

Z Herz-Thorax-Gefäßchir 2012 · 26:214–221
 DOI 10.1007/s00398-012-0914-x
 Eingegangen: 21. September 2011
 Angenommen: 16. Januar 2012
 Online publiziert: 23. Februar 2012
 © Springer-Verlag 2012

A. Pruß¹ · R. Meyer² · H.-Josef Knobl³ · T. Morschheuser^{4,5} · M. Börgel⁵ ·
 G. Wittmann⁶ · A. Bogers⁷ · A. van den Bogaerd⁷ · A. Bokhorst⁸ · J. Gummert³

¹ Universitäts-Gewebebank, Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

² Kardiovaskuläre Gewebebank, Deutsches Herzzentrum Berlin

³ Kardiovaskuläre Gewebebank, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie,
 Herz- und Diabeteszentrum NRW der Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen

⁴ Herzklappenbank Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

⁵ Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation, Hannover

⁶ Bayerische Gewebebank – Bavarian Tissue Banking GmbH, Planegg

⁷ Heart Valve Bank, Department of Cardio-Thoracic Surgery, Erasmus University Medical Center, Rotterdam

⁸ BSLIFE Foundation, Multi Tissue Center, Leiden

Analyse der Tätigkeiten kardiovaskulärer Gewebebanken in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2010

Das am 01. August 2007 in Kraft getretene „Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen“ (Gewebe-gesetz) vom 20. Juli 2007 [3] dient der Verbesserung der Sicherheit von Patienten und verändert die rechtliche Lage der Gewebereinrichtungen gravierend. Hintergrund der Gesetzgebung ist die Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen [7]. Die Richtlinien 2006/17/EG [9] sowie 2006/86/EG [8] dienen der technischen Durchführung dieser Vorgaben und sind durch das Gewebegesetz in deutsches Recht umgesetzt worden.

» Das seit 2007 geltende Gewebegesetz verbessert die Patientensicherheit deutlich

Danach benötigen Gewebereinrichtungen, die sich mit der Gewinnung, Testung, Ver- und Bearbeitung, Lagerung und dem Inverkehrbringen klassischer Gewebezube-

reitungen gemäß § 21a AMG (nicht industrielle Be- oder Verarbeitungsverfahren und hinreichend bekannte Verfahren) beschäftigen, sofern sie nicht über eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Arzneimittelgesetz (AMG), eine Erlaubnis der zuständigen Landesbehörde, verfügen (§ 20b AMG „Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe und die Laboruntersuchungen“ und § 20c AMG „Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Gewebe oder Gewebezubereitungen“).

Voraussetzung für die Gewinnung von Geweben vom Lebendspender ist die Einwilligung des Spenders auf der Grundlage des § 8 des Gesetzes über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz, TPG). Die Entnahme der Gewebe eines Verstorbenen setzt dessen vorab erteiltes Einverständnis (z. B. Spenderausweis), die Eruiierung des vermuteten Willens durch einen Entscheidungsbevollmächtigten bzw. die Einwilligung des/der Entscheidungsbevollmächtigten gemäß §§ 3 und 4 TPG voraus. Bei allen Spendern ist die Spendetauglichkeit durch Anamnese, Untersuchungs- und Laboratoriumsbe-

funde durch einen gemäß § 8d TPG qualifizierten Arzt auf der Grundlage der jeweiligen Standardvorgehensweise („standard operating procedure“, SOP) zu beurteilen und zu dokumentieren.

Die dafür angewendeten Spenderausschlusskriterien müssen die Vorgaben der EU-Richtlinien 2006/17/EG [9], der TPG-Gewebeverordnung [4] sowie aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften enthalten und dienen der Vermeidung von Risiken für den Patienten. Diese sind insbesondere:

- HIV-, HBV- bzw. HCV-Übertragung,
- Krankheitsübertragung durch Prionen (TSE-Risiko),
- Übertragung sonstiger Infektions-erkrankungen,
- Übertragung bösartiger Neoplasien und
- andere, gegen die Entnahme der Gewebe sprechende Erkrankungen bzw. Therapiefolgen (z. B. Autoimmunerkrankungen, spezifische Arzneimitteltherapien, juveniler Diabetes mellitus, Endokarditiden).

Bei einer Gewebeentnahme von Verstorbenen sind weitere Kriterien (Todesur-

Hier steht eine Anzeige.



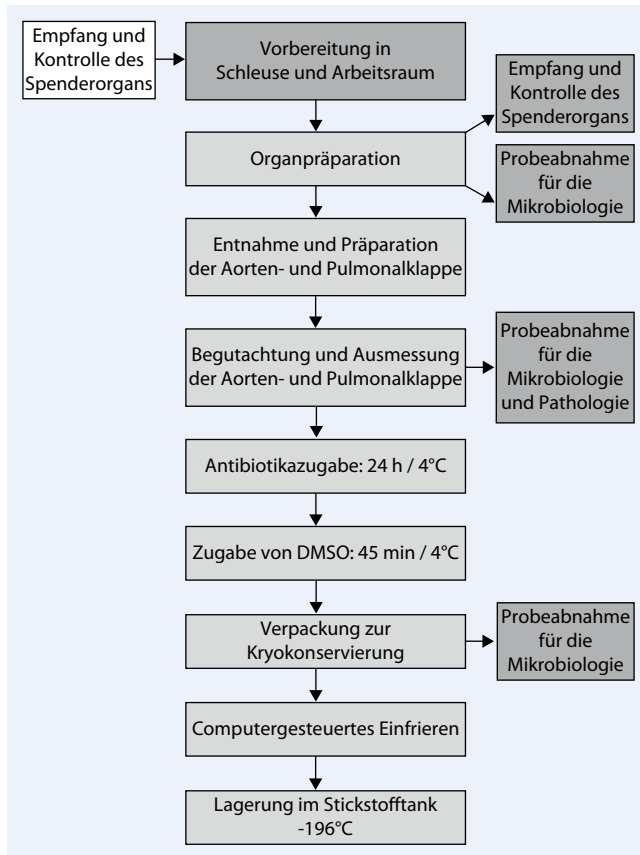


Abb. 1 ◀ Protokoll der Präparation und Konservierung von Allograftmaterial (Kardiovaskuläre Gewebebank Berlin; mit freundl. Genehmigung des Ärzte-Verlags aus [26])

sache, postmortale Entnahmezeit, Beatmung etc.) zu beachten. Bei der körperlichen Untersuchung bzw. Inspektion des Spenders ist insbesondere auf Zeichen einer Infektionskrankheit, Zeichen der Zugehörigkeit zu einer HIV-, HBV- bzw. HCV-Risikogruppe und Anzeichen von parenteralem Drogenmissbrauch zu achten. Sind die Spendereignungskriterien nicht vollständig zu erheben, muss eine Gesamtrisikobewertung erfolgen, die auch etwaige Inaktivierungsverfahren einschließt. Die Gewebeerntnahme muss gemäß den gesetzlichen Vorgaben unter standardisierten Bedingungen durch qualifiziertes Personal erfolgen. Auf die größtmögliche Reduktion des Bioburdens (lokale sterile Bereiche) ist zu achten.

» Kennzeichnung und Transport der Gewebespenden werden in der AMWHV geregelt

Kennzeichnung und Transport der Gewebespende müssen die Vorgaben gemäß § 3 (3) der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV; [2]) er-

füllen. Kritische Be- oder Verarbeitungsverfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren und dürfen die Gewebe nicht klinisch unwirksam oder schädlich für den Empfänger werden lassen. Hinsichtlich Kennzeichnung, Lagerung und Dokumentation sind die Vorgaben der guten fachlichen Praxis gemäß § 3 (3) AMWHV verbindlich. Ein geeignetes Qualitätssicherungssystem ist bei den die Spende verantwortenden Einrichtungen und in den Gewebebanken einzurichten. Nachfolgend soll die Situation kardiovaskulärer Gewebebanken (KVGB) näher beleuchtet werden.

Herstellung von kardiovaskulären Allografts

Bereits im Jahr 1949 gelang es Polge und Mitarbeitern [20] unter Benutzung von Glycerol als Kryoprotektivum, Zellen und Zellsuspensionen erfolgreich einzufrieren, d. h. deren Vitalität bzw. Funktion weitestgehend zu erhalten. Nach der Beschreibung von Dimethylsulfoxid als in vielen Fällen weitaus geeigneteres Kryo-

protektivum durch Lovelock und Bishop im Jahr 1959 [17] erweiterte sich die Option der biologischen Substanzen, die kryokonserviert wurden, auf kardiovaskuläre und andere Gewebe [22, 25]. Auch allogene Gefäßtransplantate spielen bei Gewebebanken eine zunehmende Rolle. Erste sehr gute Ergebnisse bei der Kryokonservierung von humanen Venen gelangen Müller-Schweinitzer und Kollegen im Jahr 1986 [19]. Auch Arterien konnten mit guten Erfolgen kryokonserviert werden. Zwar leidet hier teilweise deren Kontraktilitätsfähigkeit, dennoch ist die verbleibende mechanische Funktion sehr gut geeignet, als suffizienter Gewebeerersatz zu dienen [6]. Bei folgenden klinischen Indikationen werden Allograft-Herzklappen derzeit erfolgreich eingesetzt [18, 21]:

- bakterielle Endokarditis (Prothesen- oder Nativklappenendokarditis),
- Aortenklappenersatz bei jungen Erwachsenen (Ross-Operation),
- Kontraindikationen gegen eine Antikoagulationstherapie,
- sehr kleiner Aortenringdurchmesser sowie
- Rekonstruktion der rechtsventrikulären Ausflussbahn bei kongenitalen Herzfehlern.

Verfahren zu Herstellung, Prüfung und Freigabe der Gewebe entsprechend guter fachlicher Praxis sind in den KVGB verbindlicher Standard. Sowohl im Rahmen der Gewebespende als auch der späteren Herstellung wird nach autorisierten SOP gearbeitet, die der guten fachlichen Praxis gemäß § 3 (3) AMWHV entsprechen.

Die für die Gewebespende vorgesehenen kardiovaskulären Gewebe verschiedener Herkunft werden einer strengen Eingangskontrolle unterzogen, die eine genaue Prüfung der anamnestischen Erhebung beim Spender und eine Identifikationskontrolle von Material und Begleitpapieren beinhaltet und darüber hinaus nur dann realisiert werden kann, wenn die erforderlichen serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen auf Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis, Syphilis) negativ sind. Das weitere Prozedere der Herstellung wird unter Reinraumbedingungen (Reinraumklasse A) vorgenommen. Auf der Basis von SOP erfolgt durch anatomische Präparation die Gewinnung der

entsprechenden kardiovaskulären Allografts. Die Präparation endet mit der Prüfung der Funktionsfähigkeit der Gewebesubereitung. Zur Sicherstellung der Keimfreiheit bzw. der Sterilität der Gewebesubereitung erfolgt danach für 24 Stunden bei +4°C eine Antibiotikabehandlung, die mit einem Gemisch verschiedener unterschiedlich wirkender Antibiotika vorgenommen wird. Parallel dazu werden sowohl vom Ausgangsmaterial als auch von den Lösungen Proben für unterschiedliche Untersuchungen entnommen. Diese Untersuchungen beinhalten eine umfangreiche Prüfung auf Sterilität und den histomorphologischen Ausschluss von krankhaften Veränderungen der kardiovaskulären Grafts im Bereich des Myokards bzw. der abgehenden großen Arterien (Aorta und A. pulmonalis). Nach der Antibiotikabehandlung werden die Grafts gespült und in einer Dimethylsulfoxid(DMSO)-haltigen Einfrierlösung kontrolliert eingefroren und anschließend bei etwa –150 bis –180°C langzeitgelagert. Der Prozess der eigentlichen Herstellung wird 24 Stunden nach Einwirkung der Antibiotikabehandlung mit der computergestützten Kryokonservierung, bei der das vorgesehene Allograft-Material standardisiert auf –80 bzw. –100°C tiefgekühlt wird, beendet. Dieses tiefgekühlte Material wird bis zur endgültigen Freigabe für die humantherapeutische Anwendung in einen Tank mit flüssigem Stickstoff eingebracht und verbleibt so lange in Quarantäne, bis alle zu Charakterisierung, Typisierung und Validierung des Allografts erforderlichen Untersuchungsergebnisse vorliegen und eine Freigabe nach dem AMG erfolgen kann. Ein zusammenfassendes Beispiel ist **Abb. 1** zu entnehmen.

Kardiovaskuläre Gewebebanken

Im Jahr 2011 sind in der Bundesrepublik Deutschland fünf KVGB zugelassen, das heißt, sie verfügen über eine Erlaubnis gemäß § 20c bzw. § 13 AMG, die durch die jeweilige Landesbehörde erteilt wurde. Dies sind:

- Kardiovaskuläre Gewebebank des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB),
- Kardiovaskuläre Gewebebank des Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen Bad Oeynhausen,

Z Herz-Thorax-Gefäßchir 2012 · 26:214–221 DOI 10.1007/s00398-012-0914-x
© Springer-Verlag 2012

A. Pruß · R. Meyer · H.-Josef Knobl · T. Morscheuser · M. Börgel · G. Wittmann · A. Bogers · A. van den Bogaerd · A. Bokhorst · J. Gummert

Analyse der Tätigkeiten kardiovaskulärer Gewebebanken in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2010

Zusammenfassung

Hintergrund. Insbesondere bei komplizierten Aortenklappenendokarditiden oder Infektionen im Bereich der Aorta durch mykotische Aortenaneurysmen und Protheseninfektionen sowie im Rahmen der Ross-Operation ist der Einsatz von allogenen Herzklappen-Transplantaten weiterhin indiziert. Die Herstellung solcher Allografts ist in Deutschland Aufgabe von kardiovaskulären Gewebebanken.

Material und Methoden. Im Rahmen einer Tätigkeitsanalyse der Jahre 2007 bis 2010 wurden die Eckdaten zu Spenderzahlen, Herstellung und Abgabe sowie den technischen Bedingungen der beteiligten vier kardiovaskulären Gewebebanken (Bad Oeynhausen, Berlin, Kiel, München) und als externe Referenz zusätzlich die Kennzahlen der KVGB Rotterdam erfasst.

Ergebnisse. Die vier deutschen kardiovaskulären Gewebebanken haben durchschnittlich 44 Aortenklappen- und 95 Pulmonalklappen-Allografts pro Jahr an die klinischen An-

wender ausgeliefert. Unter Hinzuziehung der jährlich importierten Klappen-Allografts dürfte der durchschnittliche Bedarf in Deutschland bei etwa 220 Herzklappen-Allografts pro Jahr liegen. Das Ausgangsgewebematerial wurde bei jährlich etwa 100 Multiorgan Spendern, 45 Herz-Kreislauf-Toten und 80 Dominospendern gewonnen.

Diskussion. Die beteiligten kardiovaskulären Gewebebanken verfügen über vergleichbare technische und administrative Voraussetzungen und sind in der Lage, nach den Regeln der guten fachlichen Praxis gemäß § 3 (3) AMWHV Gewebesubereitungen herzustellen und deren Qualität zu bewerten, wobei eine Harmonisierung des mikrobiologischen Monitorings bzw. der Antibiose noch erfolgen muss.

Schlüsselwörter

Homografs · Kardiovaskuläre Allografts · Gewebebank · Herzklappe · Gewebegesetz

Analysis of German cardiovascular tissue banks' activities during the years 2007 to 2010

Abstract

Background. Especially in complicated aortic valve endocarditis, infections of the aorta by mycotic aortic aneurysms and prosthetic infections, or as part of the Ross procedure, the use of allogeneic heart valve transplants remains important. The production of such allografts in Germany is the task of cardiovascular tissue banks (CVTB).

Materials and methods. During an analysis of the years 2007–2010, basic data on donor numbers, production, and distribution as well as the technical conditions of not only the four participating CVTB (Bad Oeynhausen, Berlin, Kiel, Munich) but also data from the CVTB Rotterdam as an external reference were recorded.

Results. The German CVTB delivered an average of 44 aortic and 95 pulmonary allografts per year to clinical users. By incorpo-

rating the annually imported valve allografts, the demand in Germany approximately averages 220 heart valve allografts per year.

The heart tissue was harvested from approximately 100 multiorgan donors, 45 cardiovascular deaths, and 80 domino donors annually.

Discussion. The participating cardiovascular tissue banks have comparable technical and administrative requirements and are able to produce tissue preparations according to the rules of Good Professional Practice in accordance with § 3 (3) AMWHV to assess their quality, whereby harmonization of microbiological monitoring and antibiotic treatment is still necessary.

Keywords

Homografs · Cardiovascular allografts · Tissue banking · Heart valve · Tissue law

- Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum,
- Bayerische Gewebebank GmbH, Klinikum der Universität München und Deutsches Herzzentrum München,

- Kardiovaskuläre Gewebebank Kiel der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation gGmbH (DGFG), Universitätsklinikum Schleswig Holstein,

Tab. 1 Kardiovaskuläre Gewebespenden in den Jahren 2009/10

	Postmortales Entnahmezeitfenster (h)	Spendeart		
		MOD	Domino	HKT
Berlin	36	34/34	11/11	0/1
Bad Oeynhausen	36	6/2	76/62	0/4
München	36	0/0	0/3	60/18
Kiel	36	59/76	4/8	0/0
Deutschland	36	93/112	91/84	60/23
Rotterdam	24	73/72	4/9	202/163

MOD Multiorganspender; HKT Herz-Kreislauf-tote Spender; Domino explantiertes Herz im Rahmen einer Transplantation

- Kardiovaskuläre Gewebekbank der DGFG in Hannover (seit Februar 2011).

Nachdem in den Jahren 2005 bis 2007 im Rahmen der Expertengruppentreffen der DSO-G/DGFG bereits Aspekte der kardiovaskulären Gewebekbanken diskutiert worden sind, wurden im Jahr 2009 durch eine Initiative der Sektion 8 „Gewebezubereitungen“ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) die Arbeitstreffen der KVGB zu aktuellen Themen des Genehmigungsverfahrens gemäß § 21a AMG neu etabliert. Ein erstes Ergebnis dieser Diskussionsrunden, an denen auch Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) teilnahmen, war die Erarbeitung einer Analyse über qualitative und quantitative Aspekte der Tätigkeiten der deutschen KVGB, die nachfolgend vorgestellt wird.

Zum Vergleich zu den deutschen KVGB wurden die Daten einer der größten europäischen kardiovaskulären Gewebekbanken, der Herzklappenbank Rotterdam, herangezogen. Diese KVGB ist Bestandteil der Erasmus University Medical Center, Rotterdam, und verfügt über eine langjährige Kooperation mit der Stiftung BSLIFE – Multi Tissue Center mit Sitz in Leiden (Niederlande).

Material und Methoden

Anhand eines Fragebogens wurden Leistungskennzahlen und Herstellungsverfahren im Zeitraum von 2007 bis 2010 abgefragt. Insbesondere wurden erfasst:

- Struktur der KVGB,
- Herstellungszahlen (Aorten- bzw. Pulmonalklappen),
- Abgabezahlen,
- Spenden (Anzahl, Entnahmeprozedere),
- Konservierungsprozedere,

- Antibiotikacocktails,
- mikrobiologisches Monitoring.

Ergebnisse

Struktur der Gewebekbanken

Berlin

Kardiovaskuläre Gewebekbank des DHZB ist eine Stiftung bürgerlichen Rechts. Sie wurde im Jahr 1987 gegründet und verfügt seit 1993 über eine vertragliche Kooperation mit BSLIFE. Der Mitarbeiterschlüssel umfasst einen Wissenschaftler (Arzt) und fünf technische Mitarbeiter, davon vier in Teilzeit.

Bad Oeynhausen

Die kardiovaskuläre Gewebekbank des Herz- und Diabeteszentrum NRW gehört zum Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum und wurde im Jahr 1986 gegründet. Der Mitarbeiterschlüssel beläuft sich auf einen Wissenschaftler und einen technischen Mitarbeiter (Arzt), eine Dokumentationsassistentin und zwei weitere technische Mitarbeiter in Teilzeit.

München

Die Bayerische Gewebekbank Bavarian Tissue Banking GmbH wurde im Jahr 2009 gegründet. Der Mitarbeiterschlüssel umfasst 1,5 Wissenschaftler (Arzt, Biologe oder Pharmazeut) und 0,5 technische Mitarbeiter.

Kiel

Die Herzklappenbank in Kiel wird seit 1997 in Kooperation mit der DGFG geführt. Der Mitarbeiterschlüssel umfasst zwei Wissenschaftler (Arzt, Biologe oder Pharmazeut) und vier technische Mitarbeiter, jeweils in Teilzeit.

Hannover

Die Kardiovaskuläre Gewebekbank der DGFG in Hannover wurde bereits seit 2005 mit einer Erlaubnis nach § 13 AMG betrieben. Von 2009–2011 ruhte der Betrieb und wurde erst am Ende des Jahres 2011 wieder aufgenommen, weshalb die Bank nicht in die folgende Studie eingeschlossen werden konnte.

Rotterdam

Die Kardiovaskuläre Gewebekbank der Erasmus MC Rotterdam wurde im Jahr 1989 gegründet. Es besteht eine enge Kooperation mit BSLIFE in Leiden. Der Mitarbeiterschlüssel in der KVGB Rotterdam umfasst einen Wissenschaftler (Arzt, Biologe oder Pharmazeut) und 2,5 technische Mitarbeiter.

Gewebespende

Die Quellen für kardiovaskuläre Gewebespenden (■ **Tab. 1**) sind:

- Lebendspender (explantierte Herzen von Patienten, denen ein neues Herz transplantiert wurde, sog. Dominoherzen)
- Multiorganspender, bei denen das Herz nicht für eine Organspende geeignet ist,
- Herz-Kreislauf-tote Spender.

In Bad Oeynhausen ist ein hauseigenes Team auf der Grundlage von § 20b (1) AMG für die Gewebeentnahme verantwortlich. Darüber hinaus bestehen Kooperationen mit Entnahmeeinrichtungen nach § 20b (2) AMG sowie die Entnahme mittels mobiler Entnahmeteams gemäß § 34 AMWHV. Solche mobilen Teams arbeiten ebenfalls in Kiel und Berlin. Externe Zusendungen auf der Grundlage von Verträgen nach § 20b (2) AMG existieren bis auf Kiel in allen KVGB. Die Transporttemperaturen liegen bei allen KVGB bei 0–4°C, lediglich München erlaubt eine Temperatur von ≤8°C.

Herstellung und Abgabe

Einen quantitativen Überblick zu Herstellung und Weiterverwendung der benötigten Herzklappen geben ■ **Tab. 2 und 3**.

Tab. 2 Bilanz zu Herstellung und Weiterverwendung von Pulmonalklappen								
	Anzahl der hergestellten Pulmonalklappen				Anzahl der abgegebenen Pulmonalklappen			
	2007	2008	2009	2010	2007	2008	2009	2010
Berlin	40	22	24	26	38	22	23	25
Bad Oeynhausen	8	6	16	16	29	3	9	20
München	21	8	50	12	16	11	27	12
Kiel	31	32	17	31	12	45	30	24
Deutschland*	87	68	105	85	119	88	93	81
Rotterdam	218	169	146	109	115	86	103	65

*ohne Importe

Tab. 3 Bilanz zu Herstellung und Weiterverwendung von Aortenklappen								
	Anzahl der hergestellten Aortenklappen				Anzahl der abgegebenen Aortenklappen			
	2007	2008	2009	2010	2007	2008	2009	2010
Berlin	4	10	10	15	4	9	8	12
Bad Oeynhausen	6	8	13	5	13	9	3	4
München	37	7	48	10	17	11	18	5
Kiel	22	11	5	4	9	14	14	11
Deutschland*	65	44	86	34	51	44	48	32
Rotterdam	106	79	74	48	54	40	39	41

*ohne Importe

Tab. 4 Temperatur, Dauer und Zusammensetzung der Antibiotikabehandlung						
	Temperatur/Dauer	Verwendete Antibiotika				
Berlin	4°C/24 h	Vancomycin	Ciprofloxacin	Amikacin	Flucytosin	Metronidazol
Bad Oeynhausen	4°C/24 h	Vancomycin	Mefoxitin	Lincomycin	Colistin	
München	4°C/24 h	Vancomycin	Ciprofloxacin	Amikacin	Flucytosin	Metronidazol
Kiel	4°C/24 h	Gentamycin	Penicillin	Amphotericin B	Metronidazol	
Rotterdam	37°C/6 h	Vancomycin	Ciprofloxacin	Amikacin	Flucytosin	Metronidazol

Prozessbezogene Daten

Eine vergleichende Analyse der variierenden Antibiose erlaubt **Tab. 4**.

Die Kryokonservierung erfolgt in allen KVGB mit DMSO in einer Konzentration von 10%; Kiel verwendet eine 12,5-%ige DMSO-Lösung. Die Lagerung der Allografts erfolgt in allen Banken in der Gasphase des flüssigen Stickstoffs unter überwachten Bedingungen.

Hinsichtlich des mikrobiologischen Monitoring zeigen sich erhebliche Unterschiede in Art und Umfang der Probenahme (Abstriche, Gewebeproben, Kryolösungen etc.) sowie der Methodenauswahl zum Nachweis der Sterilität (u. a. Direktbeschickung bzw. Membranfiltration gemäß Pharmacopoea Europaea [Ph Eur] 2.6.1., Verwendung des Bact-

Alert- bzw. Bactec-Systems gemäß Ph Eur 2.6.27). In diesem Zusammenhang ist eine Arbeitsgruppe unter Federführung der DGTI-Sektion 8 eingesetzt worden, die gemeinsam mit dem PEI eine einheitliche Vorgehensweise erarbeiten wird.

Diskussion

Während zum Ersatz von Herzklappen und Gefäßen heute überwiegend biokompatible prothetische oder bioprothetische Substitute eingesetzt werden, stellen Allografts in bestimmten Situationen nach wie vor das Behandlungsverfahren der Wahl dar (**Abb. 2**). Hierzu gehören vor allem Infektionen im Herzen, wie zum Beispiel die durch einen Anulusabszess komplizierte Aortenklappenendokarditis [16] oder Infektionen im Bereich

der Aorta (mykotische Aortenaneurysmen und Protheseninfektionen; [11, 13, 14, 15]). Als Vorteile der Homografts wurde die weitestgehend physiologische Morphologie mit den damit verbundenen guten Strömungseigenschaften in Ruhe und unter Belastung beschrieben, weitere Vorteile sind die Geräuschlosigkeit und die in der Regel nicht notwendige Antikoagulation. Besonders bei der Endokarditis haben sich wegen einer niedrigen Reinfektionsrate Homografts bewährt, wobei insbesondere Ringabszesse gedeckt und das anteriore Mitralsegel rekonstruiert werden können [5, 10, 24].

Mit der Gewinnung, Herstellung und Abgabe von Herzklappen-Allografts beschäftigen sich in Deutschland derzeit fünf Gewebepanken. Aufgrund fehlender überregionaler Strukturen arbeiten diese Einrichtungen bisher nach eigenen Standards. Durch Initiative der Sektion „Gewebezubereitungen“ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie wurden erstmals gemeinsame Daten erhoben, die eine Bewertung der Gewebepankaktivitäten bezüglich Spende, Herstellungsverfahren und Versorgung erlauben sowie Harmonisierungspotenziale aufzeigen.

Grundsätzlich zeigt sich, dass der klinische Einsatz von Aorten- bzw. Pulmonalis-Allografts (synonym: Homografts) ein eher seltenes Ereignis ist und nur wenige belastbare Zahlen für die Bundesrepublik Deutschland vorliegen. Gummert et al. berichten über die Transplantation von 38 Homografts im Rahmen des singulären Aortenklappenersatzes, von 11 Homografts für Eingriffe an der Mitralklappe sowie die Durchführung von 227 Ross-Operationen im Jahr 2010 in Deutschland [12]. Homografts finden als klappentragende Gefäßabschnitte breite Anwendung bei der kinder-kardiologischen Therapie angeborener Herzfehler wie:

- Fallot-Tetralogie,
- vollständige Pulmonalatresie zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts,
- Korrektur des „double outlet right ventricle“ (DORV).

Die an der Studie beteiligten vier deutschen KVGB haben im betrachteten Zeitraum 2007–2010 durchschnittlich 44 Aor-



Abb. 2 ▲ Allograftmaterial zur Anwendung in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: **a** Aortenklappenallograft einschließlich der kompletten Aorta ascendens und des Aortenbogens sowie des anhängenden anterioren Mitralklappensegels, **b** Aorta-descendens-Allograft, **c** Pulmonalklappenallograft mit A.-pulmonalis-Bifurkation (CryoValve® SG Pulmonary Human Heart Valve). Teilabbildungen **a** und **b** mit freundl. Genehmigung des Ärzte-Verlags aus [26].

tenklappen und 95 Pulmonalklappen pro Jahr an die klinischen Anwender ausgeliefert. Die präzise Zahl zusätzlich importierter Herzklappen ist nicht bekannt. Das Bundesministerium für Gesundheit gibt in seinem Bericht über die Verwendung von Gewebezubereitungen für das Jahr 2008 insgesamt 83 importierte Klappen-Homografts an [1]. Entsprechend dürfte der durchschnittliche Bedarf Deutschland bei etwa 220 Herzklappen-Allografts pro Jahr liegen. Inwieweit sich diese Zahlen bei erhöhtem Angebot steigern ließen, kann nicht abschließend beantwortet werden. In den entsprechenden Fachgesellschaften sollte nach Möglichkeiten gesucht werden, belastbare Bedarfszahlen zu ermitteln und für die strategische Planung der Entwicklung der kardiovaskulären Gewebekbanken zur Verfügung zu stellen. Andererseits darf aus den nationalen Herstellungsdaten sowie den exzellenten Ergebnissen der Herzklappenbank Rotterdam geschlossen werden, dass alle beteiligten Gewebekbanken in der Lage sein dürften, ein Mehrfaches der gegenwärtig freigegebenen Gewebezubereitungen zu prozessieren.

Aus diesem Grunde müssen neue Quellen der kardiovaskulären Gewebespende erschlossen werden. Angesichts der Erfahrungen in München und Rotterdam bot sich die Etablierung eines Systems der postmortalen Gewebespende bei Herz-Kreislauf-Toten an, welches im Jahr 2010 in Berlin und Bad Oeynhausen erste Erfolge zu verzeichnen hatte.

Die Analyse zeigt weiterhin, dass die vier KBGB über vergleichbare technische und administrative Voraussetzungen verfügen und in der Lage sind, nach den Regeln der guten fachlichen Praxis gemäß

§ 3 (3) AMWHV Gewebezubereitungen herzustellen, deren Qualität zu bewerten und nach festen Regel für den therapeutischen Einsatz freizugeben. Sie verfügen bereits über ein beachtliches Niveau der Standardisierung der Herstellung, Kontrolle und Bewertung, wobei insbesondere bei der Frage des mikrobiologischen Monitorings bzw. der Antibiose noch Abstimmungsbedarf besteht [23].

Fazit für die Praxis

- Der Einsatz von allogenen Herzklap-pentransplantaten (Homografts) ist vor allem bei komplizierten Aortenklappenendokarditiden oder Infektionen im Bereich der Aorta durch mykotische Aortenaneurysmen und Protheseninfektionen sowie im Rahmen der Ross-Operation weiterhin indiziert.
- Homografts finden als klappentragende Gefäßabschnitte auch breite Anwendung bei der kinderkardiologischen Therapie angeborener Herzfehler wie z. B. der Fallot-Tetralogie, in Fällen der vollständigen Pulmonalatriesie zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts und bei der Korrektur des DORV.
- Die gesetzeskonforme Herstellung solcher Allografts ist in Deutschland Aufgabe von KVGB.
- Die deutschen KVGB haben in den letzten Jahren durchschnittlich 44 Aortenklappen- und 95 Pulmonalklappen-Allografts pro Jahr an die klinischen Anwender ausgeliefert. Unter Hinzuziehung der jährlich importierten Klappen-Allografts dürfte der durchschnittliche Jahresbedarf in Deutsch-

land bei etwa 220 Herzklappen-Allografts liegen.

- Die beteiligten KVGB verfügen über vergleichbare technische und administrative Voraussetzungen und sind in der Lage, nach den Regeln der guten fachlichen Praxis gemäß § 3 (3) AMWHV Gewebezubereitungen herzustellen, wobei eine Harmonisierung des mikrobiologischen Monitorings bzw. der Antibiose noch erfolgen müssen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. A. Pruß
 Universitäts-Gewebekbank,
 Institut für
 Transfusionsmedizin,
 Charité – Universitätsmedizin
 Berlin
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
 axel.pruss@charite.de

Prof. Axel Pruß, Jahrgang 1963, studierte von 1984 bis 1990 Humanmedizin. Von 1990 bis 1994 war er in Chirurgie und Innerer Medizin tätig, seit 1994 ist er Mitarbeiter des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité. Axel Pruß absolvierte 1996 den Facharzt für Transfusionsmedizin, habilitierte sich im Jahr 2005 und ist seit 2009 Leiter der Universitäts-Gewebekbank. Prof. Pruß ist stellvertretender Direktor und Leitender Oberarzt des Instituts für Transfusionsmedizin.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgenden Interessenkonflikt hin: alle Autoren sind in die Tätigkeiten der in dieser Arbeit erwähnten Gewebekbanken involviert und vertreten daher deren Interessen.

Literatur

1. Bundesministerium der Gesundheit (2010) Bericht der Bundesregierung über die Situation der Versorgung der Bevölkerung mit Gewebe und Gewebezubereitungen nach Artikel 7a Gewebegesetz. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_misc/Bericht-BReg-Gewebe.pdf

2. Bundesministerium der Justiz (2006) Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV), 3. November 2006 (BGBl I S. 2523), ergänzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 26. März 2008, BGBl I:521
3. Bundesministerium der Justiz (2007) Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen, 1. August 2007, BGBl I:1574
4. Bundesministerium der Justiz (2008) Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebeverordnung – TPG-GewV), 26. März 2008, BGBl I:512
5. Donaldson RM, Ross DM (1984) Homograft aortic root replacement for complicated prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 70(Suppl 1):178–181
6. Esther Rendal Vázquez M, Rodríguez Cabarcos M, Fernández Mallo RO et al (2004) Functional assessment of human femoral arteries after cryopreservation. *Cryobiology* 49(1):83–89
7. European Commission (2004) DIRECTIVE 2004/23/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:EN:PDF>
8. European Commission (2006) COMMISSION DIRECTIVE 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation. http://www.zlg.de/download/AM/rechtsquellen/eg/RL_2006_86_Rueckverfolg_Gewebe_EN.pdf
9. European Commission (2006) COMMISSION DIRECTIVE 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. http://www.zlg.de/download/AM/rechtsquellen/eg/RL_2006_17_techn_Vorschr_Gewebe_Zellen_EN.pdf
10. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM et al (1991) Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 17:1177–1182
11. Hetzer R, Knosalla C, Yankah CA (1997) The use of aortic allografts for surgical management of mycotic infections and aneurysms of the thoracic aorta. In: A.C. Yankah, M.H. Yacoub, R. Hetzer (Hrsg) *Cardiac Valve Allografts*. Steinkopff, Darmstadt, S 243–251
12. Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A et al (2011) Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 59:259–267
13. Kieffer E, Sabatier J, Plissonnier D et al (2001). Prosthetic graft infection after descending thoracic/thoracoabdominal aortic aneurysmectomy: management with in situ arterial allografts. *J Vasc Surg* 33, 671–678
14. Knosalla C, Weng Y, Warnecke H et al (1996) Mycotic aortic aneurysm after orthotopic heart transplantation-A three case-report and review of the literature. *J Heart Transpl* 15:827–839
15. Knosalla C, Weng Y, Yankah CA et al (1996) Using aortic allograft material to treat mycotic aneurysm of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 61:1146–1152
16. Knosalla C, Bauer M, Weng Y et al (2000) Complicated chronic pancreatitis causing mycotic aortic aneurysm-in situ replacement with a cryopreserved aortic allograft. *J Vasc Surg* 32:1034–1037
17. Lovelock JE, Bishop MW (1959) Prevention of freezing damage to living cells by dimethyl sulphoxide. *Nature* 183(4672):1394–1395
18. Nägele H, Döring V, Rödiger et al (2000) Aortenklappenersatz mit Homografts. *Herz* 27(7):651–658
19. Müller-Schweinitzer E, Tapparelli C, Victorzon M (1986) Functional studies on human veins after storage at –190 degrees C. *Br J Pharmacol* 88(3):685–687
20. Polge C, Smith AU, Parkes AS (1949) Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature* 164(4172):666
21. Ross DN (1987) Application of homografts in clinical surgery. *J Card Surg* 2(Suppl):175–183
22. Taylor MJ, Pegg DE (1983) The effect of ice formation on the function of smooth muscle tissue stored at –21 or –60 degrees C. *Cryobiology* 20(1):36–40
23. Kats JP van, Tricht C van, Dijk A van et al (2010) Microbiological examination of donated human cardiac tissue in heart valve banking. *Eur J Cardiothorac Surg* 37(1):163–169
24. Vogt PR, Segesser LK von, Goffin Y et al (1995) Cryopreserved arterial homografts for in situ reconstruction of mycotic aneurysms and prosthetic graft infection. *Eur J Cardiothorac Surg* 9:502–506
25. Weber TR, Lindenauer SM, Dent TL et al (1976) Long-term patency of vein grafts preserved in liquid nitrogen in dimethyl sulfoxide. *Ann Surg* 184(6):709–712
26. Hetzer R, Meyer R, Knosalla J (2009) Herzklappen und Gefäße. In: Hübner M, Puhler W, Middel CD (Hrsg) *Praxisleitfaden Gewebegesetz*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. S 243–252

Infektionen

Infektionen in der Gefäßchirurgie sind facettenreich und herausfordernd für den Therapeuten. Besondere Charakteristika des Gefäßpatienten sind zu berücksichtigen. Ebenso ist ein profundes Wissen zur definitiven Antibiotikatherapie erforderlich, und die Möglichkeiten der invasiven Behandlung sollten präsent sein. Die invasive Therapie ist für den Patienten entscheidend und muss deshalb auf jeden Einzelfall individuell abgestimmt sein.



Das Leitthemenheft „Infektionen“ der Fachzeitschrift *Gefäßchirurgie* (Ausgabe 1/2012) zeigt einige wichtige Facetten zu diesem gefäßchirurgisch essenziellen Gebiet auf.

Es beinhaltet u.a. Beiträge zu folgenden Themen:

- Gefäßerkrankungen bei HAART-naiven HIV-Patienten
- Infektionen von Gefäßprothesen
- Bakterielle Virulenz – Bedeutung für Infektionen in der Gefäßchirurgie
- Leitlinien „Infektionen in der Gefäßchirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 45,- zzgl. Versandkosten bei:
 Springer Customer Service Center
 Kundenservice Zeitschriften
 Haberstr. 7
 69126 Heidelberg
 Tel.: +49 6221-345-4303
 Fax: +49 6221-345-4229
 E-Mail: leserservice@springer.com

P.S. Vieles mehr rund um Ihr Fachgebiet finden Sie auf www.springermedizin.de