This project has received funding from the Eurostars-2 joint programme with co-funding from the European Union Horizon 2020 research and innovation programme

Schlussbericht zum Vorhaben

„Entwurf, Entwicklung, Optimierung, Validierung und Verifizierung von Ablationskathetern“

im Rahmen des Eurostars Projekts

E! VT-CURE

„V-Cath: eine revolutionäre Behandlung für ventrikuläre Tachykardien mit Hilfe der Pulsfeldablation“

Dipl. Ing. Jörg Reinhardt, Simeon Pieper

MedFact engineering GmbH
Hammerstraße 3
79540 Lörrach

Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin / beim Autor.

Förderkennzeichen: 01QE2225
Projektlaufzeit: 01.08.2022 – 31.01.2025

1. Ursprüngliche Aufgabenstellung

Im Rahmen des Projekts wurde V-Cath entwickelt, getestet und vorklinisch validiert, ein Pulsfeldablation-Katheter der nächsten Generation, der speziell für die Behandlung von ventrikulären Tachykardien (VT) konzipiert ist. Bei dieser Form der Ablation sollten mehrere elektrische Impulse eingesetzt werden, die das Myokard durch irreversible Elektroporation der Zellmembran abtragen, ohne das Gewebe zu stark zu erhitzen. Dank unserer patentrechtlich geschützten Coherent Sine Burst Electroporation (CSE)-Technologie sollte V-Cath der erste Ablationskatheter sein, der es Ärzten ermöglicht, erkranktes ventrikuläres Gewebe sicher und effizient zu abladieren und so den natürlichen Rhythmus des Herzens wiederherzustellen und (möglicherweise) VT-Patienten zu heilen.

2. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Zu Beginn des Projekts waren sowohl Kryo-Ablation als auch HF-Ablation als potentiell sehr wirksame und für die Erzeugung von Läsionen im Herzen geeignete Verfahren bekannt. Es konnte bereits in Vorstudien gezeigt werden, dass eine Reihe von Punktläsionen miteinander verbunden werden kann, um virtuelle Linien von behandeltem Gewebe zu schaffen. Eine höhere Leistungsabgabe und ein stärkerer Elektroden-Gewebe-Kontakt erzeugen größere Läsionen und können die Wirksamkeit des Verfahrens verbessern. Allerdings waren auch Nebenwirkungen der Verfahren, speziell Blutgerinnsel und „Steam-Pops“ bekannt.

Basierend auf diesen Voruntersuchungen war Ziel des Projekts, passende HF-Ablationsprotokolle zu erforschen und zu erproben, die eine ausreichende Energieabgabe einerseits und die Vermeidung von Nebenwirkungen andererseits sicherstellten.

3. Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben konnte grundlegend nicht entlang des ursprünglichen Arbeitsplans realisiert werden. Bereits Anfang des zweiten Projektjahrs beschrieben Wissenschaftler in Studien mit HF-Ablationsprotokollen starke Nebenwirkungen des Protokolls, speziell Nierenversagen bei einigen Probanden.

Daraufhin musste im Projekt eine umfangreiche Analyse der entsprechenden Ursachen dieses Nierenversagens durchgeführt werden, die dann in einer detaillierten Modellierung der Wirkung der Pulsenergie im Gewebe mündete. Es zeigte sich, dass die über die Zeit hinweg übertragene Gesamtenergie ausschlaggebend für das Auftreten von Nebenwirkungen war. Dementsprechend wurden Protokolle modifiziert und das Kathetersystem neu konstruiert, um höhere Pulsfrequenzen und -Spannungen übertragen zu können.

Im Ergebnis konnte ein im Tierversuch validiertes System realisiert werden, welches nun die Grundlage der Weiterentwicklung bis zur Humanstudie und dann zur Serienreife darstellt.

4. Wesentliche Ergebnisse

Wesentliches Ergebnis im Projekt ist zunächst die Modellierung der Wechselwirkung der Pulse mit dem Herzgewebe als Grundlage der Protokollentwicklung und der Vermeidung kritischer Kontraindikationen.

Konkrete Ergebnisse im Teilprojekt MedFact sind das validierte Katheterdesign für die Übertragung der für die PFA-Ablation nötigen Pulsfrequenzen und -Spannungen sowie erste Protokolle für die Durchführung der Ablation sowie das roboterbasierte Handling der Katheter.

Im Rahmen mehrerer Tierversuche konnten sowohl großflächige als auch eng begrenzte Läsionen erzeugt und in akuten als auch chronischen Versuchen nachgewiesen werden. Damit ist die Grundlage für die Übertragung der Ergebnisse in Humanversuche gelegt.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Das Projekt konnte nur realisiert werden durch die enge Kooperation der Projektpartner Arga MedTech und Medfact sowie der gezielten Kooperation mit unseren Forschungspartnern aus Großbritannien und den USA.

Speziell die Kooperation mit dem Partner Stereotaxis in Bezug auf die Durchführung der Tierversuche war essenziell dafür, das Projekt trotz großer Herausforderungen im Bereich der Durchführung sehr komplexer Tierversuche doch noch erfolgreich abzuschließen.

This project has received funding from the Eurostars-2 joint programme with co-funding from the European Union Horizon 2020 research and innovation programme

Schlussbericht zum Vorhaben

„Entwurf, Entwicklung, Optimierung, Validierung und Verifizierung von Ablationskathetern“

im Rahmen des Eurostars Projekts

E! VT-CURE

„V-Cath: eine revolutionäre Behandlung für ventrikuläre Tachykardien mit Hilfe der Pulsfeldablation“

Dipl. Ing. Jörg Reinhardt, Simeon Pieper

MedFact engineering GmbH
Hammerstraße 3
79540 Lörrach

Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin / beim Autor.

Förderkennzeichen: 01QE2225
Projektlaufzeit: 01.08.2022 – 31.01.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Ergebnisse des Projekts 3
2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises 7
3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten 7
4. Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse 7
5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt bei anderen Stellen 8
6. Veröffentlichung der Ergebnisse 8

1. Ergebnisse des Projekts

Erste Tests ergaben, dass das Navigieren über Katheter speziell in den Ventrikel äußerst herausfordernd ist. Dementsprechend wurde in Absprache mit den Projektpartnern ein zweistufiges Vorgehen definiert.

- Zunächst erfolgte die Realisierung eines Prototyps für möglichst rasche InVitro/InVivo-Versuche auf Basis eines Roboter-Systems mit Magnetfeldnavigation.
- Parallel erfolgte die Erforschung von Ansätzen zur Realisierung eines händisch in den Ventrikel zu leitenden Kathetersystems mit Handgriff.

Für das Labormuster nach Stufe 1 wurde zunächst ein erstes Katheterdesign auf Basis des Feinkonzepts unserer Projektpartner definiert und in ein Labormuster überführt. Tests bei unserem Partner Argá MedTech in Bezug auf die mechanische Stabilität sowie die Isolationsfähigkeit und EMV-Beständigkeit zeigten, dass das Elektrodendesign zu überarbeiten war, um Funkenbildung zu vermeiden und die Durchschlagfestigkeit zu gewährleisten.

Diese Ergebnisse waren Grundlage für eine Anpassung des Designs in Bezug auf die Elektrodengeometrie sowie die Realisierung eines ersten vollständigen „V-CATH“-Labormusters.

Das V-CATH-Muster wurde im Haus MedFact in Bezug auf die Durchschlagfestigkeit bis 3 kV sowie die Elektrodengeometrie in Bezug auf die optimale Ableitung der elektromagnetischen Felder im Herz untersucht.

Das vollständige Muster wurde im Anschluss an Argá übergeben und ersten ausführlichen teilrealistischen Tests unter Verwendung der „Coherent Sine Burst Electroporation“- Technologie unterzogen.

Im Tierversuchslabor in St. Louis wurden erste Tierversuche erfolgreich durchgeführt. Dabei konnte der magnetisch steuerbare Katheter in Kombination mit dem Stereotaxiesystem Genesis RMN erfolgreich getestet werden. Die Versuche wurden an Hausschweinen durchgeführt und von führenden KOLs der EP-Szene begleitet.

Abbildung 1: Durchleuchtung im Tierversuch (Schwein), Katheter im linken Vorhof.

Insgesamt wurden zunächst 4 akute Tierversuche an 4 Tieren durchgeführt. Dabei wurden verschiedene Ablationsparameter und Ablationsorte/-strategien mit positivem Ergebnis durchgeführt. Mit den entsprechenden Parametern und an der entsprechenden Position konnte eine Transmuralität in den Ventrikeln der Herzen erreicht werden. Diese Transmuralität ist wichtig für eine spätere erfolgreiche Therapie.

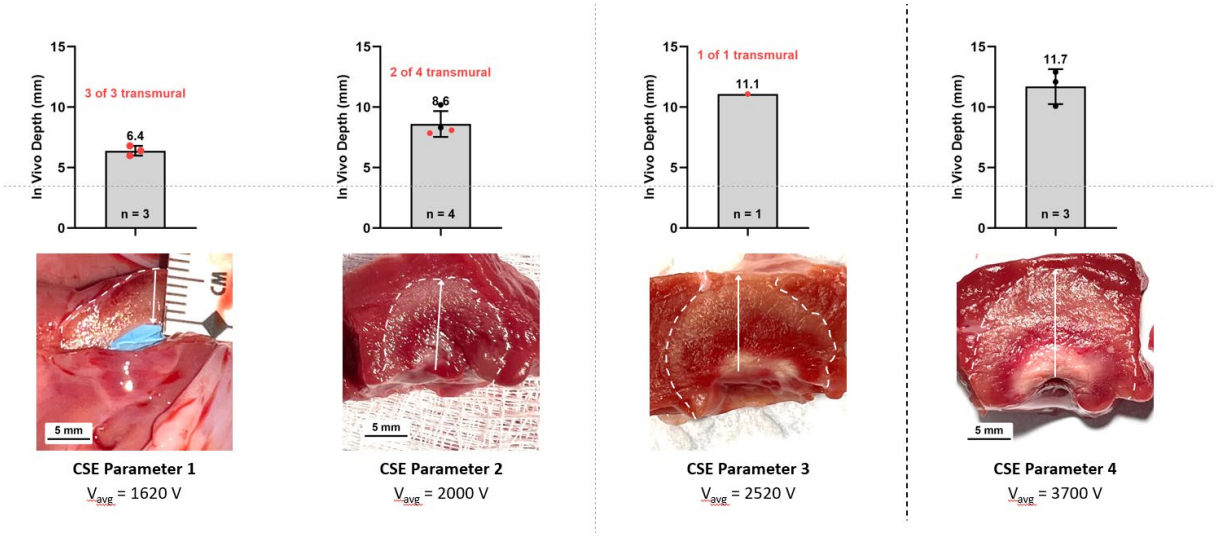

Abbildung 2:Ergebnisse zur Läsionserzeugung in Abhängigkeit der Ablationsspannung (SCRN, Lissabon).

Die Navigation des Katheters im Inneren des Herzens war in allen Fällen möglich und alle Lokalitäten konnten entsprechend erreicht werden. Es konnten keine Nebenwirkungen oder negative Effekte auf den Katheter bei der Anwendung im Tierversuch festgestellt werden.

Im Januar 2024 wurde eine Studie publiziert, in der bei Nutzung eines grundsätzlich ähnlichen Systems bei insgesamt 6 von 17.000 Patienten eine kritische Nierenschädigung beobachtet wurde.

Dies war Anlass, auch das diesbezügliche Risiko unseres Systems gemeinsam mit dem Partner in mehreren präklinischen Studien neu zu bewerten. Im Ergebnis zeigte sich, dass Ursache des Nierenversagens eine Hemoglubinurämie war, die immer dann auftritt, wenn die aufsummierte Pulsenergie während mehrerer Ablationen einen Schwellwert überschreitet.

Im Ergebnis konnte ein Modell realisiert werden, das die Pulsenergie während des gesamten Ablationsvorgangs sowie die zu erwartende Schädigung korrekt modelliert und über welches Grenzwerte und Parameterfenster speziell für die Ablationsparameter Pulslänge, Pulsspannung und Pulsfrequenz abgeleitet werden können (Details im Bericht von Arga).

Weil dadurch höhere Arbeitsspannungen nötig sind, wurde auch das Katheterdesign teilweise angepasst. Dafür wurden die in Abbildung 3 dargestellten Änderungen der Elektrodengeometrie sowie der Form und Länge der Elektroden zueinander vorgenommen. Auch der Abstand der Elektroden zueinander spielt eine relevante Rolle. Die Komplexität bestand hier aus dem Zusammenspiel der vorhandenen Magnete, die ebenfalls in bestimmten Abständen zueinander angebracht werden müssen, um die Steuerbarkeit im Magnetfeld zu gewährleisten, und den Abständen, Geometrien der Elektroden, die nicht kollidieren dürfen.

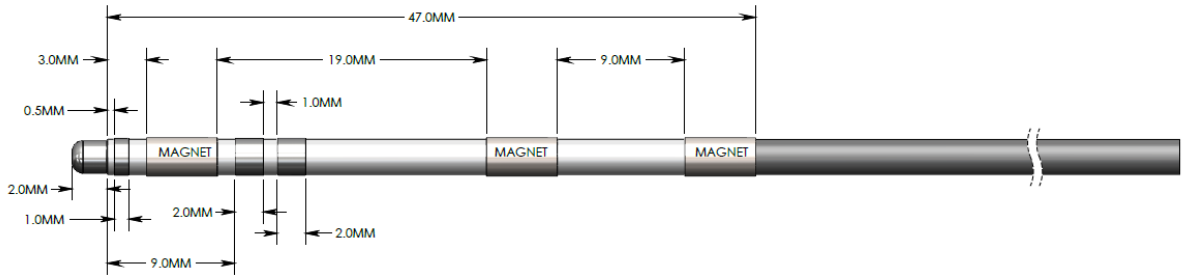

Abbildung 3: Konstruktionszeichnung der aktuellen Elektroden- und Katheterkonfiguration.

Es wurde geprüft, ob aufgrund der erhöhten Anwendungsspannung auch die Konzeption und Entwicklung des elektrischen Anschlusssteckers überarbeitet werden muss. Dieser muss nicht nur technisch funktional sein, sondern auch entsprechend aktueller normativer Anforderungen ausgelegt sein. Das Ergebnis war, dass das Design des aktuellen Steckers Normkonform ist. Es konnte so bereits in den Tierversuchen evaluiert, getestet und für gut befunden werden (Abbildung 4).

Abbildung 4: Darstellung des Katheter-Labormusters mit Stecker.

Nach Abschluss der Arbeiten zur Identifikation der Ursache potenziell kritischen Nierenversagens wurden erste präklinische Studien zur Ermittlung optimaler Ablations-Parameter mit einem roboter-navigierten Kathetersystem geplant und durchgeführt.

Die Arbeiten zur Erforschung von Platzierungsstrategien für handgeführte Katheter waren zurückgestellt worden, bis die ersten klinischen Studien zur generellen Ermittlung von Ablationsparametern abgeschlossen waren. Erste Prototypenkonzepte (Bi-Direktional Steuerbar) sind

evaluiert und noch in der Konzeptphase. Die Weiterentwicklung hin zu einem per Hand steuerbaren Katheter wird nach Projektende auf eigene Kosten fortgeführt.

Als letztes lag der Fokus der Arbeiten auf der Begleitung der präklinischen Studien des Partners Arga, die in enger Kooperation mit Sterotaxis aus St. Luis und den Royal Brompton and Harefield Hospitals durchgeführt wurden.

Dafür wurde ein CSE Ablationsgenerator von Arga sowie der spezielle, im Rahmen des Projekts entwickelte Katheter verwendet, der über eine Schiene in drei unterschiedlichen Konfigurationen verwendet werden kann. Alle Untersuchungen fanden statt als telerobotische Operationen, die insbesondere von Dr. Ernst (Royal Brompton Hospital, London, UK) und Dr. Weiss (Banner Hospital, Phoenix, US) durchgeführt wurden.

Für die Studien wurde der CSE Ablation Generator von Arga und der beschriebene All-in-One Katheter eingesetzt. Der Katheter ist voll kompatibel mit der Herzschlag-Synchronisation und Mapping-Systemen des Generators sowie der weiteren üblichen Peripherie im OP. Alle Untersuchungen zum fokalen, zirkulären und linearen Einsatz wurden mit dem All-in-One-Katheter jeweils nach Konfigurationsadaption durchgeführt.

In den Studien wurden insgesamt sechs gesunde Schweine (N=6) mit einem Gewicht von 46-52 kg untersucht und unipolare (niedrig, mittel, hoch) und bipolare (hoch) Energien mit Spannungen von 1.620 V bis 3.700 V angewandt.

Fazit

Insgesamt konnte in allen Fällen die akute Isolation der Pulmonalvene gewährleistet werden. Die unipolare PFA lieferte bei verschiedenen Spannungsniveaus zuverlässig tiefe, zusammenhängende Läsionen im Ventrikel ohne Mikrobubbles oder Thrombogenität.

- Die Schaffung von transmuralen Läsionen im Atrium und Ventrikel ist mit dem Coherent Sine-Burst Electroporation System und der Remote Magnetic Navigation machbar.
- Die Remote Magnetic Navigation gewährleistet konstanten Gewebekontakt während der Energieabgabe.

Insgesamt konnte damit die Sicherheit und grundlegende Eignung des im Projekt „VT-CURE“ erforschten Kathetersystems mit zugehörigem Generator und Ablationsprotokollen zur sicheren Verwendung validiert werden. Die Strategie der magnetischen Navigation über den Roboter konnte vollumfänglich umgesetzt werden.

Weiterführende Untersuchungen werden nötig sein, um das System bis hin zur Eignung im Rahmen klinischer Studien am Menschen sowie dann im Anschluss bis zur Serienreife weiterzuentwickeln.

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die wichtigste Position des zahlenmäßigen Nachweises waren mit Abstand die Personalkosten. Die Entwicklung, der Aufbau und die Tests des neuen Systems erforderten umfangreichen Personaleinsatz.

Materialkosten: Die über das Projekt abgerechneten Materialien wurden genutzt, um den Prototypen zu bauen und die beschriebenen Tests durchzuführen.

Reisekosten:

Da im Projekt das Labor für die Tierversuche gewechselt werden musste, erhöhten sich die Reisekosten signifikant. Gleichzeitig können internationale Reisekosten nicht als Projektkosten geltend gemacht werden und wurden daher in Eigenleistung von MedFact getragen. Die im Projekt entstandenen Kosten ergaben sich aus Projekttreffen bei Stereotaxis in San Diego und Reisen zu Konferenzen im amerikanischen Raum.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die Notwendigkeit der Projektarbeiten ergibt sich daraus, dass bisher keine Herzablationskatheter existieren, die mit dem Coherent Sine Burst Electroporation (CSE)-Generator von Arga Medtech kompatibel sind. So können keine optimal gepulsten elektrischen Felder (PEFs) in die relevanten Regionen des Ventrikels abgegeben werden und adäquate Läsionen im ventrikulären Gewebe erzeugen. Ventrikuläre Rhythmusstörungen können somit bisher nicht gezielt therapiert werden.

Die Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten ergibt sich aus der Projektumsetzung. Die geplanten Kosten aus dem Antrag konnten gut eingehalten werden. Die Projektarbeiten wurden zu Beginn des Projektes mit kleinem Sicherheitspuffer aber ansonsten relativ schlank geplant, so dass wir von einem angemessenen Entwicklungsaufwand ausgehen.

4. Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse

Das Projekt wird zu präklinischen In-vivo-Nachweisen für die Sicherheit und Wirksamkeit von V-Cath führen und damit Investoren für eine Serie B-Investition zur Durchführung von FIH-Studien für die VT-Anwendung (11-12 Mio. € insgesamt, 4 Mio. € für die VT-FIH-Studie) Anfang 2024 anziehen. Das System wird voraussichtlich 2028 auf den Markt kommen, also 6 Jahre nach Projektstart. Die Hauptabnehmer des Systems werden Krankenhäuser sein, da die Endnutzer Elektrophysiologen sind. Die Kommerzialisierung wird voraussichtlich durch eine Zusammenarbeit mit einem großen Akteur im Bereich der medizinischen Geräte erfolgen. Aktuell werden entsprechende Akteure identifiziert und erste Gespräche geführt. (Nanoflex Robotics, Boston Scientific, Stereotaxis)

1) Direkt im Anschluss an das Eurostars-Projekt, wenn ausreichende präklinische Daten vorliegen, die das große Potenzial der CSE-Technologie für die Behandlung von VT-Patienten belegen. First in Human Studie sind aktuell in Planung (Vilnius - Litauen). Zudem wird die Möglichkeit evaluiert, die Technologie für andere Anwendungsfelder zu nutzen. (Denervierung von Neuronalenstrukturen für die Bluthochdruck Senkung) Pulmonal / Renal

2) Nach einer erfolgreichen First-In-Human-Studie (FIH), die aktuell geplant wird und zusätzliche klinische Daten liefert und die Position der Behandlung stärkt.

Die Zielregionen für die ersten 5 Jahre des Markteintritts sind die EU (Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, Großbritannien) und Nordamerika (USA, Kanada). Die Marktdurchdringung beginnt bei 5 % und wächst in den ersten fünf Verkaufsjahren in der EU auf 45 %; in den USA werden ähnliche Raten erwartet.

5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt bei anderen Stellen

Während des Vorhabens wurden kontinuierlich auch Recherchen zum Fortschritt bei anderen Stellen durchgeführt. Es konnten keinerlei Projekte oder Produkte recherchiert werden, die der Verwertung der hier entwickelten Lösungen entgegenstehen.

6. Veröffentlichung der Ergebnisse

Erste Ergebnisse des Projektes wurden beim SCRN Kongress unter Erstautorschaft unserer wissenschaftlichen Partner vorgestellt.