

## Dachveranstaltung „Ein Herz für NRW“

07. April 2017, Life Science Center Düsseldorf

### Hintergrund und Zielsetzung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weiterhin die häufigste Todesursache weltweit, zugleich mangelt es an Spenderorganen und an zuverlässigen Herzunterstützungssystemen für betroffene Patienten. In der Leuchtturm-Initiative „Ein Herz für NRW“ haben sich – koordiniert durch den Cluster InnovativeMedizin.NRW – führende Experten verschiedener Fachdisziplinen zusammengeschlossen, um ein „biohybrides“ Herz zu entwickeln, das die Vorteile technischer und biologischer Komponenten miteinander verbindet. Seit dem Kick-off des Verbundes Ende 2015 haben sich drei Fachgruppen zu den Themen „Biohybride Gefäße & Stents“, „Biohybride Herzklappen“ und „Biohybride Herzmuskel-Patches“ gebildet, um gemeinsam kardiovaskuläre Teilstrukturen zu entwickeln, die Meilensteine auf dem Weg zum gleichwertigen Organersatz bilden.

Bei der Dachveranstaltung trafen sich Leitungen und Mitglieder aller Fachgruppen, um erste Arbeitsergebnisse zu präsentieren und gemeinsam über weitere Ansätze zu diskutieren. Zahlreiche interessierte NRW-Akteure aus dem Gesundheitswesen fanden Interesse an der Thematik und informierten sich über den Status innovativer Implantat-Entwicklungen, über Maßnahmen zur Unterstützung des Innovationstransfers sowie über die herausragende Infrastruktur und Netzwerk-Landschaft Nordrhein-Westfalens für die Entwicklung biohybrider Systeme.

### Kernaussagen

**Frau Dr. Beate Wieland, Ministerin für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes NRW**



Grußwort: Dr. Beate Wieland (Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen)

Der Translationsverbund hat sich der Herausforderung langzeitstabiler kardiovaskulärer Implantate angenommen, die durch die Verwendung körpereigener Zellen und Gewebe gut verträglich sind und die Fähigkeit zum „Mitwachsen“ haben. Dies ist notwendig, da ein Mangel an Spenderorganen herrscht und technische Systeme keine gute und langfristige Alternative bieten, weil sie massiv in die Lebensumstände der Patienten eingreifen. Weltweit wird an biohybriden Systemen geforscht. Die Herausforderung liegt dabei vor allem in der Interdisziplinarität der Thematik, der sich der Verbund

„Ein Herz für NRW“ auf einzigartige Weise stellt. Hier treffen Wissenschaftler unterschiedlicher Fachbereiche auf Kliniker und starke Industriepartner. Neben dem herausragenden Netz an nordrhein-westfälischen Kliniken und Forschungsinfrastrukturen profitiert der Verbund zudem von zahlreichen Landesnetzwerken mit unterschiedlichen Schwerpunkten und Expertisen. Die Strategie ist im Sinne des Innovationstransfers transdisziplinär ausgerichtet – so werden z. B. Zulassungsbehörden, Kostenträger und Patientennetzwerke frühzeitig in die Entwicklungsvorhaben eingebunden. Dieser Ansatz folgt der Forschungsstrategie des Landes NRW, bei der der Translationsgedanke im Mittelpunkt der Entwicklungen steht, um Innovationen schnell zum Patienten zu bringen. Neben der langfristigen Perspektive eines biohybriden Organersatzes können bereits die Zwischenschritte – biohybride Stents, Gefäßprothesen, Herzklappen und artifizielles Herzmuskelgewebe – die Versorgung nachhaltig verbessern.

## Dachveranstaltung „Ein Herz für NRW“

07. April 2017, Life Science Center Düsseldorf

### Einführung: Dr. Oliver Lehmkuhler, Cluster InnovativeMedizin.NRW

Der Translationsverbund „Ein Herz für NRW“ wurde 2015 als gemeinsame Initiative der Landescluster InnovativeMedizin.NRW und NanoMikroWerkstoffePhotonik.NRW ins Leben gerufen. Das strukturelle Ziel des Vorhabens ist es, die Stärken des Landes in diesem Projekt zu verbinden, um mit der Entwicklung und klinischen Einführung neuartiger Behandlungskonzepte eine verbesserte medizinische Versorgung von Patienten mit Herz-Gefäß-Erkrankungen zu erzielen. Neben dem wissenschaftlichen Erfolg und dem herausragenden Nutzen für viele Patienten stärkt ein solches Verbundvorhaben auch die Sichtbarkeit des Landes NRW in der Gesundheitsversorgung.

Seit dem offiziellen Start von „Ein Herz für NRW“ im Rahmen der MEDICA 2015 konnte der Cluster InnovativeMedizin.NRW den Translationsverbund unter anderem durch den Aufbau und die Betreuung der Fachgruppen sowie durch die Initiierung und Begleitung von themenspezifischen Projekten erfolgreich weiterentwickeln. Die Dachveranstaltung ist als weiterer Meilenstein auf dem Weg zur Entwicklung eines „biohybriden“ Herzens zu sehen.

### Session 1: Vorstellung der Fachgruppen

#### Fachgruppe „Biohybride Stents und Gefäße“

Die Entwicklung eines biohybriden Herzens ist die Langzeitvision des Verbundes. Um dieses ambitionierte Vorhaben voranzubringen, widmen sich die Experten in verschiedenen Fachgruppen zunächst der Entwicklung kardiovaskulärer Teilstrukturen.

Bei der Versorgung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen fordern insbesondere die hohen Verschlussraten von Gefäßprothesen und



Session 1: Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rode (Institut für Angewandte Medizintechnik, Helmholtz-Institut der RWTH Aachen), Wissenschaftlicher Fachgruppenleiter „Biohybride Gefäße und Stents“



Session 1: Dr. Monika Hertzen (Centrum für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie Münster) in Vertretung für Prof. Dr. Giovanni Torsello, Klinischer Fachgruppenleiter „Biohybride Gefäße und Stents“

In-Stent-Restenosen die Entwicklung innovativer Implantat-Systeme. Diese Ersatzstrukturen unterliegen jedoch sehr hohen Anforderungen bezüglich ihrer mechanischen und biologischen Eigenschaften. Neben der Haltbarkeit spielen insbesondere die Funktionalität und die Biokompatibilität eine wichtige Rolle; aber auch die Handhabbarkeit, die Darstellung mittels bildgebender Verfahren und die Integrationsfähigkeit in das native Gewebe müssen berücksichtigt werden. Während bislang weder technische noch rein biologische Systeme und Gefäßprothesen zufriedenstellende Lösungen bieten, gibt es erste Entwicklungen biohybrider Ersatzstrukturen. In diesen Projekten werden technische und biologische (körpereigene) Materialien kombiniert, um neben einer hohen Stabilität auch physiologische

## Dachveranstaltung „Ein Herz für NRW“

07. April 2017, Life Science Center Düsseldorf

Eigenschaften und eine hohe Biokompatibilität zu erreichen. Während die präklinischen Studien im Tiermodell erste Erfolge versprechen, befinden sich die Entwicklungen noch vor dem Einzug in die klinische Testung. Herausforderungen liegen insbesondere in der industriellen Fertigung der individuellen Strukturen. Hier müssen geeignete Produktionsprozesse etabliert und eine translationsfreundliche Infrastruktur geschaffen werden. Um die fachgerechte Anwendung und Implantation im Tiermodell (und später im Patienten) voranzubringen, sind insbesondere die klinischen Partner des Verbundes entscheidend.

### Fachgruppe „Biohybride Herzklappen“



Session 1: Prof. Dr. Stefan Jockenhövel (NRW-Schwerpunktprofessur Biohybrid & Medical Textiles (BioTex)), Wissenschaftlicher Fachgruppenleiter „Biohybride Herzklappen“

Eine medikamentöse Behandlung von Herzklappenfehlern ist kaum möglich, die Versorgung beschränkt sich daher auf den chirurgischen Herzklappenersatz. Man unterscheidet zwischen mechanischen und „avitalen“ biologischen Herzklappen. Erstere haben eine höhere Lebensdauer und sind schnell verfügbar, erfordern durch ihre gerinnungsaktivierende Metalloberfläche jedoch eine lebenslange medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung (Antikoagulation). Biologische Herzklappen aus Mensch (Homograft) oder Tier (Xenograft) sind biokompatibel, jedoch nur begrenzt verfügbar und durch Verkalkungsprozesse von geringer Haltbarkeit.

Die Lösung sollen Herzklappen aus einer Fibringel-Matrix und körpereigenen Zellen bringen, die durch „Tissue Engineering“ hergestellt werden. Es gibt bereits Ansätze, die im Tiermodell erste Erfolge zeigen. Diese Technologie gilt es nun zu optimieren und in die Anwendung am Patienten zu überführen.

### Fachgruppe „Biohybride Herzmuskelpatches“

Die Regeneration von geschädigtem Herzmuskelgewebe stellt eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Es existieren derzeit noch keine adäquaten Ersatzstrukturen, die die Reizweiterleitung der Zellen und die Pump-Funktion des Herzens übernehmen können. Im Falle einer starken Funktionseinschränkung verbleibt als Therapieoption letztlich nur der Einsatz eines künstlichen Herzunterstützungssystems bzw. die Transplantation.

Es gibt zahlreiche experimentelle Ansätze unter Einsatz von Stammzelltechnologien und des „Tissue Engineering“, um entsprechendes Ersatzgewebe zu



Session 1: Dr. Hug Aubin (Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Uniklinikums Düsseldorf) in Vertretung für Prof. Dr. Payam Akhyari, Fachgruppenleiter „Biohybride Herzmuskel-Patches“

## Dachveranstaltung „Ein Herz für NRW“

07. April 2017, Life Science Center Düsseldorf

konstruieren. Ziel ist es, Zellverbände mit oder ohne Unterstützung von Trägermaterialien in eine dreidimensionale Struktur zu überführen und in das native Gewebe zu integrieren. Dabei ist insbesondere die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen gefragt, u. a. der Stammzellforschung, der myokard-spezifischen funktionellen Analytik sowie des Engineerings (Software und Hardware).

### NRW-Projekte

In Nordrhein-Westfalen werden bereits zahlreiche biohybride Produkte im Rahmen von Forschungsprojekten entwickelt und getestet. Zwei dieser Projekte wurden im Rahmen der Veranstaltung von Verbundpartnern vorgestellt.

Im Leitmarktprojekt FilaMem, das unter der Leitung des Unternehmens phenox GmbH steht, wird ein innovatives Stentverbundsystem mit flussmodulierender Wirkung entwickelt. Ziel ist es, die Komplikationen durch Blutungen bei ischämischen Schlaganfällen zu behandeln und die Aneurysmen zu verschließen. Der Lösungsansatz basiert auf einer biofunktionellen Membran und einer mikrostrukturierten Trägerstruktur.

Im Leitmarktprojekt pHMed wird an „selbstaflösenden“ (biodegradierbaren) Materialien für resorbierbare Implantate geforscht. Das häufig verwendete und gut geeignete Polylactid hinterlässt beim Abbau ein gewebeschädigendes saures Milieu. Ziel des Projektes ist ein pH-neutraler Abbau dieser Polylactide durch das Einkapseln von Puffersubstanzen in die Polymerstruktur.

## Session 2: Diskurs zur Unterstützung des Innovationstransfers

---

**Moderation:** Dr. Oliver Lehmkuhler (Cluster InnovativeMedizin.NRW)

### Diskussionsteilnehmer:

Uwe Klein (Bundesverband Organtransplantierter e. V.)

Dr.-Ing. Hermann Monstadt (phenox GmbH)

PD Dr. Matthias Perleth (G-BA)

Dr. Thorsten Prinz (DGBMT im VDE)

Dr. Jürgen Scherer (Paul-Ehrlich-Institut)

### Der Bedarf

Herzunterstützungssysteme sind vorübergehend ein guter Ansatz, aufgrund der mit ihnen verbundenen Einschränkungen aber als dauerhafte Lösung nicht geeignet. Die größten Probleme sind das hohe Infektionsrisiko im Bereich der Stromversorgung sowie das stark erhöhte Thromboserisiko. Für viele Patienten stellt auch der Umstand, von einem technischen System abhängig zu sein, eine starke mentale Belastung dar. Es kann für die Patienten eine große Entlastung bedeuten, biologisches Material anstelle einer technischen Lösung als Organersatz zu tragen.

Das im Translationsverbund verfolgte Baukasten-Prinzip, beim dem zunächst einzelne Strukturen entwickelt und später zu einem Organ zusammengesetzt zu werden, ist in diesem Kontext eine erstrebenswerte Herangehensweise.

## Dachveranstaltung „Ein Herz für NRW“

07. April 2017, Life Science Center Düsseldorf

Eine Patientenbeteiligung an den Entwicklungs- und Zulassungsprozessen ist grundsätzlich wünschenswert. Insbesondere bei der Nutzenbewertung zur Gebrauchstauglichkeit können Patienten einen wichtigen Beitrag leisten. Eine solche Beteiligung ist auch aus Industriesicht erwünscht, es findet z. T. bereits ein reger Informationsaustausch statt. Grundsätzlich wissen Patientenorganisationen aber, dass beim Zulassungs- und Erstattungsprozess Objektivität oberstes Gebot ist und der Patient im Zweifelsfall vor sich selbst geschützt werden muss.

### Die Zulassung

Aus regulatorischer Sicht stellt die Entwicklung eines bioartifiziellen Herzens eine große Herausforderung dar. Die nicht-klinische Entwicklung nimmt hierbei einen höheren Stellenwert ein, da klinische Vergleichsstudien nicht vorstellbar sind. Damit muss das Produkt also bereits vor dem ersten Einsatz im Menschen sehr weit entwickelt und erprobt sein; **der Fokus liegt dabei auf den Aspekten Sicherheit und Nutzen.**

Hier stoßen die Entwickler auf die größten Schwierigkeiten: In Tierstudien muss in erster Linie gezeigt werden, dass das Produkt grundsätzlich funktionsfähig und sicher ist, ein klinischer „Proof-of-principle“ ist letztlich aber nur im Patienten möglich. Das bisher standardisierte Vorgehen sollte dahingehend angepasst werden, dass gesetzliche Rahmenbedingungen einzelfallbezogen modifiziert werden können. Der Zulassungsprozess müsste modular aufgebaut sein und sich aus In-vitro- und In-vivo-Tests zusammensetzen, die belegen, dass das Prinzip auch im Menschen funktionieren kann. Die Problematik ist den Zulassungsbehörden bewusst: Sie raten daher dazu, frühzeitig den Dialog zu suchen und den Zulassungsprozess in enger Kooperation mit den Behörden zu durchlaufen. Diesbezüglich ist im Translationsverbund bereits ein großes Bewusstsein vorhanden.



Session 2: Diskurs zur Unterstützung des Innovationstransfers. Diskussionsrunde zu den Themen Regulatorik, Nutzenbewertung und Patientenbeteiligung

### Industrie

Die komplexen Vorgänge auf dem Weg zur Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten stellen insbesondere Forschungseinrichtungen und kleine Unternehmen vor große Herausforderungen und hemmen deren Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten. Die Zulassung eines Produktes erfordert hohe Investitionen und dauert mitunter mehrere Jahre. Um Produkte erfolgreich in den Markt zu bringen, müssen regulatorische Aspekte von Beginn in die Entwicklung einbezogen werden. Gesellschaften wie die DGBMT bieten dabei Unterstützung, z. B. durch Informationsveranstaltungen, Schulungen und Leitfäden, die spezifisch auf KMU zugeschnitten sind. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die gerade verabschiedete neue Medizinprodukteverordnung (MDR) interessant, mit deren teilweise strengeren Regularien sich Unternehmen künftig im Zulassungsverfahren auseinandersetzen müssen.

## **Dachveranstaltung „Ein Herz für NRW“**

07. April 2017, Life Science Center Düsseldorf

### **Erstattungstauglichkeit**

Die Frage nach der Erstattungsfähigkeit eines biohybriden Herzens ist zu diesem Zeitpunkt weit vorweggenommen. Die Zulassung und Erstattung kardialer biohybrider Teilstrukturen scheint jedoch bereits jetzt ein wichtiges Thema zu sein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bringt viele Beteiligte im Gesundheitssystem (Krankenkassen, Patientenvertreter etc.) zusammen, um den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung festzulegen. Der patientenrelevante Nutzen und das Wirtschaftlichkeitsgebot genießen dabei oberste Priorität. Die Prüfung der Erstattungsfähigkeit wird ähnlich verlaufen wie es bereits für andere Produkte der Fall ist – es muss ein Nachweis erfolgen, dass die Entwicklung für die Patienten die beste Lösung darstellt. Geprüft wird dies zurzeit vom IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen).

Für biohybride Strukturen als personalisierte Behandlungsansätze spielt der „Methodenansatz“ eine Rolle: Hier wird nicht das individualisierte Produkt bewertet, sondern die Methode. Dadurch können durch ein Bewertungsverfahren mehrere Produkte gleichzeitig bewertet werden.

---

### **Session 3: NRW-Infrastrukturen und Cross-Cluster-Aktivitäten**

#### **NRW-Infrastrukturen für die Entwicklung biohybrider Systeme**

Die Ergebnisse aus der Diskussionsrunde haben gezeigt, dass Innovationshürden für die Entwicklung biohybrider Strukturen insbesondere im Bereich der Regulatorik im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung liegen. Bei vielen Produktentwicklungen kommt es auf hohem präklinischem Niveau zu einem Innovationsstopp, der vor allem den hohen Kosten bei der Vorbereitung der „first-in-man“-Studien geschuldet ist. Es mangelt an Finanzierungen durch die Industrie, da das Investitionsrisiko zu diesem Zeitpunkt noch sehr hoch ist.

Ein Pilot-Fabrikationszentrum „fiM – first in Man“ soll es nordrhein-westfälischen Akteuren ermöglichen, Prototypen für die klinische Testung herzustellen, die den geltenden Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Produktion (GMP, Good Manufacturing Practice) entsprechen. Dies soll in gemieteten Produktionsräumen und mit der Unterstützung geschulten Personals erfolgen, wodurch sich die Kosten reduzieren und die Erfolgchancen erhöhen.

#### **NRW-Netzwerke**

Neben dem Cluster InnovativeMedizin.NRW, der den Translationsverbund ins Leben gerufen hat und federführend leitet, sind zahlreiche nordrhein-westfälische, aber auch überregionale Netzwerke an der Umsetzung beteiligt und stehen den Projektbeteiligten unterstützend zur Seite.

Die Netzwerke decken dabei ein sehr breites Spektrum an Expertisen ab:

**Cluster InnovativeMedizin.NRW** – Biohybride Medizinprodukte; Biologisierung; Personalisierung; Digitalisierung

**Cluster NMWP.NRW** – Nanotechnologie, Werkstoffe, Mikrosystemtechnik, Photonik

**BIO.NRW** – Biotechnologie

Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW – Stammzellforschung

**CPS.HUB NRW** – IKT; Cyber Physical Systems; Industrie 4.0

## **Dachveranstaltung „Ein Herz für NRW“**

07. April 2017, Life Science Center Düsseldorf

### **Leitmarkt LifeSciences.NRW**

Der Leitmarkt-Wettbewerb LifeSciences.NRW ist das zentrale Förderinstrument für biomedizinische Forschung und Medizintechnik in Nordrhein-Westfalen. Für Projekte im Rahmen des Translationsverbundes sind aber auch weitere Leitmarktthemen wie „Neue Werkstoffe“ von Interesse (siehe FilaMem und pHMed).

Die Veröffentlichung des 2. Aufrufs des Leitmarktwettbewerbs LifeSciences.NRW ist für Oktober 2017 vorgesehen.

### **Die Stiftung KinderHerz**

Die Entwicklung biohybrider Ersatzstrukturen ist für die Kinderherz-Forschung von besonderer Bedeutung, da die Strukturen das Potenzial haben, mitzuwachsen, langzeitstabil zu sein und damit die Zahl der Eingriffe bei jungen Patienten zu reduzieren.

Die Stiftung KinderHerz ist neuer Projektpartner des Verbundes. Sie engagiert sich seit mehr als 10 Jahren bundesweit für die Verbesserung der Versorgungsqualität von Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Dabei unterstützt die Stiftung u. a. bei der Finanzierung von Forschungsprojekten von der Grundlagen- bis hin zur klinischen Forschung. Weitere Aufgaben sind die Etablierung wissenschaftlicher Netzwerke und die Aufklärung der Bevölkerung. Gemeinsam mit dem nordrhein-westfälischen Wissenschaftsministerium wurde im letzten Jahr der erste „Innovationspreis NRW“ an innovative Forschungsarbeiten im Land vergeben. In Nordrhein-Westfalen gibt es insgesamt 10 Kinderherz-Zentren, die sich z. T. an den Aktivitäten des Translationsverbundes beteiligen.