochirurgie Universitätsspital Basel

2010-2013 – Assistenzarzt Neurochirurgie Kantonsspital Aarau

2009-2010 – Assistenzarzt Chirurgie Kantonsspital Bruderholz

BISHERIGE WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEIT

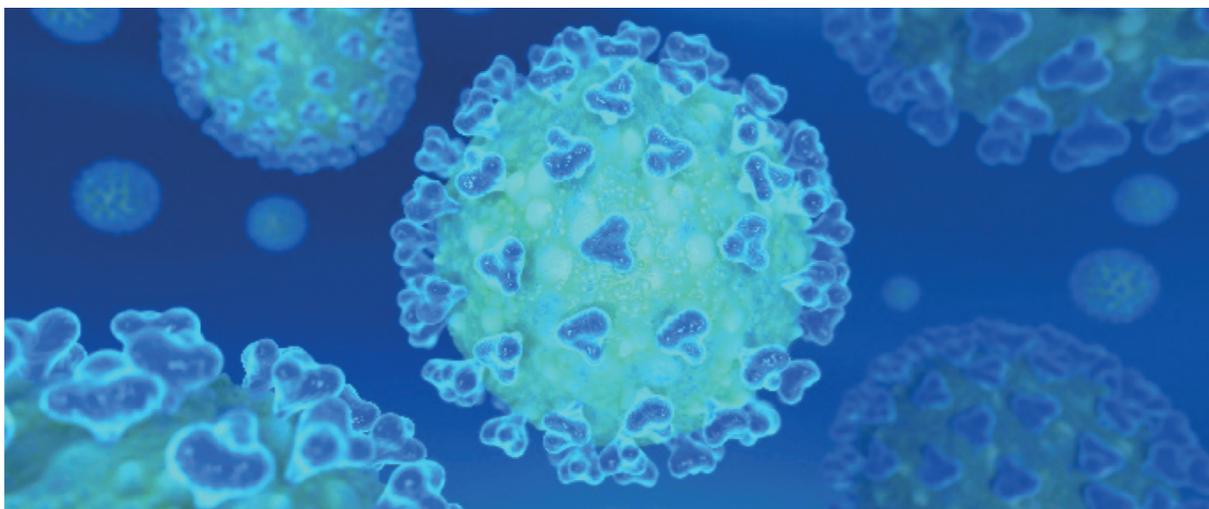
Seit 2020 – Leiter der klinischen Forschung Neurochirurgie, Universitätsspital Basel (Neurosurgical Clinical Research Unit Basel)

Seit 2019 – DKF-Forschungsgruppenleiter Universitätsspital Basel

2017-2018 – Klinische Forschungs-Fellowship Pädiatrische Neurochirurgie, Tel Aviv Medical Center (ISR)

Forschen in Zeiten von COVID-19

Rasches Handeln und klare Entscheide nach dem Lockdown ermöglichten die Aufrechterhaltung des klinischen Forschungsbetriebs am DKF in sinnvollem Umfang



Es ging schnell: Am 20. März 2020 hiess es von Seiten des Rektorats, dass die Forschung an der Universität Basel auf «Notbetrieb» umgestellt werden müsse, um so den nötigen Beitrag zur Eindämmung der Infektionswelle und zum Schutz der Bevölkerung leisten zu können. Die Departemente waren aufgefordert sofortige Konzepte auszuarbeiten, um die Bedingungen für Forschungs-

aktivitäten im Detail zu regeln. Doch was bedeutet «Notbetrieb» in der klinischen Forschung? Welche Auswirkungen haben Studienstopps auf schwerkranke Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer Studie ein neues Medikament oder eine neue Therapie erhalten? Welchem Ansteckungsrisiko werden sie bei Visiten am Spital ausgesetzt? Wird man das Studienpersonal für die

Bewältigung des Ansturms von Corona-Infizierten brauchen?

Diese und zahlreiche weitere Überlegungen musste sich die DKF-Leitung, im Austausch mit den Verantwortlichen der USB COVID-19 Taskforce machen. Die Sicherheit der Studienteilnehmenden, aber auch deren Erwartungen und das in die Forschung gesteckte Vertrauen

«In der nationalen und lokalen COVID-19 Taskforce setzen wir uns intensiv mit der Frage auseinander, wie trotz Lockerungen der Schutzmassnahmen weitere Übertragungen von SARS-CoV-2 vermieden werden können. Dabei gilt es Patienten und Mitarbeitende bestmöglich zu schützen» Sarah Tschudin Sutter

standen dabei im Vordergrund. Ebenso natürlich die Prämisse, dass die Spitalinfrastruktur prioritär zur Bewältigung der Gesundheitskrise genutzt werden muss.

Forschungsaktivität auf verantwortungsvollem Niveau

Am 25. März trat eine für alle klinischen Forschungsgruppen am Universitätsspital Basel (USB) verbindliche Regelung in Kraft, die es erlaubte, einen Grossteil der aktiven Studien weiterlaufen zu lassen. Diese Studien mussten fortan gemeldet und deren mögliche Weiterführung geprüft werden. Mittels online-Formular und einem raschen Genehmigungsprozess innerhalb des DKF und der USB COVID-19 Taskforce konnten der zusätzliche Aufwand für Forschende und Zeitverzögerungen aber gering gehalten werden.

Insgesamt wurden auf diesem Weg über 100 Studien genehmigt, die derzeit erfolgreich weiterlaufen. Diese hohe Anzahl unterstreicht die

enorme Motivation der Forschenden am USB und die Wichtigkeit des Spitals als Forschungsinstitution. Sie zeigt aber auch eindrücklich, dass das USB seinen Forschungsverpflichtungen auch dann nachkommen kann, wenn es gleichzeitig mit einer unvergleichlichen Infektionswelle konfrontiert ist.

Forschung an COVID-19

Zahlreiche Forschungsgruppen am USB und der Universität Basel haben sich im selben Zeitraum dazu entschlossen, sich in interdisziplinären Forschungsprojekten zur Prävention, dem Verlauf oder der Behandlung von SARS-CoV-2 Infektionen und COVID-19 Erkrankungen zu engagieren. 29 verschiedene Projekte wurden innerhalb weniger Wochen gemeldet.

«Ein koordiniertes interdisziplinäres Vorgehen potenziert den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn.»
Raphael Twerenbold



© Nils Fisch



«Die epidemiologische Forschung konzentriert sich auf das schweizerische Überwachungssystem Sentinella, in dem alle hospitalisierten COVID-19 Patienten mit Grunderkrankungen und Therapien erfasst werden. Bis jetzt wurden auf der Notfallstation und im Screeningcenter «Predigerkirche» Daten von über 7000 Personen eingegeben.» **Andreas F. Widmer**



Auf Anregung der zuständigen Ethikkommissionen und in Absprache mit der USB COVID-19 Taskforce wurde ein wissenschaftliches Koordinationsgremium, geleitet von Dr. Raphael Twerenbold, Oberarzt Kardiologie, zusammengestellt. Dieses Gremium soll helfen, für die einzelnen COVID-19 Forschungsprojekte Synergien zu identifizieren und zu nutzen, um Doppelspurigkeiten zum Schutze der Patientinnen und Patienten zu vermeiden. Konkret soll beispielsweise verhindert werden, dass COVID-19 Patientinnen und Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus unkoordiniert von mehreren Forschungsgruppen separat kontaktiert werden.

Die vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) beauftragte Datenerfassung zu allen in Basel durchgeführten SARS-CoV-2-Tests wird von Prof. Andreas F. Widmer, Leiter Spitalhygiene am USB und Forschungsgruppenleiter am DKF, geleitet. Mitarbeiterinnen des Teams Monitoring am DKF assistieren bei diesem Reporting. Neben den primären Testresultaten werden auch detaillierte Aufzeichnungen zum Verlauf der COVID-19

Erkrankungen bei allen ambulanten und stationären Patientinnen und Patienten geführt. Als Präsident von Swissnoso, dem nationalen Zentrum für Infektionsprävention, leitet Andreas F. Widmer zudem die Entwicklung der Richtlinien für die Akutspitäler zur Prävention von nosokomialer Übertragung auf Patienten und Personal.

Unter den zahlreichen COVID-19 Projekten verfolgt eine Studie unter der Leitung der beiden DKF-Forschungsgruppenleiter Prof. Manuel Battegay, Chefarzt Infektiologie & Spitalhygiene und Mitglied der Nationalen COVID-19 Taskforce, sowie Prof. Andreas Buser, Chefarzt Blutspendezentrum, einen der hoffnungsvollsten Therapieansätze. COVID-19 Patienten werden dabei mit Transfusionen rekonvaleszenten Blutplasmas von Genesenen behandelt. Die Studie zeigt mit der erfolgreichen Zusammenarbeit verschiedener Teams, konkret Prof. Maja Weisser und Prof. Nina Khanna von der Infektiologie sowie PD Dr. Andreas Holbro und PD Dr. Laura Infanti vom Blutspendezentrum, wie wichtig das interdisziplinäre



▲ Andreas Buser, Chefarzt Blutspendezentrum beider Basel, und sein Team sind für die Herstellung der Plasmatransfusionen aus dem Blut von COVID-19 Geheilten verantwortlich.

«Die letzten Wochen haben gezeigt, wie wichtig das Miteinander verschiedener Teams für die rasche und erfolgreiche Umsetzung von Forschungsprojekten ist.» **Manuel Battegay**

Miteinander in der Forschung ist. Das DKF unterstützt diese Studie im Bereich der regulatorischen Fragestellungen, verwaltet die Datenbank und leitet das Data Safety Monitoring Board.

Die Beratungs- und Serviceangebote des DKF konnten trotz verordnetem Homeoffice aufrechterhalten werden. Forschende zeigten sich spontan bereit, den Austausch mit

den DKF-Experten auch über Videokonferenzen und Telefon in Anspruch zu nehmen. Die Arbeiten an den laufenden und neuen Projektpartnerschaften konnten so weitergeführt werden. Das Ambulante Studienzentrum konnte nach einer initialen vierwöchigen Schliessung am 27. April unter Einhaltung gewisser Schutzbestimmungen wieder geöffnet werden. Es finden dort seither wieder regelmässig Studienvisiten statt.

Informationen für Forschende

Alle aktuellen Informationen rund um die Durchführung von klinischen Studien während der COVID-19 Pandemie können auf der DKF-Webseite nachgelesen werden.

Unter dkf.unibas.ch/de/covid-19 findet man

- Aktuelle Richtlinien zur Durch- und Weiterführung von Studien
- Fragen & Antworten zur Studiendurchführung
- Meldeformular für Studien, die weiterlaufen sollen
- Meldeformular für COVID-19 Forschungsprojekte
- Nationale & internationale Guidelines
- COVID-eticende.org

Unterstützungsangebote des DKF

- Studienhotline Telefon +41 61 328 66 11
- Studienberatung und Statistiksprechstunde: Terminabsprache über das DKF-Kontaktformular
- ASZ ist wieder offen. Terminabsprache über die Studienhotline

«Die COVID-19 Krise hat eindrucksvoll gezeigt, was die Forschung mit Solidarität, internationaler Zusammenarbeit und Transparenz leisten kann. COVID-evidence soll diese Erfolgsgeschichte begleiten, sodass wir lernen, wie wir klinische Forschung insgesamt nachhaltig verbessern können.» **Lars Hemkens**



▲ Ramon Saccilotto, Leiter Team Applikationsentwicklung am DKF, ist für die Datenbank und die Webseite von COVID-evidence.org verantwortlich.

Faktenlage im Kampf gegen COVID-19

Die dramatisch anwachsenden Fallzahlen von COVID-19 haben rund um den Globus zu einer Explosion der klinischen Forschungstätigkeiten und einer Menge an wissenschaftlichen Publikationen geführt, die in kurzer Zeit unüberschaubar wurde. Zudem haben sich wenig reflektierte Meldungen zu Erfolgen und Misserfolgen von Therapieversuchen gehäuft. Nur wenig zeitversetzt gab es regelmässig neue Aufrufe zur Erweiterung und dann wieder Bündelung der Forschungsanstrengungen. Alleine am USB sind in kürzester Zeit zahlreiche Projektideen entstanden, wie zuvor berichtet.

Um die Menge an Informationen überhaupt sichten und vor allem auf ihre Qualität hin beurteilen zu können, hat PD Dr. Lars Hemkens MPH, Klinischer Epidemiologe und Senior Scientist am DKF, zusammen mit internen und internationalen Partnern COVID-evidence ins Leben gerufen. In enger Kollaboration mit dem Meta-Research Innovation Center at Stanford ist eine gemeinnützige Datenbank entstanden, in der die weltweit verfügbare Evidenz zu Nutzen und

Risiko von Massnahmen gegen COVID-19 gesammelt und aufbereitet wird. COVID-evidence ist Partner des WHO «Evidence Collaborative for COVID-19 network» und soll Ärztinnen und Ärzten, Forschenden und Leitlinien-Entwicklern sorgfältig recherchierte Entscheidungsgrundlagen zur Verfügung stellen, die evidenzbasierte Medizin und evidenzbasierte Forschung brauchen.

COVID-evidence berücksichtigt geplante, laufende und abgeschlossene Studien. Neben wissenschaftlichen Publikationen in Fachzeitschriften und auf Preprint-Servern fließen auch Studienprotokolle und Daten aus Studienregistern sowie alle bei swissethics genehmigten COVID-19 Studien in die Datenbank ein. Diese besteht derzeit aus etwa 1000 Studien und täglich werden es mehr. Die Datenlage und die daraus resultierenden Informationen werden mit einer Kombination von automatischen Suchstrategien und einer von Experten durchgeführten manuellen Extraktion laufend aktualisiert. Die Koordination der mehr als 30 internationalen Experten und Partner übernimmt Perrine Janiaud, PhD. Sie ist Post-doc am Meta-Research Innovation Center at Stanford Uni-



«The current extraordinary context offers a unique opportunity to, not only understand how we do research in a pandemic, but to also learn what is possible in how we do research in general.»

Perrine Janiaud

versity (METRICS) und wird in den nächsten Monaten nach Basel in die Forschungsgruppe von Lars Hemkens wechseln. Sie arbeitet mit dem Datenmanagement-Team an der Optimierung und Implementierung des Datenflusses für COVID-evidence und koordiniert die enge Zusammenarbeit und den Austausch mit den internationalen Experten und Projektpartnern.

COVID-evidence liefert wichtige Erkenntnisse über den Forschungsprozess zu COVID-19 und wird dazu beitragen, dass auch anderen Bereiche der klinischen Forschung langfristig von den einzigartigen Erfahrungen dieser Ausnahmesituation profitieren können.

COVID-evidence

Find worldwide evidence on interventions for COVID-19 on www.covid-evidence.org

COVID-evidence.org

Berücksichtigt alle Berichte, Registereinträge und Manuskripte von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und nicht-randomisierten Studien mit und ohne Kontrollgruppen, in denen Interventionen zur Behandlung oder Prävention von SARS-CoV-2-Infektionen getestet werden. Zu den möglichen Interventionen zählen medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungen sowie diagnostische Verfahren und die Anwendung von Entscheidungsalgorithmen.

Datenquellen

- Publikationen: PubMed, LitCovid, WHO database on Coronavirus diseases
- Studienregister: ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, ChiCTR (Chinese Clinical Trial Registry)
- Preprints: diverse Pre-Print-Server wie bioRxiv und medRxiv
- Studien mit Genehmigung durch die Ethikkommissionen: vollständiger Datensatz von swissethics
- Zusätzliche «handsearch results»: Methodik siehe Open Science Framework DOI 10.17605/OSF.IO/GEHFX

Aktualisierungen

Erfolgen laufend und können auf Twitter unter @covid-evidence mitverfolgt werden.

Kernteam

PD Dr. Lars G. Hemkens, MPH, Projektleiter DKF, lars.hemkens@usb.ch
 Perrine Janiaud, PhD, Koordinatorin Stanford University
 Dr. Ramon Saccilotto, MAS, Technische Unterstützung DKF
 Constantin Sluka, PhD, Technische Unterstützung DKF
 Dr. Cathrine Axfors, PhD, Assistenz-Koordinatorin Uppsala University, Stanford University
 Dr. Andreas M. Schmitt, Assistenz-Koordinator Universitätsspital Basel

Die BaseTIL-Studie: Jedes Zellprodukt ein Unikat

Ein personalisierter Ansatz in der Immuntherapie gegen Hautkrebs eröffnet neue Perspektiven für Patienten und Forschende

Prof. Heinz Läubli, Leitender Arzt der medizinischen Onkologie am Universitätsspital Basel (USB) verfolgt mit seiner Forschungsgruppe einen innovativen Ansatz in der personalisierten Medizin: Autologe, Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) werden im Labor vermehrt und stimuliert, um nach Rückführung in den Körper des Patienten, dessen Melanome zu bekämpfen. Das Projekt mit dem Namen «BaseTIL» ist die erste Studie am USB mit einer zellulären Therapie für solide Tumore und verspricht den Melanompatientinnen und -patienten, welche die gängigen Therapieoptionen ausgeschöpft haben, neue Perspektiven.

Ein aussichtsreiches Projekt also, welches das interdisziplinäre Studienteam mit einer Reihe von Herausforderungen konfrontiert. Der Aufwand für Logistik, Produktion sowie Qualitätssicherung ist unvergleichlich. Denn im Gegensatz zu der Produktion von Medikamenten,

die einheitlich als Charge hergestellt werden, wird hier für jede Patientin und für jeden Patienten ein eigenes Zellprodukt entwickelt – ein Unikat, dessen Entwicklung und Einsatz das Departement Klinische Forschung in einzelnen Phasen begleiten konnte.

Eine Wende in der Melanomtherapie

Die Einführung und der Fortschritt der Immuntherapie hat beim schwarzen Hautkrebs in den letzten 10 bis 15 Jahren zu einer deutlichen Prognoseverbesserung geführt. So erwies sich der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die das Immunsystem medikamentös gegen das Melanom aktivieren, wirksam bei der Bekämpfung von metastasierten Melanomen. Daten, welche am National Institute of Health in Bethesda (USA) gesammelt wurden, zeigen wiederum, dass Immunzel-

len, die aus dem Tumor gewonnen werden, in der Zellkultur expandiert werden, bei 30-40 Prozent der Melanompatientinnen und -patienten eine Krebskontrolle bewirken. Hier setzt die BaseTIL-Studie von Heinz Läubli an, welche die Sicherheit und Durchführbarkeit eines Tumor-infiltrierenden Lymphozyten-Transfers untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit metastasierten Melanomen, bei denen mit einer vorgängigen Immuntherapie kein Behandlungserfolg erzielt werden konnte. Aufgrund einer immunsuppressiven Mikroumgebung sprechen die Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten nicht auf eine adoptive Zelltherapie an. Deshalb wird der TIL-Transfer mit der Zugabe des Immuncheckpoint-Inhibitors «Nivolumab» kombiniert.

«Wir können zeigen, dass wir die technischen Möglichkeiten haben, selbst zelluläre Therapien und Produkte herzustellen.» Heinz Läubli



«Diese Studie zeigt eindrücklich das enorme körpereigene Potenzial, welches in jedem Menschen schlummert.»

Reto Ritschard

Renate Huber-Wunderle, Jörg Willers und Claudia Becherer, Team Qualität & Regulatorik, DKF



«Das Zellprodukt soll schwer erkrankten Patienten helfen – dazu einen kleinen Beitrag leisten zu können, ist meine tägliche Motivation.»
Claudia Becherer

Das Zellprodukt als massgeschneidertes Heilmittel

Tumor-infiltrierende Lymphozyten gehören zu der Gruppe der weissen Blutkörperchen, deren Hauptaufgabe in der gezielten Abwehr von Fremdstoffen, aber auch mutierter körpereigener Zellen besteht, wie zum Beispiel Tumorzellen. Bei fortgeschrittener Krebserkrankung ist die Anti-Tumor-Reaktivität der TIL jedoch häufig gehemmt.

In der BaseTIL-Studie werden die ausser Gefecht gesetzten T-Lymphozyten wieder reaktiviert. Dabei wird für jede Patientin und jeden Patienten in gewissem Sinne ein individuelles Heilmittel geschaffen. Hierfür wird in einem ersten Schritt ein Stück des Tumors chirurgisch entfernt und unmittelbar danach in den GMP-Raum (Reinraum) des Departements Biomedizin am Universitätsspital Basel transportiert. Ein Pathologe identifiziert den Tumor und trennt diesen vom gesunden

Gewebe, um ihn anschliessend in eine Zellkulturschale mit Zellkulturmedium und einem bakteriziden Antibiotikum zu legen. Reto Ritschard gehört zum Kernteam von Heinz Läubli Forschungsgruppe und verantwortet die Produktion des Zellprodukts. Er beschreibt den weiteren Vorgang wie folgt:

«Wir isolieren die Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, die potenzielle Tumorantigene erkennen und Tumorzellen eliminieren können. Die TILs werden in mehreren Expansionsphasen mit Zytokinen und ko-stimulierenden Molekülen aktiviert und zum Wachstum angeregt. Zuerst in einem ganz kleinen Volumen und dann zum Schluss in einem 5-Liter-Bioreaktor, wo eine Gesamtzellzahl von bis zu 2×10^{11} Zellen erreicht wird.»

Wertvolle Unterstützung in der Regulatorik

Laut der Forschungsgruppe ist die Technologie zur Expansion dieser Zellen im Forschungslabor bereits gut etabliert. Die grösste Herausforderung sehen sie darin, alle regulatorischen Auflagen und gesetzlichen Bestimmungen zu erfüllen. Dazu gehört die Einreichung detaillierter Informationen bei den zuständigen Behörden. Eine sehr anspruchsvolle Aufgabe, die von den Forschenden oft neben der täglichen Routine in

der Klinik geleistet wird. Die Unterstützung durch das Regulatorik & Qualität Team des DKF hat diesen Prozess für das Studienteam erheblich erleichtert.

«Die Studien mit Zellprodukten sind immer eine besondere Herausforderung, da diese nicht den klassischen Herstellungsprozess durchlaufen wie andere Heilmittel.», so Claudia Becherer, Teamleiterin Regulatorik & Qualität am DKF. «Speziell an dieser Studie ist der Umstand, dass ein nicht zugelassenes Heilmittel, das TIL-Produkt, in Kombination mit Nivolumab verwendet wird, das in dieser Anwendung ebenfalls nicht zugelassen ist. Es muss also die kombinierte Neuanwendung zweier Substanzen auf Verträglichkeit hin geprüft werden. Dies erfordert die Prüfung und Einreichung zahlreicher Unterlagen.»

Ein entscheidendes Dokument bei Studien mit Heilmitteln ist das «Investigator Medicinal Product Dossier», kurz IMPD, das unter anderem Angaben zu Qualität und Herstellung des Prüfproduktes enthält. Jörg Willers, PhD, Leiter Clinical Study Competence Center am DKF, war dem Studienteam beim Verfassen des Dossiers behilflich. Heinz Läubli und sein Team schätzen den Einsatz und die Zusammenarbeit mit dem DKF-Team: «Die beteiligten Personen haben sich das Know-How angeeignet, so dass

sie gewissermassen zu Experten auf dem Gebiet der Regulatorik für zelluläre Therapien geworden sind.»

Die eigene Zelle als Wirkstoff

Hat die Zellexpansion die geplante Anzahl Zellen hervorgebracht, sind diese für die autologe Infusion bereit. Selbst für das Studienteam, berichtet Reto Ritschard, sei es nach wie vor faszinierend, wie eine Handvoll vom Tumor kontrollierte und inaktivierte Immunzellen in so kurzer Zeit zu Milliarden vermehrt und dazu aktiviert werden können, den Tumor des Patienten erfolgreich zu bekämpfen. «Dies zeigt eindrücklich das enorme körpereigene Potenzial, welches in jedem Menschen schlummert.»

Sieben Tage vor dem Transfer erhält die Patientin oder der Patient, der oder dem das Ausgangsmaterial 4-6 Wochen zuvor entnommen wurde, eine Vorbehandlung in Form einer Chemotherapie, die gezielt die Lymphozyten entfernt. Speziell an dieser Art der Chemotherapie ist, dass nicht die Tumorzellen, sondern die körpereigenen Immunzellen eliminiert werden, wodurch in gewissem Sinne Platz für die zu übertragenden aktivierten Lymphozyten aus dem Labor geschaffen wird.

Am Tag nach der letzten Chemotherapie erfolgt die intravenöse Infusion

DIE BASETIL-STUDIE

«A Phase I Study of Adoptive Tumor-infiltrating Lymphocyte Transfer in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced Melanoma»

Durchführung

Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) werden aus resezierten Melanom-Proben expandiert und demselben Patienten nach einer nicht-myeloablativen Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin transfertiert. Der TIL-Transfer wird mit einer Interleukin-2- und Nivolumab-Behandlung kombiniert.

Anzahl Patienten

9 Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem inoperablem oder metastatischem Melanom. Zudem haben sie mindestens eine gezielte Immuncheckpoint-Therapie und BRAF-Inhibition bei BRAF-Mutationsmelanom abgeschlossen.

Studiendauer

30 Monate, Start Q2/Q3 2020

Investigators

Prof. Heinz Läubli, Prof. Alfred Zippelius, Prof. Frank Stenner, Medizinische Onkologie und Labor Tumorimmunologie Universitätsspital Basel



«Ich finde es wichtig, dass neuartige Therapiekonzepte auch im akademischen Umfeld entwickelt und umgesetzt werden.»

Alexandra Schulz

Prof. Heinz Läubli (1978) ist Leitender Arzt der Medizinischen Onkologie und Mitglied des Tumorzentrums am Universitätsspital Basel. Per 1. April 2020 hat er die auf fünf Jahre befristete Assistenzprofessur für Zelluläre Immuntherapie an der Medizinischen Fakultät Basel angetreten. Als Forschungsgruppenleiter am Departement Biomedizin sowie am Departement Klinische Forschung der Universität Basel beschäftigt er sich schwerpunktmässig mit Translationaler Forschung zur Verbesserung von Immuntherapien bei Krebserkrankungen. Daraus resultiert auch die Erforschung zellulärer Therapien. Weiter beschäftigt er sich mit korrelativen Analysen von Patienten, die mit einer Immuntherapie behandelt wurden, sowie klinische Interventionsstudien wie die hier vorgestellte BaseTIL-Studie.

der expandierten Tumor-infiltrierenden Lymphozyten sowie eine erste Verabreichung des Zytokins Interleukin-2. Dieses unterstützt das Wachstum der Immunzellen beziehungsweise T-Lymphozyten und fördert deren Aktivität. Nach einer zweiwöchigen Therapie mit Interleukin-2 folgt die langfristige Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab.

Die gleichzeitige Verabreichung von Interleukin-2 ist ein wichtiger Bestandteil der TIL-Behandlung. Doch können sowohl das Zytokin als auch der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ernste Nebenwirkungen verursachen. Die unerwünschten Wirkungen können so schwerwiegend sein, dass eine intensivmedizinische Behandlung notwendig wird. Hier gilt es, die Behandlungsabläufe gut zu planen, um die Risiken bestmöglich abzufangen, erklärt Heinz Läubli.

Ein DSMB für die Sicherheit der Patienten

Um die grösstmögliche Sicherheit der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, wurde das DKF beauftragt, ein Data Safety Monitoring Board (DSMB) einzuberufen. Das DSMB ist eine Kontrollinstanz meist studienunabhängiger Ärzte aus dem entsprechenden Fachgebiet, die den Studienablauf, die Sicherheitsdaten sowie kritische Endpunkte der klinischen Studie in regelmässigen Abständen evaluiert. Alexandra Schulz, wissenschaftliche Mitarbeiterin Beratung & Projektmanagement am DKF, verantwortet dessen Organisation und verfasst gemeinsam mit Heinz Läubli die Charta, ein Dokument, das den Einsatz des DSMB regelt. Sie selbst ergänzt das Board als beratendes Mitglied und übernimmt die administrativen Aufgaben.

Brückenschlag zwischen Labor und Klinik

Zusätzlich zu den Endpunkten bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit sieht das Forschungsprojekt die translationale Analyse mutmasslicher prädiaktiver Marker für das Therapieansprechen sowie der Abwehrmechanismen vor. Hierfür werden sieben Tage nach dem TIL-Transfer Proben aus den Tumorkläsionen entnommen, um die Menge der trans-

ferierten TILs, welche die metastatischen Läsionen infiltriert haben, sowie ihre Vermehrung im Tumor und ihren Aktivierungsstatus zu untersuchen.

Therapien mit TILs können prinzipiell wie andere Immuntherapien bei vielen Krebsformen angewendet werden. Die Voraussetzung ist, dass Lymphozyten vorkommen, die den Krebs erkennen und bekämpfen. Die Möglichkeit die Zellen selber isolieren, expandieren und manipulieren zu können, erlaubt dem Studienteam, weitere wissenschaftliche Studien mit neuartigen Zellprodukten durchzuführen.

Heinz Läubli sieht dies als einen weiteren Schritt, die Tradition von zellulären Therapien, welche mit der allogenen Stammzellentransplantation am USB eingeleitet wurde, weiterzuführen: «Wir haben durch unsere langjährige Erfahrung unter anderem in der Hämatologie eine Chance, zu einem führenden Zentrum für zelluläre Tumorthérapien in der Schweiz zu werden.» Das Forschungsteam von Heinz Läubli wird uns mit weiteren bahnbrechenden Therapieansätzen verblüffen: Eine Nachfolgestudie mit TILs bei Patientinnen und Patienten mit Virus-assoziierten Krebserkrankungen ist bereits in Planung.

«Die Herstellung von zellulären Therapien für klinische Studien funktioniert nur im interdisziplinären Zusammenspiel der verschiedenen Abteilungen und der Nutzung des vorhandenen Know-hows»

Heinz Läubli

Zum Kernteam der Forschungsgruppe von Prof. Heinz Läubli gehören der Leiter der Produktion, Reto Ritschard sowie Dr. Natalia Rodrigues Mantuano und Dr. Julia Manzetti, die die Qualitätssicherung verantworten. Vom Blutspendezentrum beider Basel beziehen sie humane Ausgangsmaterialien, welche sie für die Expansion der Immunzellen benötigen.

In der Klinik sind aus der Onkologie am USB Prof. Alfred Zippelius und Prof. Frank Stenner involviert. Sie arbeiten auch eng mit den Kollegen der Hämatologie zusammen, dazu gehören Prof. Jakob Passweg, Prof. Dimitrios Tsakiris, Prof. Andreas Buser, PD Dr. Andreas Holbro und Dr. Astrid Tschan-Plessl. In der Labormedizin charakterisiert das FACS Team (Fluorescence Activated Cell Sorting Einrichtung, Biozentrum Basel) von Dr. Jan Dirks das TIL-Produkt.

Seitens DKF sind Claudia Becherer, Renate Huber-Wunderle und Jörg Willers, PhD (Regulatorik & Qualität) involviert sowie Gilles Dutilh, PhD (Data Analyses/Statistik), Inessa Kraft, MSc, Marielle Rutquist, MA (Data Management) und Alexandra Schulz, Dipl.-Biol. (Beratung & Projektmanagement, DSMB)

Die Weiterverwendung von Forschungsdaten ermöglichen

Das DKF fungiert als Data Access Committee und vereint Datenschutz mit dem Prinzip «Open Research Data»



Forschungsdaten sollen für die Wissenschaft und die Gesellschaft zugänglich sein. Diesen Grundsatz werten Trägergesellschaften von Forschungsförderungsprogrammen wie der Schweizerische Nationalfonds (SNF) oder die Europäische Kommission, aber auch viele wissenschaftliche Journale, als essenziellen Beitrag zu Wirkung, Transparenz und Reproduzierbarkeit von wissenschaftlicher Forschung. Das International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) vertritt den Standpunkt, dass die verantwortungsvolle Veröffentlichung von Forschungsdaten aus klinischen Versuchen eine ethische Verpflichtung ist. Damit würdige man das Engagement der Probanden, die sich mit der Teilnahme an einer Studie auch einem Risiko aussetzen. Umso mehr seien Forschende dazu verpflichtet, durch verantwortungsvolle Weitergabe von Daten, den Ertrag der Forschung zu maximieren. Der SNF und die Europäische Kommission verlangen daher bereits bei

der Eingabe eines Fördergesuchs einen Data Management Plan, indem unter anderem die Weitergabe oder Veröffentlichung der im Rahmen eines Projekts erhobenen Forschungsdaten beschrieben wird.

Constantin Sluka, PhD, Teamleiter des Data Science Team am Departement Klinische Forschung berät mit seinem Team regelmässig Forschungsgruppen bei der Erarbeitung eines solchen Data Management Plans sowie bei Fragen zu Data Sharing. Er und sein Team befassen sich intensiv mit der Weiterverwendung von Forschungsdaten: ««Open Access to Research Data» ist auch unser Leitprinzip. Der Schutz der sensiblen Daten darf dabei aber nicht vergessen werden».

Besonders schützenswerte Personendaten

Denn in der klinischen Forschung handelt es sich bei den Forschungsdaten in den meisten Fällen um persönliche Gesundheitsdaten und damit – gemäss Bundesgesetz über den Datenschutz – um «besonders schützenswerte Personendaten». Auch das Humanforschungsgesetz und die dazugehörigen Verordnungen schränken den Zugriff auf Forschungsdaten ein. Ohne die Einwilligung der Studienteilnehmenden dürfen ihre Daten nicht zu anderen Zwecken verwendet

werden. Diese Einschränkungen beziehen sich explizit auch auf Weitergabe, Zusammenführung oder die Veröffentlichung der Daten in externen Datenbanken. Die erhobenen Informationen dürfen nur zur Beantwortung eines spezifischen Forschungsvorhabens und nur nach Genehmigung durch die verantwortliche Ethikkommission eingesetzt werden.

Wenn gerechtfertigte rechtliche oder ethische Gründe gegen eine Veröffentlichung von Forschungsdaten sprechen, ist eine Einschränkung von «Open Research Data» begründet. In diesen Fällen sollten die Forschungsdaten aber trotzdem nicht generell zurückgehalten, sondern gemäss dem Grundsatz «So öffentlich wie möglich, so geschlossen wie notwendig» herausgegeben werden.

Anonymisierung als Datenschutz

Eine Möglichkeit, die in einer klinischen Studie erhobenen, besonders schützenswerten Personendaten verantwortungsvoll zu teilen, ist deren Anonymisierung. Denn das Humanforschungs- und Datenschutzgesetz gelten nicht für anonymisierte Daten. Die Definition von «Anonymisierung» beschreibt ein Konzept zur Reduktion des Risikos einer Re-Identifizierung von Probanden.

Es gibt jedoch keinen allgemeingültigen Prozess dafür. Das Entfernen von sogenannten «direkten Identifikatoren» wie zum Beispiel Name und komplette Postadresse ist ein notwendiger erster Schritt, aber noch nicht ausreichend. Denn durch das Verknüpfen («Linkage») von charakteristischen Informationen mit anderen, nicht-anonymisierten Datenquellen können Probanden wieder identifiziert werden.

Berühmtes Beispiel hierfür ist ein Experiment von Prof. Latanya Sweeney, die 1997 anonymisierte Versicherungsdaten mit dem Wählerregister verknüpfte und dadurch den Gouverneur von Massachusetts identifizierte¹. In der klinischen Forschung könnten beispielsweise Alter, Geschlecht, Diagnose, Behandlung und seltene Laborwerte für ein Linkage benutzt werden. Solche sogenannten «indirekten Identifikatoren» sind folglich bei der Anonymisierung ebenfalls zu berücksichtigen. Dazu werden die Daten aggregiert, mit einem Rauschen überlagert oder seltene Kombinationen sogar ganz entfernt.

Diese Schritte sollten von einem erfahrenen Statistiker begleitet und gut dokumentiert werden. Dennoch hat dieser Prozess eine Reduktion der Datenqualität zur Folge, wodurch die so anonymisierten Daten die Forschungsergebnisse teilweise nicht mehr reproduzieren können.

*«Open Access to Research Data» ist auch unser Leitprinzip.
Der Schutz der sensiblen Daten darf dabei aber nicht vergessen werden.»*
Constantin Sluka

Für die Weiterverwendung durch andere Forschende sind solche Daten deshalb oft nutzlos.

Ein Data Access Committee als Lösung

Eine weitere Lösung, die dem Grundsatz «So öffentlich wie möglich, so geschlossen wie notwendig» Rechnung trägt, ist die Einrichtung eines Data Access Committees (DAC).

Das Departement Klinische Forschung steht Forschenden am Universitätsspital Basel (USB) als unabhängiges Data Access Committee

zur Verfügung. Die Aufgabe dieses unabhängigen Gremiums besteht im Wesentlichen darin, sensitive Forschungsdaten zu schützen und gleichzeitig nach den FAIR-Prinzipien (siehe Infokasten) zu veröffentlichen. Dies funktioniert wie folgt: Anstatt Forschungsdaten anonymisiert weiterzugeben, werden sie vom DAC entgegengenommen, gespeichert und verwaltet. Dabei werden nur Metadaten veröffentlicht, mit denen Forschende den gewünschten Datensatz finden, um anschließend beim DAC einen Antrag auf deren Weitergabe stellen zu können. Das DAC hat somit die Möglichkeit zu prüfen, ob gesetzliche Auflagen zur Weiterverwendung erfüllt sind

und gibt die Forschungsdaten nur in berechtigten Fällen an Dritte weiter. Vorab müssen sich die Forschenden aber in einer Vereinbarung zu Datentransfer und Nutzung verpflichten, die Forschungsdaten nur zum bewilligten Zweck zu benutzen.

«Auf diese Weise ermöglicht das DAC, Forschungsdaten für die Forschung zur Verfügung zu stellen, ohne die Daten selbst zu veröffentlichen», kommentiert Constantin Sluka. «Gleichzeitig stellen wir eine Balance zwischen Open Research Data und dem Datenschutz her».

¹Latanya Sweeney: »Simple Demographics Often Identify People Uniquely«, 2000. <https://dataprivacylab.org/projects/identifiability/paper1.pdf>.

FAIR Data Prinzipien

Die vier FAIR Data Prinzipien bilden die Grundlage für eine nachhaltige Nachnutzung von Forschungsdaten:

Findable: Forschungsdaten sollten mit einem digitalen Objektidentifikator (DOI) versehen und einfach aufzufinden sein.

Accessible: Forschungsdaten, oder zumindest die dazugehörigen Metadaten, sollten einfach aufrufbar und der Zugang zu den Forschungsdaten sollte beschrieben sein.

Interoperable: Forschungsdaten sollten einfach zu interpretieren sein und möglichst öffentliche und freie Datenformate und Standards nutzen.

Re-useable: Datenerhebung und Prozessierung sind gut dokumentiert, sodass die Forschungsdaten einfach weiterverwendet werden können.

Das DKF in der Rolle des Data Access Committee

Das Departement Klinische Forschung steht Forschenden am Universitätsspital Basel (USB) als unabhängiges Data Access Committee zur Verfügung. Dabei werden Forschungsdaten auf einem sicheren Server im USB gespeichert. Hierauf publiziert das DKF die Metadaten auf einem öffentlich zugänglichen Repository, einer zentralen Datenablage (<https://dataverse.harvard.edu/dataverse/dkf>).

Gesuche für die Weiterverwendung von Forschungsdaten können über das DKF-Kontaktformular eingegeben werden mit der Beilage folgender Dokumente:

- ▶ Konkreter Forschungsantrag
- ▶ Genehmigung durch die Ethikkommission (falls zutreffend)
- ▶ Parameterliste der angeforderten Variablen
- ▶ Definition der Untergruppe, von welcher Daten angefordert werden (falls zutreffend)

Das DAC evaluiert den Antrag. Wird dieser bewilligt, werden die angeforderten Daten durch das DKF extrahiert und ein Daten Codebook erstellt, das für eine sekundäre Datenanalyse unerlässlich ist. Schliesslich verpflichten sich die Antragsstellenden in einer Datentransfer- und Nutzungsvereinbarung:

- ▶ die Forschungsdaten nur zu dem genehmigten Forschungszweck zu verwenden
- ▶ der guten wissenschaftlichen Praxis zu folgen
- ▶ den Autoren des Forschungsprojekts, aus dem die Daten stammen, eine Ko-Autorenschaft anzubieten oder sie zu zitieren, gemäss den Richtlinien der Universität Basel
- ▶ optional das Forschungsprojekt bei clinicaltrials.gov zu registrieren

Nach der Unterzeichnung dieser Vereinbarung wird das DKF die angefragten Daten über eine sichere Verbindung an die Antragstellenden weitergeben.

Ein Doktoratsprogramm mit hoher Beliebtheit

Das jüngste Promotionsfach an der Medizinischen Fakultät Basel stösst auf grosses Interesse und hat bereits 18 Absolventinnen und Absolventen hervorgebracht

Seit 2014 gibt es das an der Medizinischen Fakultät der Universität angebotene schweizweit einmalige Doktoratsprogramm «(MD-)PhD Clinical Research», welches zum Titel «Dr. sc. med. klinische Forschung» führt. Das Besondere am Programm: Humanmedizinerinnen und -mediziner können gleichzeitig den medizinischen Dokortitel (Dr. med.) sowie einen PhD-Abschluss (Dr. sc. med) erwerben. Es ist eines von sechs Promotionsfächern (PhD) an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel und mit einem aktuellen Anteil von 35% verzeichnet das Fach mittlerweile die grösste Anzahl an Studierenden (siehe Grafik). Zum Programm werden Kandidatinnen und Kandidaten mit einem abgeschlossenen Masterstudium in Humanmedizin oder Life Sciences zugelassen. Unter der Wissenschaftsrichtung «Klinische Forschung» verfolgt es einen interdisziplinären Ansatz und vereint verschiedenste Fachrichtungen.

Eine Karriere in der Forschung

Für alle jungen Talente, die sich für eine gewisse Zeit intensiv der Forschung widmen möchten oder langfristig eine Karriere in der Forschung anstreben, offeriert das Programm exzellente Voraussetzungen sowie durch den PhD-Abschluss auch eine hervorragende internationale Perspektive. Die ersten Dokorate wurden im Jahr 2017 vergeben. Seitdem haben insgesamt 18 Personen das Programm erfolgreich abgeschlossen. Aktuell sind insgesamt 54 Studierende im «PhD Clinical Research» Programm eingeschrieben, davon gehören 40 Studierende einer DKF-Forschungsgruppe an. Rund drei Viertel aller aktuellen Kandidaten aus den DKF-Forschungsgruppen lassen sich dabei den DKF-Forschungsschwerpunkten «Neurologie», «Psychiatrie», «klinische Pharmakologie», «Endokrinologie» sowie «klinische Epidemiologie» zuordnen (siehe Tabelle).

Klinische Forschung mit unmittelbarer Relevanz für Patientinnen und Patienten ist für junge Talente sehr spannend, aber auch anspruchsvoll und kann mitunter langwierig sein. Mehr als in anderen Bereichen sind hier Interdisziplinarität und Zusammenarbeit mit vielen weiteren Akteuren gefordert. Die Anforderungen an wissenschaftliche Projekte mit Menschen sind vielfältig. In der Planung und Durchführung sind wichtige regulatorische, ethische und methodische Aspekte zu berücksichtigen. Nicht selten muss aber auch mit unvorhergesehenen Ereignissen wie einer verzögerten Rekrutierung umgegangen werden.

Ein gutes Projekt- und Selbstmanagement ist dabei essenziell. Für die Zukunft eröffnen neue technologische Entwicklungen und das Vorhandensein grosser Datenmengen viele neue Anwendungsfelder in der klinischen Forschung («Apps», «Machine Learning» oder «Künstliche In-

telligenz» sind nur drei Stichworte) – und damit spannende Möglichkeiten für interessierte Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler.

Unterstützung durch das DKF

Die Nachwuchsförderung in diesem anspruchsvollen Umfeld ist eine wichtige Aufgabe jeder DKF-Forschungsgruppe. Das DKF unterstützt die Forschungsgruppen und Studierenden dabei mit Kursangeboten und steht mit seinen Fachexpertinnen und Fachexperten jederzeit beratend und operativ als Kooperationspartner zur Verfügung. In Zusammenarbeit mit dem Netzwerk «PhD Program Health Sciences (PPHS)», welches zukünftig in die «Graduate School» an der medizinischen Fakultät überführt wird, entsteht gerade eine Reihe neuer Angebote. Dazu gehören neben geeigneten Kursen auch ein Mentorenprogramm und Möglichkeiten zur Vernetzung mit anderen Studierenden, Forscherinnen und Forschern sowie Organisationen.

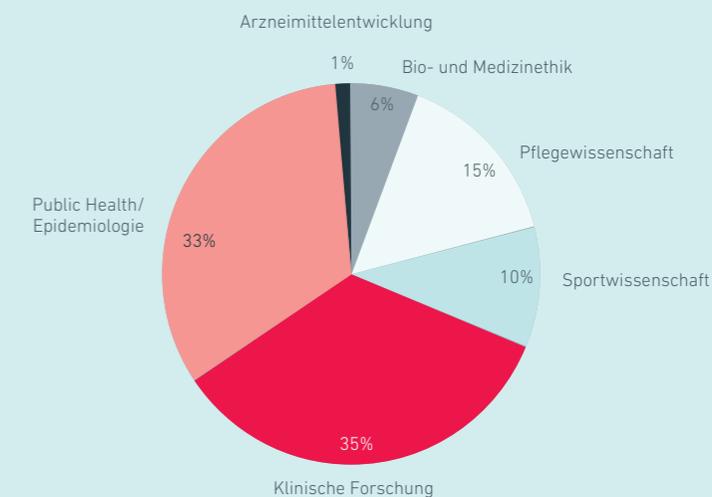
Alle Infos zum Programm:

dkf.unibas.ch → Weiterbildung → (MD-)PhD Clinical Research

Kontakt am DKF:

Daniela Dimmeler
Tel. +41 61 328 51 48
daniela.dimmeler@usb.ch

Verteilung der Promotionsfächer an der Medizinischen Fakultät



Aufteilung der (MD-)PhD-Studierenden nach DKF-Forschungsschwerpunkten

18%	Neurologie
18%	Psychiatrie
17%	Klinische Pharmakologie
12%	Klinische Epidemiologie, Public Health & Health Systems
12%	Endokrinologie, Metabolismus & Entwicklungsstörungen
5%	Immunologie & Infektiologie
5%	Regenerative Medizin & Biomechanik
5%	Kardiovaskuläre & Perioperative Medizin
5%	Intensivmedizin & Pneumologie
3%	Onkologie & Hämatologie

Publikationen

Eine Auswahl aktueller Publikationen in renommierten Fachjournalen

J AM SOC NEPHROLOGY

A randomized trial of empagliflozin to increase plasma sodium levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis

Ziel der Studie

Die Behandlungsmöglichkeiten der Hyponatriämie, die durch das Syndrom der unangemessenen Antidiurese (SIAD) hervorgerufen wird, sind unzureichend. Der Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Hemmer Empagliflozin fördert die osmotische Diurese via der Glukoseausscheidung im Urin. Die Forschungsgruppe untersuchte dessen Einsatz als Behandlungsoption des SIAD in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 87 hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit SIAD-induzierter Hyponatriämie. Allen Studienteilnehmenden wurde zudem eine Trinkmengenrestriktion verordnet.

Bedeutung der Studie

Unter den Patienten mit SIAD, wiesen diejenigen, die mit Empagliflozin behandelt wurden, einen grösseren Anstieg des Natrium-Plasmaspiegels auf, als diejenigen, die ein Placebo erhielten. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Empagliflozin eine mögliche neue Behandlungsoption für SIAD-induzierte Hyponatriämie darstellt und in weiteren Studien getestet werden sollte.

Autoren

Julie Refardt, Cornelia Imber, Clara O. Sailer, Nica Jeanloz, Laura Potasso, Alexander Kutz, Andrea Widmer, Sandrine A. Urvyler, Fahim Ebrahimi, Deborah R. Vogt, Bettina Winzeler, Mirjam Christ-Crain

Referenz

J Am Soc Nephrol. 2020 Mar; 31(3):615-624. Epub 2020 Feb 4

JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS

Personalized prediction of smartphone-based psychotherapeutic micro-intervention success using machine learning

Ziel der Studie

Die Forschungsgruppe hat ein neues statistisches Verfahren des maschinellen Lernens angewendet, um die Wirksamkeit von Smartphone-basierten Interventionen präziser vorherzusagen. Hierfür nutzten sie Daten von 324 Smartphone-basierten Interventionen zur Stimmungsregulation.

Bedeutung der Studie

Die Studie liefert wichtige Hinweise, wie digitale Interventionen in Zukunft besser auf die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten zugeschnitten werden können, im Sinne einer personalisierten Therapie. Sie wurde vom Schweizerischen Nationalfonds und der National Research Foundation of Korea gefördert und in Zusammenarbeit mit der Korea University, der Harvard Medical School, und der International Psychoanalytic University Berlin unter Leitung der Universität Basel durchgeführt.

Autoren

Gunther Meinlschmidt, Marion Tegethoff, Angelo Belardi, Esther Stalujanis, Minkyung Oh, Eun Kyung Jung, Hyun-Chul Kim, Seung-Schik Yoo, Jong-Hwan Lee

Referenz

J Affect Disord. 2020 Mar 1;264:430-437. Epub 2019 Nov 14

NATURE COMMUNICATIONS

Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes

Ziel der Studie

Erhöhte Konzentrationen der leichten Kette der Neurofilamente (NfL) konnten mittels eines durch die Arbeitsgruppe «Clinical Neuroimmunology» im DKF und DBM etablierten Bluttests bei unterschiedlichen akuten und chronischen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen werden und aggressivere Krankheitsverläufe zu einem gewissen Grad prognostizieren. Die Forschungsgruppe hat in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Graz NfL als Biomarker erstmals in einer grösseren, gut charakterisierten und prospektiven Kohorte von älteren Gesunden getestet.

Bedeutung der Studie

Die Autoren konnten nachweisen, dass NfL als Biomarker Hirnveränderungen auch dann anzeigt, wenn klinisch noch keine neurologischen Auffälligkeiten festzustellen sind und Personen mit höheren Serumkonzentrationen in den Folgejahren mehr Hirnatrophie erleiden. Diese Ergebnisse dienen als Grundlage, um Veränderungen dieses Biomarkers bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Parkinson oder Multiple Sklerose richtig interpretieren zu können.

Autoren

Michael Khalil, Lukas Pirpamer, Edith Hofer, Margarete M. Voortman, Christian Barro, David Leppert, Pascal Benkert, Stefan Roppele, Christian Enzinger, Franz Fazekas, Reinhold Schmidt, Jens Kuhle

Referenz

Nat Commun. 2020 Feb 10; 11(1):812

VACCINE

Dose-dependent effectiveness of acellular pertussis vaccine in infants: a population-based case-control study

Ziel der Studie

Die Wirksamkeit der Pertussis-Impfung wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Auf Grund von vermehrt auftretenden Keuchhustenfällen wurde darüber spekuliert, ob die Wirksamkeit der Impfstoffe bei Säuglingen und Kindern nachgelassen haben könnte. Die Forschungsgruppe aus dem Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) hat in Zusammenarbeit mit dem DKF, der Universität Zürich und dem Bundesamt für Gesundheit eine Impfstoffwirksamkeitsstudie durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine bevölkerungsbezogene retrospektive Fallkontrollstudie. Es wurden die Impfdaten von Kindern im Alter von 2,5 Monaten bis 2 Jahren, die wegen Keuchhusten hospitalisiert wurden und in der Schweiz leben, mit den Impfdaten einer zufälligen Kontrollstichprobe von Kindern im Alter von 2 Jahren, die ebenfalls in der Schweiz leben, verglichen.

Bedeutung der Studie

Die Befürchtungen, dass der azelluläre Pertussis-Impfstoff an Wirksamkeit eingebüsst haben könnte, haben sich nicht bestätigt. Nach vier verabreichten Dosen verhindert der Impfstoff praktisch 100% der Keuchhustenfälle, die hospitalisiert werden müssen.

Autoren

Ines Mack, Tobias E. Erlanger, Phung Lang, Philipp Sinniger, Damir Perisa, Ulrich Heiningner

Referenz

Vaccine. 2020 Feb 5;38(6):1444-1449. Epub 2019 Dec 5

CELL METABOLISM

Postprandial hypoglycemia in patients after gastric bypass surgery is mediated by glucose-induced IL-1 β

Ziel der Studie

Unterzuckerungen nach dem Essen sind eine bedeutsame Komplikation nach Magen-Bypass-Operationen. Sie sind gekennzeichnet durch einen raschen Blutzuckeranstieg nach der Nahrungsaufnahme, gefolgt von einer überschüssigen Insulin-Freisetzung, welche zu Unterzuckerungen führen kann. Die Studie folgt der Hypothese, dass mit jeder Nahrungsaufnahme eine Glukose-vermittelte Freisetzung von Interleukin-1 β (IL-1 β) zu einer gesteigerten Insulin-Ausschüttung führt und dass eine Hemmung von IL-1 β durch Anakinra wie aber auch eine Senkung der Blutzuckerspitzen durch Verwendung eines SGLT2-Inhibitors (Empagliflozin) zu einer verminderten Insulinfreisetzung führt.

Bedeutung der Studie

Die Ergebnisse der Double-Dummy Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppel-blinden Crossover-Studie zeigen, dass beide Ansätze, die Antagonisierung von IL-1 β und die Senkung der Blutzuckerspitzen durch Empagliflozin, eine eindruckliche Senkung der Hypoglykämien durch eine verminderte Insulinfreisetzung erzielt haben. Darüber hinaus identifiziert die Studie ein gestörtes Signalverhalten von Entzündungszellen bei Patientinnen und Patienten mit postprandialen Hypoglykämien. Die Studie trägt zu einem besseren Verständnis von postprandialen Hypoglykämien bei und es ergeben sich neue Therapieansätze.

Autoren

Matthias Hepprich, Sophia J. Wiedeman, Benjamin L. Schelker, Beckey Trinh, Alessandra Stärkle, Marco Geigges, Jordan Löliger, Marianne Böni-Schnetzler, Gottfried Rudofsky, Marc Y. Donath

Referenz

Cell Metab. 2020 Apr 7;31(4):699-709.e5.

NEUROLOGY

Blood neurofilament light levels segregate treatment effects in multiple sclerosis

Ziel der Studie

Ziel der Studie war es, bei schubförmig verlaufender Multipler Sklerose den Verlauf der Konzentrationen der leichten Kette der Neurofilamente (NfL) unter verschiedenen krankheitsmodifizierenden Behandlungen zu untersuchen. NfL sind spezifisch neuronale Proteine, die bei deren Zerstörung freigesetzt werden. Die Forschungsgruppe «Clinical Neuroimmunology» am DKF und DBM hat Baseline und On-Treatment Daten und Blutproben sowie klinische Follow-up Informationen von 1261 schwedischen Patientinnen und Patienten analysiert.

Bedeutung der Studie

Es zeigte sich, dass die Wahl von spezifischen Behandlungen bei schubförmiger Multipler Sklerose signifikant mit dem Grad der Reduktion der NfL-Konzentration im Plasma assoziiert ist. Die On-Treatment Abnahme der NfL Konzentrationen unter diversen Medikamenten widerspiegelt deutlich die Evidenz über deren Effektivität und stellt eine wichtige Voraussetzung für eine etwaige Etablierung von NfL als Biomarker für Treatment-Monitoring dar.

Autoren

Bénédicte Delcoigne, Ali Manouchehrinia, Christian Barro, Pascal Benkert, Zuzanna Michalak, Ludwig Kappos, David Leppert, Jon A. Tsai, Tatiana Plavina, Bernd C. Kieseier, Jan Lycke, Lars Alfredsson, Ingrid Kockum, Jens Kuhle*, Tomas Olsson*, Fredrik Piehl*

Referenz

Neurology. 2020 Feb 11. pii: 10.1212/WNL.0000000000009097. doi:10.1212/WNL.0000000000009097. [Epub ahead of print]

NEUROLOGY

Artery occlusion independently predicts unfavorable outcome in cervical artery dissection

Ziel der Studie

Zervikale arterielle Dissektionen (CeAD) gehören bei jungen Erwachsenen zu den häufigsten Ursachen eines Hirnschlags. Hauptmerkmal der CeAD ist ein meist spontan entstehendes Wandhämatom, das zu einem Verschluss der betroffenen zervikalen Arterie und damit zu einem ischämischen Hirnschlag führen kann. In einer am Universitätsspital Basel koordinierten Register-basierten Studie im Rahmen des internationalen Forschungskonsortiums CADISP-PLUS (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients-PLUS) wurden Daten von 2148 CeAD Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Bedeutung eines Gefässverschlusses systematisch untersucht.

Bedeutung der Studie

Die Studie liefert wichtige Evidenz, dass dem Gefässbefund bei CeAD grosse prognostische Bedeutung zukommt, und dieser daher bei Auftreten der CeAD sorgfältig erfasst und in der Nachsorge monitoriert werden sollte.

Autoren

Christopher Tränka, Caspar Grond-Ginsbach, Barbara Goeggel Simonetti, Tiina M. Metso, Stéphanie Debette, Alessandro Pezzini, Manja Kloss, Jennifer J. Majersik, Andrew M. Southerland, Didier Leys, Ralf Baumgartner, Valeria Caso, Yannick Béjot, Gian Marco De Marchis, Urs Fischer, Alexandros Polymeris, Hakan Sarikaya, Vincent Thijs, Bradford B. Worrall, Anna Bersano, Tobias Brandt, Henrik Gensicke, Leo H. Bonati, Emmanuel Touzé, Juan J. Martin, Hugues Chabriat, Turgut Tatlisumak, Marcel Arnold, Stefan T. Engelter, Philippe Lyrer, for the CADISP-Plus Study Group

Referenz

Neurology. 2020 Jan 14,94(2):e170-e180. Epub 2019 Nov 22

JAMA

Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: The GALACTIC randomized clinical trial

Ziel der Studie

Die Forschungsgruppe untersuchte die Wirkung einer frühen intensiven und anhaltenden Vasodilatation unter Verwendung individualisierter hochdosierter Vasodilatoren bei Patientinnen und Patienten mit akuter Herzinsuffizienz. An der randomisierten klinischen Studie nahmen 788 wegen akuter Herzinsuffizienz hospitalisierte Patientinnen und Patienten teil, wobei der neue Therapieansatz bzw. die anhaltende Vasodilatation mit der Standardbehandlung verglichen wurde.

Bedeutung der Studie

Die «GALACTIC Studie» ist die weltweit grösste firmen-unabhängig durchgeführte Therapiestudie zu akuter Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse machen deutlich, dass eine frühzeitige und hochdosierte Gabe von Vasodilatoren die Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nicht erhöhen kann.

Autoren

Nikola Kozuharov, Assen Goudev, Dayana Flores, Micha T. Maeder, Joan Walther, Samyut Shrestha, Danielle Menosi Gualandro, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Zaid Sabti, Beat Müller, Markus Noveanu, Thenral Socrates, Ronny Ziller, Antoni Bayés-Genís, Alessandro Sionis, Patrick Simon, Eleni Michou, Samuel Gujer, Tommaso Gori, Philip Wenzel, Otmar Pfister, David Conen, Ioannis Kapos, Richard Kobza, Hans Rickli, Tobias Breidhardt, Thomas Münzel, Paul Erne, Christian Müller, for the GALACTIC Investigators

Referenz

JAMA. 2019 Dec 17;322(23):2292-2302

NEUROLOGY

Emergency management of status epilepticus in a high-fidelity simulation. A prospective study**Ziel der Studie**

Die Forschungsgruppe hat in einer prospektiven Studie durch ein interdisziplinär durchgeführtes Simulationstraining auf der Intensivstation des Universitätsspitals Basel evaluiert, wie Ärztinnen und Ärzte in Notfallsituationen im Falle eines Status epilepticus (SE) reagieren. Dabei wurden die Risikofaktoren bei Nichteinhaltung der Behandlungsrichtlinien identifiziert.

Bedeutung der Studie

Es zeigte sich, dass die SE-Behandlungsrichtlinien häufig nicht eingehalten werden. Neben einer fehlenden Eskalation der medikamentösen antiepileptischen Behandlung in nahezu der Hälfte der SE-Simulationen, wurden die Atemwege entgegen der Behandlungsrichtlinien in den wenigsten Simulationen inspiziert und geschützt. Ein mangelndes Atemwegsmanagement bei einem SE kann sowohl in einer erhöhten Mortalität sowie Therapieresistenz bei Aspirationspneumonie resultieren. Um die Qualität des SE-Managements zu verbessern, ist ein auf Leitlinien basiertes klinisches Training dringend erforderlich.

Autoren

Raoul Sutter, Kai Tisljar, Petra Opić, Gian Marco De Marchis, Stefano Bassetti, Roland Bingisser, Sabina Hunziker, Stephan Marsch

Referenz

Neurology. 2019 Nov 5;93(19):838-848. Epub 2019 Oct 8

JAMA NETWORK OPEN

Effect of combination L-Citrulline and Metformin treatment on motor function in patients with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial**Ziel der Studie**

In der randomisierten placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirkung einer Behandlung mit L-Citrullin in Kombination mit Metformin auf die motorische Funktion bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne untersucht. An der Studie nahmen 45 Patienten im Alter von 6.5 bis 10 Jahren teil.

Bedeutung der Studie

Es zeigte sich, dass die Interventionsgruppe aufgrund der Behandlung mit der Kombinationstherapie eine Verbesserung der motorischen Funktionen aufwies. Allerdings sind diese Befunde aufgrund der limitierten Stichprobengrösse nur in einer vordefinierten Subgruppe von Patienten mit einer guten Muskelfunktion statistisch signifikant. Weitere Forschung zur Prüfung dieser Behandlungsoption mit einer grösseren Anzahl Patienten könnte das neue Therapiekonzept unterstützen.

Autoren

Patricia Hafner, Ulrike Bonati, Andrea Klein, Daniela Rubino, Vanya Gocheva, Simone Schmidt, Jonas Schroeder, Günther Bernert, Vincent Laugel, Maja Steinlin, Andrea Capone, Monika Gloor, Oliver Bieri, Lars G. Hemkens, Benjamin Speich, Thomas Zumbrunn, Nuri Gueven, Dirk Fischer

Referenz

JAMA Netw Open. 2019 Oct 2;2(10):e1914171

Auszeichnungen

**PHRT-Grant**

Bei der dritten Ausschreibung im Rahmen der Personalized Health and Related Technologies (PHRT) for Pioneer Projects (Multi«-OMICS» Data Collection and Interpretation of Clinical Sample Cohorts) der ETH Zürich wurden DKF-Forschungsgruppenleiterin **Prof. Viola Heinzelmann-Schwarz**, Dr. Francis Jacob und PD Dr. Christian Kurzeder (Frauenklinik und Departement Biomedizin/USB) mit einem Grant ausgezeichnet. Projekttitle: «Dissect longitudinal evolutionary trajectories in ovarian cancer patients using integrated proteogenomics».

**Spark**

Dr. Stefan Schandelmaier aus der DKF-Forschungsgruppe von Prof. Matthias Briel wurde vom SNF ein Spark-Grant zugesprochen. Im Rahmen einiger Pilotprojekte geht es um die Frage, wie man aus dem wachsenden Feld der methodischen Forschung (wie meta-research, simulation studies, reviews of methods) international einheitliche und gut verständliche Praxisempfehlungen für patientenorientierte Forschung entwickeln kann. Mit dem Förderprogramm Spark unterstützt der SNF innovative Projekte.

SNG Poster-Preis

DKF-Forschungsgruppenleiter **PD Dr. Gian Marco De Marchis**, MSc (Neurologie & Stroke Center/USB) hat gemeinsam **mit seinen Mitautoren** im Rahmen des vergangenen SFCNS Kongresses (Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies) den Poster-Preis der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) für folgende Arbeit gewonnen: «Acute Ischemic Stroke, Atrial Fibrillation and Early DOAC-Treatment: 30-Day Risk of Recurrent Ischemic Stroke, Intracranial Haemorrhage in a Multi-Centre Individual Patient Data Meta-Analysis». Die Studie wurde mit Unterstützung des DKF realisiert.



Pfizer Forschungspreis 2020

Dr. Julie Refardt aus der DKF-Forschungsgruppe von Prof. Mirjam Christ-Crain (Endokrinologie, Diabetologie & Metabolismus/USB) hat den Pfizer Forschungspreis 2020 erhalten. Sie wurde im Bereich Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie für ihre Arbeit «A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus» geehrt. (N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):428-439)



Annemarie Karrasch Forschungspreis 2020

Für seine Studie zur Wiederherstellung der weiblichen Brust nach einer Krebsoperation ist **Prof. Walter P. Weber** (Brustchirurgie/USB) von der propatient Forschungsstiftung mit dem Annemarie Karrasch Forschungspreis 2020 ausgezeichnet worden. Die Preisverleihung fand am Tag der Klinischen Forschung statt.

Forschungspreis der Schweizerischen Herzstiftung

Dr. Christopher Tränka und Prof. Stefan Engelter haben für die Basler Stroke Forschungsgruppe eine Unterstützung der Schweizerischen Herzstiftung für ihre Studie «Towards precision medicine in stroke rehabilitation – levodopa and the significance of genetic modifiers of stroke recovery (The ESTREL-PRECISION study)» erhalten. Dieses Projekt ist eingebettet in die Studie «ESTREL – Enhancement of Stroke Rehabilitation with Levodopa», eine vom SNF geförderte multizentrische IICT-Studie.



2019 BJCP Award für junge Forschende

Tamara van Donge, PhD Studierende aus der DKF-Forschungsgruppe von Prof. Marc Pfister (Päd. Pharmakologie/UKBB) wurde mit dem Preis für die beste Publikation 2019 im British Journal of Clinical Pharmacology ausgezeichnet.

SNF Projektförderung

Für die Durchführung des Projekts «Brain lesions and cognitive function in patients with versus without atrial fibrillation» hat **Prof. Stefan Osswald** (Kardiologie/USB) vom SNF Forschungsmittel für die Dauer von vier Jahren erhalten. Weiterer Beitragsempfänger ist **Prof. Tobias Reichlin** (Kardiologie/ Inselspital). Ziel ist es, die laufende SNF-geförderte Swiss Atrial Fibrillation Cohort Study (Swiss-AF) um eine Kontrollgruppe massgeblich zu ergänzen. Projektstart ist für Herbst 2020 geplant.



BRCCH-Projektförderung

Das Botnar Research Centre for Child Health (BRCCH) fördert ein Projekt zur Behandlung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten unter der Leitung von DKF-Forschungsgruppenleiter **PD Dr. Andreas Müller** (Mund-, Kiefer- & Gesichtschirurgie/USB), in Zusammenarbeit mit der ETH Zürich. Gaumenplättchen erleichtern den operativen Verschluss der Spalte. Das Projekt sieht ein digitales Verfahren vor, das die Produktion der Plättchen vereinfachen soll. Davon sollen vor allem Kinder in einkommensschwachen Ländern profitieren.

Willkommen

im Departement Klinische Forschung



Laura Werle, PhD
Statistikerin
Data Analysis/Statistik



David Büchel, PhD
Wissenschaftlicher
Mitarbeiter
Regulatorik & Qualität



Katja Suter, PhD
Wissenschaftliche
Mitarbeiterin
Beratung &
Projektmanagement



Sina Ullrich, PhD
Wissenschaftliche
Mitarbeiterin
Beratung &
Projektmanagement



Universität Basel

Departement Klinische Forschung

c/o Universitätsspital Basel

Schanzenstrasse 55

CH-4031 Basel

dkf.unibas.ch