

Klinische Anwendung von Tissue Engineering

Ein Überblick über internationale
und österreichische Forschungs-
felder mit einer kritischen Analyse
selektierter Anwendungen

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

HTA Projektbericht Nr.: 013
ISSN: 1992-0488
ISSN-online: 1992-0496

Klinische Anwendung von Tissue Engineering

Ein Überblick über internationale
und österreichische Forschungs-
felder mit einer kritischen Analyse
selektierter Anwendungen

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Oktober 2008

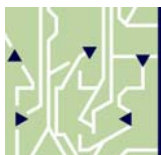
Projektleitung
und -bearbeitung: Erwin Falkner
Projektbegleitung: Claudia Wild
Begutachtung: Heidrun Eberl, Bernd Unterkofler

Diese Studie wurde unterstützt durch das Bundesministerium für Gesundheit,
Familie und Jugend

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impresum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 013

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/type/1_hta_report.html

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Zusammenfassung.....	7
1.1 Zusammenfassung deutsch.....	7
1.2 Summary english.....	8
2 Einleitung.....	9
2.1 Tissue Engineering	9
2.2 Regenerative Medicine	11
2.3 Mögliche Vorteile von TE gegenüber konventionellen Konzepten.....	12
2.4 Methode und Literatursuche	15
3 Übersicht über gegenwärtige Forschungs-Aktivitäten im Bereich Tissue Engineering (TE).....	17
3.1 Knochen und Knorpel.....	20
3.1.1 TE Ansätze mit klinischem Potential – Stand März 2008	22
3.2 Bandscheibe	26
3.2.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	27
3.3 Stammzellen.....	28
3.3.1 Embryonale Stammzellen.....	29
3.3.2 Adulte Stammzellen	29
3.3.3 Mesenchymale Stammzellen.....	30
3.3.4 TE Entwicklungen mit klinischem Potential: März 2008.....	30
3.4 Trägermaterialien/ Scaffolds	31
3.4.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	31
3.5 Haut	35
3.5.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	36
3.6 Blutgefäße.....	40
3.6.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	41
3.7 Herz	45
3.7.1 Herzklappen.....	45
3.7.2 Mesenchymale Stammzellen (MSC).....	46
3.7.3 Bioreaktoren	47
3.7.4 Zellbasierende Herzpumpen und TE optimierte Ventrikel	47
3.7.5 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	47
3.8 Muskel	50
3.8.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	50
3.9 Nervensystem.....	51
3.9.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	51
3.10 Pankreas.....	52
3.10.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	52
3.11 Niere	53
3.11.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	53
3.12 Leber	54
3.12.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	55
3.13 Sehnen/ Bänder.....	56
3.13.1 Ansätze mit Mesenchymalen Stammzellen.....	56
3.13.2 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	57
3.14 Wiederherstellende Chirurgie.....	57
3.14.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	57
3.15 Amnion.....	58
3.15.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008	59
3.16 Sonstige Ansätze mit klinischem Potential – März 2008.....	59

3.16.1	Zahn- (Fleisch-) Regeneration.....	59
3.16.2	Fortschritte in der Entwicklung von TE der Cornea	60
3.16.3	Genetische Regulation von Zellverhalten für TE.....	60
3.16.4	Ansatz der erleichterten „Endogenen Reparatur“	61
3.16.5	Nanotechnologie und TE	61
3.16.6	Autologe Blutblättchen-Leukozyten –Gele zur Wundheilung	62
3.16.7	Gallengang TE.....	62
3.16.8	Ersatz der Luftröhre.....	62
3.16.9	Risiken biogener okularer Oberflächen	63
4	Österreichische Forschungsfelder mit klinischer Relevanz.....	65
5	Zwei ausgewählte klinische Anwendungen mit österreichischer Relevanz	75
5.1	Stammzellen: Harninkontinenz-Therapie	75
5.1.1	Evaluierung der SZ Harninkontinenz-Therapie	75
5.1.2	Beschreibung der Methode Urocell®.....	76
5.1.3	Anbieter/ Forschungsgruppen.....	80
5.2	Autologe Chondrozyten Implantation	81
5.2.1	Einführung in die Technik der ACI.....	81
5.2.2	Internationale Assessments der ACI.....	83
5.2.2.1	Österreichische Review - Klinischer Effekt und Kosten-Nutzen-analyse der ACI.....	83
5.2.2.2	Review der Cochrane Collaboration – ACI für Knorpeldefekte des Knies.....	86
5.2.2.3	Britischer Review - Klinische- und Kosteneffektivität der Kniegelenks ACI	88
5.2.2.4	FDA - Gemeldete negative Auswirkungen der ACI	90
5.2.2.5	Metaanalyse.....	90
5.2.3	Stand der Forschung und Diskussion in Österreich	92
5.2.3.1	ACI – Postoperative Behandlung und Rehabilitation	92
5.2.3.2	Magnet Resonance Imaging	93
5.2.3.3	ExpertInnenpositionspapier	94
5.2.3.4	Die klinische Anwendbarkeit evidenzbasierter Orthopädie	96
5.2.3.5	Anbieter in Österreich	96
6	Gewebe-/ Biobanken für TE Anwendungen	99
6.1	Nationale Akteure: Prüfung, Koordination und Qualitätssicherung	99
6.2	Regionale Akteure: Gewebebanken	101
7	Schlussfolgerung: Evaluierung von TE-Anwendungen aus HTA-Perspektive.....	109
7.1	Produktentwicklungs-Parameter	109
7.2	Erfordernisse für regulatorische Belange.....	110
7.3	Entwurf klinischer Studien	111
7.4	Entwicklung experimenteller Modelle.....	112
7.5	Maßstäbe für Resultate	113
7.6	Conclusio	114
8	Literatur	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Darstellung klinische Studien	18
Abbildung 3-2: Schema der Prozessabläufe klinischer Studien (Quelle: German Journal for Evidence and Health Care)	19
Abbildung 3.6-1: Teilschritte der Generierung von TE Blutgefäßen in vitro	41
Abbildung 7.3-1: Klinische Studien in der pharmazeutischen Industrie	112
Abbildung 7.4-1: FDA Konzept der 3 Dimensionen der Entwicklung.....	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1-1: Definitionen auszugsweise nach Annex 1 der Directive 2001/83/EC (Annex derzeit in Kraft: in Directive 2003/63/EC)	10
Tabelle 3.1-1: Darstellung der Ergebnisse aktueller Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Knochen – Knorpel; NV=nicht verfügbar	25
Tabelle 3.4-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Biomaterialien	34
Tabelle 3.5-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Haut.....	39
Tabelle 3.6-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Blutgefäße	44
Tabelle 3.7-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Herz.....	49
Tabelle 3.11-1: Darstellung der Ergebnisse aus einer Studie mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Nieren	54
Tabelle 3.14-1: Darstellung der Ergebnisse aus einer Studie mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet plastische Chirurgie.....	58
Tabelle 4-1: Auflistung von Forschungs-Clustern / -Netzwerken/ -Zentren/ -Zusammenschlüssen in Österreich mit TE Relevanz, die Definition wurde bewusst breit gewählt.....	67
Tabelle 5.1-1 Darstellung der Studienergebnisse zu Urocell® (Frauen und Männer).....	78
Tabelle 5.2-1: Darstellung der eingeschlossenen Studien des Österreichischen Reviews; NV=nicht verfügbar.....	85
Tabelle 5.2-2: Darstellung der eingeschlossenen Studien des Cochrane Review; NV=nicht verfügbar	87
Tabelle 5.2-3: Darstellung der eingeschlossenen Studien des Britischen Reviews; NV=nicht verfügbar	89
Tabelle 5.2-4: Beispiele neuer ACI Publikationen 2008	91
Tabelle 6.2-1: Biobanken und TE in Österreich.....	101
Tabelle 6.2-2: Klinkbanken und TE in Österreich	103

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung deutsch

Hintergrund: In den letzten 15 Jahren kam es in biomedizinischen und (molekular-) biologischen Forschungsgebieten zu entscheidenden Innovationen bei der Kombination zellbiologischer Techniken zum Zweck der gezielten Gewebegenerierung. Der Sammelbegriff 'Tissue Engineering' (im Folgenden auch mit TE abgekürzt) wurde geprägt für derartige Anwendungen, denen abseits der reinen Forschung auch klinische Relevanz zugeschrieben wird. Den validen Nachweis dafür fordern KritikerInnen angesichts der weitgehenden Versprechungen bei hohen Kosten ein.

Die rechtliche Situation bezüglich des klinischen TE Einsatzes variiert international, Harmonisierungen sind erst teilweise in Kraft bzw. werden zur Zeit diskutiert.

Methode: Die gewählte Methode zur Erstellung des Berichts ist die des systematischen Literatur-Reviews unter besonderer Berücksichtigung 'Grauer Literatur', also Publikationen, die nicht über den Buch- und Fachzeitschriften-Handel vertrieben werden. Beispiele für Graue Literatur sind Tagungsberichte, Institutsschriften, Vorabdrucke, Kataloge, Webpräsenzen und (noch) nicht veröffentlichte Arbeiten aus dem universitären Umfeld.

Resultate: Die Recherchen ergaben neben einer Vielzahl von TE Ansätzen in unterschiedlichen Forschungsstadien nur eine überraschend kleine Anzahl an echten klinischen TE Studien oder Fallbeschreibungen, die den tatsächlichen klinischen Einsatz von TE Methoden im humanmedizinischen Bereich dokumentieren. Österreichspezifisch konnten relevante TE Gebiete, Arbeitsgruppen und Clusterbildungen der Forschungsinstitutionen erfaßt werden.

Diskussion: Wir definieren TE als den biomedizinischen Einsatz von Zellen, meist in Kombination mit wachstumsfördernder Matrix zur Gewebegeneration bei PatientInnen mit unterschiedlichster Erkrankung und/ oder Verletzung. Begriffsüberschneidungen bestehen z.B. mit 'Regenerative Medicine' (im Folgenden auch mit RM abgekürzt), 'Future Medicine' sowie 'Advanced Therapies'. Beispiele für klinische Anwendungen sind Knorpelzellimplantation, Hauttransplantate, Behebung von Knochendeffekten oder die Zellbesiedelung von Gefäßprothesen.

Ziel der Arbeit ist eine Übersicht über den Forschungsstand von TE mit Augenmerk auf klinische Relevanz, eine Dokumentation österreichischer Forschungscluster und Biobanken, sowie eine Bewertung selektierter Einsatzgebiete bezüglich Kosten/ Nutzen für die PatientInnen.

neues biomedizinisches Forschungsgebiet

Nachweis für klinischen Nutzen gefordert

gesetzliche Regulierung von TE

Systematischer Review

Graue Literatur

geringe Zahl klinischer TE Arbeiten

TE bedeutet Einsatz lebender Zellen zur Gewebegeneration

Übersicht über klinisches TE

1.2 Summary english

<p>new biomedical research topic</p>	<p>Background: In the past 15 years, important innovations have been made in biomedical and (molecular-) biology research domains by combining cell biology techniques for the guided generation of tissue. The term 'Tissue Engineering' (TE) was created for these applications, which beside of basic research interest are of clinical relevance. Concerning the high costs, critics demand valid proof for the many promises made.</p>
<p>proof of clinical success demanded</p>	
<p>TE legislation</p>	<p>International legislation on clinical TE usage varies, harmonisations are in force just for certain aspects or are discussed at the moment.</p>
<p>systematic review</p>	
<p>grey literature</p>	<p>Method: Chosen method for the generation of this report is the systematic literature review with special regard to 'Grey Literature', which in this context stands for publications not available by regular book and journal distribution. Examples for Grey Literature are conference proceedings, scripts, preprints, catalogues, web presence and papers out of the university settings not published yet.</p>
<p>small number of clinical TE reports</p>	<p>Results: The investigations uncovered beside a large amount of TE experiments in varying states of research just a surprisingly small number of clinical TE studies or case studies documenting actual clinical usage of TE methods in human medicine. Austria-specific TE topics, research groups, bio banks and the generation of TE clusters could be documented.</p>
<p>TE stands for the usage of living cells for tissue regeneration</p>	<p>Discussion: Tissue Engineering (TE) is defined as the biomedical application of cells, in the majority of cases in combination with a growth and differentiation stimulating matrix for tissue regeneration purposes in patients with varying diseases or injuries. Definitions overlap with 'Regenerative Medicine' (RM), 'Future Medicine' and 'Advanced Therapies'. Examples for clinical application include chondrocyte implantation, skin substitutes, repair of bone defects and cell seeding of cardiovascular stents.</p>
<p>a survey on clinical TE with a focus on Austrian competence</p>	<p>Objective is a summary of the state of the art of TE research with attention to clinical relevance, the documentation of Austrian research clusters and bio banks. Furthermore an evaluation of selected fields of application regarding costs and benefits for patients is made.</p>

2 Einleitung

2.1 Tissue Engineering

Der Begriff des `TE` wurde ca. 1989 geprägt und beschreibt die Entwicklung eines zell-basierenden Ansatzes, um die Funktion geschädigten (Organ-) Gewebes wiederherzustellen, zu erhalten oder zu verbessern. Die Methoden des TE beruhen darauf, lebende Zellen/ Gewebe, generiert aus Explantaten außerhalb des Spenderorganismus im Labor (in vitro [im Reagenzglas]) zwecks späterer Reimplantation zu kultivieren/ manipulieren. Therapeutisches Ziel ist die Erhaltung und/ oder Wiederherstellung einer spezifischen Gewebefunktion.

In diesem Zusammenhang wird auf den dringenden Bedarf nach einer Vereinheitlichung der gerade auch in biomedizinischen Publikationen oft sehr unterschiedlich verwendeten Fachbegriffe hingewiesen. Als Goldstandard sollten die im Annex 1 der Directive 2001/83/EC (Annex derzeit in Kraft: in Directive 2003/63/EC;

<http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/euPoliciesAndDocs02.asp>)

aufgeführten Definitionen verwendet werden, siehe Tabelle 1. Problematisch ist allerdings die Umformulierung in TE Veröffentlichungen im Nachhinein, das Originalzitat muß erhalten bleiben, es kann aber als Kommentar gekennzeichnet auf den korrekten Fachterminus laut Goldstandard verwiesen werden.

Es können mehrere Komponenten eines TE Verfahrens definiert werden.

- ⊗ Das Design eines optimierten, für den jeweiligen Einsatz entworfenen und produzierten Biomaterial-Gerüsts (Scaffolds): allgemein werden derartige Strukturen auch als nichtlebende natürliche Materialien und Werkstoffe für den biomedizinischen Einsatz in Therapie und Diagnostik bezeichnet. Derartige Materialien interagieren mit den biologischen Zielsystemen chemisch/ physikalisch/ biologisch. Einer in der Forschung üblichen enger formulierten Definition nach sind Biomaterialien für den längerfristigen Gebrauch im Zielorganismus gedacht, konstruiert und werden in diesen eingebracht. Kennzeichnend ist hier, die aus den Eigenschaften resultierende angestrebte Ähnlichkeit mit körpereigenen Strukturen und der daraus folgenden relativen Verträglichkeit. Zu unterscheiden sind begrifflich Implantate und Prothesen, also Konstrukte aus Biomaterialien, die einer bestimmten funktionellen Anwendung bestimmt sind.
- ⊗ Lebende Zellen, auch in Kombination mit (Komponenten von) extrazellulärer Matrix im Gewebeverband: Kultivierung tierischer oder humaner Zellen mit Nährmedien außerhalb des Organismus. Es wird unterschieden zwischen immortalisierten Zelllinien, die per Definition zumindest in vitro praktisch unbegrenzt gezüchtet werden können und Primärkulturen. Letztere werden direkt aus dem Spendergewebe isoliert und unterliegen mit andauernder Vermehrung in vitro zwangsläufig einer unerwünschten Gewebedifferenzierung, notwendige gewebespezifische Prägung geht verloren.

Begriffsentwicklung

Vermehrung von Gewebe im Labor

Definition

**TE Fachbegriffe:
Goldstandard Annex 1
der Directive
2001/83/EC**

**Bestandteile von Tissue
Engineering Produkten**

**Begriffsdefinitionen
Biomaterial/ Implantat**

**extrakorporale
Zellvermehrung**

**bei Zellkultur im Labor
kann Information
verloren gehen**

- gesteuerte Kommunikation Implantat - Körper**
 - ☼ Die gezielte Regulation der Signalinteraktion zwischen Implantat und Zielstruktur, also zwischen dem TE Produkt und der Implantationsstelle im menschlichen Körper.

- TE Ziel ist die Geweberegeneration/ Funktionsersatz**

Derartige bioartifizielle Regenerate, Kombinationen von biologischen und künstlichen Komponenten sollen in die erkrankte oder verletzte Zielstruktur reimplantiert werden, zwecks Unterstützung der Gewebeerhaltung/ -Reparatur bzw. Neubildung. Ein Vorteil derartiger autologer Verfahren mit patienteneigenem Gewebematerial besteht in der zu Immunsystem-Kompatibilität, Abstoßungsreaktionen sollen und können vermieden werden. Das Gewebematerial ist zu unterscheiden nach dessen Ursprung:

 - ☼ Xenogen – von Lebewesen einer anderen Spezies stammendes Material, als Beispiel seien Herzklappen erwähnt.
 - ☼ Allogen – von der selben Spezies stammend, Beispiel Niere.
 - ☼ Autolog/ autogen – von den jeweiligen PatientInnen stammend, Beispiel Haut.
 - ☼ Syngen – Spender und Empfänger sind genetisch ident, beispielsweise eineiige Zwillinge.
 - ☼ Alloplastisch – körperfremd, synthetisch, Beispiel Knochenersatz.

- Ursprung transplantierten Gewebes**

Tabelle 2.1-1: Definitionen auszugsweise nach Annex 1 der Directive 2001/83/EC (Annex derzeit in Kraft: in Directive 2003/63/EC)

Gene therapy medicinal product	a product obtained through a set of manufacturing processes aimed at the transfer, to be performed either in vivo or ex vivo, of a prophylactic, diagnostic or therapeutic gene (i.e. a piece of nucleic acid), to human/animal cells and its subsequent expression in vivo. The gene transfer involves an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as non-viral origin. The vector can also be included in a human or animal cell.
Somatic cell therapy medicinal products	the use in humans of autologous (emanating from the patient himself), allogeneic (coming from another human being) or xenogeneic (coming from animals) somatic living cells, the biological characteristics of which have been substantially altered as a result of their manipulation to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effect through metabolic, pharmacological and immunological means. This manipulation includes the expansion or activation of autologous cell populations ex vivo (e.g., adoptive immuno-therapy), the use of allogeneic and xenogeneic cells associated with medical devices used ex vivo or in vivo (e.g., microcapsules, intrinsic matrix scaffolds, bio-degradable or not).
Gene and somatic cell therapy medicinal products	conventional requirements as laid down in Module 4 for non-clinical testing of medicinal products may not always be appropriate due to unique and diverse structural and biological properties of the products in question, including high degree of species specificity, subject specificity, immunological barriers and differences in pleiotropic responses.
Xeno-transplantation medicinal products	xeno-transplantation shall mean any procedure that involves the transplantation, implantation, or infusion into a human recipient of either live tissues or organs retrieved from animals, or, human body fluids, cells, tissues or organs that have undergone ex vivo contact with live non-human animal cells, tissues or organs.

2.2 Regenerative Medicine

Dieses Teilgebiet der Biomedizin befaßt sich mit der Heilung von Erkrankungen durch die Regeneration gestörter biologischer Funktionsprozesse, bzw. von den zugrunde liegenden Zellen und Geweben. Teilweise geschieht das durch den direkten Ersatz von biologischem Material, also in vitro gezüchteten Zellen und Gewebeverbänden, als auch durch die gezielt gesteuerte Förderung von körpereigenen Regenerations- und Reparaturprozessen.

- ❖ Stichwort Stammzellentransplantation: seit Jahrzehnten erfolgreich angewandte Therapien von Leukämien und Lymphomen (autolog oder allogene) per Verabreichung von hämatopoetischen Stammzellen (HSZT).
- ❖ Stichwort Gewebetransplantation: das Transplantat kann aus Zellen, Komponenten der extrazellulären Matrix, Geweben, Gliedmaßen oder von Kombinationen daraus bestehen. Bezüglich der Spender- und Empfänger-Spezies existieren autologe, allogene, syngene und xenogene Varianten, bei alloplastischen Transplantationen werden auch künstliche Materialien verwendet.

Isotop sind Ort und Gewebe identisch, Beispiel Inselzellentransplantation im Rahmen somatischer Zelltherapie zur Behandlung insulinpflichtiger Diabetes mellitus. Orthotop besteht wie bei der Herztransplantation örtliche Übereinstimmung. Im Fall der heterotopen Anwendungen besteht keine örtliche Übereinstimmung, als Exempel sei hier die Nierentransplantation genannt.

Weiters kann bezüglich der Transplantatfunktion differenziert werden:

- ❖ Allo vital mit voller Vitalität und Funktionalität.
 - ❖ Allo statisch mit zeitlich begrenzter Funktion.
 - ❖ Unterstützend bei auxillären Transplantationen.
 - ❖ Die substitutive Variante hat den Ersatz funktionsloser Strukturen zum Ziel.
- ❖ Neue Einsatzgebiete und Forschungsschwerpunkte der Regenerativen Medizin eröffnen sich im Rahmen der TE Ansätze (siehe oben).

RM und TE können weiters durch molekularbiologische Methoden der Gentherapie ergänzt werden:

- ❖ Unter dem Schlagwort Gentherapie ist die Manipulation, die Reparatur bzw. der Ersatz von defekten oder unerwünschten Gensequenzen, also Erbinformationen zusammengefaßt. Hierbei werden dem Körper entnommene Zellen mit neuer, therapeutisch gewünschter genetischer Information ausgestattet/ supplementiert und den PatientInnen verabreicht, in den individuellen genetischen Code (des Zielgewebes; potentiell auch in die Keimbahn) eingebaut.

Begriffsdefinitionen

**etablierte Verfahren:
hämatopoetische
Stammzellen-
Transplantation**

**Beispiel Trans-
plantation**

**Übereinstimmung
Entnahme- und
Implantationsstelle:
isotop/ orthotop/
heterotop**

**Grad der
Transplantatfunktion**

**neue Verfahren
kombinieren RM + TE**

Gentherapie

2.3 Mögliche Vorteile von TE gegenüber konventionellen Konzepten

herkömmliche Behandlungsmethoden:

Eingriff in Metabolismus mit Pharmazeutika

unterstützende künstliche Strukturen/ Vorrichtungen

Problematik nicht-biologischer Materialien

begrenzte Spendermaterial

Immunproblematik

Belastung durch Risiken und hohe Kosten

angestrebte Vorteile von TE

bei TE wird die Kombination vorhandenen Know Hows versucht

Chance der Ergänzung etablierter Methoden

Die moderne Medizin hat mehrere Therapiestrategien zur Kompensation von Funktionsverlusten menschlichen Gewebes entwickelt, die durch z.B. Krankheit, Trauma oder Geburtsdefekte bedingt sind:

- ❖ Ergänzung metabolischer Produkte durch Pharmazeutika, Hormone und Enzyme. Problematisch sind Nebeneffekte, weiters dass künstliche Supplementation zu unphysiologischen Werten der therapeutischen Substanz im Körper führen kann.
- ❖ Der Ersatz bzw. die Reparatur von biologischen Strukturen durch künstliche Materialien und Vorrichtungen sind in der Augenheilkunde (z.B. intraokulare Linsen), der Traumatologie (z.B. Ersatz von Gelenken), der Herzchirurgie (z.B. künstliche Herzklappen, Gefäßprothesen, Stents) und weiters in der wiederherstellenden/kosmetischen Chirurgie, bei der Dialyse und Plasmapherese Routine. Nachteile bestehen darin, dass die komplexen ursprünglichen Gewebe- und Organfunktionen nur teilweise rekonstruiert werden können und die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen beeinträchtigt bleibt.
- ❖ Mangelhafte Verträglichkeit der eingesetzten nicht-biologischen Materialien führt zu erhöhten Infektionsrisiken, gesteigerten Immunreaktionen, Funktionsverlusten wegen Materialermüdung, Einschränkung der physiologischen Selbstheilungsprozesse sowie des Reaktionspotentials, worunter die Fähigkeit zur Anpassung an geänderte Bedingungen im menschlichen Organismus zu verstehen sind.
- ❖ Das Anwendungsgebiet der wiederherstellenden Chirurgie bedarf der Entnahme von gesundem Gewebe zwecks Transplantation. Meist ist die Menge gesunden Spendermaterials limitiert. Bei Gewebetransfer zwischen Individuen ist es notwendig, das Immunsystem des Empfängers gezielt zu beeinflussen, was oft zu Komplikationen führt.
- ❖ Gewebstransplantationen sind durch die Knappheit an qualifizierten und zur Entnahme bereitwilligen SpenderInnen eingeschränkt, problematisch bleiben Spenderrisiken, also das Risiko für bzw. durch die Spender resultierend, die oft lebenslang notwendige Immunsuppression der EmpfängerInnen und die hohen Kosten für die Gesundheitssysteme.

TE wird von seinen Befürwortern nun ein signifikantes Potential als Alternative und/ oder Ergänzung der beschriebenen Strategien moderner Humanmedizin zugetraut. Primärziel aller TE Ansätze ist die Wiederherstellung von Gewebefunktionen durch den Einsatz lebender Materie mit dem Endpunkt der sinnvollen Integration in die PatientInnen. Unter Vermeidung mancher Nachteile bieten TE Anwendungen den Vorteil der Kombination von Aspekten erfolgreich etablierter Behandlungsmethoden:

- ❖ Behandlungen nach den Erfordernissen der medizinischen Indikation, wie sie auch mit herkömmlichen Pharmazeutika und Methoden praktiziert werden.

- ❖ Therapien, die auf veränderte physiologische Situationen in vivo, im lebenden Organismus, reagieren können und das Potential zur Selbsterneuerung unter neuen Bedingungen wie zum Beispiel bei Transplantationen haben.

Das bedeutet, dass TE das Potential birgt, in Bezug auf Effektivität, Verhinderung von unerwünschten Nebeneffekten, Kurz- und/ oder Langzeitkomplikationen, praktische Aspekte wie z.B. der Verfügbarkeit der Methode sowie der Lebensqualität der PatientInnen bessere Behandlungsmethoden zur Verfügung stellen zu können. Der Nachweis der Vorteile von TE Verfahren für die PatientInnen muss aber für jeden einzelnen Anwendungsbereich, für jedes Produkt valid erbracht werden.

Erwartungen an TE Lösungsansätze sind:

- ❖ (A) Vorteile durch die Verwendung biologischer Materialien im Rahmen von etablierten Anwendungen.
- ❖ (B) TE Vorteile verglichen mit herkömmlichen medizinischen Methoden bezüglich Überlebensrate, Verbesserung der Behandlungsergebnisse sowie der Lebensqualität der PatientInnen, weiters nach Etablierung in Zukunft auch der Reduzierung der Kosten für das Gesundheitssystem.
- ❖ (C) TE wird das Potential zur Generierung neuartiger Konzepte für die Versorgung humaner Gesundheitsprobleme nachgesagt, die bislang nicht zufriedenstellend gelöst werden konnten.

Bei Typ (A) stehen die TE Produkte im direkten Vergleich mit etablierten Strategien auf Grund der Vergleichbarkeit der klinischen Ergebnisse.

Bei den Typen (B) und (C) bieten die innovativen TE Produkte einen potentiellen klinischen, finanziellen oder anderen sozial-organisatorischen Vorteil im Vergleich zu den derzeitigen Standardverfahren, aber bei möglicherweise signifikant unterschiedlichen Kosten, wobei die variierenden klinischen Effektivitäten in Betracht gezogen werden müssen.

TE Produkte stehen künftig mit herkömmlichen Verfahren im Rahmen des solidarischen Gesundheitswesens im direkten Vergleich. Konkurrierende Kosten und Kosteneffektivitäten sind entscheidend. Die neuen TE Ansätze müssen also mit der therapeutisch besten, ökonomisch angemessenen, akzeptierten Standard-Behandlung (dem 'Gold-Standard') im direkten Vergleich bestehen.

Die Frage der Effizienz, abseits von angestrebten qualitativen therapeutischen Vorteilen, muss sehr differenziert von Verfahren zu Verfahren, Produkt zu Produkt hinterfragt und diskutiert werden. TE Expertengruppen arbeiten an der Optimierung der Effizienz ihrer Methodenansätze, was vor allem durch verstärkte Automatisierung unter Zuhilfenahme von für die spezielle Anwendung und Produktion ausgelegten Bioreaktoren erreicht werden soll: Die zur Transplantation vorgesehenen Zellen und Gewebe werden künftig hauptsächlich nur mehr von Robotersystemen standardisiert gezüchtet, verarbeitet und getestet, der kostenintensive und risikoreiche Anteil menschlicher Arbeitskraft weitgehend eingeschränkt.

Als Konsequenz der Konkurrenzstellung mit Beweislastumkehr, dass TE besser/ weniger risikobehaftet sein muss als etablierte Verfahren, scheinen die aktuell in Verwendung stehenden TE Konzepte oft vor allem therapeuti-

TE Potential unter Beweisdruck

unterschiedliche Ansätze

biologisches Material

mögliche TE Vorteile

neuartige TE Konzepte für suboptimale Therapien

Kosten-/ Nutzen Analysen

direkter Vergleich etablierte- zu TE Strategien

Goldstandard

TE Effizienzsteigerung – Automatisierung und Methodenoptimierung

Bioreaktoren

TE Nischenprodukte

	<p>sche Nischen, die mit konventionellen Methoden nicht zufriedenstellend therapierbar sind, zu bedienen.</p>
<p>anerkanntes Potential</p> <p>TE eine riskante Investition?</p>	<p>Nach Expertenaussagen sind sich sowohl biomedizinische Industrie als auch die für die Vergabe öffentlicher Gelder zuständigen Stellen/ Entscheidungsträger des großen klinischen Potentials von TE sehr wohl bewußt, der Fortschritt der Grundlagenforschung wird aufmerksam beobachtet und auch gefördert. Jedoch muss entschieden werden, für welches klinisches Forschungs- und Entwicklungsprojekt, welche klinischen Studienaufträge wieviel finanzielle, personelle und Labor-Ressourcen gezielt zur Verfügung gestellt werden.</p>
<p>Mangel an qualitativ guten klinischen TE Studien</p>	<p>Hier liegt ein Grund für den in dieser Arbeit auch dokumentierten Mangel an qualitativ hochstehenden TE Studien mit klinischer Relevanz, gerade auch auf nationaler (österreichischer) Ebene. Herkömmliche, `traditionelle` auch als `konservativ` bezeichnete Behandlungsansätze werden wegen der (vermeintlich) leichter abschätzbaren und mit weniger Risiken verbundenen Ergebnisse als Investition vorgezogen.</p>
<p>TE bedeutet neues biomedizinisches Denken</p> <p>Herausforderung TE Förderung zum Nachweis klinischer Relevanz</p>	<p>Ein zusätzliches `neues` Problem liegt in dem TE zu Grunde liegenden spezifisch anderen Denken, einer von herkömmlichen, etablierten biomedizinischen Herangehensweisen sich unterscheidenden neuen Qualität.</p> <p>Die forschungspolitische Herausforderung liegt in der Förderung vielversprechender TE Projekte und hoch qualitativer Forschung, um auch den Nachweis klinischer Relevanz der TE Anwendungen zu erbringen.</p> <p>Um die Forschungs- wie Gesundheitspolitik bei Entscheidungen zu unterstützen, ist es daher Ziel des vorliegenden Berichts [1-10]:</p>
<p>Übersicht zu internationalem TE, Österreichrelevanz, Analyse auf PatientInnenutzen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☼ eine Übersicht über gegenwärtige internationale Aktivitäten im Bereich TE mit Fokus auf klinische Anwendungen abseits der reinen Grundlagenforschung sowie ☼ eine Übersicht zu Forschungsfeldern mit spezifischer österreichischer Relevanz sowie zu Gewebebanken zu geben und ☼ einzelne selektierte Anwendungsgebiete kritisch auf ihren Patientennutzen zu bewerten.

2.4 Methode und Literatursuche

Kriterien der Auswahl der fallspezifischen TE Arbeiten waren:

- ❖ Die Relevanz für das gegenwärtige und auch zu erwartende zukünftige klinische Anwendungspotential von TE.
- ❖ Die Verfügbarkeit von Daten bezüglich der Kosten-/ Nutzenabschätzung der neuen TE Produkte und Behandlungen im humanmedizinischen Bereich, wenn möglich im direkten Vergleich zum etablierten `State of the Art´ - dem Goldstandard der jeweiligen medizinischen Intervention.

klinische Relevanz als Auswahlkriterium

Kosten-/ Nutzenanalyse

Die systematische Literatursuche, abseits der Suche nach Grauer Literatur, also schwierig zugänglichem Material wie interner Kommunikation, Kongreßberichten und Informationen der TE Industrie, verwendete vor allem folgende Datenbanken:

- ❖ Medline: Der langjährig etablierte Standard für Recherchen im biomedizinischen Bereich.
- ❖ Embase: Fachgebiet-übergreifender tagesaktueller Zugriff zu pharmakologischen als auch biomedizinischen Publikationen.
- ❖ HTA-Datenbanken und Cochrane-Bibliothek: spezialisiert auf Sekundäranalyse und strukturierte Reviews von medizinischen Therapien, somit wird der Problembereich Kosteneffektivität/ Nutzen für PatientInnen abgedeckt.
- ❖ Scopus: Neuartig, mit dem Ansatz die weltweit größte Abstrakt- und Zitierungsdatenbank für Forschungsliteratur darzustellen, Angebot zusätzlicher Internet-Quellen zur Integration von weiteren Informationen in die spezifischen Recherchen.

Literaturdatenbanken: Medline, Embase, HTA Banken/ Cochrane Bibliothek, Scopus

In den Datenbankrecherchen wurden Suchbegriffe, jeweils englisch und deutsch eingesetzt. Beispielsweise wurden zum Thema klinisches TE bezüglich Sehnen/ Bänder mit Österreichrelevanz folgende Begriffe und – Kombinationen daraus verwendet:

verwendete Suchbegriffe

- ❖ tendon and tissue engineering or regenerative medicine and/ or
- ❖ tendon and stem cell and/ or
- ❖ tendon and Austria and/ or
- ❖ tissue engineering and austria and/or
- ❖ stem cell and tissue engineering and/ or

Basis für den Bericht sind, wenn vorhanden, klinische Studien, vor allem aber die zahlreicher publizierten Fallbeispiele, Reviews und präklinischen Arbeiten zum Thema. Weiters berücksichtigt wurde `graue Literatur´ wie unveröffentlichte Arbeiten, eingeholte Expertenmeinungen und Kongressbeiträge.

Basis für Analyse sind (klinische) Publikationen

Die Literaturrecherche wurde durch Handsuche ergänzt. Die angewendeten Suchstrategien basierten auf `Top – Down´ als auch Bottom - Up´ Ansätzen: Es wurden auf der Grundlage spezifischer Schlüsselwör-

ergänzende Handsuche

ter (MeSH-Terms) und den geschützten Produktnamen relevanter TE Produkte Publikationen identifiziert und ausgehoben.

Einschlusskriterien:

**Kriterien für den
Einschluss in die Studie**

- ✿ Intervention: TE Verfahren mit klinischer Relevanz
- ✿ Applikation: Humanmedizinische TE Ansätze
- ✿ Publikationssprachen Englisch oder Deutsch
- ✿ Publikationen der letzten 5 Jahre inklusive März 2008

Ausschlusskriterien:

**Kriterien für den
Ausschluss von
Publikationen**

- ✿ Beiträge zur reinen Grundlagenforschung ohne klinische Relevanz
- ✿ veraltete Ansätze
- ✿ Arbeiten mit Tierversuchen ohne direkte klinische Relevanz
- ✿ nicht verfügbare Artikel
- ✿ andere Publikationssprachen als Englisch oder Deutsch

**eingeschlossene
Studientypen**

Als Publikationen wurden Reviews der Effektivität von TE, also Fallstudien, narrative Reviews, prospektive und retrospektive klinische Studien sowie Metaanalysen gesammelt und analysiert.

**Kongresse als
Plattformen - Kontakte
und Recherchen
eigene Beiträge und
Publikationen**

Um zu vermeiden, wichtige aktuelle Informationen bezüglich klinisch relevantem TE in der Humanmedizin mit dem Fokus auf die österreichische Situation in Forschung und Klinik zu übersehen, wurden Aspekte des vorliegenden TE Health Technology Assessment -Projekts als Vortrags- und/ oder Posterbeiträge auf (inter-) nationalen Kongressen präsentiert und mit den TeilnehmerInnen diskutiert.

3 Übersicht über gegenwärtige Forschungs-Aktivitäten im Bereich Tissue Engineering (TE)

Neue medizinischen Technologien, Therapien und Verfahren sind im Entstehen, das inkludiert TE/ RM Konzepte. Advanced Therapy Medicinal Products basieren auf Genen (Gentherapie), Zellen (Zelltherapie) und Geweben (Tissue Engineering). Das Fehlen eines EU-weiten, regulierenden Gesetzesrahmens führte zu unterschiedlichen nationalen Ansätzen. Die EU Verordnung wurde vom Europäischen Rat und vom EU Parlament verabschiedet, im Dezember 2007 im Amtsblatt der EU veröffentlicht und tritt mit Dezember 2008 in Kraft. Derzeit werden die Mitglieder des Committee of Advanced Therapy (CAT) von der Europäischen Arzneimittelbehörde rekrutiert, wo CAT auch angesiedelt ist. In der Cell-Based Products Working Party (CPWP) der EMEA werden derzeit die Leitlinien für die Erfordernisse für die klinische Prüfung dieser Produkte erarbeitet (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/41086906en.pdf>, <http://www.emea.europa.eu/htms/human/mes/advancedtherapies.htm>).

Da TE Produkte und Prozesse zur Zeit vom Experiment im Labor in die klinische Anwendung transferiert werden, werden auch Stimmen aus der Forschung/ Entwicklung laut, die die Rahmenbedingungen/ Parameter eines optimalen klinischen Versuchs in diesem Bereich hinterfragen. Die Etablierung eines TE Registers wird diskutiert (Juni 2006; <http://www.devicelink.com/mdt/archive/06/06/001.html>).

In Medizin und Wissenschaft wird als Register eine Form der standardisierten Datenerfassung bezeichnet. Es wird die vollständige Dokumentation eines Kollektivs, das durch ein definiertes Merkmal verbunden ist, angestrebt.

In den letzten Jahren wurde viel geschrieben über die prekäre Natur der Entwicklungen von TE Produkten und Prozessen. Trotz massiver industrieller und intellektueller Investitionen gab es nur wenige klinische Erfolge und kommerzielle Umsetzungen in diesem Bereich. Die Gründe hierfür sind vielfältig, sie reichen von Aspekten der Grundlagenforschung und Bioprozess-Logistik bis zu der Regulierung und Kostenerstattung.

Publikationen etwa zu klinischen Ergebnissen von Inkontinenz- (Blasen-) TE Ansätzen werden als Erfolge gewertet, aktuelle Entwicklungen zeigen aber die Brisanz des Themas.

Fest steht, dass TE Verfahren die PatientInnen in ernstzunehmendem Ausmaß zu erreichen beginnen. Es ist wichtig im Gedächtnis zu behalten, dass sich TE vornehmlich mit der Unterstützung der Geweberegeneration beschäftigt, mehr als mit dem Ersatz betroffener Gewebe durch künstliche (entwickelte) Erzeugnisse herkömmlicher medizinischer Technologien. Ein kritischer Punkt wird jetzt in der Transition von TE vom Labor in die Klinik erreicht.

Dieser Punkt wirft die Frage auf, auf welche Weise klinische Studien durchgeführt und wie klinische Erfahrungen gemeldet, erfaßt und dokumentiert werden sollen. So hat die Entwicklung der pharmazeutischen Industrie z.B. in den letzten 50 Jahren zu einem gut definierten, international anerkannten Prozedere bezüglich klinischer Medikamenten-Studien geführt, siehe Abbildung 3-1: Sie dienen der Etablierung von Sicherheit und Wirksamkeit.

**Advanced Therapy
Regulations der EMEA**

**Einrichtung eines
Registers zu Tissue
Engineering - Clinical
Trials**

**Register –
standardisierte
Dokumentation**

**wenig dokumentierte
klinische TE Erfolge**

**Translation von TE
Verfahren aus der
Grundlagenforschung in
die Klinik**

**Beispiel
pharmazeutische
Wirkstoff-Studien**

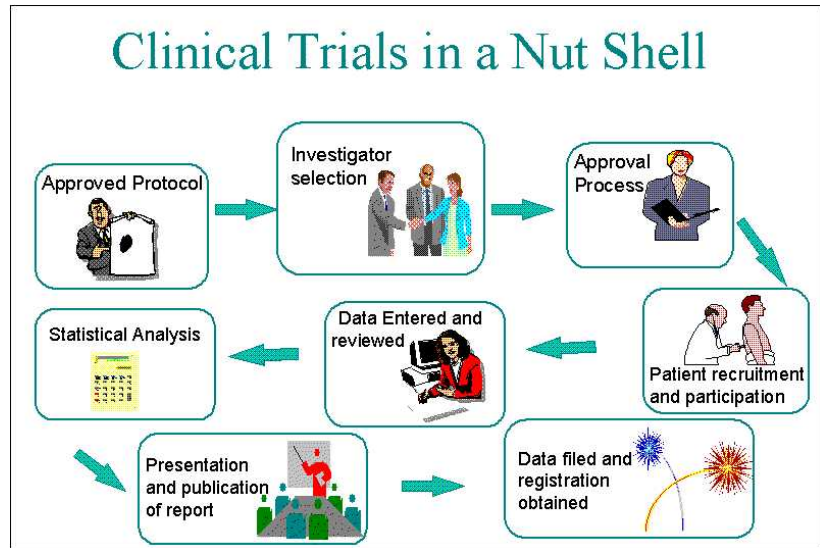


Abbildung 3-1: Darstellung klinische Studien

Beispiel Evaluation Medizinprodukte

Nicht ganz so standardisiert ist die Evaluierung implantierbarer Medizinprodukte oder auch medizinischer Verfahren (chirurgische Eingriffe) durch Serien klinischer Tests und Beobachtung nach erfolgter Vermarktung (Postmarket Surveillance Procedures). TE Produkte und Verfahren unterscheiden sich von beiden Sektoren, was auch die erst entstehenden Regulierungs-Mechanismen auf (inter-) nationaler Ebene reflektieren.

Gefahr unkoordinierter klinischer Studien

Wie sollen nun die frühen klinischen Einsätze von TE und mit der regenerativen Medizin im Allgemeinen durchgeführt werden? Die Gefahr besteht derzeit, dass die Einführung klinischer Studien ad hoc unkoordiniert erfolgt und kein allgemeines Prozedere für alle klinischen Bereiche vorgibt.

TERMIS – Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society

Eine internationale Initiative zur diesen Fragen wurde, unter Mitwirkung der Internationalen Gesellschaft für Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERMIS; <http://www.termis.org/>) gestartet. Ziel ist ein Rahmenwerk für die Etablierung eines Registers zu klinischen Studien für Tissue Engineering Ansätze. Laut den Initiatoren gibt es noch kein derartiges Register, es gibt aber Erfahrungen in anderen Bereichen medizinischer Technologien und –Therapien: sowohl die Orthopädie als auch die Kardiologie werden genannt.

Initiative TE -Register

2 Gründe für TE Register: PatientInnen-Daten und Verbesserung der Studien-Aussagekraft

Zwei Faktoren werden als für die Etablierung von TE-Registern analog der Situation bei den Medizinprodukten als wichtig genannt: Erstens der Bedarf an einem effizienten System zur Kontaktierung von PatientInnen für den Fall, dass ein kritisches Medizinprodukt als mangelhaft erkannt wird. Diese Register werden von den Unternehmen betrieben und erfassen außer den Kontaktdaten nur wenig Information. Zweitens soll die Aussagekraft klinischer Studien erhöht werden.

Es sind hier zwei unterschiedliche Arten von Registern zu unterscheiden:

2 Arten von Registern

- ☞ Register zu laufenden Studien (Wissen zu Studien)
- ☞ Register zu Post Market Surveillance (Sicherheit der Produkte/Prozeduren)

Post Market Surveillance

Derartige Post Market Surveillance Prozeduren sollen Ergebnisse eines Ansatzes erfassen und Trends identifizieren, die schlechter als erwartet sind,

und zwar früher, als das mit einer kleinen Anzahl von PatientInnen möglich ist. Diese Punkte sind für TE Ansätze sehr relevant.

Hüft- und Kniegelenksersatz Register wurden zuerst in Skandinavien eingeführt und spielen eine große Rolle bei der frühen Identifizierung von Problemprodukten. Das System der Register verbreitete sich und wurde ausgeklügelter, komplexer: Beispiele sind das Herzklappen-Register Großbritanniens (<http://www.scts.org/doc/918>) oder das österreichische Medizinproduktregister (<https://medizinprodukte.oebig.at/>). Etwas näher am TE Thema sammeln einige Organisationen Daten bezüglich autologer Stammzellen-Transplantationen: Die Ergebnisse wurden für den Entwurf von prospektiven randomisierten Studien verwendet, die den europäischen Phase I und II Studien folgten.

Basierend auf den Erfahrungen mit implantierbaren Medizinprodukten ruft die TERMIS Initiative zur Identifizierung der Parameter wie angestrebte Outcomes und Endpunkte für ein internationales Register klinischer Studien zu TE auf.

Beispiel Hüft-/Kniegelenks-Ersatz - Register

österreichisches Medizinproduktregister

Stammzellenregister

Aufruf zur TE Register Diskussion

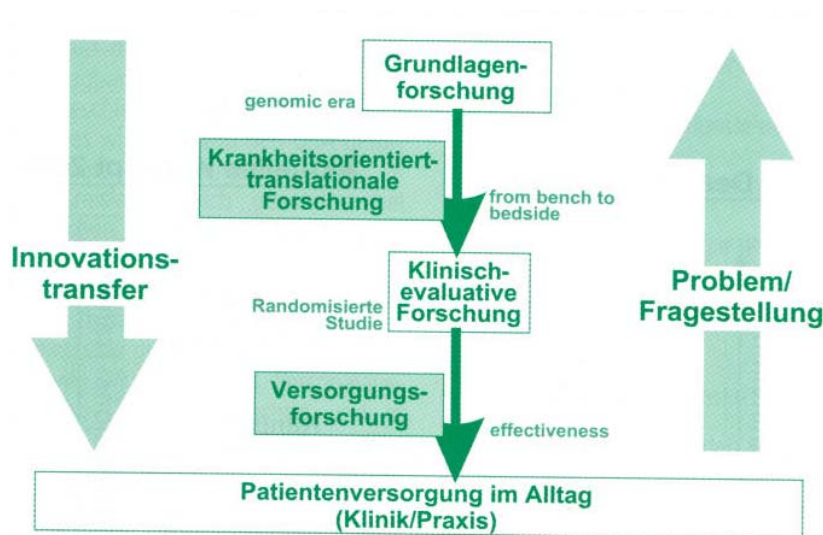


Abbildung 3-2: Schema der Prozessabläufe klinischer Studien (Quelle: German Journal for Evidence and Health Care)

Abbildung 3-2 erläutert schematisch optimierte klinische Prozessabläufe aus der Sicht evidenzbasierter Medizin.

Im Folgenden werden Anwendungsgebiete sowie der Stand der klinischen Forschung mit absehbarer klinischer Relevanz besprochen.

3.1 Knochen und Knorpel

<p>Knorpel zeigt geringe Kapazität zur Selbstregeneration</p>	<p>Die Verletzung sowie die Degeneration des artikulären Knorpels stellt ein großes Versorgungsproblem für die Gesundheitssysteme industrialisierter Staaten dar. Artikulärer Knorpel hat eine speziell limitierte Kapazität zur Selbstregeneration. Derzeit gibt es keine etablierte Therapie zum ausreichend effektiven und dauerhaften Ersatz des Knorpels. TE Ansätze erscheinen vielversprechend, aber es bestehen Bedenken gegenüber der Etablierung von durch TE gewonnenem Knorpelgewebe bereits als Teil von Routinetherapien. Ein Aspekt, der näherer Analyse und Beobachtung bezüglich der Fortschritte praktikabler Lösungen bedarf, ist die verlässliche, reproduzierbare, kosteneffektive Kultivierung klinisch einsetzbaren Gewebematerials in vitro. Bioreaktoren und verwandte Methoden/ Ausrüstungen sind die Hoffnungsträger in der Entwicklung des TE generierten Knorpels.</p>
<p>Knorpel Tissue Engineering</p>	
<p>biologisches Knochenersatzsystem</p>	<p>Es wird daran gearbeitet, körpereigene Knochen- und Knorpelzellen zu züchten und mit verschiedenen Trägermaterialien zu kombinieren. Ein anderer Ansatz ist die Entwicklung von sogenanntem 'spritzbaren Knochen', die als biologisches Ersatzsystem körpereigene Knochenzellen enthalten und durch einfache Handhabung ein breites Einsatzgebiet in der Biomedizin erhalten sollen.</p>
<p>Blutversorgung von TE Konstrukten</p>	<p>Die Verbesserung der Blutversorgung von Knochen- und Knorpelkonstrukten wird angestrebt. Es wird versucht durch Kombination mit Blutgefäßzellen einen schnelleren Anschluss der Implantate an das Gefäßsystem zu erreichen. Das bedeutet in konkreten klinischen TE Projekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Versorgung von Knochenkonstrukten mit Blutgefäßen ✿ Dreidimensionale Knorpelrekonstruktion mit körpereigenen Zellen
<p>klinische Einsatzgebiete von Knochen TE</p>	<p>Ein erheblicher Prozentsatz von Knochenfrakturen kann wegen der Größe des Defektes mit etablierten Standardtherapien nicht optimal versorgt werden. Durch TE generiertes Knochenmaterial könnte diese Therapielücke schließen. Eine Auswahl an Einsatzgebieten und möglichen Applikationen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Kieferknochenchirurgie ✿ Zahnheilkunde ✿ Osteoporose, gekennzeichnet durch verringerte Knochenmasse mit begleitendem raschem Abbau der Knochenstruktur ✿ Knochtumore
<p>Standardtherapien von Knochenschäden</p>	<p>Die meisten Knochenfrakturen werden mit Standardtherapien behandelt: Gips, Tape, Stabilisierung durch Nägel, Schrauben und Platten. Größere Defekte, durch Frakturen, chirurgische Eingriffe und/oder Tumore verursacht, könnten mit autologen Knochentransplantaten (sogenannten Grafts) versorgt werden, die in einer separaten Operation den PatientInnen entnommen werden. Eine andere Option stellt allogenes Material von humanen Spendern bzw. Leichen dar, wobei allerdings Infektionsrisiken, gesteigerte Knochenresorptionsraten und die variierende Qualität des Spendermaterials Probleme bereiten können.</p>
<p>autologe/ allogene Transplantation</p>	

Eine dritte Option sind synthetische Knochenmaterialien wie z.B. Kalziumphosphat und Hydroxyapatit, die allerdings den Nachteil langsamerer Knochenbildung mit sich bringen. Weiters werden Tierknochen eingesetzt. Dieses xenogene Material wird meist aus entproteinisierten Knochen (früher vom Rind, heute Pferd) mit Zertifikat produziert, hat oft bessere toxikologische und Knochenwachstum-induzierende Eigenschaften als biologisches Material trägt, birgt aber das Risiko von Infektionen mit Viren und Prionen sowie von Transplantatabstoßungen durch den Empfängerorganismus.

**herkömmliche
Verfahrensweisen
Infektionsrisiko bei
xenogenem Material**

Viele auf dem Markt etablierte Knochenprodukte fallen nicht unter die für diese TE Übersichtsarbeit getroffene Kerndefinition von TE (siehe Einleitung), da sie entweder nur unvermehrte Zellen, nur Wachstumsfaktoren oder nur Trägerstrukturen, aber nicht unbedingt Kombinationen dieser Einzelkomponenten verwenden.

**Verwendung von Tissue
Engineering
Produktkomponenten**

Zur Zeit dient der Einsatz von TE im Bereich Knochen meist nur der Versorgung kleinerer Schäden. Diese sind aber mit herkömmlichen Behandlungsmethoden durchaus klinisch zufriedenstellend therapierbar. TE Verfahren stehen also in direkter Konkurrenz dazu. Hinzu kommt, dass die häufigsten Knochenverletzungen von Traumen und Unfällen stammen, also *sofort* akut behandelt werden müssen, es bleibt also nicht ausreichend Zeit zur Kultivierung von autologem Spender-Knochenmaterial mittels in vitro TE Verfahren. Nur ein kleiner Anteil der knochenchirurgischen Eingriffe ist geplant, hierbei handelt es sich hauptsächlich um sekundäre Operationen, wo ein Implantat durch ein neues mit anderer Qualität ersetzt wird: Der geplante OP Termin bedingt einen konkreten Zeitplan, somit kann rechtzeitig TE Material in vitro generiert werden und das neue Implantat unterstützen.

**Problem
Akutversorgung**

Bei der medizinischen TE Verwendung für große Knochenbereiche gibt es unterschiedliche Herangehensweisen. Drei (TE) Strategien zur Verbesserung der Transplantation struktureller Knochen-Grafts werden verfolgt:

**3 TE Strategien für
massive Defekte**

- ❖ Erstens die Verpackung mesenchymaler Stammzellen auf die Grafts oder biosynthetischen Matrizen zwecks Schaffung eines lebensfähigen osteoinduktiven, also Knochenwachstum fördernden Scaffolds für segmentale Reparatur.
- ❖ Zweitens die Verabreichung entscheidender Faktoren auf Proteinbasis direkt mit den Transplantaten. Sogenannte knochenmorphogenetische Proteine (BMPs) können aus Patientenmaterial gewonnen oder aber rekombinant gentechnologisch produziert worden sein.
- ❖ Dritte Variante ist gezielte Einbringung therapeutischer Gene in Transplantationszellen unter Verwendung von Viren als Transportmittel in vitro/ in vivo. In Publikationen präklinischer Modelle sind Nekrotisierung von Transplantaten, Fehlen mineralisierten Callusses (nicht ausdifferenzierte Knochenzellen) und Probleme bezüglich Neovaskularisierung als Komplikationen belegt. Diese gilt es beim Einsatz am Menschen zu vermeiden/ auszuschließen. Sicherheit und therapeutische Effizienz der viralen Gentherapie müssen nachgewiesen werden.

**Probleme vor klinischem
TE**

3.1.1 TE Ansätze mit klinischem Potential – Stand März 2008

<p>kombinierte Analyse verwandter Einsatzgebiete</p>	<p>Es konnten 15 Arbeiten mit klinischer Relevanz identifiziert werden, diese sind zum Teil in Tabelle 2 dargestellt. Die TE Anwendungsgebiete Knochen - Knorpel wurden aus methodischen Gründen und Ähnlichkeiten der verwendeten TE Techniken gemeinsam bearbeitet, was im Folgenden für weitere Gebiete medizinischer Indikationen praktiziert wurde.</p>
<p>Studien zur Chondrozyten- Transplantation</p>	<p>Die autologe Chondrozyten-Implantation ist eine von zwei wegen spezifischer Österreichrelevanz ausgewählten klinischen TE Methoden, die an gesonderter Stelle dieses Berichts diskutiert und ausgewertet wurde (siehe Kapitel 5.2). Folgende Arbeiten zum Thema TE Knochen/ Knorpel wurden identifiziert:</p>
<p>Knochen-Autoinduktion im Primatenversuch</p>	<p>Technische Reviews von präklinischen Ergebnissen (Ripamonti U 2007 [11], Emerick KS 2007 [12], Zaidi N 2007 [13], Hutmacher DW 2007 [14], Moreau JL 2007 [15], Betz VM 2008 [16] und Braun S 2007 [17]):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Ripamonti U et al [11]: Knochenformation durch Autoinduktion ist unter Umständen erzielbar durch den binären Ansatz der Applikation niedriger Dosen von Wachstumsfaktoren (Transforming Growth Factor –beta) mit einem rekombinanten humanen osteogenen Protein. Beruhend auf Primatenversuchen wird die Translation in den klinischen Kontext angekündigt.
<p>Kiefer-Rekonstruktion zur Sprechfähigkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Emmerick KS et al [12]: Mandibel-Defekte werden durch Traumen oder ablativ Chirurgie bei Tumoren verursacht, sie sind komplex und beeinträchtigen Form und Funktion, was durch Chemotherapie und Bestrahlung kompliziert wird. Sowohl Knochen- als auch Weichgewebeanteile müssen ersetzt werden, Tissue Engineering unterstützt die Rekonstruktion. Den PatientInnen soll bei limitierten Schluck-Defiziten Sprechen ermöglicht werden.
<p>Stammzellen unterstützen Gefäßbildung bei Knochenreparatur</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Zaidi N et al [13]: Stammzellen unterschiedlichen Ursprungs, speziell endotheliale Progenitorzellen (EPC) haben das Potential zur Unterstützung der Knochenreparatur und Regeneration. EPC befinden sich im Knochenmark und zielen auf ischämische, also blutunterversorgte Gewebe, um Gefäßbildung zu initiieren. Therapeutische Auswirkungen: applizierte EPC wandern zu Stellen der Knochenbildung und steigern die Blutgefäßbildung, was die Reparatur von Frakturen unterstützen könnte.
<p>Matrixdesign und Materialeigenschaften</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Hutmacher DW et al [14]: Gerüststoff-unterstütztes Knochen TE zielt auf die Reparatur/ Regeneration von Knochendefekten. Das Behandlungskonzept beinhaltet die Aussaat von osteogenen Zellen auf bzw. in eine biodegradable, also abbaubare Matrix zur Generation eines hybriden Konstruktes.
<p>TE für Knochen- Geburtsdefekte</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Moreau JL et al [15]: Lippenspalte, Gaumenspalten/ Wolfsrachen sind die häufigsten angeborenen Geburtsdefekte den humanen Gesichtsschädel betreffend. Derzeitiger Stand der Versorgung sind chirurgische Maßnahmen und Knochentransplantationen. Die Verwendung von alveolarem Knochen- und Weichteil- TE wird diskutiert.
<p>gezielte Knochen- Stimulation angestrebt</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Betz VM et al [16]: In der Klinik wird die gezielte Stimulation von Knochenwachstum angestrebt. Die Verwendung von rekombinan-

ten morphogenen Proteinen ist durch Probleme der Verteilung im Körper und die hohen Kosten eingeschränkt. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Gentransfer-Technologien das Potential zur Zuführung von osteogenen Molekülen an präzise anatomische Lokationen über einen längeren Zeitraum hinweg haben.

- ✳ Braun S et al [17]: Chondrale oder osteochondrale Defekte sind typische Verletzungen in der Orthopädie und Traumatologie. Da es kaum Regeneration des beschädigten artikulären Knorpels gibt, kann es zu vorzeitiger Osteoarthritis kommen. Gängige TE Methoden in der Knorpeltherapie dienen der Rekrutierung mesenchymaler Stammzellen. Zur Auswahl der passenden klinischen Therapie ist die Klassifikation (osteo-) chondraler Verletzungen notwendig. Besonders relevant sind die Klassifikations-Systeme der International Cartilage Repair Society (ICRS).

**Klassifikations-Systeme
klinischer Zustände**

Die Ergebnisse der klinischen Studien (Zheng MH 2007 [18], Marcacci M 2007 [19], Gimbel M 2007 [20], Scala M 2007 [21], Ochs BG 2007 [22] und Andereya S [23]) sind in Tabelle 3.1-1 angeführt.

- ✳ Zheng MH et al [18]: Von einer Kohorte von 56 MACI (Matrix-assoziierte autologe Chondrozyten-Implantation) –PatientInnen wurden die Gerüststrukturen-Chondrozyten über einen Zeitraum von maximal 24 Monaten analysiert: Knorpelbiopsien je nach PatientIn 48h/ 21 Tagen/ 6/ 12/ 18/ 24 Monate post OP. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten die Bildung knorpelähnlichen Gewebes bereits nach 21 Tagen und ein Ausmaß von 75% hyalinähnlicher Knorpelregeneration nach 6 Monaten.
- ✳ Marcacci M et al [19]: Vier PatientInnen mit diaphysealen Knochenendeffekten kritischer Größe und wenig therapeutischen Alternativen wurden mit dreidimensionalen porösen Knochenmark-/ Bio-keramik -Konstrukten therapiert. Keine schweren Komplikationen oder Beschwerden der PatientInnen postoperativ sind dokumentiert. An der Implantationstelle wurden weder Schmerzen, Schwellungen oder Infektionen beobachtet. Komplette Fusion zwischen Implantat und Empfängerknochen trat zwischen 5 bis 7 Monaten nach Operation ein. Das letzte Follow Up im 6.-7. Jahr nach Intervention bestätigte den Erhalt der guten Integration, es traten keine späten Knochenbrüche auf.
- ✳ Gimbel M et al [20]: Die Ernte autologen Beckenkamm-Knochengrafts für alveolare Gaumeneffekte (der Goldstandard) kann Schmerzen bedingen. In einer Studie wurde untersucht, ob eine Tissue Engineering Technik mit ähnlichen Knochenheilungsergebnissen niedrigere Morbidität bietet. Traditionelle Beckenkamm-Knochenentnahme zeigte mehr Entnahmestellen-Komplikationen verglichen mit sowohl TE- als auch minimal invasiver Beckenkamm-Knochenentnahme. Bezüglich Schmerzen an der Entnahmestelle zeigte die traditionelle Methode zu allen Zeitpunkten die höchste Zahl an SchmerzpatientInnen, TE zu allen Zeitpunkten die niedrigste. Der Verschluss von Gaumenspalten mit Knochenmark-Stammzellen-besiedelten resorbierbaren Kollagenschwämmen resultierte laut Publikation in reduzierter Morbidität und verringerter Schmerzintensität und –frequenz.

**Biopsien-Analyse bis zu
24 Monate nach MACI**

**klinische Fallstudie:
max. 6.5 Jahre-Outcome**

**keine dokumentierten
Schmerzen oder
Komplikationen**

**Vergleich TE Ansatz –
chirurgischer
Goldstandard:
Schmerzen durch
Materialentnahme**

<p>Kieferhöhlen TE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Scala M et al [21]: Klinische Verwendung autologer gefrierkonservierter Blutplättchen als Gel im Rahmen des Einsatzes von Biomaterialien, Wachstumsfaktoren und Knochen-Vorläuferzellen zur Kieferhöhlen-Rekonstruktion.
<p>Studie mit 22 PatientInnen mit Osteochondritis dissecans</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Ochs BG et al [22]: Die Etablierung/ Evaluierung einer Methode zur Rekonstruktion tiefer osteochondraler Defekte des Kniegelenks mittels Knochen-Transplantation und Matrix-unterstützter autologer Chondrozyten Transplantation bei Osteochondritis dissecans, also Osteochondrose (Störung der chondralen Ossifikation) einer Gelenksfläche, war Thema einer Studie. Follow Up nach durchschnittlich 16 Monaten: durchschnittliche Tegner Aktivitätsscore betrug 4 von 10, Lysholm Gillquist Score und Cincinnati Sports Medicine and Orthopedic Center Scores stellten sich signifikant verbessert dar, ebenso wie die Ergebnisse nach IKDC-2000 Questionnaire signifikant um 50% gesteigert waren.
<p>Follow Up – Bewertung nach Scores</p>	
<p>Kniescheiben TE : 2 Jahre – Follow Up</p> <p>Statistische Verbesserung, Langzeit-Untersuchungen nötig</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Andereya S et al [23]: Erste klinische Resultate der Therapie patellofemoraler, also die Kniescheibe betreffender Knorpelschäden mit CaReS Gelen sind publiziert. 14 PatientInnen, die die Einschlusskriterien der deutschen Arbeitsgruppe ‘Tissue Regeneration and Tissue Substitutes’ erfüllten, wurden mit Matrix-basierender ACT behandelt und die Daten analysiert nach ICRS und dem Brittberg System: nach 2 Jahren ist statistisch signifikante Verbesserung belegt, die Verifizierung durch Langzeitstudien wird gefordert.
<p>schlechte Studienqualität – notwendige Verbesserungen</p>	<p>Die klinischen Studien erwiesen sich als sehr inhomogen bezüglich Design, Qualität, PatientInnenpool, Follow Up –Intervallen und den aus publizierten Ergebnissen gezogenen Schlüssen über Erfolg und Sinnhaftigkeit der TE Therapie abseits der Grundlagenforschung, gerade auch aus Sicht der PatientInnen. Für die Zukunft muss an dieser Stelle substantielle Verbesserung eingefordert werden.</p>

Übersicht über gegenwärtige Forschungs-Aktivitäten im Bereich Tissue Engineering (TE)

Tabelle 3.1-1: Darstellung der Ergebnisse aktueller Studien/Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Knochen – Knorpel; NV=nicht verfügbar

AutorIn, Jahr, Referenz	Zheng MH et al 2007	Marcacci M et al 2007	Gimbel M et al 2007	Scala M et al 2007	Ochs BG et al 2007	Andereya S et al 2007
Land	Australien	Italien	USA	Italien	Deutschland	Deutschland
Studiendesign	Kohortenstudie	Fallstudie	Klinische Studie	Klinische Studie	Prospektive klinische Studie	Klinische Studie
Intervention	Matrix-assoziierte Chondrozyten-Implantation (MACI)	Knochenmark-/ Biokeramik Implantate	TE Zellkonstrukt	TE mit Blutblättchen und Biomaterialien	MACT bei Osteochondritis und Knochen Transplantation	MACT mit Kollagen-Gel
Kontrollintervention	NV	NV	Autogene Knochengrafts	andere TE Methoden	NV	NV
PatientInnenzahl (n)	56	4	NV	13	22	14
Outcome post OP	2/ 21 Tage; 6/ 12/ 18/ 24 Monate	patientenspezifisch; max. 7 Jahre	NV	8 bis 12 Monate	6 bis 36 Monate; ~16 Monate	2 Jahre
PatientInnen-Zustandsverbesserung	NV	ja	ja	NV	ja	ja
Funktionsverbesserung	NV	ja	ja	NV	ja	ja
Schmerzreduktion	NV	ja	ja	NV	ja	ja
Komplikationen	NV	keine schweren; keine Brüche	nein/ weniger	nein	NV	ja
Bemerkung	Vereinzelt Bildung knorpelähnlichen Gewebes; hyalinähnliche Regeneration	Fusion Implantat – Knochen nach 5-7 Monaten;	Vergleich TE versus Goldstandard	Alternative zu autologen Knochen	Lysholm Gillquist-, Cincinatti Sports Medicine-, IKDC 2000 - Scores verwendet	Bewertung nach ICRS-IKDS und Brittberg Scores

3.2 Bandscheibe

<p>hohe Inzidenz der Bandscheiben-Degeneration</p>	<p>Das zusammenfassend als `Low Back Pain` beschriebene Krankheitsbild wird allgemein der Degeneration der Bandscheibe zugeschrieben. Ein großer Prozentsatz der Bevölkerung ist zu dem einen oder anderen Zeitpunkt ihres Lebens betroffen. Damit hat die mit Rückenschmerzen verbundene Bandscheibendegeneration einen gewaltigen sozioökonomischen Effekt, die Belastung der Ressourcen von Gesundheitssystemen weltweit ist groß.</p>
<p>Problem Akutversorgung derzeitige Therapieoptionen</p>	<p>Derzeitige Therapien behandeln die Symptome ohne das zugrunde liegende Problem zu lösen und können somit zu einem erneuten Auftreten des Problems bei derselben und/ oder bei anderen Bandscheiben führen. Die prevalenten Behandlungsschemata beinhalten meist konservative, also physikalische Therapien und Medikationen oder aber die chirurgische Fusion der oberen/ unteren vertebrealen Wirbelkörper. In den letzten 10 Jahren wurden große Anstrengungen zur Anwendung von TE Prinzipien zur Behandlung von Wirbelsäulen-Problemen in Zusammenhang mit Bandscheiben gesetzt. Laut Publikationen bietet TE zahlreiche vielversprechende Vorteile bei der Behandlung der Bandscheibendegeneration. Es wird ein mehr biologischer und auf Reparatur gezielter Ansatz verwendet, wobei das Hauptziel die Wiederherstellung der Bandscheiben-Eigenschaften zu deren vordegenerativem Status ist. Ein Großteil der klinischen TE Forschung basiert auf den drei Hauptkomponenten, das sind Zellen, Scaffolds/ Biomaterialien und Signaltransduktion.</p>
<p>TE bei Wirbelsäulen-Problemen</p>	
<p>3 Komponenten – Zellen, Gerüststoffe, Signaltransduktion</p>	
<p>bisherige klinische Verwendung</p>	<p>Biologische Therapien zur Behandlung degenerierter Bandscheiben wurden bislang hauptsächlich zur Unterstützung der Wirbelkörper-Fusion nach Diskotomie eingesetzt, die in einem Funktionsverlust des betroffenen Bewegungs-Segments resultiert. Kaum wurden sie zur Regeneration oder Heilung der degenerierten Bandscheibe selber und somit der Wiedererlangung der biologischen Funktion verwendet. Die potentielle Bandbreite möglicher TE Ansätze wird jedoch limitiert, Gründe hierfür:</p>
<p>potentieller TE Einsatz limitiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Außergewöhnliche Bandscheiben-Eigenschaften ❖ Drastische Veränderungen bei der Degeneration ❖ Widersprüchliche Ergebnisse bezüglich Bandscheiben-Biologie
<p>4 Wege zur Wirkstoffeinbringung: Injektion, Gentherapie, autologe Transplantation oder Stammzellen</p>	<p>4 generelle Ansätze für Techniken am Menschen werden verfolgt, Ziel ist die gesicherte Verabreichung von biologisch aktiven Faktoren in die Bandscheibe, die die Regeneration vorantreiben oder den Status quo des betroffenen Gewebes konservieren sollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Applikation `nackter` Faktoren durch Injektion in die Bandscheibe ❖ Gentherapie, die die lokale Genexpression von Bandscheibenzellen in vivo modifiziert ❖ Autologe Zelltransplantation, das Ausgangsmaterial wurde vorher gezielt entnommen, kultiviert und oft auch in vitro modifiziert ❖ Implantation mesenchymaler Stammzellen
<p>limitierte biologische Reparaturmöglichkeit</p>	<p>Eigenschaften von und Degeneration der Bandscheibe limitieren/ definieren die anwendbaren Techniken, zur biologischen Reparatur. Verbesserte Trägersysteme zur effizienten Applikation von (genetischem) Material an die</p>

Bandscheiben-Zellen könnten das Problem der ungenügenden Menge an Zielzellen entschärfen. Durch autologe Transplantation in vitro gezüchteter Zellen kann die Anzahl lebensfähiger Zellen vielleicht erhöht werden. Der degenerative Verfall der Scheiben-Matrix hinterläßt den frisch transplantierten Zellen jedoch eine für ihre Entwicklung karge Umgebung.

Es gibt Evidenz, dass die Degeneration vom Nucleus pulposus (NP) ausgeht, ein TE Ansatzpunkt ist die Generierung von optimierten NP Zellen zur Unterstützung der geschädigten Bandscheibe.

Ansatzpunkt Nucleus pulposus

Aufgrund der Bandbreite degenerativer Veränderungen werden auch unterschiedliche TE Herangehensweisen nötig sein. Diese Therapien müssen daher für einen definierten Schweregrad maßgeschneidert sein, Kriterien hierfür sind zu bestimmen. Die klinische Anwendung wird aus beschriebenen Gründen in die Zukunft verlegt.

potentielles TE nur für definierte Schädigungen

Bessere Aussichten bestehen für die Beeinflussung der durch die Scheibendegeneration induzierten Schmerzen: (TE-) Therapien, die auf den Signalweg der Schmerzleitung zielen. So wird zwar die alterungsbedingte progressive Gewebeveränderung nicht gestoppt/ rückgängig gemacht, aber eine symptomatische Verlaufsform zu einer asymptomatischen mit dem Gewinn an Lebensqualität der PatientInnen.

Beeinflussung der Schmerzleitung bringt Lebensqualität

3.2.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Es konnten Arbeiten mit klinischer Relevanz identifiziert werden zum Thema Bandscheiben TE:

Technische Reviews von Ergebnissen (O`Halloran DM 2007 [24], Williams D 2007 [25], Paesold G [26], Leung VY 2006 [27], Sobajama S 2007 [28], Revell PA 2007 [29], Anderson DG 2005 [30]):

- ❖ O`Halloran DM et al [24]: Für die Erreichung des Ziels der Wiederherstellung der Eigenschaften der Bandscheiben zum ursprünglichen, nicht-degenerierten Status mit TE Verfahren ist ein besseres Verständnis der spezifischen Physiologie sowie der Aetiologie (Ursachen) der Bandscheiben-Degeneration nötig.
- ❖ Williams D [25]: Die Techniken für Wirbelsäulenchirurgie entwickeln sich zwar rasch, auch in Richtung Klinik. Es gibt aber divergierende Fachmeinungen über den Wert der Erleichterung spinaler Fusionen oder die Versuche zum Ersatz oder der Regeneration der degenerativen Bandscheibe mit TE.
- ❖ Paesold G et al [26]: Die Anwendung von TE für die Heilung der Bandscheibendegeneration steht in sehr frühen Phasen, meist auf experimentelle Studien in vitro bzw. in vivo am Tier limitiert. Trotz zahlreicher therapeutischer Ansätze ist eine praktikable Lösung für den Routineeinsatz in naher Zukunft fraglich, erarbeitetes Wissen trotzdem für die PatientInnen wertvoll.
- ❖ Leung VY et al [27], Revell PA et al [28]: Es gibt nur präklinische Publikationen zum Einsatz von Stammzellen und auch hier nur Tierversuche, Daten mit menschlichen Zellen nur in vitro. Wesentliche Grundfragen wie z.B. Nachweis des gezielten Stops der Dege-

Ursachenforschung bezüglich Degeneration

Ansichten über den Wert der TE Verfahren

TE Potential und Unzulänglichkeiten

Mesenchymale Stammzellen

	<p>neration und der Langzeit-Verbleib der transplantierten Stammzellen müssen erst geklärt werden.</p>
<p>Zelltherapie als TE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Anderson DG et al [29]: Als aussichtsreich bei symptomatischen Degenerationserscheinungen wird die Implantation therapeutischer Zellen direkt ins Zielgewebe angesehen, wobei der optimale Zelltyp, die unterstützende (biologische) Struktur und die Verwendung von z.B. Wachstumsfaktoren erst definiert werden müssen.
<p>in vitro/ in vivo Machbarkeitsstudien zur SZ Transplantation</p>	<p>Analysierte präklinische Arbeit (Sobajama S 2007 [30], Revell PA [28]):</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Sobajama S et al [30]: Studiendesign – Die Wechselwirkungen zwischen humanen MSC und NP Zellen in variierenden Verhältnissen in dreidimensionaler Zellkultur wurden untersucht. Die Ergebnisse werden als positiv für die Realisierbarkeit von SZ/ TE Therapien für die Unterstützung, die Erneuerung von Bandscheibenzellen sowie die Synthese/ die Erhaltung einer funktionelleren extrazellulären Matrix in degenerierten Scheiben gewertet. Die Tierstudien demonstrierten die Überlebensfähigkeit transplantierte MSCs und die geglückte Einpflanzung in Bandscheibengewebe.
<p>injizierbare Polymere als Vektoren für Knochenmark-SZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Revell PA et al [28]: Ein funktioneller TE Ersatz stellt aus mechanischer als auch biologischer Sicht, also Ernährung und Transport betreffend, eine Herausforderung dar. Unterschiedliche Polymere mit bzw. ohne aus Knochenmark generierten SZ wurden in einem Tiermodell Schweinen in den Nucleus pulposus im Lendenwirbelbereich appliziert: zellbeladene Transfermaterialien führten zu gesunden Bandscheiben -ähnlichen Strukturen und lebensfähigen Knorpelzellen im NP.
<p>fehlende klinische Studien Chance optimierten Studien-Designs</p>	<p>Bezüglich des potentiellen Nutzens von TE Verfahren zur Behandlung von Bandscheibenerkrankungen oder –Verletzungen ist das Fehlen breit angelegter klinischer Studien oder auch gut dokumentierter Fallstudien am Menschen festzuhalten. Stand der TE Forschung sind in vitro Modelle in Zellkulturen und einzelne (Groß-) Tierversuche. Zukünftige Studien, genauer gesagt deren Design-Planung könnten von Erfahrungen aus fortgeschritteneren TE Einsatzgebieten profitieren: siehe auch Punkt 7.3 des vorliegenden Berichts.</p>

3.3 Stammzellen

**autolog keine
Abstoßungsreaktion**

Stammzellen (SZ) werden aktuell als unversiegbare Quelle für humane Zellen angesehen und aus embryonalem, fetalem und adultem Gewebe gewonnen. Sie lassen sich prinzipiell beliebig vermehren und stehen in genügender Menge für therapeutische Ansätze zur Verfügung. Bei körpereigenen oder aus eigenem Nabelschnurblut gewonnenen SZ besteht aus immunologischer Sicht kein Abstoßungsrisiko. Für die Verwendung von SZ anderen (allogenen) Ursprungs gelten jedoch die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der Gewebeverträglichkeit wie bei der Gewebe-/ Organtransplantation zwischen erwachsenen Individuen.

Nach der für diesen Bericht getätigten Definition von TE (siehe oben) fallen reine (Stamm-) Zelltherapien ohne Verwendung von zwischengeschalteten TE Bearbeitungsschritten wie beispielsweise Unterstützung durch (biologische) Membranen/ Konstrukte, spezifische Cocktails von Wachstumsfaktoren etc. nicht in das Themengebiet dieses Berichtes, als integrierter Bestandteil von TE Therapieansätzen jedoch sehr wohl. Daher wird an dieser Stelle auf den aktuellen Stand der Stammzellforschung eingegangen, explizite SZ-TE Anwendungsbeispiele sind in die jeweiligen Gewebe-/ TE Anwendungs-Kapitel eingearbeitet.

reine Zelltherapie kein TE Verfahren

SZ im Rahmen von TE Ansätzen in Unterpunkten gewebespezifisch thematisiert

3.3.1 Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen (ES) faszinieren durch ihre per Definition Unsterblichkeit und das fast unlimitierte Entwicklungspotential. Nach vielen Passagierungen in vitro haben diese bemerkenswerten Zellen ihre Fähigkeit zur Differenzierung in Zellen unterschiedlichster Spezifität bewahrt: z.B. Muskel, Nerven oder Blut. Im Prinzip kann sich eine Stammzelle zu jeder im Körper vorkommenden Zellart mit definierter Gewebespezifität entwickeln. Das Proliferations- und Entwicklungsvermögen von ES verspricht (optimistisch gesehen), eine unlimitierte Quelle von Zelltypen nicht nur für die Grundlagenforschung sondern auch für klinische Therapien.

großes Potential

ES entsprechen einem Entwicklungsstadium vor der natürlichen Implantation des Embryos in den Uterus. Alle derartigen Blastomere sind undifferenziert, was bedeutet, dass ihr Aussehen und Verhalten nicht dem adulter Zellen entspricht und Blastomere noch nicht einer spezifischen Entwicklungskaskade für einen spezifischen Typus differenzierter Zellen unterworfen sind.

undifferenzierte Blastomere

Das erste Differenzierungsgeschehen findet beim Menschen ungefähr nach fünf Entwicklungstagen statt, wenn eine äußere Zellschicht, dazu bestimmt ein Teil der Plazenta zu werden, das Trophectoderm, sich von der inneren Zellmasse (ICM) separiert. Diese ICM Zellen haben nun das Potential zur Generierung jeder Körperzellart, werden jedoch nach Implantation dezimiert während ihrer Differenzierung zu andern Zelltypen mit eingeschränkteren Entwicklungsmöglichkeiten. Festzuhalten ist, dass bei der Entfernung der internen Zellmasse aus ihrer natürlichen embryonalen Umgebung und entsprechender Kultivierung in vitro die von der ICM stammenden Zellen sich unbegrenzt replizieren und trotzdem das Entwicklungspotential zur Ausbildung von Körperzellen jeden Typus behalten: `Pluripotenz`. Diese pluripotenten, von der ICM stammenden Zellen sind embryonale Stammzellen.

Stammzellen-Entwicklung

ICM Zellen

Pluripotenz: vermehrungsfähig bei vollem Potential

3.3.2 Adulte Stammzellen

Eine Reihe von postnatalen Geweben besitzen Stammzell-Populationen mit Funktionen bei der Erhaltung und Reparatur geschädigten Gewebes. Auch beim erwachsenen Organismus sind noch der Geweberegeneration dienende SZ vorhanden: normalerweise ruhend, wenn benötigt auf Abruf lebenslang aktiv. Vollkommen ausdifferenzierte Zellen haben oft eine sehr kurze Lebensspanne und verlieren die Fähigkeit zur Proliferation. Adulte Stammzellen müssen diesen Zellverlust durch gezielte Differenzierungen zum Erhalt der Homeostase im Gewebe ausgleichen.

postnatale SZ Populationen zur Geweberegeneration

Beispiel: SZ bei Knochenbrüchen

3.3.3 Mesenchymale Stammzellen

MSC: Entwicklung zu vier Grundgewebearten

Mesenchymale Stammzellen (MSC) sind SZ des erwachsenen (adulten) Organismus im Knochenmark mit hoher Teilungskapazität. Aus multipotenten SZ entwickeln sich Zellen der vier Grundgewebe: Nerven-, Binde-, Muskel-, Epithelgewebe. Werden MSC durch ein sogenanntes Morphogen (den Schlüsselreiz) angeregt, gelangen sie in die Determinationsphase. Anschließend entstehen Vorläufer von Gewebezellen, in Zwischenschritten entwickeln sich daraus die erwähnten Zellen der Grundgewebearten.

Für die im Rahmen von TE Therapieansätzen oft verwendeten MSC sind technische Übersichtsarbeiten ausgewertet (Bolland BJ 2007 [31], Shant RM 2007 [32]):

Verbesserung mit TE gegenüber Goldstandard

- ☞ Bolland BJ et al [31], Shant RM et al [32]: Es wird von Labor- und klinischen Beispielen eines Paradigmenwechsels in der Anwendung Mesenchymaler Stammzellen in Kombination mit Allografts zur Herstellung lebender Kombinationen durch TE berichtet: biologische mechanische Vorteile gegenüber dem aktuellen Goldstandard, dem reinen Allograft, werden erwartet. Die Translation von TE Konzepten in die klinische Praxis bietet enormen Input in das Gebiet der Knochenregeneration und hat Auswirkungen für die Übertragung neuer Verfahren und zukünftiger Veränderungen in die skelett-orthopädische Praxis für eine alternde Bevölkerung.

3.3.4 TE Entwicklungen mit klinischem Potential: März 2008

Übersichts-Publikationen über SZ-TE Ansätze mit klinischer Relevanz zur Trend-Abschätzung der (erwarteten, prognostizierten) Entwicklung (Guillot PV 2007 [33], Fodor WL 2003 [34], Caplan AI 2007 [35], Chamberlain G 2007 [36]):

spezifische Empfehlungen verfügbar für klinischen TE Einsatz

- ☞ Guillot PV et al [33], Fodor WL [34]: Der Übergang `von Bench to Bedside´, also von der (Labor-) Werkbank zum (PatientInnen-) Bett, des Einsatzes von Stammzellen unterschiedlicher Spezifität vom Labor in die klinische Praxis ist gut dokumentiert. Empfehlungen bezüglich Krankheits-spezifischer Wahl von (Kombinationen aus) Stammzellen, Biomaterialien und Faktoren ergänzt durch Diskussion spezifischer Limitierungen des Einsatzes wurden Ende 2007 publiziert .

MCS aus Knochenmark in zahlreichen präklinischen TE Modellen unvermutete immunregulatorische Aktivitäten von MSC laufende klinische Studien

- ☞ Caplan AI [35], Chamberlain G et al [36]: Multipotente MCS aus Knochenmark können im Reagenzglas wachsen. Sie wurden in präklinischen Modellen zu TE Therapieansätzen für Knochen/ Knorpel/ Mark-Stroma/ Bändern/ Sehnen/ Fett und andere Gewebe verwendet. Diese TE Materialien zeigen beachtliches Potential. Unerwarteterweise geben MSC ein breites Spektrum bioaktiver Moleküle ab, diese wirken immunsuppressiv. Die Verwendung allogener MSC wird daher für Therapiezwecke angedacht: humane klinische Versuche sind am Laufen, Ziel ist die Behandlung von Myokard-Infarkten, Graft-Versus-Host Erkrankungen, Morbus Crohn, Knorpel/ Knochen –Regeneration, Meniskus-Reparatur, Schlaganfällen und Verletzungen der Wirbelsäule. Arbeitsgruppen, die seit 20 Jahren MSC verwenden, vermuten die breite klinische

MSC für klinische Immunregulation vor eigentlichem MSC TE Einsatz

Verwendung von MSC für derartige immunregulatorische Aktivitäten bereits vor der Praktikabilität herkömmlicher TE Verfahren.

3.4 Trägermaterialien/ Scaffolds

Für TE Ansätze verwendete Trägermaterialien für Zellen und Faktoren zur Strukturgebung/ gezielten Gewebe-Applikation können natürlichen oder künstlichen Ursprungs sein, stabil oder durch Körper- oder Umwelteinflüsse degradier-, also abbaubar.

Die Regeneration von Knochen und Knorpel kann durch die lokale Einbringung spezifischer Wachstumsfaktoren, die in biodegradable Materialien inkorporiert wurden, beschleunigt werden. Diese Trägermaterialien und Scaffolds erlauben die gezielte und regulierte Freigabe der eingebauten Faktoren in der erwünschten Frequenz/ Quantität. Weiters ist der ausreichend lange Verbleib des Konstrukts am Ort des Defektes wichtig, zur Rekrutierung von Progenitorzellen sowie der Stimulierung von Heilungsprozessen. Zusätzlich können die Biomaterialien zur Erleichterung der Zelleinwanderung und des Zellwachstums speziell adaptiert werden.

3.4.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Klinische Ergebnisse der Arbeiten (Andereya S 2007 [37], Marcacci M 2007 [38], Pradel W 2006 [39], Marcacci M 2005 [40], Schimming R 2004 [41]) sind in Tabelle 3.4-1 aufgeführt:

- ❖ Andereya S et al [37]: Isolierte patellofemorale Knorpeldefekte wurden bei 14 PatientInnen mit Chondrozyten-besiedelten Kollagen gelen behandelt. Resultate nach 2 Jahren Laufzeit der Studie zeigten Verbesserungen für die PatientInnen, es werden allerdings Langzeit-Untersuchungen zur Verifizierung der vorläufigen Ergebnisse eingefordert.
- ❖ Marcacci M et al [38]: Zellen wurden aus PatientInnen-Knochenmark isoliert, in vitro kultiviert und in poröse Keramik-Scaffolds ausgesät, die in Größe und Form den zu füllenden Defekten langer Knochen angepaßt waren. Gute Implantat-Integration konnte bei den 3 PatientInnen des letzten Follow-Ups nach 6 bis 7 Jahren dokumentiert werden.
- ❖ Pradel W et al [39]: Mit Osteoblasten besiedeltes Biomaterial wurde im direkten Vergleich mit der konservativen Therapie, i.e. der Knochen transplantation zur Füllung von Cysten-Hohlräumen, bezüglich Knochenregeneration verglichen. Das TE Verfahren ergab im 12 Monate Outcome bessere Ossifikation.
- ❖ Marcacci M et al [40]: Es werden die klinischen Resultate einer Kohorte von 141 PatientInnen mit Follow Up Assessments 2 bis 5 Jahre nach Matrix-unterstützter Chondrozyten-Transplantation im Hinblick auf tatsächlich PatientInnen-relevante Outcomes dokumentiert und positiv für das TE Verfahren interpretiert.

Matrizen für Zellen

**Biomaterialien steuern
TE Anwendung**

**erste Resultate:
Behandlung mit 3D
Kollagen-Matrix**

**Stammzellen in
Kombination mit
makroporösen
Biokeramiken**

**Osteoblasten-
Biomaterial
Kombination**

**retrospektive
Kohortenstudie zu
Knorpel TE**

<p>unterschiedliche TE Outcomes nach 3 Monaten</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☼ Schimming R et al [41]: Die AutorInnen berichten von unterschiedlichen Ergebnissen eines TE Ansatzes mit zellbesiedelten, aus Periosteum stammenden Matrizen zur Knochenrekonstruktion: gute Ergebnisse bei vielen, aber nicht allen PatientInnen. Trotz negativer Ergebnisse wird der klinische TE Einsatz als verlässliches Verfahren zur Knochenbildung innerhalb von 3 Monaten im Gesichts- und Kieferschädelbereich bezeichnet.
<p>Aktuelle Reviews zur Thematik TE und Biomaterialien wurden analysiert (Witte F 2008 [42], Brown RA 2007 [43], Lee SH 2007 [44], Malard O 2007 [45], Habraken WJ 2007 [46]):</p>	
<p>Allergie-Risiko durch TE Materialien</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☼ Witte F et al [42]: In der letzten Dekade wurden für verschiedene klinische Zwecke biodegradable synthetische Materialien etabliert. Keramische Materialien wie Kalziumphosphate, Bioglas und Polymere werden jetzt routinemäßig für Implantate in der klinischen Praxis, als Mikrosphären oder Verpackung für kontrollierte Wirkstofffreisetzung und als Strukturen für TE verwendet. Der Abbau verursacht hohe lokale Konzentrationen an Abbauprodukten, die potentiell Immunreaktionen auslösen können. Der Mangel an klinischen Meldungen bezüglich Allergien/ Sensitivierungen wird von Fachkreisen hinterfragt.
<p>biologische Strukturen als Beispiel/ Modell</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☼ Brown RA et al [43], Lee SH et al [44]: Biomimetics ist ein Wissenschaftsgebiet, welches biologische Strukturen und Prozesse auf ihre Verwendung als Modelle zur Entwicklung künstlicher Systeme hin untersucht. Die Verwendung biomimetischer Proteine und Zelltherapien sowohl in der Entwicklung klinischer Produkte als auch in der Funktion von Modell-Plattformen ist aktuell.
<p>klinische biomimetische Ansätze</p>	<p>Derzeitige klinische Anwendungen sind gedacht zur Reparatur von Haut/ Knochen/ Nerven/ Herzklappen/ Blutgefäßen/ Ligamenten und Sehnen. Allgemein verbreitete Beispiele von biomimetischen Materialien sind Kollagene, Fibrin, Fibronectin und Seide. Die Kernfragen betreffen dreidimensionale Kultivierungs-Modelle, biomimetische Materialien, Oberflächenchemie, Topographie und die Interaktion mit Zellen und Geweben im Sinne von mechanischer Regulation und Durotaxis/ Mechanotaxis: die gezielte Richtung der Zellbewegung sowie des Wachstums, als Beispiel sei axonales Wachstum angeführt, bezüglich eines Rigiditätsgradienten. Derartige Gradienten sind häufig gegeben in klinisch interessanten Biomaterialien, besiedelt mit den jeweils gewünschten Transplantatzellen. Die Gradienten werden durch Variation des Grades an Vernetzung der Material-Polymere erreicht.</p>
<p>TE in der Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☼ Malard O et al [45]: Die Rolle der Biomaterialien in der Otorhinolaryngology, also der Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde wird immer wichtiger, als Medizinprodukte designed für Gewebeersatz oder Rekonstruktion. Rechtliche Regelungen bezüglich Verwendung und die Indikationen sind EU bzw. USA (FDA) spezifisch unterschiedlich, der Erfolg der klinischen Verwendung hängt davon und der strikten Kennzeichnung ab.
<p>keramische Gerüststoffe für TE Drug Delivery</p>	<ul style="list-style-type: none"> ☼ Habraken WJ et al [46]: Keramische Verbundstoffe sind beliebte Implantatmaterialien für Zahnheilkunde, Orthopädie und wiederherstellende Chirurgie. Für Tissue Engineering eignen sie sich wegen ihrer knochenleitenden Eigenschaften, weiters als maßge-

schneiderte Vektoren zur Wirkstofffreisetzung. Probleme für den klinischen TE Einsatz bereiten die hohe Dichte und niedrige biologische Abbaurate von Keramiken.

Nachteil schwere Abbaubarkeit

Für selektive Einsatzgebiete von Biomaterial-basierenden TE Strategien konnten klinische Studien erfaßt und die publizierten Ergebnisse diskutiert werden. Zahlreiche Studien sind zur Zeit am Laufen, eine ständige Evaluierung aus PatientInnensicht scheint notwendig und sollte routinemäßig für alle klinik-relevanten Einsatzgebiete von Biomaterial TE durchgeführt werden.

einige Studien zu Biomaterial TE publiziert, regelmäßige Evaluierung nötig

Tabelle 3.4-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Biomaterialien

AutorIn, Jahr, Referenz	Andereya S et al 2007	Marcacci M et al 2007	Pradel W et al 2006	Marcacci M et al 2005	Schimming R et al 2004
Land	Deutschland	Italien	Deutschland	Deutschland	Deutschland
Studiendesign	Klinische Studie	Pilotstudie	Klinische Studie	Retrospektive Kohortenstudie	Klinische Studie
Intervention	Matrix-assoziierte Chondrozyten-Implantation (MACI)	Knochenmark-/ Biokeramik Implantate	autogene Osteoblasten in Biomaterial als Füllmaterial	Knorpelreparatur mit zellbesiedelten Matrizen	Periosteum TE Knochen zur Knochenrekonstruktion
Kontrollintervention	NV	NV	autogene Knochentransplantation	NV	NV
PatientInnenzahl (n)	14	4	22	141	27
Outcome post OP	24 Monate	patientenspezifisch; max 7 Jahre	0/ 3/ 6/ 12 Monate	2 bis 5 Jahre	3 Monate
PatientInnen-Zustandsverbesserung	statistische relevant nach ICRS – IKDC Criteria u. Brittberg Score	ja	ja	ja, nach EuroQol-EQ5D Maß	teilweise
Funktionsverbesserung	siehe Zustandsverbesserung	ja	ja	siehe Zustandsverbesserung	siehe Zustandsverbesserung
Schmerzreduktion	siehe Zustandsverbesserung	ja	ja	siehe Zustandsverbesserung	siehe Zustandsverbesserung
Komplikationen	ja	keine schweren; keine Brüche	NV	niedrige Rate	ja
Bemerkung	PatientInnenwahl nach Empfehlungen der dt. Arbeitsgruppe 'Gewebereneration und Gewebeersatz'	Fusion Implantat – Knochen nach 5-7 Monaten	Ossifikation nach TE Verfahren stärker; Panoramadiographische Auswertungen	Multicenter-Studie mit Fokus auf Quality of Life Outcome	Defekte nicht standardisiert

3.5 Haut

Die Haut, das flächenmäßig größte Organ des menschlichen Körpers, schützt gegen Toxine, Mikroorganismen und dient der Verhinderung von Dehydrierung. Die Bewahrung des Immunstatus, der sensorisch detektierenden Strukturen sowie das Selbstheilungspotential sind weitere kritische Funktionen der Haut: Tissue Engineering Ansätze müssen oder sollten zumindest diesen Ansprüchen ebenfalls gerecht werden.

Der Hautersatz war eines der ersten Gebiete, auf dem das Prinzip des TE erfolgreich angewendet werden konnte. Hauptanwendungsbereiche sind der Hautersatz nach Verbrennungen und die Therapie schlecht heilender Wunden. Aktuelle Arbeiten beschäftigen sich mit einer Kombination aus Hautzellen und verschiedenen Biomaterialien zum Unterhautersatz, dem Verhalten 'neuer Haut' in Belastungssituationen. Zur narbenlosen Wundheilung: es wird versucht, eine Verminderung der Narbenbildung durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren auch in Kombination mit Trägerscaffolds zu erreichen.

Die Aussicht auf die klinisch erprobte Möglichkeit des Ersatzes geschädigten Gewebes durch die gezielte, induzierte Regeneration würde den Impakt, das Management und das Ergebnis von zum Beispiel Verbrennungen dramatisch verändern. Einen Ansatz stellt der Einsatz von Stammzellen dar.

Hauptindikationen in diesem Kapitel stellen schwere, oft großflächige Brandverletzungen dar, bei denen alle Hautschichten verletzt wurden und durch Selbstregeneration keine zufriedenstellende Wiederherstellung erfolgt. Der frühe und rechtzeitige Wundverschluß stellt ein Hauptproblem dar. Der Standard der konventionellen Behandlung ist die Applikation von autologen Hautstücken (Autografts), die bei den PatientInnen von unverletzten, leicht zugänglichen und kosmetisch möglichst irrelevanten Körperstellen entnommen werden. Bei großflächig betroffenen Verbrennungsoffern sind die geeigneten Gewebeentnahmestellen limitiert, was die mehrmalige Entnahme von den selben Explantationsorten notwendig macht, bei progressiver Verminderung der Gewebequalität.

Bei großem Verlust von Haut/ Gewebe sind Funktionalität und Durchblutung gestört. Ergänzend zu konservativen Therapien werden TE Ansätze diskutiert. Chronische Wunden sind definiert dadurch, dass sie nicht innerhalb von mehreren Wochen abheilen, 3 Beispiele:

- ❖ Dekubitus Druckgeschwüre, durch pflegebedingtes Sitzen oder Liegen, speziell bei älteren oder chronisch kranken PatientInnen.
- ❖ Ulcus cruris – der offene Fuß.
- ❖ Der diabetische Fuß.

**TE Produkte
übernehmen
Organfunktionen**

**erste erfolgreiche TE
Anwendung**

**Verhinderung/ Therapie
von Narbenbildung**

**gezielt induzierte
Regeneration verändert
Verletzungs-Outcome**

**Indikation
Brandwunden**

**Standard ist autologe
Transplantation**

**chronische Wunden:
Druckgeschwür, offener
Fuß, diabetischer Fuß**

3.5.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Folgende Arbeiten zum Thema Haut TE wurden identifiziert: Technische Reviews von Methodenansätzen (Riedel F 2008 [47], Metcalfe AD 2008 [48], Hata K 2007 [49], Waugh HV 2007 [50], Featherstone C 2007 [51]):

Kombination SZ-TE mit Genterapie; ausreichende Transplantatmengen	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Riedel F et al [47]: Die Verbindung von auf SZ basierendem TE mit gezieltem Gentransfer wird als Chance zur Generierung regenerativen Gewebes in optimierter Umgebung regulativer Proteine bezeichnet, was zu vielfältigen Möglichkeiten bei der Hauttransplantation führen soll: Herstellung autologer Transplantate, Vermeidung der Probleme bezüglich limitierter herkömmlicher Transplantate, deren Qualitäten und Quantitäten.
Stimulierung der SZ in situ zur Haut-Regeneration	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Metcalfe AD et al [48]: Kürzlich wurde von der Differenzierung adulter MSC in Zellkulturn zu verschiedenen adulten Zelltypen inklusive Epithelialzellen berichtet. Diese Fortschritte sollen intelligentes TE Design zum Hautersatz ermöglichen, die Anregung von lokalen SZ vor Ort die narbenlose Wiederherstellung humaner Haut einleiten. Tiermodelle für präklinische Untersuchungen hierzu werden diskutiert.
State of the Art von Haut TE	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Hata K [49]: Das grundsätzliche Verfahren zur Kultivierung von Epidermis führte nach seiner Etablierung 1975 zu zahlreichen klinischen Anwendungen: Erzeugung künstlicher Haut unter Verwendung lebender Zellen. Das Ausmaß, in dem auf Zellen basierender Hautersatz in die generelle medizinische Behandlung eingebaut werden kann, wird derzeit kontroversiell diskutiert. Einige Techniken befinden sich in der Kommerzialisierungsphase als Medizinprodukte, kultivierte Epidermis, Dermis sowie Haut-Äquivalente sind schon etabliert.
mathematisches Modell zur Wundheilung	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Waugh HV et al [50]: Vorgestellt wird ein neues mathematisches Modell der Wundheilung bei sowohl normalen als auch diabetischen Wundfällen. Der Fokus liegt auf dem Einbau zweier seit Kurzem kommerziell erhältlicher TE Hautersatz-Produkte in das Modell, Apligraf und Dermagraft. Zum Beispiel wird durch entzündliche und Reparatur-Makrophagen induzierte Dynamik bei der diabetischen bzw. normalen Wundheilung berücksichtigt.
1. erfolgreiche TE - Genterapie solider Gewebe	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Featherstone C et al [51]: Im Sommer 2007 beschreibt eine Publikation die erfolgreiche Therapie eines Patienten, der unter der vererbten Hautkrankheit Epidermolysis bullosa litt: Die Behandlung basiert auf der ex vivo Transduktion autologer epidermaler Stammzellen mit einer funktionellen Genkopie, gefolgt von der Rekonstitution der Patientenhaut mit epithelialen Sheets, die aus den genetisch korrigierten Zellen gezüchtet wurden. In den Ansatz werden auch Therapiehoffnungen bezüglich anderer solider Gewebe gesetzt.

Die Ergebnisse klinischer Studien (Nie X 2007 [52], Kim DM 2007 [53], Price RD 2006 [54], Yonezawa M [55], Omar AA [56]) sind auch in Tabelle 3.5-1 aufbereitet.

- ❖ Nie X et al [52]: In den letzten Jahrzehnten wurde eine Reihe von Haut-Äquivalenten für klinische Anwendungen zum Wundverschluß zugänglich. Der wirkliche Nutzen der TE-Haut aus neonatalen Fibroblasten und Keratinocyten wurden bislang nicht geklärt. Hier setzt eine klinische Studie mit 129 PatientInnen an: Behandlung akuter Hautdefekte mit TE in der experimentellen Gruppe, mit Vaseline zur primären Abdeckung in der Kontrollgruppe.

Die Differenzen durchschnittlicher Verheilungsdauer wurden statistisch analysiert nach Tiefe der Hautdefekte. Die Wundqualität inklusive Pigmentierung, Vernarbung und Geschmeidigkeit wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten von verschiedenen klinischen Zentren beurteilt. Das kosmetische Outcome wurde histologisch weiter untersucht. Die durchschnittliche Verschlußzeit war statistisch relevant verkürzt, je nach Wundtiefe um zwischen 6.5 und 20 Tagen. Die kosmetische Qualität wird aus PatientInnen-sicht als befriedigend bezeichnet.

Laut Studie erbrachte eine Sicherheitsanalyse keine klinische oder labortechnische Evidenz der Gewebe-Abstoßung.

- ❖ Kim DM et al [53]: In der 2007 publizierten, bereits 2002/3 (!) durchgeführten Studie der Behandlung von Hautdefekten im Gesicht mit kultivierten epithelialen Autografts wird berichtet: 18 PatientInnen mit sekundären Defekten hervorgerufen durch Exzision, Traumen, oder chronischer Wundheilungs-Dysfunktion wurden erfolgreich mit kultivierten autologen Keratinozyten behandelt, 12 in die Studie inkludiert. Der durchschnittliche Zeitraum nach Therapie betrug 13.1 Monate. Präsentierte Ergebnisse:

- ❖ 9 von 12 PatientInnen zeigten histologisch eine reguläre Epithelschicht mit Evidenz basaler Zellen der Basalmembran und deutlich arrangiertes Bindegewebe.
- ❖ in 9 von 12 war die neurologische Hautqualität diskret reduziert, was nicht als Einschränkung empfunden wurde.
- ❖ Der Wundverschluß war bei allen 12 permanent.
- ❖ Bei Wundgrößen über 2.5 cm² wurde häufig Narbengewebe gefunden.
- ❖ Basierend auf standardisierten Fragebögen beurteilten 12 PatientInnen subjektive Zufriedenheit.

- ❖ Price RD et al [54]: In einem humanen Hautmodell wurden in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie 2 Hyaluronsäure-Derivat TE Produkte zur dermalen Regeneration verglichen: 20 Tätowierungen wurden ausgeschnitten, in das Wundbett dermale Matrizen appliziert und die TE Produkte 1 bzw. 2 Wochen belassen. Nach 2 Wochen wurden kultivierte dermale Autotransplantate eingebracht. Als Parameter des Outcomes sind Raten der Epithelialisierung, Wundkontraktion neben (immun-) histologischen Kriterien genannt: Es wurden subtile Unterschiede zwischen den beiden Gruppen identifiziert, das Produkt mit der besseren klinischen Performance für Brandwunden vorgeschlagen.

Verbesserung der Wundheilung – klinische TE Studie

Analyse der Heilung – Statistische Evaluierung der Wundqualität

Wundverschlußzeit relevant verkürzt

Sicherheitsanalyse des TE Ansatzes

klinische TE Ergebnisse – Gesichtshaut-Defekte

Outcome nach 13 Monaten: qualitative Hautparameter, Wundverschluß, Zufriedenheit

TE zur Wundheilung nach Entfernung von Tätowierungen

**allogene dermale
Transplantate -
Behandlung chronischer
Geschwüre**

- ✿ Yonezawa M et al [55]: In einer Studie wurden allogene kultivierte dermale Substitute (CDS) durch Ausbringung kultivierter Fibroblasten auf einer Schwamm-Matrix generiert. Der Einsatz allogener CDS als Zelltherapie, bei der freigesetzte Zytokine die Wundheilung fördern sollen, wurde evaluiert. CDS wurden bei 13 PatientInnen mit chronischen Beingeschwüren eingesetzt, konventionelle topische/ chirurgische Methoden waren erfolglos geblieben. 77% der PatientInnen hatten nach CDS >80 Punkte bezüglich Wundheilung, neben hohen Sicherheitsgraden war auch das Abschluss-Assessment bei 92% gut oder sehr gut.

**Dermagraft TE
Hautersatz im Vergleich
zur
Kompressionstherapie**

- ✿ Omar AA et al [56]: Es existieren zahlreiche Vorschläge für die Behandlung von Venen-Geschwüren wie lokale Geschwürtherapie, Kompression und/ oder Medikation. Ziel der Pilotstudie war der Vergleich des Outcomes der Verwendung von Dermagraft, ein von humanen Fibroblasten stammendes dermales Ersatzkonstrukt, im Vergleich zum ausschließlichen Einsatz der Kompressionstherapie. Die publizierten Ergebnisse legen die Assoziation von verbesserter Geschwürheilung mit der Verwendung von Dermagraft nahe, weitere klinische Studien auf breiterer Basis werden angeraten.

**Reihe vorhandener
Studien, für generelle TE
Freigaben nicht
ausreichend**

Abschließend ist festzustellen, dass zwar im Bereich Hautersatz TE eine Reihe von Studien und Arbeiten mit klinischer Relevanz veröffentlicht wurden, das Datenmaterial für endgültige Aussagen über Sinn- und Zweckhaftigkeit des generellen TE Einsatzes spezifischer Therapieansätze aber noch nicht aussagekräftig genug ist.

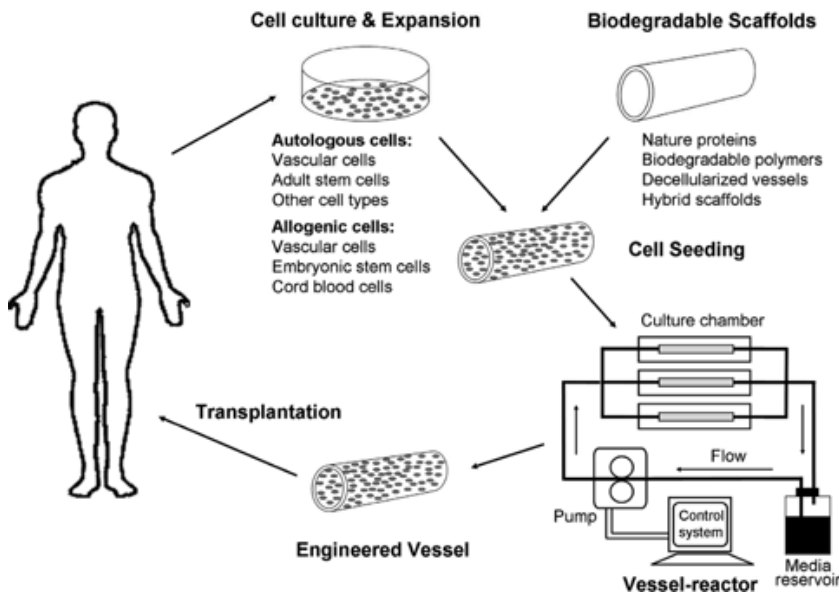
Tabelle 3.5-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Haut

AutorIn, Jahr, Referenz	Nie X et al 2007	Kim DM et al 2007	Price RD et al 2006	Yonezawa M et al 2007	Omar AA et al 2004
Land	Volksrepublik China	Deutschland	Großbritannien	Japan	Ägypten
Studiendesign	Klinische Studie	Klinische Studie	Prospektiv, randomisiert	Klinische Großstudie, 30 Center	Pilotstudie
Intervention	Behandlung akuter Hautdefekte mit TE Haut	autologe Keratinozyten für Gesichtsthaut-Defekte	Hyaluronsäure TE Matrizen post Tätowierungs-Entfernung	Allogener in vitro kultivierter dermaler Ersatz, Zytokine-supplementiert für therapieresistente chronische Beingschwüre	Verwendung von Dermagraft, humaner Fibroblasten Hautersatz
Kontrollintervention	Vaseline	NV	NV	NV	Kompressionstherapie
PatientInnenzahl (n)	129 von 158 KandidatInnen	12 von 18 KandidatInnen	20	13 (PatientInnen 1 Zentrums)	18
Outcome post OP	über Zeitraum von 6 Monaten; unterschiedliche Evaluatoren	durchschnittlich 13,1 Monate	Ergebnis laufend begutachtet	unterschiedlich	12 Wochen
PatientInnen-Zustandsverbesserung	ja	ja; standardisierter PatientInnen Questionnaire	ja	ja bei 77%; bei 92% Final Assessment gut oder sehr gut	50% Dermagraft PatientInnen geheilt- Kontrolle 12,5%
Funktionsverbesserung	ja	ja	NV	NV	NV
Schmerzreduktion	NV	NV	NV	NV	NV
Komplikationen	NV	NV	NV	hoher Sicherheitsgrad	NV
Bemerkung	Unterschiedliche Heilungsdauer als Outcome-Parameter	Datenmaterial von 2002/2003	Material- und Protokoll-spezifische Ergebnisse	Substitute aus Fibroblasten in einer Schwamm-Matrix	Heilungs-Assessment per Ulcer Tracing u. Planimetrie

3.6 Blutgefäße

<p>großer Bedarf an Gefäßtransplantaten</p>	<p>Die Nachfrage nach vaskulären Transplantaten für koronare oder periphere Bypass-Operationen ist groß. Obwohl synthetische Produkte entwickelt wurden, führt der Ersatz von Gefäßen mit rein synthetischen Polymerstrukturen oft zu Transplantatversagen, hauptsächlich durch Thrombosen. Besonders gefährdet sind Verbindungen unter 6 mm Durchmesser und Körperregionen mit niedrigem Blutfluß, weiters mangelt es den allgemein verwendeten Materialien an Wachstumsfähigkeit. Langzeitresultate haben auf die Materialien zurückzuführendes Versagen wie Stenosen, Thromboembolien, Kalziumablagerung und Infektion aufgezeigt.</p>
<p>rein synthetische Materialien haben Risikopotential</p>	
<p>hohe Erwartungen in TE seit ersten Erfolgen</p>	<p>Die Erwartungen an TE bezüglich biokompatibler Gefäß-Transplantate sind hoch. Seit der ersten erfolgreichen Konstruktion aus Kollagen und kultivierten Blutgefäßzellen werden neue Fortschritte gemeldet. Laut biomedizinischen Publikationen können heute (2007) TE Blutgefäße erfolgreich in vitro, außerhalb des menschlichen Körpers konstruiert werden und in Tiermodellen zur Reparatur vaskulärer Defekte verwendet werden. Es gibt einige Berichte über erfolgreiche klinische Verwendung beim Menschen.</p>
<p>derzeitiger Stand: Tierstudien, einige klinische Erfolge</p>	
<p>Blutgefäßen nachempfundene Strukturen</p>	<p>Die Lösung des Problems der Produktion `dicker` Gewebe stellt eine große Herausforderung für Regenerative Medizin/ TE dar, da es unter anderem die Entwicklung einer ausreichenden vaskulären Versorgung impliziert. Derzeitige TE Entwicklungstrends sehen die Verwendung von zellbesiedelten hybriden Matrix/ Scaffold-Systemen vor, zwecks Erzeugung von vaskulären Analogstrukturen in vitro. Diese Entwicklungen beinhalten:</p>
<p>4 Schritte zur Verbindung von Zellen/ Biomaterial</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ die Generierung von Gewebe in Kombination mit der Verwendung biologischer extrazellulärer Matrizen wie Kollagen Hydrogelen, poröser biodegradabler Polymerstrukturen ✿ die Kokultur mit Zellen ✿ den Einbau von Wachstumsfaktoren ✿ die dynamische Kultivierung in Bioreaktoren.
<p>Implantate aus Zell-Folien/ Blättern</p>	<p>In einer variierenden Herangehensweise werden Muskelzellen/ Fibroblasten dazu angeregt, verstärkt extrazelluläre Matrix zu bilden, es kann eine zusammenhängende Folie vom Kulturgefäß in vitro abgelöst werden. Gerollt finden diese Verwendung in Tierversuchen und laut einem Kongreßbericht auch für humane Hämodialyse.</p>
<p>direkter Gefäßanschluß nach Implantation versucht</p>	<p>Von besonderem Interesse sind Ansätze zur Entwicklung von in vitro TE/ RM Produkten, die den direkten Anschluß nach Implantation an das vaskuläre System des Empfängers in vivo ermöglichen.</p>
<p>Therapie von Gefäßverschlüssen</p>	<p>Arterielle Verschlüsse können an unterschiedlichen Stellen des menschlichen Körpers auftreten: im Falle von Herzkranzgefäßen kann ein Infarkt resultieren. Verschlüsse können auch in peripheren Blutgefäßen auftreten, die mangelhafte Blutversorgung der unteren Körperteile kann z.B. zum Krankheitsbild der Ischämien führen. Konservative Therapien derartigen Gefäßverschlüssen sind derzeit Standard:</p>
<p>Bypässe aus Spendergewebe</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Bei Herzkranzgefäßsituationen die Verwendung von autologen, vom PatientInnen stammenden Blutgefäß-Bypässen, z.B. via medi- aner Standard-Bypass-Setzung.

Diese Standard-Bypass-Systeme können wiederum durch TE modifiziert werden.



TE Blutgefäße: Zellen-Biomaterial/ Bioreaktor

Abbildung 3.6-1: Teilschritte der Generierung von TE Blutgefäßen in vitro

Rezente Literatur legt nahe, dass Teile ischämischer- und Tumor-Neovaskularisation von der Neovaskulogenese ausgeht, wobei vom Knochenmark stammende zirkulierende Progenitor (Vorläufer-) Zellen (EPC) sich zu Stellen regenerativen/ malignen Wachstums hinbewegen und an der Blutgefäßbildung Anteil haben. In vivo eingebrachte EPC können Gewebe-Vaskulogenese, -Regeneration und -Reparatur fördern. Präklinische Ergebnisse haben zu klinischen Versuchen geführt, bei denen Knochenmark als potentielle Quelle für EPC zur Herzgewebe-Wiederherstellung verwendet wird.

Endothel-Vorläuferzellen (EPC)-Potential Zelltherapie

3.6.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Es konnten Publikationen zu klinischen Arbeiten identifiziert werden (Shin'oka T 2001 [57], Matsumura G 2003 [58], L'Heureux N 2005 [59], Shin'oka T 2005 [60], L'Heureux N 2006 [61], Hobo K 2008 [62]), Tabelle 3.6-1 gibt einen Überblick über klinischen Einsatz beim Menschen.

- ✦ Shin'oka T et al [57], Matsumura G et al [58]: 2001 wird die Rekonstruktion der peripheren Pulmonararterie mit TE Konstrukten gemeldet (4 PatientInnen), in weiteren Ansätzen wurden die Zellquellen variiert und Knochenmarkszellen verwendet, um die zeitaufwändige Kultivierung in vitro abzukürzen. 23 TE Verbindungsstücke und 19 Patches wurden zur Reparatur von Geburtsschäden am Herzen implantiert, die AutorInnen berichten 95% Durchgängigkeit der TE Blutgefäße ein Jahr post OP ohne Aneurysma-Bildung oder Kalzifikation. Weiters sind keine Komplikationen wie Thrombosen, Stenosen oder Zerstörung der TE Implantate dokumentiert, Langzeit-Follow Up wird zum Nachweis der Haltbarkeit

klinische TE am Menschen: Pulmonararterien, Konduits

Langzeit Follow Up ausständig

<p>TE Cell-Sheets für Hämodialyse</p>	<p>☼ L’Heureux N et al [59]: Beim Einsatz von Zell-Folien in der Hämodialyse wurden Gefäßabschnitte aus autologen dermalen Fibroblasten und Endothelzellen als arteriovenöse Fistel, also bei normaler Entwicklung nicht bestehende Verbindung als Dialysezugang verwendet. Die Konstrukte reiften in vivo vor Verwendung im Körper. Die Transplantate funktionierten bei den ersten 3 PatientInnen bis zu 5 Monate im Rahmen der Blutwäsche, der TE Ansatz wird aber als zeitaufwändig und für dringende Fälle limitiert beschrieben.</p>
<p>herkömmliche Transplantate wachsen nicht mit</p>	<p>☼ Shin’oka T et al [60]: (Bio-) prothetischem Material, das derzeit Verwendung findet, fehlt Wachstumspotential und muss daher bei pädiatrischen PatientInnen in der Wachstumsphase wiederholt ausgewechselt werden.</p>
<p>keine Komplikationen – Grafts wuchsen relativ mit Gesamtkörper</p>	<p>Eine klinische TE Studie verwendete autologe Knochenmarkzellen, die in vitro nicht angezchtet/ vermehrt werden müssen, in Kombination mit biologisch abbaubarem Polymermaterial: seit 2001 erfolgten 42 Implantationen bei PatientInnen von 1 bis 24 Jahren. Haupt- Follow Up fand 490 +/- 276 Tage nach den chirurgischen Eingriffen statt. Es sind keine Komplikationen wie Thrombosen, Stenosen oder Obstruktion des TE Autografts beobachtet worden. Es gab keine Evidenz für Aneurysmenbildung oder Verkalkung bei Angiographie und Computertomographie. Alle Konduits waren funktionell, die Durchmesser vergrößerten sich mit der Zeit (110% +/- 7% der Implantatgröße). Längere Follow Ups für Haltbarkeitsstudien sind notwendig.</p>
<p>TE erfüllt mechanische Anforderungen nur bei Kindern bzw. für Niederdruck-Umgebungen</p>	<p>Versuche, TE Gefäß-Verfahren aus Tierversuchen in die klinisch relevante Situation am Menschen zu übertragen, unterschätzt laut einer aktuellen Übersichtsarbeit die Schwierigkeiten. Humane TE Gefäßkonstrukte erfüllen oft die mechanischen Erfordernisse nicht oder sind auf juveniles oder neonatales Zellmaterial angewiesen. Während menschliche Zellen für Niederdruck-Anwendungen (< 20 mmHg) in der Kinderheilkunde erfolgreich waren, ist das Versprechen von TE Implantaten zur arteriellen Revaskularisierung beim Erwachsenen unerfüllt geblieben [61].</p>
<p>TE im Primatenversuch auch für höhere Drücke geeignet</p>	<p>☼ L’Heureux N et al [61]: Es wird von den ersten TE Blutgefäßen mit kleinem Durchmesser für den zukünftigen Einsatz bei Erwachsenen berichtet. Es wurden sowohl Kurz- als auch Langzeitversuche in verschiedenen Tiermodellen, darunter auch Primaten, durchgeführt. Die Ergebnisse werden von den ExperimentorInnen als aussichtsreich für künftige klinische Studien interpretiert.</p>
<p>Einsatz von TE Gefäß-Folien zur Blutgefäßinduktion</p>	<p>☼ Hobo K et al [62]: Die Transplantation von TE Muskelzell-Folien mit Blutgefäß-induzierendem Potential wurde im Tierversuch durchgeführt. Ziel ist die kontrollierte lokale Einbringung von Zellen mit angiogenem Potential direkt ins ischämische, also unterversorgte Gewebe, die Anregung von Gefäßneubildung.</p>
<p>Nachweis von TE Vorteilen/ Vermeidung von Risiken nötig</p>	<p>Erreichte TE Vorteile bzw. die Vermeidung der zu Beginn dieses Kapitel dokumentierten, festgestellten Nachteile und Risiken rein synthetischer Transplantate durch TE Verfahren müssen valid nachgewiesen werden, auch im direkten Vergleich. Dies ist allgemein für TE Produkte und An-</p>

wendungen im biomedizinischen Bereich einzufordern: erwiesene Probleme herkömmlicher Methoden sind auch für TE Ansätze zu berücksichtigen, diskutieren und letztlich nachweislich zu lösen.

Durch die Aussaat vaskulärer Zellen in biologisch abbaubare Strukturen und Reifung der TE Konstrukte in Bioreaktoren konnten Resultate in Tierversuchen erzielt werden. Die klinischen Studien zeigten aber, nicht alle erwähnten TE Schritte sind für die Gefäßregeneration unverzichtbar. Aus Sicht des Chirurgen ist ein fertiges lagerbares, für alle PatientInnen verwendbares Produkt vorzuziehen. Hierfür sollten alternative, über die traditionellen TE Methoden weiterführende Wege angedacht werden: ist das Biomaterial alleine ausreichend, ist auf die Zellen zu verzichten. In den erwähnten Studien wurde auch gezeigt, dass native Muskelzellen in die ursprünglich zellfreien Implantate einwandern können. Weiters wird im Zusammenhang mit der Generierung von Blutgefäßen auch der Einsatz gezielter Gentherapie angeregt.

Aus einer translationalen Sichtweise heraus, der Umsetzung experimenteller Forschung in echte klinische Vorteile verpflichtet, sind (prä-) klinische Studien in ausreichender Anzahl auf breiter Basis mit standardisierter guter Qualität nötig.

Zukunftsperspektiven

**einzelne TE
Arbeitsschritte auf
Notwendigkeit prüfen**

**für TE Translation
Studienqualität wichtig**

Tabelle 3.6-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Blutgefäße

AutorIn, Jahr, Referenz	Shin'oka T et al 2005	Matsumura G et al 2003	L'Heureux N et al 2005	L'Heureux N et al 2006
Land	Japan	Japan	USA(?)	USA
Studiendesign	Klinische Studie	Fallstudien	Fallstudie	Tierversuch (Primaten)
Intervention	Konstrukte mit Knochenmarkzellen für Geburtsfehler: Niedrigdruck-Gefäße/ -Gewebe	Konstrukte mit Knochenmarkzellen für kardiovaskulären Einsatz; 23 Konduits u. 19 Patches	TE Gefäß-Verbindungsstück aus Zell-Folie für Hämodialyse	Testung humaner Fibroblasten-Folien; TE Konstrukt-Verbindung mit iliatischer oder abdominaler Aorta
Kontrollintervention	NV	NV	NV	NV
PatientInnenzahl (n)	42	22	3	NV
Outcome post OP	490 +/- 276 Tage	NV	5 Monate	6 bzw. 8 Monate
PatientInnen-Zustandsverbesserung	ja; Implantatdurchmesser vergrößert 110% +/- 7%	NV	NV	NV
Funktionsverbesserung	NV	ja	TE Konstrukte funktions-tüchtig	NV
Schmerzreduktion	NV	NV	NV	NV
Komplikationen	keine Thrombosen, Stenosen oder TE-Obstruktion	keine Todesfälle, Thrombosen, Stenosen oder Konstrukt-Obstruktionen	NV	NV
Bemerkung	Informed Consent eingeholt, PatientInnen vollständig informiert	Protokoll von TE Pulmonalarterie übernommen [6]	Quelle: Kongress-Abstract	Primatenversuch! Gefäßfunktion anscheinend gegeben

3.7 Herz

Kardiovaskuläre Erkrankungen inkludieren u.a. Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Gefäßerkrankungen, Herzversagen, rheumatische Herzkrankheiten, herzspezifische Geburtsdefekte und Kardiomyopathien. Derzeit konzentrieren sich Forschung, Entwicklung und erste klinische TE Anwendungen auf drei Hauptgebiete:

- ❖ Herzklappen
- ❖ Blutgefäßprothesen
- ❖ Die gezielte Verpflanzung von Zellen in den Herzmuskel nach Myokardinfarkt

Die öfters in den Medien kolportierte Vision von kompletten, mit TE Verfahren generierten Herzen ist wohl für weitere Jahrzehnte Zukunftsmusik.

3.7.1 Herzklappen

Der chirurgische Ersatz von Herzklappen ist für Erkrankungen der Klappen im Endstadium etabliert. Es existieren drei Haupttypen die derzeit zur Verfügung stehen:

- ❖ Mechanische Herzklappen: Vor allem aus Titanstahl und pyrolytischem Kohlenstoff hergestellt, bieten sie im Vergleich zu biologischen Klappen den Vorteil höherer Lebensdauer. Die lebenslang blutgerinnungshemmende Therapie, notwendig zur Vermeidung von Thromboembolien verursacht durch das thrombogene Risiko der mechanischen Prothesen bleibt problematisch, genau wie die Gefahr von Infektionen.
- ❖ Herzklappen aus biologischem Material: Bezüglich hämodynamischer, den Blutfluß in den Gefäßen betreffender Parameter sind sie vorzuziehen. Die Verabreichung von Blutgerinnungsmitteln ist oft nicht notwendig, die Lebensdauer der Konstrukte ist allerdings kürzer, was reoperative Chirurgie zum Ersatz der biologischen Klappen bedingt. Im klinischen Einsatz sind Produkte unterschiedlichen Ursprungs:
 - ❖ Allogene Klappen von menschlichen Leichen. Sie sind im klinischen Einsatz, der Hauptnachteil liegt in der begrenzten Verfügbarkeit, vor allem für Kinder, weiters besteht natürlich ein Abstoßungsrisiko.
 - ❖ Xenogene Klappen vom Schwein oder Rind.
 - ❖ Autografts, also Klappen, die von einer Position zu einer anderen im selben Organismus verlegt werden: Beispielsweise von einer Pulmonalklappe in die Aorten-Position.

Keine der aufgezählten Möglichkeiten ist ohne Nachteile, aus Gründen der Thrombosegefahr, eingeschränkter Haltbarkeit und begrenzter Verfügbarkeit. TE -relevant ist aber vor allem folgendes: Die beschriebenen Klappen können nicht wachsen, sich regenerieren oder für die spezifischen funktionellen Erfordernisse im Empfängerkörper umstellen. Aus diesem Grund

**breites Feld
kardiovaskulärer
Erkrankungen**

TE Ansätze

**konventionelle
Therapiemodelle**

**mechanische Klappen
mit langer Lebensdauer**

**biologische Klappen mit
besseren
hämodynamischen
Eigenschaften**

**auto-/ allo/ xenogene
biologische Varianten**

**essentiell sind
Wachstums- und
Regenerationsfähigkeit**

werden TE Herzklappen entwickelt. Versprochenes Ziel ist die Erzeugung eines für den jeweiligen, auf die PatientInnen im wahrsten Sinne des Wortes 'zugeschnittenen' Produkts: Wachstumsfähigkeit, geringe Thrombosegefahr, lange Lebenszeit um Reoperationen zu vermeiden.

**Schritte laut
Publikation:
Gerüstbesiedelung,
dynamische Kultur,
Implantation**

Zellwahl und -Entnahme

**qualitative
Gerüstausswahl**

**gefordert ist lange
komplikationslose
Funktion bei geringem
Verschleiß,**

Der publizierte generelle Ansatz besteht in der Besiedelung eines Gerüsts, einer Struktur mit Körperzellen in vitro, die dynamische Gewebekultur zu fördern und schließlich die Transplantation in die PatientInnen. Das Implantatgerüst wird im Körper abgebaut und durch neugebildete Matrix ersetzt. Wichtige Punkte sind:

- ❖ Auswahl geeigneter Zellen und Entnahmestellen, Selektion der SpenderInnen; Ernte von Gefäßzellen (arteriell und venös), mikrovaskulärer Endothelzellen, Progenitor Zellen und Stammzellen allo- und autologen Ursprungs.
- ❖ Wahl des geeigneten Gerüsts, des Biomaterials mit ausreichenden biomechanischen Eigenschaften. Die Biokompatibilität, also die Verträglichkeit mit dem Empfängerorganismus muss gegeben sein.
- ❖ Erreichung von Langzeitfunktion und Anpassungsfähigkeit neben reduziertem Implantatverschleiß; Minimierung der Gefahr von Blutgefäßverschlüssen und Infektionen.

3.7.2 Mesenchymale Stammzellen (MSC)

**MSC zur Myocard-
Regeneration
vorgeschlagen**

**behauptete
Verbesserung bei
Myokardinfarkt**

MSC als Gen-Werkzeuge

**kardiovaskuläre TE-
Ansätze**

**immunprivilegiert mit
hohem Differenzie-
rungspotential**

Bis vor kurzem wurden Konzepte zur Behandlung verletzten oder versagenden Herzgewebes durch die Generierung neuen funktionellen Myokards als physiologisch unmöglich verworfen. In den letzten Jahren haben Strömungen der wissenschaftlichen Lehrmeinungen das Konzept, das Herz ist ein post-mitotisches Organ, hinterfragt. Das hat zu der Hypothese geführt, dass kardiale Regeneration therapeutisch erreicht werden kann. Aus dem Knochenmark generierte adulte mesenchymale Stammzellen zählten zu den ersten Zellpopulationen, die zur Testung dieses Ansatzes verwendet wurden. Tierversuche und frühe klinische Erfahrungen unterstützen das Konzept der therapeutisch applizierten mesenchymalen Stammzellen: MSC sollen die Herzfunktion nach akuten myokardialen Infarkten verbessern.

Die Stammzellen produzieren eine Reihe von herzprotektiven Signalmolekülen und haben die Fähigkeit zur Ausdifferenzierung in sowohl Myozyten als auch Gefäßzelltypen. Weiters sind MSC interessant als zelluläres Werkzeug zur Genapplikation (Einbringung von genetischem Material), Vorteile liegen in der leichten Gewinnung in ausreichender Menge durch klinische Standardmethoden.

Ihr Differenzierungspotential in Kombination mit dem immunprivilegierten Status machen MSC zu einer vielversprechenden Quelle für Zelltherapien bei Herzerkrankungen. Tierversuche und frühe klinische Studien am Menschen sind laut Literatur am Laufen.

3.7.3 Bioreaktoren

Wegen der spezifischen Rolle der Hämodynamik in der Entwicklung, der Erhaltung und der Funktion des kardiovaskulären Systems werden Bioreaktoren als von großer Bedeutung für kardiovaskuläre TE Ansätze bezeichnet. Die Entwicklung von Perfusionsreaktor-Technologien für TE ist eine Weiterführung extrakorporaler Zirkulationstechniken: Bioreaktoren gewähren eine flüssige Umgebung für TE Produkte/ Transplantate und haben die Sicherstellung von Lebensfähigkeit, Reifung, Biomonitoring, Austestung, Lagerung und Transport zum Ziel. Trotz den systemimmanent sehr spezifischen Ansprüchen von Bioreaktoren für z.B. TE Blutgefäße, Herzklappen und Myokard-Patches werden Fortschritte in der maßgeschneiderten Entwicklung berichtet.

**Perfusionsreaktoren:
Weiterentwicklung der
extrakorporalen
Zirkulation**

3.7.4 Zellbasierende Herzpumpen und TE optimierte Ventrikel

Auf TE aufbauende Therapien für kardiovaskuläre Erkrankungen zielen auf die Ermöglichung zellbasierender Alternativen zu konventionellen Optionen. Signifikante technische Fortschritte in Richtung der Produktion funktionellen dreidimensionalen Herzmuskels in vitro wurden in den letzten zehn Jahren vermeldet und beworben.

**Realisierbarkeit
zellbasierender
Alternativen**

Aktuelle Forschung fokussiert auf die Entwicklung von auf Zellen basierenden Herzpumpen und mit TE Techniken erzeugten Blutgefäßen. Ziel ist die Simulation der funktionellen Performance des linken Ventrikels.

**funktionelle Simulation
des linken Ventrikels**

3.7.5 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Die folgenden klinisch relevanten Studien (Chagues JC 2007 [63], Cebotari S 2006 [64], Dohmen PM 2007 [65]) sind auch in Tabelle 3.7-1 dargestellt:

- ✳ Chagues JC et al [63]: Zelltransplantation zur Regeneration ischämischen Myokards ist limitiert durch mangelnde Transplantat-Lebensfähigkeit und niedrige Zellretention, also Verbleib der Transplantatzellen am gewünschten Ort. In einer klinischen Studie mit 15 PatientInnen wurde Intrainfarkt –Zelltherapie in Kombination mit einer besiedelten Matrix, die auf Infarkt-Ventrikel aufgebracht wurde, evaluiert. Effektivität und Sicherheit des Ansatzes sollten laut AutorInnen in einer großen randomisierten kontrollierten Studie untersucht werden.
- ✳ Cebotari S et al [64]: Herzklappen wurden erfolgreich in vitro mit autologen Zellen besiedelt. Es wird vom 3 ½ Jahre Follow Up von Fallstudien mit klinischer Implantation von Herzklappen mit autologen Zellen berichtet: 2 pädiatrische PatientInnen mit angeborenen Herzfehlern. Die Methode wird als sicher für den Pulmonalklappen-Ersatz beschrieben.

**Myokard Grafting – 1
Jahr Follow Up**

**Kombination Matrix,
Implantation -
Zellinjektion**

**humane TE Herzklappen
mit Progenitor Zellen**

**Fallstudien, 3 ½ Jahre
Follow Up**

**TE Herzklappenersatz
für Ross Procedure
Ergebnisse von OPs aus
2000-2003**

- ☼ Dohmen PM et al [65]: Die Studie wurde zur Sammlung von Daten bezüglich prospektiver Sicherheit und Effektivität der sogenannten `Ross Procedure` (Ersatz der erkrankten Aortenklappe durch die Pulmonarklappe) unter Verwendung von TE Klappen durchgeführt. Die hämodynamische Leistung wird im Follow Up betont.

**neben
Forschungsdokumentati
on auch Diskussion
rechtlicher und
ethischer Aspekte**

In technischen Reviews zum Thema Herz TE findet neben dem schon dargestellten Stand der TE Forschung und Entwicklung auch die Problematik rechtlicher und ökonomischer Aspekte Niederschlag (Zimmermann WH 2006 [66], L'Heureux N 2007 [67]):

**Fragen der
Zweckmäßigkeit des TE
Einsatzes**

- ☼ Zimmermann WH et al [66]: Die Zweckmäßigkeit muss bereits vor dem eventuellen Einsatz von TE-manipuliertem Myokard-Gewebe in PatientInnen seriös diskutiert werden. Ein weiterer Punkt ist die Festlegung medizinischer Eignungskriterien, welche HerzpatientInnen sich überhaupt für TE Verfahren eignen.

**keine eindeutigen TE
Erfolge in der Klinik**

- ☼ L'Heureux N et al [67]: Die AutorInnen stellen fest, dass zwar die akademische TE Forschung sehr aktiv war und ist, bis jetzt aber noch kein klares Beispiel für einen klinischen Erfolg vorgelegt wurde. Die einzigartigen regulatorischen, Kostenerstattungs- und Produktions -Herausforderungen bezüglich TE im Rahmen einer personalisierten Medizin werden hinterfragt.

Tabelle 3.7-1: Darstellung der Ergebnisse aus Studien/ Arbeiten mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Herz

AutorIn, Jahr, Referenz	Chagues JC et al 2007	Cetobari S et al 2006	Dohmen PM et al 2007
Land	Frankreich	Deutschland	Deutschland
Studiendesign	Klinische Studie	Fallstudien	prospektive Studie
Intervention	matrixunterstützte Intrafarkt-Zelltherapie	Progenitor-besiedelte Klappen bei angeborenen Fehlern	TE Pulmonalklappe bei Ross-Verfahren
Kontrollintervention	NV	NV	NV
PatientInnenzahl (n)	15	2	23
Outcome post OP	12 Monate	42 Monate	bis 5 Jahre
PatientInnen-Zustandsverbesserung	NYHA FC von 2.3 +/- 0.5 auf 1.4 +/- 0.3	ja	ja
Funktionsverbesserung	ja	verbesserte hämodynamische Parameter/ Herzmorphologie	ja
Schmerzreduktion	NV	NV	NV
Komplikationen	keine Todesfälle; keine Therapie- verursachten Nebenwirkungen	milde Pulmonar-Regurgitation bei beiden PatientInnen	keine Todesfälle; 1 Todesfall wäh- rend Follow Up; 1 Reoperation
Bemerkung	Verbesserung nicht zwingend auf TE zurückzuführen	keine Klappendegeneration beo- bachtet	Operationen zwischen 2000 und 2003 durchgeführt

3.8 Muskel

Ansätze zur Generierung funktionsfähiger Muskel

Muskeldefekte lassen sich laut Lehrmeinung vielfach nur durch den Transfer von körpereigenem Muskelgewebe adäquat therapieren. Daher ist die Schaffung von biologischem Muskelerersatz von großem Interesse. Hierfür werden an verschiedenen dokumentierten in vitro/ in vivo Modellen die zur Züchtung funktionstüchtigen Muskel entscheidenden Parameter untersucht.

Modelle zur Parameter- Analyse

Skelettmuskel TE wird als vielversprechendes interdisziplinäres Forschungsgebiet gehandelt und beworben:

optionale Einsatzgebiete, Limitierungen, Komplikationen nach Eingriff

- ✚ Rekonstruktion/ Wiederherstellung von u.a. Skelettmuskel- (Funktions) –Verlusten
- ✚ Ursache der Defekte: traumatische Verletzungen, Geburtsfehler oder Tumorentfernung
- ✚ Gewebespenden sind qualitativ und quantitativ limitiert
- ✚ Problem potentieller Komplikationen an der Spenderentnahmestelle

ambitionierte Vorhaben

(Skelett-) Muskel TE versucht laut Forschungsberichten, diesen Schwierigkeiten durch die Generierung neuen funktionellen Muskelgewebes aus autologen Vorläufer- (Stamm)-Zellen gerecht zu werden [68].

3.8.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Organ Printing – Zellaussaat an definierten Stellen

- ✚ Der neue TE Ansatz Organ Printing verwendet laut Protokoll computergesteuerte Positionierung von Zellen und Gelen zur Generierung komplexer 3D Zellkonstrukte. Die Methode ermöglicht anatomisches Zellarrangement durch den Einbau von Zellen/ Wachstumsfaktoren etc. an vordefinierten Stellen im 'gedruckten' Gel-Scaffold [69].

3.9 Nervensystem

Der klinische Bedarf an peripherer Nerven-Regeneration ist groß, was die Suche nach relevanten TE Methoden für diesen Bereich verstärkt hat. Während die Verwendung autologer Spendernerven zur Überbrückung peripherer Defekte heute den Gold Standard weiterhin darstellt, bleibt das Problem der hohen Entnahmestellen-Morbidität und das Fehlen vollständiger Wiederherstellung. Die Entwicklung biomimetischer Alternativ-Konstrukte wird von der klinischen Forschung angestrebt.

**Nerven-Regeneration benötigt
Problem Entnahmestelle**

Laut zur Zeit propagierter Konzepte liegt die Lösung für erfolgreiche TE Verfahren, ähnlich wie für andere organspezifische Fragestellungen, in der Kombination von extrazellulärer Matrix, Gerüststrukturen und Wachstumsfaktoren, deren Potential zur Förderung der Migration und Proliferation Schwannscher Zellen gezeigt wurde.

**Kombination von TE
Einflussfaktoren auf
Nerven**

Laut experimenteller Hypothese sollen durch TE hier Defektstrecken mit einem Röhrchen, in dem sich bestimmte Nervenhüllzellen befinden, überbrückt werden. Somit wird den Nerven eine Leitstruktur vorgegeben und es soll zu einem schnelleren und gezielteren Nervenwachstum/ Regeneration kommen [70].

**Leitstruktur für
gezieltes
Nervenwachstum**

3.9.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

- ❖ Die parkinsonsche Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, verursacht durch den Verlust von dopaminergen Neuronen. Das Ziel der Stammzelltherapie bei der Parkinsonschen Krankheit ist die Rekonstruktion neuronaler Pathways. Verwendet werden endogene neurale Stamm-/ Vorläuferzellen oder transplantierte dopaminergische Neuronen. Als eine Alternative wurde die Transplantation von aus SZ generierten dopaminergen Neuronen ins Striatum (Teil der Basalganglien, zum Großhirn gehörend) versucht. Angestrebt wurde eine Stimulation der lokalen Synapsenbildung und/ oder Abgabe von Dopamin und Zytokinen aus transplantierten Zellen. Gefahr der Tumorbildung und ethische Bedenken stellen Haupthindernisse der ES Therapie dar [71, 72].

**neurale Degeneration
bei Parkinson**

**ES Grafting zur
Nervenregeneration**

**Transplantate
stimulieren
Synapsenbildung**

**Tumor-Gefahr, ethische
SZ Bedenken**

3.10 Pankreas

<p>Diabetes Therapie bei Pankreas-Schäden</p> <p>knappes Transplantationsmaterial</p> <p>alternative Versorgung mit Insulinproduzierenden Zellen</p>	<p>Für die Behandlung der Typ I Diabetes mellitus kann laut ExpertInnen die Transplantation eines vollständigen Spender-Pankreas oder aber von Inselzellen eingesetzt werden: Ziel ist die Prävention (der Progression) von Sekundär-Komplikationen, die Kontrolle des Blut-Glukosespiegels. Limitierender Faktor ist immer die Knappheit des Transplantationsmaterials.</p>
<p>SZ Potential zur Inselzell-Neogenese</p> <p>mögliche endogene Funktionsverbesserung</p>	<p>Als alternative Strategie für die Versorgung mit β-Zellen wurde von der Stimulation existierender β-Zellen oder der Induktion embryonaler Stammzellen genauso wie von pankreatischen und anderen adulten Stammzellen/ Vorläuferzellen zur Differenzierung in vollfunktionsfähige β-Zellen berichtet. Die Effektivität der erzielten Stimulation der Insulin-produzierenden Zellen kann durch Applikation von Faktoren hochreguliert werden. Es wird zur Zeit kontroversiell diskutiert, ob neue Inselzellen von pluripotenten SZ stammen oder aber aus Ent- oder Umdifferenzierung existierender differenzierter Zellen [73].</p> <p>Mehrere Arbeitsgruppen berichteten von dem Potential von Knochenmark SZ, in Pankreasinsel-Zellen zu differenzieren. Auch anderen gewebespezifischen SZ wird die Fähigkeit zur Inselzellen-Neogenese nachgesagt.</p> <p>Der publizierte Stand der Technik legt nahe, dass β-Zellfunktion vielleicht endogen wiederhergestellt werden kann und die β-Zellmasse im Pankreas der diabetischen PatientInnen nach Ausbruch der Krankheit vergrößert werden kann.</p>
<p>TE/ RM/ Zelltherapie Entwicklungen</p> <p>Grundlagenforschung</p>	<p>TE, Zelltherapien, RM und Kombinationen daraus haben in den letzten Jahren zu neuen Therapieansätzen geführt: Erneuerung der Organfunktionen, die durch Traumen, Krankheit und/ oder Alter hervorgerufen wurden. Für TE Ansätze müssen Vorläuferzellen mobilisiert und mit einer geeigneten Nische zwecks Entwicklungsförderung ausgestattet werden. Die notwendige TE Entwicklungsarbeit ist derzeit noch stark Grundlagen-lastig, um prinzipielle Zellvorgänge in Krankheit und Regeneration verstehen/ beeinflussen zu können.</p>

3.10.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

In technischen Reviews werden TE Möglichkeiten diskutiert (Calafiore R 2007 [74], Liao YH 2007 [75]):

<p>derzeit künstliche Geräte oder biohybride TE Ansätze</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Calafiore R et al [74]: kritischer Review derzeit verfügbarer künstlicher biohybrider Pankreas –Systeme. Besprochen wird die Substitution erkrankter Organe/ Gewebe durch vollständig künstliche Systeme oder transplantierbare biohybride therapeutische Strukturen.
<p>Edmonton Islet Transplantation Protocol: Problem Ausgangsmaterial</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Liao YH et al [75]: Seit der Entwicklung des Edmonton Islet Transplantation Protocol zur Inselzell-Transplantation steigen die Hoffnungen von Typ 1 Diabetes PatientInnen. Problematisch ist wie immer das limitierte Ausgangsgewebe. Als alternative Quellen für die Inselzelltransplantation werden SZ und Vorläuferzellen untersucht.

In Tierstudien wird als Vorstufe zum humanen klinischen Einsatz getestet (Figliuzzi M 2006 [76]):

- ❖ Figliuzzi M et al [76]: Die AutorInnen verwenden in Alginat-Kapseln verpackte Pankreasinsel-Zellen, um xenogene Immunreaktionen in Tiermodellen zu vermeiden. Zur Verlängerung der Inselzellenfunktion wird eine Kombination aus hochgereinigtem Alginat mit einer Kurzzeit-Immunsuppression vorgeschlagen.

Alginatkapseln mit Zellen

3.11 Niere

Die ständig wachsende Zahl an PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen, die letztendlich das Endstadium des Nierenversagens erreichen werden, fördern die Entwicklung neuer Ansätze für Ersatztherapien und Funktionserhalt des Organs. Von technischer Seite werden derzeit neue Blutwäsche-Protokolle und –Membranen zur verbesserten Entfernung von Harntoxinen verwendet, um die metabolische Kontrolle zu optimieren.

Wege für verbesserte Ersatztherapien und Organerhalt gesucht

Zusätzlich zu derartigen konservativen Wegen werden vier neue Problemlösungsansätze für Nierenversagen versucht [77, 78, 79]:

4 neue TE Herangehensweisen

- ❖ Das erste besteht in kleinen, implantierbaren Geräten, die mit humanen Zellen bestückt werden können – Stichwort „künstliche Niere“.
- ❖ Zweitens wird die Wiederherstellung der geschädigten Nierenfunktion mit Hilfe von Stammzellen-Technologie und gezielter Entwicklungs-Programmierung versucht – „instand gesetzte Niere“.
- ❖ Dritte Möglichkeit ist, komplexes Nierengewebe zumindest teilweise im Reagenzglas zu züchten – „kultivierte Niere“.
- ❖ Viertens sollen Nierenfunktionen teilweise von anderen Organen übernommen werden – „verteilte Niere“.

zellbesiedelte künstliche Niere

SZ plus Programmierung

komplexes Nierengewebe in vitro

andere Organe übernehmen gemeinsam Nierenfunktion

Nieren-Zelltherapie könnte in Verbindung mit kontinuierlicher Blutfiltration bestimmte zelluläre metabolische Aktivitäten für PatientInnen bei akutem Nierenversagen zur Verfügung gestellt werden und so den Verlauf dieser Erkrankung beeinflussen.

Potential von Nieren TE bei akutem Nierenversagen

3.11.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Eine frühe klinische Studie zur TE Nierentherapie ist auch in Tabelle 3.11-1 analysiert (Humes HD 2004 [80]), technische Reviews befassen sich mit neuen TE Ideen, einstweilen nur im Tierversuch umgesetzt (Morigi M 2004 [81]):

- ❖ Humes HD et al [80]: Schon 2003 wurde die Entwicklung einer TE bioartifiziellen Niere, bestehend aus einer konventionellen Hämo-filtrations-Patrone in Serie mit einem Nierentubuli-Assistenzsystem mit humanen Nierenzellen beschrieben und die Evaluierung dieser Therapieform durch den Einsatz bei 10 PatientInnen in kritischem Zustand mit akutem Nierenversagen in Inten-

Phase I/ II Studie, FDA genehmigt (2003)

Ergebnis: TE Verfahren für 1 Tag möglich

sivstationen berichtet: als Ergebnis wird angegeben, dass das experimentelle Verfahren 24 Stunden durchgeführt werden kann. Kontrollierte Phase III Studien sollen die Wirksamkeit weiter untersuchen.

SZ migrieren zum Verletzungsort

- ☛ Morigi M et al [81]: Die Verletzung eines Zielorgans kann von Knochenmark SZ bemerkt werden. Sie migrieren zur geschädigten Stelle, differenzieren sich und fördern die strukturelle und funktionelle Reparatur. Diese bemerkenswerte SZ Eigenschaft wurde bei mesenchymalen SZ und hämatopoetischen SZ im Zusammenhang mit akutem Nierenversagen im Tiermodell untersucht. Es wird von SZ Einwanderung in geschädigtes Nierengewebe und weiters Differenzierung in Zelltypen berichtet, die die Wiederherstellung der Organstruktur und –Funktion unterstützen.

SZ bei Nierenversagen im Tierversuch

wenig Daten zu Nieren TE verfügbar

Bei zusammenfassender Beurteilung der veröffentlichten TE Ergebnisse bezüglich der humanen Niere mit klinischer Bedeutung muss die Datenlage als dünn bezeichnet werden.

Tabelle 3.11-1: Darstellung der Ergebnisse aus einer Studie mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet Nieren

AutorIn, Jahr, Referenz	Humes HD et al 2004
Land	USA
Studiendesign	Phase I/ II Studie
Intervention	bioartifizielle Niere bei akutem Nierenversagen bei Intensivstation-PatientInnen
Kontrollintervention	NV
PatientInnenzahl (n)	10
Outcome post OP	bis 7 Tage
PatientInnen-Zustandsverbesserung	ja, 9 von 10 PatientInnen
Funktionsverbesserung	ja
Schmerzreduktion	NV
Komplikationen	NV; 4 Todesfälle durch andere Gründe
Bemerkung	von FDA zugelassen; experimentelle Behandlung 24 h möglich

3.12 Leber

Organmangel: kosteneffektivere, PatientInnen-schonendere Methoden gesucht

Zahlreiche PatientInnen werden durch orthotopische Lebertransplantationen gerettet. Jedoch, die Einschränkungen dieses therapeutischen Ansatzes sind gut bekannt: Mangel an Spenderorganen, hohe Kosten sowie das Erfordernis der lebenslänglichen Einnahme immunsuppressiver Medikamente. Trotz der Vergrößerung des Organmaterial-Pools durch Lebendspender und Organaufteilungen werden derzeit potentiell kosteneffektivere Ansätze und

Strategien bei geringerer Invasivität des chirurgischen Verfahrens zur Regenerierung der Leber gesucht.

Die Hepatozyten Transplantation stellt seit 25 Jahren die einfachste Form der ergänzenden Leberunterstützung dar. Generell stellte sich die Effektivität als ziemlich niedrig heraus, bis zu 48 Stunden vergehen vor dem Auftreten klinischen Benefits. Zur Verbesserung der Überlebensrate und der Funktion transplanteder Zellen werden diese in biokompatible Matrizen verpackt, die z.B. das Gefäßeinwachsen unterstützen. Weiters können die Zellen vom Empfängergewebe durch selektive Membranen isoliert werden.

Neuartige Materialien bestehen aus reizreaktiven Bausteinen, die die Implantat-Eigenschaften als Antwort auf Veränderungen der externen (Gewebe-) Umwelt verändern. Um nicht auf autologes oder zumindest allogenes Material angewiesen zu sein, besteht großes Interesse an der Verwendung xenogener Hepatozyten. Diese sollen in Kombination mit Kapsel vor Immunreaktionen des Empfängerorganismus geschützt werden.

Die Leberunterstützung mit extrakorporalen, außerhalb des Körpers befindlichen Bioreaktoren wird bei Lebertransplantationen eingesetzt. Sie sind auch in Verwendung zur Züchtung hepatischer Vorläuferzellen für neuartige Methoden der Zelltransplantation, Stichwort Bioartificial Liver (BAL). Einige klinische Erfahrung wurde mit Systemen der ersten Generation gesammelt, nämlich mit am Markt befindlichen Geräten für Dialyse und Plasma-Separation. Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung der zweiten Generation. Fortgeschrittene Systeme ermöglichen eine spontane gewebestrukturelle Wiedervereinigung der in den Reaktor eingebrachten Zellen und ihre Fixierung auf Gerüststrukturen.

Aus der Leber entnommene Stammzellen oder adulte Vorläuferzellen könnten eine gute Quelle für die Entwicklung von Zelltherapien bieten. Zur Realisierung des vollen therapeutischen Potentials werden sowohl in vitro Methoden als auch Tierversuche eingesetzt. Für den spezifischen Einsatz sind derartige Zellsysteme notwendig, weil das aus Stammzellen generierte Gewebe zur stabilen Langzeit-Integration in vorhandene physiologische Strukturen, zumindest bis zu ihrer Integration durch körpereigene Reparaturmechanismen geeignet sein muss.

Keines dieser Leber TE Verfahren war bislang in der Lage, verlässlich die Langzeitfunktion implantierter Leberzellen zu erhalten. Extrakorporale bioartifizielle Leberunterstützungs-Apparaturen, die Hepatozyten enthalten, haben den Test ihres Funktionsprinzips in (prä-) klinischen Studien absolviert. Entscheidende klinische Erfolge konnten nicht gezeigt werden [82].

3.12.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Der derzeitige Stand und Zukunftsperspektiven von bioartifiziellen Lebersystemen wird in einer Übersichtsarbeit analysiert (Park JK 2005 [83]):

- ✱ Park JK et al [83]: seit 1990 wurden von mindestens 9 klinischen Studien unterschiedlicher BAL Systeme berichtet und eine weit größere Zahl von verbesserten Systemen vorgeschlagen. Auf Sicherheitsbedenken bezüglich eventueller Immunreaktionen, Zoo-

**Leberzell-
Transplantation zur
Organunterstützung**

**TE: Verpackung in
unterstützende
Strukturen**

**„Smart Materials“
passen sich
Umgebungssituation an**

**Bioreaktoren für Leber-
(Stamm-) Zelltherapien**

**1./ 2. Produktgeneration
der Bioartificial Liver
(BAL)**

**implantierte Zellen
müssen sich in
vorhandene Strukturen
einfügen**

**Leber TE unzuverlässig-
Erfolge externer
Unterstützungssysteme
hinter Erwartungen**

klinische Studien zu BAL

**zellbasierendes
Leberassistenz-System
zeigt Mängel in Phase III**

nosen und Tumorigenitäten wurden erfolgreich mit Ziel auf Zulassung der Therapien reagiert.

Jedoch erfüllte kürzlich laut Berichten eine großangelegte randomisierte und kontrollierte Phase III Studie eines führenden BAL Systems (HepatAssisst) die Erwartungen bezüglich Wirksamkeit (Gesamtüberlebensraten der StudienteilnehmerInnen) nicht.

3.13 Sehnen/ Bänder

**Problem der
mechanischen Belastung**

Der Ersatz von Bändern und Sehnen stellt bisher noch eine große Herausforderung dar, die auch derzeit mit den Methoden des TE klinisch nicht zufriedenstellend gemeistert werden kann. Grund hierfür sind die großen mechanischen Belastungen der Konstrukte wie auch die problematische Blutversorgung.

**natürliche Heilung nicht
vollständig**

Sehnen und Bänder sind verwandte Bindegewebe, die Muskel mit Knochen beziehungsweise Knochen mit Knochen verbinden. Verletzungen dieser Gewebe stellen weitverbreitete klinische Probleme dar. Während die (Selbst-) Heilung derartiger Leiden durch den Körper möglich ist, können die ursprünglichen Eigenschaften nicht vollständig wiederhergestellt werden [84].

**TE Strategien für
Sehnen/ Bänder**

Die Erhebung des State of the Art von TE für diesen Bereich ergibt folgende technische Herangehensweisen [85]:

- ✿ lokale Injektion von SZ und/ oder Wachstumsfaktoren,
- ✿ somatischer Gentransfer,
- ✿ in situ TE, also TE Behandlung am Ort der Verletzung im Körper,
- ✿ in vitro Generierung von TE Sehnen/ Bänder-Konstrukten zur späteren operativen Verwendung.

**hauptsächlich in vitro,
kaum in vivo TE Tests**

Bis heute (2008) wurden sehr wenige experimentelle oder klinische Studien durchgeführt, verglichen mit anderen TE Verwendungsgebieten beim Menschen.

3.13.1 Ansätze mit Mesenchymalen Stammzellen

Verwendung von MSCs

Ein Schlüsselfaktor bei TE Anwendungen ist die Verwendung geeigneter Zellen: MSCs werden aus Knochenmarkstroma oder Bindegeweben gewonnen und haben in vivo und in vitro das Potential, in verschiedene mesenchymale Zelllinien auszudifferenzieren. Verglichen mit der Vielzahl von Arbeiten auf den Gebieten Knochen und Knorpel TE sind Studien zu Sehnen/Bänder TE rar: Einige Arbeitsgruppen untersuchten die Verwendung von Gelen und umspinnenen Scaffolds mit oder ohne Zellen. Die ungenügende mechanische Belastbarkeit der Trägermaterialien und das mangelhafte Einwachsen von Gewebe hielten die Erfolge jedoch in Grenzen. Bei der Herstellung der TE Implantate wurde der Gewebeheilung von Sehne zu Knochen nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt [86].

**problematischer
Übergang Implantat-
Knochen**

3.13.2 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Neueste Entwicklungstrends bei der Herstellung biologischer und bioaktiver Scaffolds finden Eingang in diese spezifische TE Forschung.

- ✧ Petrigliano FA et al [87]: TE Strategien unter Verwendung von Nanotechnologien zur Kreuzband-Rekonstruktion im Knie.
- ✧ Mahirogullari M et al [88]: Seit längerem sind gefriergetrocknete Allografts eine funktionelle Alternative zu frisch eingefrorenen Allo-Transplantaten. Dieses fachliche Wissen und die klinische Erfahrung sollen in Zukunft mit TE Strategien verbunden werden.

3.14 Wiederherstellende Chirurgie

In der Plastischen Chirurgie bietet sich z.B. körpereigenes Fettgewebe als natürliches Material zur Modellierung an. Hierzu laufen Untersuchungen zum Wachstumsverhalten von Fettzellen und deren Einsatz als spritzbares Material in Form des Zwei-Komponenten-Fibrinkleber. Ein entscheidender Punkt des TE ist die ausreichende Versorgung der Konstrukte mit Blutgefäßen.

Benutzung körpereigenen Materials

3.14.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

Es gibt eine Reihe von TE Ansätzen für die wiederherstellende Chirurgie, als Beispiel dient hier die Rekonstruktion der Atemwege (Bücheler M 2008 [89]):

- ✧ Bücheler M et al [89]: Die Rekonstruktion langer trachealer Defekte stellt ein oft ungelöstes chirurgisches Problem dar. Mögliche TE Therapiemethoden für das respiratorische Epithel sind daher von großem Interesse. Die erfolgreiche Kultivierung/ Reproduktion respiratorischen Epithels in vitro ist essentiell für die Besiedelung von Konstrukten mit funktional aktiver respiratorischer Mukosa. Für die klinische Praxis müssen die entwickelten Biomaterialien mechanisch stabil und auf lange Zeit bioresorbierbar sein.

TE Lösungen für tracheale Defekte

mechanisch stabile bioresorbierbare Materialien

Eine aktuelle klinische Studie bespricht den TE Einsatz im Bereich plastischer Chirurgie (Weiss RA 2007 [98]), siehe auch Tabelle 3.14-1 für Einzelheiten:

- ✧ Weiss RA et al [90]: Zielsetzung war die Feststellung der Effektivität und eventueller Nebeneffekte autologer Fibroblasteninjektionen versus Placebo in einem randomisierten Phase III Versuch zur Behandlung verschiedener Gesichtskonturen-Defekte (n=215). Wirksamkeits-Evaluationen erfolgten 1/ 2/ 4/ 6/ 9 und 12 Monate nach der ersten von in Summe drei Injektionen, die in 1-2 Wochen-Intervallen durchgeführt worden waren. Verbesserungen bezüglich Falten (Rhytids), Aknenarben und anderer dermaler Defekte werden genannt.

Fibroblasteninjektionen zur Gesichtskorrektur

Placebo-kontrollierte Phase III Studie

Tabelle 3.14-1: Darstellung der Ergebnisse aus einer Studie mit klinischer Relevanz – TE Einsatzgebiet plastische Chirurgie

AutorIn, Jahr, Referenz	Weiss RA et al 2007
Land	USA
Studiendesign	randomisierte, prospektive Phase III Studie
Intervention	Injektion autologer Fibroblasten zur Gesichtskorrektur
Kontrollintervention	Placebo
PatientInnenzahl (n)	215 Defekte
Outcome post OP	1/ 2/ 4/ 6/ 9 und 12 Monate post OP
PatientInnen-Zustandsverbesserung	ja
Funktionsverbesserung	NV
Schmerzreduktion	NV
Komplikationen	keine ernsthaften Komplikationen
Bemerkung	NV

3.15 Amnion

Quelle für Stammzellen

Vermeidung ethischer Bedenken der Stammzellen-Gewinnung

Freigabe des Gewebes durch Zustimmung zur TE Verwendung

konservative Verwendung von Amnion ist weit verbreitet

In jüngster Zeit wurde von multipotenten Differenzierungspotentialen von aus Amnion gewonnenen Zellen berichtet. Das Amnion bietet einige Vorteile: die isolierten Zellen können in alle drei Keimblätter differenzieren: endoderm (Leber, Pankreas), Mesoderm (Cardiomyozyten) und Ektoderm (Nervenzellen). Sie besitzen neben niedriger Immunogenität auch entzündungshemmende Eigenschaften. Weiters werden für ihre Isolierung keine humanen Embryonen benötigt, so können ethische Kontroversen vermieden werden:

- ☼ Da die amniotische Membran nach der Geburt verworfen wird, kann sie ohne invasiven Eingriff an der Mutter/ dem Kind zur Stammzellen-Generierung herangezogen werden. Da sie im Besitz der Mutter ist, ist die Zustimmung der lokalen Ethikkommission ebenso wie der Written Informed Consent der Mutter, also eine Zustimmung bei voller Information ausreichender Qualität über die geplante Verwendung des Materials verpflichtend.

Die Amnionmembran wird schon länger klinisch verwendet, zum Beispiel zur Behandlung von chemischen/ thermischen Brandwunden, als chirurgischen Wundabdeckung zur Vermeidung von Kollusion sowie zur Wiederherstellung okularer Oberflächen. Die den damit erzielten Effekten zugrundeliegenden Mechanismen sind nur teilweise geklärt. Auf Amnionmembranen können Stammzellen in vitro kultiviert und anschließend in PatientInnen transplantiert werden. Die Übergänge von klassischen Anwendungen zu TE verlaufen fließend.

Üblicherweise erfolgt TE Zelltransplantation durch direkte Injektion von Zellsuspensionen, was die Transplantatgröße, Lokation und Funktion der differenzierten Zellen erschwert. Als Alternative wurden Amnion Zell-Sheets, also Zell-Folien entwickelt.

Aus humanem (allogenem) Amnion gewonnene Zellen, gerade auch in der Form von zum Zweck der leichteren Handhabung für spezifische Anwendungen optimierten (Bio-) Folien wie zum Beispiel gefriergetrocknete Sheets zeigen exemplarisch das ineinander Übergehen/ Zusammenwachsen von herkömmlichen Therapien, TE und Regenerative Medicine [91]. Ergebnis ist ein Amalgam der genannten Disziplinen:

- ❖ autologes/ allogenes/ xenogenes Gewebe
- ❖ Kultivierung/ Manipulation in vitro
- ❖ gezielte Steuerung/Aktivierung durch z.B. Wachstumsfaktoren – Kombination mit Zellen anderer Spezifität und/ oder (Bio-) Materialien
- ❖ klinischer Einsatz

Die Mechanismen des erfolgreichen klinischen TE Einsatzes von amniotischen Membranen sind nur teilweise bekannt.

**für klinisches Ziel
optimierte Biofolien**

**Schulbeispiel für
Zusammenspiel TE, RM
und konservative
Methode**

**Mechanismen der
Erfolge nicht geklärt**

3.15.1 TE Ansätze mit klinischem Potential - März 2008

- ❖ Der klinische Einsatz von amniotischen Membranen in der ophthalmologischen Chirurgie wird als Alternative für korneale/ konjunktivale Rekonstruktionen angesehen. Mangel herrscht jedoch noch an wissenschaftlicher Evidenz, basierend auf randomisierten vergleichenden Studien, um die Überlegenheit des Amnion-Einsatzes stärker zu belegen [92, 93].

**Einsatz amniotischer
Membranen in der
Ophtalmologie**

3.16 Sonstige Ansätze mit klinischem Potential – März 2008

3.16.1 Zahn- (Fleisch-) Regeneration

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Zahnkronenstruktur regeneriert werden kann durch eine Kombination von Zahnknospenzellen und biologisch abbaubaren Materialien, oder der Verwendung embryonaler Gewebe oder auch von adulten Stammzellen.

Weiters wurden Zahnwurzeln und periondentale Gewebe durch die Verpflanzung dentaler Stammzellen generiert, was zur Wiederherstellung der Zahnfunktion führt. Das führt die AutorInnen von Arbeiten im besprochenen Anwendungsgebiet zu der Annahme, dass Zahnregeneration beim Menschen in der nahen Zukunft möglich werden kann [94].

- ❖ In den beiden rezenten randomisierten, kontrollierten Pilotstudien wurde die Evaluierung von PatientInnen-Zahnfleisch nach klini-

**präklinischer Einsatz
von Zahnknospenzellen
mit Matrix**

**Transplantation
dentaler SZ**

Zahnfleisch TE

Heilung durch Stammzellen im Knochenmark-Aspirat?

scher Verwendung eines TE Konstrukts verglichen mit anderen Techniken: klinischer Parameter war keratinisiertes Gewebe at Baseline (zu Studienbeginn) und nach drei Monaten [95, 96].

- ☛ Zum Zweck der Vergrößerung der Menge an verfügbaren Knochen für Dentalimplantationen kombinierte eine Studie Blutblättchenreiches humanes Plasma und mononukleare Zellen (MNC) aus Knochenmark-Aspirat mit Knochen-Scaffold bei 32 PatientInnen zwischen 45 und 75 Jahren [97]. Klinische Resultate mittels Computertomographie zeigten Integration der Konstrukte. Die AutorInnen ziehen den Schluß, daß der Heilungsprozeß durch Stammzellenpräsenz in der MNC Fraktion der Implantate bedingt war.

3.16.2 Fortschritte in der Entwicklung von TE der Cornea

Transplantation von Zellen oder Geweben

Verschiedene Varianten kultivierter mukoso-epithelialer Transplantate wurden klinisch angewendet zur okularen Oberflächen-Rekonstruktion schwerwiegender Stammzellen-Defizite. Ein Ansatz besteht in der allogenen oder autologen epithelialen Cornea-Transplantation, eine andere in der Kultivierung autologer mukosaler Epithelzellen zwecks Transplantation.

Abdeckung der okularen Verletzung

Die neuen Techniken ermöglichen laut AutorInnen die Behandlung von schwerwiegenden Stammzellen-Mängeln durch die Abdeckung der gesamten betroffenen verletzten okularen Fläche mit in vitro gezüchteten Epithel-Schichten. In der Endothel-Cornea Forschung wurde die Rekonstruktion beschädigten cornealen Endotheliums durch die Verwendung in vitro kultivierter cornealer Endothelzellen oder deren Vorläuferzellen entwickelt, die Anwendbarkeit durch Tiermodelle belegt.

Modell für Transplantation von Corneazellen

- Ein Primaten-Modell der Transplantation von kultiviertem Cornea-Endothel bei cornealer Dysfunktion ist etabliert. Das Zellmaterial der Versuchstiere zeigte eine niedrigere Proliferationsrate cornealer Endothelzellen in vivo. Die Resultate werden von den AutorInnen als nützliches Modell für die Langzeit-Beobachtung als Vorstufe zukünftiger klinischer Verwendungen und der angestrebten Transplantationen kultivierter cornealer Endothelzellen beim Menschen gewertet [98].

3.16.3 Genetische Regulation von Zellverhalten für TE

Nukleinsäuren zur Steuerung von Geweben

Kurze Nukleinsäure-Ketten (siRNA) werden als Werkzeug zur Steigerung und Steuerung des Wachstums von Reparatur- und Rekonstruktionsgeweben im Rahmen von TE Applikationen beschrieben. siRNA ist ein Mechanismus zur Stilllegung von Genen (Gene-Silencing) und damit wirksam für die Kontrolle von Zellverhalten. Das Potential liegt in den TE Anwendungsgebieten Angiogenese, Knochen- und Nervenregeneration [99].

3.16.4 Ansatz der erleichterten „Endogenen Reparatur“

‘Faciliated Endogenous Repair’ (erleichterte endogene Reparatur) ist ein neuer Ansatz für TE, der die ex vivo Kultivierung, also außerhalb des menschlichen Körpers, autologer Zellen und die Herstellung von Matrix-Scaffolds vermeidet, während die Zahl und der Grad an Invasivität der begleitenden klinischen Maßnahmen minimiert wird. Grundlage ist das Nutzbarmachen von intrinsischem regenerativem Potential endogener Gewebe unter Verwendung molekularer Stimuli wie Gen-transfer, um die Reparaturprozesse an Ort und Stelle in die Wege zu leiten. Durch Vermeidung der ex vivo TE –Schritte sollen die Ergebnisse sicher, kostengünstig und klinisch rasch umsetzbar sein [100].

Vermeidung von Zellkultivierung und klinischen Eingriffen

Sicher, günstig, rasch?

3.16.5 Nanotechnologie und TE

- ❖ Derzeitige (Funktions-) belastete orthopädische Implantate sind aus bio-inertem Material gefertigt: In den Knochen eingebracht interagieren sie mit Zellpopulationen, werden durch bio-inerte Eigenschaften vor dem Körper geschützt mit dem Resultat Narbenbildung und schlechte Verheilung. Implantat-Mikrobewegung kann zu Kapselbildung führen. Daher sollen Materialien der nächsten Generation gezielten Einfluß auf Osteoblasten ausüben zur direkten Knochenergänzung auf das Implantat. Zellen können über (Mikro-) Oberflächen beeinflusst werden –Nanotopographie [109]. So sollen Nanomaterialien beispielsweise als Steuermechanismus der therapeutischen Zelltransplantation oder als Schutz vor Immunreaktionen für TE Anwendungen wie orthopädische Produkte verwendet werden [110].
- ❖ Nanofasern und Nanogewebe werden als innovative Ergänzungen des TE –Gerüststoff Repertoires gehandelt. Die Nanostrukturen sollen hierbei natürliche biologische Strukturen wie extrazelluläre Matrix simulieren, sie ähneln ihr in Faserdurchmesser und Morphologie [102,103].
- ❖ Gesteuerte Interaktion von klinisch eingesetzten humanen Zellen mit Nano-Konstrukten, die Technologie zeigt Auswirkungen auf den klinischen Einsatz zur gezielten Wirkstoff-Verabreichung per Mikrostruktur [104].
- ❖ Biokeramiken, also nichtmetallische, anorganische Werkstoffe sind durch ihr spezifisches Potential zur Interaktion mit biologischen Geweben gekennzeichnet. Die Kombination von Biokeramiken mit Nanotechnologie resultieren in verbesserter biologischer Skelett-Interaktion bei maxillofacialen Ansätzen [105]. Applikationen inkludieren Zahnersatz, Füllung von Kieferdefekten und Rekonstruktion von Kiefer und Kiefergelenk.
- ❖ Das Feld der Nanotechnologie wird von seinen Proponenten als die kommerziell verwertbarste Technologie dieses Jahrhunderts bezeichnet, aufgrund von verbreiteten Anwendungen im täglichen Leben. Nanostrukturierte Materialien wie Nanopartikel/ -puder/ -röhren/ -drähten/ -fasern/ -kristallen etc. werden in sehr großen Mengen auch für die Gesundheitspflege, die Biotechnologie, phar-

Problem Kapselbildung um Implantat

Über kleinste Strukturen Zellen steuern, Gewebe beeinflussen

Nano-Matrizen zur Zelltransplantation

Drug Delivery Systeme

Biokeramiken für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Auch biomedizinische (TE) Nano- Nutzung

potentielle
Gesundheitsrisiken von
Nanotechnologie

mazeutische Anwendungen, Substanz-Applikation (Drug Delivery) eingesetzt, ein direkter Zusammenhang mit TE Belangen, die das Thema dieses Berichtes sind, besteht also. Menschliche Exposition ist kaum vermeidbar, Nanopartikel finden Zugang zum Körper über die Lunge/ andere Organe per Nahrung oder Medizin. Sie haben Auswirkungen auf Organe und Gewebe und können potentiell zytotoxische Effekte wie Beeinflussung des Zellwachstums haben, was wiederum zu zahlreichen Erkrankungen führen kann.

Toxizitätstest,
Risikoabschätzung,
Sicherheitsevaluierung

Auf die Notwendigkeit von Risikoabschätzung und Sicherheits-Evaluierung bezüglich der Biokompatibilität in Beziehung zu potentiellen toxischen Effekten auf den Menschen wird verwiesen [106].

3.16.6 Autologe Blutblättchen-Leukozyten –Gele zur Wundheilung

Gel aus Thrombo- und
Leukozyten

Die therapeutische Verwendung von autologen, speziell formulierten mit Blutblättchen und Leukozyten angereicherten Gelen zielt auf die Stimulation/ Beschleunigung von Weichteil- und Knochengewebe- Wachstum nach chirurgischen Eingriffen hin. Die Wirksamkeit beruht auf der eingebrachten Bandbreite an Wachstumsfaktoren, die der natürlichen Wundheilungssituation ähnelt. Klinische Einsatzgebiete sind allgemein chirurgische, inklusive Orthopädie, Herzchirurgie, plastische und Kiefer- und Gesichtschirurgie [107].

3.16.7 Gallengang TE

Polymerröhre zur
Zellunterstützung –
funktionell erfolgreich

Reparatur der Gallengänge besteht im Wesentlichen in der Rekonstruktion mit migrierenden Zellen. Es wird von der erfolgreichen Implantation eines bioabsorbierbaren Polymer-Röhrchens zur Zellunterstützung in den extrahepatischen Gallengang berichtet, die als erfolgreiche Gang-Rekonstruktion am Implantationsort nach Abbau/Absorption des künstlichen Duktus beschrieben wird [108].

3.16.8 Ersatz der Luftröhre

TE Trachea-Äquivalente

Eine breite Palette unterschiedlicher Materialien und Transplantationsansätze wurde in den letzten Jahrzehnten für die Konstruktion eines klinisch verwendbaren Luftröhren-Ersatzes getestet, so auch TE: Solide und poröse Konstrukte, Kombinationen aus Transplantatgewebe und Biomaterialien befinden sich sowohl im experimentellen als auch klinischen Versuchsphasen [109]:

Folien und
Knorpelzylinder

- ☞ Folien aus Epithelzellen
- ☞ Generierung einer autologen TE Trachea mit einem Knorpelzylinder als strukturgebende Komponente, ausgekleidet mit epithelialen Zellen

3.16.9 Risiken biogenerierter okularer Oberflächen

Es wurden potentielle Gesundheitsrisiken des Einsatzes generierter Oberflächengewebe untersucht, beispielhaft für andere Gewebe [110]: Alle entsprechenden klinischen Versuche, publiziert zwischen 1996 und 2005 wurden bezüglich verwendeter Materialien, Stellungnahmen zur Risikoabschätzung, adverser Effekte, Produktionsstandards und regulatorischem Überblick ausgewertet.

95% der Protokolle verwendeten 1 oder mehr tierische Produkte in Kombination mit 1 oder mehreren Spendergeweben. Risikoabschätzung ergab eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit potentiellen Schadens, jedoch ein signifikantes Risiko bleibender Schäden bzw. des Todes falls ein derartiger Fall eintreten sollte. Details zu ethischer Genehmigung, PatientInnenzustimmung sowie serologische Testergebnisse der Spender wurden nicht durchgehend zur Verfügung gestellt. Es gab keine Referenzen bezüglich Risk Assessment, Herstellungsrichtlinien und klinische Praxis. Die AutorInnen empfehlen die Einführung verpflichtender internationaler Standards für den klinischen Einsatz.

potentielle Gefahren des TE: Auswertung klinischer Studien 1996-2005

vereinzelt schwere Zwischenfälle dokumentiert

internationale Standards notwendig

4 Österreichische Forschungsfelder mit klinischer Relevanz

Österreichspezifisch liegen nach Durchsicht der Literatur sowie Auskunft von befragten Forschungsgruppen die gegenwärtigen bzw. zukünftigen Schwerpunkte unter anderem in folgenden Gebieten:

- ❖ Im Bereich der Orthopädie neben der autologen Knorpelzelltransplantation die knöcherne Rekonstruktion großer Knochenhöhlen, es laufen Versuche mit mesenchymalen Stammzellen (MSC).

Für die Zukunft ist zusätzlich die verstärkte Fokussierung der klinischen TE- Forschung auf Knorpel, Ligamente (Bänder) und Arthrosegelenke geplant.

- ❖ Dermatologie und Venerologie: Melanozyten-Zellkulturen wurden etabliert, von Interesse sind weiters epidermale Stammzellen als Hautersatz sowie mesenchymale Stammzellen für Substanzdefekte.
- ❖ In der Chirurgie stehen der Myokardinfarkt und die Pankreas Insel-Xenotransplantation im Zentrum der klinischen Forschungsanstrengungen, weiters sogenannte Homografts, also menschliches Gewebe von verstorbenen SpenderInnen oder von bei Herztransplantationen entnommenen Organen. Österreichische klinische TE Zukunftsprojekte befassen sich mit Herz-Konduits (Aorten-Implantaten mit oder ohne Verbindung mit einer künstlichen Herzklappe).
- ❖ Von Interesse für die Gynäkologie und Urologie sind TE Behandlungsansätze mit autologen Stammzellen für Sphinkter-Insuffizienzen und allgemein Inkontinenzen.
- ❖ In den Fachgebieten der plastischen, wiederherstellenden und kosmetischen Chirurgie befinden sich eine breite Palette von Verwendungen von TE Ersatzgeweben in der Forschung und Entwicklung in fortgeschrittenen Stadien, finden aber auch bereits in der klinischen Praxis Anwendung.
- ❖ Die standardisierte Etablierung und Betreibung von Hornhaut-Gewebebanken hoher Qualität hat in der Augenheilkunde Priorität.
- ❖ In der zahnärztlichen Chirurgie werden mesenchymale Stammzellen für den Knochenaufbau mit zahnchirurgischen Implantaten erforscht und bereits eingesetzt.

TE kombiniert die Technologien der Humanmedizin mit Ingenieurs-, Werkstoff- und Lebenswissenschaften (Life Sciences), um Gewebefunktion aufrecht zu erhalten, zu ersetzen, zu verbessern oder grundlegend zu erforschen. Wie auch in anderen Wissenschaften hat es sich als zielführend erwiesen, die erwähnten Disziplinen zu vernetzen und so Wissen und Ressourcen optimal nutzen zu können.

Netzwerke entwickeln sich in Wirtschaft und Forschung gleichermaßen zu sogenannten Clustern. Diese sind wie folgt definiert:

- ❖ Verbunde von Forschungseinrichtungen, Industrie, Dienstleistern und Institutionen wie Handelskammern,

Arbeitschwerpunkte

ACI und MSC

Zukunft für Knorpel und Ligament TE

Hautersatz

Pankreas Insel-Transplantation, Homografts, Herz-Konduits

SZ für Sphinkter-Insuffizienz

TE für plastische/wiederherstellende Chirurgie

Hornhaut-Gewebebanken

TE Dentalchirurgie

TE kombiniert verschiedene Wissensgebiete

Definition von Wissenschafts-Clustern

**Vernetzung
österreichischer TE
Forschungskapazitäten**

- ✿ in gewisser regionale Nähe zu einander,
- ✿ gebildet entlang einer Wissens-/ Produktgenerierungskette über gemeinsame Austauschbeziehungen.

**Forschungscluster mit
TE Relevanz in
Österreich**

Aktive und potentielle österreichische TE Cluster sind in Tabelle 4-1 aufgeführt: Es handelt sich meist um Vernetzungen von universitären Forschungseinrichtungen, oft unter Einbindung der biomedizinischen Industrie und Wissenschaft-Förderungsinstitutionen.

Tabelle 4-1: Auflistung von Forschungs-Clustern / -Netzwerken/ -Zentren/ -Zusammenschlüssen in Österreich mit TE Relevanz, die Definition wurde bewusst breit gewählt.

Forschungscluster	Home	Schwerpunkte
ACBT – Austrian Center of Biopharmaceutical Technology – Seibersdorf Research	http://www.acbt.at/cms/	Optimisierung von biopharmazeutischen Herstellungsprozessen
Austrian NANO Initiative	http://www.nanoinitiative.at/evo/web/nano/390_EN.o	Förderungsprogramm für Nanoscale Wissenschaften und -Technologien
Austrian Research Centers GmbH – Biomedical Engineering	http://www.arcsmed.at/	Biomedical Engineering, u.a. biokompatible Materialien und Anwendungen
Austrian Research Centers GmbH – Life Sciences	http://www.lifesciences.at/default.asp?mode=jumplang&id=738&lid=1	Toxikologie, Molekulare Diagnostik, Präklinische Arzneimittelentwicklung
Austrian Research Centers GmbH – Nano-Systemtechnologien	http://www.nanosystemtechnologien.at/	Nanotechnologie, Nanoanalytik
Austrotransplant	http://www.austrotransplant.at/atx/homepage.html	Österreichische Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik
Biotec Area Krems	http://www.biotec-area-krems.at/	Verein für Kombination Ausbildung/ Forschung/ Anwendung mit TE relevanten Mitgliedern wie Baxter, Arthro Kinetics Biotechnology, Cells & Tissuebank Austria u.v.a.m
BMT – Biomolecular Therapeutics GmbH	http://www.bmt-research.at/	BMT identifiziert/ analysiert Moleküle für Diagnose und Therapie
Campus Vienna Biocenter	http://www.viennabiocenter.com/	Molekularbiologie/ Genetik/ Biotechnologie -Cluster
CAST – Center for Academic Spin-Offs Tyrol	http://www.cast-tyrol.com/cast/	Gründungszentrum der Universitäten, Fachhochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen Tirols
Christian Doppler Forschungsgesellschaft	http://www.cdg.ac.at/cdg/cdgext/index.phtml	Förderung von Naturwissenschaftlichen Entwicklungen bzw. deren Umsetzung
CD Labor für Genomik und Bioinformatik –Christian Doppler Gesellschaft	http://genome.tugraz.at/	Identifizierung/ Analyse von Genen/ Proteinen: Knochenmarkstammzellen; Therapien chronischer Lebererkrankungen
CD Labor für Gentherapeutische Vektor-Entwicklung - Christian Doppler Gesellschaft	http://www.vu-wien.ac.at/i123/vironeuo62005/index.htm	CD Labor entwickelt virale Virus Vektoren Systeme für therapeutische Gene
CD Laboratory Molecular Recognition Materials (MRMs) - Christian Doppler Gesellschaft	http://www.anc.univie.ac.at/	Grundlegende Forschung zur molekularen Identifikation in Verbindung mit Separations-Wissenschaften
CEMIT – Center of Excellence in Medicine and IT	http://www.cemit.at/	Programm- und Projektmanagement von Life Science Forschungsprogrammen

<i>Forschungscluster</i>	<i>Home</i>	<i>Schwerpunkte</i>
CeMM – Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences	http://www.cemm.oeaw.ac.at/	Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
Center für Nanostrukturfor- schung und Nanoanalytik - CNNA	http://www.kfunigraz.ac.at/chewww/chemie.html http://physik.uni-graz.at/	Bündelung von Nano-Kompetenz der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Graz
Cluster for Tissue Regeneration	http://www.lbitrauma.org/content/english/institute/cluster.php	Gegründet vom Ludwig Boltzmann Institut für Experimentelle und Klinische Traumatologie, Forschungsgruppen der medizinischen Universität Wien, der Berhard Gottlieb Universitäts-Zahnklinik und dem Oberösterreichischen Roten Kreuz
Cluster für Herzchirurgische Forschung	http://www.lbg.ac.at/cluster/kardiovaskulaere-forschung	Ludwig Boltzmann Institute: LBI für Herzchirurgische Forschung, LBI für Herzkreislaufforschung, LBI für Arrhythmieforschung
Cluster Onkologie	http://www.lbg.ac.at/cluster/oncology	Ludwig Boltzmann Institute: LBI für Klinisch-Experimentelle Onkologie, LBI für Leukämieforschung und Hämatologie
Cluster Orthopädie	http://www.lbg.ac.at/cluster/orthopaedie	Ludwig Boltzmann Institute: LBI für Orthopädische Rheumatologie, LBI für Konservative Orthopädie und Rehabilitation
Cluster Translationale Onkologie	http://www.lbg.ac.at/de/cluster/translationale-onkologie	Ludwig Boltzmann Institute: LBI für Stammzelltransplantation, LBI für klinische Onkologie und Photodynamische Therapie, LBI für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, LBI für Chirurgische Onkologie, LBI für Angewandte Krebsforschung
Cluster Urologie	http://www.lbg.ac.at/cluster/urologie	Ludwig Boltzmann Institute: LBI für Klinisch-Experimentelle Erforschung der Prostata-Erkrankungen, LBI für Andrologie und Urologie
Department für Biomedizinische Wissenschaften der Veterinärmedizinischen Universität Wien	http://www.vu-wien.ac.at/de/universitaet/departments/department1/	Kompetenzen u.a. Biochemie, Pharmakologie, Physiologie, Genetik, Labortierkunde
Department für Biotechnologie der BOKU Wien	http://www.biotec.boku.ac.at/133.html	Zusammenarbeit Institut für Angewandte Mikrobiologie und Vienna Science Chair of Bioinformatics
Department für Klinische Medizin und Biotechnologie der Donau- Universität Krems	http://www.donau-ni.ac.at/de/department/kmbt/regenerativemedizin/index.ph	u.a. Zentren für Regenerative Medizin, Biomedizinische Technologie, Verfahrenstechnik, Biochemie, Zellbiologie; Christian Doppler Labor für Spezifische Adsorptionstechnologie in der Medizin
Department für Materialwissenschaften und Prozesstechnik der BOKU Wien	http://www.map.boku.ac.at/127.html	u.a. Prozessoptimierung und Material-Charakterisierung in der Biotechnologie
Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie	http://www.i-med.ac.at/mgmkp/	Besteht aus den Sektionen: Genetische Epidemiologie, Klinische Genetik, Biochemische/ Molekulare/ Zelluläre/ Klinische Pharmakologie

<i>Forschungscluster</i>	<i>Home</i>	<i>Schwerpunkte</i>
Erich-Schmid-Institut für Materialwissenschaft	http://www.oeaw.ac.at/esi/	Institut für Materialwissenschaften der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
Fachhochschulen Campus Wien	http://www.fh-campuswien.ac.at/studium/	Kompetenz Bioengineering, Molekulare Biotechnologie, Bioverfahrenstechnik, Biotechnologisches Qualitätsmanagement, Bioinformatik
Fakultät für Technische Chemie, Verfahrenstechnik und Biotechnologie der TU Graz	http://fstgss16.tu-graz.ac.at/portal/page?_pageid=75,64436&_dad=portal&_schema=PORTAL	Praxisorientierte Grundlagenforschung u.a. Gentechnik und Biotechnologie
Forschungsbereich Krebsforschung/ Onkologie der Medizinischen Universität Wien	http://www.meduniwien.ac.at/homepage/content/allgemeineinformationen/forschungsbereiche-der-meduni/krebsforschung-onkologie/de/	Translational Research, interdisziplinäre Exzellenzeinrichtung für klinische/ experimentelle Fragestellungen; zahlreiche Partner
Forschungsbereich Basic Sciences, Diagnostics & Imaging der Medizinischen Universität Wien	http://www.meduniwien.ac.at/homepage/content/allgemeineinformationen/forschungsbereiche-der-meduni/krebsforschung-onkologie/de/	Translational Research, interdisziplinäre Exzellenzeinrichtung für klinische/ experimentelle Fragestellungen; zahlreiche Partner
Forschungsbereich Organversagen/ Organersatz der Medizinischen Universität Wien	http://www.meduniwien.ac.at/homepage/content/allgemeineinformationen/forschungsbereiche-der-meduni/krebsforschung-onkologie/de/	Translational Research, interdisziplinäre Exzellenzeinrichtung für klinische/ experimentelle Fragestellungen; zahlreiche Partner
Forschungsbereich Muskuloskeletale Erkrankungen der Medizinischen Universität Wien	http://www.meduniwien.ac.at/homepage/content/allgemeineinformationen/forschungsbereiche-der-meduni/krebsforschung-onkologie/de/	Translational Research, interdisziplinäre Exzellenzeinrichtung für klinische/ experimentelle Fragestellungen; zahlreiche Partner
Forschungsbereich Vasculäre Medizin der Medizinischen Universität Wien	http://www.meduniwien.ac.at/homepage/content/allgemeineinformationen/forschungsbereiche-der-meduni/krebsforschung-onkologie/de/	Translational Research, interdisziplinäre Exzellenzeinrichtung für klinische/ experimentelle Fragestellungen; zahlreiche Partner
Forschungsschwerpunkt Muskuloskeletale Krankheiten, Biomechanik, Sportmedizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität	http://www.pmu.ac.at/anatomie/index.htm http://www.pmu.ac.at/172.htm#	u.a. Analyse des Gelenkknorpels, der Angiogenese; Tissue Dynamics Lab; Partnerinstitutionen
Forschungscluster E-Health	http://www.initiative-el-ga.at/ELGA/ELGAaktuell_infos/Dorda_Forschungscluster_20060607.pdf	Vorschlag zu Cluster aus Forschung und Industrie/ Gewerbe zur Förderung der E-Health-Forschung & Entwicklung
Forschungsplattform Life Science Governance - LSG	http://www.univie.ac.at/LSG/intro.htm	Interdisziplinäre Plattform, Schwerpunkt Governance & Life Sciences
Forschungsplattform Translational Cancer Therapy Research	http://online.univie.ac.at/inst?inum=A228 bernhard.keppler@univie.ac.at	Federführend ist die Fakultät für Chemie der Universität Wien

<i>Forschungscluster</i>	<i>Home</i>	<i>Schwerpunkte</i>
Forschungsschwerpunkt Advanced Materials Science der Technischen Universität Graz	http://portal.tugraz.at/portal/page?_pageid=75,3438084&_dad=portal&_schema=PORTAL	Interdisziplinäres Ausbildungs- und Forschungszentrum im Bereich Neue Materialien und Nanoanalytik
Forschungsschwerpunkt Technische Biowissenschaften der TU Graz – TE Graz Key Research Area Life Science Technology	http://www.fosptbw.tugraz.at/	Themenkreise u.a.: Biomolecular Engineering, Biocatalysis and Bioanalysis, Genomics and Bioinformatics, Biomedical and Biochemical Engineering
Gesundheits-Cluster Oberösterreich	http://www.gesundheits-cluster.at/	Branchenübergreifendes Netzwerk für Medizintechnik
IMC Fachhochschule Krems	http://biotech.fh-krems.ac.at/	Kompetenz medizinische und Pharmazeutische Biotechnologie
Innsbruck Biocenter der Medizinischen Universität Innsbruck	http://www.i-med.ac.at/biocenter/	Sektionen für Medizinische Biochemie, Neurobiochemie, Klinische Biochemie, Biologische Chemie, Zellbiologie, Genomik und RNomik, Molekularbiologie, Experimentelle Pathophysiologie und Immunologie, Entwicklungsimmunologie
Institute of Biomechanics der TU Graz	http://www.biomech.tugraz.at/	Themen u.a. Mechanics of Biological Tissue, Biomechanics of Soft Tissue, Biomechanics and Modeling in Mechanobiology
Institute for Biomedical Aging Research	http://www.iba.oeaw.ac.at/	Institut für Biomedizinische Altersforschung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
Institut für Health Care Engineering mit Europaprüfstelle für Medizinprodukte der TU Graz	http://www.hce.tugraz.at/	Themen u.a. Sicherheitsaspekte von Medizinprodukten
Institut für Medizintechnik der TU Graz	http://www.imt.tugraz.at/	Schwerpunkte u.a. Hämodialyse, Medical Imaging, Modelling and Simulation of Physiological Systems
Institut für Molekulare Biowissenschaften	http://www.kfunigraz.ac.at/imb/	Molekularbiologische Schwerpunkte
Institut für Technikfolgenabschätzung	http://www.oeaw.ac.at/ita/	Institut für Technikfolgenabschätzung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
Institut für Verfahrenstechnik, Umwelttechnik und Technische Biowissenschaften der Technischen Universität Wien	http://www.vt.tuwien.ac.at/	Schwerpunkte u.a. Process Engineering/ Process Simulation, Industrial Microbiology, Industrial Bioengineering, Gene Technology
Institute of Biophysics and Nanosystems Research	http://www.ibn.oeaw.ac.at/	Institut für Biophysik und Nanosysteme der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
Institute of Molecular Biotechnology - IMBA	http://www.imba.oeaw.ac.at/	Forschung fokussiert auf Molekularbiologie und Genetik

<i>Forschungscluster</i>	<i>Home</i>	<i>Schwerpunkte</i>
Institute of Medical Technologies and Health Management	http://www.joanneum.at/fb6/msg.html	Verbesserung der Lebensqualität chronisch kranker PatientInnen, biomedizinische Innovationen und effizient Ressourcenverteilung im Gesundheitssystem
Integriertes Forschungs- und Therapiezentrum der Medizinischen Universität Graz - IFTZ	http://www.i-med.ac.at/iftz/	Forschungsverbund zur Stärkung der klinischen Forschung
Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH	http://www.joanneum.at/	Arbeit orientiert sich am Bedarf der Wirtschaft. Leistungsangebot umfasst u.a. angewandte Entwicklungen im Bereich Biotechnologie und Unterstützung Projektmanagement
Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie der Medizinischen Universität Graz	http://www.transplant.or.at/	Transplantations-/ TE Kompetenz u.a. Bereich Nieren, Herz, Leber, Pankreas
KMT – Kompetenzzentrum Medizin Tirol GmbH	http://www.kmt.at/	Tiroler biomedizinische Firmen und Forschungsgruppen
Kompetenzzentrum Angewandte Biokatalyse – Research Centre Applied Biocatalysis	http://www.a-b.tugraz.at/	Schwerpunkt Enzymtechnik, Biokatalysatoren
Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Medizinischen Universität Innsbruck - KKS	http://kks.i-med.ac.at/	Mehrwertschaffung durch Bereitstellung von Ressourcen
Life Science Cluster Tirol	http://www.kmt.at/	Clusterinitiative für die Bereiche Medizintechnik, Biotechnologie und Pharma
Lipidomics Research Center Graz	http://lipidomics.uni-graz.at/	Identifizierung/ Charakterisierung der Rolle von Lipiden in biologischen Systemen
Ludwig Boltzmann Gesellschaft	http://www.lbg.ac.at/	Private Trägerorganisation für Forschungseinrichtungen in Österreich
Max F. Perutz Laboratories GmbH	http://www.mfpl.ac.at/index.php	Science Pool der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien
Montan Universität Leoben	http://www.mu-leoben.at/	Forschungsrichtungen u.a. Kunststofftechnik, Werkstoffwissenschaft
NeuroCenter Styria	http://www.uni-graz.at/newswww_detail.htm?reference=49619	Interuniversitäres Hirnforschungszentrum
Österreichische Akademie der Wissenschaften - ÖAW	http://www.oeaw.ac.at/deutsch/forschung/einrichtungen/fachbereiche.html	Fachbereiche Biologie, Materialwissenschaften und Medizin der ÖAW
Polymer Competence Center Leoben	http://www.pccl.at/seite.php?name=st-artseite	u.a. Polymertechnik, Kunststoff, Nanocomposites
Research Institute of Molecular Pathology - IMP	http://www.imp.ac.at/	Biomedizinische Grundlagenforschung innerhalb von Boehringer Ingelheim

<i>Forschungscluster</i>	<i>Home</i>	<i>Schwerpunkte</i>
Schwerpunkt Biowissenschaften und Gesundheit der Universität Salzburg	http://www.uni-salzburg.at/portal/page?_pageid=985,309620&_dad=portal&_schema=PORTAL	Arbeitsgruppen aus den Gebieten Allergieforschung, Bioinformatik, Genomik, Strukturbioogie
Schwerpunkt Neurowissenschaften Innsbruck	http://www2.i-med.ac.at/sni/	Neurowissenschaftliche Institutionen und Arbeitsgruppen der Medizinischen Universität Innsbruck
Sonderforschungsbereich Mechanisms of Establishment and Maintenance of Immunological Tolerance	http://www.meduniwien.ac.at/sfb23/	Etablierung und Erhalt immunologischer Toleranz; FWF Wissenschaftsfond –finanzierte Kooperation u.a.medizinische Universität Wien, IMBA, IMP
Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Johannes Kepler Universität Linz	http://www.tn.jku.at/	Institute u.a. für Polymerwissenschaften, Bioinformatik, Polymerchemie; Zentrum für Oberflächen- und Nanoanalytik (ZONA)
Tiroler Krebsforschungsinstitut	http://www.tkfi.at/de/	Eigendefinition: Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung
TU-BioMed - Gesellschaft für Biomedical Engineering an der TE-Wien	http://info.tuwien.ac.at/tubiomed/	Koordinationsverein aller Arbeitsgruppen der TU-Wien, die biomedizinische Fragen beschäftigen
TU-Kooperationszentrum Material Sciences	http://www.tuwien.ac.at/forschung/kooperationenpartner/	Kooperative , fachübergreifende Forschungsvorhaben der Technischen Universität Wien
VetOMICS	http://www.vu-wien.ac.at/de/universitaet/forschungseinrichtungen/vetomics/	Technologieplarrform der Veterinärmedizinischen Universität Wien – Teilbereiche: Genomis/ Transcriptomics, Proteomics/ Metabolomics, VetBiobank, Cell Imaging
W INN West Austrian Initiative for Nano Networking	http://www.winn.at/	Netzwerk Life Sciences, Material Sciences
Zentrum für Bewegungswissenschaften und Sportmedizinische Forschung (Human Performance Research ^{Graz})	http://www.lopatka.at/cms/lopatka/blog_einzel.html?dokument=CMS1186496701683 http://www-classic.uni-graz.at/hprwww	Arbeitsbereiche sind Bewegungs -/ Leistungsfähigkeit aus medizinischer und biophysikalischer Sicht, Rehabilitation
Zentrum für Biomedizinische Nanotechnologie - ZBN	http://www.uar.at/28_DEU_HTML.php?g_currMenuName=17	Forschung BioNanotechnologie der Upper Austrian Research GmbH
Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Wien	http://online.univie.ac.at/inst?kapitel=74	Besteht aus folgenden Departments der Universität Wien: Biochemie, Biomolekulare Strukturchemie, Büro des Zentrums für Molekulare Biologie, Chromosomenbiologie, Genetik, Mikrobiologie und Immunbiologie, Molekulare Zellbiologie, Pflanzenmolekularbiologie
Zentrum für Molekulare Biowissenschaften der Universität Graz	http://www.uni-graz.at/newswww_detail.htm?reference=56072	Interdisziplinäre Zusammenarbeit an gemeinsamem Standort

Österreichische Forschungsfelder mit klinischer Relevanz

<i>Forschungscluster</i>	<i>Home</i>	<i>Schwerpunkte</i>
Zentrum für Molekulare Medizin der Medizinischen Universität Graz	http://www.meduni-graz.at/organisation/institute.html	Mit Instituten für Molekularbiologie/ Biochemie, Pathophysiologie/ Immunologie/ Zellbiologie/ Histologie/ Embryologie
Zentrum für Nanobiotechnologie der BOKU Wien - ZNB	http://www.nano.boku.ac.at/7759.html	Schwerpunkte Nano- und Biotechnologie

5 Zwei ausgewählte klinische Anwendungen mit österreichischer Relevanz

5.1 Stammzellen: Harninkontinenz-Therapie

Als Stammzellen (SZ) werden noch nicht für ihre spätere Funktion ausdifferenzierte Gewebezellen bezeichnet, die die Fähigkeit besitzen, organspezifische Tochterzellen parallel zu solchen mit Stammzeleigenschaften zu produzieren. Der einzuschlagende Entwicklungsweg wird entscheidend von der biologischen Umgebung beeinflusst [111].

Nicht ausdifferenziert, beeinflussbar

SZ werden nach Differenzierungspotential und (ontogenetischem) Alter eingeteilt: aus pluripotenten embryonalen, den frühesten SZ, entwickeln sich die Keim-SZ und weiters die somatischen Stamm- und Progenitorzellen (auch Vorläuferzellen). Die Gruppe multipotenter postembryonaler SZ mit limitiertem Differenzierungspotential wird mit zunehmendem Alter in fetale, neonatale sowie adulte SZ unterteilt.

Einteilung nach Entwicklungspotential

Die Inzidenz der Harninkontinenz ist bei sowohl Frauen als auch Männern hoch. In der Behandlung mit körpereigenen oder auch Spender-Zellen wird großes therapeutisches Potential gesehen. Derzeit verwendete Therapien sind invasiv: Chirurgische Intervention z.B. mit Bändern oder Ballons, weiters die Injektion von Füllmaterialien unterschiedlichsten Ursprungs. Satellitenzellen können bis zu einem gewissen Ausmaß bei der Reparatur/ Unterstützung geschädigter Gewebestrukturen mitwirken. Hierauf basiert der Ansatz, aus Stammzellkultur generierte Myo- und Fibroblasten in das betreffende Gewebe einzubringen [112].

Einspritzung von Stammzellen in das Zielgewebe

Präklinische Studien zeigten, dass injizierte SZ die Muskelregeneration unterstützen, es folgten klinische Studien. Seit einigen Jahren werden Daten von klinischen Versuchen publiziert: die Applikation von SZ verbesserte den klinischen Status [113, 114, 115]. Nach deren Bestätigung und der Durchführung von Machbarkeitsstudien stellt dieses neue therapeutische Konzept aus Forschungssicht eine interessante Behandlungsmethode für unterschiedliche Varianten der Harninkontinenz dar.

SZ unterstützen Muskelregeneration in Präklinik

Bei diesen ersten klinischen Studien wurden autologe, aus Muskelbiopsien von PatientInnen stammende Myoblasten, also Muskel SZ, in den Harnröhren-Sphinkter (Schließmuskel) von PatientInnen injiziert. Die Zellen wurden u.a. in einer Kombination gemeinsam mit Fibroblasten und Kollagen eingesetzt.

Applikation von SZ Kombinationen

In der Klinik werden derzeit an einzelnen Zentren SZ zur Behandlung der Harninkontinenz angewendet.

5.1.1 Evaluierung der SZ Harninkontinenz-Therapie

International leiden 30 Prozent der Frauen und 15 Prozent der Männer über 60 Jahre an Harninkontinenz, die in die Erscheinungsformen Stress-/ synonym Belastungs- (49%), Drang- (22%) und Mischinkontinenz (29%) unterteilt wird [116]. Erstere ist durch einen ungenügenden Harnröhrenverschluss

Harninkontinenz weit verbreitet

Unterschiedliche Goldstandards bei Frauen und Männern	gekennzeichnet, es kommt zum Beispiel beim Husten zu ungewolltem Harnabgang. Es gibt bei der Stressinkontinenz geschlechtsspezifische Faktoren: bei Frauen einerseits Hypermobilität des Blasenhalbes, andererseits eine Schädigung des urethralen Rhabdosphinkters, also des omega-förmigen Muskels, der die Urethra ventral und an den Seitenflächen umgibt. Weibliche Risikofaktoren sind mechanische Traumata durch Geburt, Alter und/ oder Übergewicht. Ausgeprägte Inkontinenz, konservativ (z.B. durch Beckenbodentraining) nur ungenügend therapierbar wird chirurgisch behandelt, wobei die retro-pubische Kolposuspension nach Burch mit Erfolgsraten von bis zu 90% nach einem bzw. 70% nach fünf Jahren lange Zeit den Standard darstellte [117]. Alternativ finden Schlingen, Ballons und Infiltrationen mit sogenannten Bulking Agents, also Füllmaterialien mit unterschiedlichem Erfolg klinische Anwendung [118, 119, 120].
Goldstandard künstlicher Sphinkter	Bei Männern tritt Belastungsinkontinenz fast ausschließlich nach Prostataoperationen als Folge einer Rhabdosphinkter-Schädigung auf, die meistens eine chirurgische Intervention bedingt. Diese wird bei unbefriedigendem Erfolg der konservativen Therapie nach 6-12 Monaten empfohlen. Goldstandard bei schweren Fällen ist die Implantation eines künstlichen Sphinkters mit 87% Erfolgsrate, allerdings relativiert durch hohe Komplikationsraten. Wiederholbare Infiltrationstherapien mit Füllstoffen zeigen bei Männern weniger Komplikationen, jedoch bei nur kurzfristigen Erfolgen. Alternative Verfahren beruhen auf der Implantation von Schlingen aus körpereigenem und fremdem Material.

5.1.2 Beschreibung der Methode Urocell®

Therapie von Rhabdosphinkter-Insuffizienz	Dieser auf Stammzelltechnologie beruhende Transfer von Myoblasten-/Fibroblastenkulturen, aus körpereigenen Muskelbiopsien generiert, befindet sich bereits im klinischen Einsatz bei PatientInnen beiderlei Geschlechts. Zuerst werden Fibroblasten, zur Vermeidung unerwünschter Zellmigration mit dem Trägermaterial Kollagen vermischt, unter Ultraschallkontrolle in die Harnröhren-Submukosa injiziert. Es sollen Athropien der Urethralschleimhaut ausgeglichen und eine Zunahme der Urethradicke erzielt werden, der sogenannte Bulking Effekt. Anschließend werden Myoblasten-Suspensionen ebenfalls unter Ultraschallkontrolle in den Rhabdosphinkter eingebracht. Ziel sind die Muskelrekonstruktion und der Ausgleich von Funktionsdefekten. Einwachsen und Integration der Zellen in das Zielgewebe wird postoperativ mehrere Wochen lang durch Sphinktertraining und Elektrostimulation unterstützt.
Indikation, therapeutisches Ziel, Anwendungshäufigkeit, Kosten	Die beschriebene Intervention wird bei ausgeprägter Belastungs-(=Streß) Inkontinenz mit dem Ziel der Wiedererreichung der Kontinenz nach Ausschöpfen konservativer Behandlungsansätze eingesetzt. Es liegen zur Methode Urocell® keine österreichweiten Daten bezüglich Operationsfrequenzen und resultierender Kosten für das öffentliche Gesundheitssystem vor. Ein Stammzellen-Transplantationszentrum beziffert die voraussichtlichen Kosten mit ca. € 8.100 pro PatientInnen-Anwendung.
Fragestellung	Die dem systematischen Review zu Grunde liegende Frage wurde wie folgt formuliert: Ist Urocell® bei PatientInnen mit ausgeprägter Stressinkontinenz nach dem unbefriedigenden Ausschöpfen konservativer Therapieopti-

onen eine wirksame, sichere Alternative zum geschlechtsspezifischen chirurgischen Goldstandard?

Population	Belastungsinkontinenz -PatientInnen mit ungenügendem Erfolg konservativer Therapieansätze
Interventionen	Minimal invasive Stammzelltherapie (Urocell®)
Kontrollinterventionen	Geschlechtsspezifische chirurgische Standardtherapie bei Belastungsinkontinenz nach konservativer Therapie
Zielvariablen	Subjektive/ objektive Kontinenz, Lebensqualität, inter-/ postoperative Komplikationen, Mortalität
Studiendesign	Prospektiven Studien, Hintergrundliteratur

Einschlusskriterien für relevante Quellen

Der Hersteller lieferte auf Anfrage bezüglich Urocell® eine Fachinformation. Die erhobene Literatur wurde durch Handsuche ergänzt. Das Recherche-Update März 2008 erbrachte einen weiteren Treffer [112], der jedoch weitgehend auf den PatientInnen-Pool früherer Publikationen [113, 121] aufbaut. Neue Diskussionsbeiträge der AutorInnen aus 2008 sind in der Urocell® Ergebnis-Besprechung berücksichtigt.

angeforderte Herstellerinformationen

Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA) [122] zu finden.

Qualität der ausgewerteten Studien

Tabelle 5.1-1 Darstellung der Studienergebnisse zu Urocell® (Frauen und Männer)

Autor, Jahr, Referenznummer	Strasser et al. 2007 [114]	Mitterberger et al. 2007 [113]	Mitterberger et al. 2008 [121]
Land	Österreich		
Sponsor	Wissenschaftlicher Fonds	NV	NV
Studiendesign	RCT	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	
Patientenanzahl	63 (42 Intervention und 21 submuköse Kollagen-Injektion als Kontrollintervention)	123	63
Alter	36-84 Jahre	Ø 62,8 Jahre	52-82 Jahre
Einschlusskriterium	Rhabdosphinkter-Insuffizienz oder Stressinkontinenz mit nur geringer Hypermobilität der Urethra und der Harnblase	Rhabdosphinkter-Insuffizienz oder Stressinkontinenz mit nur geringer Hypermobilität der Urethra und der Harnblase	Postprostatektomie-Inkontinenz
Geschlecht	Frauen	Frauen	Männer
Beobachtungsdauer	1 Jahr	1 Jahr	1 Jahr
Outcome Kontinenz nach 1 Jahr Inkontinenzscore (genaue Bezeichnung nicht genannt; basierend auf 24h Tagebuch, 24h Vorlagentest, Patientenfragebogen)	Intervention (n=42) vs. Kontrollintervention (n=21): 91% vs. 10% komplett kontinent 7% vs. 5% deutlich gebessert 2% vs. 29% nur gering verbessert 0% vs. 57% erfolglos Medianer Score nach 1 Jahr: 0 (0-0) für Intervention und 6 (3,5-6) für Kontrollintervention	79% komplett kontinent 13% deutlich gebessert 8% leicht gebessert Veränderung medianer Score von 6 (5-6) bei Baseline auf 0 (0-4) nach 1 Jahr	65% komplett kontinent 27% Verbesserung 8% erfolglos Veränderung medianer Score 6 (5-6) bei Baseline auf 1 (0-5) nach 1 Jahr
Lebensqualität nach 1 Jahr (Name der LQ-Skala nicht berichtet)	von median 50 bei Baseline auf median 108 für Intervention und auf median 64 für Kontrollintervention	von median 51 bei Baseline auf median 108	von median 52 (31-69) bei Baseline auf median 101 (59-110)
Dropout Rate	0	4 (3,25%)	0
Komplikationen peri- und postoperativ	Katheter nötig am 1.Tag postoperativ (7% Intervention. und 10% Kontrollintervention).	0	1,6% Harnwegsinfekt postoperativ 8% Harnverhalt postoperativ
Komplikationen im Follow Up	0	0	0
Spitalsaufenthaltsdauer	NV	NV	NV

NV = keine Information oder Daten vorhanden

Die Anwendung der GMP-zertifizierten Methode der therapeutischen Myo-/Fibroblastentransplantation ist kontrolliert und standardisiert. Zur Zeit gibt es nur klinische Daten aus einem Therapiezentrum bezüglich 165 Frauen und 63 Männern. Der Hersteller nennt im Informationsmaterial die Zahl von 400 PatientInnen.

Bei einer randomisierten kontrollierten Studie [114] wurde Kollagen als Bulking Agent in der Vergleichsgruppe eingesetzt, mit Heilungsraten von 91% (Urocell®) gegenüber 10% (Kollageninjektion) nach 12 Monaten. Zweck war vermutlich, das bei Urocell® ebenfalls applizierte Kollagen als effektgebendes Agens zu relativieren. Die Heilungsrate der Männerstudie betrug 65% nach 1 Jahr.

Inkontinenz ist nicht lebensbedrohlich, hat aber immense Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen und kann auch beträchtliche Kosten für die Gesundheitssysteme verursachen. Existierende Systeme zur reproduzierbaren Beurteilung der Qualität/des Ausmaßes der Harninkontinenz wurden 2006 in einer Bewertungsstudie nach HTA Kriterien evaluiert [123]. Ein den speziellen Erfordernissen der hier diskutierten Stammzellmethode gerecht werdendes bzw. für die Verwendung von Bulking Agent -Ansätzen allgemein optimiertes Harninkontinenz-Bewertungsschema wäre für die objektive Beurteilung der Erfolgsqualität der neuen Therapien wichtig.

Bei allen erfolgreich therapierten PatientInnen kam es im Beobachtungszeitraum zu einer Zunahme der Dicke und Kontraktilität des Rhabdosphinkters. In einer Ergebnisdiskussion [124] wird darauf hingewiesen, dass der Effektanteil der Komponenten Myoblasten, Fibroblasten und Kollagen noch unklar ist. Da Langzeitresultate bislang nicht veröffentlicht wurden, ist die Dauer der Urocell® Wirkung nicht dokumentiert [125].

Lokal applizierbare Bulking Agents zeigen relativ häufig akute lokale Komplikationen, wie vorübergehende Hämaturie, Harnverhalt, de novo Dranginkontinenz. In den Studien der Arbeitsgruppen von Strasser und Mitterberger wird hingegen lediglich über postoperativen Harnverhalt bei 7% der PatientInnen berichtet. Zudem wurden bisher keinerlei Komplikationen während der Follow Up-Perioden beschrieben.

Arbeiten weisen darauf hin, dass der Fibroblasten -Bulking Effekt je nach verwendeter Zellsuspensionsmenge und Applikationsstelle auch zur Obstruktion führen kann [126], was für alleinigen Myoblastentransfer offenbar nicht dokumentiert ist.

Beobachtungszeiträume über mehrere Jahre sind für TE Therapieansätze wie Urocell® unverzichtbar und z.B. wegen der potentiellen Gefahr von Tumorgenese in den transferierten Zellen einzufordern. Für den bereits behandelten PatientInnen-Pool müßten Daten über 3-5 Jahre vorhanden sein.

Auf Grund noch ausstehender derartiger Publikationen insbesondere zur Langzeitsicherheit kann die beschriebene Methode der gezielten autologen Transplantation von Myoblasten und Fibroblasten trotz Erfolg versprechender 1-Jahres Daten derzeit noch nicht für einen Routineeinsatz empfohlen werden. Urocell® sollte idealerweise in spezialisierten Zentren im Rahmen von kontrollierten Studien Anwendung finden.

Ein in der Jänner 2008 -Ausgabe des Journal of Urology erschienener Artikel [112] beruht auf Daten aus dem bereits involvierten PatientInnen-Pool, die Stammzell-Therapien fanden in den Jahren 2004 und 2005 statt [113, 114]. Schwerpunkt liegt auf der Interpretation der 1 Jahr Follow Up Ergebnisse

Wirksamkeit von Urocell®

randomisierte kontrollierte Studie

Lebensqualität, Kosten der Inkontinenz

Methoden zur Messung der Schwere der Inkontinenz

Langzeitresultate fehlen

Risiko der Urocell® SZ-Transplantation

Fibroblasten-Risiko?

Langzeitergebnisse für Nutzen/ Risiken-Abschätzung

evidenzbasierende Methoden-Empfehlung

Update Studienauswertung 2008

potentielle Interessenskonflikte	<p>von 63 männlichen Patienten (davon 55 von anderen Spitälern zugewiesen) mit Urocell® -Anwendung nach Prostatektomie. Betont werden die statistisch relevanten Erfolge bezüglich Verbesserung der Kontinenz (Reduktion von Resturin/ max. Detrusordruck), der Lebensqualität, weiters das Fehlen von inter- und postoperativen Komplikationen und Nebenwirkungen. Eingeräumt wird allerdings die Perforation der Blase eines Patienten während der Zell-Applikation 2006, auf eine vorangehende Strahlentherapie als Risikoquelle wird verwiesen. Die Wichtigkeit der richtigen Auswahl für die Behandlungsmethode geeigneter Patienten für den Therapieerfolg werden ebenso wie das Fehlen einer Kontrollgruppe/ Aussagen zur Inter-/ Intraobserver -Variabilität (alle Injektionen durch selben Chirurg) thematisiert. Finanzielle Interessen/ Beziehungen der AutorInnen an/ zu Innovacell und igo® sind offengelegt, was für die Bewertung der Studienqualität von Belang ist.</p>
Evaluierung in Zulassungsverfahren	<p>Es wird mit der im Dezember 2008 in Kraft tretenden Advanced Therapy Regulation der Europäischen Union mit Geltungsbereich für auf Zellen basierende Therapien, TE und Gentherapie zukünftig verpflichtend sein, derartige Therapieformen in einem zentralen europäischen Zulassungsverfahren zu evaluieren. Es sind rückwirkend auch alle derartigen bereits im Einsatz befindlichen Verfahren betroffen. Eine Leitlinie der zentralen Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) bezüglich des erforderlichen Entwicklungsprogramms von auf humanen Zellen basierenden Medizinprodukten ist seit März 2008 als Entwurf verfügbar.</p>

5.1.3 Anbieter/ Forschungsgruppen

TE Cluster	<p>International federführend im Bereich Forschung aber auch klinischer Einsatz von Stammzellen zur Inkontinenztherapie ist die Arbeitsgruppe um Michael Mitterberger und Hannes Strasser von der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Innsbruck, was durch eine Reihe von relevanteren Publikationen zum Thema belegt ist [112, 113].</p>
Firma Innovacell	<p>Kooperationspartner ist die ebenfalls in Innsbruck im dortigen Life Science Center ansässige Firma Innovacell (http://www.innovacell.at/index.php). Innovacell – biotechnologie konzentriert sich auf die Erforschung und Produktion von humanen Muskelstammzellen und deren Regenerationspotential. Die SZ werden dem Muskel- und Bindegewebe der PatientInnen entnommen, Ziel ist ausschließlich die Regeneration von Muskelgewebe. Die Bearbeitung der Zellen erfolgt in einem nach dem Arzneimittelgesetz behördlich genehmigten Betrieb, in dem die Vorgaben der österreichischen Arzneimittelbetriebsordnung (http://ris.bka.gv.at/bundesrecht/) sowie der Leitlinien der europäischen Good Manufacturing Practice (GMP, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm) eingehalten werden.</p>
Produkt Urocell®	
Institut igo®	<p>Weiters ist das Institut für Gewebe- und Organrekonstruktion Ges.m.b.H., kurz igo® (http://www.igor.at/institut.htm), ein privates biopharmazeutisches Unternehmen mit Betriebsbewilligung vom Bundesministerium für Gesundheit zur Produktion von autologen Zellkulturen für therapeutische Zwecke tätig.</p>

5.2 Autologe Chondrozyten Implantation

5.2.1 Einführung in die Technik der ACI

Die klassische Form der autologen Chondrozyten Transplantation ist die ACT, wie sie von Brittberg et al [127] als die erste Generation einer Zelltransplantationstechnik für Knorpelreparatur beschrieben wurde: Implantation einer Suspension kultivierter von PatientInnen stammender Knorpelzellen unter einer versiegelnden periostealen Lappen-Bedeckung. Charakteristisch ist die Kombination zweier chondrogener Faktoren: implantierte Zellsuspension und Kambiumzellen des Periosteum. Die chirurgischen Schritte beinhalten Arthrotomie, Präparation des Defekts, periosteale Entnahme, Vernähung des Periosteum über dem Knorpeldefekt, Test auf Dichtigkeit, Applikation des versiegelnden Fibrinklebers, Knorpelzell-Implantation, Wundverschluss und Rehabilitation [128]. Dieses Prozedere hat bestimmte Nachteile, inklusive möglicher Austritt von Chondrozyten aus dem Defekt und die Dedifferenzierung des gewünschten Zelltypus wegen der zweidimensionalen Züchtung der Patientenzellen in vitro vor der Implantation. Dazu kommen die ungleichmäßige Verteilung der Zellen und das Risiko periostealer Komplikationen. Frühe Probleme inkludieren Loslösung des periostealen Transplantats, Delamination sowie späte periosteale Hypertrophie.

Methodische Grundlagen der Chondrozyten Transplantation:

- ❖ Arthroskopische Entnahme einer Knorpel-Biopsie aus einer nicht-tragenden Gelenkregion während eines ersten chirurgischen Eingriffs
- ❖ Isolierung und Kultivierung der Chondrozyten in vitro, in der Zellkultur im Labor
- ❖ Replantation der vermehrten Zellen in den Knorpeldefekt bei einem zweiten Eingriff
- ❖ Nachbehandlung und Kontrolle

Der für die klassische ACI benötigte periosteale Lappen und die damit verbundenen Komplikationen führten zur Entwicklung von Biomaterialien als Träger der Knorpelzellen, was die Erhaltung Chondrozyten-spezifischer Eigenschaften unterstützt: Matrix-assoziierte ACT (MACT).

Die zweite ACI Generation verwendet eine Membran aus Collagen-Doppelschicht anstatt des periostealen Lappens. Diese für die jeweilige Anwendung optimiert hergestellten Biomaterialien werden über den präparierten Knochendefekt genäht. Die Knorpelzellen werden suspendiert in einem Transfermedium darunter injiziert. Die Verwendung einer Kollagen-Membran vereinfacht die chirurgische Prozedur und verringert die Zahl der Einschnitte, damit gelingt die Reduktion der Gesamt-Morbidität. Außerdem kann die Komplikationsrate periostealer Hypertrophien gesenkt werden [129].

Weitere technische Fortschritte führten zur dritten Generation der ACI, die mit Knorpelzellen besiedelte Biomaterialien als Transfer-Vektoren und Strukturhilfe (Scaffolds) für das Zellwachstum einsetzt. Dieser zusammengesetzte TE Ansatz kombiniert im Reagenzglas gezüchtete Chondrozyten mit biokompatiblen dreidimensionalen Gerüststrukturen zum Zweck der

Knorpelimplantation der ersten Generation - Zellinjektion

Methodische Grundlagen, ACI Arbeitsschritte

ACI matrixassoziiert - MACT

2. Generation der ACI: Zellen + Kollagenmembran

3. Generation: weitere Modifikationen

<p>mit Zellen besiedelte Biomaterialien</p>	<p>Generierung neuen funktionellen Knorpelgewebes. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Scaffolds wie angestrebt die transferierten Knorpelzellen im Defektgebiet enthalten und den Erhalt des differenzierten Zelltyps unterstützen [130]. Nach der Wundausschneidung des Defekts werden die Biomaterialien mit den darin eingesäten Zellen zugeschnitten, um exakt zur Defektgröße zu passen, ohne periosteale Abdeckung oder fixierende Nähte. Bei vielen Technik-Variationen wird nur Fibrinkleber zur Fixierung des Implantats verwendet. Da eine periosteale Entnahme oder Vernähung der Deckung über der Zielstelle nicht notwendig sind, kann eine Mini-Arthrotomie Variation angewendet werden.</p>
<p>Ursachen für Knorpelschäden</p>	<p>Defekte des artikulären Knorpels am Knie sind unterschiedlich verursacht, sowohl bedingt durch Verletzungen als auch degenerative Erkrankungen wie zum Beispiel Arthritis.</p>
	<p>❖ Die zur näheren Analyse ausgewählte TE Methode beschreibt die Autologe Chondrozyten-Transplantation/-implantation (ACT/ A-CI), publiziert und vermarktet oft auch unter beiden Begriffen.</p>
<p>Gefahr der Osteoarthritis primär Schmerzlinderung, sekundär Stop der Degeneration konservative Therapieoptionen</p>	<p>Die Behandlung fokaler artikulärer Knorpeldefekte bleibt ein komplexes Problem für orthopädische ChirurgInnen und PatientInnen. Die Verletzungen zeigen eine niedrige Kapazität zur Heilung und können sich mit der Zeit zur Osteoarthritis entwickeln. Schmerzerleichterung ist die primäre Indikation für chirurgische Behandlung, sekundär soll die Knorpeldegeneration verzögert werden. Therapieoptionen beinhalten die Mikrofracture, Knorpelneubildung wird durch winzige Knochenfrakturen benachbart der ursprünglichen Verletzung angeregt, osteochondrale autologe oder allogene Transplantation von Knochen und Knorpel, und eben die ACI.</p>
<p>Aufnahme der ACI in den Leistungskatalog neue Erkenntnisse bis 2014</p>	<p>Die Aufnahme der ACI in die Leistungskataloge der Krankenkassen (in Österreich erfolgt) ist international, z.B. in Deutschland, mit zusätzlichen definierten Qualitätskriterien bezüglich Leistungserbringung und Dokumentation verbunden und der endgültigen Evaluierung wird zeitlicher Rahmen gewährt: Die abschließende Methodenbewertung der ACI am Knie wird bis zum 30. Juni 2014 ausgesetzt, um weitere Erkenntnisse zur Methode ACI abzuwarten.</p>
<p>Beispiel Deutschland: Nachweis von Qualität & Dokumentation</p>	<p>Zur autologen Chondrozytentransplantation mittels Periost/ Kollagen am Knie gibt es einen Beschluss nach §91 Abs.7SGBV [1]. Er besagt, dass dieses Verfahren unter bestimmten qualitätsgesicherten Anforderungen zu Erbringen ist (nach Verfahren § 21 Abs. 4 Verfahrensordnung der G-BA). Das Verfahren der matrixassoziierten ACI wird zur Zeit ebenfalls im Gemeinsamen Bundesausschuss beraten [131].</p>

Die Qualitätsanforderungen gliedern sich einerseits in verbindliche Anforderungen an die Qualität/ Dokumentation und andererseits an optionale Verlaufskontrollen und deren Dokumentation. Primäres Ziel ist eine qualitätsgesicherte Behandlung der PatientInnen, zu der die Anforderungen beitragen sollen [131]:

- ☼ Sicherstellung, dass nur qualifizierte, kniechirurgisch und ACI-erfahrene ÄrztInnen die Methode ACI am Knie anwenden
- ☼ die Qualität beeinflussende relevante Aspekte der ACI-Behandlung am Kniegelenk in den PatientInnenakten Niederschlag finden
- ☼ weiters soll interessierten Krankenhäusern/-Kassen die Möglichkeit gegeben werden, weitere ACI Erkenntnisse zur ACI (nach Abschluss der stationären Behandlung) zu gewinnen, Stichwort freiwillige Verlaufskontrollen.

In Österreich ist die ACT indiziert im Leistungskatalog der Krankenanstalten bei Gelenksknorpelschäden nach Verletzungen und bei juveniler Osteochondritis dissecans, wird also bezahlt [132]. Zusätzliche Vorschriften bezüglich Qualität und Dokumentation analog der Situation in Deutschland waren bei Erstellung der vorliegenden Studie nicht bekannt. Ein Positionspapier mit österreichischer Beteiligung nimmt zur Problematik Qualität und Indikation des ACI Einsatzes Stellung (s.u. Kapitel ExpertInnenpositionspapier).

5.2.2 Internationale Assessments der ACI

In den letzten Jahren wurden Wirksamkeit und Kosten der ACI in internationalen Assessments erhoben. Eine aktuelle österreichische Arbeit wird im folgenden neben rezenten internationalen Arbeiten analysiert. Ein direkter Vergleich der Assessments ist trotz Einschluss derselben 4 Kernstudien durch die variierenden Auswertungsmethoden schwierig. Für zukünftige Optimierungen von ACI Assessments muss ein Konsens zwischen publizierenden ACI KlinikerInnen und HTA SpezialistInnen gefunden werden (s.u. Kapitel Metaanalyse).

Direkten Einfluss auf die eher positive/ negative/ abwartende Conclusio über den ACI Einsatz scheint der entweder primär klinische oder aber HTA – Hintergrund der AutorInnen der ausgewerteten Übersichtsarbeiten zu sein.

5.2.2.1 Österreichische Review - Klinischer Effekt und Kosten-Nutzen-analyse der ACI

Aufgabe der aktuellen Studie aus dem Jahr 2008 war die Darstellung der ACI im direkten Vergleich zu ihren Alternativen in Hinblick auf Langzeitwirkung und Kosten-Nutzen-Verhältnis. Daten zu den Eckpunkten klinische Wirksamkeit, Langzeiteffekt sowie Kosten-Nutzen wurden systematisch betrachtet. Aufgrund der hohen Heterogenität der ausgewählten Arbeiten wurden diese deskriptiv ausgewertet [133]:

In 6 RCTs wurden die klinischen Effekte von ACI vergleichend zu Mosaikplastik/ Microfracture analysiert. Davon bezeichneten 4 Arbeiten die genannten Techniken als weitgehend gleichwertig, hiervon wurden in 1 Studie

ACI Anforderungen

ACI im Vergleich mit Alternativen

ACI in Österreich bezahlt

Positionspapier mit österreichischer Beteiligung zur ACI

Untersuchungen über Wirksamkeit/ Kosten der ACI

optimierte ACI Assessments

fachlicher Hintergrund: Klinik oder HTA

klinische Wirksamkeit, Kosten/ Nutzen der ACI

6 RCTs vergleichen ACI mit Mosaikplastik/ Microfracture

erste Daten aus 5 Jahres-Ergebnissen berichtet. 2 Studien befanden die ACI für besser. Langzeitergebnisse sind für alle Therapien für mindestens 9 Jahre bekannt.

**Kurz-/
Langzeitergebnisse
positiv signifikant für
Kosten/ Nutzen**

Laut Studie zeigten Langzeitergebnisse hohe Effektivität bei hoher Qualität des regenerierten Gewebes. Kostenanalyse: ACI ist initial am teuersten, kann das aber nach Darstellung der AutorInnen durch die Beständigkeit der Ergebnisse im Langzeiteffekt ausgleichen: die ACI ist eine teure, aufwendige Technik, im direkten Vergleich zu Alternativmethoden zeigt sie sich zumindest ebenbürtig in der Kurzzeitbeobachtung und von Vorteil in der Langzeitbeständigkeit der publizierten Ergebnisse. Die AutorInnen erklären die ACI aus den angeführten Gründen zur Methode der Wahl [133].

Tabelle 5.2-1: Darstellung der eingeschlossenen Studien des Österreichischen Reviews; NV=nicht verfügbar

AutorIn, Jahr, Referenz	Bartlett W et al [134]	Basad E et al [135]	Bentley G [136]	Dozin B [137]	Horas U et al [138]	Knutsen G et al [139]
Land	United Kingdom	BRD	United Kingdom	Italien	BRD	Norwegen
Studiendesign	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Intervention	MACI (Kniegelenk)	MACI	ACI	ACI	ACI oder autologer osteochondraler Zylinder (AOZ)	ACI
Kontrollintervention	ACI-C (Kniegelenk)	Microfracture (MF)	Mosaicplasty (MP)	Mosaicplasty (MP)	keine	Microfracture (MF)
PatientInnenzahl (n)	91 (44 ACI-C, 47 MACI)	46	100 (58 ACI, 42 MP)	47 (ACI + MP)	NV	80 (40 ACI, 40 MF)
Outcome post OP	1 Jahr	1 Jahr (19 PatientInnen; 10 MACI, 9 MF)	~19 Monate (12-26)	nv; 23 PatientInnen evaluiert	6/ 12/ 24 Monate	12/ 24 Monate
PatientInnen-Zustandsverbesserung	Mean Modified Cincinnati Knee Score +17.6 (ACI-C), +19.6 (MACI); Arthroskopie ICRS Score good to excellent 79.2% (ACI-C), 66.6 MACI	Meyers Score +6.5 (MACI), +1.9 (MF); Lysholm Gillquist Score +48 (MACI), +15 (MF); Tegner Lysholm +1.6 (MACI), +/- 0 (MF)	Modified Cincinnati und Stanmore Scores und objektivem klinischem Assessment 88% excellent/ good (ACI), 69% (MP)	International Knee Documentation Committee Scale/ Lysholm Score, total Recovery 88% (MP), 68% ACI	Lysholm Score; ACI Erfolg zeitverzögert verglichen mit AOZ	ICRS/ Lysholm/ Short Form-36 (SF-36)/ Tegner Scores
Funktionsverbesserung	ja	ja laut ICRS	ja	ja	ja	SF 36: MF signifikant besser
Schmerzreduktion	NV	ja laut ICRS	NV	NV	NV	NV
Komplikationen	9 % Reoperation (ACI-C; MACI); Graft-Hypertrophie 9% (ACI-C), 6% (MACI)	NV	5 Patella-MP fehlgeschlagen	7 PatientInnen lost to Follow Up	NV	2 ACI Versager, 1 MP Versager
Bemerkung		Interimsanalyse				verblindete Evaluierung

5.2.2.2 Review der Cochrane Collaboration – ACI für Knorpeldefekte des Knies

Selektionskriterien des systematischen Reviews

Einschlusskriterien des systematischen Reviews (2006) waren randomisierte und quasi-randomisierte Studien, die ACI mit einer anderen Behandlungsmethode, inklusive keine Behandlung und Placebo, vergleichen [140]. Zwei AutorInnen selektierten die potentiellen Arbeiten unabhängig auf Einschluss. Die Studienqualität wurde nach Korrektheit der Randomisierung, dem Ausreichen des Allocation Concealment Process, also der Verborgenen Zuweisung, dem Potential für Selektions-Bias und dem Level des Masking beurteilt. Daten wurden wegen klinischer und methodologischer Heterogenitäten in den Studien nicht gepoolt.

Ergebnisse

Die AutorInnen inkludierten 4 RCTs mit insgesamt 266 TeilnehmerInnen. Eine Studie von ACI versus Mosaicplasty berichtet von statistisch signifikanten ACI Ergebnissen, erfasst aber nur in einer post-hoc Subgruppen-Analyse von PatientInnen. Weiters hatten 88% exzellente oder gute ACI ergebnisse gegen 69% mit Mosaicplasty. Eine zweite Arbeit ACI versus Mosaicplasty ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im klinischen Outcome nach zwei Jahren.

ACI versus Mosaicplasty: keine Signifikanz

ACI versus Microfracture: keine Signifikanz

Es konnte keine statistische Signifikanz im Vergleich ACI gegen Mikrofracture im 2 Jahres-Outcome festgestellt werden. Eine Studie über MACI versus Microfracture enthielt nicht genug Langzeitresultate um definitive Schlüsse ziehen zu können.

Schluss der AutorInnen: mehr gute RCTs nötig

Die Verwendung der ACI und anderer Techniken wird immer verbreiteter. Zur Zeit gibt es jedoch keine Evidenz für signifikante Unterschiede zwischen ACI und anderen Interventionen. Schlussfolgerung ist, dass weitere randomisierte kontrollierte Studien guter Qualität mit funktionellen Langzeitergebnissen benötigt werden.

Tabelle 5.2-2: Darstellung der eingeschlossenen Studien des Cochrane Review; NV=nicht verfügbar

AutorIn, Jahr, Referenz	Basad E et al [135]	Bentley G et al[136]	Horas U et al [138]	Knutsen G et al [139]
Land	BRD	United Kingdom	BRD	Norwegen
Studiendesign	RCT	RCT	RCT	RCT
Intervention	MACI	ACI	ACI oder autologer osteochondraler Zylinder (AOZ)	ACI
Kontrollintervention	Microfracture (MF)	Mosaicplasty (MP)	keine	Microfracture (MF)
PatientInnenzahl (n)	46	100 (58 ACI, 42 MP)	NV	80 (40 ACI, 40 MF)
Outcome post OP	1 Jahr (19 PatientInnen; 10 MACI, 9 MF)	~19 Monate (12-26)	6/ 12/ 24 Monate	12/ 24 Monate
PatientInnen-Zustandsverbesserung	Meyers Score +6.5 (MACI), +1.9 (MF); Lysholm Gillquist Score +48 (MACI), +15 (MF); Tegner Lysholm +1.6 (MACI), +/- 0 (MF)	Modified Cincinatti und Stanmore Scores und objektivem klinischem Assessment 88% excellent/ good (ACI), 69% (MP)	Lysholm Score; ACI Erfolg zeitverzögert verglichen mit AOZ	ICRS/ Lysholm/ Short Form-36 (SF-36)/ Tegner Scores
Funktionsverbesserung	ja laut ICRS	ja	ja	SF 36: MF signifikant besser
Schmerzreduktion	ja laut ICRS	NV	NV	NV
Komplikationen	NV	5 Patella-MP fehlgeschlagen	NV	2 ACI Versager, 1 MP Versager
Bemerkung	Interimsanalyse			verblindete Evaluierung

5.2.2.3 Britischer Review - Klinische- und Kosteneffektivität der Kniegelenks ACI

<p>Klinische- und Kosteneffektivität Aktualisierung einer NICE Empfehlung</p>	<p>Ein Health Technology Assessment (Dezember 2005) wurde mit dem Ziel der Unterstützung/ Aktualisierung einer Richtlinie des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) aus dem Jahr 2000 erstellt: Auswertung rezenter Evidenz bezüglich klinischer- und Kosteneffektivität der ACI [141].</p>
<p>Quellen: RCTs und Beobachtungsstudien</p>	<p>Die Evidenz wurde ermittelt aus randomisierten Studien, ergänzt durch Daten aus selektierten Beobachtungsstudien für Langzeitergebnisse.</p>
<p>Ergebnisse der Recherche</p>	<p>4 RCTs wurden in den Review eingeschlossen, weiters Beobachtungsergebnisse aus Fallstudien. Insgesamt inkludierten die RCTs 266 PatientInnen und die Beobachtungsreihen weitere 101. Zwei Studien verglichen die ACI mit der Mosaicplasty Technik, die dritte ACI versus Microfracture und die vierte MACI mit Microfracture. Follow Up war 1 Jahr in einer Studie, bis zu 3 Jahre in den verbleibenden 3 Publikationen.</p>
<p>4 RCTs, Follow Up 1 bis 3 Jahre</p>	<p>Die erste Versuchsreihe ACI versus Mosaikplasty ergab bessere ACI ergebnisse nach 12 Monaten: 88% exzellente/ gute ACI Resultate gegen 69% Mosaicplasty. Etwa die Hälfte der ACI Biopsien zeigte hyalinen Knorpel. Die zweite Studie ACI gegen Mosaicplasty verzeichnete wenig Unterschied im klinischen Outcome nach 2 Jahren. Die Biopsien aus der ACI Gruppe zeigten jedoch eher Fibroblasten-Knorpel als hyalinen Knorpel. Die Studie ACI versus Microfracture ergab ebenfalls nur kleine Unterschiede im Outcome nach 2 Jahren. Der Ansatz MACI gegen Microfracture beinhaltete schließlich zu wenige Langzeitergebnisse zum Zeitpunkt der Publikation, zeigte aber die Machbarkeit des MACI Ansatzes. Weiters wird die Ansicht geäußert, dass der Ersatz geschädigten Knorpels zur vollen Dicken mindestens zwei Jahre benötigt.</p>
<p>nicht ausreichendes Datenmaterial</p>	
<p>Quality-Adjusted Life Year nicht kalkulierbar für ACI</p>	<p>Die Kosten pro Quality-Adjusted Life Year (QALY) konnten aus Datemangel nicht hochgerechnet werden. Einfache Kurzzeitmodelle legten den Schluss nahe, dass der Quality of Life Gain für ACI gegen Microfracture über 2 Jahre zwischen 70 und 100% größer sein muß, um kosteneffektiver zu sein.</p>
<p>Langzeitdaten für Kosteneffektivitäts-Vergleiche</p>	<p>Die AutorInnen des HTA Reports stellten fest, dass die Evidenz zum Zeitpunkt der Berichterstellung für eine Aussage bezüglich der Kosteneffektivität ACI versus Microfracture oder Mosaicplasty nicht ausreicht. Langzeitergebnisse sind notwendig. Einige auf Annahmen beruhende ökonomische Modelle bezüglich Langzeit Outcome lassen die Annahme zu, dass ACI kosteneffektiver wegen der vermehrten Bildung des dauerhafteren hyalinen Knorpels und der Verhinderung von Osteoarthritis sein könnte.</p>
<p>Forschung nötig: Knorpelbildung durch SZ, Rehabilitation, Berechnungsmodelle von Langzeiteffekten</p>	<p>Zur Untermauerung dieser ersten HTA Ergebnisse und Generierung deutlicherer Schlüsse bezüglich ACI Effektivität werden neben neuen Langzeitstudien, Grundlagenforschung über die Bildung hyalinen Knorpels durch SZ und Wegen der Rehabilitation, auch innovative Methoden über die frühere Abschätzung von Langzeiteffekten benötigt.</p>

Zwei ausgewählte klinische Anwendungen mit österreichischer Relevanz

Tabelle 5.2-3: Darstellung der eingeschlossenen Studien des Britischen Reviews; NV=nicht verfügbar

AutorIn, Jahr, Referenz	Peterson et al [142]	Peterson et al [143]	Basad E et al [135]	Bentley G et al[136]	Horas U et al [138]	Knutsen G et al [139]
Land	Schweden	Schweden	BRD	United Kingdom	BRD	Norwegen
Studiendesign	Fallstudien	Fallstudien	RCT	RCT	RCT	RCT
Intervention	ACI	ACI	MACI	ACI	ACI oder autologer osteochondraler Zylinder(AOZ)	ACI
Kontrollintervention	nv	nv	Microfracture (MF)	Mosaicplasty (MP)	keine	Microfracture (MF)
PatientInnenzahl (n)	58	61	46	100 (58 ACI, 42 MP)	NV	80 (40 ACI, 40 MF)
Outcome post OP	2-10 Jahre	5-11 Jahre	1 Jahr (19 PatientInnen; 10 MACI, 9 MF)	~19 Monate (12-26)	6/ 12/ 24 Monate	12/ 24 Monate
PatientInnen-Zustandsverbesserung	gut/ exzellent 91% nach 5.6 Jahren (Tegner-Wallgren, Lysholm, VAS Score)	gut/ exzellent 82% nach 2 Jahren, 84% nach 5-11 Jahren	Meyers Score +6.5 (MACI), +1.9 (MF); Lysholm Gillquist Score +48 (MACI), +15 (MF); Tegner Lysholm +1.6 (MACI), +/- 0 (MF)	Modified Cincinatti und Stanmore Scores und objektivem klinischem Assessment 88% excellent/ good (ACI), 69% (MP)	Lysholm Score; ACI Erfolg zeitverzögert verglichen mit AOZ	ICRS/ Lysholm/ Short Form-36 (SF-36)/ Tegner Scores
Funktionsverbesserung	ja	ja	ja laut ICRS	ja	ja	SF 36: MF signifikant besser
Schmerzreduktion	NV	NV	ja laut ICRS	NV	NV	NV
Komplikationen	2 frühe Behandlungsversagen	10 Behandlungsversagen	NV	5 Patella-MP fehlgeschlagen	NV	2 ACI Versager, 1 MP Versager
Bemerkung			Interimsanalyse			verblindete Evaluierung

5.2.2.4 FDA - Gemeldete negative Auswirkungen der ACI

Negative Ereignisse	In einer rezenten (2006) Zusammenstellung werden dokumentierte negative ACI Ergebnisse und Begleiterscheinungen, die der US Food and Drug Administration (FDA) gemeldet wurden, diskutiert [144]:
Beispiel Produkt Carticel, Vorfälle nach Implantation der FDA gemeldet	Carticel ist ein Produkt aus kultivierten autologen Chondrozyten, zugelassen von der FDA für die Reparatur symptomatischer Knorpeldefekte des femoralen Condyls, verursacht durch akute oder wiederholte Traumen bei PatientInnen, die bereits arthroskopisch oder anders chirurgisch versorgt wurden. Die folgende Analyse beschreibt die unerwünschten Effekte nach Carticel Implantation aus den Jahren 1996 bis 2003, wie der FDA angezeigt [144].
Methode: 16 Gruppen Nebenwirkungen, 5 Kategorien Reoperationen	Unerwünschte Wirkungen wurden in 16 Gruppen kategorisiert, 5 Kategorien zur Klassifizierung von Reoperationen verwendet. Die FDA verlangt von Herstellern die Meldung derartiger Ereignisse, die Meldung von KlinikerInnen und anderen ist jedoch freiwillig. Aus diesem Grund ist die Unterschätzung der Anzahl aufgetretener Ereignisse laut AutorInnen der zitierten Studie wahrscheinlich. Derartige Vorkommnisse können durch das Produkt (mit-) verursacht oder aber zufällig mit dem Produkt in Zusammenhang stehen.
Resultate: 497 Ereignisse bei 294 PatientInnen	Insgesamt wurde von 497 nicht erwünschte Ereignissen bei 294 PatientInnen, die das Produkt Carticel erhielten, berichtet: Der mittlere Intervall von Produktimplantation zur Diagnose negativer Effekte betrug 240 Tage (zwischen 1 und 2105 Tagen). Das mittlere PatientInnenalter betrug 38 Jahre, 63% waren Männer. Von den 270 bekannten anatomisch identifizierten Stellen betrafen 258 (96%) das femorale Chondyl. Mehr als 1 Fall wurde für 135 PatientInnen (46%) vermerkt.
Am häufigsten Implantatversagen, Delamination, Geweshypertrophie	Die am häufigsten gemeldeten Vorfälle waren Implantatversagen (73 PatientInnen; 25%), Delamination (65 PatientInnen; 22%) und Geweshypertrophie (52 PatientInnen; 22%). Zusätzlich wurden 18 Infektionen der chirurgischen Implantationsstelle, inklusive 11 Gelenks- und 7 Weichgewebe-Infektionen erfasst.
Negative Ereignisse bei 285 PatientInnen (3.8%) zwischen 1995 und 2002	Chirurgische Revision nach Carticel Implantation wurde in den Berichten für 273 PatientInnen erwähnt (93%). Die Gründe für die 389 Revisionen beinhalteten Graft-spezifische Probleme (187 Eingriffe; 48.1%), periartikuläre Weichgewebeprobleme (97 Eingriffe; 24.9%) und intraartikuläre Schwierigkeiten (63 Eingriffe; 16.2%). 8 PatientInnen hatten einen totalen Kniegelenksersatz. Nach Angaben des Erzeugers von Carticel (Lieferung von 7500 Produkteinheiten zwischen 1995 und 2002) hatten basierend auf Meldungen an die FDA 285 PatientInnen (3.8%) einen unerwünschten Effekt.

5.2.2.5 Metaanalyse

längeres Follow Up – mehr Daten	Auf Basis der zugänglichen Literatur können trotz steigender Verfügbarkeit von vielversprechenden Langzeitdaten bezüglich des Einsatzes der ACI, auch im direkten Vergleich mit alternativen Therapiemethoden, keine definitiven Schlüsse bezüglich der klinischen Effektivität der ACI gezogen werden, sie sollte nach wie vor als experimentelle Methode betrachtet werden.
Experimentelle Methode	

Das trifft allerdings auch auf die meisten anderen Interventionen für vergleichbare Knorpelschäden zu.

Die Kosten der ACI sind im Vergleich zu Therapien mit ähnlichem Outcome hoch. Es ist möglich, dass auf längere Zeit gesehen die ACI Kosten relativiert durch mit neuen Studien belegten Langzeitnutzen sich als insgesamt niedriger erweisen. Als erwiesen gilt eine Verbesserung der Gelenksfunktion, weiters die Reduktion von Schmerzen. Auf lange Sicht gesehen ist das Ziel die Vermeidung des endoprothetischen Kniegelenkersatzes, oder zumindest die Verzögerung der Notwendigkeit einer solchen.

**hohe ACI Kosten –
vielleicht relativiert
durch Langzeitvorteile**

Benötigt werden für die valide Beurteilung der Methode ACI vor allem mehr Langzeitdaten aus qualitativ hochwertigen Studien mit großen Populationen. Die Publikation von ausgewählten Ergebnissen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wobei der ursprüngliche Pool der StudienteilnehmerInnen oft nur sehr schwer zu rekonstruieren ist, erschwert die systematische Evaluierung. Für die Planung/ Durchführung zukünftiger Studienreihen/ Publikationen wird die Zusammenarbeit/ die Unterstützung durch HTA Institutionen empfohlen.

**Studien hoher Qualität
notwendig**

**Nachvollziehbarkeit
publizierter Daten**

Die Zahl publizierter ACI Ergebnisse steigt ständig, ein permanentes Update der Evaluierung von ACI bezüglich Kosten und Nutzen für die PatientInnen ist notwendig: siehe auch Tabelle 5.2-4 mit einigen noch nicht berücksichtigten ACI Studien, Stand Anfang 2008.

**neue Studien –
Evaluierungs Update
nötig**

Tabelle 5.2-4: Beispiele neuer ACI Publikationen 2008

AuthorInnen	Titel	Quelle
Maus U et al	Klinische Drei-Jahres-Ergebnisse der matrix-gekoppelten ACT zur Behandlung osteochondraler Defekte am Kniegelenk	Z Orthop Unfall 2008; 146: 31-37
Nehrer S et al	Results of Chondrocyte Implantation with a Fibrin-Hyaluronan Matrix: A Preliminary Study.	Clin Orthop Relat Res. 2008 Jun 5.
Gikas PD et al	Autologous chondrocyte implantation: where do we stand now?	J Orthop Sci. 2008May;13(3):283-92.
Safran MR et al	The use of scaffolds in the management of articular cartilage injury.	J Am Acad Orthop Surg. 2008 Jun;16(6):306-11.
Abbushi A et al	Regeneration of Intervertebral Disc Tissue by Resorbable Cell-Free Polyglycolic Acid-Based Implants in a Rabbit Model of Disc Degeneration.	Spine. 2008 May 23.
Brittberg M	Autologous chondrocyte implantation--technique and long-term follow-up.	Injury. 2008 Apr;39 Suppl 1:S40-9.
Vasiliadis HS	Chondromatosis of the Knee Joint 8 Months After Autologous Chondrocyte Implantation.	Am J Sports Med. 2008 May 21.
Cole BJ	A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture.	J Bone Joint Surg Am. 2008 May;90(5):1165;

5.2.3 Stand der Forschung und Diskussion in Österreich

**Arbeiten zur ACI:
Einsatz, Rehab, MRT,
evidenzbasierte
Orthopädie**

Abgesehen von der bereits vorgestellten Studie zum klinischen Effekt und den Kosten-Nutzen-Analyse der ACI (s.o.), gibt es weitere ACI-spezifische Beiträge österreichischer Arbeitsgruppen: zum Beispiel zur postoperativen Behandlung und Rehabilitation, dem optimierten Einsatz der Magnetresonanztherapie, einem Positionspapier zum ACI Einsatz und der klinischen Anwendbarkeit evidenzbasierter Orthopädie.

5.2.3.1 ACI – Postoperative Behandlung und Rehabilitation

**fehlende Evidenz der
Rehabilitations-
Maßnahmen**

Die zellbasierende orthobiologische ACI Methode ist in klinischer Verwendung seit 1987 und wurde international an über 12000 PatientInnen (Stand 2006) durchgeführt, es konnten signifikante dauerhafte Erfolge bezüglich Schmerzverringering und verbesserter Funktion dokumentiert werden. Trotz der Verwendung seit über 20 Jahren fehlt die Basis bezüglich Wirksamkeit für Rehabilitation nach ACI merkbar. Folglich basieren Anleitungen vor allem auf Expertenmeinungen, Studien an Tieren, Grundlagenforschung und klinischer Biomechanik.

ACI im Gesamtkonzept

Die AutorInnen einer rezenten Publikation untersuchen und diskutieren die Einzelkomponenten und deren Einbau in das Gesamtbehandlungsprogramm [145]. Ziel ist die Erleichterung der Zusammenstellung passender individualisierter Rehabilitations-Protokolle bei Chondrozyten Implantation.

**bei Planung
Nebenerkrankungen
beachten**

Bei der Planung der Behebung eines artikulären Defekts müssen signifikante Komorbiditäten wie Meniskus-Defizienz, Bänder-Laxheit oder mechanische Gelenks-Fehlstellung diagnostiziert und korrigiert werden. Die Nicht-Korrektur stellt eine Kontraindikation zur Knorpel-Wiederherstellung dar.

**spezifische ACI
Rehabilitation**

ACI Rehabilitation unterscheidet sich von anderen Knorpel-Reparatur/Wiederherstellungs-Ansätzen in 4 Punkten: Indikation, chirurgischer Eingriff, Transplantats-Reifung und Evidenz-Basis.

**Beispiel Rehabilitation
nach klinischem TE**

Obwohl die Forschung mit Fokus auf Rehabilitation nach ACI praktisch am Anfang steht stellt der Patientenbedarf daran ein Wachstumsgebiet dar, da die Knorpel-Reparaturtechnik international von stark expandierenden Zentren angeboten wird. Ein frühes Beispiel für spezialisierte Rehabilitations-therapien nach klinischem TE Einsatz beim Menschen.

**komplexe Rehab durch
ACI Methodik bedingt**

Derzeit wird die ACI Rehabilitation stark von deren Zweistufigkeit beeinflusst, die im Zelltransfer per offener Arthrotomie mündet. Der Schutz des Transplantats wird weiters durch das Fehlen von Forschungsergebnissen bezüglich des zur Schädigung notwendigen Ausmaßes der Belastung kompliziert. Die Entwicklung neuer Gerüststoffe sowie Fortschritte bei der Reifung der Zellen vor Implantation soll die Fragilität der Zellkonstrukte während der ersten postoperativen Phase reduzieren, was sich auch in einer Beschleunigung der Programme ausdrücken soll [145].

5.2.3.2 Magnet Resonance Imaging

Magnet Resonanz Imaging (MRI), auch als Magnetresonanztomographie (MRT) bezeichnet ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Gewebestrukturen und -Funktionen im Körperinneren. Schnittbilder erlauben die Beurteilung der Organe und (krankhafter) Veränderungen. Grundlage des Bildkontrastes sind variierende Relaxationszeiten angeregter Atome verschiedener Gewebearten, weiters trägt der unterschiedliche Gehalt an Wasserstoff-Atomen in Geweben (z.B. Muskel, Knochen) bei.

**(elektro) –magnetische
Felder zu Bildern
verarbeitet**

Techniken zur Darstellung von artikulärem Knorpelverlauf haben an Bedeutung gewonnen. Arthroskopie, die minimal-invasive Öffnung eines Gelenks unter Einsatz eines Endoskops, ist wegen Risiken und der invasiven Natur des Eingriffs zur Routine-Nachuntersuchung nicht optimal. Konventionelle Radiographie erlaubt keine direkte Visualisierung des Knorpels (des Implantats) bzw. liefert nur Informationen über die Oberflächen.

**breite klinische ACI
Verwendung**

Auf Magnetresonanz basierende bildgebende Verfahren sind die Methoden der Wahl für nicht-invasive Follow Ups nach chirurgischer Knorpel-Wiederherstellung [146]. Sorgfältiges MR Assessment von Knorpel-Reparaturgewebe inkludiert Evaluierung der Defektfüllung, der Oberfläche und Struktur des Reparaturgewebes, dessen Signalstärke und des subchondralen Knochenstatus. Von besonderer Bedeutung für das Assessment der Transplantatmorphologie und –Integration ist hohe spatiale (räumliche) Auflösung. Weiters erleichtert MR Darstellung die Beurteilung von ACI Komplikationen wie periosteale Hypertrophie, Delamination (Schichtablösung), Adhäsionen, Oberflächen-Übereinstimmung (Deckung) und reaktive Veränderungen wie Ergüsse und Synovitis (Gelenksentzündung). Rezente technische Entwicklungen betreffen Verbesserungen bei der morphologischen Analyse und biochemische Darstellungen, die die Funktionsanalyse von Knorpel möglich machen [147].

**nicht-invasive ACI
Nachuntersuchungen**

**Assessment von
Komplikationen**

MRI Techniken ermöglichen die Evaluierung des biochemischen/ -mechanischen Knorpelstatus zusätzlich zur Knorpelmorphologie. Diese Vorteile machen MR zum wirkungsvollen Werkzeug der Initialdiagnose und folgender postoperativer Monitorings der Knorpel-Läsionen und des Reparaturgewebes: Voraussetzungen für die valide Beurteilung von klinischen TE ACI –Anwendungen.

**Magnetresonanz
ermöglicht
Knorpelstatus**

Für Langzeit-Nachuntersuchungen, die Evaluation und Klassifizierung von Knorpel-Reparaturgewebe wurden klinische Scores zusätzlich zur morphologischen/ biochemischen Biopsien-Auswertung von Kontroll-Arthroskopien entwickelt und finden Verwendung [148]. Zur optimalen MR Verwendung sind eine simple Evaluierung und ein Punkte-Bewertungssystem nötig, dass effiziente statistische Datenanalyse ermöglicht [149].

**klinische Scores für
Follow Up**

Das Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) System [150] wurde entworfen, um systematisch nur diejenigen Beobachtungen zu erfassen, die auch am akuratesten und reproduzierbarsten determiniert werden können. Die Verwendung mehrdeutiger Begriffe sollte vermieden werden. MOCART hat sich als verlässlich erwiesen und zeigt gute Reproduzierbarkeit bei unterschiedlichen BeobachterInnen für definierte Variablen. Das System ist nützlich für Langzeit- Follow Ups von Knorpel-reparatur-PatientInnen und erleichtert prospektive Multicenter Studien die unterschiedliche Operationstechniken vergleichen.

**MOCART -
Punktesystem**

MR Ergebnisse nach ACI bzw. MACT	Assessments von MR Untersuchungen von ACI/ MACT PatientInnen sollte systematisch erfolgen. Aufmerksamkeit sollte auf den Grad der Defektfüllung, die Integration des Konstruktes in den umgebenden Knorpel und darunterliegenden Knochen gelegt werden, die interne Struktur und Oberfläche des Implantats, die Signalintensität und etwaige Veränderungen im subchondralen Knochen. Last but not least sollen Adhäsionen am Implantat oder Gelenksergüsse bewertet werden.
Reifung von Knorpel-Reparaturgewebe	MRI Untersuchungen von MACT Anwendungen zeigen die dynamische Natur der Knorpel-Wiederherstellung: Hochauflösende MR nach 4/ 12/ 24/ 52/ 104 Wochen postoperativ zeigten charakteristische zeitbedingte Veränderungen die als normal angesehen werden [151].
zukünftige Entwicklungen	In Zukunft wird eine Verbesserung in der Chondrozyten-Transplantations - Analyse erwartet, ermöglicht durch die Verbreitung und den klinischen Einsatz von 3 Tesla Systemen: Evaluation der Knorpelreifung, Nachweis hyaliner Knorpel ja/ nein. Zusammengefaßt ermöglichen die technischen Innovationen die Verbesserung der postoperativen Rehabilitation und Erkennung bereits von Frühphasen des Implantat-Versagens.
vergleichende MRI und klinischer Outcome	In einer aktuellen Publikation [152] werden Erfahrungen mit der Collagen-Covered Autologous Chondrocyte Transplantation (CACI) –Technik beschrieben: 32 Implantationen wurden an 31 PatientInnen durchgeführt. Klinischer Outcome wurde nach dem KOOS Score, dem 6-Minute-Walk-Test und einem Magnetresonanz Bewertungs-Protokoll gemessen, um das durch CACI generierte Reparaturgewebe zu beschreiben. Die MRI Resultate wurden mit dem klinischen Outcome korreliert. Laut AutorInnen gibt es in der rezenten Literatur keine vergleichbaren Studien. Während die Ergebnisse eine statistisch signifikante Beziehung zwischen der MRI und dem funktionellen Outcome nach CACI andeuten, kann MRI nicht als Surrogatmaß des funktionellen Outcomes verwendet werden, da der Beziehungsgrad nur niedrig bis moderat war. Das bedeutet, nach dieser Quelle kann das funktionelle Ergebnis nicht durch morphologisches MRI Assessment des Reparaturgewebes zu den postoperativen Zeitpunkten bis 24 Monate vorhergesagt werden.
MRI ist kein Surrogat-Parameter	

5.2.3.3 ExpertInnenpositionspapier

Arbeitsgemeinschaft Geweberegeneration und Gewebeersatz	Die Arbeitsgemeinschaft Geweberegeneration und Gewebeersatz des Joined Advisory Board of the German Societies for Traumatology (DGU) and Orthopaedic Surgery (DGOOC), zu der auch österreichische ForscherInnen gehören, hat Empfehlungen betreffend Indikation und Durchführung von ACT erarbeitet und publiziert [153].
entscheidende Defektgröße	Laut Aussage des Papiers hat sich die ACT beim Erwachsenen als bisher zuverlässigstes Rekonstruktionsverfahren bei Defektgrößen ab 4 cm ² erwiesen. Daher scheint sie auch von volkswirtschaftlicher Bedeutung zu sein, da gerade bei größeren Knorpelschäden das Risiko von Arthrosen spontan/ nach ungeeigneten Therapiemethoden stark zunimmt. Für die ACT-Alternativmethode Microfracturierung werden bei kurzen Verlaufszeiten und kleineren Defekten gute klinische Ergebnisse beschrieben [154]. Mit ACT können auch großflächige und tiefe Defekte biologisch rekonstruiert werden. Aus retrospektiven Studien wurden gute bis sehr gute Ergebnisse auch nach langen Verlaufszeiten von bis 10 Jahren berichtet. In einer prospektiv randomisierten Studie [154] fanden sich nach 2 Jahren zwischen
Vergleich ACT - Microfracturierung	

ACT und Microfracture –Ergebnissen nur geringe Unterschiede. Eine negative Korrelation zwischen Defektgröße (unter 4 cm²) und klinischem Ergebnis wurde für die Microfracturierung, nicht aber für die ACT beschrieben. Die mögliche Korrelation zwischen histologischen und klinischen Befunden ist ambivalent dokumentiert [154, 155].

Aus anderen prospektiv kontrollierten (Multicenter-) Studien über Defektgrößen über 2 cm² und Verläufen von bis zu 6 Jahren stammen teilweise signifikant bessere klinische ACT Outcomes [156, 157].

Derzeit scheint laut Literatur ACT in erster Linie für die biologische Rekonstruktion posttraumatischer Knorpeldefekte geeignet [1]. Demnach sollten für den Einsatz zur Behandlung von degenerativen Knorpelschäden Ergebnisse laufender klinischer Studien abgewartet werden.

Die Arbeitsgruppe geht davon aus, dass auf Grund der vorliegenden Daten und der demographischen Entwicklung ACT vor allem auf lange Sicht auch von volkswirtschaftlichem Nutzen sein kann: es können zusätzliche Aufwendungen für wiederholte Alternativverfahren, krankheitsbedingter Ausfallzeiten und Kosten für den künstlichen Gelenkersatz in jungen Jahren mit später zu erwartenden Wechseleingriffen reduziert werden [158].

Voraussetzung zur ACT laut der Empfehlung der Arbeitsgruppe [153]:

- ❖ Tragfähiger Umgebungsknorpel
- ❖ Intakte korrespondierende Gelenkflächen; Schädigung bis maximal Grad II nach ICRS Score der International Cartilage Society (www.cartilage.org)
- ❖ Intakter Meniskus
- ❖ Maximal zwei unabhängige Defekte
- ❖ Intakte Bandführung, physiologische Beinachse
- ❖ Freie Gelenkbeweglichkeit

Empfehlungen bezüglich PatientInnenalter:

- ❖ Wegen noch vorhandenen intrinsischen Regenerationspotentials bei Kindern (15-18 Jahre) ist ACT kein primäres Behandlungsverfahren; radiologisches Kriterium ist der Epiphysenfugen-Schluss
- ❖ Als Orientierung eine Altersgrenze von etwa 50 Jahren, keine absolute Altersgrenze.

Auch bei älteren PatientInnen sind erfolgreiche ACT dokumentiert [159].

Die Indikation zur ACT sollte nur bei Defekten der Grade III und IV nach der ICRS Klassifikation gestellt werden.

Aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten für kleinere Knorpelschäden mit Alternativmethoden lautet die Empfehlung bezüglich Defektgröße (Einzeldefekt) auf 3 cm² präparierter bzw. 2.5 cm² unpräparierter Defektzone bis zu maximal ungefähr 10 cm² für die Verwendung autologer Chondrozyten.

**mögliche Korrelation
histologische – klinische
Daten**

**besseres Multicenter-
Studien Outcome**

ACT Indikationen

**erwarteter
volkswirtschaftlicher
Nutzen**

**Voraussetzungen für
ACT**

Altersgrenzen

**Defektgrad als
Indikation**

**Defektgröße
ACT-geeignete Defekte**

Zur Lokalisation des Knorpeldefekts wird festgestellt:

- ☛ Kniegelenk: mediale/ laterale Femurkondyle (Oberschenkelrollen) Trochlea (Sprungbeinrolle) und Patella (Kniescheibe)
- ☛ Zentrale Schäden am Talus (Sprungbein).

ungenügende Datenlage für andere Gelenke

Zur Behandlung von Knorpelschäden anderer Gelenke werden die bislang publizierten Ergebnisse als nicht ausreichend bezeichnet (Stand 2004): zum Beispiel Schulter, Hüfte, Ellenbogen, Hand-, Finger-, und Zehengelenke.

Defekttiefe

Als optimale Defekttiefe wird eine intakte subchondrale Knochenlamelle am Defektgrund angesehen. Tiefe knöcherne Substanzdefekte müssen vor ACT mit einer knöchernen Rekonstruktion versorgt werden.

Positionspapier bestätigt ACT Qualität

Laut Positionspapier ist ACT unter Berücksichtigung der beschriebenen Indikations- und Durchführungskriterien als primäres Behandlungsverfahren (First-Line Treatment) für vollschichtige Knorpelschäden geeignet.

5.2.3.4 Die klinische Anwendbarkeit evidenzbasierter Orthopädie

Forderung nach Evidenz – Frage der Anwendbarkeit/ Qualität

Zunehmend wird gefordert, auf Evidenz basierende orthopädische Methoden in den klinischen Alltag einzubauen. In einer österreichischen Publikation [160] wird der Frage der klinischen Anwendbarkeit sowie der Qualität der orthopädischen Evidenz nachgegangen.

Studienziel: Qualität & Einflussparameter

Die Querschnittsstudie der rezenten orthopädischen Literatur aus High Impact - Journalen des Jahres 2006 wurden mit einer Qualitätsanalyse (CONSORT-Statement [161]) untersucht.

Ergebnis: Qualität im mittleren/ oberen Bereich Beitrag von StatistikerInnen essentiell

Ergebnis der Studie laut AutorInnen: Insgesamt 126 Studien wurden von 2 unabhängigen UntersucherInnen verblindet analysiert. Die Qualität der wissenschaftlichen Nachweise wird gesamt als im mittleren und oberen Bereich angegeben, wobei vor allem laut Analyse die Berechnung der Power, die Intention to Treat und die Verblindung häufig vernachlässigt wurden [160]. Zitat: „Die Beteiligung eines Untersuchers mit statistischer Ausbildung ist signifikant mit einer hohen Qualität der Evidenz assoziiert“. Es konnten keine Hinweise gefunden werden, dass die statistische Signifikanz des jeweiligen Ergebnisses mit der Qualität der Evidenz zusammenhängt [160]. Empfohlen wird laut Studie Unterstützung durch professionelle Statistik oder besser die von ChirurgInnen mit wissenschaftsmethodologischer Ausbildung. Das führe zur signifikanten Hebung der Studienqualität und so der Reliabilität der Ergebnisse.

oft vernachlässigte Parameter: Verblindung, Intention to Treat und Power

5.2.3.5 Anbieter in Österreich

private Anbieter mit unterschiedlichem Erfolg

Kommerzielle Anbieter etablierten sich, mindestens eine Firma ging allerdings nach Finanzierungs- und Planungsschwierigkeiten in Konkurs. Weiters bieten zahlreiche Gewebebanken und universitäre oder an Krankenhäusern/Kliniken angesiedelte Einrichtungen/Laboratorien ebenfalls die Knorpelentnahme/ Kultivierung in vitro für den klinischen Knochen/Knorpel TE -Einsatz an. Es existieren zahlreiche Kooperationen und Vernetzungen, siehe dazu auch Kapitel 4 und 6 des Berichts.

Institut für Gewebe- und Organrekonstruktion Ges.m.b.H. - IGO®

Institut IGO®

IGO® ist das erste Unternehmen, dem vom Gesundheitsministerium die Erlaubnis zur Produktion von autologen Zellkulturen für therapeutische Zwecke in Österreich erteilt wurde. Autologe Chondrocytentransplantation (ACT) und Matrix-assoziierte autologe Chondrocytentransplantation (MACT) finden Verwendung zur:

- Behandlung von traumatischen Gelenkknorpeldefekten
- Behandlung von Defekten der Nasenscheidewand
- Behandlung von Defekten des Schädelknochens

Educell

Fa. Educell

Im April 2003 wurde über das Unternehmen der Konkurs eröffnet. Es hat ein Verfahren für die Therapie von Knorpelverletzungen mit dem Namen `ChondroArt´ entwickelt. Es sollten anders als konkurrierende ACT Ansätze nur (patienten-) körpereigenes Material, also Serum und Zellen, verwendet werden, um unerwünschte Immunreaktionen die zu einer Abstoßung des Implantats führen können, auszuschließen.

6 Gewebe-/ Biobanken für TE Anwendungen

TE ist ein rasch wachsendes Forschungs- und Anwendungsfeld. Verschiedene Akteure nehmen eine Rolle in der Prüfung, Koordination und Qualitätssicherung ein.

**Prüfung, Koordination,
qualitätssicherung**

6.1 Nationale Akteure: Prüfung, Koordination und Qualitätssicherung

Als ein Geschäftsbereich der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) hat die AGES Pharmed [162] im Jänner 2006 den Betrieb aufgenommen und steht dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) bei der Erfüllung seiner Aufgaben zur Seite. Nach Auskunft ist die AGES Pharmed hierzulande für die Kontrolle inklusive der Inapektionen der z.B. Labor-/ Arbeitsgegebenheiten und die Einhaltung der spezifischen Vorschriften vor Ort zuständig, sie führt fallweise weiters gegen Gebühr optional sogenannte Design -Qualifikationen durch, die in einem Bericht dokumentiert werden: Hier wird die Prüfung auf Wunsch des einreichenden potentiellen Betreibers eines Planungs- oder auch ist-Zustandes am Papier, also eine qualifizierte Kritik des Plans angeboten, was aber keine Betriebsbewilligung ersetzt. Angeboten wird auf Anfrage fallweise Scientific Advice für akademische Forschung und kleinere Betriebe für die korrekte Umsetzung des Gewebesicherheitsgesetzes.

Kontrolle/ Inspektion

**Unterstützung der
Betreiber**

Unter anderem auch beratend in Fragen zu Gewebebanken ist die Cells⁺Tissuebank Austria (CTBA) als Drehscheibe für Informationen und Dienstleistungen im Themenkreis Gewebebanken/ TE tätig [163]. Ziel ist die Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung mit Allografts (Schwerpunkt Knochengewebe) unter pharmazeutischen (Qualitäts-) Bedingungen. Hierfür soll ein zusammenarbeitendes Banken -Netzwerk in ganz Europa aufgebaut werden, in Kooperation werden mögliche Engpässe vermieden. Die CTBA unterstützt bei der Etablierung adäquater Qualitätsmanagementsysteme (QMS). Die Ausdehnung des Einsatzgebietes für TE – Ausgangsmaterial allgemein, Zellen/ Gewebe unterschiedlicher Spezifität und –Ursprungs ist erstrebenswert und scheint auch machbar.

**Sicherheit durch
Versorgungs-Netzwerk**

**Unterstützung
Qualitätsmanagement**

- ❖ Rechtslage
- ❖ Analyse des Status Quo vor Ort
- ❖ QMS –Realisierung unklusive Verfahrensanweisungen und Handbuch

Verbesserung der Qualitätsstandard und Produktsicherheit sind ganz im Sinn von ÄrztInnen und PatientInnen. Bezüglich derartiger Banken ergeben sich jedoch in diesem Zusammenhang auch Probleme der Finanzierung kleinerer Anlagen in Krankenhäusern und Kliniken. Es besteht das Risiko reduzierter Verfügbarkeit. Das angestrebte gemeinnützige Netzwerk im Rahmen von soll dem entgegenwirken mit gesteigerter Effizienz von Entnahme/ Verteilung bei reduzierten Kosten der Materialaufbereitung.

**Good Manufacturing
Practice**

Effizienz und Kosten

**frei zugängliche
Netzwerke für TE -
Material**

Die hier angewendeten Prinzipien sollten auch für TE –Ausgangsmaterial tierischen/ humanen Ursprungs allgemein angestrebt und wo möglich mit hoher Priorität konkretisiert werden.

Ressourcenverteilung

**Versorgung mit
potentiellem TE -
Ausgangsmaterial**

ÖBIG Transplant - das Koordinationsbüro [164] für das Transplantationswesen im Rahmen des Österreichischen Bundesinstituts für Gesundheitswesen fördert seit 1991 das Transplantationswesen in Österreich, sowohl ökonomische und organisatorische Rahmenbedingungen wie auch die faire Ressourcenverteilung liegen im Augenmerk, weiters ist hier das Organspende-Widerspruchsregister beheimatet. Koordiniert werden Gewebetransplantationen und Aktivitäten im Knochenmark- und Stammzellenspendewesen was den thematischen Zusammenhang mit klinischen TE Ansätzen herstellt. Ziel ist die Sicherstellung der qualitativ und quantitativ ausreichenden Versorgung der österreichischen Bevölkerung mit Gewebe- und Zellpräparaten bei Einhaltung der gesetzlichen Rahmenbedingungen.

Die Schwerpunkte Knochen, Hornhaut und Herzklappen wurden 2003 um Inselzellen, Haut, Keratino- und Chondrozyten erweitert.

Problem Finanzierung

Probleme bereitet die Finanzierung kleinerer Entnahme-Einrichtungen, gerade auch mit Blick auf Qualitätssicherung.

6.2 Regionale Akteure: Gewebebanken

Tabelle 6.2-1: Biobanken und TE in Österreich

Biobank für normale und pathologische Schwangerschaften	Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien	www.meduniwien.ac.at/frauenheilkunde/
Biotissue Technologies		http://www.biotissue-tec.com/index.php
Blutbank ÖRK Feldkirch	Krankenhaus Dornbirn	krankenhaus.dornbirn.at
Blutzentrale	Rotes Kreuz Oberösterreich	www.o.roteskreuz.at/2465.html
Zentrum für Orthopädie und Rheumatologie		www.orthopaedie-zentrum.at
Emco Privatklinik GmbH		http://www.biotissue-tec.com/index.php?idcatart=245&lang=1
Praxis Primarius Dr. Peter Panzenböck		www.panzenboeck.com
Cells+Tissuebank Austria		www.ctba.at/default.asp
1.Chirurgische Abteilung	Allgemeines Krankenhaus Linz	www.linz.at/akh/1340.asp
Chirurgische Abteilung	Krankenhaus der Elisabethinen	www.elisabethinen.or.at/
CRYSTAL Cryobanking of Stem Cells for Human Therapeutic Application	Medizinische Universität Wien, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung	www.meduniwien.ac.at/frauenheilkunde/
GATiB, BioResource-Med	Medizinische Universität Graz	www.bioresource-med.com
Gewebebank (Mamagewebe)	Medizinische Universität Wien, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung	www.meduniwien.ac.at/frauenheilkunde/
Hornhautbank	Universitätsklinik für Augenheilkunde	www.tilak.at/krankenhaus/innsbruck/11_klinik.cfm
Igor	Institut für Gewebe- und Organrekonstruktion	www.igor.at
Innovacell-biotechnologie		www.innovacell.at/

Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse	Universitätsklinik für Innere Medizin Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse	http://www.meduni-graz.at/umewww/nephrologie/default.htm
Klinische Abteilung für Transplantation	Universitätsklinik für Chirurgie Wien	www.akhwien.at/default.aspx?pid=430
Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie	Universitätsklinik für Chirurgie, Landeskrankenhaus Innsbruck	www.tilak.at/krankenhaus/innsbruck/12_abt_1.cfm
Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie	Universitätsklinik für Chirurgie, Landeskrankenhaus Graz	www.klinikum-graz.at/cms/beitrag/10020765/2138912/
Knieambulanz	Universitätsklinik für Orthopädie Salzburg	http://www.salk.at/lkaortho/Spezialamb.htm
Knochenbank	Landeskrankenhaus Feldkirch	www.lkhf.at
Lebernetzwerk	Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie	www.meduni-graz.at/gastroenterologie/lebernetzwerk.html
Oridis-Biomed		www.oridis-biomed.com
Orthopädische Abteilung, Knorpelzellentnahme	Allgemeines Krankenhaus Linz, Orthopädie	www.orthopaedie-linz.at
Österreichische Gesellschaft für Biomedizinische Technik	Tissue Engineering Informationsportal	http://www.oegbmt.at/index.htm
Serumbank TumorpätientInnen	Klinische Abteilung für Onkologie der Univ. Klinik für Innere Medizin Graz	www.onkologie-graz.at/professionals_forschung_arbeitsgruppen.html
Tissue Facility	ZMF, Medizinische Universität Graz	www.meduni-graz.at/zmf/gs/tissue.html
Tumor Bank Ovarion Cancer (TOC)		https://rde-med.alcedis.de/web/toc-network/
Partner TOC	Allgemeines Krankenhaus Wien	www.meduniwien.ac.at/frauenheilkunde/
Tumor Biobank	Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Urologie	www.uro-innsbruck.at/

Tabelle 6.2-2: Klinkbanken und TE in Österreich

Institution	Gewebeart	homepage
Stammzellen		
Allgemeines Krankenhaus Linz, Interne III - Zentrum für Hämatologie und medizinische Onkologie	Knochenmarktransplantation	www.linz.at/images/Jahresbericht2006_AKh_2006.pdf (S68)
Knochenmarktransplantation, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I,	Stammzellgewinnung (KM + periphere Blutstammzellen) u. Transplantation, Lagerung	www.meduniwien.ac.at/med1/kmt/_html/local3.html
Krankenhaus der Elisabethinen Linz	Stammzellgewinnung (KM) u. Transplantation	www.elisabethinen.or.at/40000_medizin/40091_interne_1_leistungsspektrum.htm
Landeskrankenhaus Klagenfurt, 1. Medizinische Abteilung	Blutstammzelltransplantation	www.kabeg.at/537.html
Landeskrankenhaus Klagenfurt, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde	Spezialstation für krebskranke Kinder	www.kabeg.at/798+M54a708de802.html
Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Hämatologie	Knochenmarktransplantation, hämatopoietischen Stammzellentransplantation,	www.klinikum-graz.at/cms/beitrag/10020720/2297830
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie	Knochenmarktransplantation, periphere Stammzellentransplantation	www.klinikum-graz.at/cms/beitrag/10020847/2270448
Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Onkologie	autologe Stammzelltransplantationen	www.klinikum-graz.at/cms/beitrag/10020727/2297830/
Universitätsklinikum Innsbruck, Abt. für Hämatologie und Hämato-Onkologie	Stammzellentransplantation	http://www.i-med.ac.at/patienten/infos_kliniken/klinische_abteilungen/haematologie_onkologie.html
St. Anna Kinderspital Wien	Knochenmarktransplantation	www.stanna.at

Institution	Gewebeart	homepage
Haut, Knochen, Knorpel		
Landeskrankenhaus Bludenz	Knochen (Spongionaplastik, ChronOs), Spalthauttransplantation, homologe Knochen transplantation	http://www.lkhz.at/bludenz/portal/index.php?v_id=e4e97202de226e82d4c49427a7c010ca
Landeskrankenhaus Feldkirch	Spalthauttransplantation, homologe Knochen transplantation, autologe Knorpeltransplantation, autologe Chondrozytenkultivierung	http://www.lkhf.at/feldkirch/portal/index.php?v_id=fba7bec075cd0740704f8ee20242485d
Landeskrankenhaus Hohenems	Hauttransplantation, Spalthauttransplantation, autologe Knochen transplantation, Sehnen transplantation	http://www.lkhh.at/hohenems/portal/index.php?v_id=d18f96c094053b1f983a957f5accfc8e
Knochenbank Orthopädisches Zentrum Otto Wagner Spital, Wien	Knochen	http://www.ortho-wien.at/ortho-abt.htm
Entnahmeeinrichtungen		
Allgemeines Krankenhaus Linz	Knorpelzellentnahme	www.orthopaedie-linz.at
Spenderzentrum Wels Krankenshaus der Barmherzigen Schwestern Institut Labor II, Hämatologie, Immunologie, Transfusionsmedizin	Verwaltung/ Dokumentation Knochenmarkspende	http://itp.tugraz.at/NEWS/ITP/2004-11-16_Stammzellenspende.html
Spenderzentrum Wien Österreichisches Stammzell-Register	Knochenmarkspende Entnahmeeinrichtung	http://itp.tugraz.at/NEWS/ITP/2004-11-16_Stammzellenspende.html
Universitätsklinik für Orthopädie Salzburg	autologe Knorpeltransplantation, Chondrozytenzüchtung	http://www.salk.at/lkaortho/Spezialamb.htm

Gewebe-/ Biobanken für TE Anwendungen

Institution	Gewebeart	homepage
Hornhautbanken		
Allgemeines Krankenhaus Linz	Hornhautbank	http://www.linz.at/akh/1359.asp
Allgemeines Krankenhaus Wien Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie	Hornhautbank	http://www.meduniwien.ac.at/ophthalmology/m_content.php?menue=11&id=53
Landeskrankenhaus Innsbruck	Hornhautbank	www.tilak.at/krankenhaus/innsbruck/11_klinik.cfm
Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz	Hornhautbank	http://forschung.meduni-graz.at:7777/fodok/xsu_person.person_gesamt?sprache_in=de&person_id_in=90074906
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg	Hornhautbank	http://augenklinik-salzburg.at/patienten/patienteninfos/hornhautbank.htm
In vitro Fertilisation IVF, Nabelschnurbanken		
Adebar - Ihre Privatklinik Dr. Alexander Schütz Institut für Reproduktionsmedizin und Psychosomatik der Sterilität Wien	IVF	http://www.adebar.co.at/page.php?tuser=a&lan=1
Allgemeines Krankenhaus Wien, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	Ovarian tissue banking, Etablierung eines GMP-konformen Stammzell-Labors an der Donau Universität Krems, Impfung von Karzinom-Patientinnen mit dendritischen Zellen	http://www.akhwien.at/default.aspx?pid=163
Babywunsch-Klinik Dr. Zajc GmbH GF Dr. Michael Zajc Wals-Himmelreich Salzburg	IVF, Samenbank	http://www.babywunsch-klinik.at/

Institution	Gewebeart	homepage
Cryo-Save Stammzelltechnologie GmbH Wien	Nabelschnurblut	www.cryo-save.com/osterreich
Eccocell Biotechnologie GmbH Graz	Nabelschnurblut	http://www.lifecord.at/at/home.php
EccoCell Stammzellen-Therapie Bregenz EccoCell Biotechnologie GmbH Graz	Nabelschnurblut	www.eccocell-bregenz.com
GYNANDRON Dr. Freude GesmbH, Wien	IVF	http://www.sterilitaet.at/
Institut für Hormonstörungen, Wechselbeschwerden und Kinderwunsch, Graz	IVF	http://www.ivf-institut.at/unserinstitut/kontakt.html
Institut für In-Vitro Fertilisierung und Endokrinologie, Dr. Hans – Peter Steiner KEG, Graz	IVF	http://www.ivf-steiner.at/frameset_st.htm
Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie Bregenz	IVF	www.ivf.at
Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Dr. Zech Salzburg GmbH, Salzburg	IVF	www.kinderwunsch-salzburg.at
Kinderwunschinstitut Schenk GmbH, Institut für Reproduktionsmedizin und klinische Embryologie, Dobl bei Graz	IVF, Kryokonservierung von Spermien und befruchteten Eizellen	www.kinderwunsch-institut.at
KinderWunschKlinik Dr. Loimer GmbH Thalheim bei Wels	IVF, Fremdsamenbank	http://www.kinderwunschklinik.at/Kinderwunsch/Behandlung/TESE-MESA.html
Kinderwunschzentrum Landeskrankenhaus Feldkirch	IVF	http://www.lkhf.at/feldkirch/gynaekologie/index.php?v_id=91146479540fedc8ec2e0a52340bc7c6
Kinderwunschzentrum Goldenes Kreuz Privatlinik Wien	IVF	http://www.kinderwunschzentrum.com/index.php?pid=erweitert

Gewebe-/ Biobanken für TE Anwendungen

Institution	Gewebeart	homepage
Krankenhaus Hietzing Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung Wien	IVF	http://www.lainz.at/
Krankenhaus Oberpullendorf IVF-Ambulanz	IVF	http://www.krages.at/start.asp?/intro/200004/index.asp
Landes- Frauen- und Kinderklinik Linz	IVF	http://www.frauen-kinderklinik-linz.at/36.php?title_menu=Aktuelles, www.kinderwunsch-linz.at/2140.php?g_currMenuName=Kinderwunsch
Landeskrankenhaus St. Pölten Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Kinderwunschambulanz St. Pölten	IVF	http://kinderwunschambulanz.kh-st-poelten.at/
Landeskrankenhaus Waldviertel Horn	IVF	http://www.lknoe.at/de/1469/
Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz Geburtshilflich- Gynäkologische Universitätsklinik	IVF	http://www.klinikum-graz.at/cms/beitrag/10020648/2269874/
Private Kinderwunsch-Klinik, Dr. med. Josef Zech, Innsbruck	IVF	http://www.kinderwunsch.at/
Privatkrankenanstalt Parkvilla, Krumpendorf am Wörther See	IVF	http://www.szalay.at/
Sterignost Kinderwunschbehandlungs GmbH Institut für Kinderwunschbehandlung, Klagenfurt	IVF	http://www.kinderwunsch.co.at/
St. Johannis Spital / Landeskrankenhaus, Ambulanz für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktion / IVF Labor Frauenklinik, Salzburg	IVF, Entnahme, Lagerung	http://www.frauenklinik-salzburg.at/ivf/main_d.htm , www.salk.at
Tagesklinik Wien an der Privatklinik Döbling	IVF	http://www.tagesklinik.at/kinderwunsch/kontakt.html

Institution	Gewebeart	homepage
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktions- Medizin, Innsbruck	IVF	http://kinderwunsch-zentrum.at/
Vita 34 Gesellschaft für Zelltransplantate Wien	Nabelschnurblut	http://www.vita34.de/vita34/wAustria/start/index.shtml?navanchor=1110034
VitaCord Gesellschaft für Stammzellenlagerung m.b.H. Mauerbach	Nabelschnurblut	www.vitacord.at
WOMED Therapiezentrum Kinderwunsch GmbH, Innsbruck	IVF	http://www.womed.at/ivf.html , www.fertinet.at/austria/ClinicFinder/index.jsp
Wunschbaby-Zentrum Institut für Kinderwunsch Wien	IVF	http://www.wunschbaby.at/DE/home/home.aspx

7 Schlussfolgerung: Evaluierung von TE-Anwendungen aus HTA-Perspektive

Ziel dieses abschließenden Kapitels ist es, international diskutierte Problemstellungen und Aspekte, die bei der Translation/ Umsetzung bzw. der Evaluierung von humanen TE Ansätzen, also Verfahren zur Unterstützung, Reparatur oder dem Ersatz von Gewebe-/ Organfunktion in Betracht zu ziehen sind [165, 166, 167], zusammenzufassen und zu ergänzen. Das geschieht unter der Annahme, dass das grundlegende Design und die wissenschaftliche Validierung der TE Konstrukte ebenso wie das klinische Potential etabliert sind. Ein Rahmenwerk soll Hilfestellung leisten bei der Wahl eines passenden Studiendesigns und bei der Bewertung der Funktionalität der innovativen Verfahren.

Bereits in frühen Assessments muss auf Fragen der Sicherheit, der Wirksamkeit, der Kosten-Nutzen –Relation unter Einbeziehung sozialer und juristischer Aspekte eingegangen werden. Allgemein sollen so basierend auf wissenschaftlichen Daten Hinweise für anstehende Entscheidungsfindungen in der Gesundheitspolitik aber auch für die entwickelnde biomedizinische Industrie für die frühe Produktentwicklung erarbeitet werden.

Erster Schritt ist eine klare Beschreibung des klinischen Bedarfs/ des Problems und der damit verbundenen angestrebten funktionellen Eigenschaften, die zur Problemlösung nötig sind:

- ❖ Inzidenz und Prävalenz des Problems
- ❖ Demographische Aspekte der PatientInnen –Population
- ❖ Einschätzung der Komplexität des Problems
- ❖ Aktueller Goldstandard der Versorgung/ Behandlung
- ❖ Erstellung eines Zeitplans für Diagnose, Maßnahme und Follow up

Grund hierfür ist die Notwendigkeit der Etablierung passender Outcome (Ergebnis) -Parameter, die den TE Produkteinsatz simulieren.

7.1 Produktentwicklungs-Parameter

Nach der Etablierung der klinischen Vorgaben in Bezug auf den angestrebten Einsatz des TE Konstrukts kann der Prozeß der Übertragung wissenschaftlicher Konzepte in klinische Realität in 3 konsekutive oder parallele Hauptphasen eingeteilt werden:

- ❖ Entwurf (Design)
- ❖ Herstellung
- ❖ Evaluierung

Paralleles Herangehen deswegen, weil Erfolge und Fehlschläge in Teilschritten sehr wahrscheinlich Auswirkungen auf die anderen Bereiche nach sich ziehen.

klinische Umsetzung von TE

HTA Aspekte: fundierte Entscheidungshilfen für Politik und Industrie

Darstellung des klinischen Problems

3 Abschnitte der Entwicklung

Designphase	<p>Die Designphase erfolgt nach der initialen wissenschaftlichen/ klinischen Konzept-Etablierung und beinhaltet klinische, biologische sowie konstruktionsspezifische Optimierungs-Prozesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Matrix-/ Scaffoldwahl ✿ Zellen ✿ Biologische Faktoren festgelegt durch vorgeschriebene funktionelle Erfordernisse des TE Produkts
Herstellungsphase	<p>Die Produktionsphase beinhaltet Überlegungen zum Scale up, also der Maßstabsübertragung der Herstellungsverfahren, oft mit Schwerpunkt auf Entwicklung spezialisierter Bioreaktoren. Entscheidend ist hier auch die Sicherstellung der Produkt-Sterilität, weiters die Vorgaben bezüglich Lagerung und Handhabung.</p>
Evaluierungsphase	<p>Die Evaluationsphase ist einer der sichtbarsten Entwicklungsschritte: Studien zur Charakterisierung der biologischen und strukturellen Funktion und Integrität der TE Konstrukte neben Tests über Lebensfähigkeit, Toxizität und klinischen Verwertbarkeit. Beachtenswert ist in dem Zusammenhang, dass die Resultate der Evaluierung nicht nur wichtige Daten zur Unterstützung von Entscheidungen im Rahmen der Kommerzialisierung des TE Verfahrens liefern sondern auch Marketing-Anstrengungen durch Publikationen/ Präsentationen unterstützen. Es sei auch festgestellt, dass zur Zeit medizinische, ökonomische und Produktkommerzialisierungs-Strategien dazu tendieren, erfolgreicher zu sein, wenn echte oder vermeintliche Opinion Leader und berühmte WissenschaftlerInnen als Proponenten des erfolgreichen TE Einsatzes identifiziert werden können.</p>
Ergebnisse unterstützen Entscheidungsfindung	
Nachweis des TE Konzepts	<p>Schlüsselkomponente ist die Etablierung des Nachweises des vorgestellten Konzepts, was zelluläre, molekulare oder physiologische Daten zur Unterstützung der eingesetzten Techniken bedingt. Am bedeutsamsten werden erfolgreiche in vivo Demonstrationen biologischer/ biomechanischer Funktionen der TE Konstrukte inklusive der Entwicklung und Verwendung spezifischer Biomarker und Funktionsoptionen sein, die auch während klinischer Studien verwendet werden können. Zum Nachweis der Machbarkeit und Wirksamkeit werden meist Tierstudien notwendig sein.</p>
in vivo/ in vitro Ergebnisse	

7.2 Erfordernisse für regulatorische Belange

(inter-) nationale Richtlinien	<p>Allgemein sind unter anderem folgende Teilschritte zur Unterstützung des Genehmigungsverfahrens notwendig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Nachweis präklinischer Sicherheit und Wirksamkeit in klinisch relevanten Modellen
Validierung	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Validierung der Produktionsverfahren
(prä-) klinische Nachweise	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Etablierung von Produktions-Zusammensetzungen, Methoden, Kontrollen, weiters Maßstäbe für Funktionssicherheit im Zusammenhang mit den Herstellungsprozessen ✿ Phase I oder Phase I/ II Studien mit menschlichen TeilnehmerInnen.

Design und Zulassung zur Durchführung dieser Studien wird auf einer Einschätzung des Verhältnisses Nutzen-Risiko beruhen, der Etablierung notwendiger/ wertvoller Outcome Variablen und dem Design eines passenden Adverse Event Monitoring Systems zur Erfassung von unerwünschten Effekten [168]. Zahlreiche TE Projekte werden Dose-Response (Dosis-Wirkung) oder Dose-Escalation (gleitende Dosis) -Untersuchungen in diesen Frühphasen-Studien erfordern. Es ist abzusehen, dass dies vermehrt in Verbindung mit biologische Faktoren beinhaltenden TE Konstrukten der Fall sein wird, die also rekombinate Proteine, Nukleinsäuren oder andere Biochemikalien ins Zielgewebe einbringen können.

- ☛ Schließlich müssen die entscheidenden Phase III Testreihen (Pivotal Studies) so ausgeführt werden, dass statistische Auswertung zur Bewertung von Wirksamkeit, allfälliger Komplikationen und adverser Effekte möglich ist.

Alle Arbeiten, die vor der klinischen Evaluierung durchgeführt werden, müssen gesammelt und zugänglich gemacht werden, das inkludiert sowohl in vitro als auch in vivo Daten.

Eine präklinische Pivotal Studie ist typischerweise definiert als Studie in einer Form, die dem geplanten TE Einsatz beim humanen PatientInnen weitestgehend entspricht [169]. Hier müssen Dosis- bzw. Verwendungsprofile in Betracht gezogen werden, sind weiters passende Endpunkte und Outcome Parameter zu etablieren und einzusetzen. Das Design muss Sicherheitsaspekte unter spezieller Beachtung der Toxizität, der biologischen Availability, also der Verfügbarkeit der eingebrachten Substanzen im Zielgewebe, der Dosis-Wirkung und potentiell auch von Fragen der Lagerung oder unüblicher spezieller Handhabung beinhalten [165, 166, 167].

7.3 Entwurf klinischer Studien

Ausgelöst durch den in diesem Bericht dokumentierten Mangel an verfügbaren, auswertbaren klinischen TE Studien ausreichender Qualität am Menschen für die meisten erfolversprechenden Einsatzgebiete wird hier auf die Belange, die Optimierung vorklinischer Untersuchungen eingegangen. Zur Veranschaulichung zeigt abbildung 7.3-1 ein Schema für pharmazeutische Studien.

Erstens ist bei der Modellgenerierung auf möglichst gute Kompatibilität des gewählten tierischen Systems mit der humanen Physiologie und Biologie zu achten. Diese Kompatibilität bezieht sich auf funktionelle Erfordernisse oder biologische Antwort-Kaskaden auf die TE Intervention. Quantitative Untersuchungen, die auch für PatientInnen-Studien Verwendung finden, müssen vom gewählten Modell unterstützt werden ebenso wie eine robuste statistische Analyse: Das Experiment muss eine ausreichende Probengröße erlauben.

Zweiter wichtiger Schritt ist die Etablierung eines experimentellen Modells, welches die angestrebte klinische TE Verwendung simuliert: Soll entweder eine sehr spezifische oder aber breite Kategorie klinischer Anwendungen bearbeitet werden? Bei der Simulation einer einzigen, spezifischen Applikation kann das Resultat eine auf genau diese klinische Verwendung limitierte Genehmigung sein. Dagegen kann der valide Nachweis eines breiteren Po-

**Outcome Variablen,
Adverse Event
Monitoring System**

**Dose-Response, Dose-
Escalation**

**Daten müssen verfügbar
sein**

**Pivotal-Studienprofil
entspricht humaner
Verwendung**

**genereller Mangel an
klinischen Studien**

**Vergleichbarkeit
experimentelles System
- Mensch**

**spezifischer oder breiter
TE Einsatz**

**enge TE Definition,
limitierte Genehmigung**

tentials unterstützend für die ausgedehntere TE Zulassung, sowohl in Sachen Zulassung Klinischer Studien als auch letztlich Zulassung des Endprodukts wirken.

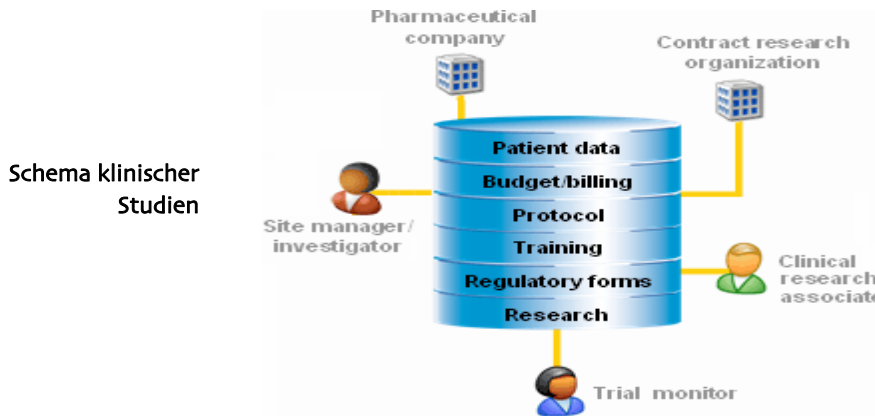


Abbildung 7.3-1: Klinische Studien in der pharmazeutischen Industrie

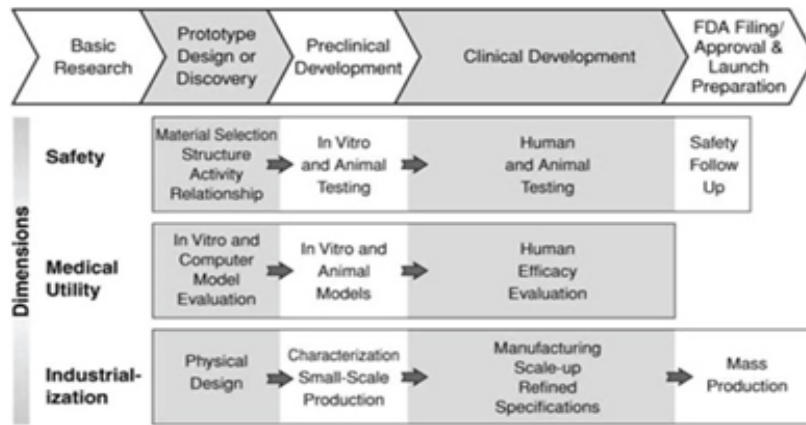
7.4 Entwicklung experimenteller Modelle

Modellwahl in Relation zum Menschen

Der nächste entscheidende Schritt beinhaltet die Wahl des tierischen Systems: das passende Tiermodell hängt von der Machbarkeit der gezielten Induktion des gewünschten (Ausgangs-) Krankheitsbildes ab, genauso von den allgemeinen physiologischen Charakteristika im Vergleich zum Menschen. Typischerweise kommen an diesem Punkt Überlegungen bezüglich Kosten und Durchführbarkeit der Probengrößen ins Spiel. Die Vielschichtigkeit biomedizinischer Produktentwicklungen thematisiert Abbildung 7.4-1.

suboptimale Modelle – Grundlagenforschung?

Bei der Modellentwicklung sollte großer Wert auf grundlegende morphologische und physiologische Eigenschaften des Zielgewebes des Versuchorganismus mit Blick auf die Situation im Menschen gelegt werden [170]. Nur so kann dem spezifischen vorklinischen TE Ansatz potentiell reale (zukünftige) klinische Relevanz eingeräumt werden. In den Abschnitten der vorliegenden Untersuchung, die sich mit spezifischen humanen TE Applikationen auseinandersetzen, sind Beispiele eigentlich vielversprechender Ansätze denen es jedoch an der Umsetzbarkeit für den humanen Bereich fehlt, dokumentiert. Derartiges Scheitern ist *nicht* systemimmanent. Solche präklinischen Ergebnisse generell als Grundlagenforschung zu bezeichnen wirkt eher hilflos, der Diskussion über mangelhafte Planung bezüglich rechtzeitiger Ausrichtung auf humanen klinischen Einsatz ausweichend.



3 Dimensionen
biomedizinischer
Produktentwicklung

Source: Food and Drug Administration

Abbildung 7.4-1: FDA Konzept der 3 Dimensionen der Entwicklung

7.5 Maßstäbe für Resultate

Funktionelles TE bedeutet, dass kritische Outcome (Ziel-) Variablen Maßsysteme für biomechanische Kompetenz genauso einschließen müssen wie für histologische/ morphologische Kriterien und zelluläre Reaktionen [165, 166, 167].

Zur Verdeutlichung sei hier Knorpel TE als Beispiel gewählt: WissenschaftlerInnen könnten für ihre Modelle hochauflösende Verfahren überlegen wie Mikroradiographie oder sogar dreidimensionale Mikrocomputer-Tomographie. Aus histologischer Sicht wären viele unterschiedliche Untersuchungen verfügbar und die Analyse kann auf Licht oder sogar Elektronenmikroskop-Niveau erfolgen. Es sollte jedoch realisiert werden, dass Outcome Measures anschließender Studien mit Menschen (meist) nur mit nicht-invasiven bildgebenden Verfahren wie z.B. Radiographien/ Computertomographien unterstützt werden können. Es ist typischerweise unwahrscheinlich, dass Biopsien oder Gewebeprobe für die histologische Aufarbeitung zur Verfügung stehen werden. Entscheidend wird daher die Beziehung zwischen der nicht-invasiven Bildgebung und der biomechanischen und histologischen Kompetenz/ Möglichkeiten im Rahmen des gewählten Modells: wenn Korrelationen zwischen Bilddarstellung und histologischen Variablen etabliert werden können, dann können diese Korrelationen hilfreich sein bei humanen PatientInnen, wo nur die Bildgebung zur Verfügung steht. Biomechanische und morphologische Versuchsreihen sind jedoch oft nur ein Teil der für die Evaluierung der Effizienz und Sicherheit von TE Konstrukten notwendigen Tests.

Für TE eingesetztes Material muss unter für den humanen Einsatz geeigneten Bedingungen produziert und angewendet werden, diese sollten auch schon bei den präklinischen Voruntersuchungen erfüllt werden. Abschließend wird empfohlen, kritische Punkte mit Expertinnen von Genehmigungs-/ Kontrollbehörden schon vor der Festlegung des endgültigen expe-

Definition funktionelles
TE

Beispiel Knochen TE

für Menschen nicht-
invasive Methoden

Verknüpfung
Bildgebung und
Histologie

frühe Einbindung von
ExpertInnen

rimentellen Designs, vor Studienplanung- und Implementierung zu diskutieren.

Zusammenfassung

Die angesprochenen Aspekte und Richtlinien, die für den Versuch der Umsetzung von TE Konstrukt-Design für mögliche PatientInnen-Studien beachtet werden sollten, sind als Rahmenwerk und Konzeptualisierung gedacht.

7.6 Conclusio

Conclusio: Prüfung auf Relevanz um geweckten Erwartungen gerecht zu werden

TE ist ein rasch wachsendes Aufgabengebiet, in das große Hoffnungen gesetzt wird. Die Forschungs- und Gesundheitspolitik steht dabei vor der Herausforderung aus der Vielzahl der Grundlagenforschungsinitiativen und –projekte klinisch relevante zu identifizieren und fördern. Da frühe klinische Forschung fast immer positive Resultate erbringt und damit Hoffnung schürt, ist der Regelungsbedarf nach klinischer Forschung auf hohem Niveau zur Nutzenbewertung groß, um die enormen Erwartungen in TE-Anwendungen auf ihre tatsächliche klinische Relevanz zu überprüfen.

8 Literatur

- [1] Hauser, Hansjörg [Hrsg.] : Tissue engineering / ed. by Hansjörg Hauser; Martin Fussenegger . - 2. ed. . - Totowa, NJ : Humana Pr. , 2007.
- [2] Landecker, Hannah : Culturing life : how cells became technologies / Hannah Landecker . - Cambridge, Mass. ; London : Harvard University Press , 2007.
- [3] Lanza, Robert P. [Hrsg.] : Principles of tissue engineering / ed. by Robert P. Lanza - 3. ed. . - Burlington, Mass. [u.a.] : Elsevier Acad. Press , 2007.
- [4] Battler, Alexander [Hrsg.] : Stem cell and gene-based therapy : frontiers in regenerative medicine / Alexander Battler and Jonathan Leor . - Goldaming : Springer , 2006.
- [5] Biomedical materials: materials for tissue engineering and regenerative medicine . - Bristol : Institute of Physics Publ. , 2006.
- [6] Minuth, Will W. : Tissue engineering : essentials for daily laboratory work / W. W. Minuth ; R. Strehl ; K. Schumacher. [Transl. by Renate FitzRoy ...] . - Weinheim : Wiley-VCH-Verl. , 2005.
- [7] Stocum, David L. [Hrsg.] : Tissue restoration through regenerative biology and medicine / D. L. Stocum . - Berlin [u.a.] : Springer , 2004.
- [8] Guilak, Farshid [Hrsg.] : Functional tissue engineering / Farshid Guilak ... eds. . - New York, NY [u.a.] : Springer , 2003.
- [9] Bührlen B, Hüsing B: Human tissue engineered products – today´s markets and future prospects. Final report for work package 2: comparison of tissue engineering treatment costs with conventional treatment: Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, Karlsruhe, 2003.
- [10] Paesold G et al. Biological treatment strategies for disc degeneration: potentials and shortcomings. Eur Spine J. 2007 Apr;16(4):447-68.
- [11] Ripamonti U et al. Bone morphogenic proteins and the induction of bone formation: from laboratory to patients. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007 Nov;19(4):575-89, vii.
- [12] Emerick KS, Teknos TN. State-of-the-art mandible reconstruction using revascularized free-tissue transfer. Expert Rev Anticancer Ther. 2007 Dec;7(12):1781-8.
- [13] Zaidi N, Nixon AJ. Stem cell therapy in bone repair and regeneration. Ann N Y Acad Sci. 2007 Nov;1117:62-72.
- [14] Hutmacher DW et al. State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. J Tissue Eng Regen Med. 2007 Jul-Aug;1(4):245-60.
- [15] Moreau JL et al. Tissue engineering solutions for cleft palates. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Dec;65(12):2503-11.

- [16] Betz VM et al. Bone tissue engineering and repair by gene therapy. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:833-41.
- [17] Braun S et al. Stage oriented surgical cartilage therapy. Current situation. *Orthopade.* 2007 Jun;36(6):589-99; quiz 600.
- [18] Zheng MH et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment. *Tissue Eng.* 2007 Apr;13(4):737-46.
- [19] Marcacci M et al. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study. *Tissue Eng.* 2007 May;13(5):947-55.
- [20] Gimbel M et al. Repair of alveolar cleft defects: reduced morbidity with bone marrow stem cells in a resorbable matrix. *Craniofac Surg.* 2007 Jul;18(4):895-901.
- [21] Scala M et al. Clinical application of autologous cryoplatelet gel for the reconstruction of the maxillary sinus. A new approach for the treatment of chronic oro-sinusal fistula. *In Vivo.* 2007 May-Jun;21(3):541-7.
- [22] Ochs BG et al. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Z Orthop Unfall.* 2007 Mar-Apr;145(2):146-51.
- [23] Andereya S et al. Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results. *Z Orthop Unfall.* 2007 Mar-Apr;145(2):139-45.
- [24] O'Halloran DM, Pandit AS. Tissue-engineering approach to regenerating the intervertebral disc. *Tissue Eng.* 2007 Aug;13(8):1927-54.
- [25] Williams D. Cages and chondrocytes: techniques to replace and regenerate the troublesome intervertebral disc. *Med Device Technol.* 2007 Nov-Dec;18(7):8, 10.
- [26] Paesold G et al. Biological treatment strategies for disc degeneration: potentials and shortcomings. *Eur Spine J.* 2007 Apr;16(4):447-68.
- [27] Leung VY et al. Regeneration of intervertebral disc by mesenchymal stem cells: potentials, limitations, and future direction. *Eur Spine J.* 2006 Aug;15 Suppl 3:S406-13.
- [28] Revell PA et al. Tissue engineered intervertebral disc repair in the pig using injectable polymers. *Mater Sci Mater Med.* 2007 Feb;18(2):303-8.
- [29] Anderson DG et al. Cell-based therapy for disc repair. *Spine J.* 2005 Nov-Dec;5(6 Suppl):297S-303S.
- [30] Sobajama S. et al. Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 2007 Dec 12.
- [31] Bolland BJ et al. Adult mesenchymal stem cells and impaction grafting: a new clinical paradigm shift. *Expert Rev Med Devices.* 2007 May;4(3):393-404.

- [32] Shant RM et al. Adult mesenchymal stem cells: biological properties, characteristics, and applications in maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Aug;65(8):1640-7.
- [33] Guillot et al. Stem cell differentiation and expansion for clinical applications of tissue engineering. *J Cell Mol Med.* 2007 Sep-Oct;11(5):935-44.
- [34] Fodor WL. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinic: the potential to replace, repair and regenerate. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:102.
- [35] Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007 213:341-347.
- [36] Chamberlain G et al. Concise review: Mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007;25:2739-24749.
- [37] Andereya S et al. Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results. *Z Orthop Unfall.* 2007 Mar-Apr;145(2):139-145.
- [38] Marcacci M et al. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study. *Tissue Eng.* 2007 May;13(5):947-55.
- [39] Pradel W et al. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar;101(3):285-90.
- [40] Marcacci M et al. Articular cartilage engineering with Hyalugraft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Jun;(435):96-105.
- [41] Schimming M et al. Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Jun;62(6):724-9.
- [42] Witte F et al. Biodegradable synthetic implant materials: clinical applications and immunological aspects. *Orthopade.* 2008 Feb;37(2):125-30.
- [43] Brown RA, Phillips JB. Cell responses to biomimetic protein scaffolds used in tissue repair and engineering. *Int Rev Cytol.* 2007;262:75-150.
- [44] Lee SH, Shin H. Matrices and scaffolds for delivery of bioactive molecules in bone and cartilage tissue engineering.
- [45] Malard O et al. Biomaterials for tissue reconstruction and bone substitution of the ear, nose and throat, face and neck. *Expert Rev Med Devices.* 2007 Sep;4(5):729-39.
- [46] Habraken WJ et al. Ceramic composites as matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.* 2007 Aug;18(8):1587-97.
- [47] Riedel F et al. Regenerative medicine in head and neck reconstructive surgery. *HNO.* 2008 Mar;56(3):262-74.
- [48] Metcalfe AD et al. Skin stem and progenitor cells: using regeneration as a tissue-engineering strategy. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Jan;65(1):24-32.

- [49] Hata K. Current issues regarding skin substitutes using living cells as industrial materials. *J Artif Organs*. 2007;10(3):129-32.
- [50] Waugh HV et al. Modeling the effects of treating diabetic wounds with engineered skin substitutes. *Wound Repair Regen*. 2007 Jul-Aug;15(4):556-65.
- [51] Featherstone C and Uitto J. Ex vivo gene therapy cures a blistering skin disease. *Trends Mol Med*. 2007 Jun;13(6):219-22.
- [52] Nie X et al. Cosmetic improvement in various acute skin defects treated with tissue-engineered skin. *Artif Organs*. 2007 Sep;31(9):703-10.
- [53] Kim DM et al. Cultured epithelial autografts in the treatment of facial skin defects: clinical outcome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar;65(3):439-43.
- [54] Price RD et al. A comparison of tissue-engineered hyaluronic acid dermal matrices in a human wound model. *Tissue Eng*. 2006 Oct;12(10):2985-95.
- [55] Yonezawa M et al. Clinical study with allogeneic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers. *Int J Dermatol*. 2007 Jan;46(1):36-42.
- [56] Omar AA et al. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004 Jun(6):666-72.
- [57] Shin'oka T et al. Transplantation of a tissue engineered pulmonary artery. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):532-3.
- [58] Matsumura G et al. Successful application of tissue engineered vascular autografts: clinical experience. *Biomaterials*. 2003; 24:2303-8.
- [59] L'Heureux N et al. American Heart Association's Scientific Sessions 2005 (Dallas, TX). 2005;abstract 2982.
- [60] Shin'oka T et al. Midterm clinical result of tissue –engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. *J Throc Cardiovasc Surg*. 2005 Jun;129(6):1330-8.
- [61] L'Heureux N et al. Human tissue engineered blood vessel for adult arterial revascularization. *Nat Med*. 2006 Mar;12(3):361-5.
- [62] Hobo K et al. Therapeutic angiogenesis using tissue engineered human smooth muscle cell sheets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):637-43.
- [63] Chaques JC et al. Myocardial assistance by grafting a new bioartificial upgraded myocardium (MAGNUM clinical trial): one year follow-up. *Cell Transplant*. 2007;16(9):927-34.
- [64] Cebotari S et al. Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I132-7.
- [65] Dohmen PM et al. Mid-term clinical results using a tissue-engineered pulmonary valve to reconstruct the right ventricular out-flow tract during the Ross procedure. *Ann Thorac Surg*. 2007 Sep;84(3):729-36.

- [66] Zimmermann WH et al. Heart muscle engineering: an update on cardiac muscle replacement therapy. *Cardiovasc Res.* 2006 Aug 1;71(3):419-29.
- [67] L'Heureux N et al. Technology insight: the evolution of tissue-engineered vascular grafts--from research to clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007 Jul;4(7):389-95.
- [68] Stern-Straeter J, Riedel F, Bran G, Hormann K, Goessler UR. Advances in skeletal muscle tissue engineering. *In Vivo.* 2007 May-Jun;21(3):435-44.
- [69] Fedorovich NE et al. Hydrogels as extracellular matrices for skeletal tissue engineering: state-of-the-art and novel application in organ printing. *Tissue Eng.* 2007 Aug;13(8):1905-25.
- [70] Chalfoun CT et al. Tissue engineering nerve constructs: where do we stand? *J Cell Mol Med.* 2006;10(2):309-317.
- [71] Takahashi J. Stem cell therapy for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2007 Jun;7(6):667-75.
- [72] Wang Y et al. Stem cell transplantation: a promising therapy for Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007 Sep;2(3):243-50.
- [73] Banerjee M. et al. Approaches towards endogenous pancreatic regeneration. *Rev Diabet Stud.* 2005; 2(3):165-176.
- [74] Calafiore R et al. Artificial pancreas to treat type 1 diabetes mellitus. *Methods Mol Med.* 2007;140:197-236.
- [75] Liao YH et al. Adult stem or progenitor cells in treatment for type 1 diabetes: current progress. *Can J Surg.* 2007 Apr;50(2):137-42
- [76] Figliuzzi M et al. Biocompatibility and function of microencapsulated pancreatic islets. *Acta Biomater.* 2006 Mar;2(2):221-7.
- [77] Humes HD et al. Renal cell therapy is associated with dynamic and individualized responses in patients with acute renal failure. *Blood Purif.* 2003;21:64-71.
- [78] Steer DL et al. Developmental approaches to kidney tissue engineering. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004 Jan;286(1):F1-7.
- [79] Braam B et al. Technology insight: innovative options for end-stage renal disease – from kidney refurbishment to artificial kidney. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007 Oct;3(10):564-72
- [80] Humes HD et al. Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2004 Oct;77(4):1578-88.
- [81] Morigi M et al. Mesenchymal stem cells are renoprotective, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. 2004;(15):1794-1804.
- [82] Chan Ch et al. Hepatic tissue engineering for adjunct and temporary liver support: critical technologies. *Liver Transpl.* 2004 Nov;10(11):1331-42.
- [83] Park JK et al. Bioartificial liver systems: current status and future perspective. *J Biosci Bioeng.* 2005 Apr;99(4):311-9.

- [84] Hoffmann A, Gross G. Tendon and ligament engineering: from cell biology to in vivo application. *Regen Med.* 2006 Jul;1(4):563-74.
- [85] Rotini R et al. New perspectives in rotatory cuff tendon regeneration: review of tissue engineered therapies. *Chir Organi Mov.* 2008 Feb;91(2):87-92.
- [86] Hui JH, Ouyang HW, Hutmacher DW, Goh JC, Lee EH. Mesenchymal stem cells in musculoskeletal tissue engineering: a review of recent advances in National University of Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005 Mar;34(2):206-12.
- [87] Petrigliano FA et al. Tissue engineering for anterior cruciate ligament reconstruction: a review of current strategies. *Arthroscopy.* 2006 Apr;22(4):441-51.
- [88] Mahirogullari M et al. Freeze-dried allografts for anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Sports Med.* 2007 Oct;26(4):625-37.
- [89] Bücheler M et al. Tissue engineering of respiratory epithelium: regenerative medicine for reconstructive surgery of the upper airways. *HNO.* 2008 Mar;56(3):275-80.
- [90] Weiss RA et al. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol Surg.* 2007 Mar;33(3):263-8.
- [91] Toda A et al. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. *J Pharmacol Sci.* 2007 Nov;105(3):215-28. Epub 2007 Nov 6.
- [92] Fernandes M et al. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Cornea.* 2005 Aug;24(6):643-53.
- [93] Yiu SC et al. Ocular surface reconstruction: recent advances and future outlook. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007 Nov;18(6):509-14.
- [94] Nakahara T, Ide Y. Tooth regeneration: implications for the use of bioengineered organs in first-wave organ replacement. *Hum Cell.* 2007 Aug;20(3):63-70.
- [95] Mohammadi M et al. Culture of human gingival fibroblasts on a biodegradable scaffold and evaluation of its effect on attached gingiva: a randomized, controlled pilot study. *J Periodontol.* 2007 Oct;78(10):1897-903.
- [96] McGuire MK et al. Evaluation of the safety and efficacy of periodontal applications of a living tissue-engineered human fibroblast-derived dermal substitute. I. Comparison to the gingival autograft: a randomized controlled pilot study. *J Periodontol.* 2005 Jun;76(6):867-80.
- [97] Filho Cerruti H et al. Allogeneous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: clinical case reports. *Artif Organs.* 2007 Apr;31(4):268-73.
- [98] Koizumi N et al. Cultivated corneal endothelial cell sheet transplantation in a primate model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Oct;48(10):4519-26.

- [99] Cheema SK et al. regulation and guidance of cell behaviour for tissue regeneration via the siRNA mechanism. *Wound Repair Regen.* 2007 May-Jun;15(3):286-95.
- [100] Evans CH et al. Facilitated endogenous repair: making tissue engineering simple, practical and economical. *Tissue Eng.* 2007 Aug;13(8):1987-93.
- [101] Dalby MJ et al. Nanotopographical control of human osteoprogenitor differentiation. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2007 May;2(2):129-38.
- [102] Borlongan CV et al. Nanotechnology as adjunct tool for transplanting engineered cells and tissues. *Curr Mol Med.* 2007 Nov;7(7):609-18.
- [103] Venugopal J et al. Interaction of cells and nanofiber scaffolds in tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008 Jan;84(1):34-48.
- [104] Martins A et al. Electrospun nanostructured scaffolds for tissue engineering applications. *Nanomed.* 2007 Dec;2(6):929-42.
- [105] Adamopoulos O and Papadopoulos T. Nanostructured bioceramics for maxillofacial applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2007 Aug;18(8):1587-97.
- [106] Singh S and Nalwa HS. Nanotechnology and health safety-toxicity and risk assessment of nanostructured materials on human health. *J nanosci Nanotechnol.* 2007 Sep;7(9):3048-70.
- [107] Everts PA et al. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review. *Surg Endosc.* 2007 Nov;21(11):2063-8. Epub 2007 Apr 13.
- [108] Aikawa M et al. Regeneration of extrahepatic bile duct--possibility to clinical application by recognition of the regenerative process. *J Smooth Muscle Res.* 2007 Dec;43(6):211-8.
- [109] Doss AE et al. Tracheal replacements: part 2. *ASAIO J.* 2007 Sep-Oct;53(5):631-9.
- [110] Schwab IR et al. Inherent risks associated with manufacture of bioengineered ocular surface tissue. *Arch Ophthalmol.* 2006 Dec;124(12):1734-40.
- [111] Webster's New World Medical Dictionary, 2nd edition (January 2003), Wiley Publishing Inc.; ISBN: 0-7645-2461-5.
- [112] Mitterberger M, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *J Urol* 2008 Jan;179(1):226-31.
- [113] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: A 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1081-5.
- [114] Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial.[see comment]. *Lancet.* 2007 Jun 30;369(9580):2179-86.

- [115] Sievert KD, Amend B, Renninger M, Selent C, Feil G, Hennenlotter J, Skutella T, Möhle R, Northoff H, Stenzl A. Value of stem cell therapy for the treatment of stress incontinence. Current status and perspectives. *Urologe A*. 2007 Mar;46(3):264-7.
- [116] Hunskaar S, Epidemiology of urinary (UI) and fecal incontinence (FI) and pelvic organ prolapse (POP); In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S (eds) *Incontinence*; Health Publication, Plymouth, Mass, USA 2005.
- [117] HTA-Report Ontario 2006: Midurethral slings for women with stress urinary incontinence
- [118] Gomelsky A et al, Biocompatibility assessment of synthetic sling materials for female stress urinary incontinence. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1171-81.
- [119] Feifer A et al, The use of synthetic sub-urethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. Journal* 2007; 18:1087-1095.
- [120] Primus G, Heidler H et al, Leitlinien Blasenfunktionsstörungen. *J. Uro.. Urogynäkol. Sonderheft* 4/2003.
- [121] Mitterberger M, Pinggera GM, Marksteiner R, Margreiter E, Fussenegger M, Frauscher F, et al. Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):169-75.
- [122] *Methodenhandbuch für systematische Übersichtsarbeiten. Internes Manual des LBI-HTA.*
- [123] Martin JL, et al. Systematic review and evaluation of methods of assessing urinary incontinence. *Health Technology Assessment* 2006; Vol. 10: No. 6
- [124] Furuta A, et al. The promise of stem cell therapy to restore urethral sphincter function. *Current Urology Reports* 2007,8:373-378.
- [125] Vilquin J.T., Myoblast transplantation: clinical trias and perspectives. *Acta myologica* 2005; XXIV:p. 119-127.
- [126] Kwon D, et al. Periurethral cellular injection: comparison of muscle-derived progenitor cells and fibroblasts with regard to efficacy and tissue contractility in an animal model of stress urinary incontinence. *Urology* 2006,68: 449-454.
- [127] Brittberg M et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:889-895.
- [128] Minas T and Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med*. 1999;18:13-44, v-vi.
- [129] Haddo O et al. The use of chondrogide membrane in autologous chondrocyte implantation. *Knee*. 2004;11:51-55.
- [130] Grigolo B et al. Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluron-based biomaterial: molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials*. 2002;23:1187-195.

- [131] BAnz Nr. 131 (S. 6979) vom 18.07.2007, http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/content/gesundheitspartner/bund/krankenhaus/qualitaetssicherung/137c_uebersicht.pdf
- [132] BMGF/ LKF 2007, Stand 30-09-2006, Punkt 4563 Autologe Knorpeltransplantation; 6705 Chondrozytenkultivierung; Lesitungskatalog BMGF 2007, http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/9/0/5/CH0408/CMS1159517118526/leistungskatalog_bmgf_2007.pdf
- [133] Vavken P, Gruber M., Dorotka R. Tissue Engineering in der Orthopädischen Chirurgie – Klinischer Effekt und Kosten-Nutzen-Analyse der autologen Chondrozytentransplantation im Kurz- und Langzeitmodell. *Z Orthop Unfall* 2008; 146: 26-30.
- [134] Bartlett W et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 May;87(5):640-5.
- [135] Basad E et al. Die Behandlung chondraler Defekte mit MACI oder Microfracture – erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie. *Orthop Praxis* 2004; 40: 6-10.
- [136] Bentley G et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2003 Mar;85(2):223-30.
- [137] Dozin B et al. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. *Clin J Sport Med.* 2005 Jul;15(4):220-6.
- [138] Horas U et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Feb;85-A(2):185-92.
- [139] Knutsen G et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Mar;86-A(3):455-64.
- [140] Wasiaik J et al. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee (Review). *The Cochrane Collaboration* 2008, <http://www.thecochranelibrary.com>
- [141] Clar C et al. Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2005; Vol.9: No. 47.
- [142] Peterson L et al. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation. *J Bone Joint Surg.* 2003;85A:17-24.
- [143] Peterson L et al. Autologous chondrocyte transplantation. *Am J Sports Med.* 2002;30:2-12.
- [144] Wood J et al. Autologous cultured chondrocytes: adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006; 88:503-507.

- [145] Hambly K, Bobic V, Wondrasch B, Van Assche D, Marlovits S. Autologous chondrocyte implantation postoperative care and rehabilitation. *Am J Sports Med.* 2006 Jun;34(6):1020-38.
- [146] Trattnig S, Millington SA, Szomolany, Marlovits S. MR imaging of osteochondral grafts and autologous chondrocyte implantation. *Eur Radiol.* 2007 January;17(1):103-118.
- [147] Robert S et al. Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: monitoring its success by magnetic resonance imaging and histology. 2003 *Arthritis Res Ther* 5:R60-R73.
- [148] Buckwalter JA. Evaluating methods of restoring cartilaginous articular surfaces. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 (367 Suppl):S224-S238.
- [149] Marlovits S, Striessnig G, Resinger CT et al. Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution MRI. *Eur J Radiol.* 2004 52:310-319.
- [150] Marlovits S, Singer P, Zeller P et al. Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur J Radiol.* 2006 57:16-23.
- [151] Trattnig S, Ba-Ssalamah A, Pinker K et al. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: non-invasive monitoring by high-resolution MRI. *Magn Reson Imaging.* 2005 23:779-787.
- [152] Robertson WB et al. MRI and clinical evaluation of collagen-covered autologous chondrocyte implantation (CACI) at two years. *Knee.* 2007 Mar;14(2):117-27.
- [153] Behrens P et al. Indikations- und Durchführungsempfehlungen der 'Arbeitsgemeinschaft Geweberegeneration und Gewebeersatz' zur Autologen Chondrozyten –Transplantation (ACT). *Z Orthop* 2004;142:529-539.
- [154] Knutsen G et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee – a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86:455-464.
- [155] Peterson L et al. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 2000;374:212-234.
- [156] Anderson AF et al. A controlled study of autologous chondrocyte implantation versus microfracture for articular cartilage lesions of the femur. *Transactions of the 70th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2003, New Orleans, USA; February 5-9.
- [157] Bentley G et al. A prospective randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003; 85:223-30.
- [158] Richter J. Volkswirtschaftlicher Nutzen der autologen Chondrozyten-Transplantation. *Implant* 2004;1:13-14.

- [159] Barbero A et al. Age related changes in human articular chondrocyte yield, proliferation and post-expansion chondrogenic capacity. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:476-484.
- [160] Vavken P, Culen G, Dorotka R. Die klinische Anwendbarkeit evidenzbasierter Orthopädie – Eine Querschnittstudie der Qualität der Evidenz orthopädischer Studien. *Z Orthop Unfall* 2008; 146: 21-25.
- [161] Moher D et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357:1191-1194.
- [162] AGES Pharmed
<http://www.ages.at/servlet/sls/Tornado/web/ages/content/B80D357234FF3E00C12570D5002C02BC>
- [163] Cells⁺Tissuebank Austria (CTBA) <http://www.ctba.at/>
- [164] OEBIG <http://www.oebig.at/>
- [165] Goldstein SA in: *Functional tissue engineering/* editors Guilak F et al., (2003) Springer -Verlag New York Inc.; ISBN: 0-387-95553-4
- [166] High Tech fürs Herz: Kompetenzzentrum für Medizintechnik-Kardiovaskuläre Implantate MEDIPLANT in: *Kompetenzzentren für die Medizintechnik*, 40pp, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Bonn 2000
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/kompetenzzentren_fuer_die_medizintechnik_2000.pdf
- [167] McAteer H et al. Cost-effectiveness nanalysis at the development phase of a potential health technology: examples based on tissue engineering of bladder and urethra. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007 Sep-Oct;1(5):343-9.
- [168] Woloshynowych M et al. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technology Assessment* 2005; Vol. 9: No. 19.
<http://www.hta.ac.uk/pdfexecs/summ919.pdf>
- [169] Nugent HM et al. Tissue engineering therapy for cardiovascular disease. *Circ Res.* 2003 May 30;92(10):1068-78.
<http://circres.ahajournals.org/cgi/reprint/92/10/1068>
- [170] Norrby K. In vivo models of angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2006 Jul-Sep;10(3):588-612. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00423.x>