

Schlussbericht zu Nr. 3.2

Zuwendungsempfänger:	Förderkennzeichen:
Torsten Tonn, Marcus Odendahl	01EK1610B

Vorhabenbezeichnung:

Verbundprojekt: iPSstemRNA – Generierung von GMP-konformen induzierten pluripotenten Stammzellen aus Universal Spendern – Teilvorhaben B, AG Tonn: Auswahl und Rekrutierung der Universalspender

Laufzeit des Vorhabens: **01.05.2017 - 31.10.2023**

Laufzeit des Vorhabens: **01.05.2017 - 31.10.2023**

I. Kurze Darstellung

1. Aufgabenstellung

1.1 Gesamtziel des Vorhabens (Konsortiums)

Das Konsortium hat sich zum Ziel gesetzt, einen Prozess zu entwickeln, *Good Manufacturing Practice* (GMP)-konforme induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)-Zelllinien mit dem mRNA Reprogrammierungsverfahren herzustellen und nach standardisierten Qualitäts- und Sicherheitskriterien zu charakterisieren sowie die Grundlage einer Zellsammlung für GMP-gerechte iPS-Zelllinien aufzubauen, die aus Hautfibroblasten von sogenannten „Universal Spendern“ gewonnen werden.

Universal Spendern tragen homozygot solche HLA-Merkmale, die in der Bevölkerung der jeweiligen Region bzw. des Landes häufig auftreten. Mit fünf iPS-Zelllinien gewonnen aus Hautfibroblasten von homozygoten Spendern der am häufigst vorkommenden HLA-A/-B/-C Haplotyp-Kombinationen könnten theoretisch über 40% der Bevölkerung – unter Annahme, dass sie die hiesige Bevölkerung repräsentieren – ohne schwerwiegende Nebenwirkungen (GvHD oder Abstoßung des Zelltransplantat) transplantiert werden. Bereits mit homozygoten Spendern, die über HLA-A*01:01/-B*08:01/-C*07:01 und HLA-A*03:01/-B*07:01/-C*07:02 - zwei der am häufigsten vor-

kommenden HLA-Klasse I Haplotyp-Kombinationen – verfügen, wäre eine Versorgung von circa 25% der Bevölkerung mit iPS-Zelllinien möglich!

Die mit diesem Teilvorhaben verbundene Rekrutierung und Selektion von Universal Spendern nach medizinischen und transplantationsimmunologischen Kriterien, um eine Immunkompatibilität für einen Großteil der Bevölkerung in Deutschland zu erreichen, erhöht die zukünftigen Verwendungsmöglichkeiten dieser Zellen als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Zellen für den klinischen Einsatz.

Die Hauptaufgabe des Teilprojektes der AG Tonn war es, solche Universal Spendern nach transplantationsimmunologischen Kriterien aus der Stammzellspenderdatei des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) Nord-Ost zu selektieren, sie daraufhin medizinisch zu untersuchen und sie als Hautbiopsiespender für das Vorhaben zu rekrutieren. Hierzu gehören auch die Einholung eines Ethikvotums bei der zuständigen Ethikkommission und einer geeigneten Einverständniserklärung der Spender.

Im Einzelnen sollten folgende wissenschaftliche und technischen Arbeitsziele verfolgt werden:

Identifizierung der bestgeeignetsten HLA-homozygoten Spender

Primäres Auswahlkriterium für die Donoren ist die homozygote Expression einer der 5 in Deutschland am häufigsten vorkommenden HLA Klasse I-Allelkombinationen (HLA-A/B/C). Die Auswahl dieser sogenannten **Universal Spender** soll aus der Stammzellspenderdatei (DSSD) des DRK Blutspendedienstes Nord-Ost kommen.

Rekrutierung der Spender

Die ausgewählten potentiellen Universal Spender werden kontaktiert und befragt, nach anamnestischen Kriterien selektiert und eine Spender-Einverständniserklärung vorbereitet.

Beantragung eines Ethik-Votums für die Spende von Hautfibroblasten

zum Zwecke der Generierung von iPS-Zelllinien aus Hautfibroblasten.

HLA-Retypisierung

Zur Bestätigung des HLA-Genotypes sowie Bestimmung weiterer genetischer Merkmale (z.B. Blutgruppe) wird das *Next Generation Sequencing* (NGS) für Proben von den ausgewählten Universal Spendern veranlasst.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Wesentliche Voraussetzung zur Durchführung des Vorhabens ist der Zugang zu den Daten potentieller Stammzellspender, der in der DSSD registrierten homozygoten Spender.

Mit iPS-Zelllinien gewonnen aus Hautfibroblasten von homozygoten Spendern dieser häufigsten HLA-A/-B/-C Haplotyp-Kombinationen können theoretisch circa 40% der registrierten Spender ohne schwerwiegende Abstoßungsreaktionen aufgrund von GvHD transplantiert werden. Unterstellt man, dass die genannten HLA-A/-B/-C Haplotyp-Kombinationen der circa 70.000 registrierten Spender einen repräsentativen Ausschnitt der HLA-A/-B/-C Haplotyp-Kombinationen der gesamten Bevölkerung darstellen, können circa 40% der Bevölkerung mit den aus diesen Spender hergestellten iPS-Zelllinien versorgt werden.

Bereits mit homozygoten Spendern, die über HLA-A*01:01/-B*08:01/-C*07:01 und HLA-A*03:01/-B*07:01/-C*07:02 - zwei der am häufigsten vorkommenden HLA-Klasse I Haplotyp-Kombinationen – verfügen, wäre eine Versorgung von circa 25% der Bevölkerung mit iPS-Zelllinien möglich!

Die Anzahl der zur Verfügung stehenden potentiellen Stammzellspender, die in der DSSD registriert sind, wurde zunächst in anonymisierter Weise festgestellt. Insgesamt konnten für die fünf häufigsten HLA-A/-B/-C Haplotyp-Kombinationen eine Anzahl von 385 registrierten homozygoten Spendern festgestellt werden. Allein für die zwei häufigsten HLA-A/-B/-C Haplotyp-Kombinationen wurden 310 homozygote Spender gezählt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.

HLA-Haplotyp Kombination	Anteil an Bevölkerung in %	Anzahl registrierter homozygoter Spender mit entsprechendem HLA-Haplotyp
HLA-A*01:01/-B*08:01/-C*07:01	14,7	196
HLA-A*03:01/-B*07:02/-C*07:02	9,7	114
HLA-A*02:01/-B*44:02/-C*05:01	5,7	27
HLA-A*02:01/-B*07:02/-C*07:02	5,1	26
HLA-A*02:01/-B*40:01/-C*03:04	4,0	22
Total	39,2	385

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die in der DSSD geführten Spender wurden zum Zweck einer gerichteten Knochenmarkspende für Patienten im Rahmen einer Leukämie-Therapie aufgenommen. Um die Spender kontaktieren zu dürfen, haben wir zunächst ein Ethikvotum eingeholt, in welchem festgestellt wurde, ob im Hinblick auf das Vorgehen und die Ziele des Vorhabens die Entnahme von Hautbiopsaten bei gesunden Spendern ethisch zu rechtfertigen ist.

Zudem ist bei der Suche und Rekrutierung von geeigneten Spendern der Datenschutz zu beachten, der die Persönlichkeitsrechte der Spender schützt. Beide Gesichtspunkte haben zentrale Bedeutung für die Einholung eines befürwortenden Ethikvotums durch die zuständige Ethikkommission an der Technischen Universität (TU) Dresden.

Die Erstellung der erforderlichen Dokumente (Antragsformular, Informationsblätter zur Voruntersuchung der Spender, Spendereinwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie, Blutentnahme und Voruntersuchung, Dokumentation der Spendervoruntersuchung und Blutentnahme etc.) ist eine Voraussetzung für die Einholung eines Ethikvotums zur Kontaktaufnahme für die Eignungstestung.

Nach Erstellung und Aktualisierung wurden die erforderlichen Unterlagen und Dokumente zusammen mit dem Antrag auf ein Ethikvotum bei der zuständigen Ethikkommission an der TU Dresden im Dezember 2017 eingereicht. Die Erteilung eines befürwortenden Ethikvotums durch die zuständige Ethikkommission an der TU Dresden (Bescheid zur Studie: „*Auswahl und Rekrutierung von Universal Spendern*“ im Rahmen des BMBF-geförderten Projektes „*iPStemRNA*“ der Ethikkommission an der TU Dresden erfolgte am 2. Februar 2018 (Bearbeitungs-Nr.: EK 3012018)) mit Hinweisen. Am 24. Mai 2018 testierte die Ethikkommission der TU Dresden die Erfüllung dieser Hinweise.

Als Folge der Verzögerungen anderer Teilprojekte und der SARS-CoV-2 Pandemie wurden die ausgewählten Spender erneut ab Mai 2022 kontaktiert. Dabei beschränkte sich die Kontaktaufnahme aufgrund der Überlegung nur auf solche homozygote Universalspender mit der Blutgruppe O Rhesus negativ. Von den neuerdings fünfzig kontaktierten Spender sicherten neunzehn Spender ihre Bereitschaft zur Teilnahme zur Studie und Spende von Hautfibroblasten schriftlich zu.

Die dabei erhobenen Daten wurden in pseudoanymisierter Form unter Verwendung durch Zahlencodes an den Leiter der Experimentellen Transfusionsmedizin Prof. Dr. Torsten Tonn und Dr. Marcus Odendahl weitergeleitet. Nach Feststellung der Eignung zur Teilnahme an der *iPStemRNA*-Studie durch den Leiter der Experimentellen Transfusionsmedizin Herrn Prof. Torsten Tonn, wurden die personenbezogenen Daten, HLA-Gewebemerkmale und Blut-

gruppe unter ausdrücklichen Verweis auf den Datenschutz an autorisierte Mitarbeiter von TUMCells übermittelt.

Im Zeitraum vom November 2022 bis Juni 2023 erfolgten die Rekrutierung, hochauflösende HLA-Retypisierung, allgemeine medizinische Voruntersuchung zur Spendereignung und die Bereitstellung von drei homozygoten Stammzellspender mit der Haplotyp-Kombination HLA-A*01:01/-B*08:01/-C*07:01 bzw. HLA-A*03:01/-B*07:02/-C*07:02 mit der Blutgruppe 0 Rhesus negativ und die Hautfibroblastenspende an der Hautklinik der TU München.

Zusätzlich wurden in Vorbereitung auf die Genehmigung eines GMP-konformen Herstellungsverfahrens für iPS-Zelllinien gewonnen aus Hautfibroblasten homozygoter Spender unter Leitung von Herrn Prof. Torsten Tonn *Scientific Advice-Meetings* am 16. Mai 2018 und am 01.10.2019 mit der Bundesoberbehörde (PEI) und dem Konsortium organisiert und durchgeführt.

Folgende Meilensteine für Teilprojekt B wurden festgelegt und umgesetzt:

Meilenstein 1: Identifizierung von potentiellen homozygoten Spendern im Alter von 18 – 40 Jahren, mit den fünf häufigsten HLA-A/-B/-C Haplotyp-Kombinationen und der Blutgruppe 0 Rhesus negativ.

Meilenstein 2: Erstellung einer Einwilligungserklärung und eines Gesundheitsfragebogens, Einholung des erforderlichen Ethikvotums durch die zuständige Ethikkommission.

Meilenstein 3: Bereitstellung medizinisch freigegebener HLA-homozygoter Spender für Hautfibroblasten als Ausgangsmaterial für die Generierung von Fibroblasten bzw. hieraus erzeugter GMP-gerechten iPS-Zellen (November 2022 bis Juni 2023).

Meilenstein 4: *Scientific Advice-Meetings* beim PEI (16. Mai 2018 und 01.10.2019).

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an dem angeknüpft wurde

Ansichts des Zeitaufwands, der Herstellungskosten und der Kosten für die Überprüfung der Sicherheit von GMP-gerechten Linien, ist es effizienter, iPS-Zelllinien für eine allogene Anwendung herzustellen, die den höchsten Sicherheitsansprüchen gerecht werden können, als dies mit autologen iPS-Zelllinien zu versuchen. Hierbei ist es vorteilhaft, die Spender für solche allogenen Zellen nicht nur nach gültigen medizinischen Richtlinien auszuwählen, sondern das Vorhandensein bestimmter Gewebsverträglichkeits-Antigene zu berücksichtigen.

Daher verfolgen wir und andere das Ziel, eine größtmögliche Übereinstimmung mit potentiellen Empfängern hinsichtlich der wichtigsten HLA-Merkmale dadurch zu erreichen, dass wir homozygote Träger solcher HLA-Allele, die häufig vorkommen, als Donoren verwenden wollen.

Dieses Konzept, iPS-Zellen aus HLA-homozygoten Donoren zu generieren, um eine iPS-Zellbank anzulegen, wird seit Langem international propagiert und die möglichen Vorteile wurden in verschiedenen Veröffentlichungen detailliert postuliert (Turner *et al.* 2013).

So haben z.B. Wissenschaftler aus Großbritannien dargelegt, dass eine Zellbank, die auf 100 hypothetische homozygote HLA Spender beruht, den Berechnungen zufolge mit 93% der dortigen Bevölkerung transplantationsimmunologisch kompatibel wäre (Taylor *et al.* 2012). Kurz zuvor hatten bereits Okita *et al.* (2011) in einer ähnlichen Studie - auf Japan bezogen - gezeigt, dass mit 75 hypothetischen homozygoten HLA-Trägern eine Immunkompatibilität mit 80% der Bevölkerung erreicht werden könnte.

Während in jenen Studien die Kriterien für Organtransplantation verwendet wurden - also den Berechnungen eine Kompatibilität hinsichtlich der HLA-A, HLA-B sowie der HLA-DR Allele zugrunde gelegt wurde - werden wir in unserem Projekt die MHC Klasse I Allele HLA-A/B/C jedoch nicht MHC Klasse II Allele wie z.B. HLA-DR berücksichtigen. D.h. mit unseren Kriterien zielen wir auf die Verwendung der iPS-Zellen zur Generierung von Zelllinien, die keine MHC Klasse II Moleküle exprimieren. Hierzu gehören die meisten Zelltypen, darunter viele mit therapeutischem Potential, wie z.B. Insel-Beta-Zellen, Kardiomyozyten, Neuronen u. unzählige andere, die nicht zur hämatopoetischen Zelllinie gehören.

Von Bedeutung ist, dass starke Unterschiede in den HLA-Häufigkeiten bei unterschiedlichen Ethnien auftreten. Die bei Westeuropäern am häufigsten vorkommende HLA-A/B Haplotyp-Kombination HLA-A1/B8 ist in Japan sehr selten aufzufinden (Zimmermann *et al.* 2012).

Daher ist es nötig, in unserem Projekt die in Deutschland am häufigsten vorkommenden HLA-Haplotypen zu berücksichtigen, um eine allogene Zelltherapie mit aus iPS-Zellen abgeleiteten Zellen in Deutschland vorzubereiten.

Zitierte Literatur

Okita, K., Y. Matsumura, Y. Sato, A. Okada, A. Morizane, S. Okamoto, H. Hong, M. Nakagawa, K. Tanabe, K. Tezuka, T. Shibata, T. Kunisada, M. Takahashi, J. Takahashi, H. Saji and S. Yamanaka (2011). *"A more efficient method to generate integration-free human iPS cells."* Nat Methods 8(5): 409-412.

Taylor, C. J., S. Peacock, A. N. Chaudhry, J. A. Bradley and E. M. Bolton (2012). *"Generating an iPSC bank for HLA-matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types."* Cell Stem Cell 11(2): 147-152.

Turner, M., S. Leslie, N. G. Martin, M. Peschanski, M. Rao, C. J. Taylor, A. Trounson, D. Turner, S. Yamanaka and I. Wilmut (2013). *"Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library."* Cell Stem Cell 13(4): 382-384.

Zimmermann, A., O. Preynat-Seauve, J. M. Tiercy, K. H. Krause and J. Villard (2012). *"Haplotype-based banking of human pluripotent stem cells for transplantation: potential and limitations."* Stem Cells Dev 21(13): 2364-2373.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Dr. Micha Drukker / Dr. Ejona Rusha, Institut für Stammzellforschung, Helmholtz Zentrum München

Prof. Dr. Martin Hildebrandt / Dr. Friederike Baumann, TUMCells, Interdisziplinäres Zentrum für Zelltherapie, Technische Universität München

Dr. Sebastian Diecke, BIH Stem Cell Core, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach

Mitarbeiter der DSSD Nord-Ost, BSD DRK Nord-Ost, Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

II. Eingehende Darstellung

1. Der Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele.

Siehe Punkt 2.

2. Der wichtigen Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Beschäftigte/r E7	65.697,40 €
Aufträge	1.572,92 € (hochauflösende HLA-Retypisierung, Spendereignungstestungen (Untersuchung zur Infektionsserologie, klinische Chemie, Hämatologie, Gerinnungsparameter)
Sonstige allgemeine Verwaltungsausgaben	871,80 € Spenderrekrutierung (Reisekosten und Aufwandsentschädigung für Spender)

3. Der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die in der DSSD registrierten Spender sind für eine gerichtete Blutstammzellspende im Rahmen einer Therapie von Leukämien rekrutiert worden. Um ausgewählte Spender aus der Spenderkartei der DSSD für eine ungerichtete Hautfibroblastenspende zu gewinnen, muss zunächst die zuständige Ethikkommission dem Vorhaben zustimmen. Erst nach dem Vorliegen eines zustimmenden Ethikvotums dürfen die registrierten Spender der DSSD, die zuvor einer Kontaktaufnahme zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien zugestimmt haben, kontaktiert und um eine Teilnahme an der Studie gefragt werden.

Für das Verfassen des Ethikantrags zu Erlangung eines Ethikvotums und die Erstellung und Bearbeitung von erforderlichen Dokumenten sowie der Spenderrekrutierung ist ein erheblicher Arbeitsaufwand entstanden, der mit den Mitteln (Beschäftigte (0817) und Verwaltungsaufgaben (0843)) abgedeckt werden konnten.

Die hochauflösende HLA-Retypisierung und Spendereignungstestung sind die Voraussetzung für eine Zellspende von Spendern.

Die Spender müssen zunächst über den Zweck ihrer Zellspende, den damit verbundenen gesundheitlichen Risiken aufgeklärt werden. Nach der Einwilligung zur Spende werden sie auf ihre Spendefähigkeit medizinisch untersucht. Mittels hochauflösender HLA-Retypisierung werden nochmals die Gewebemerkmale bestätigt. Weitere medizinische Untersuchungen umfassen die Untersuchung von infektionsserologischen, hämatologischen und Gerinnungsparametern sowie die klinische Chemie.

Für die Spender entstehen Kosten für die Anreise zum Aufklärungsgespräch, der medizinische Voruntersuchung zur Spendereignung und der eigentlichen Spende. Die Erstattung umfaßt eine Entschädigung des zeitlichen Aufwandes für die Voruntersuchung, der Spende und gegebenenfalls des Verdienstaufschlags.

4. Des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die Rekrutierung geeigneter Spender ist die Grundvoraussetzung des Gesamtprojektes und der damit verbundenen Verwertung. Hinsichtlich der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans wird an dieser Stelle auf den Abschlussbericht des Konsortiums verwiesen.

5. Des während der Durchführung des Vorhabens de ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen,

An dieser Stelle sei auf den Konsortiumskoordinator, Dr. Ejona Rusha, Leiterin der iPSC Core facility, Helmholtz München, verwiesen.

6. Der erfolgten oder geplanten Veröffentlichung des Ergebnisses nach Nr. 6

siehe Punkt 5.

III. Erfolgsbericht

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen

Alle vier Meilensteine des Teilprojektes B (Tonn) konnten in dem geplanten Zeitrahmen erfolgreich umgesetzt werden. Auch die Dokumentation und die Begleichung der Kosten für die medizinischen Untersuchungen und Aufwandsentschädigung konnten bis zum Ende der genehmigten Projektlaufzeit abgeschlossen werden.

Es konnten drei geeignete homozygote Spender (eine Frau und zwei Männer) im Alter von 21 bis 38 Jahren mit den zwei am häufigsten auftretenden HLA-Klasse I Kombinationen und der Blutgruppe 0 Rhesus negativ identifiziert und für eine Hautfibroblastenspende rekrutiert werden.

Die Hautfibroblastenspenden erfolgten in dem Zeitraum November 2022 bis Juni 2023 an der Hautklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München. Aus den gespendeten Hautfibroblasten sind bei TUMCells in München GMP-konforme iPS-Zelllinien hergestellt worden.

Im Einzelnen wurde folgende Ziele erreicht:

- Identifizierung und Bestimmung der Anzahl von geeigneten homozygoten Universal Spendern der DSSD NO (in anonymisierter Form) (Meilenstein 1 / Teilprojektes B).
- Erteilung eines befürwortenden Ethikvotums durch die zuständige Ethikkommission: (Bescheid zur Studie: „Auswahl und Rekrutierung von Universal Spendern“ im Rahmen des BMBF-geförderten Projektes „iPS_{stem}RNA“ der Ethikkommission an der TU Dresden vom 2. Februar 2018 (Bearbeitungs-Nr.: EK 3012018)) (Meilenstein 2 / Teilprojekt B).
- Kontaktierung und Rekrutierung geeigneter Stammzellspender der DSSD Nord-Ost für die iPS_{stem}-RNA-Studie abgeschlossen Juni 2023 (Meilenstein 3 / Teilprojekt B).
- *Scientific Advice*-Meetings bei der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI) zur Vorbereitung auf die Genehmigung eines GMP-konformen Herstellungsverfahrens von iPS-Zellen gewonnen aus Hautfibroblasten (Meilensteins 4 / Teilprojekt B).

2. Wissenschaftliche technische Ergebnisse

Bereitstellung geeigneter Hautfibroblastenspender. Es wurden keine weiteren wissenschaftlich technische Ergebnisse in diesem Teilprojekt erzielt.

3. Fortschreitung des Verwertungsplan

Siehe Verwertungsplan des Konsortiums.

4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Es konnten lediglich homozygote Spender mit den zwei häufigsten HLA-Kombinationen rekrutiert werden. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt darin begründet, dass die Rekrutierung von Spendern auf solche beschränkt wurde, die zusätzlich zu den gesuchten HLA-Merkmalen über die Blutgruppe 0 Rhesus negativ verfügen. Außerdem wurden nur Spender berücksichtigt, die nicht älter als 40 Jahre zum Zeitpunkt der Spende waren.

Von den letztendlich vier rekrutierten homozygoten Spendern der DSSD mit den gesuchten HLA-Kombinationen wurde ein Spender zurückgestellt, da er nicht über die Blutgruppe 0 verfügt.

5. Präsentationen und Anwenderkonferenzen

Entfällt.

6. Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung

Alle vier Meilensteine des Teilprojektes B (Tonn) konnten in dem geplanten Zeitrahmen erfolgreich bis zum Juni 2023 umgesetzt werden. Allerdings kam es insgesamt aufgrund von Verzögerungen beim Fortschritt der Arbeiten anderer Teilprojekte und aufgrund der SARS-CoV2 Pandemie zu Verzögerungen, die mit mehreren kostenneutralen Verlängerungen der Projektzeit überbrückt werden konnten.

Insgesamt konnten vier Spender für die Studie rekrutiert werden, von denen drei Spender tatsächlich Hautfibroblasten spendeten.

Die Dokumentation und die Begleichung der Kosten für die medizinischen Untersuchungen und Aufwandsentschädigung bis zum Ende der genehmigten Projektlaufzeit bis zum August 2023 abgeschlossen werden.

Aufgrund einer sehr effizienten Rekrutierungskampagne wurden nicht alle zur Verfügung stehenden Mittel (0835) abgerufen.