

HIT-CF Projekt (HORIZON2020): Organoid Studie

Verwendung von Minidärmen zur Suche nach Medikamenten für Patienten mit einer seltenen Form von Mukoviszidose (CF)

Hintergrund des Projekts

Die Entwicklung von CFTR-Modulatoren schreitet voran und für immer mehr Patienten mit Mukoviszidose werden diese neuartigen Medikamente verfügbar. Auch wenn die Wirksamkeit sicherlich noch verbessert werden muss, ist dies zunächst eine gute Nachricht für die Patienten. Allerdings können die bisherigen CFTR-Modulatoren nicht für alle Patienten verschrieben werden. Für Patienten mit seltenen Mutationen gibt es die neuen Therapieoptionen in der Regel nicht. Dabei würden die CFTR-Modulatoren oft sogar bei diesen Patienten wirken. Aber sie werden für Patienten mit seltenen Mutationen nicht zugelassen, weil es keine klinischen Studiendaten dazu gibt. Der klassische Weg der Medikamentenentwicklung ist hier aufgrund der Seltenheit der Mutationen verschlossen. Damit jeder Patient mit Mukoviszidose eine Chance auf Behandlung mit den neuen Medikamenten bekommt, unterstützt der Mukoviszidose e.V. das HitCF-Projekt finanziell und auch organisatorisch.

Ziel von HitCF

Das Ziel des HitCF Projekts ist die Entwicklung von „personalisierten Behandlungsmethoden“ für Mukoviszidose-Patienten mit seltenen genetischen Mutationen in ganz Europa. Es werden Patienten untersucht, welche möglicherweise von CFTR-Modulatoren profitieren könnten.

Untersucht wird dies mithilfe sogenannter Minidärme (Organoide). Diese werden durch die Entnahme von kleinen Gewebeproben aus dem Darm gewonnen (Biopsie) und anschließend in einem Labor gezüchtet. Im ersten Teil dieser Studie wird die mögliche Wirksamkeit von spezifischen Medikamenten an den gezüchteten Minidärmen untersucht. Im zweiten Teil der Studie sollen die gleichen Medikamente dann bei Patienten auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Die eingesetzten Medikamente sind bereits für die Behandlung von Mukoviszidose zugelassen oder in klinischen Studien mit CF-Patienten untersucht worden, allerdings bei anderen Mutationen. Die Teilnahme an dieser Studie ist nur sinnvoll, wenn der Patient sowohl mit der Durchführung der Biopsie im ersten Studienteil, als auch mit der Einnahme von Medikamenten im zweiten Studienteil einverstanden ist.

Für die Durchführung der Biopsie im ersten Studienteil **muss der Patient nach Utrecht (NL) reisen**. Das UMC Utrecht ist Auftraggeber (Sponsor) der Gesamtstudie und das dortige Labor erstellt die Organoid im Labor. Die Utrechter Klinik hat entsprechend große Erfahrung bei der Entnahme von Biopsien für Organoid und die Gewebeproben können direkt vor Ort weiterverarbeitet werden.

Voraussetzungen für eine Studienteilnahme:

- Patient hat eine seltene¹ genetische Variante (Mutation) der Mukoviszidose
- Patient ist 18 Jahre oder älter.
- Patient hat keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen.
- Patient hatte keine Lungentransplantation.
- Schweißchlorid > 60 mmol/l

¹ *Patienten können **nicht** teilnehmen, wenn sie *eine* der folgenden Mutationen haben: F508del, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H, A455E, 3849 + 10kbC> T oder eine beliebige Kombination von *zwei* der folgenden Mutationen: G542X, 1717-1G> A, 621 + 1G> T, 3120 + 1G> A, 1898 + 1G-> A, CFTRdele2,3 und 2183AA-> G

Erstattung der Reisekosten

Die Reisekosten vom Wohnort des Patienten bis nach Utrecht und wieder zurück können im Rahmen der Reisekostenordnung des Mukoviszidose e.V. erstattet werden. Dies beinhaltet Reisen mit dem ÖPNV (Tickets 2. Klasse) und die Anreise mit dem eigenen PKW (0,2 € pro Kilometer). Die Kosten einer Flugreise können bis zur Höhe einer vergleichbaren Bahnfahrt 2. Klasse übernommen werden. Insgesamt sind zwei Übernachtungen bis zu einer Höhe von 120 € pro Nacht erstattungsfähig. Taxifahrten können nur nach Absprache erstattet werden. Verpflegungskosten werden nicht übernommen. Die Reisekosten werden von der deutschen Patientenorganisation Mukoviszidose e.V., Bonn, getragen; die Abwicklung erfolgt aus Datenschutzgründen aber direkt zwischen den Patienten und dem Krankenhaus in Utrecht.

Wege-Unfallversicherung

Zusätzlich zur obligatorischen Probandenversicherung hat der Mukoviszidose e.V. für deutsche Patienten, die an der Studie in Utrecht teilnehmen, eine Wegeunfallversicherung abgeschlossen. Versichert ist der direkte Weg vom Wohnort des Patienten nach Utrecht und zurück einschließlich des notwendigen Aufenthalts zur Studienteilnahme. Nicht gedeckt sind Aufenthalte davor und danach, welche mit der Studie nichts zu tun haben (z.B. Urlaubstage).

Ablauf des ersten Studienteils:

- 1) Gespräch des interessierten Patienten mit dem behandelnden CF-Arzt in Deutschland
- 2) Das ausgefüllte und passwortgeschützte Dokument „Subject Referral Information“ wird von dem behandelnden Arzt per E-Mail an hitcf@umcutrecht.nl geschickt. Das Passwort wird in einer separaten E-Mail verschickt.
- 3) Das UMC Utrecht prüft, ob alle notwendigen Informationen verfügbar sind und fragt ggf. noch weitere Informationen an.
- 4) Ein Brief mit der Patienteninformation, das HIT-CF Informationsblatt sowie die „Subject Referral Information“ wird an den interessierten Patienten geschickt.
- 5) Das UMC Utrecht kontaktiert den interessierten Patienten telefonisch, um zu klären, ob eine Teilnahme möglich ist (keine Risikofaktoren für Biopsie und nichts spricht gegen spätere Studienteilnahme) und ggf. Terminabsprache
- 6) Visite am UMC Utrecht:
 - a. dort erfolgt eine deutschsprachige Aufklärung durch eine Studienärztin. Der Patient erhält nochmals die schriftliche Patienteninformation und ein Formular für die Erstellung der Reisekostenabrechnung. Der Patient wird auch gefragt, ob er seine Proben zusätzlich für eine Biobank zur Verfügung stellt (separate Aufklärung). Dies ist freiwillig und die Teilnahme an der Studie ist unabhängig von einer Einwilligung in die Biobank möglich.
 - b. Während dieses Termins erhält der Patient zuerst eine Darmspülung (sog. „Einlauf“), so dass der letzte Teil des Darms leer ist und Biopsien entnommen werden können. Nachdem der Patient Stuhlgang hatte, werden mindestens 4 Biopsien in guter Qualität (ggf. einigemehr) genommen. Der Studienarzt/die Studienärztin legt eine dünne flexible Röhre durch den Anus in den Dickdarm. Danach saugt die Schwester mit einer Spritze an dem Schlauch. Durch den Sog gelangt ein kleines Stück Gewebe (Biopsie) aus dem Darm in die Röhre. Zur gleichen Zeit wird das angesaugte Gewebestück abgeschnitten. Diese Prozedur wird mindestens viermal wiederholt. Die Entnahme der Biopsien dauert ca. 5-10 Minuten und ist nicht schmerzhaft.
 - c. Nach dem Eingriff wird der Patient noch eine Stunde überwacht. Nach dieser Stunde wird sichergestellt, dass keine Komplikationen aufgetreten sind. Ist dies der Fall, darf der Patient wieder nach Hause gehen. Insgesamt dauert der gesamte Besuch ca. 2-3 Stunden.
- 7) Eine Reisekostenabrechnung mit Originalbelegen muss nach der Rückreise an das UMC Utrecht geschickt werden und ein Reisekostenausgleich wird an den Patienten überwiesen.

Hygiene

Die Hygieneregulungen der Klinik in Utrecht können sich von der jeweiligen Ambulanz in Deutschland unterscheiden. Im Vorfeld der Visite in Utrecht erfolgt auch eine Information darüber, welche Hygieneregulungen in der Klinik dort üblich sind. Jeder Patient kann aber für sich entscheiden, ob er z.B. einen Mundnasenschutz tragen möchte.

Kontaktperson in Utrecht

In Utrecht gibt es eine deutschsprachige Studienärztin: Dr. Danya van Mulwijk. Alle Aufklärungen und Informationen über die Studie werden in deutscher Sprache zur Verfügung gestellt.

Fragen?

Kontaktperson beim Mukoviszidose e.V. bei Fragen zur Studie, den Abläufen und der Reisekostenabwicklung: Dr. Jutta Bend, Tel.: 0228 9878047; jbend@muko.info

Ärztin in Utrecht: Dr. Danya van Mulwijk

Weitere Informationen finden Sie auch unter: <https://www.hitcf.org/>