

## Herzpflaster bei Herzmuskelschwäche

Prof. Dr. med. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Göttingen  
DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung), Partnerstandort Göttingen

In Patienten mit Herzmuskelschwäche gehen Herzmuskelzellen irreversibel verloren. Bei Verlust von etwa 25% der natürlichen Herzmuskelzellmenge zeigen Patienten Zeichen einer schweren Herzmuskelschwäche. Klassische pharmakologische Therapieansätze können die Krankheitsprogression bei Herzmuskelschwäche verlangsamen. Eine Reparatur durch Zugewinn an Herzmuskelzellen ist in der heutigen klinischen Praxis nicht möglich. Patienten mit schwerster Herzmuskelschwäche bleibt schlussendlich nur die Implantation von mechanischen Herzunterstützungssystemen oder die Herztransplantation. Während die Implantation mechanischer Unterstützungssysteme mit erheblichen Nebenwirkungen und körperlichen Einschränkungen verbunden ist, im Notfall aber unerlässlich sein kann, steht die Herztransplantation aufgrund einer limitierten Anzahl an Spenderorganen nur einem kleinen Patientenkreis zu Verfügung.

Um eine biologische Reparatur des Herzmuskels zu erreichen, wird die Implantation von Herzmuskelzellen aus Stammzellen erprobt. Durch die Einführung pluripotenter Stammzellen können menschliche Herzmuskelzellen in großer Menge verlässlich hergestellt werden. Während die Forschung sich initial auf die Anwendung embryonaler Stammzellen als Ausgangsmaterial für menschliche Herzmuskelzellen fokussiert hat, werden heute im Wesentlichen sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen als Ausgangsmaterial verwendet. Herzmuskelzellen aus embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen zeigen keine offensichtlichen Qualitätsunterschiede und lassen sich über die gleichen methodischen Ansätze in Herzmuskelzellen differenzieren.

Während die Herstellung von Herzmuskelzellen heute keine besondere biotechnologische Hürde mehr darstellt, werden im Wesentlichen zwei Ansätze der Anwendung in Patienten mit Herzmuskelschwäche erprobt. Auf der einen Seite werden Herzmuskelzellen direkt in den Herzmuskel injiziert. Auf der anderen Seite erfolgt die Verabreichung über im Labor gezüchtete Herzgewebe. Beide Ansätze sind in umfangreichen präklinischen Studien untersucht worden. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: (1) Herzmuskelzellen überleben nach Implantation in oder auf das Empfängermyokard; (2) bei Injektion von Herzmuskelzellen in klinisch relevanter Dosis besteht ein klinisch nicht vertretbares Risiko der Induktion von Herzrhythmusstörungen; (3) die Verabreichung von Herzmuskelzellen über Herzpflaster führt zu einer deutlich höheren Herzmuskelzellretention ohne Hinweise auf Herzrhythmusstörungen.

Nach umfangreicher präklinischer Prüfung haben wir die weltweit erste klinische Studie mit dem Ziel der dauerhaften Remuskularisierung durch Herzmuskelzellimplantation bei Herzmuskelschwäche gestartet. Die BioVAT-HF-DZHK20 Studie („Safety and Efficacy of Induced Pluripotent Stem Cell-derived Engineered Human Myocardium as Biological Ventricular Assist Tissue in Terminal Heart Failure“ - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04396899) prüft in einem ersten Studienabschnitt (Part A – Dosisfindung) die optimale Dosierung von *Engineered Heart Muscle* (EHM) und führt aufbauend darauf eine erste Wirksamkeitsstudie (Part B – Proof-of-Concept) in Patienten mit fortgeschrittener Herzmuskelschwäche (Auswurfraction  $\leq 35\%$ ; NYHA III-IV) durch. Nach Beginn der BioVAT-HF Studie mit erstem Patienteneinschluss im März 2021 wird ein Abschluss der

Dosisfindung im ersten Quartal 2023 sowie eine Fortführung als Wirksamkeitsstudie im zweiten Quartal 2023 erwartet.

Eine besondere Herausforderung in Vorbereitung der BioVAT-HF Studie war die Umsetzung der EHM-Herstellung gemäß Vorgaben des deutschen Arzneimittelgesetzes. Diese ist durch eine intensive Begleitung durch die zuständige Bundesoberbehörde, Paul-Ehrliche-Institut (PEI), sowie Experten der guten Herstellungspraxis (GMP) unserer universitären Ausgründung (Repairon GmbH) seit 2014 erfolgt. Parallel haben wir in umfangreichen präklinischen Prüfungen die Sicherheit und Wirksamkeit unseres Herzpflasteransatzes bestätigen können. Von zentraler Bedeutung und besonderer technischer Herausforderung waren hier die Simulation des für die Klinik geplanten allogenen Transplantationsansatzes im Rhesus-Makaken unter Verabreichung einer klinisch akzeptablen Immunsuppression.

Während autologe Anwendungen von Herzmuskelzelltherapeutika aus heutiger Sicht keine realistische Option darstellen, wird aktuell intensiv an der Prüfung sogenannter hypo-immunogene Ansätze gearbeitet. Die Herstellung hypo-immunogener EHM ist bereits analog zu der Herstellung nicht genetisch modifizierter EHM im Rahmen von BioVAT-HF erfolgt, ohne erkennbare Unterschiede in der Gewebefunktion. Bevor ein hypo-immunogener Ansatz einer klinischen Erprobung zugeführt werden kann, wird ein Wirknachweis im nicht genetisch modifizierten Allograftmodell erfolgen müssen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Translation des von uns entwickelten Herzpflasteransatzes erfolgt ist. Bei soliden Hinweisen auf eine sichere Anwendung in Patienten mit schwerster Herzmuskelschwäche bleibt für eine Bewertung der Wirksamkeit der Abschluss von BioVAT-HF abzuwarten.