

Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2024 · 38:95–102
<https://doi.org/10.1007/s00398-023-00608-z>
Angenommen: 31. August 2023
Online publiziert: 2. Oktober 2023
© The Author(s) 2023



Kardiale Xenotransplantation in Deutschland

Vom Konsens zur Klinik

Christine-Elena Kamla¹ · Matthias Längin^{2,3} · Bruno Reichart³ · Eckhard Wolf^{3,4} · Joachim Denner^{3,5} · Jan-Michael Abicht^{2,3} · Georg Marckmann^{3,6} · Paolo Brenner^{1,3} · Stefan Blesse⁷ · Sebastian Michel^{1,3} · Christian Hagl^{1,8}

¹ Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München, Deutschland; ² Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; ³ Sonderforschungsbereich TR127 – Xenotransplantation, Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin, LMU München, München, Deutschland; ⁴ Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, Genzentrum der LMU München, München, Deutschland; ⁵ Institut für Virologie, Fachbereich für Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶ Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, LMU München, München, Deutschland; ⁷ Granzer Regulatory Consulting & Services GmbH, München, Deutschland; ⁸ DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V.), Partner Site Munich, München, Deutschland

Zusammenfassung

Eines der größten Probleme der deutschen Transplantationsmedizin ist der eklatante Organmangel. Insbesondere Spenderherzen sind Mangelware, und zahlreiche schwer kranke Patienten versterben auf der Warteliste für ein neues Herz. Zu den alternativen Therapiemöglichkeiten der terminalen Herzinsuffizienz gehört neben der allogenen Transplantation die Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems, dessen Langzeitanwendung jedoch mit schwerwiegenden Komplikationen vergesellschaftet ist und das auch nicht für jeden Patienten infrage kommt. Daher rückt insbesondere in diesem Bereich die Transplantation xenogener Organe, in diesem Fall von genmodifizierten Schweinen, immer mehr in den Fokus der Wissenschaft. Im März 2023 fand ein Treffen zum Thema „kardiale Xenotransplantation“ statt, an dem Vertreter zahlreicher Transplantationszentren Deutschlands teilnahmen. Dieser Beitrag stellt eine Übersicht aller angesprochenen Themen dar, u. a. der notwendigen präklinischen Vorbereitungen, der Indikationen, der Limitationen und der geltenden Regularien.

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz · Porcines Roseolovirus · Immunsuppression · Ethik · Regularien

Am 03.03.2023 nahmen insgesamt 35 chirurgische Vertreter aller derzeit aktiven deutschen Herztransplantationszentren (s. Addendum) an einem interaktiven Workshop in München zu dem Thema „Xenotransplantation“ teil. Ziel der Veranstaltung war es, zunächst einen Wissenstransfer aller Beteiligten herbeizuführen, um am Ende den aktuellen Stand der Xenotransplantation zu definieren sowie die Möglichkeiten, aber auch die potenziellen Risiken zu analysieren.

Interaktiver Workshop

Entsprechend dem Ziel des interaktiven Workshops erfolgten auf Basis kondensierter Impulsvorträge durch Sonderforschungsbereichmitglieder des Transregio-Programms 127 „Biologie der xenogenen Zell- und Organtransplantation – vom Labor in die Klinik“ (DFG-Transregio-SFB 127) lebhafte Diskussionen zu verschiedenen Aspekten: Neben einer Übersicht zum aktuellen Stand der tierexperimentellen Forschung lagen die Schwerpunkte auf Fragen zu Abstoßung und Immunsuppression, der potenziellen Übertragung pathogener Kei-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

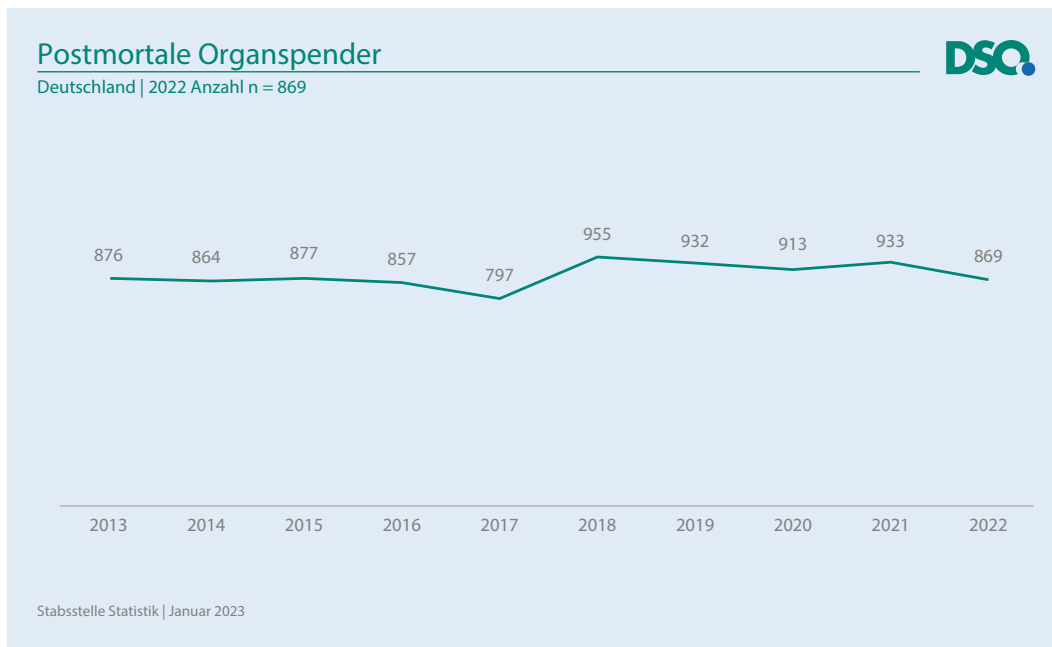


Abb. 1 ◀ Jährliche Anzahl hirntoter Organspender in Deutschland von 2013 bis 2022. (Aus Deutsche Stiftung Organspende [1])

me und der Generierung optimierter gen-modifizierter Spenderschweine. Den Abschluss bildeten die ethischen Aspekte dieser Thematik sowie die Darstellung der in Zukunft bestehenden Möglichkeiten und noch zu überwindenden Hürden einer ersten klinischen Studie. In diesem Zusammenhang wurde darüber hinaus über die Pros und Contras eines möglichen „Heilversuchs“, einschließlich der Problematik der idealen Patientenauswahl, diskutiert.

Warum xenogene Herztransplantation?

Am 01.03.2023 befanden sich in Deutschland ca. 9500 Patienten auf einer Warteliste für eine allogene Transplantation. Bei Spenderzahlen unter 1000/Jahr in Deutschland über die letzten Jahre und 3 bis 3,5 gespendeten Organen/Spender resultiert daraus ein eklatanter Organmangel in allen Bereichen. Trotz wiederholten Aufklärungskampagnen kam es zuletzt erneut zu einer negativen Entwicklung der Spenderzahlen in Deutschland (▣ **Abb. 1**), und es existiert aktuell – auch aufgrund des gescheiterten Versuchs der Implementierung der Widerspruchslösung und der fehlenden Legalisierung einer Organspende nach anhaltendem Herz-Kreislauf-Stillstand – keine zufriedenstellende Lösung für das Problem.

Im Bereich Herztransplantation kam es in den letzten 2 Jahren zu keinem signifikanten Rückgang der Spenderzahlen (▣ **Abb. 2**), dennoch besteht auch hier weiterhin eine signifikante Diskrepanz zwischen Bedarf und Angebot.

» Für allogene Herztransplantationen besteht eine signifikante Diskrepanz zwischen Bedarf und Angebot

Bei zahlreichen Patienten kommt es während der Wartezeit zu einer signifikanten klinischen Zustandsverschlechterung, sodass sie als nicht mehr transplantabel eingestuft werden oder an ihrer Grunderkrankung versterben (▣ **Abb. 3**).

Werden die Alternativen zur allogenen Transplantation betrachtet, stehen aktuell primär mechanische Herzunterstützungssysteme zur Verfügung. Diese haben sich über die Jahre zwar deutlich verbessert, dennoch gilt die Transplantation aufgrund der geringeren Komplikationsraten (weniger Infektionen, Thrombosen, Blutungen) und der besseren langfristigen Lebensqualität weiterhin als „Goldstandard“ der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz. Das „total artificial heart“ als kompletter Herzersatz ist derzeit weiterhin in der Erprobung, jedoch weit entfernt von einer routinemäßigen Anwendung.

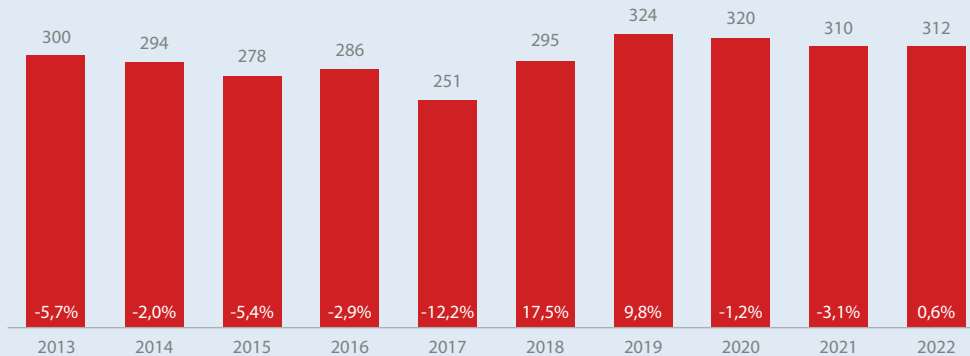
Somit scheint die Transplantation xenogener Organe, in diesem Fall von gen-modifizierten Schweinen in Menschen, ein attraktiver Therapieansatz – im Sinne eines biologischen und definitiv „physiologischeren“ Herzersatzes zu sein.

Experimentelle Basis und Generierung von Spendertieren

Seit Jahrzehnten arbeiten verschiedene internationale Arbeitsgruppen an den Voraussetzungen für eine erfolgreiche Implementierung des xenogenen Herztransplantationsverfahrens in die Klinik [2]. Während in der Initialphase Primaten als Organspender verwendet wurden, hat sich das Schwein aufgrund seiner anatomischen Nähe zum Menschen, aber auch aus ethischen Gründen wegen der Jahrhunderte langen Akzeptanz als Nutztier, durchgesetzt. Dazu sind genetische Modifikationen notwendig: um die gefürchtete hyperakute Abstoßung zu überwinden, werden Gene verantwortlich für schädliche Zuckermoleküle an Zelloberflächen mit der „Genschere“ CRISPR/Cas9 entfernt („Knock-outs“). Außerdem ist eine Verhinderung der Komplementaktivierung durch Genmodifikation ausschlaggebend für die Vermeidung einer unkontrollierten Gerinnungsstörung, die meistens durch die Unverträglichkeit der beiden Spezies (Schwein und Primat/Mensch) hervor-

Postmortal gespendete Herzen^a in Deutschland

Veränderung zum Vorjahr in Prozent

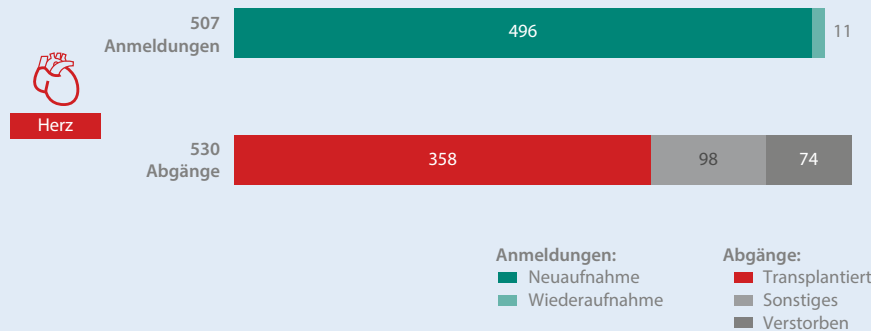


^aIn Deutschland entnommen und bundesweit sowie im Ausland transplantiert.
Stabsstelle Statistik | Januar 2023

Abb. 2 ◀ Postmortal gespendete Herzen in Deutschland; prozentuale Veränderungen bezogen jeweils auf das Vorjahr. (Aus Deutsche Stiftung Organspende [1])

Warteliste Herz

Deutschland 2022



Quelle: Eurotransplant
Stabsstelle Statistik | Januar 2023

Abb. 3 ◀ Schicksal deutscher terminal Herzkranker auf der Warteliste im Jahr 2022. (Aus Deutsche Stiftung Organspende [1])

rufen wird. Diese genetischen Veränderungen gehören zu den Voraussetzungen, um ein immunsuppressives Regime zu schaffen, das für den Menschen langfristig tolerabel ist. Ein allgemein gültiger Konsens zwischen den Forschergruppen bezüglich der notwendigen Zahl von Genmodifikationen besteht aktuell nicht. Die „Münchener Strategie“ beruht auf der Meinung, dass eine zu große Zahl genetischer Veränderungen die Tiere empfindlicher machen und die Zucht erschweren würde: Die bereits vorhandene präklinische

Erfahrung lehrt, dass 5 genetische Modifikationen für eine klinische Anwendung ausreichend sein könnten.

Um der Problematik des überschießenden Wachstums der Deutschen Landrasensschweine entgegenzuwirken (Körpergewicht: 300 kg; Herzgewicht 1 kg) muss der Fokus auf der Nutzung kleinerer Rassen liegen, z. B. den Auckland Island Schweinen; diese haben ein Endgewicht zwischen 70 und 90 kg, ideal für erwachsene menschliche Empfänger. Bis diese Tiere vollständig genverändert zur Verfügung

stehen, erscheint im präklinischen Bereich die Gabe von Rapamycin als Wachstumshemmer sinnvoll.

» Für die Schaffung eines immunsuppressiven Regimes könnten 5 genetische Modifikationen ausreichen

Eine Herde von Auckland-Island-Schweinen mit entsprechenden gentechnischen Merkmalen wird derzeit herangezüchtet



Abb. 4 ◀ a Auckland-Island-Schweine im Versuchsgut der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU): Die Tiere werden gentechnisch modifiziert und erreichen ein Endgewicht zwischen 70 und 90 kg, b Außenaufnahme des LMU-Versuchsguts: Dieses erfüllt den „specific-pathogen-free standard“. (Mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Stiftung Organtransplantation, DSO)

und steht in naher Zukunft zur Verfügung (▣ **Abb. 4**).

Für die klinische Anwendung ist eine „Designated-pathogen-free“ (DPF)-Einheit eine *Conditio sine qua non*; DPF bedeutet, dass Organe dieser Tiere keine krankheitserregenden Mikroorganismen übertragen.

Chirurgische Besonderheiten

Die chirurgischen Techniken, einschließlich der Organprotektion mit kontinuierlicher Kaltperfusion bis zur Implantation [3, 4], gelten in erfahrenen Händen als etabliert. Nach ersten Versuchen im heterotop thorakalen Modell [5], wird nun die orthotope Transplantation als Destinationstherapie bevorzugt. Darüber hinaus ist ein Einsatz dieses Verfahrens als Überbrückung zum allogenen Ersatz („bridge to allotransplant“) vorstellbar. Aus immunologischer Sicht halten Experten dies für unkritisch [6].

Mögliche Indikationen für eine Xenotransplantation könnten bestehende Kontraindikationen gegen ein mechanisches Herzunterstützungssystem sowie eine zu erwartende verlängerte Wartezeit auf eine Allotransplantation sein. Auch

junge (pädiatrische) Patienten nach Norwood-Palliationen mit rechtsseitig univentrikulärem Herzen könnten als Kandidaten für eine Xenotransplantation in Erwägung gezogen werden.

Beschluss der Workshop-Teilnehmer

Zum Ende des Workshops wurde beschlossen, potenzielle Empfänger für ein kardiales Xenotransplantat in allen deutschen Zentren zu identifizieren und eine gemeinsame deutsche Liste zu erstellen, die bereits frühzeitig im Vorfeld mit der lokalen Münchner Ethikkommission und den Experten des Paul-Ehrlich-Instituts, dem deutschen Vertreter der Regulatorischen Behörde European Medicines Agency (EMA), abgestimmt wird.

Immunsuppression

Nach einer Xenotransplantation kommt es, ähnlich den Mechanismen der Allotransplantation, zu einer Aktivierung des unspezifischen und spezifischen Immunsystems. Präklinische Versuche haben früh ergeben, dass eine Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Xenotransplantation mit klassischen Immunsuppressiva allein nicht zu erreichen ist [7].

In Tierversuchen hat sich gezeigt, dass eine auf der CD40/CD40L-Kostimulationsblockade basierende Immunsuppression, ergänzt um eine Induktionstherapie gegen B- und T-Zellen (z. B. mit Rituximab und Antithymozytenglobulin) sowie eine Erhaltungstherapie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) und niedrig dosierten Steroiden, der Schlüssel zum Langzeitüberleben ist [4, 8]. Der genaue Wirkmechanismus der CD40/CD40L-Kostimulationsblockade in der Xenotransplantation ist noch nicht vollständig geklärt; u. a. werden die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-6, IL-2) und die T-Zell-/B-Zell-Interaktion gehemmt, wodurch letztendlich sowohl humorale und als auch zelluläre Abstoßungsreaktionen verhindert werden. Im Tiermodell konnte außerdem die Entwicklung von Immuntoleranz über die Induktion von regulatorischen T-Zellen gezeigt werden [9, 10].

Aktuell wird präklinisch ein chimärischer Maus-/Rhesusaffen-Anti-CD40-Antikörper (Ak, Massachusetts General Hospital, Boston, USA) verwendet, der für eine klinische Anwendung nicht geeignet ist. Dafür gibt es mittlerweile humanisierte Anti-CD40-Ak (KPL-404; Fa. Kiniksa Pharmaceuticals, Lexington, MA, USA) und Anti-CD40L-Ak (TNX-1500; Fa. Tonix Pharmaceuticals, NY, USA). Beide Antikörper befinden sich derzeit in der Zulassungsphase.

Xenozoonosen

Zu den möglichen Komplikationen nach einer Xenotransplantation gehört die Übertragung von porcinen krankheitserregenden Mikroorganismen auf den Organempfänger. In diesem Zusammenhang sind v. a. die porcinen endogenen Retroviren (PERV) in den Fokus der Wissenschaft geraten. Die PERV werden als provirale Sequenzen in das Erbgut der Schweine eingebaut, können als infektiöse Viruspartikel freigesetzt werden und könnten Tumoren und eine erworbene Immunschwäche im Empfänger hervorrufen (Übersicht: [11]).

Nach mehreren Transplantationen von porcinen Herzen und Nieren in nichthumane Primaten hat sich gezeigt, dass die Übertragung des porcinen (P)CMV von klinischer Signifikanz ist und schließlich zu einer relevanten Limitierung der Überle-

bensdauer der Transplantate führt (Übersicht: [12]).

» Eine PCMV-Übertragung geht mit einer relevanten Limitierung der Transplantatüberlebensdauer einher

Im klinischen Fall von „Mr. Bennett“, dem ersten Empfänger eines genmodifizierten Schweineherzens, wurde das PCMV wegen einer nicht ausreichend sensitiven Nachweismethode im Spenderschwein nicht detektiert und auf den Patienten übertragen. Das Virus replizierte sich im transplantierten Herzen, sodass in der Folge im Empfänger eine hohe Viruslast festgestellt wurde. Herr Bennett verstarb am 08.03.2022, 60 Tage nach seiner Herztransplantation, an kardialem Versagen, am ehesten auf dem Boden der PCMV-Infektion. Eine schwere Abstoßungsreaktion konnte ausgeschlossen werden.

Zum besseren Verständnis ist allerdings wichtig zu betonen, dass das PCMV nur entfernt mit dem humanen Zytomegalievirus (HCMV) verwandt ist. Es ist ein porcines Roseolovirus (PRV) und eng verwandt mit den humanen Herpesviren (HHV)6A, 6B und 7, mit denen fast jeder Mensch infiziert ist.

Obwohl es bisher noch keinen Beweis gibt, dass PCMV menschliche Zellen oder Zellen des Empfängers infizieren kann, ist eine Anpassung des Virus an den neuen Wirt nicht auszuschließen – ähnlich wie bereits für einige Herpesviren beschrieben. Aktuell wird von einem direkten Einfluss des Virus auf das Immunsystem und die Endothelzellen des Organempfängers ausgegangen, wodurch es zu Zytokinausschüttungen, Gerinnungskomplikationen und letztendlich zum Multiorganversagen kommen kann [13].

Da es kein Vakzin und keine effektive medikamentöse Therapie gibt, kommen für einen klinischen Einsatz nur sicher pathogenfreie Schweine zur Auswahl. Das Screening basiert auf Testungen mithilfe der „polymerase chain reaction“ (PCR) und v.a. dem Nachweis von Antikörpern. Entsprechende „standard operating procedures“ (SOP) liegen vor, allerdings muss auf die korrekte Probenentnahme und die Auswahl des richtigen Zeitpunkts für die Entnahme geachtet werden [14]. Eliminie-

rungsprogramme umfassen die Zucht von PCMV-negativen Tieren oder aber die frühzeitige Trennung der Ferkel von der Mutter (s. „early weaning“; [15]).

Im Fall der PERV ist die Verwendung von Genscheren zur Elimination der integrierten Viren angedacht. Die Notwendigkeit eines solchen Verfahrens ist jedoch noch nicht bewiesen, da eine Übertragung von PERV weder klinisch noch präklinisch nachgewiesen werden konnte. Dennoch werden PERV-C-freie Tiere bevorzugt, weil damit eine potenziell risikoreiche Rekombination PERV-A/C unmöglich wird. In allen Fällen ist eine entsprechende Isolation der Spendertiere in einer DPF-Einheit notwendig.

Ethische Aspekte

Es existieren zahlreiche Abhandlungen zu ethischen Überlegungen im Rahmen der allogenen Transplantation sowie der Organspende. Für die Xenotransplantation sind die Berichte limitiert, konzentrieren sich aber im Sinne eines Pathozentrismus (Vermeidung von Leid als Maßstab für die Bewertung von Handlungen) im Wesentlichen auf die Abwägung zwischen Nutzen für den Menschen und Belastung, Gefahren oder auch das Leiden für die Tiere.

Der erwartete Nutzen einer Xenotransplantation liegt, neben der verbesserten Lebenserwartung und Lebensqualität, in einer signifikanten Reduktion der Wartezeit auf ein allogenes Spenderorgan und entspricht dem Prinzip der Fürsorge bzw. des Wohltuns. In Kombination mit dem Nichtschaden durch verbesserte Operationstechniken, einer verträglicheren Immunsuppression und der effektiven Vermeidung von Xenozoonosen bestehen keine Einwände gegen einen potenziellen Nutzen des Empfängers. Bezüglich möglicher psychologischer Auswirkungen ist eine Evaluation erforderlich, allerdings zeigen Umfragen bei Patienten auf der Warteliste eine positive Grundhaltung zum Therapieansatz. Zweifelsfrei muss die Patientenautonomie erhalten bleiben, und eine Aufklärung über die fehlenden Erfahrungen beim Menschen erfolgen.

Für die Tiere bestehen im Rahmen der notwendigen präklinischen Testung zweifelsfrei hohe Belastungen, allerdings sind die Zahlen limitiert und der potenzielle

Nutzen für die Patienten wird als überproportional gewertet. Für die spätere Zucht der Tiere als Organspender müssen die Haltungsbedingungen optimal sein, werden aber schon aufgrund der notwendigen Ausstattungs- und Hygieneansprüche zweifelsfrei der klassischen Masthaltung überlegen sein. Somit existieren keine kategorischen, am Tierwohl orientierten Argumente gegen die Durchführung einer Xenotransplantation, allerdings hängt die ethische Vertretbarkeit immer auch von den Anwendungsbedingungen ab.

» Es existieren keine kategorischen, am Tierwohl orientierten Argumente gegen die Xenotransplantation

Letztlich muss zur Thematik der Xenotransplantation kein Konsens innerhalb der Gesellschaft vorliegen. Vielmehr handelt es sich aus ethischer Sicht um eine Thematik der Betroffenen nach umfassender und ausreichender Aufklärung. Trotzdem erscheint es zur Vermeidung der Weitergabe von „gefährlichem“ Halbwissen sinnvoll, die Gesellschaft im Rahmen der Transplantationsproblematik für dieses Thema zu sensibilisieren [16].

Heilversuch vs. Pilotstudie und regulatorische Voraussetzungen

Es wurden die Voraussetzungen für einen Heilversuch dargestellt; dieser betrifft schwer kranke Einzelfälle ohne reelle Chance auf ein allogenes Transplantat oder sonstige zugelassene Therapiemaßnahmen. Die Haftung für den Heilversuch liegt ausschließlich beim Behandlungsteam. Ein Heilversuch ist keine klinische Prüfung; eine klinische Studie bedarf vor Beginn einer behördlichen Genehmigung. Werden Heilversuche in großer Zahl durchgeführt und in der Summe ausgewertet (die Zahl ist nicht definiert), handelt es sich gemäß dem Arzneimittelgesetz um eine klinische Studie. Nur auf Grundlage der Daten von klinischen Studien ist später eine Zulassung möglich. Aus diesen Gründen wird bereits für die erste Transplantation der formale Rahmen einer klinischen Studie bevorzugt. Dies gilt auch deshalb, weil es sich für alle Beteiligten um regulatorisches Neuland handelt – auch für die Behörde (hier das Paul-Ehrlich Institut,

Addendum – Teilnehmer des Workshops

Abteilung für Herzchirurgie, Kerckhoff-Klinik GmbH Bad Nauheim

Prof. Dr. Yeong-Hoon Choi

Dr. Nemanja Zugic

Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie, Herz und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen

Prof. Dr. Jan Gummert

Prof. Dr. René Schramm

Deutsches Herzzentrum der Charité Berlin

Prof. Dr. Christoph Knosalla

Freie Universität Berlin

Dr. Joachim Denner

Herzzentrum Dresden

Dr. Stefan Brose

Prof. Dr. med. Sems Malte Tugtekin

Pascal Tugtekin

Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. Artur Lichtenberg

Prof. Dr. Udo Boeken

Herzchirurgische Klinik, Uniklinikum Erlangen

Prof. Dr. Christian Heim

Kinderherzchirurgische Abteilung, Uniklinikum Erlangen

Prof. Dr. Oliver Dewald

Dr. Ariawan Purbojo

Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie, Universitätsmedizin Essen

Prof. Dr. Arjang Ruhparwar (seit 01.04.2023 Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover)

PD Dr. Bastian Schmack (seit 01.04.2023 Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover)

Universitäts-Herzzentrum Freiburg/Bad Krozingen

Prof. Dr. Martin Czerny

PD Dr. David Schibilsky

Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Ingo Kutschka

Herzchirurgische Abteilung, Asklepios Klinik St. Georg Hamburg

Prof. Dr. Michael Schmoeckel (seit 15.07.2023 Herzchirurgische Klinik, Klinikum der Universität München)

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Hermann Reichenspurner

PD Dr. Alexander Bernhard

Klinik und Poliklinik für Kinderherzmedizin und EMAH, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Michael Hübler

Dr. Samira Hübler

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Axel Haverich

Dr. Tobias Goecke

Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg

PD Dr. Rawa Arif

Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. Torsten Doenst

PD Dr. Gloria Färber

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Prof. Dr. Jochen Cremer

Prof. Dr. Assad Haneya

Paul-Ehrlich Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Langen

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Tönjes

Herzzentrum Leipzig

Dr. Uwe Schulz

Klinikum der Universität München

Prof. Dr. Christian Hagl

Prof. Dr. Bruno Reichart

PD Dr. Jan-Michael Abicht

Dr. Michael Bender

Prof. Dr. Paolo Brenner

PD Dr. Alexey Dashkevich

Dr. Carola Grinninger

Dr. Christine-Elena Kamla

PD Dr. Matthias Längin

Prof. Georg Marckmann

Dorothea Marquardt

PD Dr. Sebastian Michel

Dr. Daniel Reichart

Prof. Dr. Eckhart

Granzer Regulatory Consulting & Services, München

Dr. Stefan Blesse

Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. Christof Schmid

PD Dr. Simon Schopka

PEI), die die klinische Studie genehmigen muss. Aus diesem Grund besteht eine sehr enge Zusammenarbeit mit dem PEI in der Vorbereitung der ersten Studie und für deren Registrierung in dem europäischen Clinical Trial Information System (CTIS).

Die Frage, ob es sich bei dem Transplantat um ein Arzneimittel oder um ein Medizinprodukt handelt, wird noch zu bestimmen sein; Präzedenzfälle gibt es keine. Blutegel z. B. als lebende Tiere, werden für die medizinische Anwendung in der EU als Arzneimittel betrachtet, in den USA als Medizinprodukt. Das Regelwerk für die Prüfung von Arzneimitteln ist ausgelegt für

definierte chemische Substanzen und Peptide, Proteine, Oligonukleotide (u. a.), nicht jedoch für Organe oder lebende Tiere. Die einzige verfügbare EU-Richtlinie (Guideline on xenogenic cell-based medicinal products [17]) der Europäischen Agentur für Arzneimittel (EMA) spricht lediglich von zellbasierten Produkten, nicht jedoch von Organen. Das Regelwerk für die Prüfung von Arzneimitteln sieht vor, den Wirkstoff sowie das daraus resultierende Arzneimittel zu identifizieren und zu benennen – hier sind kreative, aber wissenschaftlich fundierte Lösungen gefordert. Eine erfolgreiche Testung im Affen (präklinische Si-

tuation), ein validierter „Herstellungsprozess“ des Herzens mit den richtigen und validierten In-Prozess-Kontrollen, wie für jedes Arzneimittel selbstverständlich, dies muss jetzt aufgesetzt werden für ein lebendes Tier, die schlussendliche Organentnahme und für das Organ. Diese Thematik und die daraus resultierenden technischen und regulatorischen Fragestellungen sind weltweit noch nicht bearbeitet worden. In Zusammenarbeit mit Experten der Arzneimittelzulassung im Team und im Dialog mit dem PEI werden hierzu Lösungen erarbeitet.

Resümee

Im Rahmen der intensiven Diskussion bestand innerhalb der Gruppe Einigkeit, dass die Etablierung der klinischen Xenotransplantation ein Leuchtturmprojekt innerhalb der deutschen Herzchirurgie sein könnte. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen in den letzten Jahren haben gerade in Deutschland zu einer Reihe von Problemlösungen beigetragen [2, 4]. Neben einer verbesserten Organprotektion scheint durch die Genmodifikation und die Neuzusammenstellung der Immunsuppressiva eine langfristige Abstoßungstherapie klinisch durchführbar. Die gefürchtete hyperakute Abstoßung ist nicht mehr limitierend; das überschießende Größenwachstum der Schweine kann durch die Auswahl einer kleinen Schweinerasse, wie der Auckland-Island-Tiere, verhindert werden. Wichtig ist eine sachgerechte Aufzucht, die eine Übertragung krankheitserregender Mikroorganismen ausschließt. Eine Herausforderung stellt noch die sichere Bereitstellung und Finanzierung einer ausreichenden Zahl von Spendertieren dar. Um das klinische Xenotransplantationsprojekt weiter voranzutreiben, ist eine konsequente und einheitliche Außendarstellung gegenüber Fachleuten, Journalisten und der Gesellschaft notwendig. In diesem Sinne werden Ausschnitte aus diesem Positionspapier in der kardiologischen Fachzeitschrift *Cardio News* veröffentlicht, um das kardiologisch-internistische Publikum besser erreichen und informieren zu können.

Beschluss der Workshop-Teilnehmer. Es soll eine Steuerungsgruppe von Interessierten zur Thematik etabliert werden. Koordination, Organisation und Strukturierung einer klinischen Pilotstudie, die einem Heilversuch vorgezogen wird, erfolgen über die Münchner Arbeitsgruppe der LMU.

Fazit für die Praxis

- Die Etablierung der klinischen Xenotransplantation könnte ein Leuchtturmprojekt innerhalb der deutschen Herzchirurgie sein.
- Die gefürchtete hyperakute Abstoßung ist kein limitierender Faktor mehr. Durch verbesserte Organprotektion, Genmodifi-

Cardiac xenotransplantation in Germany. From consensus to clinical aspects

One of the greatest problems of German transplantation medicine is the striking lack of organs. In particular, donor hearts are in short supply and many seriously ill patients die while on the waiting list for a new heart. In addition to allogeneic transplantation, alternative treatment options for terminal heart failure include implantation of a ventricular support system, which, however, is associated with serious complications in the long term and is not suitable for every patient. Therefore, especially in this area, the transplantation of xenogeneic organs, in this case of genetically modified pigs, is increasingly being brought into the focus of science. In March 2023 a meeting on the topic of "cardiac xenotransplantation" took place, which was attended by representatives of numerous transplantation centers in Germany. This article provides an overview of all the topics debated, including the necessary preclinical preparations, the indications, the limitations, as well as the applicable regulations.

Keywords

Heart failure · Porcine roseolovirus · Immunosuppression · Ethics · Regulations

kationen und die Neuzusammenstellung der Immunsuppressiva erscheint eine langfristige Abstoßungstherapie klinisch durchführbar.

- Eine Herausforderung stellt noch die sichere Bereitstellung und Finanzierung einer ausreichenden Zahl von geeigneten Spendertieren dar.
- Um das klinische Xenotransplantationsprojekt weiter voranzutreiben, ist die konsequente und einheitliche Außendarstellung gegenüber Fachleuten, Journalisten und der Gesellschaft notwendig.

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse

Dr. Christine-Elena Kamla

Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland
christine.kamla@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.-E. Kamla, M. Längin, B. Reichart, E. Wolf, J. Denner, J.-M. Abicht, G. Marckmann, P. Brenner, S. Blesse, S. Michel und C. Hagl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

Literatur

1. Deutsche Stiftung Organtransplantation – Statistiken zur Organspende (Stand Januar–März 2023). <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organspende>
2. Reichart B et al (2023) Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic. *Cardiovasc Res* 118(18):3499–3516
3. Steen S et al (2016) Safe orthotopic transplantation of hearts harvested 24 hours after brain death and preserved for 24 hours. *Scand Cardiovasc J* 50(3):193–200
4. Längin M et al (2018) Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature* 564(7736):430–433
5. Abicht JM et al (2015) Pre-clinical heterotopic intrathoracic heart xenotransplantation: a possibly useful clinical technique. *Xenotransplantation* 22(6):427–442
6. Cooper DKC et al (2023) The respective relevance of sensitization to alloantigens and xenoantigens in pig organ xenotransplantation. *Hum Immunol* 84(1):18–26
7. McGregor CGA, Byrne GW (2017) Porcine to human heart transplantation: is clinical application now appropriate? *J Immunol Res* 2017:2534653

8. Mohiuddin MM et al (2016) Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. Nat Commun 7:11138
9. Pinelli DF, Ford ML (2015) Novel insights into anti-CD40/CD154 immunotherapy in transplant tolerance. Immunotherapy 7(4):399–410
10. Karnell JL et al (2019) Targeting the CD40-CD40L pathway in autoimmune diseases: Humoral immunity and beyond. Adv Drug Deliv Rev 141:92–103
11. Denner J (2021) Porcine Endogenous Retroviruses and Xenotransplantation. Viruses 13(11):2156
12. Denner J (2018) Reduction of the survival time of pig xenotransplants by porcine cytomegalovirus. Virology 15(1):171
13. Denner J et al (2020) Impact of porcine cytomegalovirus on long-term orthotopic cardiac xenotransplant survival. Sci Rep 10(1):17531
14. Halecker S et al (2022) How, where and when to screen for porcine cytomegalovirus (PCMV) in donor pigs for xenotransplantation. Sci Rep 12(1):21545
15. Denner J (2022) Virus safety of xenotransplantation. Viruses 14(9):1926
16. Kögel J, Marckmann G (2020) Xenotransplantation – eine gesellschaftliche Herausforderung: Die Münchner Bürgerkonferenz: Hintergründe – Verfahren – Ergebnisse – Reflexionen. Brill mentis
17. Committee for medicinal products for human use (CHMP) – Guideline on xenogenic cell-based medicinal products; EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009, 27th of February 2009



Podcast: Wie individuell ist die Krebstherapie heute schon?

> Die neue Podcast-Reihe zur Inneren Medizin

In der ersten Folge der neuen Podcast-Reihe spricht Prof. M. Lerch mit dem Präsidenten des 130. Kongresses der DGIM, Prof. A. Neubauer zur Präzisionsonkologie:

- Wie haben sich die diagnostischen Methoden verbessert?
- Welche Entwicklungen haben die Medikamente genommen?
- Wie profitieren die Patientinnen und Patienten?



Prof. M. Lerch

Prof. A. Neubauer

> DGIM e.Akademie im Springer Medizin Podcast

Professor Markus Lerch, ärztlicher Direktor des LMU-Klinikums in München, unterhält sich in diesem Format mit ausgewählten Kolleginnen und Kollegen über aktuelle und praxisrelevante Entwicklungen in der Inneren Medizin.

> Abonnieren und keine Folge verpassen

[DGIM-eAkademie.de/Podcast](https://www.dgim-eakademie.de/Podcast)

Ein Kooperationsprojekt mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Auch auf allen gängigen Podcast-Plattformen

