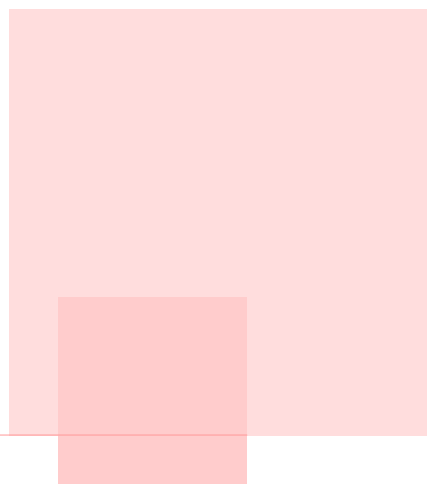


Patienten Information

Basisinformationen

**Klinische Prüfung des
intrakorporalen autologen
Leberzellmatrix-Implantats**



Prof. Dr. med. Hans U. Baer
Baermed.
Zentrum für Bauchchirurgie
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich

info@baermed.ch
www.baermed.ch

Telefon +41 (0)44 387 30 70
Fax +41 (0)44 387 30 90

Vorwort

Liebe Patientin, lieber Patient. Die Untersuchungen bei Ihren Leiden ergaben eine schwere Lebererkrankung, bei welcher eine weitere Behandlung längerfristig unumgänglich sein wird. Obwohl die heutige Medizin bereits eine Vielzahl von Behandlungsmethoden für Leberkrankheiten entwickelt hat, sind nur wenige davon auf längere Sicht wirklich zufriedenstellend. Die effektivste aller Behandlungsmethoden ist bei vielen Krankheiten die Lebertransplantation. Sie ist jedoch mit vielen Komplikationen verbunden und darf aus einer Vielzahl von gesundheitsspezifischen Gründen nicht bei jedem lebererkrankten Patienten angewendet werden. Hinzu kommt der immer grösser werdende Organmangel, der es verhindert, die Patienten baldig - oder überhaupt - behandeln zu können.

Seit bald zwei Jahren gibt es nun ein ganz neues Tissue Engineering Verfahren: das intrakorporale autologe Leberzellmatrix-Implantat. Dabei handelt es sich um ein bioartifizielles Leberersatzgewebe, das aus patienteneigenen Zellen hergestellt wird und die Leistungen der erkrankten Leber grösstenteils zu übernehmen vermag. Somit kann auf ein Fremdorgan mit nachfolgenden immunsuppressiven Medikamenten zur Verhinderung von Abstossungsreaktionen gänzlich verzichtet werden. Dieses Verfahren muss sich jedoch als erstes in einer klinischen Studie als brauchbar und effizient erweisen. Das hier vorliegende Informationsblatt soll eine Ergänzung zum persönlichen Gespräch mit Prof. Hans U. Baer sein, um Sie über die Notwendigkeit, aber auch über die Möglichkeiten und Risiken dieses neuen Behandlungsverfahrens zu informieren.

Was ist ein Leberzellmatrix-Implantat?

Das intrakorporale autologe Leberzellmatrix-Implantat ist ein neuartiges Tissue Engineering Verfahren und hat die Funktion eines bioartifiziiellen Leberersatzgewebes. Dabei handelt es sich um ein dreidimensionales, kreisförmiges und gleichzeitig hochporöses Schwämmchen (Tissue) mit einem Durchmesser von 20 mm und einer Dicke von ca. 4 mm. Das Material dieser Trägermatrix ist ein so genanntes Poly (L-Lactid) (Resomer® L207S), das seit Jahrzehnten aus der medizinischen Anwendung bekannt ist und beispielsweise zur Herstellung von biologisch abbaubaren, chirurgischen Fäden eingesetzt wird. Diese Tissues ermöglichen es, dass Leberzellen (Hepatozyten) darauf wachsen, gleichzeitig eine Stoffwechselfunktion einnehmen und dadurch die erkrankte Leber unterstützen. Damit die Leberzellen möglichst gut wachsen können, werden gleichzeitig Langerhans'sche Inselzellen aus der Bauchspeicheldrüse zur Stimulation mit auf die Trägermatrizen gegeben. Je nach Schweregrad der Lebererkrankung werden zwischen zehn und zwanzig solcher Plättchen implantiert.

Abb. 1: Polylactidmatrix



© Prof. Dr. med. Hans U. Baer

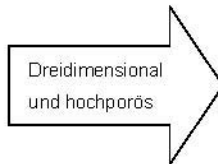
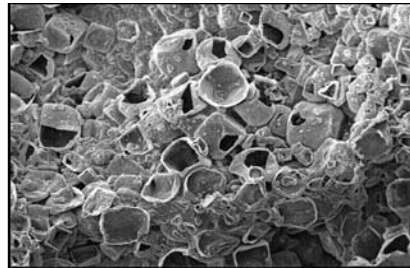


Abb. 2: Rasterelektronenmikroskop



© Prof. Dr. rer. nat. T. Lindl

Welche anderen Behandlungsmethoden gibt es?

Bei den alternativen Behandlungsmethoden gibt es zum einen die medikamentöse Therapie. Beispielsweise sind bei den verschiedenen Formen der Hepatitisvirus-erkrankungen durch den Einsatz von Wirkstoffen wie Lamivudine und Famciclovir bei HBV und Interferon und Ribavirin bei HCV gute Fortschritte erzielt worden. In der Regel bleiben jedoch diese Behandlungsmöglichkeiten auf die Symptomlinderung bzw. auf eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs beschränkt und stellen keine kausale Therapie der Grunderkrankung dar.

Eine der effizientesten Behandlungsmethoden zur Therapie von Lebererkrankungen ist die Lebertransplantation. Sie hat jedoch trotz ihres grossen therapeutischen Potentials verfahrensspezifische Probleme, so z.B. der zunehmende Spenderorganmangel (lange Wartelisten) wie auch die Immunsuppression (künstliche Unterdrückung von Immunreaktionen).

Diese Probleme führten dazu, dass nach Alternativen gesucht wurde. Extrakorporale zellfreie Leberunterstützungssysteme können das Patientenserum auf physikalisch-chemischem Weg reinigen. Dabei kommen Geräte zum Einsatz, die auf Dialysemaschinen basieren. Diese Verfahren sind jedoch nicht geeignet, alle Funktionen der ausgefallenen Leber zu ersetzen. Sie vermögen vielmehr nur albumingebundene Substanzen aus dem Blut zu filtrieren. Extrakorporale zellhaltige Leberunterstützungssysteme sind hingegen fähig, zusätzlich zur Schadstoffelimination auch die metabolischen und Syntheseleistungen der ausgefallenen Leber zumindest teilweise zu übernehmen. Es handelt sich um Bioreaktoren, in denen Leberzellen unter kontinuierlichen Flussbedingungen kultiviert werden. Sie werden ebenfalls mit dem Serum des Patienten perfundiert und können in Verbindung mit einem Dialysesystem eingesetzt werden. Grundsätzlich eignen sich die extrakorporalen Leberunterstützungssysteme vor allem für die kurzfristige Intervention in Fällen des akuten Leberversagens. Sie können den Zustand des Patienten stabilisieren bis ein passendes Spenderorgan zur Verfügung steht.

Intrakorporale Leberunterstützungssysteme sollen hingegen die ausgefallenen Leberfunktionen spezifisch, nebenwirkungsarm und bei Bedarf auch dauerhaft übernehmen. Die verschiedenen Ansätze lassen sich in Gentherapie, Zellinjektion sowie Zelltransplantation auf künstlichen Trägersubstanzen unterteilen. So lassen sich beispielsweise Leberzellen als Zellsuspension in Organe injizieren. Die transplantierten Zellen gewinnen Anschluss an das Blutgefäßsystem und bleiben über einen langen Beobachtungszeitraum metabolisch kompetent. Jedoch gibt es auch bei diesem Verfahren eine Vielzahl von Problemen, so z.B. die limitierte implantierbare Zellzahl oder die unbefriedigende Zellanheftung. Ein befriedigendes Resultat, das mit jenem der Lebertransplantation vergleichbar ist, konnte bis dato nicht erreicht werden.

Klinische Studie des Leberzellmatrix-Implantats

Mit der klinischen Studie werden die Eigenschaften des bioartifiziellen Leberersatzgewebes am Menschen wissenschaftlich geprüft. Während die eigentliche operative Behandlung rund zehn Tage dauert, wird die gesamte Studie einen Zeitumfang von zwei Jahren einnehmen. Der Beginn der Studie hängt jeweils individuell von der Einwilligung des Patienten ab.

Ziel der Studie

Die Studie soll in erster Linie überprüfen, ob und wie stark eine Verbesserung der Leberfunktion bei lebererkrankten Patientinnen und Patienten mit Hilfe des autologen Leberzellmatrix-Implantats erreicht wird. In dieser klinischen Prüfung werden Personen behandelt, bei welchen aufgrund einer schweren Lebererkrankung keine Normalfunktion der Leber mehr verzeichnet werden kann. Ziel ist es also, die jeweils eingeschränkte und damit insuffiziente Leberfunktion wiederherzustellen und damit die klinischen Symptome zu behandeln. Eine Heilung der Lebergrunderkrankung kann jedoch nicht erwartet werden, zumal es sich bei diesem Implantat zwar um ein bioartifizielles Leberersatzgewebe handelt, es jedoch nicht die gesamte Leber eines Menschen ersetzen, sondern nur unterstützen kann.

Studienteilnahme

Grundsätzlich ist eine Teilnahme an der klinischen Prüfung des bioartifizialen Leberersatzgewebes immer freiwillig und muss ohne jeglichen Druck erfolgen. Im Weiteren soll grundsätzlich niemand von der Teilnahme ausgeschlossen sein. Die Durchführbarkeit dieser neuen Behandlungsmethode ist jedoch an Bedingungen bezüglich Ihres gesundheitlichen Allgemeinzustandes und der vor der Operation durchzuführenden klinischen und laborchemischen Untersuchungen abhängig. Deshalb kann Sie Prof. Hans U. Baer als Studienleiter im Interesse Ihrer eigenen Gesundheit - z.B. aus Gründen schwerer Herz-, Lungen- oder Nierenleiden - aus dieser Studie ausschliessen. Schliesslich dürfen auch Patienten mit einer HIV-Infektion nicht in die Studie mit aufgenommen werden.

In einer ersten Phase werden zehn, in einer zweiten Phase hundert Patientinnen und Patienten teilnehmen. Wenn Sie auf eine Teilnahme an dieser Studie verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre dazugegebene Einwilligung zu einem späteren Zeitpunkt widerrufen. Diese Möglichkeit haben Sie jederzeit. Im Weiteren müssen Sie einen allfälligen Widerruf Ihrer Einwilligung beziehungsweise den Rücktritt von der Studie nicht begründen. In diesem Fall werden Sie zu Ihrer Sicherheit abschliessend medizinisch untersucht.

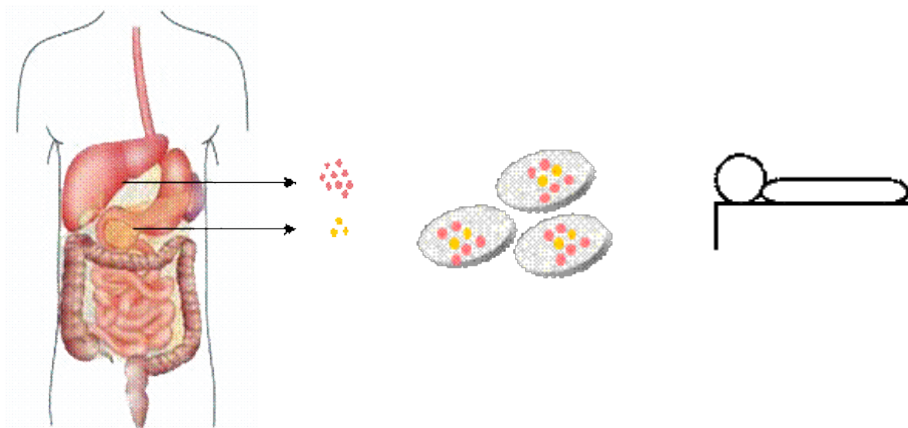
Studienablauf

Bei der klinischen Studie des Leberzellmatrix-Implantats handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie, das heisst, es darf aus ethisch-moralischen Gründen keine Kontrollgruppe mit einer Vergleichstherapie miteinbezogen werden. Vielmehr handelt es sich bei diesem Verfahren um eine individuelle Therapie, und Sie als Patientin oder Patient gelangen durch die natürliche Zuweisung Ihres Haus- oder Facharztes zu Prof. Hans U. Baer ins Zentrum für Bauchchirurgie. Die gesamte Behandlung wird von Prof. Hans U. Baer überwacht und in Zusammenarbeit mit Ihrem Hausarzt und den zuständigen Fachärzten in der Klinik Hirslanden in Zürich durchgeführt. Im Folgenden soll Ihnen der gesamte Ablauf vom ersten Tag Ihres Eintritts bis zum Verlassen der Klinik genau erklärt werden.

Nach sorgfältiger Aufklärung und schriftlich fixiertem Einverständnis werden Sie am Vortag der Operation in die Klinik aufgenommen - bei speziellen Erkrankungen sogar etwas früher. An diesem Tag werden die präoperativen Untersuchungen durch Prof. Hans U. Baer, einem seiner Assistenzärzte oder einem Facharzt der Klinik Hirslanden vorgenommen. Dabei handelt es sich um eine persönliche Befragung der Krankheitsgeschichte (Anamnese) und um eine gründliche körperliche Untersuchung (inkl. Bluttests). Zusätzliche Aufklärungen Ihres Gesundheitszustandes (z.B. Herz, Nieren oder Lungen) können dabei notwendig sein.

Die gesamte Untersuchung dauert zwischen ein und zwei Stunden. Das eigentliche chirurgische Verfahren beinhaltet zwei mittelschwere Operationen, die in einer Allgemeinbetäubung erfolgen. Über die Einzelheiten und Risiken klärt Sie sowohl Prof. Hans U. Baer als auch der verantwortliche Anästhesist auf. Im Weiteren beinhaltet der operative Verlauf folgende Schritte:

Abb. 3: Operativer Verlauf



- In der ersten Operation werden körpereigene Leber- und Pankreaszellen entnommen (Leberteilresektion und Pankreasbiopsie).
- Die autologen Zellen werden sofort einem spezialisierten Zellkulturlabor in Wädenswil übersendet.
- Die Leberzellen werden im Labor zum Wachstum gebracht. Die Pankreaszellen nehmen dabei eine Stimulationsfunktion ein.
- Schliesslich werden die Leber- und Pankreaszellen auf mehrere Tissues präpariert und wieder nach Zürich transportiert.
- Am nächsten Tag werden die Tissues in die Aufhängewand des Dünndarms implantiert.
- Nach und nach vermehren sich die Leberzellen und die Implantate werden an den Blutkreislauf angeschlossen.
- Nach etwa 14 Tagen nehmen die Zellen eigenständig die Aufgabe als Hilfsleber wahr. Die Tissues zersetzen sich vollständig.

Abb. 4: Implantation der Biotissues in die Aufhängewand des Dünndarms



© Prof. Dr. med. Hans U. Baer

Was passiert, wenn die Zellen nicht implantiert werden können?

Es besteht die Möglichkeit, dass Prof. Hans U. Baer nach der ersten Operation feststellen muss, dass Sie nach vier Tagen nicht ein weiteres Mal operiert werden dürfen. In diesem Fall werden die Zellen dennoch nach Wädenswil transportiert und nach Aufbereitung in flüssigem Stickstoff eingefroren. Durch diese Aufbewahrungstechnik bleiben die Zellen lange Zeit erhalten. Falls die Zellen aufgrund mangelnder Vitalität nicht mehr implantiert werden können, müssen sie vernichtet werden. In diesem Fall werden sie bei 196°C unter Dampfdruck zerstört oder zur Verbrennung gebracht.

Nachkontrolle

Sie werden im Normalfall die Klinik in zehn Tagen verlassen dürfen. Allerdings ist es notwendig, dass Sie für ein paar Tage in eine Rehabilitationsklinik überführt werden. Danach müssen Sie regelmässige Nachkontrollen wahrnehmen, so nach 3 Wochen, 6 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten, 8 Monaten und 12 Monaten. Nach einem Jahr werden die Nachuntersuchungen halbjährlich fortgeführt.

Diese Nachkontrollen werden von einem spezialisierten Hepatologen, Prof. Dr. med. Bernhard Sauter, vorgenommen, wobei einerseits Wundheilung und allgemeines Körperbefinden, andererseits klinische und laborchemische Parameter (Bluttests) untersucht werden. In regelmässigen Abständen werden auch Computer-Tomographien (CT) des Abdomens durchgeführt (nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten), um die Lokalisation und das Wachstum der Implantate genau beobachten zu können. Zusätzlich werden auch Kontrollen vom Operateur (Prof. Hans U. Baer) vorgenommen.

Die gesamte Beobachtungsdauer umfasst zwei Jahre. Grundsätzlich müssen sich alle Probandinnen und Probanden zur Wahrnehmung dieser Nachkontrollen verpflichten.

Nutzen und Risiken

Wie bereits dargelegt besteht bei sehr vielen Patienten die unabdingbare Notwendigkeit, eine Leberinsuffizienz zu behandeln. Sehr viele dieser erkrankten Personen können jedoch nicht mit medikamentösen Therapien zufriedenstellend behandelt werden. Es kommt hinzu, dass die Organknappheit für Lebertransplantationen stetig zunimmt und dass die Kriterien für eine Transplantation sehr einschränkend sind, wodurch viele Patienten nicht einmal die Möglichkeit haben, auf die Warteliste für Lebertransplantationen zu gelangen. Das Leberzellmatrix-Implantat als innovatives Therapieverfahren bietet diesen Patienten eine neue Alternative, um einerseits die Wartezeit auf eine Transplantation gut zu überbrücken (Bridge-To-Transplant), wobei das bioartifizielle Leberersatzgewebe gleichlaufend deren Gesundheitszustand zu stabilisieren und zu verbessern vermag. Andererseits können auch diejenigen Patienten, die keine Aussicht auf eine Lebertransplantation haben, von diesem Verfahren klinisch profitieren, indem sie zumindest einen gewissen Teil ihrer Lebensqualität zurückgewinnen können.

Die ersten Resultate in Deutschland zeigen, dass bei neun von insgesamt zehn Patienten eine deutliche Verbesserung festgestellt werden konnte. Die Verbesserung zeigte sich sowohl bei den Laborparametern als auch beim persönlichen Allgemeinbefinden. Zwei Patienten wurden von der Transplantationsliste gestrichen, da sich deren Zustand soweit gebessert hatte, dass die Indikation zur Organtransplantation nicht mehr gegeben war. Bei einer Person konnte keine Verbesserung - aber auch keine Verschlechterung - der Leberfunktion festgestellt werden. In keinem Fall hat es eine klinische Verschlechterung gegeben. Unerwünschte Nebenwirkungen sind bei diesen Patienten bis dato nicht aufgetreten. Insgesamt sind in Deutschland nun bereits 20 Patienten (Stand März 2006) dokumentiert.

Da es sich bei der Zelltransplantation um autologe (körpereigene) Zellen handelt, sind keine transplantationsspezifischen Komplikationen zu erwarten. Als Risiken von Seiten des Implantats kann höchstens eine Möglichkeit gesehen werden, bei der - bezüglich des Schweregrades der Lebererkrankung - zu wenige Zellen eingebracht oder bei der die Zellen eine zu geringe Funktion einnehmen werden. Die eigentliche Trägersubstanz (Poly-L-Lactid) ist ein Material, bei dem ausser einer gewissen Unverträglichkeit durch verminderte enzymatische Abbauprodukte bei prädisponierten Individuen keine Probleme zu erwarten sind.

Arzt und Patient müssen sich jedoch darüber im Klaren sein, dass es sich bei der Entnahme des Lebergewebes um eine chirurgische Intervention handelt, die immer mit Komplikations- und Mortalitätsraten einhergeht. Das Mortalitätsrisiko liegt jedoch weit unter einem Prozent. Postoperative Komplikationen (Morbidität) wie beispielsweise Wundinfekte, Nachblutungen oder Lungenentzündungen haben eine Erscheinungsrate von etwa fünf Prozent.

Informationspflicht bei neuen Erkenntnissen

Als hauptverantwortlicher Prüfarzt informiert Sie Prof. Hans U. Baer über alle neuen Erkenntnisse, welche den Nutzen oder die Sicherheit des Studienablaufs und somit Ihre Einwilligung beeinflussen können.

Vertraulichkeit der Daten

In dieser Studie werden persönliche Daten von Ihnen erfasst. Es werden alle notwendigen Vorkehrungen getroffen, um die Vertraulichkeit dieser Daten sicherzustellen. Die Daten werden anonymisiert und sind nur den medizinischen und wissenschaftlichen Studienpersonen zur Evaluation zugänglich. Weiter können die zuständigen Fachleute der Herstellerfirma im Rahmen eines Monitoring oder Audits die Durchführung der Studie überprüfen. Ebenfalls können das Krankenhaus, Ihr Hausarzt sowie die zuständige schweizerische Behörde und die Ethikkommission des Kantons Zürich im Rahmen einer Inspektion Einsicht in Ihre Originalkrankengeschichte (inkl. klinische und laborchemische Daten) nehmen. Während der gesamten klinischen Studie und bei den erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikte gewahrt.

Kosten und Aufwandsentschädigung

Da es sich bei dieser klinischen Prüfung um einen individuellen Therapieversuch handelt, können Ihnen die mit der Studie verbundenen Aufwendungen nicht vergütet werden. Im Normalfall kosten die Biotissues in Deutschland 35'000 Euro. Für diese Studie werden diese Matrices jedoch kostenlos zur Verfügung gestellt. Ausserdem wird Prof. Hans U. Baer sein Operationshonorar reduzieren, und es wird für Sie persönlich abgeklärt, ob und wie viel der anfallenden Kosten von Ihrer Krankenkasse übernommen wird. Für diesbezügliche Fragen steht Ihnen jederzeit Heike Bräutigam (+41 (0)44 387 30 70) zur Verfügung.

Versicherungsschutz

Der Arzt (Prof. Dr. med. Hans U. Baer) ersetzt Ihnen Schäden, die Sie gegebenenfalls im Rahmen des klinischen Versuchs erleiden. Zu diesem Zweck hat Prof. Dr. med. Hans U. Baer zu Ihren Gunsten eine Versicherung bei der «Zürich» Versicherungs-Gesellschaft abgeschlossen. Stellen Sie während oder nach dem klinischen Versuch gesundheitliche Probleme oder andere Schäden fest, so wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Arzt (Prof. Dr. med. Hans U. Baer). Er weiss über die geltende Gesetzgebung Bescheid, verfügt über die entsprechenden schriftlichen Unterlagen und wird für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

Kontakt

Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während der Studie oder nach deren Abschluss auftreten, können Sie sich jederzeit an Prof. Hans U. Baer und seine Mitarbeiter wenden.

Prof. Dr. med. Hans U. Baer
Baermed.
Zentrum für Bauchchirurgie
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich

info@baermed.ch
www.baermed.ch

Telefon +41 44 387 30 70
Fax +41 44 387 30 90