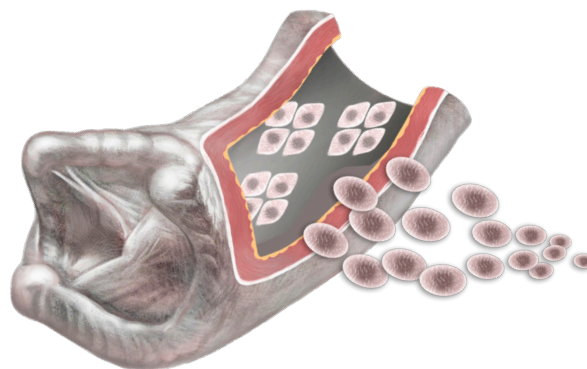


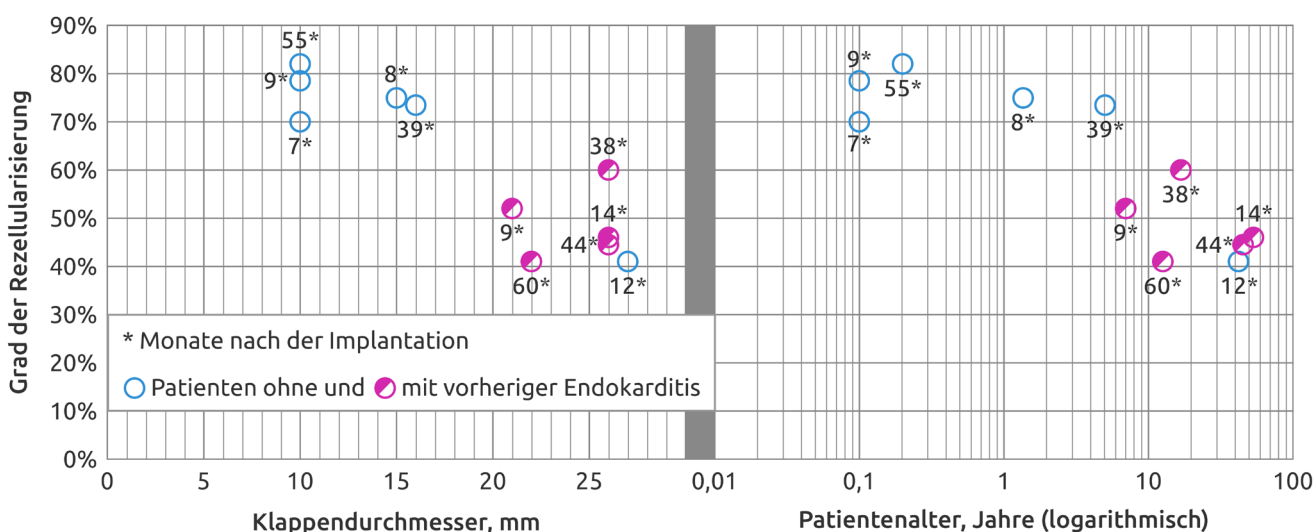
Erst wenn eine Herzklappen-Prothese zum eigenen Gewebe geworden ist, kann man von einer Heilung sprechen. Die zellfreien Allotransplantate kommen diesem Ziel näher. Sarikouch et al. konnten in Gewebeproben aus Re-Operationen eine strukturelle Wiederbesiedlung der zellfrei implantierten Gewebe nachweisen. Das ist bemerkenswert, da die Stichprobe überwiegend klinisch auffällige Implantate umfasste. Ob unauffällige, zellfreie Allotransplantate vollständig einheilen, werden wir nur sporadisch erfahren, da sich eine gezielte Kontrolle im Patienten verbietet.



## Re-Besiedelung zellfreier Allotransplantate

Sarikouch et al.<sup>1</sup> haben Gewebeproben von Herzklappen untersucht, die zuvor als zellfreie Allotransplantate implantiert wurden. Die Gründe für die elf Re-Operationen, in deren Zusammenhang die Gewebeproben gewonnen wurden, waren: (mutmaßliche) Endokarditis (5 Fälle), sub-, supra- und valvuläre Stenose (3 Fälle), zwei geplante Re-Operationen, sowie eine Herztransplantation. Zwei Pathologen haben die histologischen Präparate, unabhängig voneinander, untersucht und kamen zu sehr ähnlichen Bewertungen. Bewertet wurde die Diversität, die Dichte und die Qualität der Zellpopulation im Vergleich zu einem nativen Gewebe. D.h., dass z.B. Leukozyten nicht als Re-Zellularisierung bewertet wurden. Das mutmaßlich endokarditisch degenerierte Ge-

webe war zu 48±7% re-zellularisiert, die anderen Gewebe zu 76±4%. In mesenchymalen Zellen wurde intrazelluläres Pro-Kollagen 1 gefunden. Eine Pulmonalklappe zeigte Merkmale für ein Immunsystem-vermitteltes Transplantatversagen. Zellfreie Allotransplantate, die ≤12 Monate implantiert waren, zeigten eine ungleichmäßige Re-Population mit abnehmender Zelldichte zur Media-Mitte. Die Stichprobe umfasst klinisch auffällige Fälle, bei denen eher eine schlechtere Re-Zellularisierung erwartet wird. Aber selbst in dieser schwierigen Stichprobe wird das Konzept der spontanen, strukturellen Re-Besiedlung zellfreier Allotransplantate bestätigt. Der Nachweis von Pro-Kollagen 1 ist ein erster Hinweis auf eine Regeneration.

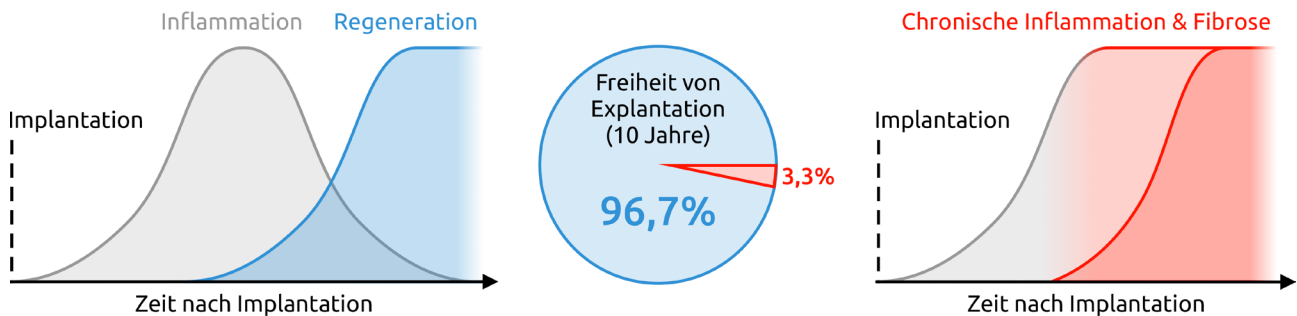


*Re-Besiedlung zellfreier Aorten- und Pulmonalklappen in Abhängigkeit des Klappendurchmessers und Alters der Patientinnen und Patienten. In jungen Patienten (mit kleinem Klappendurchmesser) ohne (mutmaßliche) Endokarditis re-zellularisieren zellfreie Allotransplantate besser als in älteren Patienten, bzw. nach (mutmaßlicher) Endokarditis.*

## Inflammation und Regeneration

Die *in-situ* Re-Modellierung vollzieht sich, stark vereinfacht, in zwei Phasen. Nach Implantation eines zellfreien Allotransplantats wird eine entzündliche Reaktion ausgelöst. Leukozyten und Makrophagen wandern in die extrazelluläre Matrix ein. In einer zweiten Phase geht diese Ent-

zündungsreaktion zurück, gefolgt von einer differenzierten Besiedlung z.B. mit Myofibroblasten und Endothelzellen. Klingt die initiale Inflammation nicht ab, sondern wird diese zunehmend chronisch, degeneriert und fibrosiert die extrazelluläre Matrix.<sup>2</sup>



Links: Nach Implantation eines zellfreien Allotransplantats setzen inflammatorische Prozesse ein, die in eine Phase differenzierter Re-Besiedlung der extrazellulären Matrix übergehen. Mitte: Nur insgesamt 3,3% aller zellfreien Pulmonalklappen müssen innerhalb von 10 Jahren wieder explantiert werden.<sup>3</sup> Rechts: Wir nehmen an, dass dem Transplantatversagen eine chronische Inflammation zugrunde liegt, die zu einer Fibrosierung der implantierten Matrix führt.

## In-vitro autologisierte, zellfreie Allotransplantate

Die *in-vitro* Autologisierung vor Implantation setzt voraus, dass (i) rechtzeitig genügend Zellen der Patientin oder des Patienten zur Verfügung stehen, (ii) die Vermehrung und Aufsiedlung einer geeigneten Zellpopulation technisch gelingt, (iii) das nunmehr zelluläre Implantat vital gelagert und transportiert werden kann und (iv) die Zellen nach Implantation nicht ausgewaschen werden. Die Re-Besiedlung ist ein langwieriger Prozess, der die Wartezeit auf das Implantat verlängert. Die substanzielle Manipulation führt zudem zu einer höheren Aus-

schussquote. Zu diesen sehr komplexen technischen Anforderungen, die in weiten Teilen nicht für die Routine gelöst sind, kommen nicht minder komplexe regulatorische Anforderungen hinzu. Der hohe Aufwand für präklinische und klinische Entwicklung, Zulassung, Herstellung und Vertrieb müsste auf eine sehr kleine Stückzahl umgelegt werden, was nur dann finanzierbar wäre, wenn die Aussicht auf eine deutliche Überlegenheit gegenüber den bestehenden Alternativen sehr wahrscheinlich ist. Dafür gibt es jedoch keine ausreichenden Hinweise.

1. Sarikouch S, Theodoridis K, Hilfiker A, Boethig D, Laufer G, Andreas M, Cebotari S, Tudorache I, Bobylev D, Neubert L, Teiken K, Robertus JL, Jonigk D, Beerbaum P, Haverich A, Horke A. Early Insight Into In Vivo Recellularization of Cell-Free Allogenic Heart Valves. *Ann Thorac Surg*. 2019 Aug;108(2):581-589. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.058. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30928547.
2. Fioretta ES, Motta SE, Lintas V, Loerakker S, Parker KK, Baaijens FPT, Falk V, Hoerstrup SP, Emmert MY. Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and regeneration capacity. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Feb;18(2):92-116. doi: 10.1038/s41569-020-0422-8. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32908285.
3. Boethig, D., Horke, A., Hazekamp, M., Meyns, B., Rega, F., Van Puyvelde, J., Hübler, M., Schmiady, M., Ciubotaru, A., Stellin, G., Padalino, M., Tsang, V., Jashari, R., Bobylev, D., Tudorache, I., Cebotari, S., Haverich, A., & Sarikouch, S. (2019). A European study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement: initial results from the prospective ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 56(3), 503-509.