

Th. Petermann
A. Sauter

Dezember 1999



TAB

TA-Monitoring “Xenotransplantation”

Sachstandsbericht



TAB

Büro für Technikfolgen-Abschätzung
beim Deutschen Bundestag



TAB

Arbeitsbericht Nr. 64

Inhalt

Zusammenfassung.....	3
Vorwort	7
I. Einleitung.....	9
II. Zwischen Hoffnung und Ablehnung: Die internationale Debatte	13
III. Stand von Forschung und Entwicklung	21
1. Überwindung der Abstoßung.....	23
1.1 Hyperakute Abstoßung	24
1.2 Akut vaskuläre/verzögerte Abstoßung.....	26
1.3 Zellvermittelte Abstoßung	28
1.4 Gesamteinschätzung	29
2. Organfunktion/physiologische Kompatibilität	32
3. Infektionsrisiken.....	34
3.1 Xenozoonoserisiko	35
3.2 Maßnahmen zur Verringerung des Risikos.....	43
3.3 Patientenmonitoring in der Posttransplantationsphase	44
4. Zeithorizonte	46
4.1 Xenotransplantation	46
4.2 Allotransplantation	50
4.3 Künstliche Organe	51
4.4 Bioartifizielle Organe	52
4.5 Therapie der relevanten Erkrankungen.....	53
4.6 Fazit	54
5. Forschungslandschaft	56
5.1 Deutschland	58
5.2 Großbritannien.....	59
5.3 USA.....	60

IV. Rechtliche Aspekte	63
V. Ethische Aspekte.....	79
1. Menschliche Rechte und Interessen	80
2. Tierliche Rechte und Interessen	88
VI. Hinweise zum Diskussions- und Handlungsbedarf	93
Literatur	97
1. Vom TAB in Auftrag gegebene Gutachten	97
2. Weitere Literatur	97
Anhang.....	107
1. Ansätze zur Überwindung der hyperakuten Abstoßung (Hüsing/Schick Tanz 1999, S. 14 ff.)	107
2. Befragte Experten (Hüsing/Schick Tanz 1999, S. 117)	112
3. Einzelauswertung ausgewählter Studien zur Xenotransplantation (Bayertz et al. 1998, S. 12 ff.)	113
4. Tabellenverzeichnis	150

Zusammenfassung

Die Übertragung von Tierorganen auf den Menschen, die Xenotransplantation, wird seit einigen Jahren verstärkt als zukünftige Ergänzung oder gar Alternative zur zwischenmenschlichen Organspende diskutiert. Neben die verständlichen, aber nicht unumstrittenen Hoffnungen sind plausible Warnungen vor realen, möglicherweise schwer beherrschbaren Infektionsrisiken getreten, die den Patienten, sein Umfeld und letztlich die gesamte Bevölkerung betreffen können. Diese widersprüchliche und spannungsreiche Situation und die noch weitgehend ungeklärten Potentiale der Xenotransplantation erfordern eine nüchterne Bestandsaufnahme und vorurteilsfreie Beurteilung auf allen Ebenen der Gesellschaft.

Der vorliegende Bericht im Auftrag des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung gibt einen **Überblick der** internationalen, vor allem der (forschungs- und gesundheits)**politischen Debatte** über Perspektiven und Herausforderungen der Xenotransplantation, versucht eine Bestandsaufnahme des aktuellen naturwissenschaftlich-medizinischen **Forschungsstandes**, umreißt die **Rechtslage** in Deutschland sowie zentrale **ethische Fragen** und formuliert auf dieser Basis **Hinweise zum weiteren wissenschaftlichen, politischen und gesellschaftlichen Diskussions- und Handlungsbedarf**. Der Bericht befaßt sich mit der Xenotransplantation fester Organe, nicht jedoch von Geweben oder Zellen.

Die internationale Debatte

Das zunehmende Interesse an den Potentialen und Problemen dieser neuen medizinischen Technologie spiegelt sich wider in einer wachsenden Zahl von Gutachten, Stellungnahmen und anderen Dokumenten zur Xenotransplantation, die von Regierungen bzw. nationalen Behörden oder internationalen Organisationen in Auftrag gegeben worden sind. Kapitel II faßt die Ergebnisse einer vergleichenden Auswertung ausgewählter Publikationen zusammen. Als Resultat der Analyse ist insgesamt eine **wachsende Skepsis** gegenüber der Erwartung festzuhalten, daß die Xenotransplantation in absehbarer Zeit zu einem risikoarmen therapeutischen Ansatz fortentwickelt werden kann. Auffallend ist auch die fast einhellige **Forderung nach Richtlinien**, mittels derer die Auf-

nahme klinischer Versuche verbindlich geregelt und in ihren potentiellen Risiken begrenzt werden soll.

Medizinisch-naturwissenschaftliche Aspekte

Der Stand von Forschung und Entwicklung zur Xenotransplantation (Kap. III) läßt sich anhand dreier zentraler Fragestellungen charakterisieren: der **Überwindung der Abstoßung**, der **Gewährleistung der physiologischen Funktionalität** und der **Beherrschung der Infektionsrisiken**. Die Abstoßung des Fremdorgans durch das Immunsystem des Empfängers stellt auch bei der zwischenmenschlichen Organübertragung nach wie vor das größte Problem dar; bei der Einpflanzung eines tierlichen Organs in einen Menschen treten darüber hinaus nicht nur heftigere, sondern auch ganz andere Abstoßungsreaktionen auf (Kap. III.1). Davon scheint bislang lediglich die sogenannte hyperakute Abstoßung - vor allem durch Fortschritte bei der Herstellung gentechnisch veränderter Schweine(organe) - einigermaßen kontrollierbar zu sein. Bei den drei anderen Abstoßungsphasen, der akut vaskulären/verzögerten, der zellulären und der chronischen, **besteht noch immenser Forschungsbedarf**. Gleiches gilt für die Frage der physiologischen Verträglichkeit und Funktionsfähigkeit der Organe (Kap. III.2), die noch kaum untersucht worden ist bzw. nicht untersucht werden konnte. Die größte Bedeutung in der Diskussion hat allerdings mittlerweile das erhebliche Infektionsrisiko (Kap. III.3) durch bislang unbekannte Erreger (viraler Art) erlangt, das nicht nur den Empfänger betreffen würde, sondern potentiell eine Bedrohung darstellt, die weit über sein unmittelbares Umfeld hinausgehen kann. Auch hier steht die Forschung noch am Anfang. Trotzdem ist es nicht unwahrscheinlich, daß klinische Versuche in wenigen Jahren aufgenommen werden. Der **Zeithorizont für eine weitere Verbreitung** der Xenotransplantation dürfte frühestens bei **15-20 Jahren** liegen (Kap. III.4).

Ein Vergleich mit Alternativtechnologien (künstliche oder bioartifizielle Organe, Therapie der relevanten Erkrankungen) weist diese ebenfalls als Langfristoptionen aus, deren Vorzüge und Nachteile gründlich geprüft werden sollten.

Die Betrachtung der internationalen Forschungslandschaft (Kap. III.5) zeigt, **daß Deutschland** - neben den dominierenden USA und Großbritannien - zu den **führenden Forschungsstandorten** auf dem Gebiet der Xenotransplantation **gehört**.

Recht und Ethik

Vor allem die ungeklärten Infektionsrisiken haben - auch international - zu der nahezu einhelligen Meinung geführt, daß die Xenotransplantation **speziell reguliert** werden muß, auf jeden Fall national, **im Grunde** aber **international**. Einige Länder haben hierzu erste Initiativen ergriffen oder bereits Institutionen geschaffen. Ein Überblick zur rechtlichen Situation in Deutschland (Kap. IV) zeigt, daß z.B. Arzneimittelgesetz, Gentechnikgesetz und Tierschutzgesetz zwar im Rahmen ihrer Regelungsbereiche auch für die Xenotransplantation einschlägig sind (nicht jedoch das Transplantationsgesetz). Da aber berechtigte Zweifel daran bestehen, daß mit den bestehenden Normen der Bedeutung dieser medizinischen "Neulandtechnologie" mit potentiell globalen Folgedimensionen adäquat Rechnung getragen wird, führt der hier erkennbare Forschungs- und Handlungsbedarf zur **Forderung nach einer sorgfältigen rechtswissenschaftlichen Diskussion und einer rechtspolitischen Überprüfung** durch die entsprechenden Instanzen.

Die ethische Diskussion (Kap. V) läßt zwei Schwerpunkte erkennen: eine **Abwägung moralischer Rechte und Interessen von Menschen** sowie eine Erörterung des **Spannungsverhältnisses zwischen menschlichen und tierlichen Rechten und Interessen**. Die humanethischen Aspekte der Xenotransplantation (Kap. V.1) sind ausgesprochen vielgestaltig und hängen zumeist eng miteinander zusammen. Intensiv diskutiert werden z.B. die Milderung des Mangels an transplantablen Organen, die Verbesserung der Verteilungsgerechtigkeit, die Ethik des Humanexperiments, die zur Zeit noch nicht erkennbare Beherrschung des Infektionsrisikos, die informierte Zustimmung und die medizinischen und sozialen Alternativen. Durch Art- und Naturethik sowie insbesondere die Tierethik wird deutlich, daß die Rechte und Interessen von Tieren als "moralische Wesen" in erheblichem Maße gefährdet sind (Kap. V.2). Eine ethische Rechtfertigung der Xenotransplantation kann also nur über sorgfältig begründete und tragfähige Argumente gelingen. Diese müssen letztlich die Frage beantworten, ob menschliches Leid so hoch wiegt, daß Leiden und Tod von Tieren hingenommen werden kann. Zusammenfassend kann man aus der ethischen Diskussion den Eindruck gewinnen, daß bei der Frage, ob die Xenotransplantation zur Zeit ethisch rechtfertigbar ist, **Skepsis überwiegt**.

Diskussions- und Handlungsbedarf

Nicht zuletzt im Licht der durch die ethische Diskussion zutage geförderten Widersprüche und Probleme kann insgesamt umfangreicher Diskussions- und Handlungsbedarf zum Thema Xenotransplantation benannt werden (Kap. VI):

- Die **Wissenschaftsgemeinschaft** ist aufgefordert, sich dringend einer umfassenden **Überprüfung und Bewertung des Forschungs- und Entwicklungsstandes** anzunehmen, die fach- und professionsgebundene Einzelperspektiven übergreifend integrieren.
- Die **Politik** ist aufgerufen, dem Beispiel anderer Staaten und der Empfehlung nahezu aller relevanten Stellungnahmen folgend, für die Xenotransplantation eine angemessene **Regulierungsstrategie** zu entwerfen und umzusetzen.
- Die **Gesellschaft** als Ganzes ist gefordert, eine **ethische Abwägung** des möglichen Nutzens und des möglichen Schadens der Xenotransplantation zu leisten und entsprechend gesellschaftlich verträgliche, zumindest akzeptable Lösungen für die anstehenden Probleme zu entwickeln.

Entsprechende Aktivitäten wären insbesondere auch deshalb wünschenswert, damit die Diskussion hierzulande bald Anschluß an die anderen Orte schon wesentlich weiter entwickelte Debatte finden kann.

Vorwort

Im Rahmen des Arbeitsprogramms des TAB kommt dem Bereich Monitoring besondere Bedeutung zu. Seine Zielsetzung besteht in

- der Beobachtung wichtiger wissenschaftlich-technischer Trends und damit zusammenhängender gesellschaftlicher Entwicklungen und in
- der Verfolgung und Auswertung wichtiger TA-Projekte innerhalb und außerhalb der Bundesrepublik Deutschland.

Angestrebt wird unter anderem die frühzeitige Unterrichtung des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung über potentiell bedeutende TA-Themen und ihre parlamentarische Relevanz. Im Arbeitsfeld Monitoring werden vertiefende Untersuchungen zu einzelnen Technikfeldern und Analysen zu gesellschaftlichen Problemfeldern mit technologiepolitischen Implikationen durchgeführt. Dazu gehören Themen wie z.B. Technikakzeptanz und Kontroversen über Technik, Nachwachsende Rohstoffe oder Gendiagnostik und Gentherapie.

Das Monitoring-Vorhaben "Xenotransplantation" wurde auf Beschluß der Berichterstatterinnen und Berichterstatter des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung im Januar 1998 begonnen.

I. Einleitung

Die zwischenmenschliche Organübertragung stellt auch noch 30 Jahre nach der ersten Herztransplantation ein Symbol für den Erfolg moderner medizinischer Technologie dar. Gleichzeitig sind mit ihr vielfältige, spezifische und oft schwer lösbare Probleme und Fragen ethischer, psychologischer, ökonomischer und gesamtgesellschaftlicher Art verbunden. Diese betreffen z.B. - trotz mittlerweile erfolgter gesetzlicher Regelung - den Aspekt der Zustimmung zur Organentnahme, den Entnahmezeitpunkt, die Verteilung der einzelnen Organe auf die Empfänger, Formen von "Organtourismus" und kriminellem Handel mit Organen oder die unausweichliche Verknüpfung des Weiterlebens des Empfängers mit dem Tod des Organspenders. Das Hauptproblem stellt die ständig wachsende "Knappheit" an transplantablen Organen dar: Immer mehr Empfänger kommen für eine Übertragung in Frage, während einerseits die absolute Zahl zur Verfügung stehender Organe von Hirntoten limitiert ist und andererseits die Spendebereitschaft in den vergangenen Jahren eher abgenommen hat.

Seit einigen Jahren ist eine **Alternative zur zwischenmenschlichen Organspende** (Allotransplantation) ins Zentrum auch der öffentlichen Aufmerksamkeit gerückt, deren erste Konzeptionen und Versuche bis in die frühen 60er Jahre zurückreichen: die Xenotransplantation, d.h. die **Übertragung von tierlichen Organen, Geweben und Zellen auf den Menschen** (eigentlich: die Übertragung über Artgrenzen allgemein). In der zugrundeliegenden Zukunftsvision einiger Vertreter der Forschung würde die routinemäßige, quantitativ unbeschränkte Organentnahme bei Tieren den überwiegenden Teil der oben angedeuteten Probleme zwischenmenschlicher Organübertragung lösen oder zumindest deutlich reduzieren. In zahlreichen Beiträgen ist mittlerweile aber auch klar geworden, daß die Xenotransplantation auf unterschiedlichen Ebenen neue Schwierigkeiten und neue Fragen generiert, die gelöst bzw. beantwortet werden müssen.

Naturwissenschaftlich-technische Fortschritte ließen seit Beginn der 90er Jahre Hoffnungen auf eine baldige Entwicklung klinisch anwendbarer Verfahren keimen. Mit gewisser Verzögerung setzte dann auch eine (forschungs- und gesundheits-) **politische Behandlung des Themas in zahlreichen Ländern und internationalen Organisationen** ein, die sich in einer ganzen **Reihe von Dokumenten seit Mitte der 90er Jahre** niedergeschlagen hat.

Ursprüngliche Zielsetzung des TA-Monitoring "Xenotransplantation" war - gemäß einer Absprache mit den Berichterstatte(r)innen und Berichterstatte(r)n für TA des Ausschusses für Bildung, Wissenschaft, Forschung, Technologie und Technikfolgenabschätzung in der 13. Wahlperiode - eine **Sichtung und vergleichende Auswertung der wichtigsten dieser Publikationen**. Mit dieser Aufgabe wurden vom TAB im Januar 1998 Prof. Dr. Kurt Bayertz, Rainer Paslack und Dr. Johann S. Ach vom Argos-Institut für gesellschaftswissenschaftliche Studien, praktische Philosophie und Bildung e.V., Münster, beauftragt. Im September 1998 stellte der Schweizerische Wissenschaftsrat im Rahmen seines TA-Programms die erste umfassende Studie zur Xenotransplantation im deutschsprachigen Raum vor (Hüsing et al. 1998), so daß deren Ergebnisse von Bayertz et al. noch erfaßt werden konnten. Nachdem die Studie des Schweizerischen Wissenschaftsrates über die Ländergrenzen hinweg für viele Aspekte eine ausführliche Informationsgrundlage bietet, entschloß sich das TAB in Absprache mit den Berichterstatte(r)innen und Berichterstatte(r)n zu einer **thematischen Erweiterung** des TA-Monitoring:

Zum einen wurde die Projektleiterin der "Schweizer Studie", Dr. Bärbel Hüsing vom Fraunhofer Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung (FhG-ISI), Karlsruhe, gemeinsam mit Silke Schicktanz vom Lehrstuhl für Ethik in den Biowissenschaften der Universität Tübingen für eine **kompri-mierte Bestandsaufnahme von aktuellen FuE-Aktivitäten und -Trends** auf dem Gebiet der Xenotransplantation von Organen gewonnen, wobei der Fokus auf die zu lösenden Sicherheitsprobleme, auf derzeit absehbare Zeithorizonte der klinischen Einführung der Xenotransplantation und auf den Stand der deutschen Forschung im weltweiten Vergleich gelegt wurde. Eine wichtige Informationsgrundlage für dieses Gutachten bildeten ausführliche Interviews mit führenden deutschen und britischen Experten (Anhang 2). Des weiteren wurden zwei Literaturlauswertungen an Dr. Michael Quante in Auftrag gegeben, zum einen zur **ethischen Diskussion der Xenotransplantation**, zum andern (unter Mitarbeit von Stefan Jungeblodt) zur **rechtlichen Situation in Deutschland**.

Auf der Basis dieser vier Gutachten faßt der folgende Bericht den internationalen Diskussionsstand zusammen (Kap. II), arbeitet zentrale naturwissenschaftlich-technische und medizinische (Kap. III), rechtliche (Kap. IV) sowie ethische (Kap. V) Aspekte der Xenotransplantation heraus und resümiert den daraus resultierenden Handlungsbedarf für Wissenschaft, Politik und Gesellschaft (Kap. VI).

Allen Gutachterinnen und Gutachtern gebührt Dank für die von ihnen gelieferten Ergebnisse und für die gute Zusammenarbeit. Ein Dank geht auch

an unsere Kollegin Gaby Rastätter für die Erstellung des Endlayouts des vorliegenden Berichts.

Zwei Vorbemerkungen zur Terminologie und zum Gegenstand des vorliegenden Berichts: Tiere, die zum Zwecke der Xenotransplantation herangezogen werden, werden im folgenden meist als "**Spendertiere**" bezeichnet - durchgehend in Anführungszeichen, um die Problematik dieses durchaus üblichen Begriffs nicht aus den Augen zu verlieren. **Synonym** wird der Begriff **xenogene Tiere** verwendet, der eine gentechnische Veränderung der Tiere nicht notwendigerweise impliziert - auch wenn diese mittlerweile bei den meisten durchgeführt wird (vgl. Kap. III). Abgeleitet davon werden ferner die Ausdrücke **xenogene Organe** bzw. **Infektionen** verwendet.

Das **Thema** des vorliegenden Berichts ist **primär** die Xenotransplantation der **Organe Herz, Niere, Leber, Lunge**, da bei diesen Mangel an menschlichen Spenderorganen herrscht, woraus sich die spezifische Problematik der Xenotransplantation ergibt und bei der der gesellschaftliche und politische Diskussionsbedarf besonders groß ist. Die Xenotransplantation von **Geweben und Zellen** kann - im Einklang mit weiten Teilen der internationalen Diskussion - **thematisch** insofern **abgegrenzt** werden, daß hier meist das Ziel im Vordergrund steht, neuartige oder verbesserte Therapiemöglichkeiten zu eröffnen (Hüsing/Schick Tanz 1999, S. 4). Forschungsergebnisse aus Zell- und Gewebeübertragung wurden allerdings dann berücksichtigt, wenn hierdurch wichtige Erkenntnisse für die Xenotransplantation von Organen erlangt worden sind.

II. Zwischen Hoffnung und Ablehnung: Die internationale Debatte

Die Auswertung internationaler Publikationen und Dokumente bildete den Ausgangspunkt des durchgeführten TA-Monitoring. Ziel war es, den Diskurs auf internationaler Ebene nachzuvollziehen, insbesondere die Einschätzung von Forschungsstand und -horizonten, die Risiko- und Chancenwahrnehmung und nicht zuletzt die Diskussion um die Notwendigkeiten und Möglichkeiten der Regulierung. Von der vom TAB beauftragten Arbeitsgruppe Argos wurden **ausgewählte Studien** zur Xenotransplantation analysiert, die im Auftrag von Regierungen bzw. nationalen Behörden oder internationalen Organisationen im Zeitraum **von 1996 bis zum Sommer 1998** erarbeitet und publiziert worden sind. Dies waren (Bayertz et al. 1998, S. 10 f.)

- aus **Großbritannien**: "Animal-to-Human Transplants - the ethics of xenotransplantation", Nuffield Council on Bioethics, 1996 (Nuffield Council 1996), und "Animal Tissue into Humans", The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, 1996 (Advisory Group 1996);
- aus den **Niederlanden**: "Xenotransplantatie", Gesundheitsrat der Niederlande (Gezondheidsraad: Commissie Xenotransplantatie), 1998 (Gesundheitsrat 1998);
- aus der **Schweiz**: "Technologiefolgenabschätzung Xenotransplantation", Schweizerischer Wissenschaftsrat, Programm TA, 1998 (Hüsing et al. 1998);
- aus den **USA**: "Protecting Public Health: The Draft Guideline for Xenotransplantation", Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 1996 (FDA 1996);
- für den **Europarat**: "Xenotransplantation - State of the Art", Council of Europe, 1997 (Alivertis 1997);
- für die **OECD**: "Advances in Transplantation Biotechnology and Animal to Human Organ Transplants (Xenotransplantation)", OECD, Paris 1996 (Ronchi 1996);
- für die **WHO**: "Report of WHO Consultation on Xenotransplantation" (einschl. "Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management"), Genf 1998 (WHO 1998).

Im folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der vergleichenden Auswertung¹ zusammengefaßt. Die **ausführliche Analyse** der einzelnen Berichte wird **im Anhang** dokumentiert.

Seit dem Sommer 1998 sind **weitere Dokumente** hinzugekommen, die nicht mehr in der gleichen Art und Weise ausgewertet werden konnten, deren wichtigste Ergebnisse aber in den Kapiteln III-V berücksichtigt worden sind:

- aus **Spanien** (die international bislang konkretesten) Richtlinien zur Regulierung der nationalen Transplantationsaktivitäten (Ministerio de Sanidad y Consumo 1998),
- aus **Großbritannien** Richtlinien zur Beantragung klinischer Versuche bei der vorläufigen Regulierungsbehörde UKXIRA (United Kingdom Xenotransplantation Interregulatory Authority) sowie ein vorläufiger Bericht von deren "Infection Surveillance Steering Group" (UKXIRA 1998b u. 1999a),
- aus den **USA** Richtlinien der zuständigen Food and Drug Administration (FDA 1999) zur Nutzung nicht-humaner Primaten als Organquelle,
- von der **OECD** ein zusammenfassender Bericht über "International Policy Issues" (OECD 1999), der auf den Ergebnissen einer Tagung im März 1998 beruht, sowie
- aus **Frankreich** eine Stellungnahme zur Xenotransplantation vom dortigen nationalen ethischen Beratungskomitee (CCNE 1999)² und
- im **Europarat** die Empfehlung 1399 (1999), die von der Parlamentarischen Versammlung des Europarates am 29.1.1999 verabschiedet wurde.

Auch aus **Deutschland** liegen mittlerweile zwei Dokumente vor, zum einen eine "Hilfe zur ethischen Urteilsbildung" **der beiden großen christlichen Kirchen** (Kirchenamt der Evangelischen Kirche in Deutschland/Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz 1998) (vgl. Kap. V), zum anderen eine Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der **Bundesärztekammer** (BÄK 1999) (Kap. IV).

1 Die Auswertung erfolgte in zweifacher Weise: zum einen jedes Dokument gesondert nach den Kriterien "Zielsetzung", "Schwerpunkte", "Zentrale Fragestellungen", "Gesamtbeurteilung", "Schlußfolgerungen und Empfehlungen", "Politischer Handlungsbedarf" und "Forschungs- und Evaluationsbedarf"; zum andern untereinander vergleichend zu den Aspekten "Allgemeine Einschätzung", "Grundprobleme" (Sicherheit, Forschungsethik, Tierethik, ökonomische Bedeutung und "Regelungsbedarf".

2 Die Stellungnahme des französischen Ethikkomitees lag erst nach Redaktionsschluß vor und konnte daher nicht mehr eingearbeitet werden.

Allgemeine Einschätzung

Alle Dokumente vertreten die Ansicht, daß die Xenotransplantation ein wichtiges Forschungsfeld innerhalb der Transplantationsmedizin darstellt. Allerdings lassen sich **Unterschiede bezüglich der Einschätzung der Machbarkeit** und der **zukünftigen Bedeutung** feststellen. Übereinstimmend weisen alle Studien darauf hin, daß die möglichen wissenschaftlich-medizinischen sowie sozialen und ethischen, aber auch psychologischen, ökonomischen und gesundheitspolitischen Implikationen der Xenotransplantation nur sehr schwierig abzuschätzen sind, die "frühen" Studien (von 1996) legen dabei jedoch eine optimistischere Haltung an den Tag als die späteren (Bayertz et al. 1998, S. 59 f.).

Insbesondere in der Frage, ob die Xenotransplantation geeignet sei, den notorischen Mangel an geeigneten Transplantaten zu beheben, ist eine wachsende Skepsis zu beobachten (Bayertz et al. 1998, S. 60 ff.). Alle Studien betrachten die Xenotransplantation als eine **Ergänzung zur Allotransplantation, nicht jedoch als Ersatz**. In den "späten" Studien wird zunehmend darauf hingewiesen, daß die Xenotransplantation **den Organmangel** aus zwei Gründen **sogar massiv verschärfen** könnte: Zum einen würde die Nutzung von Xenotransplantaten als Überbrückungsmaßnahme die Wartelisten verlängern, zum andern könnte als Folge einer Etablierung der Xenotransplantation die Spendebereitschaft zurückgehen. Aus diesem Grund sei es unabdingbar, alle therapeutischen und technologischen Alternativen offenzuhalten und zu fördern.

Da fast alle Studien davon ausgehen, daß es für (umfangreichere) klinische Studien am Menschen gegenwärtig noch zu früh ist, stehen - auf die nähere Zukunft bezogen - **Fragen der Überwindung von Sicherheitsproblemen** im Vordergrund. Daneben wird eine ganze Reihe **ernsthafter ethischer und rechtlicher Probleme** diskutiert. Hinzu kommen **Zweifel bezüglich der ökonomischen Potentiale**, deren Nutzung eng mit den Fortschritten auf den genannten Gebieten verknüpft ist. Die erwarteten **Zeithorizonte** für eine routinemäßige Anwendung der Xenotransplantation nehmen im Erscheinungszeitraum der Studien eher zu, die Studie für den SWR beispielsweise spricht von 15 bis 20 Jahren (Bayertz et al. 1998, S. 63).

Stand von FuE - Fragen der Sicherheit

Allen Studien ist zu entnehmen, daß im Zentrum der Forschungsanstrengungen nach wie vor die **Überwindung der Abstoßungsreaktionen** steht. Daneben ist

in den letzten Jahren das Thema **Infektionsrisiko**, insbesondere durch endogene Retroviren, getreten. Die für den langfristigen Erfolg der Xenotransplantation eigentlich entscheidende Frage der **physiologischen Kompatibilität** der artfremden Organe hingegen bleibt im Hintergrund.

Die meisten der ausgewerteten Studien vertreten übereinstimmend die Ansicht, daß die technischen Hürden, die vor der Etablierung der Xenotransplantation als klinisches Routineverfahren zu nehmen sein werden, enorm groß sind. Während die Fragen der Abstoßung und der physiologischen Verträglichkeit nur den Behandlungserfolg des Einzelpatienten betreffen, hätte ein mögliches Infektionsrisiko Bedeutung für die gesamte Gesellschaft. In allen Studien (und auch sonst in der wissenschaftlichen Literatur) herrscht Einigkeit darüber, daß es sich bei dem Infektionsproblem um ein reales, aber nicht quantifizierbares Risiko handelt (Bayertz et al. 1998, S. 64 f.) und daß deshalb Entscheidungskriterien dafür entwickelt werden müßten, unter welchen Bedingungen Xenotransplantationen dennoch erlaubt werden können. Dazu gehört eine weitere Erforschung der prinzipiellen Übertragungsmöglichkeiten und der möglichen Entstehung neuer Viren, die Fortentwicklung und Standardisierung der diagnostischen Möglichkeiten, die Freihaltung der Zuchtlinien der "Spendertiere" von potentiell gefährlichen Erregern und die Implementierung eines Frühwarnsystems zur Erkennung von Xenozoonosen, einschließlich eines postoperativen Monitoring der Patienten und ihrer Angehörigen (Bayertz et al. 1998, S. 65 f.).

Da der Stand von Forschung und Entwicklung die Basis für weiterreichende Einschätzungen und Bewertungen bilden sollte und darüber hinaus in die **Diskussion um die Infektionsrisiken** 1998 nach den Erscheinungsterminen der ausgewerteten Studien aufgrund **neuer Ergebnisse** Bewegung gekommen ist, widmet sich der vorliegende Bericht in **Kapitel III** ausführlich dem **aktuellen Stand von FuE**.

Ethische Fragen

Neben humanethischen Fragen, u.a. zur **Patientenauswahl** und **-aufklärung**, zur **Organverteilung** oder zur Gestaltung eines **postoperativen Infektionsmonitoring**, spielen **tierethische Aspekte** eine wichtige Rolle in der Diskussion um die Xenotransplantation.

Weitgehenden Konsens spiegeln die Studien in der Einschätzung, daß für die (ersten) klinischen Versuche nur mündige Patienten in Frage kommen, also weder Kinder noch zustimmungsunfähige Personen (Bayertz et al. 1998, S. 67).

Entsprechend wird gefordert, daß Auswahl, Vorbereitung und Nachbetreuung dieser ersten Patienten höchsten ethischen Anforderungen gerecht werden müssen, insbesondere bezüglich der Patientenautonomie und der Gestaltung des **"informed consent"**.

Was das Verteilungsproblem anlangt, plädieren nahezu alle Studien dafür, faire Zugangsbedingungen für die Organvergabe festzulegen und deren Einhaltung staatlich zu überwachen. Grundsätzlich wird davor gewarnt, das Verfahren der Xenotransplantation allgemein zugänglich zu machen, bevor nicht ihre gravierenden Probleme gelöst sind, zumal parallel zur Etablierung der Xenotransplantation **eine Verschärfung des Verteilungsproblems** bei der "konventionellen" Organübertragung auftreten könnte (Bayertz et al. 1998, S. 68).

Die kaum einschätzbare **Infektionsgefahr** läßt - auf der Basis der Erfahrungen mit dem HI-Virus - ein möglicherweise lebenslanges postoperatives Monitoring sowohl der Xenotransplantationspatienten als auch ihrer näheren sozialen Umgebung notwendig erscheinen. Wie ein solches Monitoring ausgestaltet werden könnte und sollte, z.B. mit welchen Eingriffen in und Auflagen für das Verhalten, wirft neben organisatorischen und rechtlichen vor allem ethische Fragen auf. Nur einige Studien geben genauere Antworten darauf, wie mit den Angehörigen und näheren Bezugspersonen der Patienten verfahren werden soll (Bayertz et al. 1998, S. 67).

Ein ernsthaftes Problem **in religiöser Hinsicht** würde die Übertragung von **Schweine**-Organen für Moslems und Juden hervorrufen. Auch gesellschaftliche Stigmatisierungen von Xenotransplantations-Patienten sind denkbar, da eine mögliche Einschätzung als "Mensch-Tier-Chimäre" mit dem bisherigen menschlichen Selbstbild bzw. -verständnis schwer zu vereinbaren sein dürfte (Bayertz et al. 1998, S. 82).

Angesichts der Fülle ungelöster Fragen erscheint es auch aus ethischer Sicht wichtig, die **Alternativen** zur Xenotransplantation nicht zu vernachlässigen. Die Autoren der Studie für den SWR weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die Einführung der Xenotransplantation als Ersatzmethode zur Alлотransplantation das Prinzip der **Patientenautonomie** verletzen würde, wenn für Patienten, die eine Xenotransplantation aus weltanschaulichen Gründen prinzipiell ablehnen, keine menschlichen Transplantate bzw. Alternativen zur Verfügung stünden (Bayertz et al. 1998, S. 69).

Ausführlich werden tierethische Fragen diskutiert. Die gentechnischen Eingriffe zum Zweck der Xenotransplantation oder die Haltung der Tiere unter möglichst keimfreien Bedingungen werden - trotz vergleichbarer Methoden bei anderen Formen der Tiernutzung durch den Menschen - häufig als eine neue

Qualität im Umgang mit Tieren angesehen. In fast allen Studien wird daher eingehend diskutiert, ob die bestehenden **Tierschutzbestimmungen** ausreichen. Zumeist wird ein **Anpassungsbedarf** des nationalen Tierschutzrechts konstatiert (Bayertz et al. 1998, S. 69 f.).

Alle Studien sind sich einig, daß bei der Auswahl der "Spendertiere" aus ethischen Gründen auf die Verwendung nicht-humaner Primaten (Menschenaffen) verzichtet werden sollte, wobei neben ethischen Bedenken vor allem pragmatische bzw. ökonomische und Sicherheitsgründe eine wichtige Rolle spielen. Bezüglich der Nutzung der derzeit als Quelle für Xenoorgane favorisierten Schweine überwiegt in den britischen Studien und denen der internationalen Organisationen die Höherbewertung der menschlichen Interessen, wohingegen die Schweizer Studie deren ethische Vertretbarkeit zumindest in Frage stellt (Bayertz et al. 1998, S. 70). Eine **Bestandsaufnahme der ethischen Diskussion** findet sich in **Kapitel V**.

Ökonomische Aspekte

Eher am Rande - und auch nur von einigen Studien, z.B. von der Schweizer und der OECD-Studie - werden ökonomische Aspekte berücksichtigt. Die **Marktchancen** werden als **ungewiß** oder (was die nähere Zukunft anbelangt) als **bescheiden** eingeschätzt; allenfalls im Bereich der zellulären Xenotransplantate (so die Schweizer Studie) und des Organ-"Bridging" könnten sich in absehbarer Zeit die Investitionen auszahlen. Die OECD-Studie erwartet keine einschneidende Reduzierung der Kosten für Organübertragungen, zumal wenn die Organe kommerziell gehandelt werden. Für das Gesundheitssystem insgesamt wird erwartet, daß eine Ausweitung der Transplantationen zwangsläufig **Mehrausgaben** nach sich ziehen wird (Bayertz et al. 1998, S. 71 f.).

Grundsätzlich werden die Gewinnaussichten bzw. die Finanzierbarkeit davon abhängen, ob es gelingt, die Sicherheitsprobleme innerhalb eines vertretbaren Kostenrahmens zu lösen und gesellschaftliche Akzeptanz für die Xenotransplantation zu gewinnen.

Rechtliche Aspekte und Regulierungsbedarf

In allen Studien wird eine **fehlende Rechtssicherheit** konstatiert. Die bestehenden nationalen Gesetzeswerke (sowie internationalen Abkommen) werden hinsichtlich der o.g. Fragen bzw. Schutzziele durchweg als unzureichend und

ergänzungsbedürftig erachtet (Bayertz et al. 1998, S. 75). Obwohl die Xenotransplantation noch lange kein Routineverfahren ist, sei es nötig - so der einhellige Tenor -, seitens der Regierungen spezifische Regelungen zu treffen. Insbesondere seien entsprechende Maßnahmen dahingehend zu ergreifen, daß klinische Versuche nicht zu früh und wenn, in einer kontrollierten und rechtlich-ethisch unbedenklichen Form durchgeführt werden (Bayertz et al. 1998, S. 73). Aufgrund der über die Jahre wachsenden Sorge über mögliche xenogene Infektionen verdichten sich von Studie zu Studie jene Argumente, die den nationalen Regierungen die Verhängung eines **vorläufigen Moratoriums** für klinische Studien am Menschen nahelegen, so vor allem die Studie für den SWR (Bayertz et al. 1998, S. 73 f.). Auch die Parlamentarische Versammlung des Europarates hat am 29.01.1999 ein Moratorium für alle seine Mitgliedstaaten gefordert, das in ein weltweites Rechtsübereinkommen münden sollte.

Die wichtigsten **Schutzziele**, die bei der Erörterung der Notwendigkeit von rechtlichen Regulierungen genannt werden, sind (Bayertz et al. 1998, S. 74):

- Schutz der Bevölkerung vor xenogenen Infektionen epidemischen Ausmaßes
- Schutz der Patienten (sowie ihrer Angehörigen bzw. ihres näheren sozialen Umfeldes) vor Xenozoonosen und allgemein vor verfrühten klinischen Versuchen
- Produktsicherheit (Sicherung der Qualität und der Modalitäten des Handels von "Xeno"-Produkten, Haftungsfragen)
- artgerechte Haltung der als Organlieferanten benutzten Tiere
- Wahrung der Freiheit der Forschung zur Xenotransplantation (aber auch Offenhaltung von Alternativen)

Zur Vorbereitung gesetzlicher Maßnahmen, aber auch für die Übergangszeit und für die laufende Abwicklung von Prüfungs-, Genehmigungs- und Kontrollaufgaben wird häufig die Einrichtung von **nationalen** (zentralen) **Kommissionen** zur Xenotransplantation vorgeschlagen oder eine entsprechende Ausweitung der Kompetenzen bestehender Institutionen empfohlen. Einig sind sich die Studien darin, daß eindeutige **Richtlinien** ("guidelines") **und Standards** für alle Aspekte künftiger Transplantationen entwickelt werden müssen, die der Arbeit der zuständigen nationalen Kommissionen oder Behörden zugrunde zu legen seien. Konsens besteht weiterhin über ein **nationales Register** bezüglich der Patienten und "Spendertiere" als Bestandteil eines umfassenden Kontrollprogramms und epidemiologischen "Frühwarnsystems" (Bayertz et al. 1998, S. 76).

Großbritannien hat die Empfehlungen des sog. Kennedy-Reports (Advisory Group 1996) mittlerweile zum Teil umgesetzt, vor allem durch die Einrichtung

der **vorläufigen Regulierungsbehörde UKXIRA** (United Kingdom Xenotransplantation Interregulatory Authority) (UKXIRA 1998a). In einem ersten Schritt wurden allgemeine Richtlinien zur Beantragung klinischer Versuche veröffentlicht (UKXIRA 1998b), kürzlich erschien ein vorläufiger Bericht von der "Infection Surveillance Steering Group" (UKXIRA 1999a). Richtlinien zur Haltung von "Spenderschweinen" sowohl unter Tierschutzaspekten als auch zur Reduzierung der biologischen Risiken werden derzeit entwickelt. Der bislang konkreteste Richtlinienvorschlag zur Regulierung der nationalen Transplantationsaktivitäten wurde im Juni 1998 in Spanien vom dortigen Gesundheitsministerium vorgelegt (Ministerio de Sanidad y Consumo 1998) (vgl. Kap. III.1.4 u. III.3.2).

Vor allem die Studien der internationalen Organisationen (Europarat, OECD und WHO) plädieren für eine **internationale Abstimmung und Harmonisierung** der unterschiedlichen nationalen Regelungen zur Xenotransplantation, die sowohl die wesentlichen technischen als auch ethische und sozio-ökonomische Aspekte betreffen sollten (Bayertz et al. 1998, S. 77).

Die Mehrzahl der Studien hält eine **breite öffentliche Diskussion** ("public debate") für wünschenswert, gelegentlich sogar für notwendig. Die Autoren der Studie für den SWR schlagen vor, die Entscheidung über weitergehende Maßnahmen von einem entsprechenden gesellschaftlichen Meinungsbildungsprozeß abhängig zu machen. Insbesondere solle öffentlich darüber debattiert werden, ob, angesichts der schwer lösbaren Probleme der Xenotransplantation, nicht Alternativen (künstliche Organe, Prävention, Maßnahmen zur Hebung der Spendebereitschaft, Gentherapie usw.) vorzuziehen seien und entsprechend öffentlich gefördert werden sollten (Bayertz et al. 1998, S. 77). Eine Darstellung der **rechtlichen Situation in Deutschland** unter Berücksichtigung der europäischen Rahmenbedingungen erfolgt in **Kapitel IV**.

III. Stand von Forschung und Entwicklung

Drei Fragenkomplexe charakterisieren den Stand von FuE im Bereich der Xenotransplantation:

- die **Überwindung der Abstoßung**,
- die **Gewährleistung der physiologischen Funktionalität** und
- die **Beherrschung der Infektionsrisiken**.

Diesen drei Themen sind die folgenden Abschnitte³ gewidmet. Danach werden die **Zeithorizonte** der **Xenotransplantation** sowie möglicher **Alternativtechnologien** diskutiert, und schließlich wird ein Blick auf die deutsche - im Vergleich zur internationalen - **Forschungslandschaft** geworfen.

In der Diskussion um die Xenotransplantation ist es oftmals schwierig, Klarheit zu erreichen, weil nicht präzise definiert wird, zum einen ob über reine Forschungsexperimente oder klinische Versuche, zum andern über Organübertragungen zwischen welchen Arten eigentlich gesprochen wird. Auch im vorliegenden Bericht wird es nicht immer gelingen, dies für alle Fragen zu spezifizieren. Zur **Orientierung** sollen daher folgende Aussagen dienen:

Bei der Xenotransplantation wird zwischen **konkordant** und **diskordant** unterschieden: Konkordant meint die Übertragung zwischen nah verwandten Arten, zum Beispiel von höheren Affen auf Menschen, diskordant bezeichnet die Übertragung zwischen weiter entfernten Arten, zum Beispiel von Schweinen auf Menschen. Die biologische Verwandtschaftsnähe prägt die immunologische Ähnlichkeit mit der Folge, daß Abstoßungsreaktionen, die auch bei der Allotransplantation nach wie vor das größte Problem darstellen, um so heftiger bei Xenotransplantationen auftreten, je weiter Arten voneinander entfernt sind. Aus diesem Grund wurden für die frühen Versuche, Tierorgane auf Menschen zu übertragen, vor allem Affenorgane benutzt.

Obwohl im Hinblick auf die zu lösenden immunologischen - und auch physiologischen - Schwierigkeiten Affenorgane wahrscheinlich weniger problematisch wären, werden dennoch mittlerweile **Schweine** als diskordante Spezies gegenüber konkordanten Affen **als "Spendertiere" klar favorisiert**. Neben

3 Die Abschnitte 1-5 des Kapitels III entsprechen einer gekürzten, leicht ergänzten und überarbeiteten Version des Gutachtens von Hüsing und Schicktanz (Hüsing/Schicktanz 1999, Kap. 3-5 u. 8-9); die dortigen Quellenangaben wurden unverändert wiedergegeben, die entsprechende Literatur wurde ins Literaturverzeichnis aufgenommen.

vorrangig pragmatischen Gründen (einfache Züchtung, Haltung und Reproduktion) spielen ethische Begründungen, vor allem aber mögliche Infektionsrisiken eine wichtige Rolle (Tab. 1). Im April 1999 hat die zuständige FDA in den USA Richtlinien erlassen, die einem **unbefristeten Moratorium für die Übertragung von Organen aus nicht-humanen Primaten** gleichkommen (Butler 1999; FDA 1999). Unabdingbar für die weitere Entwicklung der Xenotransplantation sind jedoch nicht-humane Primaten als Empfänger von Schweineorganen in sog. vorklinischen Versuchen (Kap. III.1.4). **Konkrete Versuchsübertragungen** von tierlichen Organen wurden **nur in Ausnahmefällen bei Menschen** vorgenommen und müssen **durchweg als Mißerfolge** bewertet werden (Hüsing et al. 1998, S. 17). Bereits seit einigen Jahren jedoch werden **in geringem Umfang tierliche Zellen und Gewebe auf Menschen** übertragen (Kap. III.4.1), bei denen die Problemlage aber teilweise eine andere ist und die im vorliegenden Bericht **nicht explizit behandelt** werden (Kap. I).

Tab. 1: Kriterien zur Auswahl von "Spendertieren" und deren Anwendung auf nicht-humane Primaten und Schweine

<i>Kriterium</i>	<i>nicht-humane Primaten</i>	<i>Schweine</i>
anatomische und physiologische Ähnlichkeit mit dem Menschen	teilweise gegeben; Pavian-Organen sind zu klein, um dauerhaft lebenserhaltende Funktionen beim erwachsenen Menschen auszuüben	überwiegend gegeben; offen, ob Schweine-Organen beispielsweise eine ausreichende Lebensdauer aufweisen
enge phylogenetische Verwandtschaft mit dem Menschen	gegeben	nicht gegeben, daher hyperakute Abstoßung und physiologische Unverträglichkeiten zu erwarten
Zucht und Haltung in größeren Anzahlen	schwierig	etabliert
Risiko der Übertragung von Krankheitserregern	vergleichsweise groß	geringer als bei nicht-humanen Primaten
Akzeptabilität aufgrund ethischer Erwägungen	eher nicht gegeben	eher gegeben

Quelle: Hüsing/Schick Tanz 1999, S. 13

1. Überwindung der Abstoßung

Werden Organe, Gewebe oder Zellen von einem Organismus auf einen anderen transplantiert, so werden die Transplantate durch das Immunsystem des Empfängers in der Regel als "körperfremd" erkannt und abgestoßen, unabhängig davon, ob es sich um Transplantationen zwischen Individuen derselben Art (sogenannte Allotransplantationen, z.B. Mensch-zu-Mensch-Transplantationen) oder zwischen Individuen unterschiedlicher Arten (Xenotransplantation) handelt. Je weiter die Arten verwandtschaftlich voneinander entfernt sind, desto vielfältiger und heftiger sind die Abstoßungsreaktionen, die entsprechend ihrem zeitlichen Auftreten und der zugrundeliegenden Mechanismen in vier Haupttypen unterteilt werden können:

- die **hyperakute** Abstoßung (die ausschließlich bei Organübertragungen zwischen weiter entfernten Arten - der o.g. diskordanten Xenotransplantation - auftritt, z.B. bei Mensch und Schwein), innerhalb von Minuten (Kap. 1.1);
- die **akut vaskuläre** (d.h. über Blutgefäße vermittelte) **bzw. verzögerte** Abstoßung, innerhalb von (1-3) Tagen, vermutlich xenotransplantations-spezifisch (wenn auch mit Parallelen bei der Allotransplantation) (Kap. 1.2);
- die **zellvermittelte** Abstoßung, innerhalb von Tagen bis Wochen, die in vergleichbarer, aber abgeschwächter Weise auch bei der Allotransplantation auftritt (Kap. 1.3);
- die **chronische** Abstoßung, innerhalb von Monaten bis Jahren, die auch bei der Allotransplantation nach wie vor unverstanden ist und daher dort das größte Problem darstellt (bei der Xenotransplantation dagegen - wegen der vorgelagerten anderen Abstoßungstypen - als Problem noch gar nicht bearbeitbar geworden ist).

Die Überwindung der xenotransplantations-spezifischen Abstoßungsreaktionen ist Hauptziel der laufenden Forschungsbemühungen, wobei insbesondere die gentechnische Veränderung der "Spendertiere" - mit enger Verbindung zu Fortschritten in der Klonierungstechnik - eine dominierende Rolle spielt. Versuche, die hyperakute Abstoßung durch Immunsuppressiva hinreichend zu unterdrücken, hatten sich als erfolglos erwiesen.

1.1 Hyperakute Abstoßung

Bei Xenotransplantationen zwischen diskordanten Arten wird das Xenotransplantat innerhalb von Minuten bis Stunden durch den Prozeß der hyperakuten Abstoßung zerstört. Die hyperakute Abstoßung ist die heftigste bekannte Reaktion des Immunsystems. Die hyperakute Abstoßung wird dadurch ausgelöst, daß Antikörper, die im Blutkreislauf des Empfängers natürlicherweise bereits existieren, sofort mit Oberflächenmolekülen von Zellen reagieren, die die Blutgefäße des Xenotransplantats auskleiden (Endothelzellen). Dabei erkennen diese xenoreaktiven Antikörper einen bestimmten Abschnitt in Zuckerketten, die sich auf der Zelloberfläche befinden, der als Gal α 1-3Gal bezeichnet wird. Dieser Abschnitt in der Zuckerkette ist auf der Oberfläche einiger humanpathogener Organismen zu finden und wird auch von allen Säugetieren (z.B. Schweinen) synthetisiert, nicht jedoch von Menschen und anderen Primaten (Galili et al. 1988).

Durch die Bindung der xenoreaktiven Antikörper an die Oberflächenzuckerketten der Endothelzellen wird Komplement aktiviert. Das Komplement ist eine Proteinfamilie des Immunsystems, die kaskadenartig aktiviert wird, wobei die vollständige Aktivierung zur Zerstörung von Zellen und zur Auslösung von Entzündungsreaktionen führt. Dies führt zur augenblicklichen Bildung von Blutgerinnseln, die die Blutgefäße verstopfen und dadurch die Blutversorgung des Organs unterbrechen. Normalerweise verhindern spezielle Komplementregulatoren, die sich ebenfalls auf der Oberfläche von Endothelzellen befinden, eine solch heftige und gewebserstörende Reaktion des Komplementsystems. Allerdings ist ihre Funktion artspezifisch: Im Falle der Xenotransplantation vermögen die schweinespezifischen Komplementregulatoren die Aktivierung des menschlichen Komplements nicht zu regulieren, so daß eine überschießende Reaktion auftritt, die zur Zerstörung des Schweineorgans führt.

Aus der Kenntnis der Abläufe ergeben sich zwei grundlegende Strategien, wie die hyperakute Abstoßung kontrolliert werden könnte: zum einen durch die Beeinflussung der Bindung natürlicher xenoreaktiver Antikörper an das Epitop Gal α 1-3Gal, zum anderen durch die Unterbrechung der Aktivierungskaskade des Komplements. Beide Strategien werden in einer Vielzahl von experimentellen Ansätzen verfolgt (s. Kasten); eine **detailliertere Beschreibung der verschiedenen Forschungsstrategien** und der damit bisher erzielten Erfolge findet sich **im Anhang**.

Experimentelle Ansätze zur Überwindung der hyperakuten Abstoßung bei der Xenotransplantation

Beeinflussung der Bindung natürlicher xenoreaktiver Antikörper an das Gal α 1-3Gal-Epitop

Entfernung der xenoreaktiven Antikörper aus dem Blut des Empfängers

- durch vorherige extrakorporale Perfusion von Organen
- durch Bindung an Gal α 1-3Gal-Säulenmaterial
- durch Verringerung der B-1-Population der B-Zellen, die die xenoreaktiven Antikörper produzieren
- durch Induktion von Toleranz für die Gal α 1-3Gal-Determinante in der B-1-Population der B-Zellen

Verringerung der Expression des Gal α 1-3Gal-Antigens durch gentechnische Veränderung des "Spendertiers"

- durch "knock-out" des Gens für die α 1-3Galactosyltransferase
- durch Expression von antisense-RNA oder eines Ribozyms, die/das gegen die α 1-3Galactosyltransferase-mRNA gerichtet ist
- durch Injektion eines Inhibitors der α 1-3Galactosyltransferase
- durch Expression eines inhibitorisch wirkenden Liganden der α 1-3-Galactosyltransferase oder eines Oligonukleotid-Inhibitors
- durch Überexpression einer anderen Glycosyltransferase (z.B. α 1,2-Fucosyltransferase), die z.B. wie die H-Transferase Fucose-Reste an die Oligosaccharidketten anhängt
- durch Überexpression einer Glycosidase (z.B. α -Galaktosidase), die die Antigen-Saccharidketten spaltet (ggf. auch gemeinsame Expression mit der H-Transferase)

Inhibierung des Komplements

- Behandlung des Empfängers mit Komplementinhibitoren (Kobragift-Faktor oder andere Wirkstoffe, löslicher Komplementrezeptor Typ I)
- Gabe von Gammaglobulin, das aktiviertes Komplement von eukaryotischen, jedoch nicht von prokaryotischen Zelloberflächen weggleitet
- Herstellung transgener Tiere, die menschliche komplementregulierende Proteine bzw. Kombinationen davon exprimieren (z.B. DAF, CD59)

Insgesamt lassen sich aus den bisher publizierten Daten folgende Schlußfolgerungen ableiten:

- Allein durch die Expression eines humanen Komplementregulators, des sog. **decay accelerating factor** hDAF in transgenen Schweinen kann die hyperakute Abstoßung in nicht-humanen Primaten überwunden werden.
- Die transplantierten Organe können über Tage bis mehrere Wochen lebenserhaltende Funktionen im Empfänger ausüben (Tab. 2, Kap. 1.4), doch erfordert dies eine **sehr belastende Immunsuppressivabehandlung**, die in dieser Form für eine Anwendung am Menschen nicht akzeptabel wäre.

Nach übereinstimmender Einschätzung der befragten Wissenschaftler (Anhang 2) und der Literatur kann die hyperakute Abstoßung somit als prinzipiell überwunden angesehen werden. Dies heißt allerdings nicht, daß weitere Probleme in der Folge sowie neue Probleme beherrscht würden (s. insb. Kap. III.3.1). Aus grundsätzlichen Überlegungen heraus bevorzugen die meisten Autoren und Befragten Ansätze mit transgenen Tieren gegenüber Ansätzen, bei denen der Empfänger behandelt wird (z.B. mit Kobragiftfaktor, mit löslichen Komplementinhibitoren oder Entfernung seiner xenoreaktiven Antikörper), weil dadurch die ohnehin großen Belastungen des Empfängers durch die Xenotransplantation nicht noch weiter erhöht werden.

Gleichzeitig sind aber noch erhebliche Forschungsanstrengungen beim "Feintuning" der Kontrolle der hyperakuten Abstoßung erforderlich. Hierzu zählt zum einen die Entwicklung von Protokollen für besser verträgliche Immunsuppressivabehandlungen. Zum anderen wird daran gearbeitet, Populationen mehrfach transgener Schweine aufzubauen, die nicht nur einen menschlichen Komplementregulator exprimieren, sondern in denen mehrere Strategien zur Überwindung der Xenotransplantatabstoßung kombiniert werden.

1.2 Akut vaskuläre/verzögerte Abstoßung

Kann die hyperakute Abstoßung überwunden werden, setzt typischerweise etwa einen bis drei Tage nach der Xenotransplantation eine weitere heftige Abstoßungsreaktion ein, die das Xenotransplantat innerhalb von Tagen bis Wochen zerstört (Platt 1998b). Sie wird von manchen Autoren als akut vaskuläre Abstoßung, von anderen als verzögerte Xenotransplantatabstoßung oder auch als beschleunigte vaskuläre Abstoßung bezeichnet (Auchincloss/Sachs 1998). Vom

klinischen Bild her ähnelt sie der akut vaskulären Abstoßung von Allotransplantaten.

Offenbar spielen wiederum Antikörper gegen Strukturen auf den Endothelzellen des "Spendertiers" eine entscheidende Rolle bei der Auslösung der akut vaskulären Abstoßung von Xenotransplantaten. Im Gegensatz zur hyperakuten Abstoßung, bei der die xenoreaktiven Antikörper vor allem gegen das Gal-Epitop gerichtet sind, scheinen bei der akut vaskulären Abstoßung mehrere verschiedene Antikörper mit unterschiedlichen Spezifitäten beteiligt zu sein. Gegen welche Antigene sie gerichtet sein könnten, ist bisher nur unzureichend bekannt (Auchincloss/Sachs 1998). Durch die Bindung dieser Antikörper an Endothelzellen werden Entzündungs- und Blutgerinnungsprozesse in Gang gesetzt, die erst zur Schädigung der Blutgefäße und letztlich zur Schädigung des Xenotransplantats führen.

Folgende Ansätze zur Behandlung der akut vaskulären/verzögerten Xenotransplantatabstoßung werden verfolgt (Auchincloss/Sachs 1998; Platt 1998b):

- **Beeinflussung der B-Zellen, die die Antikörper herstellen:** Auf die B-Zellen ausgerichtete Behandlungen des Xenotransplantatempfängers umfassen häufig die operative Entfernung der Milz und die Behandlung mit verschiedenen Wirkstoffen, von denen sich offenbar insbesondere Cyclophosphamid als wirkungsvoll erweist.
- **Induktion der Akkomodation:** Die Neigung, ein Transplantat über die akut vaskuläre Abstoßung abzustößen, verringert sich im Laufe der Zeit, und die dabei ablaufenden Vorgänge werden als Akkomodation bezeichnet. Daher wird der Ansatz verfolgt, die Akkomodation gezielt zu fördern, um dadurch die akut vaskuläre Abstoßung zu überwinden. Hierzu gehört auch die Herstellung transgener "Spendertiere", die z.B. Inhibitoren des Transkriptionsfaktors NK- κ B, anti-Apoptose-Gene, "Schutzgene" wie das für die Hämoxygenase codierende Gen HO-1 (Soares et al. 1998) oder humane Blutgerinnungshemmer exprimieren.

Eine Bewertung, inwieweit sich diese Ansätze als erfolgreich und ausreichend zur Überwindung der akut vaskulären Abstoßung erweisen werden, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Damit weist sich die **verzögerte/akut vaskuläre Abstoßung** derzeit als **diejenige Hürde** aus, die **jetzt überwunden werden muß, um weitere Fortschritte in Richtung einer klinischen Anwendung der Xenotransplantation zu machen** (Hancock 1997). Die im Augenblick zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva scheinen die verzögerte Abstoßung nicht vollkommen kontrollieren zu können (Platt 1998b).

1.3 Zellvermittelte Abstoßung

Wenn die hyperakute und akut vaskuläre/verzögerte Xenotransplantatabstoßung überwunden werden können, kommen zellvermittelte Abstoßungsprozesse zum Tragen, die auch bei der Allotransplantation eine Rolle spielen. Hieran sind T-Zellen beteiligt, die das Xenotransplantat innerhalb von Tagen bis Wochen zerstören können. Nach heutigem Verständnis der Vorgänge scheinen die T-zellvermittelten Abstoßungsprozesse in der Allo- und der Xenotransplantation im Prinzip nach demselben Mechanismus zu erfolgen, mit dem wesentlichen Unterschied, daß die T-zellvermittelten Abstoßungsvorgänge bei der Xenotransplantation heftiger und schlechter kontrollierbar sind. Darüber hinaus wurde bei der Xenotransplantation festgestellt, daß natürliche Killerzellen des Menschen Schweinezellen anzugreifen vermögen, was in vergleichbarer Form aus der Allotransplantation nicht bekannt ist.

Bisher gibt es nur wenige therapeutische Ansätze, die zellvermittelte Abstoßung bei der Xenotransplantation zu kontrollieren. Dies ist wesentlich darauf zurückzuführen, daß es experimentell sehr schwierig ist, Xenotransplantate überhaupt lange genug lebend im Empfänger zu erhalten, um die zellvermittelte Abstoßung untersuchen zu können. Zudem liegen nur wenige Erkenntnisse über die zugrunde liegenden Mechanismen vor. Strategien zielen zum einen darauf ab, die Aktivierung der natürlichen Killerzellen des Xenotransplantatempfängers zu hemmen. Zum anderen könnte das "Spendertier" gentechnisch so verändert werden, daß es Inhibitoren des T-zellvermittelten Abstoßungsprozesses exprimiert. Mögliche Kandidaten für solche Inhibitoren sind FasLigand, hemmende Cytokine und andere (Auchincloss/Sachs 1998). Entsprechende Konzepte scheinen allerdings erst ansatzweise in Kleintiermodellen entwickelt und kaum experimentell überprüft worden zu sein.

In der Literatur wird jedoch Skepsis geäußert, ob es grundsätzlich möglich sein wird, die zelluläre Abstoßung bei der Xenotransplantation durch unspezifische Immunsuppression (Bach 1998) und gentechnische Veränderung des "Spendertieres" zu behandeln. Vielmehr wird vermutet, daß die Belastung des Xenotransplantatempfängers durch die immunsuppressive Behandlung so groß ist, daß es für die klinische Realisierbarkeit der Xenotransplantation von Organen wahrscheinlich erforderlich sein wird, eine spezifische immunologische Toleranz ("unresponsiveness") im Xenotransplantatempfänger zu induzieren. Hierfür wird die parallel durchgeführte Knochenmarktransplantation untersucht (Sachs 1998).

1.4 Gesamteinschätzung

Der Schwerpunkt der Xenotransplantationsforschung liegt eindeutig auf der Untersuchung der Mechanismen der Xenotransplantatabstoßung und von Möglichkeiten zu ihrer Kontrolle. In der Vergangenheit konzentrierten sich die Arbeiten vor allem auf die Überwindung der hyperakuten Abstoßung. Durch die Expression von menschlichen Komplementregulatoren, insbesondere von hDAF, in transgenen Schweinen kann diese Hürde jedoch anscheinend überwunden werden (wobei gleichzeitig allerdings die Infektionsproblematik vergrößert werden kann, s. Kap. III.3.1). Dadurch wird aber auch klar, daß zusätzlich zur hyperakuten Abstoßung **weitere Abstoßungsmechanismen** wirksam werden. Diese erweisen sich als weit komplexer als bisher angenommen, sind bisher nur unzureichend verstanden, unterscheiden sich teilweise signifikant von Abstoßungsprozessen, wie sie aus der Allotransplantation bekannt sind, und **scheinen** mit den heute verfügbaren therapeutischen Maßnahmen **kaum kontrollierbar zu sein**. Dementsprechend wendet sich die Xenotransplantationsforschung zunehmend der akut vaskulären/verzögerten sowie der zellulären Xenotransplantatabstoßung zu.

Zur Zeit wird eine Vielzahl von Ansätzen mit dem Ziel verfolgt, die Abstoßung von Xenotransplantaten so weit zu kontrollieren, daß ein ausreichendes Überleben und Funktionieren des Xenotransplantats im Empfänger gewährleistet ist. Obwohl bisher weltweit mehrere hundert Xenotransplantationen von Organen aus transgenen Schweinen auf nicht-humane Primaten vorgenommen worden sein dürften, wurden nur aus wenigen derartigen Versuchen Daten veröffentlicht (Tab. 2).

Es wurden maximale Überlebenszeiten von 62-99 Tagen (Herz, nicht lebenserhaltend), 9 Tagen (Herz, lebenserhaltend) und 78 Tagen (Niere, lebenserhaltend) berichtet. Hieran sind mehrere Punkte bemerkenswert:

- Ein Teil der Daten zu maximalen Überlebenszeiten stammt aus Experimenten, die vermutlich schon vor vergleichsweise langer Zeit (etwa 1995/1996) durchgeführt wurden; seither sind keine längeren Überlebenszeiten veröffentlicht worden.
- Diese maximalen Überlebenszeiten wurden nur in Einzelfällen erreicht, während der Median der Überlebenszeiten deutlich unter diesen Maximalwerten liegt. Kontrovers wird die Frage diskutiert, welche Resultate in bezug auf die Abstoßung im Schwein-Affe-Modell erzielt werden sein müssen, um eine Xenotransplantation am Menschen ernsthaft in Betracht zu

ziehen. Die Forderungen liegen zwischen drei Monaten und einem Jahr, wobei nicht spezifiziert wird, in wievielen Fällen bzw. wie reproduzierbar dieses Ergebnis erreicht werden muß. Der Richtlinienvorschlag des spanischen Gesundheitsministeriums fordert den Nachweis des Organüberlebens und der Organfunktion über mindestens sechs Monate (Ministerio de Sanidad y Consumo 1998). Sowohl maximale als auch mittlere Organüberlebenszeiten, die bisher veröffentlicht wurden, liegen jedoch noch deutlich unter dieser Anforderung.

- Die nicht-humanen Primaten, die ein Xenotransplantat empfangen haben, wurden einer sehr belastenden Immunsuppressivabehandlung unterzogen, um die akut vaskuläre und die zelluläre Abstoßung zu kontrollieren. Aufgrund der toxischen Nebenwirkungen wäre eine Immunsuppressivabehandlung in dieser Form für eine Anwendung am Menschen nicht akzeptabel.

Tab. 2: Überlebenszeiten von Xenotransplantaten aus transgenen Schweinen in nicht-humanen Primaten

Organ	"Spendertier"	Empfänger	Xenotrans- plantat lebens- erhaltend	Anzahl Versuchs- tiere	Überlebenszeit des Empfängers (Tage)		Quelle
					Median	maximal	
Niere	hDAF-trans- genes Schwein	Cynomol- gusaffe	ja	9	39	78	Schmöckel, eingereicht bei Kidney International
	Schwein	Cynomol- gusaffe		5	5 h	30	
Herz ¹	hDAF-trans- genes Schwein	Cynomol- gusaffe	nein	8	5,1	5,25	Cozzi et al. 1997
	Schwein	Cynomol- gusaffe		10	1,6	4,2	
Herz ²	hDAF-trans- genes Schwein	Cynomol- gusaffe		10	40	62	
	Schwein	Cynomol- gusaffe		5	55 min	3 h	
Herz	hDAF-trans- genes Schwein	Pavian	nein	9	26	99	Schmöckel, eingereicht bei Trans- plantation
	Schwein	Pavian		5	5	10	
Herz	hDAF-trans- genes Schwein	Pavian	ja	k.A.	k.A.	9	Cozzi et al. 1997

1 ohne Immunsuppression; 2 mit Immunsuppression

Es zeichnen sich jedoch einige Ansätze ab, mit denen die Überlebenszeit der Xenotransplantate und die Lebensqualität der Empfänger gesteigert werden könnte:

- Zum einen ist denkbar, daß Verbesserungen durch Organe aus mehrfach transgenen Schweinen möglich sind, in denen beispielsweise verschiedene Komplementregulatoren (z.B. CD46, CD55/hDAF, CD59) in Kombination mit Genen exprimiert werden, die eine Modifikation des Gal α 1-3Gal-Epitops bewirken. Es ist Gegenstand der aktuellen Forschungsarbeiten, transgene Tiere mit unterschiedlichen Kombinationen herzustellen und diese auf ihre Eignung zu prüfen.
- Zum anderen wurden zur Kontrolle der akut vaskulären und der zellulären Abstoßung mehrere Ansätze vorgeschlagen, die ebenfalls eine gentechnische Veränderung des "Spendertiers" erfordern, aber experimentell noch nicht ausreichend überprüft sind. Zur Zeit kann nicht beurteilt werden, welche Kombinationen als die meistversprechenden einzustufen sind.

Ein wesentliches Hemmnis stellen hierbei die bisher begrenzten methodischen Möglichkeiten dar, mehrere Gene koordiniert in das Genom von Schweinen einzubringen bzw. Gene gezielt zu entfernen. Dies bedeutet aber zugleich, daß Durchbrüche bei der Klonierung von Schweinen durch Kerntransfer oder bei der Etablierung porciner embryonaler Stammzellkulturen der Xenotransplantationsforschung einen deutlichen Schub verleihen würden. Vor diesem Hintergrund wird auch verständlich, daß wichtige Akteure in der Xenotransplantationsforschung, z.B. Imutran, entsprechende methodische Arbeiten an Schweinen (z.B. Transplant News 1998) durch Kooperationen unterstützen bzw. auch ausloten, ob Schafe als "Spendertiere" geeignet sind, da für Schafe diese Techniken bereits etabliert sind (Anonym 1998).

Darüber hinaus wird daran gearbeitet, die Protokolle zur begleitenden Immunsuppressivabehandlung zu verbessern, um die Belastung des Xenotransplantatempfängers zu verringern, ohne das Organ durch Abstoßung zu verlieren. Hier scheinen nach Meinung einiger Experten die Potentiale noch nicht ausgeschöpft zu sein, und mit wachsender Erfahrung sind wohl noch deutliche Verbesserungen in bezug auf Überlebenszeit und Lebensqualität möglich. Gleichzeitig äußern andere Xenotransplantationsexperten aber auch grundlegende Skepsis, ob auf diese Weise sowie durch die gentechnische Veränderung der "Spendertiere" hinreichende Fortschritte erzielt werden können, die eine klinische Anwendung der Xenotransplantation erlauben. Möglicherweise sind insbesondere die zellulären Abstoßungsmechanismen durch eine unspezifische

Immunsuppression nicht ausreichend kontrollierbar, so daß eventuell eine spezifische immunologische Toleranz induziert werden müßte. Entsprechende Experimente stehen aber noch am Anfang.

2. Organfunktion/physiologische Kompatibilität

Für die klinische Anwendung der Xenotransplantation reicht es nicht aus, das xenogene Organ durch die Kontrolle der Abstoßung über einen längeren Zeitraum am Leben zu erhalten. Vielmehr muß es im Körper des Xenotransplantatempfängers so gut funktionieren, daß es seine lebenserhaltenden Funktionen dauerhaft zu erfüllen vermag. Dies ist nur möglich, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- ausreichende Versorgung des Xenotransplantats im Empfängerorganismus mit allen erforderlichen Nährstoffen, z.B. durch vollständige Durchblutung der Organe einschließlich der ungestörten Mikrozirkulation;
- ausreichende Lebensdauer und Funktionsreserven des Xenotransplantats, um lebenserhaltende Funktionen im Empfänger dauerhaft übernehmen zu können; so muß beispielsweise ein xenogenes Herz groß und kräftig genug sein, um die notwendige Pumpleistung erbringen zu können;
- korrekte und ausreichende Steuerung und Regelung des Xenotransplantats durch die spezifischen Regelkreise und Steuermechanismen, denen es im menschlichen Körper unterliegt, z.B. Beeinflussung des Herzschlags durch humanes Adrenalin, Resorption von Wasser aus dem Primärharn in der Niere durch das Hormon Adiuurin;
- korrekte und ausreichende Steuerung und Regelung anderer menschlicher Organe und Funktionen durch das Xenotransplantat selbst, z.B. Stoffwechselfunktionen durch Leberenzyme oder Hormonproduktion der Niere;
- keine Schädigung des Empfängers durch Funktionen des Xenotransplantats.

Xenotransplantate müssen vom Empfängerorganismus mit den notwendigen Nährstoffen versorgt werden, damit das Xenotransplantat auch regenerieren und seine volle Funktion aufrechterhalten kann. Das chirurgisch-technische Problem, wie xenogene Organe an den Blutkreislauf des Empfängers angeschlossen werden können, kann als gelöst angesehen werden: Die Verbindungen zum Empfängerblutkreislauf werden analog wie in der Allotransplantation geschaffen. Dabei sollten aber nur Organe transplantiert werden, die von der Größe her passen. Bei zu großen Transplantaten im Verhältnis zum Körper des

Empfängers besteht die Gefahr, daß das Xenotransplantat zusammengedrückt wird, bei zu kleinen Xenotransplantaten könnte eine unphysiologische Vergrößerung durch Ödeme oder Blutungen eintreten (Hammer 1997). Aus diesen Überlegungen heraus wurde das Schwein als eine der für Xenotransplantationen auf den Menschen geeigneten Tierarten ausgewählt, während beispielsweise Pavianorgane als zu klein gelten, um einen erwachsenen Menschen am Leben zu erhalten.

Als problematisch könnten sich jedoch anatomische Unterschiede erweisen, die sich aus dem aufrechten Gang des Menschen ergeben. Hier wurde die Vermutung geäußert, daß die Belastung eines Schweineherzens im menschlichen Körper auf Dauer zu groß sei, zumal auch die Viskosität des menschlichen Blutes höher sei als die von Schweineblut. Hieraus könnte eine mangelhafte Durchblutung von Organen und Geweben im menschlichen Körper resultieren. Auch der Gastransport in der Lunge könnte beeinträchtigt sein, wenn eine Lunge aus einem Tier mit waagerechter Körperhaltung in einen Menschen transplantiert würde (Hammer 1997). Andere Experten hingegen sind der Auffassung, daß die Funktionsreserven von Organen so groß seien, daß diese zusätzlichen Belastungen keinen signifikanten Einfluß auf die Leistung und Lebensdauer eines tierlichen Organs haben dürften.

In bezug auf die Ernährung gibt es zur Zeit keine systematische Analyse, ob zum Beispiel die Bedarfsprofile an essentiellen Stoffen, Vitaminen und Spurenelementen des Schweins und des Menschen so weit übereinstimmen, daß eine uneingeschränkte Funktion eines Schweineorgans im Menschen aufrechterhalten werden kann. Im Prinzip könnten Mangelercheinungen durch Zuführung der entsprechenden Nährstoffe behoben werden. Jedoch dürfte es sich aufgrund der chronischen Verlaufsformen von ernährungsbedingten Mangelercheinungen und der unspezifischen klinischen Symptome als schwierig erweisen, solche Defizite zu identifizieren. Noch schwieriger dürfte der denkbare Fall zu therapieren sein, daß es nicht zu einer Unter-, sondern zu einer Überversorgung des Xenotransplantats mit bestimmten Stoffen kommt, die in dieser hohen Konzentration aber von anderen Organen oder Geweben des Xenotransplantatempfängers benötigt werden bzw. deren Konzentration im Körper nur bedingt beeinflussbar ist. So ist es beispielsweise denkbar, daß die im Menschenblut deutlich höheren Cholesterinwerte als im Schweineblut (Hammer 1997) im Langzeitverlauf eine Arteriosklerose im Schweineherz-Xenotransplantat verursachen könnten.

Insgesamt werden **weltweit kaum systematische Untersuchungen zur physiologischen Kompatibilität bei artgrenzenüberschreitenden Trans-**

plantationen durchgeführt. Gelegentlich werden Einzelbeobachtungen publiziert, die jedoch kein schlüssiges Gesamtbild ergeben und eine umfassende Bewertung nicht zulassen. Ein Grund für die Vernachlässigung dieses Problemfeldes der Xenotransplantation mag darin liegen, daß die experimentellen Möglichkeiten begrenzt sind, diese Fragen fundiert und aussagekräftig in vor-klinischen Untersuchungen abzuklären. Darüber hinaus ist die Kontrolle der heftigen Abstoßungsprozesse so schwierig, daß eine Überlebenszeit der xeno-genen Organe im Empfänger, die für eine Untersuchung der Funktion des Xeno-transplantats hinreichend wäre, bisher kaum erreicht werden kann. Beim derzei-tigen Stand der physiologischen Forschung lassen sich daher nur wenige Aus-sagen über die Funktionsfähigkeit von Xenotransplantaten machen, und viele physiologische Aspekte werden wohl erst aussagekräftig untersuchbar werden, wenn ein Langzeitüberleben des Xenotransplantats erreicht werden kann. Dem-entsprechend sind auch Konzepte und Strategien, wie mögliche Inkompatibili-täten umgangen oder behandelt werden könnten, nur rudimentär vorhanden: Grundsätzlich werden (medikamentöse) Behandlungen des Xenotransplantat-empfängers sowie die gentechnische Veränderung der "Spendertiere" in Betracht gezogen, ohne dies zum jetzigen Zeitpunkt näher konkretisieren zu können.

Dabei wird durchaus gesehen, daß die gentechnische Veränderung der "Spendertiere" bestenfalls nur die Anpassung einiger weniger Unverträglich-keiten ermöglichen kann, so daß dieser Ansatz angesichts der Vielzahl von Zielmolekülen und Stoffwechselvorgängen, die prinzipiell beeinträchtigt sein könnten, möglicherweise zu kurz greift. Bisher ist jedoch nicht erkennbar, daß aus dieser Erkenntnis Konsequenzen gezogen werden, wie beispielsweise die Aufnahme systematischer Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der physiologi-schen Kompatibilität oder aber die Verschiebung klinischer Versuche am Men-schen in die fernere Zukunft.

3. Infektionsrisiken

Empfänger eines **Allotransplantats** sind einem Infektionsrisiko ausgesetzt, das im Vergleich zur Gesamtbevölkerung deutlich erhöht ist. Infektionen stellen häufige und ernsthafte Komplikationen in der Posttransplantationsphase dar und können in schlimmen Fällen zum Tod des Transplantatempfängers bzw. zum Verlust des transplantierten Organs führen. Dabei können die Krankheits-erreger mit dem Allotransplantat übertragen werden, aus der Umwelt stammen

oder Bestandteil der endogenen Mikroorganismenflora des Transplantatempfängers sein. Zum Infektionsrisiko in der **Allotransplantation** tragen mehrere Mechanismen bei (Fishman 1997):

- **Übertragung von Krankheitserregern mit dem Transplantat vom Spender auf den Empfänger:** Krankheitserreger können mit dem Transplantat vom Spender auf den Empfänger übertragen werden. Dies gilt insbesondere für Erreger von Krankheiten, die im Spender symptomlos verlaufen, oder für neuartige Krankheitserreger. So wurden beispielsweise AIDS, die Creutzfeld-Jacob-Krankheit und Hepatitis C durch Allotransplantate übertragen, ehe man die Erreger und ihren Übertragungsweg kannte.
- **Gabe von Immunsuppressiva:** Da das Immunsystem von Transplantatempfängern durch Medikamente teilweise ausgeschaltet werden muß, um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern, wird auch die Fähigkeit zur Infektabwehr beeinträchtigt.
- **Wanderung und Verteilung von Zellen aus dem Transplantat im gesamten Körper des Empfängers:** Da sich Zellen aus dem Transplantat im gesamten Körper des Empfängers ansiedeln können, können sich Krankheitserreger im Empfänger ausbreiten, indem sie "von Zelle zu Zelle schlüpfen" und dadurch dem Zugriff des Immunsystems entgehen.

3.1 Xenozoonoserisiko

Auch für Empfänger von **Xenotransplantaten** ist das Infektionsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht, da alle Mechanismen, die in der Allotransplantation Infektionen begünstigen, auch bei Xenotransplantationen zum Tragen kommen. Es ist darüber hinaus die begründete Befürchtung geäußert worden, daß das Infektionsrisiko insgesamt größer sein könnte als in der Allotransplantation und daß zusätzlich neue, bisher nicht bekannte Krankheitserreger auftreten könnten, die nicht nur auf den Xenotransplantatempfänger beschränkt bleiben, sondern unbemerkt auf die allgemeine Bevölkerung bzw. die "Spendertierart" übertragen werden könnten. Dort könnten sie im schlimmsten Fall **eine Pandemie** verursachen (Fishman 1997; Michaels/Simmons 1994; Mölling 1998; Stoye/Coffin 1995). Für Krankheiten, die durch Xenotransplantate vom "Spendertier" auf den Menschen übertragen werden können, wurde der Begriff "Xenozoonose" oder "Xenose" geprägt. Folgende Gründe für diese Befürchtungen werden angeführt:

- **Verstärkte Immunsuppression:** Da Xenotransplantate vielfältigeren und stärkeren Abstoßungsmechanismen als Allotransplantate unterliegen, wird in Xenotransplantatempfängern zumindest in der Anfangsphase klinischer Xenotransplantationen eine stärkere Immunsuppression erforderlich sein.
- **Übertragung von bekannten Krankheitserregern mit dem Xenotransplantat:** Wie bei der Allotransplantation können auch durch Xenotransplantate Krankheitserreger übertragen werden. Allerdings ist bei Xenotransplantationen von einem anderen Erregerspektrum auszugehen, da die Transplantate ja Tieren und nicht Menschen entnommen werden. Weil es sich bei den Tieren, denen Organe für die Xenotransplantation entnommen werden sollen, um Tiere handelt, die speziell für diesen Zweck gezüchtet werden, besteht aber im Prinzip die Möglichkeit, sie unter Bedingungen zu halten, unter denen bekannte Krankheitserreger weitgehend ausgeschlossen werden können, und sie zudem vor der Organentnahme eingehend auf das Vorhandensein dieser Krankheitserreger zu untersuchen (Kap. III.3.2).
- **Übertragung unbekannter Krankheitserreger mit dem Xenotransplantat:** Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß mit dem Xenotransplantat Krankheitserreger übertragen werden, von deren Existenz man bis dahin nichts wußte, deren humanpathogenes Potential bisher nicht bekannt ist bzw. die nur für immunsupprimierte Personen pathogen sind.

Zum einen werden immer wieder neue Krankheitserreger, insbesondere Viren, bei den verschiedensten Arten entdeckt. Beispiele aus der jüngeren Vergangenheit für das Schwein als Wirt sind ein Torovirus (Kroneman et al. 1998) sowie ein dem menschlichen Hepatitis-E-Virus verwandtes Schweinevirus (Meng et al. 1997), das möglicherweise auch den Menschen infizieren könnte (Meng et al. 1998). Hierzu zählen auch Circoviren des Schweins sowie die porcinen lymphotropen Herpesviren PLHV-1 und PLHV-2, deren humanpathogenes Potential noch unbekannt ist (Ehlers et al. 1999). Zum anderen ist zu konstatieren, daß das erstmalige Auftreten neuer humanpathogener Organismen (xenotransplantationsunabhängig!) häufig darauf zurückgeführt werden kann, daß Krankheitserreger, deren Vorkommen bisher auf bestimmte Tierpopulationen beschränkt war, Art-schranken überwunden hatten und nun auch im Menschen auftraten (HIV, Ebola- und Marburg-Virus, neue Variante der Creutzfeld-Jacob-Krankheit). Dabei kann sich die Pathogenität von Viren bei Überschreiten der Art-schranke in unvorhersagbarer Weise ändern: So zeigen in einigen Fällen infizierte Tiere keinerlei Krankheitssymptome; diese werden erst im "neuen Wirt" nach Überwindung der Artschranke ausgelöst.

Der Mensch lebt seit Jahrtausenden eng mit Hausschweinen zusammen, und bisher sind - mit Ausnahme des Influenzavirus sowie eines erst in jüngster Zeit erkannten, Hendra-ähnlichen Virus (Nipah-Virus), das allerdings im Winter 1998/99 mehr als 100 Todesopfer in Malaysia forderte (MMWR 1999; Watts 1999) - keine humanpathogenen Viren bekannt geworden, die vom Schwein auf den Menschen übertragen wurden. Dies kann aber nicht dahingehend interpretiert werden, daß Schweine als "Spender-tier" keine besonderen Infektionsrisiken bergen. Vielmehr wird bei der Xenotransplantation die Artschranke unter Ausschaltung nahezu aller natürlichen Abwehrmechanismen wie Haut, Magensäure, Immunabwehr überschritten, so daß von der Beobachtung der Situation bei immunkompetenten, gesunden Personen nicht auf das Infektionsrisiko bei Xenotransplantationspatienten geschlossen werden kann.

Eine Infektion kann eventuell durch die gentechnische Veränderung der "Spendertiere" begünstigt werden (Patience et al. 1997; Weiss 1998): Ein Abwehrmechanismus des menschlichen Körpers gegenüber Viren mit Lipidhülle (z.B. Retroviren) besteht darin, die Vireninaktivierung über die Bindung von anti- α Gal-Antikörpern zu vermitteln. Damit erfolgt die Virusinaktivierung durch exakt denselben Mechanismus wie die hyperakute Abstoßung von Xenotransplantaten. Daraus folgt, daß durch Ansätze mit transgenen Schweinen, die hyperakute Abstoßung von Xenotransplantaten zu verringern (Kap. III.1.1), der Mechanismus der Abwehr bestimmter Virusinfektionen beeinträchtigt werden könnte.

- **Entstehung neuer Krankheitserreger im Wirt:** Durch Adaptationsvorgänge und Rekombinationsereignisse können neuartige Krankheitserreger, vor allem Viren, entstehen. Insbesondere bei Retroviren besteht die Möglichkeit, daß aus defekten Viren durch Rekombinationsereignisse intakte, infektiöse Viren hervorgehen (Weiss 1998). Zwei der drei komplementregulierenden Faktoren, die mit dem Ziel der Beherrschung der hyperakuten Abstoßung in transgenen Schweinen exprimiert werden, sind Rezeptoren ("Andockstellen") für humanpathogene Viren. In derart transgenen Schweinen könnten bislang ausschließlich humanpathogene Viren auch das Schweinegewebe infizieren. Noch bedeutsamer ist die Gefahr, daß transgene Schweine, die humane Virusrezeptoren exprimieren, bisherigen Schweineviren die Gelegenheit der Präadaptation an den menschlichen Wirt bieten könnten. Derart präadaptierte Viren könnten mit dem Xenotransplantat auf den Xenotransplantatempfänger und von dort auf weitere Personen übertragen werden (Weiss 1998).

- **Übertragung des Krankheitserregers auf die allgemeine Bevölkerung und die "Spendertierart":** Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß, sollte ein Xenotransplantatempfänger durch die Xenotransplantation infiziert werden, die Krankheitserreger auch auf andere Menschen bzw. auf die Tierart der "Spendertiere" übertragen werden könnte (Fishman 1997).

Von denjenigen Erregergruppen, die möglicherweise ein Infektionsrisiko bei der Xenotransplantation darstellen, werden **endogene Retroviren** als **besonders problematisch** eingeschätzt. Dies begründet sich in folgenden Eigenschaften:

Endogene Retroviren sind Viren, die in der Regel artspezifisch sind. Sie haben im Verlaufe der Evolution Keimzellen dieser Tierart infiziert und sich in das Genom des Wirts integriert. Diese retroviralen Elemente werden mit jeder Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben und gemäß den Mendelschen Regeln an die Folgegenerationen weitervererbt. Alle Wirbeltiere enthalten Tausende dieser retroviralen Elemente in ihrem Erbgut; sie können bis zu 0,1 % des genetischen Materials einer Art ausmachen. Die meisten dieser retroviralen Elemente, einschließlich derjenigen, die im menschlichen Genom vorkommen, scheinen defekt zu sein. Einige können jedoch infektiöse Retroviren produzieren, die dann andere Zellen, ggf. die einer anderen Art, infizieren können. Dabei ist bemerkenswert, daß einige dieser Erreger symptomlos und latent in ihrem natürlichen tierlichen Wirt vorliegen, aber bei Übertragung in eine andere Art für diese pathogen sind. In vielen Fällen hat eine Infektion mit Retroviren keine Erkrankung zur Folge; in einigen Fällen kann sie aber auch einen schweren bis tödlichen Verlauf nehmen. Zum einen können einige Retroviren, die z.B. in Maus, Katze und Hühnern bekannt sind, Krebs erzeugen. Zum anderen können die Virusgene zufällig in ein Wirtsgen eingebaut werden, das eine wichtige Funktion hat, so daß das betroffene Gen ausfällt. Hierdurch könnten Krankheiten wie Krebs oder auch Autoimmunerkrankungen wie rheumatische Arthritis, eine Form des Diabetes oder Colitis ulcerosa, ein selbstzerstörerischer Abbau der Darmwand, ausgelöst werden (Denner 1998; Mölling 1998; Weiss 1998).

Seit Beginn der 90er Jahre ist daher darauf hingewiesen worden, daß endogene Retroviren des Schweins, sogenannte porcine endogene Retroviren (PERV), ein Sicherheitsproblem in der Xenotransplantation darstellen könnten (Chapman et al. 1995; Smith 1993; Stoye/Coffin 1995). Endogene Retroviren des Schweins sind seit langem bekannt und mehrfach beschrieben worden. Es ist jedoch weder beim Schwein noch bei anderen Arten eine Krankheit bekannt, die durch diese Viren verursacht wird. Darüber hinaus herrschte lange Zeit die Lehrmeinung, daß die bekannten endogenen Schweineretroviren menschliche

Zellen nicht infizieren könnten (Lieber et al. 1975; Todaro et al. 1974). Neuere Untersuchungsergebnisse lassen jedoch darauf schließen, daß die meisten für zukünftige Transplantationen in Frage kommenden Schweinegewebe unter bestimmten Bedingungen einen oder mehrere Retroviren exprimieren, die menschliche Zellen infizieren können. Dabei dürfte es äußerst schwierig oder sogar unmöglich sein, alle diese retroviralen Elemente aus dem Genom der Schweine zu entfernen (Stoye 1998).

Die bisherigen Versuche zur Infektion menschlicher Zellen mit porcinen endogenen Retroviren fanden in vitro statt. Ob eine solche Infektion, wie sie in vitro beobachtet werden kann, auch in vivo ablaufen kann, ist nach wie vor eine offene Frage. Zur Klärung dieser Frage untersucht Novartis/Imutran eine repräsentative Auswahl der mehr als 250 nicht-humanen Primaten, die bereits ein Xenotransplantat erhalten haben, auf Anzeichen einer Infektion mit Retroviren (Experteninterview Imutran 1998). Weil es aber bisher nicht gelungen ist, Zellen von nicht-humanen Primaten in vitro mit PERVs zu infizieren, haben einige Virologen Zweifel geäußert, ob diese Affen ein geeignetes Modell für die Infektion des Menschen mit PERVs darstellen (Takeuchi et al. 1998).

Tab. 3: Herkunft des Probenmaterials der XEN111-Studie

<i>Therapie</i>	<i>Zahl der Patienten</i>	<i>Land</i>
extrakorporale Perfusion von Schweineleberzellen	28	Frankreich, USA, Israel (Paradis et al. 1999)
extrakorporale Perfusion von Schweineleber	1	Kanada (Paradis et al. 1999)
extrakorporale Perfusion von Schweineniere	2	Schweden (Patience et al. 1998a)
extrakorporale Perfusion von Schweinemilz zur "Immuntherapie" bei verschiedenen Indikationen	100	Rußland (Paradis et al. 1999)
Xenotransplantation von Schweineinselnzellen	14	Schweden, Neuseeland (Heneine et al. 1998; Paradis et al. 1999; Tibell/Groth 1998)
Xenotransplantation von Schweinehaut bei Verbrennungen	15	Deutschland (Paradis et al. 1999)

Darüber hinaus wird Probenmaterial aus Patienten untersucht, die bereits mit lebendem Schweinegewebe behandelt wurden. Die umfangreichste Studie dieser Art (als XEN111 bezeichnet) wurde von Novartis an Blutproben von insgesamt 160 Patienten durchgeführt, denen Schweinehaut oder Schweine-Inselzellen transplantiert wurden oder deren Blut zeitweise durch ein extrakorporales Schweineorgan bzw. -zellen perfundiert wurde (Tab. 3). Die Proben wurden in ausgewiesenen Labors (Q-One Biotech Ltd., Glasgow, UK; Genetic Therapy Inc., Gaithersburg, USA; Primedica Corporation, Rockville, USA; Centers of Disease Control, Atlanta, USA) auf Anzeichen einer PERV-Infektion untersucht. Die Veröffentlichung der Resultate erfolgte Ende August 1999 (Paradis et al. 1999), nachdem sie bereits im Sommer 1998 als kurz bevorstehend angekündigt worden war.

Bei keinem der untersuchten Patienten wurden Anzeichen auf eine Infektion mit porcinen endogenen Retroviren gefunden. Hieraus wird geschlossen, daß die PERVs für den Menschen nicht so hochinfektiös sind, wie dies von einigen anderen Viren bekannt ist (Stoye 1998; Weiss 1999)⁴. Weitere Rückschlüsse auf die Infektiosität von PERVs in vivo oder sogar eine Entwarnung in bezug auf die Infektionsrisiken lassen die Erkenntnisse aber nicht zu. Die Aussagekraft der Untersuchungen ist u.a. aus folgenden Gründen begrenzt:

- **Probenmaterial:** Bisher wurden ausschließlich Blutproben systematisch untersucht. Negative Testergebnisse können eine Infektion nicht mit Sicherheit ausschließen, da auch die Möglichkeit besteht, daß die Viren gewebespezifisch sind. Dann wären sie nur in bestimmten menschlichen Zelltypen oder Geweben nachweisbar, die aber nicht systematisch untersucht wurden.
- **Exposition gegenüber dem Schweinegewebe:** Sollte es sich um seltene Infektionsereignisse handeln, sind die Zahl der Untersuchten, die Menge des transplantierten Gewebes und die Zeit der Exposition gegenüber dem lebenden Fremdgewebe (bzw. der Fremd-/Eigengewebekontakt) möglicherweise zu gering, um diese Ereignisse detektieren zu können.
- **Kurze Überlebenszeit des Xenotransplantatempfängers:** Ein Teil der Patienten überlebte die Behandlung mit lebendem Schweinegewebe nur um relativ kurze Zeit, so daß ein langfristiges Verfolgen des Infektionsgesche-

4 Als größte wissenschaftliche Überraschung wurde der Befund eingeschätzt, daß bei 23 der 100 in Rußland behandelten Patienten noch Schweinezellen im Blut nachgewiesen werden konnten, obwohl die Behandlung bis zu acht Jahre zurücklag und keine Immunsuppression erfolgt war (Paradis et al. 1999; Weiss 1999).

hens bisher kaum möglich war. Einige Retroviren, so z.B. das Mäuseleukämievirus, besitzen jedoch die Eigenschaft, daß die Krankheit erst in der Folgegeneration nach der Infektion zum Ausbruch kommt. Langfristig ist es daher erforderlich, auch die Nachkommen von Xenotransplantatempfängern auf Anzeichen einer Retrovireninfektion hin zu untersuchen (Patience et al. 1998b).

- **Immunsuppression:** Ein Großteil der bisher untersuchten Patienten war nicht immunsupprimiert bzw. nicht in dem Maße, wie es für die Xenotransplantation von Organen erforderlich wäre. Die stark eingeschränkte Fähigkeit immunsupprimierter Xenotransplantatempfänger, Infektionen abzuwehren, dürfte aber von entscheidender Bedeutung für die Bewertung des Infektionsrisikos sein.
- **Xenotransplantate von nicht-transgenen Schweinen:** Bisher wurde nur Probenmaterial von Patienten untersucht, die Xenotransplantate aus nicht-transgenen Schweinen erhalten haben. Durch die gentechnische Veränderung kann aber das Infektionsrisiko erhöht sein (s.o.).

Da es sich aus diesen Gründen um "keine ideale Untersuchungsgruppe" (Patience et al. 1998b) handelt, die eher "das untere Ende des möglichen Risikospektrums für PERV-Infektionen repräsentieren" dürften (Sandstrom/Chapman 1998), dürfen die bisher erzielten Ergebnisse nicht dahingehend überinterpretiert werden, daß Xenotransplantationen sicher seien. Vielmehr besteht noch Bedarf, weitere vorklinische Abklärungen des Infektionsrisikos mit PERVs vorzunehmen. Hierzu zählen:

- In-vitro-Untersuchungen an Zellmaterial aus **transgenen** Schweinen zur PERV-Produktion und Infektion humaner Zelllinien; entsprechende Untersuchungen sind bereits angelaufen (Experteninterview Weiss 1998)
- Untersuchungen zur Zell- und Gewebespezifität von PERVs
- Untersuchung des Langzeitverhaltens von PERVs aus transgenen Schweinen in geeigneten Tiermodellen
- Identifizierung derjenigen retroviralen Elemente im Schweinegenom, die tatsächlich infektiöse Viruspartikel produzieren; langfristig deren Eliminierung aus dem Schweinegenom
- Entwicklung von klinischen Interventionen, die die Wahrscheinlichkeit dauerhafter Infektionen verringern (z.B. die Xenotransplantation begleitende antiretrovirale prophylaktische Behandlung des Xenotransplantatempfängers) (Sandstrom/Chapman 1998)
- Entwicklung von Impfstoffen gegen PERVs (Onions et al. 1998)

- Grundlagenforschung zu den Mechanismen, die die Änderung der Pathogenität beim Überschreiten der Artgrenze bewirken (Murphy 1996; Takeuchi 1998)
- Grundlagenforschung zu den Übertragungsmechanismen von PERVs
- Suche nach bisher unbekannten Schweineviren und deren Charakterisierung

Novartis plant nach erfolgreichem Abschluß der XEN111-Studie in den nächsten Jahren klinische Versuche zur extrakorporalen Perfusion von Lebern aus transgenen Schweinen (Kap. III.4.1). Bei den Genehmigungsbehörden, insbesondere in den USA, scheint sich nach mehrjähriger Konsultation und Erforschung der Infektionsrisiken eine Tendenz zur Genehmigung kleinerer klinischer Studien abzuzeichnen (Stoye 1998). Auch Wissenschaftler, die noch vor wenigen Jahren eindringlich vor den möglichen Infektionsrisiken der Xenotransplantation gewarnt haben, räumen ein, daß **schlüssige Ergebnisse letztlich wohl nur von Xenotransplantationen auf den Menschen zu erwarten sind** (Patience et al. 1998b). Vor diesem Hintergrund wird es als äußerst wichtig angesehen, daß **eine aussagekräftige, dem aktuellen Stand der Forschung entsprechende, interdisziplinäre Erforschung der Infektionsrisiken durch Screening und Monitoring integraler Bestandteil dieser klinischen Studien sein muß** (Patience et al. 1998b; Stoye 1998). Die hierfür erforderlichen Methoden zum Nachweis von Infektionsereignissen sind etabliert (Heneine et al. 1998; Yamamoto et al. 1996), **doch fehlen** für solche klinischen Studien noch international verbindlich festgeschriebene **Standards** für Probennahmen, Ablauf und Häufigkeit des Patienten-Monitoring und standardisierte Screeningverfahren.

Darüber hinaus wäre es für eine zügige, aber breit abgesicherte und dem Peer-review-Prozeß gegenüber offene Erforschung der Infektionsrisiken wünschenswert, wenn relevantes Probenmaterial einer möglichst großen Anzahl von Forschergruppen zugänglich wäre, was bislang anscheinend nicht der Fall war. Auch eine schnelle Veröffentlichung von aktuellen Forschungsergebnissen in allgemein zugänglichen Medien würde zur Erhöhung der Transparenz beitragen. Bisher **erscheint die Erforschung der Infektionsrisiken der Xenotransplantation aber eher darauf zugeschnitten zu sein, Daten für die Genehmigung klinischer Versuche am Menschen bereitzustellen**. Dabei zeigt

sich, daß ein Teil der Untersuchungen auf ungeprüften Vorannahmen basiert⁵ und daher in seiner Aussagekraft begrenzt ist. Dies kritisch zu würdigen und auf mögliche Schwachpunkte der Untersuchungen hinzuweisen, ist aber nur möglich, wenn die Ergebnisse der Scientific community zeitnah bekanntgemacht und auch in größerem Maße der experimentellen Überprüfung zugänglich sind, als dies bisher geschehen ist.

3.2 Maßnahmen zur Verringerung des Risikos

Als zentrale Maßnahme zur Vermeidung der Übertragung von Xenozoonosen gilt die Gewinnung von Xenotransplantaten aus Tieren, die so gesund und "er-regerfrei" wie möglich sind. Es ist davon auszugehen, daß klinische Xeno-transplantationsstudien nur dann genehmigt werden, wenn die "Spendertiere" geschlossenen, qualifiziert pathogenfreien Beständen entstammen (sog. **SPF-Bestände**). Die spanische Xenotransplantationsrichtlinie skizziert Anforderungen an die Einrichtungen, die entsprechende "Spendertiere" halten, an das präklinische Screening nach bekannten Krankheitserregern, an den Erhalt und die Überwachung der Gesundheit des Tierbestands, an die Untersuchung und Bewertung des Gesundheitszustandes des einzelnen Tieres, an die Entnahme und Untersuchung der Xenotransplantate, an die Archivierung von Probenmaterial und an die Aufzeichnungen über die gesundheitsrelevanten Daten (Ministerio de Sanidad y Consumo 1998). In Großbritannien hat die UKXIRA die Erarbeitung entsprechender Leitlinien in Auftrag gegeben, deren Entwürfe im September 1999 erschienen sind (Home Office 1999; UKXIRA 1999b).

Mit dem Aufbau entsprechender Bestände transgener Schweine, denen Organe für die Xenotransplantation entnommen werden sollen, wurde in verschiedenen Biotechnologieunternehmen bereits begonnen. Die Haltung von SPF-Beständen wird von allen Experten und Gremien übereinstimmend als notwendige Voraussetzung für klinische Xenotransplantationen erachtet. Allerdings ist weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene bisher verbindlich festgelegt, welche Krankheitserreger nachweislich in den "Spendertieren" nicht vorkommen dürfen, um diese für Xenotransplantationen zu verwenden.

5 So basiert zum Beispiel die XEN111-Studie auf der Annahme, daß sich eine PERV-Infektion im Blut der Patienten nachweisen lassen müßte, was einer möglichen Gewebsspezifität der PERVs nicht Rechnung trägt. Die Untersuchung nicht-humaner Primaten, die Organe aus transgenen Schweinen erhalten haben, basiert auf der Annahme, daß nicht-humane Primaten mit PERVs infizierbar sein müßten, wenn dies für menschliche Zellen gezeigt wurde.

Dafür wäre es erforderlich, ständig aktualisierte, tierart-spezifische Listen von möglichen Krankheitserregern bzw. Erregergruppen aufzustellen, die Risiken, die jeder dieser Krankheitserreger in Abhängigkeit von der konkreten Ausgestaltung der Xenotransplantation birgt, zu bewerten und standardisierte, ausreichend empfindliche und spezifische Nachweisverfahren für die relevanten Krankheitserreger festzulegen (OECD 1999; WHO 1998).

Darüber hinaus wird es notwendig sein, die Haltungsbedingungen unter Berücksichtigung der nationalen Tierschutzbestimmungen festzulegen, ihre Einhaltung zu überwachen und eine Qualitätskontrolle zu implementieren, die gewährleistet, daß keine infizierten Tiere für Xenotransplantationen verwendet werden. Auch ist es erforderlich, nachträgliche Infektionen der Tiere bzw. Kontaminationen der entnommenen Organe, Gewebe und Zellen sicher zu verhindern. Hierzu bedarf es der Formulierung entsprechender Richtlinien, aber auch einer umfassenden Information, Ausbildung und Gesundheitsüberwachung des entsprechenden Personals.

3.3 Patientenmonitoring in der Posttransplantationsphase

Durch gründliches Screening der "Spendertiere" auf bekannte Krankheitserreger und den konsequenten Ausschluß positiver Tiere wird sich zum einen das Risiko, einen bekannten Krankheitserreger auf den Menschen zu übertragen, signifikant verringern lassen. Mittelbar wird dadurch auch das Risiko verringert, unbekannte Krankheitserreger zu übertragen, die über dieselben Infektionspfade wie die bekannten Krankheitserreger übertragen werden. Dennoch kann letztlich nur bei erfolgten Xenotransplantationen auf den Menschen schlüssig untersucht werden, welches Infektionsrisiko die Xenotransplantation birgt. Virologen weisen darauf hin, daß selbst bei Implementierung strenger Sicherheitsvorkehrungen ein Restrisiko darin besteht, daß sich Krankheitserreger durch Zufallsereignisse wie Rekombination und Adaptation in ihrem pathogenen Potential verändern und dadurch Patienten und andere gefährden könnten.

Die Richtlinien der FDA (1996) und der WHO (1998), die spanische Xenotransplantationsrichtlinie (Ministerio de Sanidad y Consumo 1998), der jüngste OECD-Bericht (OECD 1999) und der Entwurf der britischen Interimsregulierungsbehörde (UKXIRA 1999a) zielen dementsprechend darauf, das Auftreten bisher unbekannter Xenozyoonoseerreger möglichst frühzeitig zu erkennen, um Maßnahmen ergreifen zu können, die die weitere Ausbreitung des Erregers verhindern oder begrenzen sollen. Zu diesen Maßnahmen zählen u.a.

- die Aufklärung des Xenotransplantatempfängers und seiner engen Kontaktpersonen über Art und Ausmaß des Xenozoonoserisikos,
- die regelmäßige, lebenslange Überwachung des Gesundheitszustandes des Xenotransplantatempfängers und Tests auf bekannte Krankheitserreger,
- flankierende Forschungsprogramme, in denen systematisch nach noch unbekannten Krankheitserregern in Probenmaterial von "Spendertieren" und Xenotransplantatempfängern gesucht wird,
- in bestimmten Fällen die Quarantäne des Xenotransplantatempfängers beim Auftreten klinischer Symptome einer Infektionskrankheit,
- die regelmäßige Entnahme und langfristige Archivierung von biologischen Proben des Xenotransplantatempfängers, um beim Auftreten von Symptomen einer Xenozoonose das Auftreten des Xenozoonoseerregers entsprechend zurückverfolgen zu können,
- den lebenslangen Ausschluß des Xenotransplantatempfängers von Blut-, Knochenmarksspenden u.ä. sowie
- die Aufklärung und gesundheitliche Überwachung des Klinikpersonals, das Umgang mit Xenotransplantatempfängern hat.

Derzeit wird in den USA ein nationales Netzwerk für den Nachweis, die Identifizierung, die Überwachung und die Bewertung des Xenozoonoserisikos entwickelt. Die Kosten für ein entsprechendes Informationssystem werden auf jährlich ca. 250.000-300.000 US\$ veranschlagt, für ein Archiv zur mindestens 50jährigen Lagerung biologischer Proben auf etwa 1 Mio. US\$ (Wadman 1998). Bestrebungen auf internationaler Ebene zielen darauf ab, international kompatible Strukturen aufzubauen, die auch grenzüberschreitenden Informationstransfer und Informationsnutzung ermöglichen. Dabei sind aber vor allem Fragen des Managements dieser Systeme noch ungeklärt, z.B. wer dafür verantwortlich ist, wie lange Informationen gespeichert und Proben archiviert werden müssen, und wer Zugang zu den Proben erhalten sollte (OECD 1999).

Auch wenn die vorgeschlagenen Maßnahmen sinnvoll und naheliegend erscheinen, sind dennoch **Zweifel an der Durchführbarkeit und der ethischen Legitimität** eines solchen Vorgehens angebracht (Kap. V.1). Zwar erscheint es realisierbar, Xenotransplantatempfänger auf Krankheitserreger im Rahmen der regelmäßigen Gesundheitsüberwachung zu untersuchen, die in der Posttransplantationsphase notwendig ist. Die Durchgriffsmöglichkeiten auf enge Kontaktpersonen jedoch erscheinen in bezug auf die Dauerhaftigkeit und Lückenlosigkeit begrenzt. Von ethischer Seite werden insbesondere Bedenken gegen die Überführung der freiwilligen informierten Zustimmung des Patienten (**informed**

consent) in einen verbindlichen Vertrag zwischen Patient, Angehörigen und Arzt (**informed contract**) geäußert (Daar 1997). Hierbei ist unter anderem unklar, wie die Zustimmung der Patienten und der Angehörigen bzw. Sexualpartner, sich einem lebenslangem Monitoring und ggf. lebenslanger Quarantäne zu unterziehen, in einer ethisch und rechtlich legitimen Weise eingeholt werden könnte.

4. Zeithorizonte

Für eine adäquate Beurteilung der Xenotransplantation ist es wichtig, einschätzen zu können, innerhalb welcher Zeithorizonte von der Xenotransplantation Beiträge zur Lösung der Probleme, die sich aus dem Auseinanderklaffen zwischen Bedarf und Verfügbarkeit menschlicher Spenderorgane ergeben, erwartet werden können. Es ist aber auch zu fragen, ob sich in den Zeiträumen, die zur Realisierung der Potentiale der Xenotransplantation erforderlich wären, möglicherweise unproblematischere alternative Therapiemöglichkeiten eröffnen oder ob - beispielsweise durch bessere Therapie- und Präventionsmöglichkeiten - der Bedarf an Spenderorganen deutlich gesenkt werden könnte.

Hinweise auf die Zeiträume, in denen sich die künftige Entwicklung der Xenotransplantation und alternativer Optionen vollziehen könnte, lassen sich aus vier Delphi-Studien gewinnen, die zwischen 1993 und 1997 in Deutschland (Cuhls et al. 1998; Grupp et al. 1993), Japan (NISTEP 1997) und Großbritannien (Loveridge et al. 1995) durchgeführt wurden. In den folgenden Abschnitten werden ausgewählte Ergebnisse dieser Studien - im Fall der Xenotransplantation ergänzt durch Informationen aus der Literatur und den Experteninterviews - diskutiert.

4.1 Xenotransplantation

Die klinische Anwendung der Xenotransplantation von Organen wird sich aus heutiger Sicht nach Experteneinschätzung schrittweise vollziehen. Dabei sind zu Beginn einzelne klinische Versuche an nur wenigen Menschen geplant, um erst weiter voranzuschreiten, wenn sich die Sicherheit und Machbarkeit der Xenotransplantation in diesen Versuchen bestätigen läßt.

Bereits jetzt werden bzw. wurden in kleinerem Umfang Xenotransplantationen von tierlichen Zellen und Geweben auf den Menschen vorgenommen, so z.B. die Transplantation fetalen Schweine-Nervengewebes für die Therapie der Parkinsonschen Krankheit (Deacon et al. 1997; Isacson/Breakefield 1997), die

Transplantation von Schweine-Inselzellen der Bauchspeicheldrüse zur Therapie von Diabetes (Groth et al. 1994), die Transplantation eingekapselter, gentechnisch veränderter Mauszellen zur Therapie der amyotrophen Lateralsklerose (Aebischer et al. 1996; Deglon et al. 1996) und die Transplantation eingekapselter chromaffiner Kälberzellen zur Therapie chronischer Schmerzen (Buchser et al. 1996). Experten gehen davon aus, daß Zahl und Umfang derartiger klinischer Versuche in den kommenden Jahren zunehmen werden (Platt 1998a u. b).

Als weiterer Schritt auf dem Weg zur Xenotransplantation von Organen auf den Menschen sind extrakorporale Perfusionen von Lebern aus transgenen Schweinen zu erwarten. Entsprechende Perfusionen mit Lebern aus nicht-transgenen Schweinen sind in der Vergangenheit des öfteren an Patienten mit akutem Leberversagen durchgeführt worden (Abouna 1997), und klinische Versuche mit einem Schweineleberzellen enthaltenden extrakorporalen Leberunterstützungssystem sind kürzlich in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) genehmigt worden (Circe Biomedical 1998) und auch bereits im Rahmen der XEN-111 Studie ausgewertet worden (Paradis et al. 1999). Novartis plant für die nächsten Jahre extrakorporale Perfusionen von Lebern aus transgenen Schweinen, die den menschlichen komplementregulierenden Faktor hDAF exprimieren (Masood 1998). Entsprechende Anträge liegen den Genehmigungsbehörden in Großbritannien und den USA bereits vor. Diese Untersuchungen sollen an sechs Patienten mit akutem Leberversagen durchgeführt werden, die als besonders dringliche Fälle auf der Warteliste geführt werden. Die Perfusionen sollen als Überbrückung bis zur Transplantation eines menschlichen Spenderorgans oder bis zur Regeneration der patienteneigenen Leberfunktion eingesetzt werden (Experteninterview Imutran). Sowohl von den zellulären Xenotransplantationen als auch den extrakorporalen Perfusionen erwartet man sich wesentliche Informationen darüber, inwieweit die Abstoßungsprozesse kontrolliert werden können und wie das Infektionsrisiko zu bewerten ist. Eine extrakorporale Schweineleberperfusion mit Lebern aus transgenen Schweinen wurde Anfang 1999 in Deutschland durchgeführt.

Derzeitige Planungen von Novartis/Imutran sehen vor, nach dem günstigen Ausgang der XEN111-Studie (Kap. III.3.1) und der Leberperfusionsstudie anschließend Nieren aus transgenen Schweinen in den menschlichen Körper zu transplantieren (Experteninterview Imutran). Dies könnte etwa zwischen 2002 und 2005 der Fall sein. Daß die Wahl für das erste Organ aus transgenen Schweinen, das einem Menschen transplantiert werden soll, gerade auf die Niere fällt, wird mit Sicherheitserwägungen begründet: Im Falle des Xenotransplantatversagens (z.B. aufgrund unkontrollierbarer Abstoßung, Unverträglich-

keit der begleitenden Immunsuppressivabehandlung) könne zur Lebensrettung des Patienten immer noch auf die Dialyse zurückgegriffen werden. Novartis hat erste Nierenxenotransplantationen an jeweils zehn Patienten in den USA und in Europa in Aussicht genommen. Xenotransplantationen von Herzen könnten dann folgen, sofern zuvor in Tierversuchen eine adäquate Überlebenszeit erreicht wurde (Experteninterview Imutran). Dabei werden die ersten Xenotransplantate wahrscheinlich nur eine begrenzte Zeit im Empfänger verbleiben und eher der Überbrückung bis zur Transplantation eines menschlichen Organs dienen, so daß davon kein Beitrag zur Verringerung des Organmangels zu erwarten ist. Die Verwendung von Xenotransplantaten, die auf Dauer im menschlichen Empfänger verbleiben sollen, wird wahrscheinlich zuerst auf diejenigen Patienten beschränkt sein, die kein Allotransplantat erhalten können (Platt 1998a u. b). Mit großen Vorbehalten läßt sich folgendes Szenario der klinischen Einführung der Xenotransplantation entwickeln:

Tab. 4: Möglicher zeitlicher Verlauf der Einführung der Xenotransplantation in die klinische Praxis (gemäß Experteninterviews)

<i>Entwicklungsschritt</i>	<i>möglicher Zeitraum</i>
klinische Versuche zur Xenotransplantation von Zellen und Geweben	bereits laufend, bis 2005 zunehmend
extrakorporale Perfusionen von Lebern aus transgenen Schweinen	bereits beantragt? 2000-2002
Transplantation von Nieren aus transgenen Schweinen zur Überbrückung	2002-2005
Transplantation von Herzen aus transgenen Schweinen zur Überbrückung	2003-2008
Xenotransplantat überlebt bis zu einem Jahr	2010
weite Verbreitung der Xenotransplantation von Organen?	2015-2020

Auf der Basis der relativ konkreten Planungen von Novartis/Imutran erscheint die Einschätzung aus den Delphi-Studien plausibel, daß eine Überlebenszeit von Xenotransplantaten von einem Jahr in etwa zehn Jahren (ca. 2010) erreicht werden könnte, und vor diesem Hintergrund ist auch eine breitere Einführung in die klinische Praxis frühestens in etwa 15-20 Jahren (ca. 2015-2020), wie sie

sich den Delphi-Daten entnehmen läßt, denkbar. In den Interviews ergab sich, daß das Infektionsrisiko derzeit als die am ehesten zu überwindende Hürde für die klinische Einführung der Xenotransplantation eingeschätzt wird, wohingegen die komplexen Probleme der Abstoßung und der noch völlig unzureichend erforschten physiologischen Kompatibilität als deutlich schwieriger zu lösen bewertet werden.

Zusammenfassend läßt sich folgendes festhalten: Mißt man die Xenotransplantation von Organen an der Zielsetzung, einen Beitrag zur Behebung der Probleme zu leisten, die sich aus dem Mangel an menschlichen Spenderorganen ergeben, so ist sie eindeutig als Langfristoption zu bewerten. Aus heutiger Sicht könnte sie hierfür **frühestens in etwa 15 bis 20 Jahren klinisch weit genug entwickelt** sein. Weil über einen längeren Zeitraum von etwa 10 bis 15 Jahren die Xenotransplantation der Alлотransplantation von Organen **nicht** medizinisch in etwa gleichwertig sein wird, da die Xenotransplantate nur kurzzeitig oder als Überbrückung eingesetzt werden können, ist mindestens in diesem Zeitraum **eher eine Steigerung des Bedarfs an menschlichen Organen** durch die Xenotransplantation zu erwarten.

Es ist aber zu betonen, daß selbst **unter Fachwissenschaftlern**, die auf dem Gebiet der Xenotransplantation arbeiten, **erhebliche Unsicherheiten in der Bewertung** bestehen, **wann welche Meilensteine erreicht werden könnten**, was sich in den großen Schwankungsbreiten der Zeitangaben ausdrückt. Das obige Szenario zur Einführung der Xenotransplantation in die klinische Praxis soll deshalb keinen Konsens der Fachwelt über die kurzfristige Entwicklung der Xenotransplantation suggerieren. Über die Frage, welche xenogenen Organe wohl die ersten sein werden, die auf den Menschen transplantiert werden, gehen die in den Experteninterviews geäußerten Meinungen weit auseinander. Die oben dargestellte Reihenfolge läßt sich denn auch nicht aus medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen oder gar aus dem Bedarf nach den jeweiligen Organen herleiten, sondern spiegelt eher strategische Überlegungen der führenden Firmen im Blick darauf wider, für welche Organe unter den heutigen Bedingungen am ehesten eine Genehmigung für klinische Versuche bei Genehmigungsbehörden wie der FDA oder der UKXIRA erlangt werden könnte.

4.2 Allotransplantation

Nach Einschätzung der Delphi-Experten gibt es durchaus noch Potentiale, zusätzliche menschliche Spenderorgane bereitzustellen, sei es beispielsweise durch die Steigerung der Spendebereitschaft in der Bevölkerung, sei es durch ein weltweites Organversorgungssystem. Dies deckt sich mit Einschätzungen aus einer aktuellen Studie der Deutschen Stiftung Organtransplantation (Smit et al. 1998). Im Gegensatz zur Xenotransplantation, die in Deutschland und Großbritannien nur 1-3 %, in Japan 12 % der Antwortenden für nie realisierbar halten, sind 29 % der Antwortenden der deutschen Delphi-Befragung '97 der Auffassung, daß sich die Spendebereitschaft der Bevölkerung nie so weit steigern läßt, daß der Organmangel behoben werden kann. Zwar werden Information, Aufklärung und auch eine gesetzliche Regelung als wesentliche Bestimmungsgrößen für die Organspendebereitschaft angesehen, und es wird auch eine Verstärkung der Aktivitäten in dieser Richtung gewünscht. Andererseits erscheinen die Erfolgsaussichten aufgrund grundlegender Vorbehalte der Menschen gegenüber der Organspende begrenzt, so daß aus Sicht vieler Delphi-Experten weitere Möglichkeiten gesucht werden müssen, das Problem des Organmangels zu beseitigen. Einige Experten weisen darauf hin, daß die Organspendebereitschaft durch die Verfügbarkeit dieser Alternativen negativ beeinflußt werden könnte.

Zwar wird die Abstoßung von Allotransplantaten so gut beherrscht, daß das Einjahresüberleben von transplantierten Nieren, Herzen und Lebern bei 80 %, das Fünfjahresüberleben im Mittel aller Organe immerhin bei 50-60 % liegt. Die bisher nur unzureichende Beherrschung der chronischen Abstoßung ist jedoch der Hauptgrund für den Verlust transplanterter Organe und trägt zur Erhöhung des Organbedarfs bei. Zudem ist für die Transplantatempfänger eine lebenslange Behandlung mit Immunsuppressiva erforderlich, die mit Nebenwirkungen verbunden ist und ein erhöhtes Risiko für z.T. lebensbedrohliche Infektionskrankheiten und für die Bildung von Tumoren beinhaltet. Nach Einschätzung der Delphi-Experten könnte eine Frühdiagnose der Abwehrreaktionen auf Organ- und Gewebetransplantationen in etwa acht Jahren (Median 2006-2007) in der Praxis anwendbar sein. 1993 erwarteten die deutschen Delphi-Experten etwa für das Jahr 2001 ein den derzeitigen Marktführer bei Immunsuppressiva Cyclosporin übertreffendes Immunsuppressivum. Dies ist mit der Markteinführung von neuen Immunsuppressiva, z.B. Prograf und Cellcept, teilweise bereits realisiert. Hingegen liegt es noch in ferner Zukunft, ein besse-

res Verständnis des Immunsystems (2012-2013) in Therapien von Immunkrankheiten (2017) sowie deren Heilung (2018-2019) umzusetzen. Vor diesem Hintergrund erscheint es plausibel, daß die Delphi-Experten die Toleranzinduktion, die Organtransplantationen ohne unspezifische Immunsuppression möglich machen soll, für ähnlich spät realisierbar halten (2017).

Weil aber die Realisierbarkeit der Xenotransplantation wesentlich vom Verständnis der zugrunde liegenden Abstoßungsprozesse bei der Allotransplantation und deren Kontrollierbarkeit abhängt und diese Erkenntnisse erst im Verlaufe von zwei Jahrzehnten gewonnen werden können, erscheint auch daher eine breite Anwendung der Xenotransplantation erst in etwa 20 Jahren plausibel.

4.3 Künstliche Organe

Bei künstlichen Organen handelt es sich um Geräte, die die Funktion eines menschlichen Organs teilweise oder vollständig übernehmen und in die keine lebenden Komponenten integriert sind (gegenüber sog. bioartifiziellen Organen, Kap. 4.4). Ihr Vorteil gegenüber Allo- und Xenotransplantaten läge in einer nahezu unbegrenzten Verfügbarkeit sowie der Tatsache, daß keine Immunsuppressiva erforderlich wären. Um allerdings eine echte Alternative zu Allo- und Xenotransplantationen zu bieten, müßten künstliche Organe zumindest eine vergleichbare Lebensqualität gewährleisten. Dazu müßten sie in der Lage sein, die (teilweise komplexen) Organfunktionen hinreichend auszuüben, müßten implantabel oder zumindest am Körper tragbar sowie über mehrere Jahre hin funktionsfähig sein. Zwar wurden insbesondere bei der Kompensation der Nieren- und Herzfunktion Teilerfolge erzielt, doch erfüllen die derzeit verfügbaren künstlichen Organe die oben genannten Anforderungen noch nicht.

In den vier ausgewerteten Delphi-Studien befassen sich insgesamt 15 Aussagen mit der Entwicklung künstlicher Organe. Dabei fällt auf, daß im Hinblick auf den Zeitraum der Verwirklichung zwischen den einzelnen Organen (Herz, Lunge, Niere, Leber, Pankreas) keine signifikanten Unterschiede bestehen. Dies deutet darauf hin, daß zunächst Durchbrüche bei den von der Art des Organs unabhängigen Problemen für erforderlich gehalten werden (beispielsweise der langfristigen Energieversorgung und der Verwendung geeigneter Biomaterialien, die Blutgerinnseln, Entzündungen und Infektionen entgegenwirken). Insgesamt lassen die Experteneinschätzungen aus den Delphi-Studien keine klaren Zeitvorteile künstlicher Organe gegenüber der Xenotransplantation erkennen.

4.4 Bioartifizielle Organe

Ein Ansatz zur Verringerung der derzeitigen Nachteile künstlicher Organe, wie beispielsweise die hinreichende Simulation natürlicher Organfunktionen, besteht darin, lebende Zellen tierlichen oder menschlichen Ursprungs in die Geräte zu integrieren. Allerdings bestehen wesentliche Schwierigkeiten in der Gewinnung entsprechender Zellen und deren Langzeitkultivierung. Dementsprechend liegt der Zeitraum der Realisierung nach Einschätzung deutscher und japanischer Experten in derselben Größenordnung wie der der künstlichen Organe, nämlich in etwa 10 bis 15 Jahren (2011-2015).

Die technischen Schwierigkeiten, die die Entwicklung künstlicher oder auch bioartifizieller Organe birgt, würden sich nicht stellen, wenn man auf die "Geräte" und "Apparate" verzichten und stattdessen das zerstörte bzw. erkrankte Gewebe oder Organ direkt durch gesundes Gewebe ersetzen könnte, das idealerweise aus körpereigenen Zellen, zumindest aber menschlichen Zellen gezüchtet worden wäre. Der Mensch könnte dadurch als sein "persönliches Ersatzteillager" fungieren. Entsprechende Ansätze werden derzeit für vergleichsweise "einfache" Gewebetypen wie Haut und Knorpel in der klinischen Praxis angewendet. Nach Einschätzung der Delphi-Experten wird es aber auch hier noch 15-20 Jahre dauern, bis die Verfahren für Organe die klinische Anwendungsreife erlangt haben werden - ein Prozentsatz von 2-13 % hält dies sogar für nie realisierbar. Diese späte Realisierung erscheint sogar recht optimistisch, wenn man berücksichtigt, daß grundlegende, hierfür zwingend erforderliche Techniken, wie beispielsweise die Langzeitkultivierung von Organen, noch entwickelt werden müssen (2006-2018) und auch die Stoffwechsel- und Regulationsprozesse noch weitgehend unbekannt sind, die der Organbildung und -differenzierung zugrunde liegen (2011-2023). Außerdem gehen die Expertenmeinungen weit auseinander, wann entsprechende Erkenntnisse vorliegen werden, was die große Schwankungsbreite der Zeitangaben zeigt. Von zentraler Bedeutung für diese Entwicklungslinie ist die Verfügbarkeit menschlicher embryonaler Stammzellen. Ein Durchbruch bei deren erfolgreicher Kultivierung wurde Ende 1998 veröffentlicht, wobei unter ethischen Gesichtspunkten stark umstritten ist, inwieweit an diesen Zelllinien Forschung betrieben werden darf (Butler 1998b). In Deutschland sind Forschungsarbeiten an menschlichen embryonalen Stammzellen durch das Embryonenschutzgesetz verboten.

4.5 Therapie der relevanten Erkrankungen

Allo- und Xenotransplantationen von Organen stellen lediglich eine symptomatische Therapie dar, bei der in den meisten Fällen die zugrunde liegende Erkrankung, die eigentliche Ursache des Organversagens, nicht geheilt wird. Wenn beispielsweise einem Diabetes-Patienten wegen Nierenversagens eine Niere transplantiert wird, bleibt der Diabetes unbeeinflusst und auch die transplantierte Niere wird durch den Diabetes wieder angegriffen (Hariharan et al. 1996). Auch Transplantationen aufgrund viraler Infekte oder von Autoimmunerkrankheiten lösen das zugrunde liegende Problem nicht. Könnten die zum Organversagen führenden Erkrankungen aber geheilt werden, wäre dies sowohl eine Alternative zur Allo- als auch zur Xenotransplantation von Organen.

Die vier Delphi-Studien wurden im Hinblick auf die künftigen Therapiemöglichkeiten bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Hepatitis-Erkrankungen ausgewertet, weil dies Grunderkrankungen sind, die besonders häufig zu Organversagen (Herz, Niere, Leber) führen. Innerhalb der kommenden zehn Jahre sind bei den Diagnose- und Therapiemöglichkeiten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutliche Verbesserungen zu erwarten, so daß insbesondere das individuelle Erkrankungsrisiko, z.B. durch Genanalysen, besser bestimmbar sein wird. Ähnliche Entwicklungen, d.h. insbesondere verbesserte Therapiemöglichkeiten bei Diabetes und Hepatitis, werden ebenfalls innerhalb des kommenden Jahrzehnts erwartet.

Die Delphi-Studien lassen aber keine Aussage darüber zu, inwiefern diese sich neu eröffnenden Möglichkeiten den Bedarf nach Organen sinken lassen und damit das heutige Problem des Organmangels mildern werden. Zum einen bleibt offen, inwieweit beispielsweise die bessere Bestimmbarkeit des individuellen Erkrankungsrisikos tatsächlich zu den erforderlichen Änderungen in der Therapie und Lebensführung von Hochrisikopersonen führen wird. Zum anderen könnten verbesserte Therapiemöglichkeiten zwar bei bestimmten Patientengruppen der Notwendigkeit einer Organtransplantation vorbeugen, doch könnte dieser Effekt dadurch kompensiert werden, daß neue Patientengruppen für Organtransplantationen relevant werden, die bisher dafür nicht in Betracht kamen (z.B. wegen tödlichen Ausgangs der Grunderkrankung, wegen zu schlechten Allgemeinzustandes).

4.6 Fazit

Eine Übersicht zum Stand der naturwissenschaftlich-medizinischen Forschung zur Xenotransplantation (Tab. 5) verdeutlicht, welche immense Fortschritte noch erzielt werden müssten, um allein die biologischen Risiken beherrschbar bzw. vertretbar erscheinen zu lassen. Für die Lebensqualität der Organempfänger entscheidend wird die Frage der physiologischen Funktionstüchtigkeit der Transplantate sein, über die derzeit eigentlich nur spekuliert werden kann. Auf der Basis des heutigen Kenntnisstandes kann bei der Xenotransplantation im günstigsten Fall das Niveau der Allotransplantation erreicht werden.

Auch das in Kapitel III.4.1 skizzierte plausible Szenario für die mögliche zukünftige Entwicklung der Xenotransplantation charakterisiert diese eindeutig als **Langfristoption mit unsicheren Realisierungschancen**. Die prognostizierten Realisierungszeiträume für die betrachteten Alternativoptionen liegen in einer ähnlichen Größenordnung von ca. 20 Jahren, womit in allen Fällen die obere Grenze des Überblickbaren erreicht sein dürfte. Dieser hohe Grad an Unsicherheit bezüglich der Realisierungswahrscheinlichkeit sollte zumindest nahe legen, keine der genannten Optionen ohne Not unverhältnismäßig zu bevorzugen oder hintanzustellen, sondern vielmehr mögliche Vorzüge und Nachteile sorgfältig zu erwägen und vor allem keine übertriebenen Hoffnungen in der Öffentlichkeit zu wecken.

Tab. 5: Medizinischer Forschungsstand zur Xenotransplantation von Schweineorganen

<i>Forschungsziele</i>	<i>zu lösende Probleme</i>
Überwindung der Abstoßung: Die hyperakute Abstoßung scheint durch Expression von menschlichen Komplementregulatoren, insbesondere von hDAF, in transgenen Schweinen überwunden - noch allerdings nur unter massiver Immunsuppression, an deren Optimierung gearbeitet wird. Mehrfach transgene Schweine könnten nach einer Etablierung von Klonierungstechniken leichter "hergestellt" werden.	Akut vaskuläre/verzögerte Abstoßung: Verschiedene transgene Ansätze sind in der Entwicklung; welcher wann zum Erfolg führen wird, ist noch nicht absehbar. Diese Abstoßungsreaktion stellt die aktuell primär beforschte Hürde dar.
Gewährleistung der physiologischen Funktionalität: Diese wird entscheidenden Einfluß auf das Überleben und die Lebensqualität der Xenotransplantatempfänger haben. Weltweit werden kaum systematische Untersuchungen durchgeführt	Zelluläre Abstoßung: Bislang werden nur wenige therapeutische Ansätze verfolgt. Ob eine unspezifische Immunsuppression oder eine gentechnische Veränderung der "Spendertiere" genügen könnte, wird bezweifelt. Vermutlich muß eine immunologische Toleranz im Empfänger herbeigeführt werden. Chronische Abstoßung: Diese ist auch bei der Alлотransplantation unverstanden und nur unspezifisch durch Immunsuppression unterdrückbar. Eine spezifische Toleranzinduktion wird langfristig angestrebt.
Beherrschung der Infektionsrisiken: Nicht die bekannten übertragbaren humanpathogenen Viren (bislang nur Grippevirus und sog. Nipah-Virus), sondern v.a. mögliche noch unbekannte Viren, insbesondere endogene Retroviren, stellen eine Gefahr unbekannten Ausmaßes dar.	Eine verlässliche Evaluierung der physiologischen Verträglichkeit von transplantierten Schweineorganen wird erst nach erfolgter Übertragung und entsprechenden Überlebenszeiten möglich sein. Die gentechnische Veränderung der Spendertiere wird eher schlagwortartig als Option genannt. Eine "Zurichtung" aller physiologisch relevanten Parameter erscheint völlig unrealistisch. Eine exakte Abschätzung des Risikos, z.B. der Pathogenitätsänderung im Empfängerorganismus oder der Neuentstehung von Erregern durch Rekombinationsereignisse, ist nicht möglich (vgl. Auftreten der HIV-Pandemie und der BSE-Epidemie). Alle bekannten Erreger müssen erfaßt, überwacht und ausgeschlossen werden, alle die Infektionsgefahr fördernde Faktoren minimiert werden (z.B. Immunsuppression des Empfängers). Allein der Forschungsbedarf zu den identifizierten endogenen Retroviren ist immens.

Quelle: Kapitel III.1-3

5. Forschungslandschaft

Die Xenotransplantation von Organen wird weltweit erforscht, wobei die wichtigsten Akteure in den USA und Europa zu finden sind. Innerhalb Europas sind die wichtigsten Forschungsgruppen in England, Frankreich und Deutschland zu finden. Während Japan in der Allotransplantationsmedizin nur eine untergeordnete Rolle spielt, ist es auf dem Gebiet der Xenotransplantation relativ stärker, ohne jedoch zu den führenden Ländern zu gehören. In den USA, England und Deutschland wird die Xenotransplantation fast in ihrer ganzen thematischen Breite bearbeitet, während in den anderen Ländern die Forschungsarbeiten weitgehend auf einzelne Aspekte oder auf einzelne Organe bzw. Zelltypen beschränkt sind (Tab. 6).

Tab. 6: FuE-Schwerpunkte der in der Xenotransplantationsforschung aktivsten Länder

<i>Land</i>	<i>Herz</i>	<i>Leber</i>	<i>Niere</i>	<i>Lunge</i>	<i>Pankreas/ Insel- zellen</i>	<i>Abstoßung</i>	<i>Physio- logie</i>	<i>Infek- tions- risiken</i>	<i>transgene Schafe / Schweine</i>
USA	+	+	+	+	+	+		+	+
Groß- britannien	+	+	+	+	+	+		+	+
Frankreich	+	+			+	+			
Deutschland	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schweden			+		+	+		+	
Dänemark	+		+			+			
Niederlande	+					+			+
Belgien	+					+			
Italien		+			+	+			+
Kanada	+	+	+		+	+			
Australien	+				+	+			+
Japan	+	+		+	+	+			+

Weltweit befassen sich die meisten Arbeitsgruppen mit der Xenotransplantation von Herzen und Inselzellen der Bauchspeicheldrüse, was auf die relativ leichte "Handhabbarkeit" dieser Organe bzw. Zellen in experimentellen Systemen zurückzuführen sein dürfte. An dritter Stelle liegen Forschungsarbeiten zur Xenotransplantation von Lebern bzw. Leberzellen, gefolgt von Nieren und den schwierig zu handhabenden Lungen.

Es kommt eine Vielzahl unterschiedlicher Tiermodelle zum Einsatz, an denen sowohl konkordante als auch diskordante Xenotransplantationen untersucht werden. Die meisten Forschungsarbeiten, insbesondere wenn sie grundlegender Natur sind, werden an kleinen Labortieren durchgeführt, so z.B. an Hamster-Ratte-, Meerschweinchen-Ratte- oder Ratte-Maus-Modellen. Bei Forschungsarbeiten, die im Hinblick auf eine spätere Anwendung in der Klinik durchgeführt werden, werden auch transgene und nicht-transgene Schweine ebenso wie Hunde, Schafe und nicht-humane Primaten (hauptsächlich Paviane, Cynomolgusaffen und Rhesusaffen) verwendet.

Die **Forschungsschwerpunkte** werden ganz eindeutig von Arbeiten zur **Abstoßung** von Xenotransplantaten, zur Aufklärung der **zugrunde liegenden Mechanismen** und zu **therapeutischen Möglichkeiten der Kontrolle der Abstoßungsreaktion** dominiert. Forschungsarbeiten zur Abklärung der Infektionsrisiken werden hingegen weltweit nur von einigen wenigen Arbeitsgruppen durchgeführt, die in den USA, Großbritannien, Deutschland und Schweden zu finden sind. Zur **Physiologie** von Xenotransplantaten werden von den verschiedensten Arbeitsgruppen Einzelbeobachtungen publiziert, doch scheint nur eine deutsche Arbeitsgruppe systematische Untersuchungen zu diesem Themenkomplex durchzuführen. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die jeweiligen FuE-Schwerpunkte in den forschungsaktivsten Ländern. Neben den in die Tabelle aufgenommenen Ländern findet auch in einigen anderen Xenotransplantationsforschung statt oder werden Xenotransplantationen sogar vereinzelt am Menschen vorgenommen, die vom internationalen Wissenschaftsbetrieb kaum wahrgenommen werden, da die Arbeiten z.B. in den Fachzeitschriften nicht publiziert oder nicht auf internationalen Kongressen vorgestellt werden. So sind in die XEN111-Studie (Kap. III.3.1, Tab. 3) in größerem Umfang Proben von Patienten aus Rußland eingegangen, die in den letzten Jahren mit extrakorporalen Perfusionen von Schweineorganen behandelt wurden. Auch aus Indien wurde berichtet, daß dort 1997 eine Xenotransplantation von Schweineorganen auf einen Menschen vorgenommen wurde (Jayaraman 1997; Sharma 1999). Die deutsche, die britische und die US-amerikanische Forschungslandschaft werden im folgenden ausführlicher beschrieben.

5.1 Deutschland

Die Xenotransplantation von Organen wird in Deutschland vor allem an den Standorten Hannover und München erforscht. Weitere Aktivitäten sind in Berlin (extrakorporales Leberunterstützungssystem mit Schweine-Leberzellen) und Ulm (Xenotransplantation von Nieren in Kooperation mit dem Klinikum Großhadern, München) zu verzeichnen. In Würzburg und Gießen werden Forschungsarbeiten zur Xenotransplantation von Inselzellen durchgeführt.

Am Standort Hannover werden am Institut für Tierzucht und Tierverhalten, Mariensee, der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft transgene Schweine für die Xenotransplantation durch die Arbeitsgruppe von H. Niemann hergestellt. Dies erfolgt in enger Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover, der Gesellschaft für biotechnologische Forschung, Braunschweig, und der Medizinischen Hochschule Hannover. Geforscht wird mit transgenen Schweinen, die menschliche komplementregulierende Faktoren exprimieren, um die hyperakute Abstoßung zu überwinden. Sie stellen die Ausgangstiere für eine Weiterzucht dar. Tiere der Folgegenerationen sollen dann für Xenotransplantationsexperimente eingesetzt werden, die schwerpunktmäßig an der Medizinischen Hochschule Hannover in den Kliniken für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie unter der Leitung von A. Haverich sowie in der Klinik für Abdominalchirurgie durchgeführt werden sollen. Hier laufen zur Zeit im Rahmen des DFG-Sonderforschungsbereiches 265 (Sprecher P. Manns) Forschungsarbeiten im Hamster-Ratte- sowie Schwein-Affe-Tiermodell, die letztlich zum Ziel haben, Xenotransplantationen von Lunge und Niere auf den Menschen vorzunehmen. Das Infektionsrisiko durch porcine endogene Retroviren wird ebenfalls untersucht, wobei Kooperationen mit dem Leibniz-Forschungslabor für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) in Hannover und dem Pettenkofer-Institut in München bestehen.

Am Standort München werden am Klinikum Großhadern seit vielen Jahren Untersuchungen zur Abstoßung und Physiologie von Xenotransplantaten (besonders Herz, Leber, Niere) von B. Reichert, C. Hammer, M. Schmöckel und Mitarbeitern durchgeführt, unter anderem im Schwein-Affe-Modell. Erste Untersuchungen mit Organen aus transgenen Schweinen wurden in Kooperation mit Imutran Ltd. (Großbritannien) durchgeführt. Weitere Kooperationen bestehen mit der Universität Ulm, Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie (D. Abendroth). Infektionsrisiken werden zusammen mit dem Pettenkofer-Institut, München, untersucht. Seit kurzem wird in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Molekulare

Tierzucht und Haustiergenetik der Ludwig-Maximilians-Universität München (E. Wolf) und dem Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit ebenfalls an der Herstellung transgener Schweine für die Xenotransplantation gearbeitet.

Mögliche Infektionsrisiken der Xenotransplantation werden schwerpunktmäßig am Paul-Ehrlich-Institut in Langen, im Robert-Koch-Institut in Berlin sowie im LEBAO in Hannover und am Pettenkofer-Institut in München untersucht. Ziel der Untersuchungen insbesondere am Paul-Ehrlich-Institut, am LEBAO und am Pettenkofer-Institut ist es, die Wissensbasis zur Bewertung der Infektionsrisiken zu erweitern, die von porcinen endogenen Retroviren ausgehen. Darüber hinaus wird am Robert-Koch-Institut in Berlin untersucht, inwieweit die bisher wenig untersuchten Virusgruppen der Circoviren und Herpesviren des Schweines ein Risiko für den Menschen bei der Xenotransplantation darstellen könnten.

Projektmittel für die Xenotransplantation werden in Deutschland von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der Projektförderung und der Sonderforschungsbereiche, vom BMBF und vom Land Bayern bereitgestellt. In geringerem Umfang werden verschiedene Arbeitsgruppen durch Forschungsstipendien oder die Bereitstellung von transgenen Tieren oder Material durch die Industrie unterstützt.

5.2 Großbritannien

Bedeutendster Akteur in Großbritannien ist die Firma Imutran Ltd. in Cambridge, die dem Schweizer Konzern Novartis gehört. Imutran verfolgt den Ansatz, die hyperakute Abstoßung durch die Expression menschlicher komplementregulierender Faktoren in transgenen Schweinen zu überwinden. Die Firma verfügt über die weltweit größte Herde transgener Schweine, die mehrere hundert Tiere umfaßt und die (Stand: 1998) seit drei Generationen unter qualifiziert-pathogenfreien Bedingungen gehalten werden, um den Sicherheitsanforderungen für klinische Anwendungen am Menschen zu genügen. Schwerpunkte in der präklinischen Forschung liegen bei der Abstoßung, doch werden auch die Bereiche Physiologie und Infektionsrisiken bearbeitet. Bisher wurden knapp dreihundert Xenotransplantationen von Organen dieser transgenen Schweine (Herz, Leber, Niere, Lunge) auf nicht-humane Primaten vorgenommen. In Cambridge befindet sich mit dem Addenbrooke's Hospital auch eines der renommiertesten Transplantationszentren Großbritanniens, zu dem enge Kontakte bestehen.

Das Risiko der Übertragung von Krankheitserregern, insbesondere von porcinen endogenen Retroviren, wird in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von D. Onions (Q-One Biotech Ltd., Glasgow, Schottland) untersucht. Die Centers of Disease Control (Atlanta, USA) wurden für die umfangreiche XEN111-Studie hinzugezogen. Darüber hinaus sind in Großbritannien zwei weitere Arbeitsgruppen um R. Weiss und J. Stoye (London) tätig, die als weltweit führend bei der Erforschung von Infektionsrisiken durch porcine endogene Retroviren einzuschätzen sind. Eine Arbeitsgruppe in Worcester befaßt sich mit Aspekten der Abstoßung von porcinen Inselzellen (Heald et al. 1999).

Auch das Roslin-Institut in Schottland scheint die Herstellung transgener Schafe und/oder transgener Schweine für eine Anwendung in der Xenotransplantation von Organen zu betreiben (Transplant News 1998).

5.3 USA

Die USA sind als international führend in der Xenotransplantationsforschung einzuschätzen. Die Forschungsarbeiten decken das gesamte Themenspektrum ab. Neben einer umfassenden universitären Xenotransplantationsforschung gibt es mehrere Biotechnologiefirmen, die sich auf Xenotransplantationen spezialisiert haben und meist in räumlicher Nähe zu universitären Xenotransplantationszentren liegen. Besonders hervorzuheben sind folgende Zentren:

- **Pittsburgh, Pennsylvania:** Hauptakteur ist die Gruppe um T.E. Starzl, der schon in den 60er Jahren Affennieren und den 90er Jahren Affenlebern auf Menschen transplantierte. Die Forschung befaßt sich mit der Xenotransplantation aller soliden Organe; weitere Schwerpunkte liegen in der Induktion von Toleranz der Xenotransplantate durch Knochenmarktransplantationen parallel zur Xenotransplantation sowie der Beeinflussung der Abstoßung durch Immunsuppressiva.
- **Harvard Medical School, Boston, Massachusetts:** In Boston sind zahlreiche zentrale Akteure der Xenotransplantation tätig, so die Arbeitsgruppen um F.H. Bach und D. Sachs, die vor allem auf dem Gebiet der Immunologie und experimentellen Xenotransplantation von Organen arbeiten, die Gruppe J.A. Fishman mit Schwerpunkt Infektionsrisiken und B.A. Solomon/A.P. Monaco mit Schwerpunkt Xenotransplantation von Inselzellen. Auch zelluläre Xenotransplantationen zur Behandlung von Nervenerkrankungen werden hier durchgeführt (O. Isacson). Im Umfeld dieses Xeno-

transplantationszentrums haben sich mehrere Biotechnologiefirmen angesiedelt. Hierzu zählen beispielsweise

- BioTransplant
- Advanced Cell Technology
- T-Cell Sciences
- Circe Biomedical
- Diacrin Inc. and Genzyme Tissue Repair
- BioHybrid Technologies

- **Loma Linda University Medical Center, California:** In der Arbeitsgruppe um Bailey werden vor allem Xenotransplantationen von Herzen im Schwein-Affe-Modell vorgenommen. Bailey hatte 1984 einem herzkranken Neugeborenen ("Baby Fae") erfolglos ein Pavianherz transplantiert.
- **Duke University, Durham, North Carolina:** Hauptakteur ist die Arbeitsgruppe um J.L. Platt, deren Forschungsschwerpunkt die Abstoßung von Xenotransplantaten ist. Die Gruppe ist mit dem Unternehmen Nextran assoziiert. Nextran (Princeton, NJ) gehört zu Baxter Healthcare Corp. und befaßt sich mit der Züchtung transgener Schweine für Xenotransplantationen.
- **Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia:** An den Centers for Disease Control bestehen zwei Arbeitsgruppen um W. Heneine und L. Chapman, die zu den zentralen Akteuren bei der Erforschung der Infektionsrisiken gehören, die mit der Xenotransplantation von porcinen Organen, Geweben und Zellen verbunden sind. Proben von Patienten, die bereits ein Xenotransplantat erhalten haben, wurden im Rahmen der XEN111-Studie (Kap. III.3.1) auch von den Centers for Disease Control auf Anzeichen von Infektionen untersucht.
- **Alexion Pharmaceuticals, New Haven, Connecticut:** Alexion Pharmaceuticals ist mit US Surgical Corporation verbunden. Unter der Leitung von W.L. Fodor und S.P. Squinto wird die Strategie verfolgt, mehrere menschliche Gene in transgenen Tieren zur Expression zu bringen, um die Abstoßung der Xenotransplantate sowohl über die Hemmung des Komplements als auch über die Hemmung der Reaktion natürlicher Antikörper zu kontrollieren. Offenbar verfügt das Unternehmen über transgene Schweine, die sowohl den menschlichen Komplementregulator CD59 als auch die α -1,2-Fucosyltransferase exprimieren. Alexion arbeitet auch an der Xenotransplantation von Neuralgewebe aus Schweinen für die Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems (Holzman 1998).
- **Oklahoma City:** Die Arbeitsgruppe um D.K. Cooper befaßt sich mit der Xenotransplantation von Organen aus Schweinen bzw. Affen.

- **VivoRx, Santa Monica, CA, und Neocrin, Irvine, California:** Die Unternehmen haben sich auf die Einkapselung von Zellen für die Xenotransplantation spezialisiert und entwickeln zur Zeit ein System zur Einkapselung von Inselzellen zur Therapie von Diabetes.
- **Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas:** Der Virologe J. Allan, dessen Forschungsschwerpunkt Retroviren sind, gehört in den USA zu den schärfsten Kritikern der Xenotransplantation aus infektiologischer Sicht. Aufgrund des hohen Infektionsrisikos setzt er sich für ein Verbot der Verwendung von Xenotransplantaten ein, die nicht-menschlichen Primaten entnommen wurden.

IV. Rechtliche Aspekte

Nach Ansicht der vorigen Bundesregierung liegen mit dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Gentechnikgesetz (GenTG), dem Tierschutzgesetz (TierschG) und dem Bundesseuchengesetz (BSeuchG) Bestimmungen vor, die zur Regelung der Xenotransplantation ausreichen (Bundesregierung 1997). Dies trifft insofern zu, als mit dem AMG und dessen Regelungen zum klinischen Versuch - insbesondere durch die Einschaltung von Ethikkommissionen - die Vertretbarkeit eines Transplantationsvorhabens jeweils im Einzelfall geprüft würde. Dazu kommt, daß durch die Bestimmungen des TierschG Tierversuche behördlich genehmigt werden müssen. Schließlich trifft zu, daß auch das GenTG Normen bereitstellt, die auf den Regelungsgegenstand Xenotransplantation - zumindest in einem Teilbereich - anwendbar sind.

Allerdings sind **Bedenken nicht unangebracht**, die geltend machen, daß die o.g. gesetzlichen Regelungen (so vor allem das AMG) nicht ohne weiteres auf die komplexen und teilweise neuartigen Prozesse der Xenotransplantation und ihre Folgen übertragbar sind und insofern **Regelungslücken** erkennbar seien (Vesting/Müller 1996).

Eine grundrechtliche Prüfung der Xenotransplantation steht noch aus. Diskutiert werden müßte, ob sie mit der Menschenwürde als Schutzziel vereinbar wäre. Klarheit müßte auch geschaffen werden, ob - solange die Xenotransplantation so riskant ist - die Schutzpflicht des Staates ihren Einsatz verbietet, auch wenn hierdurch zunächst der Zugang zu einer Therapiemöglichkeit verschlossen würde. Denkbar ist auch eine Beschränkung der Forschung durch hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards.

Im folgenden werden Arzneimittelgesetz, Gentechnikgesetz, Tierschutzgesetz sowie europarechtliche und standesrechtliche Regelungen in einem kurzen Überblick dahingehend diskutiert, welche dort niedergelegten Normen einschlägig sein könnten.

Arzneimittelgesetz

Zweck des AMG ist es, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln und dabei insbesondere für deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu sorgen.

Die Frage ist zunächst, ob ein Xenotransplantat als ein Arzneimittel im Sinne des AMG anzusehen ist. Nach § 2 Abs. 1 Nr. 1 sind Arzneimittel Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierlichen Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen. Nach Nr. 3 des § 3 sind Stoffe unter anderem Körperteile und -bestandteile von Mensch oder Tier in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand. Dementsprechend ließe sich ein Tierorgan (gleiches gilt für Gewebe) unter einen der Begriffe "Körperteil" oder "Körperbestandteil" subsumieren (Vesting/Müller 1996, S. 205). In Betracht käme auch eine Einordnung als "Zubereitung aus Stoffen", weil bei der gentechnischen Veränderung des Tierorgans menschliche DNA, also ein anderer Stoff, in das Tierorgan eingebracht wird. **Das Xenotransplantat ist also ein Arzneimittel im Sinne des AMG.**

Auch die Zielsetzung bei der Gewinnung eines Xenotransplantats entspricht den Anforderungen des AMG, da zumindest das Lindern von Krankheiten angestrebt ist (Quante/Jungeblodt 1998, S. 24).

Folgende Einzelbestimmungen des AMG können als einschlägig für spezifische Problemlagen mit Regelungsnotwendigkeiten bei der Xenotransplantation angesehen werden.

Verbot bedenklicher Arzneimittel (§ 5)

Nach § 5 Abs. 1 ist es verboten, **bedenkliche Arzneimittel** in den Verkehr zu bringen. Gemäß Abs. 2 sind solche Arzneimittel bedenklich, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, daß sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Als **schädliche Wirkung** ist jede nachteilige unmittelbare oder mittelbare Beeinflussung der Gesundheit zu verstehen. Erfasst sind dabei nicht nur Schäden, die unmittelbar nach der Anwendung des Arzneimittels eintreten, sondern auch Spätschäden. Würde mit dem Xenotransplantat ein Virus übertragen, das unter Umständen für ein schweres Krankheitsbild verantwortlich ist, läge eine schädliche Wirkung vor.

Im Hinblick auf die Zoonosen-Problematik bei der Xenotransplantation könnten - die Anwendbarkeit von § 5 AMG unterstellt - Xenotransplantate also einem grundsätzlichen Verbot unterworfen werden.

Inverkehrbringen ist nach § 4 Abs. 17 neben dem Vorrätighalten das Festhalten, Feilbieten sowie die Abgabe an andere. Das Verbot richtet sich dem-

nach nicht nur gegen Hersteller, sondern auch gegen Letztabgebende, also z.B. Ärzte sowie die Transplanteure, die ein Xenotransplantat bei einem Patienten implantieren wollen.

Laut Amtlicher Begründung muß der Verdacht substantiiert sein und zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Arzneimittels bestehen. Er muß durch wissenschaftliche Erkenntnisse oder Erfahrungen begründet sein. Bei Xenotransplantaten könnte insofern ein Verdachtsmoment vorliegen, als Labortests die Möglichkeit der Übertragbarkeit von Viren ergeben haben.

Nach der Amtlichen Begründung bringt die Vorschrift außerdem zum Ausdruck, daß bei Arzneimitteln schädliche Wirkungen dann in Kauf genommen werden müssen, wenn der therapeutische Wert des Arzneimittels überwiegt. Abzustellen ist dabei auf einen Menschen mit normaler Konstitution oder einer Konstitution, die die Anwendung des Arzneimittels notwendig macht. Auch selten auftretende schädliche Wirkungen und Folgen besonderer Umstände des Einzelfalles sind bei der Abwägung zu berücksichtigen. Das Risiko kann eine Anwendung bei "banalen" Indikationen verbieten, muß bei "schweren" Indikationen unter Umständen jedoch in Kauf genommen werden.

Im übrigen müßte wohl bei den Xenotransplantaten differenziert werden nach Organ und alternativen Therapien. Ist z.B. noch eine Dialyse des Patienten möglich, so wäre das Zurückgreifen auf ein Xenotransplantat problematisch (Quante/Jungeblodt 1998, S. 26).

Zulassung, Haftung (§ 25 Abs. 2 Nr. 5, Abs. 10; § 30)

§ 25 Abs. 2 Nr. 5 betrifft - in nahezu gleicher Formulierung wie in § 5 Abs. 2 - einen Versagungsgrund bei der Entscheidung über die Zulassung eines Arzneimittels. Der Widerruf einer Zulassung nach § 30 in Verbindung mit § 25 Abs. 2 Nr. 5 stellt allerdings geringere Anforderungen an die Begründung des Verdachts schädlicher Wirkungen als die Verbotsnorm des § 5. Es ist nur von begründetem Verdacht, nicht von "nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse" begründetem Verdacht die Rede.

Das pharmazeutische Unternehmen oder ein Arzt, der ein bedenkliches Arzneimittel in den Verkehr bringt, haftet nach § 25 Abs. 10 AMG beim Eintritt eines Schadens zivil- und strafrechtlich, unabhängig davon, ob das Arzneimittel zugelassen wurde. § 5 ist insofern ein Schutzgesetz im Sinne des eine Schadensersatzpflicht formulierenden § 823 BGB. Auch ein Ersatz erlittenen immateriellen Schadens (Schmerzensgeld) nach § 847 Abs. 1 kommt in Betracht (Quante/Jungeblodt 1998, S. 29).

Ermächtigung zum Schutz der Gesundheit (§ 6)

Durch § 6 AMG wird das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ermächtigt, durch Rechtsverordnung - mit Zustimmung des Bundesrates - die Verwendung bestimmter Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände bei der Arzneimittelherstellung zu beschränken oder zu verbieten sowie das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die nicht gemäß diesen Vorschriften hergestellt worden sind, zu untersagen. **Voraussetzung ist** das Erfordernis, **eine Gefährdung** der Gesundheit von Menschen und Tieren durch ein Arzneimittel **zu verhüten**.

Während § 5 Abs. 2 bereits bei einem begründeten Verdacht auf schädliche Wirkungen nach dem Stand der Wissenschaft anwendbar ist, muß ein Verbot nach § 6 tatsächlich geboten sein (Quante/Jungeblodt 1998, S. 30).

Für die Xenotransplantation bedeutet dies, daß zwar ein begründeter Verdacht (der Übertragung von Zoonosen) bejahbar sein könnte und deshalb Xenotransplantate nicht in Verkehr gebracht werden dürften. Erst bei weiterer Konkretion der Gefahrenlage aber könnte die Ermächtigungsgrundlage des § 6 wirksam werden (Quante/Jungeblodt 1998, S. 39). Ob auch ein Anwendungsverbot verhängt werden könnte, ist strittig.

Einholung einer Herstellungserlaubnis (§ 13)

Wer ein Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 gewerbs- oder berufsmäßig zum Zwecke der Abgabe an andere herstellen will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde (§ 13 Abs. 1).

- Im Falle der Xenotransplantation dürfte sich im gesamten Prozeß das Ziel der Verwendung als Arzneimittel manifestieren: genetische Modifikation des Spendentiers, pathogenfreie Haltung der Tiere, Entnahme des Organs und chirurgische Vorbereitung. Alle diese Schritte dienen der Herstellung eines Arzneimittels, so daß **die notwendige Zweckbestimmung** vorliegt (Vesting/Müller 1996, S. 202).
- **Gewerbsmäßig** sind diese Tätigkeiten, wenn sie auf die Erzielung dauernder Einnahmen gerichtet sind. Insofern handeln Firmen der pharmazeutischen Branche oder Ärzte, die an der Gewinnung oder Implantierung der Organe beteiligt sind, gewerbsmäßig.

- Eine Herstellung zur **Abgabe an andere** liegt vor, wenn die Person, die das Arzneimittel herstellt, eine andere ist, als die, die es anwendet⁶. Eine "Abgabe an andere" liegt auch vor, wenn noch nicht zugelassene Arzneimittel an Ärzte zur klinischen Prüfung abgegeben werden.

Die Gewinnung von Xenotransplantaten mit dem Ziel ihrer Anwendung wäre also eine Tätigkeit, die eine Herstellungserlaubnis erforderlich machte. Dabei erfolgt eine Prüfung des Herstellers (§ 14 Abs. 1), nicht aber des Arzneimittels - beispielsweise auf biologische Sicherheit nach § 5 AMG.

Anzeigepflicht (§ 67)

Betriebe, Einrichtungen sowie selbständig und berufsmäßig handelnde Personen, die Arzneimittel z.B. entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder in den Verkehr bringen, haben dies nach § 67 Abs. 1 AMG vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde anzuzeigen. Liegt bereits eine Herstellungserlaubnis nach § 13 oder eine Einfuhrerlaubnis nach § 72 vor, entfällt gemäß § 67 Abs. 4 die Anzeigepflicht, ausgenommen die für die klinische Prüfung (Quante/Jungeblodt 1998, S. 35).

Klinische Prüfung (§§ 40-41)

Sieht man vom einzelnen Heilversuch (compassionate use) ab, der darauf zielt, das Leben eines einzelnen Patienten zu retten bzw. zu verlängern⁷, so dürfte der Rahmen, innerhalb dessen der Schritt mit der Xenotransplantation in die klinische Praxis getan werden dürfte, die klinische Prüfung gemäß §§ 40 bis 42 AMG sein (wobei § 42 nicht einschlägig ist). Anders als im Fall des einzelnen Heilversuchs soll hier ein Arzneimittel mit dem Ziel angewendet werden, über den Einzelfall hinaus Erkenntnisse zum therapeutischen Wert eines Arzneimittels zu gewinnen (Vesting/Müller 1996, S. 207).

Wird die Xenotransplantation an kranken Probanden vorgenommen (für die es auch keine andere Option gibt) und dient sie dabei nicht ausschließlich wis-

6 Dies hat zur Folge, daß dann, wenn der anwendende Arzt selbst Hersteller ist, eine Herstellungserlaubnis nicht erforderlich ist.

7 Der einzelne Heilversuch unterliegt nicht den §§ 40 ff. AMG, so daß patientenschützende Normen allenfalls mit §§ 13 und 67 AMG vorliegen - was aber auch für andere Arzneimittel (und beispielsweise die somatische Gentherapie) gilt (Müller/Vesting 1996, S. 208).

senschaftlichen Zielen, ist sie als Heilversuch (und nicht als Humanexperiment) einzuordnen.

Hierfür sind neben den allgemeinen Voraussetzungen des § 40 (wie Risikoabschätzung und Aufklärung) die besonderen Voraussetzungen des § 41 zu beachten. Im Mittelpunkt steht hierbei zunächst die **informierte Einwilligung des Kranken als Voraussetzung**.

Ein Heilversuch darf aber nicht nur an Menschen durchgeführt werden, die geschäftsfähig sowie aufgrund ausführlicher Informationen in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen, sondern auch bei Probanden, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen⁸ (wie minderjährige Kinder) (§ 41 Nr. 2-4). Auf eine Einwilligung kann gänzlich verzichtet werden, wenn eine Behandlung sofort nötig ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern, aber weder die Einwilligung des Patienten noch die des Vertreters eingeholt werden kann (§ 41 Nr. 5). Als Regel dürfte aber Aufklärung erfolgen und muß Einwilligung eingeholt werden. Die mündliche Einwilligung reicht aus, wenn sie gegenüber dem behandelnden Arzt in Gegenwart eines Zeugen abgegeben wird.

Des weiteren ist von entscheidender Bedeutung die **Zulässigkeit eines Heilversuchs** (§ 41 Nr. 1). Danach darf eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. **Das Arzneimittel muß dem Patienten demnach einen Nutzen bringen**. Dieser Nutzen und die entgegenstehende Gefahr sind beim Heilversuch insbesondere für die Person des Patienten abzuwägen, während beim wissenschaftlichen Experiment der Nutzen für die Allgemeinheit mit der Gefahr für das Individuum verglichen werden muß (Quante/Jungeblodt 1998, S. 39).

Dabei darf ein Arzt um so eher einen Heilversuch unternehmen, je aussichtsloser die Lage des mit herkömmlichen Mitteln behandelten Patienten ist. Je geringer aber der erhoffte therapeutische Nutzen ist, desto weniger darf dem Patienten an Belastung und Risiko zugemutet werden. Die angewandte Methode (und das damit verbundene Risiko) muß also zur Schwere der Krankheit in einem abgewogenen Verhältnis stehen, wobei die Standardtherapie in die Abwägung einbezogen werden sollte. Letztlich muß laut der Deklaration von Helsinki/Tokio bei der Risiko-Nutzen-Abwägung die Sorge um die Belange der

8 Hier scheint die grundsätzliche und die Xenotransplantation übergreifende Problematik der Behandlung nichteinwilligungsfähiger Patienten auf.

Versuchsperson immer Vorrang vor den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft haben.

Der Arzt hat also sorgfältig abzuwägen, ob der unerprobte Eingriff eine wirkliche Hilfe für den Patienten bedeutet und damit als Heilversuch gelten kann oder nicht. Wenn praktisch keine Aussicht auf Erfolg besteht und der Patient auch nach dem Eingriff bald sterben würde, ist der Eingriff nicht zulässig. Bei erwartbarem geringen Ertrag darf kein hohes Risiko eingegangen werden (Quante/Jungeblodt 1998, S. 39 f.). Diese Überlegungen führen im Fall der Xenotransplantation zu folgenden Einschätzungen:

- Zum einen besteht zur Zeit das noch nicht gelöste Problem der immunologischen Abstoßung. Die Überlebensdauer des Patienten ist als nicht sehr groß einzustufen. Gerade im Vergleich zur "Standardtherapie" der Verwendung eines menschlichen Transplantats ist die Abstoßungswahrscheinlichkeit stark erhöht. Schon der zur Zeit geringe zu erwartende Nutzen könnte eine Xenotransplantation als nicht zulässig erscheinen lassen.
- Zum anderen gibt es die noch nicht abschätzbare Gefahr der Übertragung von Viren mit schweren gesundheitlichen Folgen für Patient und Allgemeinheit. Zwar besteht auch bei der Implantation eines menschlichen Organs die Gefahr, Viren mitzuübertragen. Dabei handelt es sich aber um humane Viren und Krankheiten, die in der Regel beherrschbar sind. Das Risiko einer völlig neuen Infektion mit unvorhersehbaren Krankheitsverläufen und einer unter Umständen notwendig werdenden Quarantäne bei der Durchführung einer Xenotransplantation sind gewichtige Gegenargumente. Definiert man als Aufgabe der Xenotransplantation das "Bridging", das Überbrücken der lebensgefährlichen Situation bis zur Bereitstellung eines geeigneten menschlichen Transplantats, so ist hierbei das oben genannte Gegenargument der zur Zeit erwartbaren kurzen Überlebensdauer des Transplantats etwas entkräftet, jedoch bleibt das Risiko der viralen Infektion.

Zur Zeit wird man also die Verwendung eines Xenotransplantats im Rahmen eines klinischen Versuchs als nicht zulässig betrachten müssen. Erst neue Erkenntnisse hinsichtlich einer besseren Beherrschung der Abstoßungsreaktion und der Virenproblematik könnten ein anderes Ergebnis bei der Risiko-Nutzen-Abwägung erbringen (Quante/Jungeblodt 1999, S. 40 f.).

Unterstellt man, daß die Risiko-Nutzen-Abwägung zugunsten der Durchführung eines Heilversuchs ausfällt, sind weitere Erfordernisse zu berücksichtigen, die ergänzend angeführt werden:

- Gemäß § 40 Abs. 1 S. 1 Nr. 4 muß die klinische Prüfung von einem Arzt mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln geleitet werden.
- Abs. 1 S. 1 Nr. 5 verlangt eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung, deren Ergebnis nach Abs. 1 S. 1 Nr. 5 insbesondere im Hinblick auf mögliche Risiken dem Leiter der klinischen Prüfung mitzuteilen ist.
- Die Unterlagen über diese Prüfung müssen gemäß Nr. 6 bei der zuständigen Bundesbehörde vorgelegt werden, zusammen mit einem Prüfplan und den Voten der Ethik-Kommissionen.
- Abs. 1 S. 1 Nr. 8 schreibt eine Probandenversicherung vor.
- Nach Abs. 1 S. 2 darf die klinische Prüfung nur begonnen werden, wenn sie zuvor von einer nach Landesrecht gebildeten unabhängigen Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist. Die Ethik-Kommissionen haben somit das Recht zur abschließenden und eigenverantwortlichen Entscheidung über die positive Zulässigkeit der Studie und nehmen damit behördliche Aufgaben wahr. Sie prüfen die Einhaltung der zuvor genannten Voraussetzungen (insbesondere im Interesse des Patienten). Stimmt die Ethik-Kommission nicht zu, darf dennoch mit der klinischen Prüfung begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb einer Frist von 60 Tagen nach Eingang der oben genannten Unterlagen nicht widerspricht.
- Auch die Berufsordnung für die deutschen Ärzte schreibt in § 1 Abs. 4 vor, daß der Arzt sich vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen muß. Allerdings handelt es sich dabei nur um eine Beratungspflicht, nicht um einen Zustimmungsvorbehalt.

Somit erfolgt im Rahmen der klinischen Prüfung eines Arzneimittels eine Bewertung der biologischen Sicherheit im Hinblick auf die Gefahren einer Virusübertragung nur durch die nach Landesrecht zuständige Ethik-Kommission⁹. Ob diese - unterschiedliche Bewertungen durch die einzelnen Ethik-Kommissionen eröffnende - Verfahrensweise den spezifischen Gefahren der Xenotransplantation gerecht wird, ist ebenso eine offene Frage wie die, welches Votum

⁹ Vesting/Müller sind der Meinung, "daß eine Prüfung der biologischen Sicherheit, auch im Rahmen der klinischen Prüfung, grundsätzlich nicht vorgenommen wird" (Vesting/Müller 1996, S. 208).

Gültigkeit hat, wenn verschiedene Ethik-Kommissionen zu abweichenden Ergebnissen kommen (Pfeiffer 1998, S. 43). Vor allem ist das Hauptaugenmerk der Ethik-Kommission auf die Risiken für den Patienten gerichtet, weniger auf die möglichen Gefahren für Unbeteiligte. Hier besteht unter Umständen Regelungsbedarf hinsichtlich einer allgemeinverbindlichen und umfassenden Gefahrenabschätzung (Quante/Jungeblodt 1998, S. 42).

Gentechnikgesetz

Zweck des Gentechnikgesetzes ist es, Leben und Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen sowie die sonstige Umwelt vor Gefahren gentechnischer Verfahren und Produkte zu schützen; auch soll dem Entstehen solcher Gefahren vorgebeugt werden.

Anwendbar ist das GenTG unter anderem auf gentechnische Anlagen und Arbeiten und auf die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen (GVO) sowie das Inverkehrbringen von Produkten, die GVO enthalten oder aus ihnen bestehen (§ 2 GenTG).

- Gentechnische Arbeiten im Sinne des Gesetzes sind u.a. Maßnahmen und Verfahren zur Erzeugung von GVO (§ 3 Nr. 1a GenTG), beispielsweise die direkte Einführung von verändertem Erbgut in einen Organismus. Da ein Xenotransplantat in dieser Weise zubereitet wird, bevor es eingepflanzt wird, sind die entsprechenden Verfahren der Einschleusung menschlicher Gene in ein Tier im Sinne des Gesetzes gentechnische Arbeiten.
- Eine Implantation eines gentechnisch veränderten Tierorgans könnte als Freisetzung eines GVO verstanden werden. Ein verändertes tierliches Organ wäre insofern kein GVO, da es nicht vermehrungsfähig wäre. Hätte man sich aber zur Einschleusung menschlicher Gene viraler Vektoren bedient (die GVO darstellen), enthielte das Xenotransplantat GVO und **seine Herstellung unterläge den Vorschriften des GenTG**.
- Der Vorgang der Transplantation eines gentechnisch veränderten Xenotransplantats dagegen fällt nicht unter den Begriff des GVO, selbst wenn dieses GVO in Form viraler Vektoren enthielte. Der Grund liegt darin, daß die Anwendung gentechnisch veränderter Organismen beim Menschen nicht in den Anwendungsbereich des Gesetzes fällt (§ 2 Abs. 2 GenTG).

Es folgt daraus, daß Maßnahmen, die der gentechnischen Veränderung eines tierischen Transplantats dienen und im Zuge derer GVO entstehen, den Re-

geln des GenTG unterliegen und damit dessen Bestimmungen zu Sicherheit, Genehmigung und Haftung.

Tierschutzgesetz

Im Zusammenhang mit der Gewinnung von Xenotransplantaten stellt sich auch die Frage, inwiefern für die gentechnische Veränderung von Tieren, ihre artgerechte Haltung und ihre Nutzung als Organlieferant das Tierschutzgesetz einschlägig ist.

Veränderung der Erbsubstanz

Bei den gentechnisch veränderten tierlichen Organquellen wurde ein Eingriff in die Keimbahn vorgenommen, damit die gewünschten Effekte erblich und damit reproduzierbar sind. Durch die Einbringung neuer genetischer Merkmale wird ein Tier erzeugt, das so auf natürlichem Wege nicht entstanden wäre. Es ist zu fragen, ob diese zweckgerichtete Veränderung der tierlichen Erbsubstanz mit der Intention, diese Tiere als Organquelle zu nutzen, die Identität der Art gefährdet und deshalb dem Grundgedanken des Tierschutzes zuwiderläuft.

Zweck des Tierschutzgesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen (§ 1). Deshalb darf niemand einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen.

Eine genetische Veränderung an sich dürfte wohl nicht das Schutzziel des § 1 gefährden. **Die Grenze für eine intendierte genetische Veränderung von Tieren dürfte vielmehr dort zu ziehen sein, wo eine Veränderung seines Zustandes zum Schlechteren hervorgerufen wird.** Auch § 11 b, der eine Körperteile oder Organe verändernde Zucht verbietet, legt keine andere Bewertung nahe, weil das Verbot ebenfalls daran geknüpft ist, daß Schmerzen, Leiden oder merkliche Schäden auftreten. Ist dies nicht der Fall, so besteht für den gentechnischen Eingriff bei Tieren im TierschG keine rechtliche Schranke (Quante/Jungeblodt 1998, S. 50).

Artgerechte Haltung

Nach § 2 des Tierschutzgesetzes muß ein Tier seiner Art und seinen Bedürfnissen entsprechend angemessen ernährt, gepflegt und verhaltensgerecht unterge-

bracht werden; seine Möglichkeit zu artgemäßer Bewegung darf nicht so eingeschränkt werden, daß ihm Schmerzen, vermeidbare Leiden oder Schäden zugefügt werden. Eine artentsprechende Haltung hat den Erkenntnissen der modernen Verhaltensforschung bei Tieren zu genügen und muß die Entwicklungs- und Anpassungsstufe der jeweiligen Art berücksichtigen. Bei Schweinen wird allgemein bereits eine Domestikationsstufe angenommen, die insbesondere eine Haltung der Tiere in modernen Intensivhaltungssystemen (Massentierhaltung) zur Nahrungsmittelgewinnung zuläßt.

Ob man dies in vergleichbarer Weise für die Haltung von Tieren unter "spezifisch pathogenfreien" Bedingungen unterstellen kann oder ob ein Verstoß gegen das Tierschutzgesetz angenommen werden müßte, wäre einer Prüfung zu unterziehen.

Organgewinnung

Nach § 6 Abs. 1 S. 1 TierschG ist die vollständige oder teilweise Entnahme von Organen oder Geweben eines Wirbeltieres verboten. Einschränkend wird aber vom Gesetzgeber ausdrücklich die Entnahme zum Zwecke der Transplantation erlaubt (§ 6 Abs. 1 S. 2 Nr. 4) - wobei diese Norm gemäß § 6a nicht für Tierversuche gilt.

Für Tötung und Betäubung der Tiere gilt, daß die Tötung von Wirbeltieren nur unter Betäubung erfolgen darf oder, soweit zumutbar, unter Vermeidung von Schmerzen (§ 4 Abs. 1); ein Eingriff darf, wenn er mit Schmerzen verbunden ist, nur unter Betäubung vorgenommen werden (§ 5).

Für Fälle, in denen die Xenotransplantation im Tierversuch erprobt wird, sind die Regeln des Tierversuchs einschlägig (§§ 7 ff.). Die Zulässigkeit dürfte insoweit gegeben sein, als Tierversuche gemäß § 7 Abs. 2 durchgeführt werden dürfen, wenn sie unerlässlich sind

- zur Behandlung von Krankheiten, Leiden, Körperschäden und körperlichen Beschwerden sowie zum Erkennen oder Beeinflussen physiologischer Zustände der Funktionen bei Mensch oder Tier (Nr. 1),
- zum Erkennen von Umweltgefährdungen (Nr. 2),
- zur Prüfung von Stoffen oder Produkten auf ihre Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Tier (Nr. 3) und
- zur Grundlagenforschung (Nr. 4).

Die o.g. Zielsetzungen dürften bei der Erprobung der Xenotransplantation vorliegen, so daß diese auch unter diesen Aspekten als **zulässig** gelten kann.

Ärztliches Standesrecht

Ärztliches Standesrecht käme zur Anwendung, falls die Transplantation von einem Arzt vorgenommen wird. Augenblicklich gibt es weder spezielle Regelungen zur Xenotransplantation in den Berufsordnungen der Landesärztekammer noch solche der Bundesärztekammer noch eine spezielle Deklaration der Bundesärztekammer. Mittlerweile liegt aber **eine "Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation"** vor (BÄK 1999). **Beabsichtigt ist**, daß die BÄK hierauf basierend **eine Richtlinie** für die Xenotransplantation erarbeitet.

Da mithin allenfalls auf die allgemeinen Grundsätze zur Transplantation und zur Neulandbehandlung zurückgegriffen werden könnte, ist festzuhalten, daß standesrechtlich keine speziellen Regeln existieren.

Europarechtliche Aspekte

Die Europäische Kommission hat im September 1997 den Entwurf für eine Richtlinie zur klinischen Prüfung mit Humanarzneimitteln und zur Umsetzung der Guten Klinischen Praxis angenommen und dem Europäischen Parlament zugeleitet. Die Richtlinie soll einheitliche Rahmenbedingungen schaffen und die Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen in der EU angleichen. Beispielsweise soll vor Beginn einer klinischen Prüfung das Votum einer Ethik-Kommission pro Mitgliedsstaat eingeholt werden. Die einzelnen EU-Staaten müssen also eine "Leit-Ethik-Kommission" einrichten, können aber daneben bestimmen, inwieweit örtliche Ethik-Kommissionen einbezogen werden können¹⁰.

Bis dahin **dürfte europaweit die Verordnung Nr. 2309/93 EWG "zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln"** einschlägig sein.

Ziel der Verordnung ist die Verwirklichung des freien Warenverkehrs für technologisch hochwertige Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie, **in einem zentralen Zulassungsverfahren** für den gesamteuropäischen Markt. Das zentrale Zulassungsverfahren tritt neben die nationalen Zulassungsverfahren für Arzneimittel, die nur eine begrenzte nationale Bedeutung besitzen und

10 Wird diese Richtlinie umgesetzt, so würde das beschriebene Problem des möglichen Auseinanderfallens von ethischen Einschätzungen verschiedener Kommissionen innerhalb eines Landes, aber auch EU-weit vermieden werden können.

nur in einem oder einzelnen Mitgliedstaaten vertrieben werden sollen, und neben das dezentrale Zulassungsverfahren, das die Übernahme der Zulassung von einem Mitgliedsland in ein anderes betrifft. So ermöglicht auch § 21 Abs. 1 S. 1 AMG alternativ eine Genehmigung durch die Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder den Rat der Europäischen Union gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung Nr. 2309/93 EWG. Eine im zentralisierten Verfahren von der Kommission bzw. dem Rat getroffene Entscheidung, die auf dem Gutachten des Ausschusses zur Beurteilung von Humanarzneimitteln (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) basiert, gilt gemeinschaftsweit und ist für die Mitgliedsstaaten bindend. Der CPMP ist eine Einheit der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA), bei der der Zulassungsantrag zu stellen ist. Sie ist für Koordinierung und Verwaltung der neuen Zulassungsverfahren zuständig.

Die Verordnung zählt in einem Anhang Teil A Arzneimittel auf, für die die Durchführung des zentralisierten Zulassungsverfahrens gemäß Artikel 3 Abs. 1 der Verordnung obligatorisch ist, und in einem Anhang Teil B solche, für die das zentrale Verfahren gemäß Artikel 3 Abs. 2 der Verordnung fakultativ gilt. Anhang Teil A betrifft Arzneimittel, die mit Hilfe folgender Verfahren hergestellt werden: Technologie der rekombinierten DNS, kontrollierte Expression in Prokaryonten und Eukaryonten sowie Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern. Teil B des Anhangs betrifft u.a. Arzneimittel, die mit sonstigen biotechnologischen Verfahren hergestellt werden und nach Ansicht der EMA eine bedeutende Innovation darstellen.

Sofern bei der Herstellung von Xenotransplantaten eines der in Anhang Teil A genannten Verfahren angewendet wird, ist ein Inverkehrbringen innerhalb der Gemeinschaft nur nach der Zulassung im zentralisierten Verfahren erlaubt. Wird keines der in Teil A aufgeführten Verfahren angewendet, dürfte die Xenotransplantation wahrscheinlich unter die fakultative Zulassung im zentralen Verfahren fallen.

Auch hierbei obliegt dem CPMP bzw. der EMA die Zugangsprüfung, d.h. die Beantwortung der Frage, ob eine Innovation, ein bedeutender technischer Fortschritt oder ein bedeutendes therapeutisches Interesse vorliegen. Bei positiver Wertung kann der Antragsteller eine gemeinschaftsweit geltende Zulassung verlangen, ohne die nationale Zulassung in einem Mitgliedstaat beantragen zu müssen, welche Voraussetzung für das dezentrale Verfahren zur Ausdehnung der Zulassung auf den europäischen Markt ist.

Rechtlicher Rahmen zur Xenotransplantation in Deutschland

<i>Transplantationsgesetz</i>	Ist nicht anwendbar, da bezogen auf menschliche Transplantate und Spender.
<i>Arzneimittelgesetz</i>	Ist anwendbar, da ein Xenotransplantat ein Arzneimittel ist und die Zielsetzung der Xenotransplantation den Anforderungen des AMG (Heilen und Lindern von Krankheiten) entspricht. Das AMG enthält einschlägige Regelungen für Zulassung, Verbot und die Erlaubnis zur Herstellung.
<i>Gentechnikgesetz</i>	Ist anwendbar auf die gentechnische Vorbereitung von Spendertieren der Gewinnung eines Xenotransplantats; nicht einschlägig für die Transplantation auf den Menschen.
<i>Tierschutzgesetz</i>	Ist im weiteren Sinn anwendbar mit Bezug auf die (artgerechte) Haltung und die Gewinnung von Organen durch Töten von Tieren; setzt keine grundsätzlich rechtlichen Schranken.
<i>Bundesseuchen-Gesetz</i>	Ist nicht einschlägig, da im wesentlichen nur bezogen auf Institutionen, die vermehrungsfähige Erreger aufbewahren, mit ihnen arbeiten oder sie abgeben, sowie das Eintreten bereits bekannter schwerer Krankheiten. Im Zuge der Novellierung des BSeuchG (neu: Infektionsschutzgesetz) wäre deshalb zu prüfen, wie durch die Normierung entsprechender Pflichten den Risiken unbekannter Erreger im Zusammenhang mit der Xenotransplantation entgegengewirkt werden könnte.
<i>Standesrecht</i>	Es existieren keine einschlägigen Regelungen, eine Richtlinie der BÄK ist geplant.
<i>"Bioethik-Konvention"</i>	nicht einschlägig

Fazit

Für die Rechtssetzung ist es ein grundsätzliches Problem, die komplexen und oftmals rasch einsetzenden Folgen der wissenschaftlich-technischen Entwicklung durch frühzeitige Anpassung bestehender oder Schaffung neuer Regelungen zu bewältigen. Im besonderen Maße gilt dies für die Folgen der "Neulandmedizin" - und damit auch für die Xenotransplantation.

Während aber in zahlreichen Fällen die rechtliche Gestaltung der Folgen von Wissenschaft und Technik nur mit z.T. erheblicher Verspätung unternommen wurde, besteht in bezug auf die Xenotransplantation die realistische Möglichkeit, deren Ambivalenz als Chance und Risiko und das Spannungsverhältnis zwischen den Interessen der beteiligten Gruppen zeitnah rechtlich einzuhegen. Ob der Hinweis auf bereits bestehende Regelungen dazu ausreicht, müßte dann einer Prüfung unterzogen werden, da nicht nur Regelungslücken erkennbar sind, sondern auch eine grundrechtliche Prüfung noch aussteht.

Die Rechtswissenschaften haben sich dieses Themas allerdings noch nicht gründlich angenommen, und auch rechtspolitisch steht die Bearbeitung des Gegenstandes nicht auf der Tagesordnung.

V. Ethische Aspekte

Eine besondere Prägung erfährt die Diskussion um ethische Aspekte der Xenotransplantation durch die Abwägung von moralisch relevanten Rechten und Interessen menschlicher Individuen einerseits und tierlicher Individuen andererseits. Diese Dimension unterscheidet die Debatte wesentlich von anderen in der Medizinethik. Die ethische Problematisierung der Xenotransplantation erfolgt dabei im Lichte der aus tierethischer Sicht vertretenen Grundannahme, daß auch Tiere einen moralischen Status haben (Flury 1999). Ihre Bedürfnisse und Interessen müssen deshalb berücksichtigt werden, was nicht heißt in gleicher Weise. Daraus folgt aber, daß die ethische Zulässigkeit der Xenotransplantation nicht mit dem Hinweis auf einen höheren moralischen Rang des Menschen - verglichen mit dem des Tieres - gerechtfertigt werden kann. **Vielmehr muß begründet werden, warum im Interesse von Gesundheit und Leben von Menschen Tiere getötet werden sollen.** Dieser Spannungszustand zwischen divergierenden Ansprüchen resultiert letztlich aus der übergeordneten Frage nach dem grundsätzlichen Verhältnis des Menschen zum Tier und damit seiner Stellung "in the hierarchy of living creatures" (Cohen/d'Amaro 1995, S. 242).

Vergleichbar den Problemen der Rechtsbildung sieht sich auch die ethische Reflexion mit dem Umstand konfrontiert, daß ihr die (natur)wissenschaftliche Erkenntnis und die damit verbundenen Handlungsmöglichkeiten zeitlich vorgehen. Sie sieht sich oftmals bereits irreversiblen Entwicklungen und sich verfestigenden Strukturen gegenüber, auf die sie nur ex-post und ohne Einfluß genommen zu haben reagieren kann. Für die Ethik wird deshalb gefordert, sie möge den Gang der wissenschaftlichen Erkenntnis "nach Möglichkeit von Anfang an" begleiten. In diesem Sinne sei auch für die Xenotransplantation **eine "Vergleichzeitigung" von wissenschaftlichen Entwicklungsprozessen und ihrer ethischen Reflexion** erforderlich (Beckmann 1998, S. 12).

Die folgende Skizze der ethischen Aspekte der Xenotransplantation ist keine in die Tiefe gehende Auseinandersetzung mit der aktuellen ethischen Debatte sowie den hinter einzelnen Positionen stehenden philosophischen und ethischen Grundannahmen und Traditionssträngen. Vielmehr sollen lediglich die am häufigsten erörterten thematischen Dimensionen und zentralen Argumentationsmuster benannt sowie in kompakter Form und weitgehend deskriptiv wiedergegeben werden.

1. Menschliche Rechte und Interessen

Ethik des Humanexperiments

Angesichts der augenblicklich nicht vorhandenen und wohl auch noch mittelfristig eingeschränkten Möglichkeiten, dem Patienten mittels einer Xenotransplantation zu helfen, wird man sie z.Zt. kaum als Therapie bezeichnen können. Die kurzen Überlebenszeiten von bis heute unter zwei Monaten (Hammer 1999, S. 31) und die erreichte sehr eingeschränkte Lebensqualität legen es eher nahe, von **fremdnütziger Forschung** zu sprechen. Hierbei wird erwartet, daß der wissenschaftliche und medizinische Fortschritt Impulse erfährt, der Patient aber von den getroffenen Maßnahmen nur in geringem Maße Nutzen zieht.

Gleichwohl muß bedacht werden, daß sich die ethische Beurteilung anders darstellt, wenn die Xenotransplantation mit dem Ziel der Überbrückung einer Wartezeit auf ein menschliches Organ eingesetzt würde. Trotz verbleibender evidenter Risiken könnte hier der Nutzen für den Probanden positiver zu bewerten sein.

Solange der Status der Xenotransplantation in einem so erheblichen Maße der fremdnütziger Forschung ist, **kommt der autonomen informierten Zustimmung des Patienten höchste Bedeutung zu**. Hierauf zu verzichten ist ethisch kaum zu rechtfertigen (Quante 1998, S. 32). Bei der Aufklärung des Patienten wäre zwingend und deutlich darauf hinzuweisen, daß er sich auf ein medizinisches Experiment einläßt, von dem er mit allergrößter Wahrscheinlichkeit nicht profitiert, allenfalls Wissenschaft und Medizin und damit u.U. zukünftige Patienten (Cooper 1996, S. 95).

Im Falle nichteinwilligungsfähiger Patienten, z.B. von Kindern, herrscht in der Diskussion großes Einvernehmen, daß von einer Xenotransplantation Abstand genommen werden sollte, selbst wenn grundsätzlich und formal eine positive Stellvertreterentscheidung - die der Eltern - einholbar wäre (Kap. II)¹¹.

Wie bereits erwähnt, liegt der Fall anders bei der extrakorporalen Nutzung eines tierlichen Organs zum "Bridging". Hier könnte sowohl das Ableben des Patienten verhindert als auch ein Beitrag zum Erkenntnisfortschritt der Medizin angenommen werden (Quante 1998, S. 33).

11 Von einer Xenotransplantation dürfte das Kind kaum profitieren. Seine Interessen aber sollten Vorrang haben und dementsprechend wäre eine Zustimmung nicht akzeptabel, auch wenn ein möglicher Beitrag zum medizinischen Fortschritt zur Rechtfertigung unterstellt wird.

Mit in die Abwägung einbezogen werden sollte folgende Überlegung, die auch in der Debatte um die sogenannte Europäische Bioethik-Konvention thematisiert worden ist: Es muß ernsthaft gefragt werden, ob eine Praxis fremdnütziger Forschung, bei der das Risiko so hoch und der Ertrag so gering zu sein scheint, nicht mit dazu beitrüge, das Vertrauen in die Transplantationsmedizin zu erschüttern (Cooper 1996, S. 95).

Infektionsrisiko, moralische Ansprüche und informierte Zustimmung

Das Infektionsrisiko bei der Xenotransplantation, das das Risiko einer Pandemie einschließt, prägt die neuere humanethische Debatte möglicherweise am intensivsten (Hüsing et al. 1998, S. 148 ff.).

Über alle Gruppen hinweg herrscht Einigkeit über das reale, wenn auch nicht quantifizierbare Risiko, das in extremer Ausprägung auch deshalb nicht wirklich beherrschbar wäre, weil es - wie AIDS - globale Dimensionen annehmen könnte. Fragen der Sicherheit werden deshalb intensiv diskutiert. Wie sehr entsprechende Schutzmaßnahmen die Lebensqualität des Patienten (und die Dritter) beeinträchtigen zeigt sich, wenn man sich die Vorschläge vor Augen führt: Langzeit- oder gar lebenslange Überwachung, Quarantänemaßnahmen oder vergleichbare Vorkehrungen, u.U. auch Einbezug aller gegenwärtigen und zukünftigen Kontaktpersonen des Patienten (Quante 1998, S. 38). Ein solches Programm bedeutet einen fundamentalen **Einbruch in die Privatsphäre von Personen** (Bach et al. 1998b; Daar 1997, S. 977).

Trotz solcher und anderer bedrückender Perspektiven kann es aus Sicht des Patienten rational sein, einer Xenotransplantation zuzustimmen (Hughes 1998, S. 20). Auch wird man anerkennen müssen, daß er zunächst einen grundsätzlichen moralischen Anspruch auf die Nutzung medizinischer Verfahren hat, auch wenn diese mit großen Risiken verbunden sind. Sein Anspruch aber muß gegen den anderer Personen (und den der Gesellschaft als Ganzes) abgewogen werden. Deshalb sind weitere Fragen zu stellen.

Zunächst muß erwogen werden, inwiefern involvierte Dritte, wie Angehörige oder medizinisches Betreuungspersonal, die ebenfalls in ihren moralischen Ansprüchen berührt sind, in das Konzept der informierten Zustimmung einbezogen werden können oder gar dürfen, oder ob nicht ein neues Konzept entwickelt werden müßte, durch das Dritte integriert werden (Quante 1998, S. 39). Wie auch immer ein solches Konzept aussähe, es träten vermutlich problematische Folgen auf:

- **Unter Druck wird das vertrauensvolle dialogische Konzept der Beziehung von Arzt und Patient geraten.** Da das Modell der informierten Zustimmung "nicht den Charakter eines Vertrages hat, (...) muß man die Besonderheit der Zustimmung zu den aus der Xenotransplantation erwachsenden Konsequenzen darin sehen, daß hier eine rechtlich bindende Vereinbarung getroffen werden müßte, aus der weder der Patient noch die Angehörigen wieder aussteigen können. Eine solche Verrechtlichung läßt sich aber mit dem Ethos der Arzt-Patient-Beziehung nur schwer vereinbaren" (Quante 1998, S. 40; s.a. Daar 1997, S. 977).
- **Zu lösen ist auch das Problem, daß im Falle eines Dissenses zwischen den Beteiligten eine ethische Abwägung vorgenommen werden muß:** "Haben Ärzte und Krankenschwestern das Recht, aufgrund persönlicher Infektionsrisiken die Durchführung von Xenotransplantationen und die Versorgung der Patienten zu verweigern? Wie sind die ablehnenden Bescheide von Angehörigen zu werten? Kann ein zustimmender Patient auch in einem solchen Fall, daß seine Familie den Überwachungsmaßnahmen nicht zustimmt, ein tierliches Organ erhalten? Oder lassen sich umgekehrt die Ansprüche der Familienangehörigen derart stark machen, daß sie den Überlebenswunsch des Patienten moralisch aufwiegen?" (Quante 1998, S. 40)

Abschließend ist die Perspektive noch in gesamtgesellschaftlicher Hinsicht zu erweitern. Hier wird zum einen auf die Vielzahl potentieller Konflikte und moralischer Dissense hingewiesen, die sich die Gesellschaft mit der Xenotransplantation einhandeln würde und **die nicht nur deren Akzeptabilität, sondern auch das Vertrauen in das System der medizinischen Versorgung** und in das verantwortliche Handeln des medizinischen Personals **gefährden könnte** (Cooper 1996, S. 95).

Zum anderen wird die Frage gestellt, warum sich die Gesellschaft überhaupt dem Risiko einer möglichen Pandemie aussetzen sollte. Aus ethischer Sicht wird in Fällen eines (ungewissen) sehr großen Risikos vorgeschlagen, die Option zu wählen, bei der das schlechtest mögliche Ergebnis besser als das der anderen ist. Dies hieße augenblicklich für die Xenotransplantation, zur Vermeidung des Risikos für viele, den Tod von wenigen Patienten auf der Warteliste in Kauf zu nehmen, statt ihnen eine kurzfristige Lebensverlängerung, wenn auch unter schwersten Bedingungen, zu gewähren (Hüsing et al. 1998, S. 151). Auch bei einer zur Therapieform entwickelten Xenotransplantation wäre die erreichbare Lebensverlängerung bzw. Lebensqualität des Patienten gegenüber den möglichen Infektionsrisiken von Dritten abzuwägen. Auch hier läßt sich

argumentieren, daß man eine solche Option wählen sollte, bei der im geringsten Maße die Zurückweisung autonomer Präferenzen und moralisch relevanter Ansprüche notwendig werden. In diesem Sinne wären die Überlebensinteressen des Organempfängers geringer zu gewichten als die Interessen der von den Kontrollmaßnahmen und dem Infektionsrisiko betroffenen Dritten (bis hin zur Weltbevölkerung) und ein Verbot der Xenotransplantation aus ethischer Sicht zu rechtfertigen (Quante 1998, S. 41).

Angesichts der sehr facettenreichen und bis zu einem **"Weltuntergangsszenario"** (Fullbrook/Wilkinson 1996, S. 14) gehenden Probleme, die die Gesellschaft als Ganzes betreffen, stellt sich unumgänglich **die Frage nach den Verfahren und Institutionen, mittels derer verbindliche Entscheidungen** über die schrittweise Erweiterung der Praxis der Xenotransplantation **herbeizuführen wären**.

Einige Vorschläge in der Literatur konstatieren die Notwendigkeit, den weiteren Entwicklungsgang nicht den Mechanismen des Marktes, den Strategien der interessierten Firmen und auch nicht den Wünschen und Zielen einzelner wissenschaftlichen Fachgemeinschaften anheim zu stellen.

Vorgeschlagen wird deshalb vor allem, **eine öffentliche (ethische) Debatte** zu führen, in der möglichst viele betroffene gesellschaftliche Gruppen aktiv miteinbezogen sein sollen (Bach et al. 1998b; Beckmann 1998, S. 110 f.). Idealerweise wäre das Ziel eines solchen Diskurses **ein "collective informed consent"** (Beckmann 1998, S. 104), **der notwendigerweise weltweit zu erzielen sein sollte**. Angesichts des Umstandes, daß hier "kollektive Risiken" zur Debatte stehen, ist die Forderung nach öffentlichen Verfahren und Wegen, das Risiko zu definieren und zu bewerten (Bach et al. 1998b; Engels 1998, S. 27), nur konsequent und ist auch in letzter Zeit wieder aufgegriffen und verstärkt worden¹² (Hüsing et al. 1998; Hüsing/Schicktanz 1999).

Aufhebung der Mensch-Tier-Differenz

Zum einen geht es hier um die Frage, wie der Organempfänger selbst die Tatsache, daß ihm ein tierliches Organ implantiert wird, wahrnimmt und verarbeitet und wie sich dies auf die personale Identität des Empfängers auswirkt. Zum anderen geht es um die Wahrnehmung eines Menschen, der mit einem

12 Zu Recht ist aber darauf hingewiesen worden, daß man solche Verfahren - wie z.B. Konsensuskonferenzen - nicht mit unrealistischen Erwartungen strapazieren sollte.

tierlichen Organ weiterlebt, durch andere, vor allem in seiner unmittelbaren Umgebung.

Erfahrungen mit der Allotransplantation zeigen, gerade in bezug auf symbolisch besetzte Organe wie das Herz, psychologische Probleme auf seiten des Organempfängers (Fullbrook/Wilkinson 1996, S. 30 f.). Bedenkt man die in unserer Kultur tief verwurzelte Überzeugung von der ethischen und religiösen Sonderstellung des Menschen gegenüber dem Tier, sind solche Probleme wahrscheinlich. Daher wird für Xenotransplantatempfänger psychologische oder seelsorgerische Betreuung gefordert (Hüsing et al. 1998, S. 147).

Menschen, die mit einem tierlichen Organ weiterleben, werden vermutlich mit Reaktionen wie Distanz, Ablehnung, Neugierde etc. rechnen müssen - evtl. auch mit einem problematischen Medieninteresse. Deshalb bleiben die psychischen Folgen für den einzelnen Patienten und sein soziales Umfeld Einschränkungen seiner Lebensqualität und eine Bürde für die Gesellschaft, die in einer Gesamtabwägung zu berücksichtigen sind (Quante 1998, S. 43).

Milderung des Mangels an Organen? Erhöhung der Verteilungsgerechtigkeit?

Das entscheidende Argument zur Rechtfertigung der Xenotransplantation als Forschung und Therapieform mitsamt ihren Problemen und Risiken ist die (teils erhoffte, teils sicher erwartete) Folge ihres Einsatzes: die partielle Behebung der Knappheitssituation bei transplantablen Organen¹³ und die Verbesserung der Verteilungsgerechtigkeit¹⁴.

Diese These in der ethischen Debatte ist in vielerlei Hinsicht problematisiert worden (Hüsing et al. 1998, S. 143 ff.; Quante 1998, S. 45 ff.):

- Die zugrundeliegende Erwartung rascher Fortschritte bei der Fortentwicklung der Xenotransplantation zu einer relativ risikoarmen Therapieform

13 In Deutschland fehlen nach Angaben des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation pro Jahr etwa 2.000 Spendernieren, 500 Spenderherzen, 500 Spenderlebern und 200 Spenderlungen - Zahlen mit steigender Tendenz. In den USA wird ein Bedarf an 124.000 festen Organen konstatiert (Bronsther 1997, S. 398).

14 Es ist aufschlußreich, wie ein Autor einerseits vor voreiligen, enthusiastischen und emotionalen Äußerungen warnt, selbst aber konstatiert, daß die "Hoffnung" bestünde, daß in nicht allzu ferner Zukunft eine ausreichende Zahl von Organen zur Verfügung steht, und die Wartelisten verschwinden (Hammer 1999, S. 37 ff.).

könnte sich als zu optimistisch erweisen, und die (rechnerische) Milderung des Organmangels könnte in eine fernere Zukunft rücken.

- Unterstellt man weitere Fortschritte, werden tierliche Organe vermutlich überwiegend als Überbrückungsmaßnahme eingesetzt. Dies wird die Verteilungsproblematik nicht lösen. Im Gegenteil: Die Zahl der Kandidaten für eine Allotransplantation erhöht sich, die Schere zwischen Angebot und Nachfrage öffnet sich weiter.
- Würde eines Tages die Situation eintreten, Xenotransplantate nicht mehr nur als Überbrückung einsetzen zu können, werden sie vermutlich noch auf lange Zeit wenig zu einer verbesserten Allokation beitragen können, da sie kürzer funktionsfähig sind als menschliche Organe (Engels 1998, S. 29).
- Ferner entstehen neue Verteilungsprobleme. Es müssen nämlich Kriterien formuliert und angewendet werden, aufgrund derer entschieden wird, welcher Patient ein tierliches und welcher ein menschliches Organ erhält (Hüsing et al. 1998, S. 144).

Alternativen

Neben bioartifiziellen Organen als Alternative zur Xenotransplantation werden vor allem präventive Konzepte zur Vermeidung von Organversagen einerseits (Engels 1998) und die verbesserte Ausschöpfung der Potentiale der Allotransplantation andererseits diskutiert.

Unter dem Stichwort Prävention reichen die Überlegungen von der Förderung spezifischer Grundlagenforschung über die Entwicklung kausaler Therapien bis hin zu gesundheitspolitischen Strategien und Maßnahmen zur Unterstützung bewußterer, gesünderer Lebensführung (Quante 1998, S. 49).

Unter dem Stichwort Allotransplantation (als Alternative) wird zum einen das gesamte Spektrum der Maßnahmen diskutiert, die geeignet sein könnten, den Pool an menschlichen Spenderorganen zu erhöhen. Dabei wird argumentiert, daß erst alle Maßnahmen auszuschöpfen seien, die den Pool an menschlichen Spenderorganen erweitern könnte, bevor man in das Kalkül ziehe, Tiere zu opfern. Die Debatte um die Prüfung von ethisch vorzuziehenden Alternativen hat den Befund hervorgebracht, daß eine Nutzung der Xenotransplantation negative Auswirkungen auf die Allotransplantation haben könnte. Einige Gründe seien beispielhaft angeführt (Quante 1998, S. 50 f., nach Daar 1997, S. 978 f.).

- Es könnte sein, daß der Begriff der Spende weiter aufgeweicht wird. Organe würden so etwas wie eine Ware, "organ 'sharing' will become organ 'commerce'" (Daar 1997, S. 978).
- Statt um informierte Zustimmung wird es eher um vertragliche Absprachen zwischen Patient, Arzt und wahrscheinlich auch Dritten gehen.
- Die Medienberichterstattung könnte die Xenotransplantation in Mißkredit bringen.
- Die Wahrnehmung der Xenotransplantation als beherrschbare Alternative zur Allotransplantation dürfte die Spendenbereitschaft nicht erhöhen, sondern eher rückläufig werden lassen.

Ökonomie und Gesundheitssystem

Die Xenotransplantation wird wahrscheinlich auch langfristig ein aufwendiger und damit kostenintensiver therapeutischer Ansatz bleiben und wird die Ressourcen des Gesundheitsbudgets auch in der Forschungsphase weiter verknappen¹⁵. Würde die Xenotransplantation praktikabler und beherrschbar, stiege die Nachfrage (und stiegen die Kosten).

Damit stellt sich die doppelte Frage nach der Legitimität der Inanspruchnahme knapper öffentlicher Mittel durch die Xenotransplantation: Ist es zu rechtfertigen, daß innerhalb des medizinischen Sektors (bei einem gegebenen Gesamtumfang der finanziellen Mittel) Alternativen zur Xenotransplantation vernachlässigt oder auch andere Aufgaben und Anwendungsbereiche der Medizin begrenzt oder zurückgeführt werden? Oder: Ist es verantwortbar, zugunsten der Xenotransplantation den medizinischen Sektor bzw. die hierfür erforderlichen Finanzmittel auszuweiten? (Quante 1998, S. 52 f.)

Vereinzelt wird in der ethischen Diskussion angesprochen, daß Xenotransplantation - jenseits der öffentlichen medizinischen Versorgung - **ein profitables Geschäft** werden könnte. Organe werden nicht mehr gespendet, u.U. auch nicht mehr zugeteilt, sondern verkauft: "A whole new industry could emerge. The question of conflict of interests arises: who comes first? Consumer patients or the profits of shareholders?" (Fullbrook 1996, S. 15)

15 Erwägungen, daß die Xenotransplantation einen wirtschaftlichen Entlastungseffekt mit sich bringen könnte, sind allenfalls gelegentlich zu vermerken.

Humanethische Aspekte der Xenotransplantation

Milderung des Mangels an transplantablen Organen und Verbesserung der Verteilungsgerechtigkeit

Eine ethische Rechtfertigung der Xenotransplantation wird darin gesehen, daß sie mittel- bis langfristig den Mangel an Organen zur Transplantation und damit das Allokationsproblem zumindest mildern, wenn nicht gar beheben könnte. Diese Prämisse ist aber höchst fragil; wahrscheinlicher sind lange Zeiträume. Dann aber würden die Wartelisten noch länger. Schließlich könnte auch die Spendenbereitschaft sinken, da eine vermeintliche Alternative besteht. Die genannte Grundannahme ist ferner deshalb problematisch, weil zahlreiche neue Verteilungsprobleme entstünden: Wer wird ein menschliches, wer ein tierliches Organ erhalten?

Ethik des Humanexperiments (fremdnützige Forschung)

Augenblicklich und in nächster Zeit werden Patienten von der Xenotransplantation wenig Nutzen haben. In diesem Sinn handelt es sich um fremdnützige Forschung, die dem Fortschritt der Wissenschaften dient. Für die Zulässigkeit ist deshalb die aufgeklärte, autonome Zustimmung zu fordern, wobei der experimentelle Charakter der zu ergreifenden Maßnahmen deutlich gemacht werden muß.

Infektionsrisiko, moralische Ansprüche und informierte Zustimmung

Die vielfältigen Dimensionen des Pro und Kontra der Xenotransplantation lassen sich nur unzureichend mit einer Abwägung von individuellem Nutzen einerseits und kollektivem Risiko andererseits abdecken. Denn zum einen trägt auch der Patient erhebliche Risiken und erleidet dramatische Einbußen an Lebensqualität ebenso wie Angehörige und medizinisches Personal. Zum anderen muß sich die Gesellschaft - neben dem Risiko einer Bedrohung durch vermehrungsfähige Erreger - mit weiteren Folgeproblemen wie der Veränderung der Arzt-Patient-Beziehung, Verrechtlichung des "informed consent", Gefährdung der Akzeptabilität der Allotransplantation auseinandersetzen.

Alternativen

Eine weitere Erforschung der Xenotransplantation darf die Möglichkeit zur Prüfung und Entwicklung von alternativen (medizinischen) Optionen nicht verbauen. In der Diskussion sind vor allem die Erforschung und Therapie der zum Organversagen führenden Krankheiten, künstliche Organe, Züchtung von Organen aus somatischen Stammzellen und die Erhöhung des Spendenaufkommens.

Die problematischen Folgen der Ökonomisierung der Xenotransplantation, u.a. in Form der Gefährdung von Prinzipien der Verteilungsgerechtigkeit, führt in diesem Zusammenhang häufig zur Forderung nach politischer Kontrolle privater wirtschaftlicher Interessen - auch wenn in der Regel offen bleibt, wie dies geschehen könne.

2. Tierliche Rechte und Interessen

Die folgende Gruppe von Argumenten umfaßt drei unterschiedliche Arten von ethischen Erwägungen, denen aber gemeinsam ist, daß sie menschliche Handlungen, die auf Eingriffe in die Natur zielen, um der Natur willen problematisieren und teilweise als ethisch inakzeptabel kritisieren.

Artethische Erwägungen

Artethische Überlegungen beziehen sich auf die Geltendmachung moralisch relevanter Ansprüche einer Spezies (gegenüber anderen). Die Forderung nach Schutz bestimmter Arten oder Einwände gegen die gentechnische Veränderung von Arten beispielsweise gehören zur Gruppe artethischer Argumente.

Argumente dieser Art finden sich im Fall der Xenotransplantation vor allem in zwei Zusammenhängen: bei der Frage nach der Artgerechtigkeit der Haltung xenogener Tiere (einschließlich ihrer genetischen Veränderung) und bei der Frage, ob und warum die Nutzung von Schweinen als "Spendertiere" gegenüber der von höheren Primaten ethisch besser begründbar ist.

- Gegen die Haltung xenogener Schweine unter sterilen Bedingungen und in Isolation wird eingewandt, daß eine solche Haltung nicht artgerecht sei, mithin den Bedürfnissen und Möglichkeiten der Art nicht entspreche. Weitergehend sind Argumente, die die genetische Veränderung von Tieren als Schritt auf dem Wege zu einer **irreversiblen Veränderung der Spezies** bewerten und/oder die Identität der veränderten Individuen als einer Spezies zugehörig als gefährdet ansehen (Quante 1998, S. 23 f.). Argumente wie diese verweisen auf die übergreifende Diskussion um die Angemessenheit gentechnischer Eingriffe in natürliche Arten allgemein.
- In der ethischen Diskussion wird ganz überwiegend der Standpunkt eingenommen, daß wenn überhaupt xenogene Organe verwendet werden sollten, die Wahl auf Schweine fallen sollte. Die Gründe, die im einzelnen genannt

werden, reichen von größeren Problemen bei der Haltung nichtmenschlicher Primaten über die begrenzte Anzahl potentieller Spendertiere und das höhere Infektionsrisiko bis hin zu Argumenten, daß nichtmenschliche Primaten höher entwickelt und daher in einem höheren Maße empfindungsfähig seien, dem Menschen somit verwandtschaftlich nahe stünden sowie eine gefährdete Art darstellten.

Naturethische Argumente

Naturethische Argumente zielen darauf, der Natur einen Eigenwert zuzuerkennen, mehr noch: die Achtung der Natur durch den Menschen als ethisch geboten zu begründen. "Es wird dafür argumentiert, daß die Existenz von vorgegebenen natürlichen Fakten und Ordnungsstrukturen eine notwendige Bedingung dafür ist, eigene Wertentscheidungen und Zielsetzungen überhaupt als sinnvoll erfahren zu können. Dieses Argument hebt auf die konstitutive Funktion und den Wert der Unverfügbarkeit und Natürlichkeit der Natur für menschliche Wert- und Sinnvorstellungen ab." (Quante 1998, S. 27; s.a. Hughes 1998, S. 19)

Im Blick auf die Xenotransplantation **wird** aus naturethischer Sicht der Umstand **problematisiert, daß** durch die Transplantation eines tierlichen Organs **die Grenze zwischen Mensch und Tier überschritten und deren artspezifische Geschöpflichkeit verändert wird**. Hierdurch, so wird weiter argumentiert, würden Tiere tendenziell zu "Artefakten", zugleich würde die leibliche Existenz des Menschen drastisch verändert und insofern auch die "Natürlichkeit" der Natur untergraben (Quante 1998, S. 27 f.).

Die Gefährdung einer als schützenswert erachteten "Natürlichkeit" wird als Problem in ganz verschiedenen Färbungen und Bildern zum Ausdruck gebracht: z.B. als Hybris einer Medizin, die sich anmaßt, das Lebensende durch aufwendige Technik hinauszuschieben, oder als reduktionistisches Menschenbild und Naturverständnis, das Organtransplantation als Austausch funktionaler Teile und Tiere als "Ersatzteillager" versteht (Ach i.E.). Damit ist auch die Xenotransplantation zu einem Feld geworden, auf dem ganz grundsätzliche Argumente zum Umgang des Menschen mit der Natur und ihrer technischen Verfügbarmachung und zu den Folgen der technisch-wissenschaftlichen Zivilisation aufeinanderprallen.

Tierethik

Die bislang skizzierten Positionen und Argumentationstypen der Art- und Natur-ethik bilden eher die Peripherie eines Kerns von Argumenten, der dem Bereich der Tierethik zuzuordnen ist. **Tierethische Argumente zielen auf die Begründung eines moralischen Eigenwertes von Tieren.** Da Tiere, so eine prominente Begründung, Schmerzen und Lust empfinden (wie Menschen), sind ihre Ansprüche auf Schmerzvermeidung und Lustempfindung gleichrangig denen der Menschen. Eine andere Begründung hebt auf die Eigenschaft von Tieren ab, selbst Präferenzen zu entwickeln sowie Handlungen zu unternehmen, um diese Präferenzen zu verwirklichen. Diese Eigenschaften machten die Tiere (wie die Menschen) zu Subjekten, denen ein moralischer Eigenwert zukomme (Quante 1998, S. 16).

Unabhängig von den unterschiedlichen Grundannahmen in der Tierethik, hat die Auseinandersetzung mit ihren Argumenten mittlerweile dazu geführt, daß die lange Zeit gültige Überzeugung, daß dem Menschen aufgrund seiner Zugehörigkeit zur Gattung Mensch ein besonderer und herausgehobener moralischer Stellenwert zukäme, problematisch geworden ist. Dies hat als weitere Folge, daß menschliche Handlungen, durch die Tieren Leid und Schmerz zugefügt bzw. das Leben genommen wird, zumindest begründet werden müssen. Insofern ist in der ethischen Diskussion **eine "Beweislastumkehrung"** zu konstatieren (Hüsing et al. 1998, S. 160; Quante 1998, S. 17).

Auch das oft verwendete Argument, daß letztlich Gesundheit und Leben des Menschen höherrangige Ziele seien als das Leiden oder der Tod von Tieren, kann im Falle der Xenotransplantation für sich alleine genommen aus ethischer Sicht nicht mehr als hinreichend gelten. Der Grund hierfür liegt vor allem darin, daß die Xenotransplantation als therapeutischer Ansatz (zur Zeit noch) keinen Weg zur Wiederherstellung der Gesundheit bzw. der Lebensrettung darstellt und darüber hinaus mit erheblichen Risiken für andere Menschen verbunden ist. Zum anderen ist sie nicht alternativlos, könnten doch z.B. die Potentiale der Allotransplantation besser ausgeschöpft werden.

Tierethische Überlegungen zwingen also dazu, zum einen die Ansprüche und Interessen von Menschen an sich kritisch zu reflektieren. Zum anderen wäre offen die Frage zu beantworten, ob menschliches Leid höher wiegt als "die Leiden von Tieren zugunsten der Entwicklung und der Durchführung von Xenotransplantationen" (Quante 1998, S. 20).

Aspekte der Art-, Natur- und Tierethik

Artethische Erwägungen: Gefährdung der Art(en)

Artethische Argumente behaupten entweder moralisch relevante Ansprüche einer Spezies oder machen moralische Unterschiede aufgrund der Zugehörigkeit zu einer Spezies. Wie bei der Diskussion um die gentechnische Veränderung von Tieren wird auch im Falle der Xenotransplantation insbesondere die technische Veränderung von Tieren mit der Folge der Gefährdung der Art problematisiert und die Möglichkeit, xenogene Tiere artgerecht zu halten, tendenziell verneint. In der Diskussion um die Frage, welche tierische Spezies (Schweine oder nichtmenschliche Primaten) als Organquelle dienen soll, wird häufig die höhere Entwickeltheit letzterer als Argument dafür ins Feld geführt, Schweine zu verwenden. Es werden hier also die Ansprüche von Tieren aufgrund der ihrer Art zukommenden Eigenschaften in die Abwägung aufgenommen.

Naturethische Erwägungen: Untergrabung und Abschaffung der Natürlichkeit

In naturethischen Argumenten wird der Natur ein Eigenwert zuerkannt, der ihre Achtung durch den Menschen verlangt. Es wird argumentiert, daß erst die vorgegebene Natur die Bedingung dafür ist, daß der Mensch seine eigenen Ziele, Werte und Ansprüche als sinnvoll erfahren kann. Die "Natürlichkeit" der Natur und ihre Unverfügbarkeit für den Menschen stehen im Zentrum der Argumentation: Durch die Überwindung der Artgrenzen - so die naturethische Kritik an der Xenotransplantation - werde die Natur noch stärker als bisher inakzeptabel beeinträchtigt.

Tierethische Erwägungen: Tiere als moralische Entitäten

Die Hauptstoßrichtung tierethischer Argumente zielt gegen die Behauptung der moralischen Irrelevanz von Tieren. Sie fordert Argumente ein für die Notwendigkeit, Tieren Leid zuzufügen bzw. sie zu töten. Ferner haben tierethische Argumente zur Folge, daß menschliche Ansprüche (und einige anthropozentrische Grundannahmen) einer kritischen Prüfung unterzogen werden müssen. Letztlich ist die Frage unvermeidlich zu beantworten, ob menschliches Leid so hoch wiegt, daß Leiden und Tod von Tieren als ethisch gerechtfertigt gelten können.

Denkt man die Idee von Tieren als moralische Wesen zu Ende, ist schließlich auch die Frage zu beantworten, ob nicht menschliche Nichtpersonen wie Anencephale oder "Großhirntote" ebenso wie Tiere als Organquellen herangezogen werden müßten (Cooper 1996, S. 94; Hughes 1998, S. 123). Dies nicht nur aus grundsätzlichen Erwägungen, sondern auch, weil menschliche Organe risikoärmer und bereits jetzt nutzbar wären. Wird dies verneint, so wird deutlich, daß eine ethische Begründung dafür, empfindungsfähige Tiere als Organquelle zu nutzen, bestimmte menschliche Lebewesen mit vergleichbaren Fähigkeiten und Eigenschaften aber nicht, nur mit speziezistischen Argumenten durchhaltbar ist¹⁶.

Fazit

Insbesondere die Tierethik hat Einsichten formuliert und Argumente vorgebracht, die dazu geführt haben, **daß das menschliche Tun**, das Leiden und Sterben von Tieren bewirkt, **umfassend begründungspflichtig geworden ist**. Angesichts der unbestreitbaren Leiden xenogener Tiere und der Notwendigkeit von Tötungen, ist es notwendig geworden, sorgfältig begründete Argumente zugunsten der Xenotransplantation anzuführen. Sie werden umso überzeugender sein, wenn der Nachweis gelingt, daß die notwendigen Experimente im vorklinischen Stadium erforderlich und sinnvoll sind und eine realistische Chance auf Erfolg bieten. Eine Rechtfertigung der Xenotransplantation setzt aber auch die Legitimität menschlicher, moralisch relevanter Ansprüche, die durch die Xenotransplantation tangiert werden, voraus sowie eine befriedigende Antwort auf Fragen der Verteilungsgerechtigkeit.

Wie aus der Darstellung der ethischen Diskussion zu ersehen ist, **überwiegt** dort bislang allerdings - vor allem aufgrund der Risikoproblematik - **die Skepsis, ob die Xenotransplantation zur Zeit ethisch rechtfertigbar sein könnte**. Die Gesamtabwägung fällt nicht zuletzt deshalb eher negativ aus, weil die entscheidende Rechtfertigung, die Behebung des Mangels an transplantablen Organen, als äußerst fraglich angesehen wird.

16 Zu den "ethischen Folgekosten" der Xenotransplantation gehört Quante zufolge, "daß ein ethisches Verbot der Nutzung von menschlichen Nichtpersonen zu Zwecken der Organentnahme nur noch sehr schwer durchzuhalten sein wird" (Quante 1998, S. 20).

VI. Hinweise zum Diskussions- und Handlungsbedarf

Die im vorliegenden Bericht zusammengetragenen Ergebnisse lassen für Deutschland umfangreichen und substantiellen Orientierungs- und Handlungsbedarf im Bereich der Xenotransplantation erkennen. Die drei zentralen Akteursgruppen, Wissenschaft, Politik und Gesellschaft, sollten sich dieser Herausforderung stellen, nicht zuletzt deshalb, um auf allen Ebenen den Anschluß an die internationale Entwicklung nicht zu verlieren.

- Die **Wissenschaftsgemeinschaft** wäre aufgefordert, sich dringend einer umfassenden **Überprüfung und Bewertung des Forschungs- und Entwicklungsstandes** anzunehmen, die fach- und professionsgebundene Einzelperspektiven übergreifend integrieren.
- Die **Politik** ist aufgerufen, dem Beispiel anderer Staaten und der Empfehlung nahezu aller relevanten Stellungnahmen folgend, für die Xenotransplantation eine angemessene **Regulierungsstrategie** zu entwerfen und umzusetzen.
- Die **Gesellschaft** als Ganzes ist gefordert, eine **ethische Abwägung** des möglichen Nutzens und des möglichen Schadens der Xenotransplantation zu leisten und entsprechend gesellschaftlich verträgliche, zumindest akzeptable Lösungen für die anstehenden Probleme zu entwickeln.

Wissenschaft

Eine Zusammenschau des Standes von medizinischer FuE zur Xenotransplantation (Kap. III.4.6, Tab. 5) macht ihre **vorhandenen Defizite bzw. die Marginalität der erzielten Erfolge** deutlich. Angesichts des immensen Forschungsbedarfs zur Abstoßung, zur Physiologie und zur Infektionsgefahr drängt sich die Frage nach **alternativen Forschungsstrategien** (z.B. künstliche bzw. bioartifizielle Organe) mit möglicherweise geringeren Risiken auf. Darüber hinaus müßte ein zentrales Thema der Forschung die **möglichen Auswirkungen** der Implementierung der Xenotransplantation **auf das bestehende Transplantationssystem** sein. Dieser Aspekt erscheint bislang - vergleichbar dem der rechtswissenschaftlichen Aufarbeitung der Materie - unzureichend behandelt.

Eine **disziplinenübergreifende Überprüfung des Forschungsstandes** könnte u.a. einer Verständigung über realistische **Forschungsziele, -strategien und -etappen** und der Erarbeitung innerwissenschaftlicher **Qualitätsstandards bzw. standesrechtlicher Positionen/Richtlinien** (wie sie von der Bundesärztekammer angekündigt worden sind) dienen.

Politik

Auf der o.g. Verständigung über Forschungsziele sollte eine **Neubewertung der öffentlichen Forschungsförderung** basieren, auch im Hinblick auf eine mögliche Bevorzugung oder Benachteiligung alternativer Optionen.

Die **rechtlichen Rahmenbedingungen** bedürfen einer **gründlichen Überprüfung**. In der internationalen Diskussion herrscht nahezu einhellig die Meinung, daß die Xenotransplantation einer speziellen Regulierung unterworfen werden muß, wegen der grenzüberschreitenden Infektionsgefahr zumindest in einigen Aspekten im internationalen Rahmen. Eine **Prüfung des Regelungsbedarfs** für bzw. durch den deutschen Gesetzgeber kann sich auf die Modelle und die Erfahrung in anderen Ländern stützen (Großbritannien, Spanien, USA, Schweiz).

Vorrangig und bald zu klären ist, ob nicht in einem ersten Schritt, dem Beispiel Großbritanniens folgend, **eine vorläufige Regulierungsinstanz** geschaffen werden sollte. Dann wäre zu prüfen, wie ein solches Gremium zusammengesetzt und rechtlich sowie institutionell eingebunden werden soll. Für eine konkrete spezialgesetzliche Regelung, wie sie zukünftig wohl notwendig sein wird, erscheint der erreichte Entwicklungsstand der Xenotransplantation noch zu rudimentär.

Schließlich ist die Beantwortung der **Frage nach einem Moratorium** (das z.B. im Januar dieses Jahres vom Europarat gefordert worden ist) anhängig. Auch wenn sicherlich Zurückhaltung bei einer solch weitreichenden Maßnahme angezeigt ist, so erscheint sie im Fall der Xenotransplantation durchaus erwägenswert. Ein Moratorium wäre die Konsequenz aus der wissenschaftlich kaum umstrittenen Einschätzung, daß es solange zu früh für klinische Versuche ist, bis die Sicherheitsprobleme der Xenotransplantation gelöst sind.

Gesellschaft

Das wahrscheinlich noch vorhandene "Zeitpolster" bis zu einer ersten klinischen Anwendung der Xenotransplantation sollte zur **Initiierung eines umfassenden**

gesamtgesellschaftlichen Meinungsbildungsprozesses genutzt werden, wie er auch für andere Länder gefordert worden ist. Angesichts der doch erheblichen Folgenpotentiale, die mit einer Nutzung der Xenotransplantation für die ganze Gesellschaft verbunden sind, ist der **Deutsche Bundestag** in besonderem Maße aufgerufen und geeignet, eine solche Debatte möglicherweise anzustoßen, in jedem Fall aber mitzugestalten. Er könnte sich als Forum präsentieren, auf dem öffentlich die vielfältigen Themendimensionen diskutiert und die zahlreichen unterschiedlichen Interessen und Ziele erörtert werden sollten.

Einige Vorschläge aus der Diskussion regen an, für diese Thematik auch **partizipative Verfahren** der Politikberatung und Meinungsbildung (wie z.B. Konsensuskonferenzen oder Bürgerforen) zu nutzen. Die Grundidee solcher Verfahren, nämlich neue Technologien mit ihren Chancen und Risiken durch Laien erörtern und bewerten zu lassen, könnte möglicherweise vorbildhaft bei dieser Thematik umgesetzt werden, wenn man sie nicht mit der Erwartung überfrachtet, allgemein verbindlichen Konsens herstellen zu sollen.

Literatur

1. Vom TAB in Auftrag gegebene Gutachten

BAYERTZ, K., PASLACK, R., ACH, J.S. (1998): Xenotransplantation - Eine vergleichende Analyse verschiedener nationaler und internationaler TA-Studien und Gutachten. Argos-Institut für gesellschaftswissenschaftliche Studien, praktische Philosophie und Bildung e.V., Münster

HÜSING, B., SCHICKTANZ, S. (1999): TA-Monitoring zur Xenotransplantation - Bestandsaufnahme von aktuellen FuE-Aktivitäten und -Trends auf dem Gebiet der Xenotransplantation von Organen. Fraunhofer Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung (ISI) und Lehrstuhl für Ethik in den Biowissenschaften der Universität Tübingen, Karlsruhe, Tübingen

QUANTE, M. (1998): Ethische Aspekte der Xenotransplantation - Ein Literaturbericht. Ohne Ort

QUANTE, M., JUNGELODT, ST. (1998): Rechtliche Aspekte der Xenotransplantation - Ein Literaturbericht. Ohne Ort

2. Weitere Literatur

ABOUNA, G.M. (1997): Extracorporeal Xenogeneic Liver Perfusion for the Treatment of Hepatic Failure. In: Cooper, D.K.C., Kemp, E., Platt, J.L., White, D.J.G. (Hg.): Xenotransplantation. Berlin, Heidelberg, S. 785-792

ACH, J.S. (i.E.): Xenotransplantation, Bioethik und der Verlust der Natürlichkeit. Ohne Ort

ADVISORY GROUP (1996): Animal Tissue into Humans. The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation

AEBISCHER, P., SCHLUEP, M., DEGLON, N., JOSEPH, J.M., HIRT, L., HEYD, B., GODDARD, M., HAMMANG, J.P., ZURN, A.D., KATO, A.C., REGLI, F., BAETGE, E.E. (1996): Intrathecal Delivery of CNTF Using Encapsulated Genetically Modified Xenogeneic Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. In: Nature Medicine 2, S. 696-699

ALEXANDRE, G.P.J., GIANELLO, P., LATINNE, D. et al. (1989): Plasmapheresis and Splenectomy in Experimental Renal Xenotransplantation. In: Hardy, M.A. (Hg.): Xenograft 25. New York, S. 259 ff.

- ALIVERTIS, M. (1997): Xenotransplantation - State of the Art. Council of Europe
- ANONYM (1998): Dolly's Creators Sign Agreement to Develop Disease-free Sheep. <http://sci.mond.org/pubs.html>; 23.10.1998
- AUCHINCLOSS, H. Jr., SACHS, D.H. (1998): Xenogeneic Transplantation. In: Annu. Rev. Immunol. 16, S. 433-470
- BACH, F.H. (1998a): Xenotransplantation: Problems and Prospects. In: Annu. Rev. Med. 49, S. 301-310
- BACH, F.H. (1998b): Uncertainty in Xenotransplantation: Individual Benefit Versus Collective Risk. In: Nature Medicine 4, S. 141-144
- BÄK (Bundesärztekammer) (1999): Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation. In: Deutsches Ärzteblatt 96(28-29), S. A-1920-1926
- BECKMANN, J.P. (1998): Xenotransplantation und Ethik. Über die Notwendigkeit einer Vergleichzeitigung wissenschaftlicher Entwicklung und ethischer Analyse. In: Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik 3, S. 97-111
- BRACY, J.L., SACHS, D.H., IACOMINI, J. (1998): Inhibition of Xenoreactive Natural Antibody Production by Retroviral Gene Therapy. In: Science 281, S. 1845-1847
- BRONSTHER, O. (1997): The Dialectic Nature of Xenotransplantation. In: J. Am. Coll. Surg. 186, S. 397-401
- BUCHSER, E., GODDARD, M., HEYD, B., JOSEPH, J.M., FAVRE, J., DE TRIBO-LET, N., LYSAGHT, M., AEBISCHER, P. (1996): Immunoisolated Xenogenic Chromaffine Cell Therapy for Chronic Pain - Initial Clinical Experience. In: Anesthesiology 85, S. 1005-1012
- BUNDESREGIERUNG (1997): Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Manuel Kiper, Marina Steindor, Ulrike Höfken, Monika Knoche und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN - Drucksache 13/8926 - Übertragung von Tierorganen auf den Menschen (Xenotransplantation). Deutscher Bundestag, Drucksache 13/9275, Bonn
- BUTLER, D. (1998a): Briefing: Xenotransplantation - Last Chance to Stop and Think on Risks of Xenotransplants. In: Nature 391, S. 320-325
- BUTLER, D. (1998b): Breakthrough Stirs US Embryo Debate while Europe Contemplates Funding Ban. In: Nature 396, S. 104-105
- BUTLER, D. (1999): FDA Warns on Primate Xenotransplantation. In: Nature 398, S. 549
- CCNE (Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé) (1999): Avis sur l'Ethique et la Xénotransplantation. Paris

- CHAPMAN, L., HENEINE, W., SWITZER, W., SANSTORM, P., BROWN, J., SHANMUGAM, V., SCHWEIZER, M., NEUMANN-HÄFELIN, D., FOLKS, T. (1997): Infections of Occupationally Exposed Humans by Simian Foamy Retroviruses: Implications for Xenograft Recipients. 4th International Congress for Xenotransplantation, September 7-11, Nantes, Abstract O81
- CIRCE BIOMEDICAL (1998): FDA Clearance of Pivotal Phase II/III Clinical Trial for Hepatassist. <http://pathfinder.com/money/latest/press/PW/1998Jul23/501.html>
- COGHLAN, A. (1999): It's a Pig's World. In: New Scientist, 4. September
- COHEN, B., D'AMARO, J. (1995): Some Contemporary Ethical Considerations Related to Organ Transplantation. In: Transplantation International 8, S. 92-96
- COLLIGNON, P. (1998): Safety of Xenografts - Correspondence. In: The Lancet 352(9137)
- COOPER, D.K.C. (1996): Xenotransplantation: Benefits, Risks and Regulation. In: Annals of Royal College of Surgeons of England 78, S. 92-96
- COOPER, D.K.C., HUMAN, P.A., LEXER, G. et al. (1988): Effects of Cyclosporine and Antibody Adsorption on Pig Cardiac Xenograft Survival in the Baboon. In: J. Heart Transplant. 7, S. 238
- COZZI, E., WHITE, D.J.G. (1995): The Generation of Transgenic Pigs as Potential Donors from Humans. In: Nature Medicine 1, S. 964-966
- COZZI, E., YANNOUTSOS, N., LANGFORD, G.A., PINO-CHAVEZ, G., WALL-WORK, J., WHITE, D.J.G. (1997): Effect of Transgenic Expression of Human Decay-Accelerating Factor on the Inhibition of Hyperacute Rejection of Pig Organs. In: Cooper, D.K.C., Kemp, E., Platt, J.L., White, D.J.G. (Hg.): Xenotransplantation. Berlin, Heidelberg, S. 665-682
- CUHLS, K., BLIND, K., GRUPP, H., BRADKE, H., DREHER, C., HARMSSEN, D.-M., HIESSL, H., HÜSING, B., JAECKEL, G., SCHMOCH, U., ZOCHÉ, P. (1998): DELPHI '98 Umfrage - Studie zur globalen Entwicklung von Wissenschaft und Technik. Zusammenfassung der Ergebnisse, Methoden- und Datenband, ISI, Karlsruhe
- DAAR, A.S. (1997): Ethics of Xenotransplantation: Animal Issues, Consent, and Likely Transformation of Transplant Ethics. In: World J. of Surgery 21(9), S. 975-982
- DEACON, T., SCHUMACHER, J., DINSMORE, J., THOMAS, C., PALMER, P., KOTT, S., EDGE, A., PENNEY, D., KASSISSIEH, S., DEMPSEY, P., ISACSON, O. (1997): Histological Evidence of Fetal Pig Neural Cell Survival after Transplantation into a Patient with Parkinson's Disease. In: Nature Medicine 3(3), S. 350-353
- DEGLON, N., HEYD, B., TAN, S.A., JOSEPH, J.M., ZURN, A.D., AEBISCHER, P. (1996): Central Nervous System Delivery of Recombinant Ciliary Neurotrophic Factor by Polymer Encapsulated Differentiated C2C12 Myoblasts. In: Hum. Gene Ther. 7, S. 2135-2146

- DENNER, J. (1998): Immunsuppression durch exogene und endogene Retroviren: Implikationen für die Xenotransplantation. Abstract des Vortrages auf dem Minisymposium Xenotransplantation, 20. Februar 1998, Paul-Ehrlich-Institut Langen
- EHLERS, B., ULRICH, S., GOLTZ, M. (1999): Detection of Two Novel Porcine Herpesviruses with High Similarity to Gammaherpesviruses. In: J. Gen. Virol. 80(4), S. 971-978
- ENGELS, E.M. (1998): Ethical Problems of Cross-Species Transplantation. In: Bio-medical Ethics 3, S. 27-30
- FDA (Food and Drug Administration) (1996): Protecting Public Health: The Draft Guideline for Xenotransplantation. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration
- FDA (Food and Drug Administration) (1999): Guidance for Industry - Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman Primate Xenografts in Humans. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
- FISHMAN, J.A. (1997): Xenosis and Xenotransplantation: Addressing the Infectious Risks Posed by an Emerging Technology. In: Kidney International 51 (Suppl. 58), S. S41-45
- FLURY, A. (1999): Der moralische Status der Tiere - Henry Salt, Peter Singer und Tom Regan. Freiburg, München
- FULLBROOK, S.D., WILKINSON, M.B. (1996): Animal to Human Transplants: The Ethics of Xenotransplantation. In: British Journal of Theatre Nursing 6(2) u. (3), S. 28-32 u. S. 13-18
- GALILI, U., SHOHET, S.B., KORBIN, E., STULTS, C.L.M., MACHER, B.A. (1988): Man, Apes and Old World Monkeys Differ from Other Mammals in the Expression of α -Galactosyl Epitopes on Nucleated Cells. In: J. Biol. Chem. 263, S. 17755
- GANNEDAHL, G., TUFVESON, G., SUNDBERG, B., GROTH, C.G. (1996): The Effect of Plasmapheresis and Deoxyspergualin or Cyclophosphamide Treatment on Anti-Porcine Gal- α (1,3)-Gal Antibody Levels in Humans. In: Xenotransplantation 3, S. 166-170
- GESUNDHEITSRAT (1998): Xenotransplantation. Gesundheitsrat der Niederlande (Gezondheidsraad: Commissie Xenotransplantatie)
- GROTH, C.G., KORSGREN, O., TIBELL, A.J. et al. (1994): Transplantation of Porcine Fetal Pancreas to Diabetic Patients. In: The Lancet 344, S. 1402-1404
- GRUPP, H., BREINER, S., CUHLS, K., JAECKEL, G., GEORGIEFF, P., KOSCHATZKY, K., REIß, T., SCHMOCH, U. (1993): Deutscher Delphi-Bericht zur Entwicklung von Wissenschaft und Technik. BMFT, Bonn
- HAMMER, C. (1997): Evolution: Its Complexity and Impact on Xenotransplantation. In: Cooper, D.K.C., Kemp, E., Platt, J.L., White, D.J.G. (Hg.): Xenotransplantation. Berlin, Heidelberg, S. 716-735

- HAMMER, C. (1999): Xenotransplantation zwischen medizinischen Möglichkeiten und ethischen Ansprüchen. In: *Aus Politik und Zeitgeschichte B* 6/99, S. 30-38
- HANCOCK, W.W. (1997): Delayed Xenograft Rejection. In: *World J. Surg.* 21, S. 917-923
- HARIHARAN, S., SMITH, R.D., VIERO, R., FIRST, M.R. (1996): Diabetic Nephropathy after Renal Transplantation - Clinical and Pathologic Features. In: *Transplantation* 62, S. 632-635
- HEALD, K.A., CARLESS, N., JAY, T.R., BOUCHER, N., DOWNING, R. (1999): Expression of Gal- α 1-3Epitope on Pig Islets. In: *Journal of Molecular Medicine*, 77(1), S. 169-171
- HENEINE, W., TIBELL, A., SWITZER, W.M., SANDSTROM, P., ROSALES, G.V., MATHEWS, A., KORSGREN, O., CHAPMAN, L.E., FOLKS, T.M., GROTH, C.G. (1998): No Evidence of Infection with Porcine Endogenous Retrovirus in Recipients of Porcine Islet-Cell Xenografts. In: *The Lancet* 352, S. 695-699
- HOLZMAN, D. (1998): Alexion Reports Advance in Rat Spinal Cord Repair. In: *Genetic engineering news* 18(21), S. 1, 10 u. 47
- HOME OFFICE (1999): Code of Practice for the Housing and Care of Pigs Intended for Use as Xenotransplant Source Animals. Home Office, Animals, Byelaws & Coroners Unit, London
- HÜSING, B., ENGELS, E.-M., FRICK, T.W., MENRAD, K., REIß, T. (1998): Technologiefolgen-Abschätzung Xenotransplantation. Schweizerischer Wissenschaftsrat, Programm TA, Bern
- HUGHES, I. (1998): Xenografting: Ethical Issues. In: *Journal of Medical Ethics* 24, S. 18-24
- ISACSON, O., BREAKEYFIELD, X.O. (1997): Benefits and Risks of Hosting Animal Cells in the Human Brain. In: *Nature Medicine* 3(9), S. 964-969
- JAYARAMAN, K.S. (1997): Pig Heart Transplant Surgeon Held in Jail. In: *Nature* 385, S. 378
- KIRCHENAMT DER EVANGELISCHEN KIRCHE IN DEUTSCHLAND / SEKRETARIAT DER DEUTSCHEN BISCHOFSKONFERENZ (1998): Xenotransplantation - Eine Hilfe zur ethischen Urteilsbildung. Gemeinsame Texte 13, Hannover, Bonn
- KOBAYASHI, T., TANIGUCHI, S., NEETHLING, F.A., ROSE, A.G., HANCOCK, W.W., YE, Y., NIEKRASZ, M., KOSANKE, S., WRIGHT, L.J., WHITE, D.J.G., COOPER, D.K.C. (1997): Delayed Xenograft Rejection of Pig-to-Baboon Cardiac Transplants after Cobra Venom Factor Therapy. In: *Transplantation* 64(9), S. 1255-1261
- KOIKE, C., KANNAGI, R., TAKUMA, Y., AKUTSU, F., HAYASHI, S., HIRAIWA, N., KADOMATSU, K., MURAMATSU, T., YAMAKAWA, H., NAGAI, T., KOBAYASHI, S., OKADA, H., NAKASHIMA, I., UCHIDA, K., YOKOYAMA, I., TAKAGI, H. (1996): Introduction of a α (1,2)-Fucosyltransferase and its Effect on α -Gal Epitopes in Transgenic Pig. In: *Xenotransplantation* 3, S. 81-86

- KRONEMAN, A., CORNELISSEN, L.A., HORZINEK, M.C., DE GROOT, R.J., EGBERINK, H.F. (1998): Identification and Characterization of a Porcine Torovirus. In: J. Virol. 72, S. 3507-3511
- LIEBER, M.M., SHERR, C.J., BENVISTE, R.E., TODARO, G.J. (1975): Biologic and Immunologic Properties of Porcine Type C Viruses. In: Virology 66, S. 616-619
- LOVERIDGE, D., GEORGHIOU, L., NEDEVA, M. (1995): United Kingdom Technology Foresight Programme - Delphi Survey. PREST, Manchester
- MASOOD, E. (1998): Xenotransplant Expert Face Good and Bad News. In: Nature 394, S. 513
- MENG, X.J., PURCELL, R.H., HALBUR, P.G., LEHMAN, J.R., WEBB, D.M., TSAREVA, T.S., HAYNES, J.S., THACKER, B.J., EMERSON, S.U. (1997): A Novel Virus in Swine is Closely Related to the Human Hepatitis E Virus. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, S. 9860-9865
- MENG, X.-J., HALBUR, P.G., SHAPIRO, M.S., GOVINDARAJAN, S., BRUNA, J.D., MUSHAHWAR, I.K., PURCELL, R.H., EMERSON, S.U. (1998): Genetic and Experimental Evidence for Cross-Species Infection by Swine Hepatitis E Virus. In: Journal of Virology 72(12), S. 9714-9721
- MICHAELS, M.G., SIMMONS, R.L. (1994): Xenotransplant-associated Zoonoses. In: Transplantation 57, S. 1-7
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (1998): Recommendations for the Regulation of Xenotransplantation Activities in Spain. Xenotransplantation Commission of the National Transplant Commission
- MMWR (1999): Outbreak of Hendra-like Virus - Malaysia and Singapore, 1998-1999. In: CDC MMWR Weekly 48(13), S. 265-269
- MÖLLING, K. (1998): Trojanische Schweine. In: Bild der Wissenschaft 7, S. 44-47
- MURPHY, F.A. (1996): The Public Health Risk of Animal Organ and Tissue Transplantation into Humans. In: Science 273, S. 746-747
- NISTEP (National Institute of Science and Technology Policy) (1997): The 6th Technology Forecast Survey. Tokyo
- NUFFIELD COUNCIL (1996): Animal-to-Human Transplants - the Ethics of Xenotransplantation. Nuffield Council on Bioethics
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (1999): Xenotransplantation - International Policy Issues. Paris
- ONIONS, D., HART, D., MAHONEY, C., GALBRAITH, D., SMITH, K. (1998): Endogenous Retroviruses and the Safety of Porcine Xenotransplantation. In: Trends in Microbiology 6(11), S. 430-431

- PARADIS, K., LANGFORD, G., LONG, Z., HENEINE, W., SANDSTROM, P., SWITZER, W.M., CHAPMAN, L.E., LOCKEY, C., ONIONS, D., THE XEN 111 STUDY GROUP, OTTO, E. (1999): Search for Cross-Species Transmission of Porcine Endogenous Retrovirus in Patients Treated with Living Pig Tissue. In: *Science* 285, S. 1236-1241
- PATIENCE, C., TAKEUCHI, Y., WEISS, R.A. (1997): Infection of Human Cells by an Endogenous Retrovirus of Pigs. In: *Nature Medicine* 3(3), S. 282-286
- PATIENCE, C., PATTON, G.S., TAKEUCHI, Y., WEISS, R.A., MCCLURE, M., RYDBERG, L., BREIMER, L. (1998a): No Evidence of Pig DNA or Retroviral Infection in Patients with Short-Term Extracorporeal Connection to Pig Kidneys. In: *The Lancet* 352, S. 699-701
- PATIENCE, C., TAKEUCHI, Y., WEISS, R.A. (1998b): Zoonosis in Xenotransplantation. In: *Current Opinion in Immunology* 10, S. 539-542
- PERSIDIS, A. (1998): Complement Inhibitors. In: *Nature Biotechnology* 16, S. 882-883
- PFEIFFER, G. (1998): Zur gesetzwidrigen Regelung über die Einschaltung von Ethik-Kommissionen bei der Arzneimittelforschung. In: *Zeitschrift für Rechtspolitik* 31, S. 43-46
- PLATT, J.L. (1998a): Current Status of Xenotransplantation: Research and Technology. In: *Transplantation Proceedings* 30, S. 1630-1633
- PLATT, J.L. (1998b): New Directions for Organ Transplantation. In: *Nature* 392 (Supplement 30. April 1998), S. 11-17
- PRUITT, S.K., BOLLINGER, R.R., COLLINS, B.H., MARSH, H.C. Jr., LEVIN, J.L., RUDOLPH, A.R., BALDWIN, W.M. 3rd, SANFILIPPO, F. (1997): Effect of Continuous Complement Inhibition Using Soluble Complement Receptor Type 1 on Survival of Pig-to-Primate Cardiac Xenografts. In: *Transplantation* 63(6), S. 900-902
- RONCHI, E. (1996): Advances in Transplantation Biotechnology and Animal to Human Organ Transplants (Xenotransplantation). OECD, Paris
- RYDBERG, L., HALLBERG, E., BJORCK, S., MAGNUSSON, S., STROKAN, V., SAMUELSSON, B.E., BREIMER, M.E. (1995): Studies on the Removal of Anti-Pig Xenoantibodies in the Human by Plasmapheresis/Immunoabsorption. In: *Xenotransplantation* 2, S. 253-263
- SACHS, D.H. (1998): Transplantation Tolerance. In: *Transplant. Proc.* 30, S. 1627-1629
- SANDSTROM, P.A., CHAPMAN, L.E. (1998): Response from Sandstrom and Chapman. In: *Trends in Microbiology* 6(11), S. 432
- SHARMA, A., OKABE, J., BIRCH, P., PLATT, J.L., LOGAN, J.S. (1996): Reduction of the level of Gal(α 1,3)Gal in Transgenic Mice and Pigs by the Expression of an α (1,2) Fucosyl-Transferase. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, S. 7190-7195

- SHARMA, D.C. (1999): Indian Xenotransplant Surgeon Seeks Damages from Government. In: *The Lancet* 353(9146)
- SHINKEL, T.A., CHEN, C.-G., SALVARIS, E., HENION, T.R., BARLOW, H., GALILI, U., PEARSE, M.J., D'APICE, A.J.F. (1997): Changes in Cell Surface Glycosylation in α 1,3-Galactosyltransferase Knockout and α 1,2-Fucosyltransferase Transgenic Mice. In: *Transplantation* 64(2), S. 197-204
- SMIT, H., SASSE, R., ZICKGRAF, T., SCHOEPPE, W., MOLZAHN, M. (1998): Organspende und Transplantation in Deutschland 1997. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Neu-Isenburg
- SMITH, D.M. (1993): Endogenous Retroviruses in Xenografts. In: *N. England J. Med.* 328, S. 142-143
- SOARES, M.P., LIN, Y., ANRATHER, J., CSIZADIA, E., TAKIGAMI, K., SATO, K., GREY, S.T., COLVIN, R.B., CHOI, A.M., POSS, K.D., BACH, F.H. (1998): Expression of Heme Oxygenase-1 Can Determine Cardiac Xenograft Survival. In: *Nature Medicine* 4(9), S. 1073-1077
- STOYE, J. (1998): No Clear Answers on Safety of Pigs as Tissue Donor Source. In: *The Lancet* 352, S. 666-667
- STOYE, J.P., COFFIN, J.M. (1995): The Dangers of Xenotransplantation. In: *Nature Medicine* 1, S. 1100
- TAKEUCHI, Y. (1998): Retrovirus Time Travel. In: *Trends in Microbiology* 6(11), S. 430
- TAKEUCHI, Y., PATIENCE, C., MAGRE, S., WEISS, R.A., BANERJEE, P.T., LE TISSIER, P., STOYE, J.P. (1998): Host Range and Interference Studies of Three Classes of Pig Endogenous Retrovirus. In: *Journal of Virology* 72(12), S. 9986-9991
- TANGE, M.J., SALVARIS, E., ROMANELLA, M. et al. (1997): Additive Effects of CD59 Expression in Gal Knockout Mice in Vitro but not in an Ex Vivo Model. In: *Xenotransplantation* 4, S. 25
- TEARLE, R.G., TANGE, M.J., ZANNETTINO, Z.L., KATERELOS, M., SHINKEL, T.A., VAN DENDEREN, B.J.W., LONIE, A.J., LYONS, I., NOTTLE, M.B., COX, T., BECKER, C., PEURA, A.M., WIGLEY, P.L., CRAWFORD, R.J., ROBINS, A.J., PEARSE, M.J., D'APICE, A.J.F. (1996): The α -1,3-Galactosyltransferase Knockout Mouse: Implications for Xenotransplantation. In: *Transplantation* 61, S. 13-19
- THALL, A.D., MURPHY, H.S., LOWE, J.B. (1996): α -1,3-Galactosyltransferase-Deficient Mice Produce Naturally Occurring Cytotoxic Anti-Gal Antibodies. In: *Transplant. Proc.* 28, S. 556-557
- TIBELL, A., GROTH, C.G. (1998): No Viral Disease after Xenotransplantation. In: *Nature* 392, S. 646
- TODARO, G.J., BENVISTE, R.E., LIEBER, M.M., SHERR, C.J. (1974): Characterization of a Type C Virus Released from the Porcine Cell Line PK(15). In: *Virology* 58, S. 65-74

- TRANSPLANT NEWS (1998): Researchers who Created Dolly - 50 Cloned Mice Joining to Develop Xenotransplant Business. Transplant News, August 12, S. 6
- UKXIRA (1998a): First Annual Report May 1997-August 1998. Department of Health, United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, London
- UKXIRA (1998b): Guidance on Making Proposals to Conduct Xenotransplantation on Human Subjects. Department of Health, United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, London
- UKXIRA (1999a): Draft Report of the Infection Surveillance Steering Group of the UKXIRA. Department of Health, United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, London
- UKXIRA (1999b): Draft Guidance Notes on Biosecurity Considerations in Relation to Xenotransplantation. Department of Health, United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, London
- VAN DER KUYL, A.C., GOUDSMIT, J. (1998): Xenotransplantation: about Baboon Hearts and Pig Livers. In: Trends in Microbiology 6(11), S. 431-432
- VESTING, J.-W., MÜLLER, ST. (1996): Xenotransplantation - Naturwissenschaftliche Grundlagen, Regelungen und Regelungsbedarf. In: Medizinrecht, Heft 5, S. 203-209
- WADMAN, M. (1998): FDA Turns Down Moratorium Demand on Xenotransplants. In: Nature 391, S. 423
- WAGNER, E., PLATT, J.L., FRANK, M.M. (1998): High-Dose Intravenous Immunoglobulin does not Affect Complement-Bacteria Interactions. In: J. Immunol. 160, S. 1936-1943
- WATTS, J. (1999): Hendra-like Virus Responsible for Epidemic in Malaysia. In: The Lancet 353, S. 1335
- WEISS, R.A. (1998): Transgenic Pigs and Virus Adaptation. In: Nature 391, S. 327-328
- WEISS, R.A. (1999): Xenografts and Retroviruses. In: Science 285, S. 1221-1222
- WHO (World Health Organisation) (1998): Report of WHO Consultation on Xenotransplantation (einschl. "Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management"). Genf
- XU, Y., LORF, T., SABLINSKI, T., GIANELLO, P., BAILIN, M., MONROY, R., KOZLOWSKI, T., AWWAD, M., COOPER, D.K.C., SACHS, D.H. (1998): Removal of Anti-Porcine Natural Antibodies from Human and Nonhuman Primate Plasma in vitro and in vivo by a Gal α 1-3Gal β 1-4 β Glc-X Immunoaffinity Column. In: Transplantation 65(2), S. 172-179
- YAMAMOTO, S., FOLKS, T.M., HENEINE, W. (1996): Highly Sensitive Qualitative and Quantitative Detection of Reverse Transcriptase Activity: Optimization, Validation, and Comparative Analysis with Other Detection Systems. In: Journal of Virological Methods 61, S. 135-143

Anhang

1. Ansätze zur Überwindung der hyperakuten Abstoßung (Hüsing/Schick Tanz 1999, S. 14 ff.)

Kontrolle der hyperakuten Abstoßung durch Beeinflussung der Bindung natürlicher xenoreaktiver Antikörper an das Epitop Gal α 1-3Gal

Eine Möglichkeit, die Bindung natürlicher xenoreaktiver Antikörper an das Gal α 1-3Gal-Epitop zu verhindern, besteht in der Entfernung der xenoreaktiven Antikörper aus dem Blut des Empfängers. Hierfür werden mehrere experimentelle Möglichkeiten angewendet:

- Alle Plasmaproteine und damit auch die xenoreaktiven Antikörper können durch Plasmapherese aus dem Blutplasma des Empfängers entfernt werden (Alexandre et al. 1989; Gannedahl et al. 1996; Rydberg et al. 1995).
- Das Blut des Empfängers kann extrakorporal durch Organe, z.B. Lebern des "Spendertiers" perfundiert werden, wo die xenoreaktiven Antikörper adsorbiert werden (Cooper et al. 1988).
- Das Blut des Empfängers kann über spezielle Säulenmaterialien geleitet werden, die Gal α 1-3Gal als funktionelle Gruppe aufweisen, so daß die xenoreaktiven Antikörper an das Säulenmaterial adsorbiert werden (Xu et al. 1998).

Diese Techniken erweisen sich als geeignet, um die Konzentration der natürlichen xenoreaktiven Antikörper im Empfänger zeitweise unter einen Schwellenwert abzusenken, der für die Auslösung der hyperakuten Abstoßung erforderlich ist. So wurden beispielsweise vier Affen Schweinenieren transplantiert, nachdem die xenoreaktiven Antikörper durch Immunadsorption an Säulen aus dem Affenblut entfernt worden waren. Die Schweinenieren wurden nicht hyperakut abgestoßen und erfüllten über 2 bis 10 Tage (Mittelwert 7 Tage) lebenserhaltende Funktionen in den Affen (Xu et al. 1998).

Allerdings zeigen alle Experimente, bei denen die xenoreaktiven Antikörper aus dem Blut des Empfängers entfernt wurden, daß die Vermeidung der hyperakuten Abstoßung immer nur vorübergehender Natur ist. Nach einigen Tagen steigt die Konzentration der xenoreaktiven Antikörper im Blut wieder an, was zur Abstoßung des Organs führt. Bisher konnten kein Wirkstoff oder eine

Kombination von Wirkstoffen gefunden werden, mit denen die Bildung der xeno-reaktiven Antikörper dauerhaft hätte unterbunden werden können. Eine Lösung bietet möglicherweise die selektive Abreicherung derjenigen B-Zellen, die für die Produktion der xenoreaktiven Antikörper zuständig sind (Auchincloss/Sachs 1998), oder die Induktion von Toleranz in dieser B-Zellen-Population, was an einem Mausmodell untersucht wurde (Bracy et al. 1998).

Eine zweite Strategie setzt nicht an den xenoreaktiven Antikörpern im Empfänger, sondern an deren Bindeort, dem Gal α 1-3Gal-Epitop, an. Gelänge es, diese Struktur von der Oberfläche der Schweineendothelzellen zu entfernen oder so zu verändern, daß sie von den xenoreaktiven Antikörpern nicht mehr erkannt werden kann, müßte die hyperakute Abstoßung unterbunden werden können. Diese Hypothese wurde zum einen an transgenen Mäusen überprüft, bei denen das Gen für die sogenannte Galactosyltransferase - demjenigen Enzym, das das Gal α 1-3Gal-Epitop synthetisiert - funktionslos gemacht wurde (Tearle et al. 1996; Thall et al. 1996). Dadurch konnte die Expression des Gal α 1-3Gal-Epitops in Geweben dieser Mäuse völlig unterbunden werden, und die Mäuseorgane wiesen bei Perfusion mit menschlichem Blut eine längere Überlebenszeit auf als die unveränderten Kontrollorgane (Tange et al. 1997).

Die Knock-out-Technologie durch homologe Rekombination, die hierbei zum Einsatz kam, steht jedoch für Schweine noch nicht zur Verfügung, da porcine embryonale Stammzellen noch nicht etabliert sind. In einem anderen Ansatz wurde daher zunächst im Mausmodell das Gen für die menschliche α -1,3-Fucosyltransferase (auch H-Transferase genannt) ins Genom eingebaut. Dieses Enzym ist im Menschen an der Synthese des Blutgruppenantigens 0 beteiligt und kompetiert mit der Galactosyltransferase um das gemeinsame Substrat N-Acetyllactosamin. Sowohl durch das Ausschalten der Galactosyltransferase als auch durch die Expression der Fucosyltransferase konnte eine signifikante Verringerung der Gal α 1-3Gal-Epitope erreicht werden (Shinkel et al. 1997; Tange et al. 1997). Transgene Schweine, die die menschliche H-Transferase exprimieren, sind hergestellt worden (Koike et al. 1996; Sharma et al. 1996), doch liegen keine Informationen aus In-vivo-Experimenten vor, inwieweit dieser Ansatz geeignet ist, die hyperakute Abstoßung zu unterdrücken. Fraglich ist vor allem, inwieweit durch diese Eingriffe neue Antigene entstehen bzw. exponiert werden, die neue Bindestellen für xenoreaktive Antikörper darstellen könnten.

Kontrolle der hyperakuten Abstoßung durch Hemmung der Komplementaktivierung

Die zweite grundlegende Strategie zur Überwindung der hyperakuten Abstoßung zielt darauf ab, die Aktivierung des Komplements des Empfängers zu hemmen. Zum einen kann der Xenotransplantatempfänger mit Wirkstoffen behandelt werden, die die Aktivierung seines Komplements hemmen. Hierzu gehören beispielsweise die Gabe von Kobragift-Faktor (Kobayashi et al. 1997) oder löslicher Komplementinhibitoren (Pruitt et al. 1997), die als Therapeutika für eine Vielzahl von Krankheiten entwickelt werden (Persidis 1998). Durch diese umfassende Hemmung des Komplements des Empfängers wird jedoch dessen Infektabwehr geschwächt. Daher wird zum einen der Ansatz verfolgt, Gammaglobulin zu verabreichen, das aktivierte Komplementproteine von eukaryotischen, nicht jedoch von prokaryotischen Zelloberflächen weggleitet (Wagner et al. 1998).

Zum anderen werden Ansätze verfolgt, die wiederum nicht am Empfänger der Xenotransplantate ansetzen, sondern am "Spendertier", dem die Organe entnommen werden sollen. Mittels gentechnischer Methoden werden menschliche Gene für solche Moleküle, die das menschliche Komplement blockieren, in das Erbgut von Schweinen übertragen. Die transgenen Schweine exprimieren menschliche komplementregulierende Moleküle auf der Oberfläche ihrer Zellen, und es wurde postuliert, daß bei der Xenotransplantation eines solchen Schweineorgans in einen Menschen die hyperakute Abstoßung unterbleibt (Cozzi/White 1995).

Bisher wurden mehrere hundert transgene Schweine, die vor allem den menschlichen Komplementregulator CD55 exprimieren (auch als **human decay accelerating factor**, hDAF, bezeichnet), hergestellt und der Einfluß dieser gentechnischen Veränderung auf die hyperakute Abstoßung durch Transplantation der Schweineorgane auf nicht-humane Primaten untersucht. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über den Ausgang entsprechender Xenotransplantationen, die allein bei der Firma Imutran vor allem mit hDAF-transgenen Schweinen durchgeführt wurden. In den meisten Fällen konnte die hyperakute Abstoßung der Organe aus transgenen Schweinen in nicht-humanen Primaten verhindert werden. Allerdings ist nur ein Bruchteil dieser Untersuchungen im Detail in Fachzeitschriften publiziert worden (vgl. Tab. 2, Kap. III.1.4). Darüber hinaus existieren auch transgene Schweine, die andere Komplementinhibitoren als hDAF exprimieren, so zum Beispiel CD46 (auch als Membrancofaktor-Protein, MCP, bezeichnet) und CD59 (Protectin).

Tab. 7: Auftreten der hyperakuten Abstoßung bei der Xenotransplantation von Organen aus transgenen und nicht-transgenen Schweinen auf nicht-humane Primaten durch das Unternehmen Imutran

	<i>Zahl der durchgeführten Transplantationen</i>		
	<i>Gesamt</i>	<i>hyperakute Abstoßung aufgetreten</i>	<i>hyperakute Abstoßung nicht aufgetreten</i>
Organe aus trans- genen Schweinen ¹	275	4	271
Organe aus nicht- transgenen Schweinen (Kontrolle)	42	25	17

1 Hierbei handelt es sich überwiegend um transgene Schweine, die das Gen für den menschlichen Komplementregulator hDAF (CD55) exprimieren.

Quelle: Experteninterview Imutran 1998

Aktuelle Forschungsarbeiten zielen darauf ab, Populationen mehrfach transgener Schweine aufzubauen, die entweder mehrere Komplementinhibitoren in Kombination exprimieren, wodurch die Aktivierung der Komplementkaskade effektiver gehemmt werden soll. In anderen Schweinelinien werden die Ansätze kombiniert, die Bindung xenoreaktiver Antikörper und die Aktivierung des Komplements zu hemmen. Hierdurch erhofft man sich zusätzlich günstige Effekte auf die Kontrolle der akut vaskulären/verzögerten Abstoßung (Kap. III.1.2). So arbeitet beispielsweise das US-Unternehmen Alexion Pharmaceuticals (Kap. III.5) an der Etablierung transgener Schweinelinien, die sowohl den menschlichen Komplementregulator CD59 als auch die α -1,2-Fucosyltransferase exprimieren (Holzman 1998). Experimentelle Befunde, aus denen geschlossen werden könnte, ob sich durch diese Doppelstrategien mit mehrfach transgenen Schweinen die Abstoßung von Xenotransplantaten besser kontrollieren läßt als in einfach transgenen Schweinen, sind bisher nicht publiziert worden.

Im Hinblick auf die Anwendung der Xenotransplantation am Menschen ist aber nicht allein die Tatsache, daß das Auftreten der hyperakuten Abstoßung durch die Expression menschlicher Komplementregulatoren verzögert oder vermieden werden kann, von Bedeutung. Vielmehr ist auch zu fragen, wie lange die Organe im artfremden Körper überhaupt überleben, ob sie dabei lebenserhaltende Funktionen ausüben und welcher Behandlung z.B. mit Immunsuppressiva der Xenotransplantatempfänger unterzogen werden muß, um diese Resultate zu erzielen. Auch zu diesen Fragen liegen nur äußerst wenige Publi-

kationen vor. Tabelle 2 (Kap. III.1.4) gibt eine Übersicht über die bisher besten erzielten Resultate bei der Übertragung von Organen aus transgenen Schweinen auf nicht-humane Primaten. Die transgenen Schweine, mit denen diese Resultate erzielt wurden, exprimieren alle den menschlichen Komplementregulator hDAF.

Wie aus Tabelle 2 (Kap. III.1.4) hervorgeht, sind bei der Xenotransplantation von Herzen aus hDAF-transgenen Schweinen auf Cynomolgusaffen in einzelnen Fällen Überlebenszeiten von bis zu 62 Tagen, bei der Transplantation auf Paviane von bis zu 99 Tagen erzielt worden. Dies zeigt zum einen, daß allein durch die Expression eines menschlichen Komplementregulators die hyperakute Abstoßung von Schweinegewebe unterdrückt werden kann. Allerdings mußte das Xenotransplantat keine lebenserhaltende Funktion im Transplantatempfänger ausüben, da es zusätzlich zum eigenen Herzen des Empfängers transplantiert wurde. Darüber hinaus wurden die Xenotransplantatempfänger mit einer Kombination aus drei Immunsuppressiva (Cyclosporin, Cyclophosphamid und Methylprednisolon) behandelt. Offenbar führte aber die Langzeitbehandlung mit Cyclophosphamid bei 5 der 10 Xenotransplantatempfänger zu so schweren Nebenwirkungen, daß sie entsprechend den Tierschutzbestimmungen getötet werden mußten (Cozzi et al. 1997). Für eine Anwendung am Menschen erscheint eine derartige Immunsuppressivabehandlung mit solchen toxischen Nebenwirkungen nicht akzeptabel.

Im Falle der Xenotransplantation von Nieren und Herzen aus transgenen Schweinen auf nicht-humane Primaten liegen auch erste Daten aus Experimenten vor, bei denen die Organe eine lebenserhaltende Funktion ausüben mußten. Im Falle der Nierenxenotransplantation wurden Überlebenszeiten von bis zu 78 Tagen erreicht, im Falle der Herzxenotransplantation von bis zu 9 Tagen. Allerdings scheint es beim Herzen möglich zu sein, durch eine Optimierung der begleitenden Immunsuppressivabehandlung die Überlebenszeit signifikant zu verlängern (Experteninterview Schmöckel 1998).

2. Befragte Experten (Hüsing/Schick Tanz 1999, S. 117)

- Kate Darwin und Martin Houghton, UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, Department of Health, London
- Dr. Denner, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Langen
- Dr. Peter Friend, Department of Surgery, Addenbrooke's Hospital, Cambridge
- Prof. Hammer, Institut für chirurgische Forschung, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München
- Prof. Haverich, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Kurth, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Langen
- Prof. Niemann, Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Institut für Tierzucht und Tierverhalten, Mariensee
- Prof. Paul, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover
- Dr. Corinne Savill, Tony Talbot, Dan Tucker, Steve Connor, Emanuelle Cozzi und Gillian Langford, Imutran, Cambridge
- Dr. Schmöckel, Abteilung für Herzchirurgie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München
- Prof. Herb Sewell, Immunology Department, University of Nottingham
- Prof. Steinhoff, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover
- Dr. Jonathan Stoye, National Institute for Medical Research, London
- Dr. Yashiro Takeuchi, Institute of Cancer Research, London
- Dr. Tönjes, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Langen
- Prof. Robin Weiss, Institute of Cancer Research, London
- PD Dr. Winkler, Klinik für Abdominalchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

3. Einzelauswertung ausgewählter Studien zur Xenotransplantation (Bayertz et al. 1998, S. 12 ff.)

Vorbemerkung: Die im folgenden angegebenen Seitenzahlen beziehen sich auf die - nicht immer vorhandene - Paginierung der jeweiligen Studien.

3.1 "Animal-to-Human Transplants - the ethics of xenotransplantation", Nuffield Council on Bioethics, London 1996

Zielsetzung

Ziel dieser ersten umfangreichen und detaillierten Studie, die gewissermaßen eine Vorreiterstellung in diesem neuen Feld einnimmt, ist die Identifizierung und Klärung aller einschlägigen ethischen Fragen zur Xenotransplantation und die Vorbereitung einer effektiven Umsetzung der Schlußfolgerungen in die (klinische) Praxis. In diesem Sinne "the report will stimulate immediate and wide public interest and discussion" (Vorwort).

Der Kommission, die unter dem Vorsitz von Albert Weale arbeitete, gehörten insgesamt zehn Personen aus verschiedenen wissenschaftlichen und medizinischen Einrichtungen an. Um eine Grundlage für die Beurteilung der Xenotransplantation zu schaffen, wurden im April 1995 vom "Secretariat of the Working Party on Xenografts" über 130 Organisationen und Personen im Sinne einer "public consultation" um Stellungnahmen gebeten¹⁷. Der Rücklauf war insbesondere bei den Organisationen beachtlich (ca. 50 Antworten); allerdings "no practising transplant surgeons took the opportunity to express views. A patient perspective emerged very rarely: no patient group responded to the consultation; ... opinions of people from ethnic minority groups remain unexplored" (S. 124). Die Ausführlichkeit der eingegangenen Stellungnahmen ("submissions") schwankte außerdem beträchtlich.

17 Dabei handelte es sich um "researchers and practioners in the field; animal rights and animal welfare organisations; organisations lobbying on genetic engineering; commercial interests and religious groups" (S. 123).

Schwerpunkte

Die Studie behandelt intensiv (und nahezu ausschließlich) "the ethics of xenotransplantation" (so schon der Untertitel). Neben Fragen der patientenbezogenen Medizinethik werden recht ausführlich auch Fragen der Tierethik reflektiert. Es kommen aber auch Fragen zu möglichen Auswirkungen der Xenotransplantation auf das Gesundheitssystem und potentielle psychosoziale Folgen zur Sprache. Nur sehr am Rande werden hingegen Fragen zur Ökonomie aufgeworfen.

Zentrale Fragestellungen

Es werden vor allem sechs Fragenkomplexe diskutiert (S. 110 f.):

- "Is using animals to provide organs and tissue for transplantation into human beings acceptable? Are there special concerns about the use of higher primates, or of genetically modified animals?"
- "If some use of animals for xenotransplantation is considered ethically acceptable, how can the welfare of the animals be adequately protected?"
- "Xenotransplantation raises the possibility that infectious diseases of animals will be transmitted into the human population. How can this risk be assessed and managed?"
- "When should clinical trials of xenotransplantation start and how can the welfare and interests of early patients be protected?"
- "How should the introduction and provision of xenotransplantation, should it develop into a successful clinical treatment, be managed? What are the implications for the financing of the health service if xenotransplantation is successful?"
- "What attitudes will people have to xenotransplantation and how will individual recipients adjust to receiving a xenograft? What will be the effect of developments in xenotransplantation on the willingness of human beings to donate their organs?"

Da die Xenotransplantation von Geweben als weniger "dramatisch" zu bewerten sei als die von Organen, "the discussion in this report will largely concern the xenotransplantation of organs" (S. 6).

Stärker kondensiert lassen sich **drei zentrale Fragestellungen** bestimmen, auf die die Studie sich primär konzentriert:

- Ist die Verwendung von Tierorganen ethisch akzeptabel (speziell wenn sie von Primaten stammen)?

- Wie lassen sich die (Infektions-)Risiken bei der Verwendung von Xenotransplantaten managen?
- Wie werden die Patienten bzw. wie wird die Gesellschaft auf die ersten erfolgreichen bzw. erfolglosen Xenotransplantationen beim Menschen reagieren?

Schließlich wird (i) angesichts der bestehenden, aber im ganzen noch recht ungewissen Risiken der Xenotransplantation und (ii) im Hinblick auf den (bei steigender Nachfrage) zunehmenden Mangel an Humantransplantaten auch die Frage erörtert, ob es zur Allo- bzw. zur Xenotransplantation effektive Alternativen (etwa künstliche Organe) gibt.

Gesamtbeurteilung

Trotz gewisser Vorbehalte fällt die Antwort auf die Frage, ob klinische Versuche zur Xenotransplantation grundsätzlich akzeptabel und medizinisch nutzbringend sind, eher positiv aus: "There remains an urgent need to increase the scale of donation of human organs; but, even if that were achieved, a safe and acceptable programme of xenotransplantation may be of great value in the benefit it could offer to many additional patients." Das optimistische "Versprechen der Xenotransplantation" wird trotz des Wissens um die technischen Probleme (immerhin sei es "probable that many of the biological obstacles to xenotransplantation will eventually be overcome") durchaus für einlösbar gehalten: "Most importantly, enough animals could be reared to provide sufficient organs and tissue to overcome the present shortage of human organs and tissue for transplantation"; ja mehr noch: "Xenografts could also be offered to a wider group of patients who might benefit from transplantation but who are currently not eligible for a human organ or tissue transplant" (S. 7). An anderer Stelle heißt es jedoch einschränkend: "It is highly unlikely, however, that xenotransplantation will eliminate the need for human organs. [...] The most likely outcome is that xenotransplantation will ultimately become part of a range of strategies that could be used in the treatment of organ failure" (S. 106 f.).

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Der Bericht kommt im wesentlichen zu drei zentralen **Schlußfolgerungen** (S. 109 ff.):

- "There is a prospect that xenotransplantation may be able to supplement significantly the present inadequate supply of human organs - both to save life and to improve the quality of life" (vgl. oben "Gesamtbeurteilung").
- "The breeding of pigs to supply organs for xenotransplantation would be ethically justified" (die Verwendung von Primaten als Organressource sei indessen aus ethischen Gründen - wegen zu naher Verwandtschaft zum Menschen - abzulehnen).¹⁸
- Vorausgesetzt, daß alle erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen ("safeguards") getroffen sind, "xenotransplantation may be offered to suitable patients". Wobei: "strict ethical procedures relating to consent should be followed, and patients unwilling to consent to xenotransplantation should not be disadvantaged in any way".

Alternativen zur Xenotransplantation (wie etwa die Verwendung künstlicher Organe) werden recht skeptisch eingeschätzt: "Mechanical and bioengineered organ replacements ... remain problematical for the time being". Eben dies wäre ein Grund mehr für die aktuelle Hinwendung zur Xenotransplantation "as one potential method of satisfying the demand for transplantation" (S. 23).

Den Verfassern der Studie ist bewußt, daß nicht alle möglichen (Infektions-) Risiken ausgeschlossen werden können. Gleichwohl plädieren sie dafür, "to make a clear distinction between the unquantifiable risks and the risks that can be usefully investigated" (S. 73). Die Abklärung der der Forschung zugänglichen Risiken freilich müsse zur Voraussetzung für den Beginn klinischer Experimente gemacht werden. Die Nuffield-Kommission empfiehlt daher: "Xenotransplantation should use only source animals reared in conditions in which all known infectious organisms are monitored and controlled" (S. 75). Angesichts der Frage, was mit noch unbekannten Erregern zu tun sei, bleibt nur die Aufforderung, alles Mögliche dafür zu unternehmen, daß solche Infektionskeime so rasch als möglich entdeckt werden; in der Tat sei es "difficult ... to prevent the transmission of an infectious disease originating from xenotransplantation" (S. 79).

Die Autoren der Studie rechnen damit, daß die Xenotransplantation ("if it becomes a viable clinical treatment" [S. 95]) eine Reihe von Innovationen im

18 Allein schon deshalb, weil "the transfer of genetic material from one species to another occurs naturally" (S. 53). Die Verwendung transgener Schweineorgane mache zudem Hoffnung, "that, eventually, relatively low levels of immunosuppression could be used if organs are taken from transgenic pigs" (S. 71); die Verwendung von weniger Immunsuppressiva hinwiederum senke das Risiko xenogener Infektionen, da das menschliche Immunsystem weniger geschwächt werde.

Gesundheitssystem auslösen wird, obwohl noch ungewiß ist, "how far xenotransplantation might become the preferred mode of treatment" (S. 98). Unklar seien auch die Kostenentwicklung und die Frage nach der optimalen Allokation. "Should xenotransplantation cease to be experimental and become feasible as a clinical treatment, it should be restricted to designated centers for the foreseeable future. This would ensure adequate control of costs and monitoring of cost-effectiveness" (S. 99).

Da der künftige Erfolg von Xenotransplantationen noch keineswegs gesichert sei, müsse in der Berichterstattung darüber sehr sensibel und behutsam verfahren werden, um nicht falsche Hoffnungen zu wecken oder gar die Spendebereitschaft potentieller Organspender negativ zu beeinflussen. "There is a great responsibility ... on xenotransplant teams, on the media and those responsible for influencing public opinion to ensure that the reporting of developments in xenografts is as accurate, balanced and unsensational as possible. [...] It should be clear from this report that, for the foreseeable future, xenotransplantation will not solve the shortage of organs for transplantation and that there will still be a pressing need for the donation of human organs" (S. 107).

Folgende **zentrale Empfehlung** wird ausgesprochen: "There is an immediate need to establish an Advisory Committee on Xenotransplantation for the purpose of assessing the potential public health risks from infectious organisms of animals; establishing the essential precautionary measures prior to any clinical human trials; and protecting the interests of the patients who receive xenografts." Dieses Komitee sollte für folgende Aufgaben zuständig sein (S. X):

- "assembling and assessing information about the possible risks of disease transmission, and on that basis making recommendations,
- establishing a regulatory mechanism to ensure that the appropriate infectious organisms are eliminated from source animals,
- developing guidance on the monitoring of future recipients of xenografts and maintaining a register of xenograft recipients,
- approving any xenotransplantation trials involving human recipients and the centres that may undertake such trials,
- overseeing issues of consent and conscientious objection,
- assessing the impact of xenotransplantation on individual recipients,
- facilitating debate and assessing attitudes to xenotransplantation."

Politischer Handlungsbedarf

Die Autoren des Berichts konstatieren "a need for regulation and control of xenotransplantation at a national level" (S. 111). Bevor eine entsprechende Gesetzgebung ausgearbeitet worden ist, sollte eine Kommission mit weitreichenden Kompetenzen ins Leben gerufen werden: "No xenotransplantation trials involving human recipients should proceed until the proposed Advisory Committee on Xenotransplantation is in place" (S. X).

Forschungs- und Evaluationsbedarf

Zum einen seien verstärkte Forschungsanstrengungen zur Risikoverringerung notwendig, zum andern müsse die ethische Reflexion (insbesondere auf der gesellschaftlichen Ebene) vorangetrieben werden. Schließlich noch: "Should xenotransplantation become introduced into clinical practice, its impact on individual patients should be the subject of research."

3.2 "Animal Tissue into Humans", The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, Großbritannien 1996

Zielsetzung

Dieses für das "Secretary of State for Health" präparierte und recht umfangreiche Papier, das nach dem Vorsitzenden der Kommission, Ian Kennedy (Professor für Recht und Ethik in der Medizin am Londoner King's College), auch als "Kennedy-Report" bekannt geworden ist, wurde größtenteils zeitlich parallel zum Bericht des "Nuffield Council on Bioethics" erarbeitet. In dem Papier wird versucht, "in the light of recent and potential developments in xenotransplantation, to review the acceptability of and ethical framework within which xenotransplantation may be undertaken and to make recommendations". Der Kommission gehörten insgesamt neun Personen verschiedener wissenschaftlicher Fachrichtungen und aus der Öffentlichkeit an, die mehrmals zu Gesprächsrunden zusammenkamen. Grundlage der Diskussion innerhalb der Gruppe war das von ihren Mitgliedern eingebrachte Expertenwissen.

Schwerpunkte

Die Schwerpunkte der Überlegungen liegen (i) im Bereich der Ethik der Xenotransplantation (incl. tierethische Fragestellungen) und (ii) im Bereich der Regulation (Gesetzgebung und Kontrolle).

Zentrale Fragestellungen

Eingangs wird betont, daß das Interesse an der Xenotransplantation vor allem durch wissenschaftliche Entwicklungen "reawakened" sei, "which seek to enable humans to tolerate animal tissue [...] by modifying the genetic make-up of the pig through the addition of particular human genes". Der Frage nach der Akzeptabilität genetischer Modifikationen von Tieren als Organquellen für den Menschen wird daher näher nachgegangen.

Der Assessment-Prozeß verläuft in zwei Schritten abnehmender Abstraktheit:

- "first whether this use of animals is unacceptable under any circumstances";
- "secondly whether it may be acceptable under certain circumstances and, if so, what circumstances make it so."

In Beantwortung der zweiten Frage versuchen die Autoren "to identify the benefits which xenotransplantation could bring and to weigh them against the possible harms, whether to animals, patients or the wider population".

Gesamtbeurteilung

Zwar wird die Xenotransplantation nicht prinzipiell oder kategorisch aus ethischen Gründen abgelehnt, dennoch fällt das Urteil strenger als bei den Verfassern des "Nuffield Council"-Reports aus: Zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt ("currently") sei eine Aufnahme klinischer Versuche nicht akzeptabel, da angesichts der großen Risiken (Infektionsgefahren) verfrüht. Trotz aller erkennbaren Vorzüge der Xenotransplantation (sollte sie trotz der hohen technischen Barrieren eines Tages glücken), sei momentan nur ein Moratorium für klinische Anwendungen zu befürworten.

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Die "main conclusion" ist daher, "that it is not currently acceptable to move to trials involving humans due to the lack of knowledge at the present time concerning aspects of physiology, immunology and the risks of infection".

Entsprechend den beiden Schwerpunkten der Analyse gliedern sich die Schlußfolgerungen und Empfehlungen in zwei Hauptkomplexe:

- In eine Explikation der (ethischen) Bedingungen, die erfüllt sein müssen, damit die Xenotransplantation ethisch akzeptabel ist, und
- in Überlegungen zum Entwurf eines (ethisch-rechtlichen) Rahmenwerks ("framework") für klinische Versuche (falls diese überhaupt jemals stattfinden sollten).

Die wichtigsten **Schlußfolgerungen** sind:

- Es ist ethisch grundsätzlich inakzeptabel, Primaten als Organquellen für Xenotransplantationen zu verwenden, da die Verwandtschaft zum Menschen zu nah sei; und sogar für Forschungszwecke kommen Primaten nur dann in Frage, "where no alternative method of obtaining information exists"; kein Problem stellt hingegen die Verwendung von Schweinen dar, obgleich "the acceptability lies in balancing the benefit to humans against the harm both to the pig and to humans".
- Die genetische Modifikation der Tiere (Schweine) ist statthaft, obwohl es auch hier gewisse Grenzen ("limits") gibt.
- Hinsichtlich der Risiken wird festgestellt, "that there is insufficient knowledge about the known viruses to make it safe to proceed to clinical trials at the current time".

Zu den Bedingungen, die erfüllt sein müssen, damit die Xenotransplantation als ethisch unbedenklich gelten kann, gehören mithin insbesondere

- "the prohibition of primates as a source species",
- geeignete Vorkehrungen, "to minimise the risks to the patient and the wider population", sowie
- "conditions designed to minimise the harms to the animal".

Die wichtigsten **Empfehlungen** sind:

- Zur Eindämmung bzw. Beherrschung der Infektionsrisiken: Empfohlen wird die Einrichtung eines Kontrollsystems "to monitor the emergence of any unusual disease or any unknown pathogens and to require, as a conse-

quence, that appropriate additional research be completed in a proper fashion"; damit einhergehen muß die Definition geeigneter "infection control standards in animal facilities".

- Zur Sicherstellung der Verteilungsgerechtigkeit bzw. zur Unterbindung unbilliger Kommerzialisierungstendenzen: Es wird empfohlen, "that the National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG) consider the purchase of the various xenotransplantation services, should their development reach the stage at which central support for the treatment costs might be appropriate during clinical evaluation. NSCAG could also consider the purchase of xenotransplant services, should they become established, but not widely provided, services".
- Zur Absicherung der FuE hinsichtlich von Alternativen zur Xenotransplantation: Es ist wichtig, zum einen das Aufkommen an Humantransplantaten zu verbessern, zum andern "to support and encourage continued research into the development and application of gene therapy and artificial organs".
- Zur institutionellen Absicherung der vorstehend genannten Monitoring- und Kontrollaufgaben: Es sollte ein "Standing Committee on Xenotransplantation" ins Leben gerufen werden; dieses Komitee "should have a national role and ... should be established by primary legislation".
- Für den Fall, daß eines Tages zu klinischen Versuchen übergegangen werden kann,
 - sollten Kinder und nicht einwilligungsfähige Personen davon ausgeschlossen werden,
 - sollte eine von dem Transplantationsteam unabhängige Beratung für die Patienten sichergestellt werden,
 - sollten für "all animal technicians and veterinary nurses involved in xenotransplantation" klare Richtlinien ("guidelines") entwickelt werden,
 - sollten die Kliniken, an denen Xenotransplantationen durchgeführt werden, auf ihre Eignung hin überprüft werden,
 - sollte das existierende Recht an die Regulationserfordernisse für Xenotransplantationen angepaßt werden,
 - sollte insbesondere der "Animal (Scientific Procedures) Act" (APA) von 1986 durch einen speziellen "code of practice", der den Besonderheiten von Tieren als Organquellen Rechnung trägt, ergänzt werden,
 - sollte die Genehmigung und Überwachung klinischer Versuche in die Kompetenz eines zu gründenden "National Standing Committee" gestellt werden, zu dessen Aufgaben auch die Definition von Standards und die Überwachung ihrer Einhaltung sowie die Koordination aller

einschlägigen nationalen Aktivitäten und schließlich die Abstimmung mit den "Local Research Ethics Committees" zu gehören hat (der Diskussion der Struktur und der Kompetenzen des "Standing Committee" wird viel Platz eingeräumt),

- sollte sichergestellt werden, daß klinische Versuche an privaten Krankenhäusern ähnlichen Bedingungen und Voraussetzungen zu genügen haben wie solche an staatlichen "NHS hospitals",
- sollte auf der internationalen Ebene (Europarat, WHO usw.) nach Kooperations- und Abstimmungsmöglichkeiten ("particularly in the framing of appropriate legislation and regulations") Ausschau gehalten werden.

Politischer Handlungsbedarf

Zum einen sollte möglichst bald eine ständige nationale Kommission (alternativ: eine Behörde) errichtet werden, die für alle Zulassungs- und Kontrollfragen im Hinblick auf die Xenotransplantation zuständig ist; zum andern sollte das gegebene nationale Recht vorausschauend - d.h. für die Zeit nach einem eventuellen Moratorium für klinische Versuche - den regulatorischen Erfordernissen der Xenotransplantation angepaßt werden (aber auch die Verabschiedung eines speziellen Xenotransplantationsgesetzes wird nicht ausgeschlossen). Insgesamt schlägt der "Kennedy-Report" die Schaffung eines umfassenden gesetzlichen Rahmens für die Xenotransplantation vor.

Forschungs- und Evaluationsbedarf

Es sind insbesondere weitere Forschungen zur Verminderung der Sicherheitsrisiken dringend erforderlich. Aber auch die Suche nach Alternativen zur Xenotransplantation als "Lösung" des Organmangelproblems sollte eher noch verstärkt werden. Außerdem: "The psychological effects of xenotransplantation should be kept under review and ... consideration should be given to funding research into these effects."

Anmerkung: Nachdem die britische Regierung im Januar 1997 signalisiert hat, den meisten der von der **Advisory Group** ausgesprochenen Empfehlungen zu folgen, wurde als ständiges Komitee die **United Kingdom Xenotransplantation Interregulatory Authority** (UKXIRA) unter dem Vorsitz von Lord Habgood of Calverton ins Leben gerufen, um insbesondere die medizinischen Sicherheitsfragen und Wirksamkeitsaspekte sowie die ethischen Implikationen

näher zu bewerten. Darüber hinaus obliegt dieser Einrichtung die Prüfung, Genehmigung und Überwachung eventueller klinischer Versuche am Menschen. Anträge auf solche Versuche können also durchaus gestellt werden, was bedeutet, daß kein grundsätzliches Moratorium derzeit für England vorgesehen ist (Butler 1998a).

3.3 "Xenotransplantatie", Gesundheitsrat der Niederlande, Kommission Xenotransplantation, Rijswijk, Januar 1998

Ende 1997 hat die Kommission für Xenotransplantation des niederländischen Gesundheitsrates (Gezondheidsraad) einen gutachterlichen Statusbericht zur Xenotransplantation vorgelegt. Der Bericht geht zurück auf eine Anfrage der Gesundheitsministerin vom Ende 1996; diese Initiative wurde mit Blick auf die geplante Einsetzung einer Kommission "Biotechnologie bei Tieren" getroffen, die u.a. zu prüfen haben wird, unter welchen Bedingungen die Präparierung und Haltung von Tieren als Xenotransplantatlieferanten für den Menschen tierethisch gerechtfertigt ist. Der Kommission, die unter dem Vorsitz von A.J. Dunning arbeitete, gehörten insgesamt 19 Personen an: Mediziner, Virologen, Molekularbiologen, Veterinäre, Juristen und ein Vertreter des Gesundheitsministeriums.

Zielsetzung

Ziel des Berichts ist die Beschreibung des "present scientific status of xenotransplantation". Ausgangspunkt ist die Erwartung, daß die Xenotransplantation zur Behebung des Organmangels beitragen könnte ("the technique is seen as a possible solution for the shortage of human donor organs").

Schwerpunkte

Der Kommissionsbericht behandelt drei Schwerpunkte (S. 13):

- die möglichen Anwendungen der Xenotransplantation im klinischen Bereich,
- die mit der Xenotransplantation einhergehenden ethischen Fragen ("in relation to the desirability and acceptability of research") und
- international bereits vorfindliche relevante Regulierungen der neuen Technik.

Zentrale Fragestellungen

Die zentralen Fragestellungen ergeben sich aus einem Brief der niederländischen Gesundheitsministerin E. Borst-Eilers vom 31.12.1996, die gewissermaßen den Auftrag an die Kommission definieren. In dem Schreiben fragt die Ministerin (der folgende Textauszug wurde für die vorliegende Studie aus dem Niederländischen übersetzt):

1. "Ist aufgrund der naturwissenschaftlichen und medizinischen Entwicklungen der letzten Jahre zu erwarten, daß die Xenotransplantation in absehbarer Zeit eine sinnvolle und - auch unter Qualitäts- und Sicherheitsgesichtspunkten - verantwortbare Alternative zur Transplantation von Organen von (verstorbenen) menschlichen Spendern sein wird? Wenn ja, um welche Organe geht es, und handelt es sich dabei um eine eher dauerhafte oder eine eher zeitlich befristete Lösung? Ich halte es für wünschenswert, daß ausreichende Kenntnisse über die zu erwartenden Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Xenotransplantation vorhanden sind, bevor es zu klinischen Forschungen mit Patienten kommt. Folgende Teilaspekte bedürfen m.E. besonderer Aufmerksamkeit:
 - die Abstoßung - sowohl die akute als auch die chronische - von transplantierten Organen und - in diesem Zusammenhang - die pharmazeutischen und gentechnologischen Möglichkeiten, um die Abstoßung zu bekämpfen, sowie schließlich die Verfügbarkeit lebensrettender Vorkehrungen, seien dies technische Mittel oder Spenderorgane menschlichen Ursprungs;
 - die natürliche Lebensdauer der Xenotransplantate, sofern diese von Tieren mit einer geringeren Lebensspanne als die eines Menschen stammen;
 - die Gefahr einer Ansteckung für die an einer Xenotransplantation unmittelbar beteiligten Personen (d.h. sowohl Patienten als auch berufsmäßig Beteiligte), aber auch für die indirekt Beteiligten (z.B. Angehörige), mit für den Menschen pathogenen Organismen sowie die Möglichkeiten einer wirksamen Behandlung, auch wenn die Ansteckung ernste Krankheitssymptome zur Folge hat.
2. Ist es ethisch vertretbar, und wenn ja, unter welchen Bedingungen oder Einschränkungen, transgene Tiere mit der Absicht zu züchten, daß diese als Organquellen für den Menschen dienen? [...]
3. Wie kann angesichts der Tatsache, daß es in den nächsten Jahren lediglich ein beschränktes Expertenwissen auf dem Gebiet der Xenotransplantation

geben wird, sichergestellt werden, daß man zu einem ausgewogenen, richtungsweisenden Urteil über die ethische Akzeptanz findet, ehe ein konkretes klinisches Forschungsvorhaben mit Menschen zur Ausführung gelangt?

4. Ergibt sich aus den bestehenden Gesetzen, unter Berücksichtigung der z.Z. anhängigen Gesetzesentwürfe, ein angemessener gesetzlicher Rahmen für die einzelnen Entwicklungs- und Anwendungsphasen von Xenotransplantationen, und wenn nicht, in welchen Punkten halten Sie eine Anpassung für unumgänglich?" (S. 60 f.).

Gesamtbeurteilung

In human- und tierethischer Hinsicht wird die Xenotransplantation als zulässig eingestuft. "Furthermore, the committee is of the opinion that the interests of the people who might benefit from the technique are sufficient to justify the possible inconvenience to or infringement upon the integrity of the animals concerned and that the breeding of genetically modified animals for xenotransplantation purposes is therefore acceptable" (S. 14). Weder wird die medizinische Durchführbarkeit der Xenotransplantation grundsätzlich in Frage gestellt - obwohl die Sicherheitsproblematik als erheblich eingeschätzt wird - noch wird ein Moratorium im Hinblick auf klinische Versuche ausdrücklich anempfohlen, wohl aber wird auf die Dringlichkeit wirksamer Regelungen hingewiesen: Die Kommission würde es begrüßen, wenn "regulations brought in quickly to cover xenotransplantation involving human beings" (S. 17). Insgesamt warnt die Kommission davor, das Verfahren der Xenotransplantation allgemein zugänglich ("generally available") zu machen, bevor nicht die gravierendsten Probleme dieser neuartigen Technik gelöst sind (S. 17).

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Bevor die Forschung in die Phase klinischer Experimente eintrete, seien eine Reihe schwerwiegender Probleme zu bewältigen, insbesondere

- das Problem der Transplantatabstoßung und
- das Problem potentieller xenogener Infektionen, deren Verständnis noch sehr unzureichend sei.

Insbesondere die Verwendung von Organen von nicht-humanen Primaten wird abgelehnt (allerdings nur in bezug auf die Sicherheitsproblematik, nicht auch aus ethischen Gründen). Obwohl die Kommission betont, daß angesichts des

eklatanten Organmangels "all possible avenues must be explored", glaubt sie, "that the best course by far is to increase the supply of organs from human donors" (S. 15). Andererseits bezweifelt sie, ob bessere gesetzliche Grundlagen bzw. eine verstärkte Spenderwerbung zur Lösung des Mangelproblems ausreichen werden; auch gegenüber anderen Optionen, wie der Gentherapie oder der Verwendung künstlicher Organe, äußert sie sich skeptisch: Diese Optionen würden nicht in der Lage sein, "to provide a solution in the short term, i.e. within the next few years". Im Hinblick auf die existierende Gesetzeslage stellt die Kommission fest, "that not all relevant issues are or will be adequately or appropriately covered" (S. 15).

Großen Wert legen die Autoren des Berichts auf die Notwendigkeit, die informierte Zustimmung der für klinische Versuche vorgesehenen Patienten sowie ihrer Verwandten und Freunde einzuholen; dies werde den Gesetzgeber jedoch vor enorme - vielleicht sogar unlösbare - Schwierigkeiten stellen. "Registration of the data collected during the postoperative checks is an essential prerequisite; there may, however, be problems reconciling public health interests with the individual's right of privacy. Nevertheless, it should always be made clear that further direct contact between the patient and anyone who declines to cooperate in this regard would not be possible. Furthermore, during the clinical experimentation phase at least, it will be necessary to restrict the number of people with whom a patient has contact following a transplant operation, so as keep the postoperative monitoring programme to tolerable proportions. As a result, the organ recipient's freedom of movement will need to be restricted" (S. 17).

Politischer Handlungsbedarf

Rechtlicher Regelungsbedarf bestehe in verschiedener Hinsicht:

- Es müsse juristisch dafür Sorge getragen werden, daß Patienten, denen Organe von gentechnisch veränderten Tieren übertragen wurden, nicht unter den "Environmentally Hazardous Substances Act" fallen, zumal dieses Gesetz nicht im Hinblick auf medizinische Anwendungen formuliert worden sei: "The committee would therefore like to see the recipients of genetically modified animal organs explicitly excluded from the scope of the Act" (S. 16).
- Innerhalb der EU sei ein "agreement" bezüglich des Anwendungsbereichs der unterschiedlichen nationalen Regelungen zur Verwendung genetisch

veränderter Organismen (GMO) zu treffen, "in a way which specifically addresses the issues surrounding xenotransplantation" (S. 16).

- Vor allem aber müsse die niederländische Regierung unbedingt noch vor Beginn klinischer Versuche den Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit in Hinsicht auf mögliche Infektionsrisiken gesetzlich sicherstellen: Voraussetzung hierfür sei eine intensive Erforschung der tatsächlichen Risiken und - darauf aufbauend - die Etablierung von Qualitätssicherungsnormen ("organ quality requirements") bzw. auch die Verabschiedung von Qualitätssicherungsmaßnahmen, die alle denkbaren Aspekte der Xenotransplantation betreffen.
- Darüber hinaus seien auch vorausschauend Regelungen im Hinblick auf einen künftigen Markt an xenogenen Organen zu treffen ("product regulations"): "Given that the trade in organs will in all probability be international, the committee is strongly in favour of uniform product quality standards, at least within Europe" (S. 16).
- Insgesamt beurteilt die Kommission die existierende Gesetzeslage als unzureichend und wünscht sich die Verabschiedung von gesetzlichen Regelungen, "covering medical products that consist at least partly of living material (biologicals)".
- Da sich die Kommission bewußt ist, daß in allen diesen Belangen keine schnellen Lösungen zu erreichen sind, schlägt sie als Zwischenlösung ("interim solution") vor, in dem kurz vor seiner Verabschiedung stehenden "Gesetz über medizinische Forschungen an Menschen" die Xenotransplantation mitzubüberücksichtigen und dem zuständigen Zentralen Komitee für Ethik (CeCo) die Begutachtung aller Anträge auf die Durchführung klinischer Versuche zur Xenotransplantation zu übertragen. Darüber hinaus könne der bestehende "Hospital Provision Act" herangezogen werden, u.a. auch dazu, "to impose a moratorium" (S. 17).
- Schließlich sei - in dem Falle, daß es zu klinischen Versuchen komme - die systematische Registrierung aller Daten und Fakten, die sich aus postoperativen Untersuchungen ergeben, ein "essential prerequisite", um den Sicherheitsrisiken Sorge zu tragen (S. 17).

Forschungs- und Evaluationsbedarf

Große Forschungsanstrengungen seien vor allem im Hinblick auf die Sicherheitsproblematik zu unternehmen: "there is a need for better understanding of

the risk of pathogen transfer and for ways of ensuring that organs are free from highly infectious pathogens" (S. 14).

3.4 "Technologiefolgenabschätzung Xenotransplantation", Schweizerischer Wissenschaftsrat, Programm TA, 1998

Zielsetzung

Aufgabe des Berichts ist es, die mit der Xenotransplantation verbundene Problematik umfassend aufzuarbeiten. Eine "allgemeingültige" Bewertung der Xenotransplantation gehört nicht zur Zielstellung. Vielmehr soll eine sachliche und umfassende Informationsgrundlage "für einen möglichst weiten Kreis von interessierten Personen" geschaffen werden; insbesondere soll der Bericht einer "breit abgestützten Entscheidungshilfe für Politik und Verwaltung" dienlich sein. Eingeschlossen in den Auftrag des Schweizerischen Wissenschaftsrats waren dabei:

- Empfehlungen zum weiteren Umgang mit dieser Thematik in der Schweiz zu erarbeiten,
- konkrete Maßnahmen vorzuschlagen, wie ein gesellschaftlicher Diskurs über mögliche künftige Entwicklungspfade der Xenotransplantation in der Schweiz initiiert werden kann, sowie
- Beiträge zur Diskussion über die Gesetzgebung im Bereich der Transplantationsmedizin zu leisten, die im Zeitraum der Projektbearbeitung (1997-1998) auf Bundesebene vorbereitet wurde (S. 7).

Erarbeitet wurde der Bericht vom **Fraunhofer-Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung (ISI)** in Karlsruhe; als Autoren zeichnen B. Hüsing (Projektleiterin), E.-M. Engels (Universität Tübingen), Th. Frick, K. Menrad und Th. Reiß. Grundlage der Sachstandsanalyse waren neben der einschlägigen wissenschaftlichen und "grauen" Literatur sowie Datenbankrecherchen zahlreiche Stellungnahmen von schweizerischen Akteuren (insbesondere aus Wirtschaft, Politik sowie von religiösen Körperschaften und Verbänden); dabei wurden 18 Personen persönlich befragt. An insgesamt 145 Akteure wurde ein Fragebogen verschickt; es gab 68 Rückmeldungen mit 34 auswertbaren Stellungnahmen, und die Autoren betrachten das so gewonnene Meinungsspektrum als repräsentativ für die Schweiz. Daneben wurden die Resultate von Technikvorausschau (vor allem nach der "Delphi"-Methode) herangezogen. Der Be-

richt lag im August 1998 als Entwurf vor und wurde in dieser Form mit wenigen Änderungen vom Auftraggeber akzeptiert.

Schwerpunkte

Es werden keine besonderen Schwerpunkte gesetzt, sondern alle einschlägigen Aspekte der Xenotransplantation behandelt: also sowohl die medizinisch-wissenschaftlichen, wirtschaftlichen, ethischen, gesellschaftlichen als auch die rechtlichen sowie die Sicherheitsaspekte der Xenotransplantation. Im Unterschied zu anderen Studien wird aber ein besonderes Augenmerk auf die Behandlung der zellulären Xenotransplantation und die Bedeutung und Machbarkeit eines breiten gesellschaftlichen Diskurses zur Xenotransplantation gelegt.

Zentrale Fragestellungen

Die Fragestellungen ergeben sich aus den oben genannten thematisierten Aspekten. Neben der relevanten Fachliteratur wurde vor allem auf "graue" Literatur und Gesundheitsstatistiken zurückgegriffen. Großes Gewicht hatte die persönliche Befragung von 18 schweizerischen Akteuren sowie die schriftliche Einholung von Stellungnahmen bei verschiedenen schweizerischen Organisationen bzw. Institutionen (insgesamt gab es 68 Rückmeldungen). Diese Stellungnahmen sollten sich möglichst an folgenden Punkten orientieren (S. 11):

- Ist Xenotransplantation ein relevantes Thema für die jeweilige Organisation? Warum? Welchen Stellenwert nimmt die Xenotransplantation aus der Sicht der jeweiligen Organisation ein?
- In welcher Weise und welchem Umfang hat sich die jeweilige Organisation bereits mit der Xenotransplantation befaßt?
- Welches sind die wichtigsten Aspekte aus der Sicht der jeweiligen Organisation?
- Zu welchen (Zwischen-)Ergebnissen und Einschätzungen ist die jeweilige Organisation gekommen? Warum? Welche Aspekte hat die betreffende Organisation noch nicht abschließend beurteilt?
- In welcher Weise will sich die jeweilige Organisation künftig mit der Thematik Xenotransplantation befassen?
- Welcher Handlungsbedarf wird gesehen?
- Welche Maßnahmen erscheinen notwendig bzw. geeignet, die gesellschaftliche Auseinandersetzung über die Xenotransplantation zu führen?

Aufgrund der Literaturanalysen und Befragungsergebnisse sollte die schweizerische Situation charakterisiert und Empfehlungen für den Umgang mit der Xenotransplantation erarbeitet werden.

Gesamtbeurteilung

Aufgrund ihrer Analysen kommen die Autoren der Studie zu dem Ergebnis, daß sich angesichts des aktuellen Standes der Forschung zur Xenotransplantation die Wahrnehmung der künftigen Entwicklung dieser neuen Technik weder als "Verheißung" noch als "Bedrohung" rechtfertigen lasse. Es erweise sich allerdings als schwierig, "belastbare Daten und Fakten von Hoffnungen, Befürchtungen und Meinungen zu trennen" (S. 196 f.). Da sich die klinische Forschung zur Xenotransplantation noch weitgehend im Stadium der Grundlagenforschung befinde ("wobei die wesentlichen Hürden in der Abstoßung, dem Infektionsrisiko und der physiologischen Kompatibilität liegen"), fielen auch die Aussagen der Experten zum Zeithorizont der Entwicklung recht vorsichtig aus: "Daß ein xenogenes Organ seine lebenserhaltende Funktion im Xenotransplantatempfänger mindestens ein Jahr lang ausübt, könnte nach Experteneinschätzungen noch etwa 10 Jahre dauern, eine routinemäßige klinische Anwendung wird erst in etwa 15 bis 20 Jahren erwartet." Für die Autoren des Berichts folgt daraus, daß die Xenotransplantation, "falls sie überhaupt realisierbar ist, eine nur sehr langfristige Option" darstellt (S. 198).

Auch rechtfertige zumindest der "mainstream" der aktuellen Forschung zur Xenotransplantation kaum das häufig angeführte Argument für die Xenotransplantation, daß mit ihrer Hilfe der mangelnden Verfügbarkeit menschlicher Organe begegnet werden könne: denn gegenwärtig werde kaum an der Bereitstellung von Nieren- und Leber-Xenotransplantaten gearbeitet - woran ein eklatanter Bedarf besteht -, sondern überwiegend "an Herz- und Inselzell-Xenotransplantaten geforscht" (S. 198). Aber auch sonst rechnen die Autoren kaum damit, daß mittels der Xenotransplantation das Problem der Verteilungsgerechtigkeit von Organen verringert werden könnte - eher sei sogar eine Verschärfung der Probleme der gerechten Zuteilung zu erwarten. Besonders dann, wenn die Möglichkeit der Xenotransplantation einen Rückgang der Bereitschaft zur Organspende bewirken sollte und wenn es bei der gegenwärtigen Rechtslage (in der Schweiz) bliebe, daß Xenotransplantationen nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen werden, mithin auf Zusatzversicherte beschränkt blieben (S. 199).

Insgesamt sei daher die Xenotransplantation als eine recht unsichere und fragwürdige Option zu betrachten, die momentan wenig Aussicht auf eine probate Lösung des Organmangelproblems verspreche.

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Da die Xenotransplantation offenbar eine sehr komplexe Methode mit unsicheren Erfolgsaussichten sei, plädieren die Verfasser der Studie für die Aufnahme eines "breiten gesellschaftlichen Diskurses", um die Frage nach einer Weiterentwicklung dieser neuen Technik eingehend zu erörtern. Sie selbst halten es für "angemessener, die Suche nach unproblematischeren Alternativen zu motivieren und zu unterstützen", auch wenn sie nicht ausschließen wollen, daß andere aufgrund derselben Sachlage zu dem Schluß kommen könnten, "daß die Option Xenotransplantation nicht vorschnell aufgegeben werden sollte" (S. 200 f.). Nach der Meinung der Autoren sollten "aber zu den vorrangig zu beschreitenden längerfristigen Optionen die Prävention von zum Organversagen führenden Krankheiten sowie die Erforschung der Pathogenese und Entwicklung ursächlicher Therapien solcher Krankheiten gehören" (S. 200). Nicht unbedeutende Optionen stellten auch die Gentherapie oder der Einsatz künstlicher Organe dar, auch wenn es sich hier "um komplexe Forschungsgebiete" handele, "die nur langfristig und interdisziplinär lösbar erscheinen, im Komplexitätsgrad aber nicht über die Xenotransplantation hinausgehen" (S. 200). Daneben sei natürlich auch darauf hinzuwirken, daß vermehrt menschliche Organe gespendet würden. Es wird daher die Empfehlung ausgesprochen, möglichst "mehrere Pfade parallel" zu beschreiten (S. 193).

Hinsichtlich der **Sicherheit** von Xenotransplantationen (Infektionsrisiko) sind sich die Autoren mit den Verfassern aller anderen einschlägigen Studien darüber einig, daß einerseits die erforderliche Wissensbasis erweitert und andererseits wirksame Maßnahmen ergriffen werden müssen, um das Xenozoonoserisiko zu minimieren. "Zu diesen Maßnahmen zählen

- Grundlagenforschung zu den Mechanismen, die wirksam werden, wenn biologische Agenzien die Artgrenze überschreiten,
- Erweiterung des Wissens über Infektiosität und Pathogenität von bekannten biologischen Agenzien über Speziesgrenzen hinweg,
- Weiterentwicklung und Standardisierung der diagnostischen Möglichkeiten,

- Zucht von xenogenen Nutztieren, die frei von potentiellen Xenozoonoseerregern sind,
- Implementierung eines funktionierenden 'Frühwarnsystems', das das Auftreten von Xenozoonosen detektieren kann" (S. 85).

Die Autoren äußern allerdings - insbesondere hinsichtlich der Zucht von xenogenen Nutztieren, die von potentiellen Xenozoonoseerregern frei sind - Zweifel daran, ob das sicherlich sehr ressourcenintensive "Frühwarnsystem", daß hierfür einzurichten sei, überhaupt durchsetzbar und effektiv sein werde, zumal die Xenotransplantation in der klinischen Praxis "in dem Bewußtsein unternommen werden müßte, daß erst die tatsächliche Anwendung der Xenotransplantation im Menschen - möglicherweise erst mit vieljähriger Verzögerung - zeigen würde, ob und in welcher Form ein Übertragungsrisiko besteht" (S. 85 f.). Begrüßt wird, daß in der Schweiz das mit einer Übergangsregelung (bis das bundeseinheitliche Transplantationsgesetz verabschiedet ist) beauftragte Bundesamt für Gesundheit ein zeitlich befristetes Verbot der Xenotransplantation am Menschen verhängt hat: "Mit dem Verbot wird formal eine auch im internationalen Vergleich restriktive Lösung gewählt. Dies kann als politisches Signal verstanden werden, daß das Infektionsrisiko ernst genommen und eine vorsichtige Vorgehensweise eingeschlagen wird" (S. 134).

Hinsichtlich der **ökonomischen Aspekte** wird gemutmaß, daß die künftigen Kosten von Xenotransplantaten "in entscheidendem Maße von den mit ihrem Einsatz verbundenen Sicherheitsbestimmungen abhängig sein" dürften. Durch die Konzentrationsbestrebungen einiger finanzstarker Firmen auf dem Gebiet der Xenotransplantation bestehe die Gefahr, "daß ein erheblicher ökonomischer Druck auf die Ausgestaltung der mit Xenotransplantationen verbundenen Sicherheitsauflagen ausgeübt werden könnte" (S. 116). Außerdem rechnen die Verfasser der Studie damit, daß speziell die zelluläre Xenotransplantation "möglicherweise größere gesamtwirtschaftliche Effekte haben könnte als die Xenotransplantation von Organen", da sie sich auf die Therapie von Krankheiten

beziehe, die häufiger auftreten als Indikationen für Organtransplantationen (S. 117).¹⁹

Angemahnt wird die eingehende und öffentliche Diskussion **ethischer Aspekte** der Xenotransplantation, die in der Schweiz - im Unterschied zu den USA - "bisher nicht erfolgt" sei. Bis diese nachgeholt sei, sollte die Schweiz an dem in der gegenwärtigen Übergangsregelung ausgesprochenen Moratorium für klinische Versuche festhalten (S. 135). Obwohl die Autoren nicht erwarten, daß im Rahmen eines gesellschaftlichen Diskurses über ethische Implikationen und die soziale Wünschbarkeit der Xenotransplantation ein umfassender Konsens erzielbar ist, halten sie gleichwohl dafür, "um 'normalen' Bürgerinnen und Bürgern die Möglichkeit der Einflußnahme außerhalb des Instrumentes der Volksabstimmung zu geben", sich des bewährten Instrumentes der Konsensus-Konferenz (bzw. der Bürger- oder Publiforen) zu bedienen, "dessen Ergebnisse im politischen Meinungsbildungsprozeß angemessen berücksichtigt werden sollten" (S. 204). Allgemein "erscheint es unter Gesichtspunkten der biomedizinischen Ethik einschließlich der Sozialethik sowie unter tierethischen Aspekten angemessener, die Suche nach unproblematischen Alternativen zu motivieren und zu unterstützen" (S. 168), zumal nicht davon auszugehen sei, daß die Xenotransplantation das Problem des Organmangels zu lösen imstande ist, sondern im Gegenteil eher bestimmte Probleme (etwa bezüglich der Verteilungsgerechtigkeit) noch verschärfen werde (S. 143).

Politischer Handlungsbedarf

Zum ersten halten es die Autoren angesichts des Xenozoonoserisikos für "vordringlich, in der Schweiz bestehende Gesetze zu ergänzen und zu verschärfen, um die Infektionsrisiken zu minimieren", wobei eine nationale Regelung kei-

19 Insbesondere tierliche Nervenzellen könnten bei der Behandlung von Demenzerkrankungen wie der Parkinsonschen und der Alzheimerschen Krankheit therapeutisch von Bedeutung sein; zur ethisch höchst bedenklichen Verwendung menschlicher Fötalzellen könnte so eine interessante Alternative geschaffen werden. Allgemein zeichnet sich die Transplantation von Zellen gegenüber der von ganzen Organen dadurch aus, daß die Zellen in halbdurchlässige Hüllen eingekapselt werden können, so daß das Fremdgewebe nicht in unmittelbaren Kontakt mit dem Empfängerorganismus gerät, was sowohl heftige Abstoßungsreaktionen verhindert als auch die Gefahr der Übertragung pathogener Erreger mindert (zumal isolierte Zelllinien präoperativ auch leichter auf mögliche Krankheitskeime hin untersucht werden können). Nicht zuletzt diese Vorteile der zellulären Xenotransplantation sind es, die diese medizinisch und wirtschaftlich interessanter erscheinen lassen als die Xenotransplantation solider Organe.

nesfalls hinter dem Schutzniveau internationaler Regulierungen zurückbleiben sollte (S. 207).

Zweitens wird empfohlen, so bald wie möglich in der Schweiz einen gesellschaftlichen Meinungsbildungsprozeß hinsichtlich des Stellenwerts der Xenotransplantation im Vergleich zu möglichen Alternativen einzuleiten, "da von dieser Entscheidung abhängt, welche weitergehenden Maßnahmen zu ergreifen sind" (S. 208). Im Anschluß an diese Empfehlung unterbreiten die Autoren recht detaillierte Vorschläge zur Ausgestaltung zielgruppenspezifischer Diskursformen.

Schließlich sollten nach Meinung der Autoren in der Schweiz umgehend Maßnahmen eingeleitet werden, um die Verfügbarkeit an menschlichen Organen zu erhöhen. "Hierzu schlagen wir vor, Bevölkerung und medizinisches Personal aufzuklären, zu informieren und auszubilden sowie Maßnahmen zu ergreifen, die die Transparenz der Verfahren zur Organentnahme, -allokation und -transplantation und das Vertrauen in die damit betrauten Personen und Institutionen erhöhen" (S. 209).

Forschungs- und Evaluationsbedarf

In ihren generellen **Empfehlungen** sprechen sich die Verfasser der Studie für die Durchführung von zwei weiteren TA-Studien aus:

- "Eine problem-, nicht technikinduzierte TA-Studie zur künftigen Gestaltung des Gesundheitswesens, die sich mit gesellschaftlichen, ethischen, rechtlichen und medizinischen Aspekten der Transplantationsmedizin und den möglichen Alternativen zur Allotransplantation befassen sollte." (S. 208)
- "Eine weitere TA-Studie sollte die medizinisch-wissenschaftlichen, rechtlichen, wirtschaftlichen, ethischen, gesellschaftlichen und Sicherheitsaspekte der zellulären Xenotransplantation und ihrer alternativen Optionen vertiefen", deren Bedeutung allgemein noch zu wenig beachtet und reflektiert werde (S. 207).

3.5 "Protecting Public Health: The Draft Guideline for Xenotransplantation"²⁰, Department of Health and Human Services, FDA, USA 1996

Zielsetzung

Gemäß ihrem gesetzlichen Auftrag beschäftigt sich die FDA (Food and Drug Administration) vorrangig mit Fragen der Sicherheit und Wirksamkeit von medizinischen Präparaten und Verfahren ("medical devices"): "Clinical studies of new experimental biologics, such as xenogeneic cells, tissues and organs, should be performed under an Investigational New Drug (IND) application that is filed with FDA. IND applications should contain information on product manufacturing and testing to ensure that trial subjects will not be exposed to unreasonable risks, taking into account the potential for benefit." Die von der FDA herausgegebenen Richtlinien dienen daher explizit praktischen Zwecken: nämlich der Anwendungs- und Verfahrensregelung. Bezogen auf den Fall der Xenotransplantation heißt das: Der FDA geht es um "practical information to the transplant community". Infolgedessen soll der "Draft Guideline for Xenotransplantation" dazu beitragen, "to help minimize public health risks associated with xenotransplantation while not restricting access to promising therapies for individuals with life-threatening and chronic debilitating illnesses". Erarbeitet wurden die Richtlinien von verschiedenen Arbeitsgruppen der FDA, über deren Zusammensetzung und Arbeitsweise nichts näheres in Erfahrung zu bringen war.

Anmerkung: Als "draft guideline" handelt es sich bei dem vorliegenden Text allerdings mehr um eine Diskussionsvorlage als bereits um eine Sammlung abschließender und rechtsgültiger Bestimmungen. Die "eentlichen" Richtlinien stehen bislang - trotz wiederholter Ankündigung - immer noch aus.

Schwerpunkte

Es geht nahezu ausschließlich um Fragen der Sicherheit von Xenotransplantationen und um Möglichkeiten des Sicherheitsmanagements. "Concerns about potential infection with both recognized disease agents and new ones arising from xenotransplants are real." Die (formalen) Voraussetzungen für die Beantragung einer Zulassung klinischer Versuche werden ohne nähere Begründung

20 Quelle: "FDA Backgrounder: Fact Sheet on Xenotransplantation" vom 20.9.1996

dargestellt. "The guideline applies to all types of xenotransplants, including cells, tissues and solid organs."

Zentrale Fragestellungen

Die Richtlinien versuchen u.a. zu regeln,

- was bei der Planung, Vorbereitung sowie Durchführung klinischer Versuche ("protocols") zu beachten ist,
- wie der "informed consent" der Patienten sichergestellt werden muß,
- wie die Nachsorge und das (Risiko-)Monitoring organisiert sein sollten,
- wie die Auswahl der "Spendertiere" erfolgen und deren Qualität (vor allem Keimfreiheit) gemanagt werden sollte.

Die Richtlinien sind in vier Punkte gegliedert:

- "The Clinical Plan"
- "Animal Sources"
- "Clinical Issues"
- "Public Health Needs"

Gesamtbeurteilung

Zwar wird auf die bedeutenden potentiellen Gefahren der Xenotransplantation hingewiesen, doch keinerlei Votum pro oder contra einer Durchführung klinischer Versuche (zum jetzigen Zeitpunkt) abgegeben. Auch über die Zukunftsaussichten insgesamt wird nichts ausgesagt (allerdings wird im "Background"-Abschnitt auf die Organmangelproblematik anhand von einschlägigem Zahlenmaterial eingegangen, was indirekt die mögliche Bedeutung der Xenotransplantation hervorhebt).

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Da der Text nicht argumentativ verfährt, gibt es keine Schlußfolgerungen im eigentlichen Sinne. Über die an klinische Versuche gestellten Forderungen hinaus gibt es nur eine Empfehlung von allgemeinem Charakter: "A national registry is recommended to provide information to access long-term safety and to help in epidemiological investigations. [...] Such a registry would help to

identify xenotransplant-associated health problems that have public health significance."

Politischer Handlungsbedarf

Im Zusammenhang mit der Forderung nach einem nationalen Register für Xenotransplantationen wird auf die Notwendigkeit, ein entsprechendes Programm zu entwickeln, hingewiesen. Dieses sei bereits in Arbeit: "FDA, the Centers for Disease Control and Prevention, and the National Institutes of Health are collaborating with the Health Resources and Services Administration to develop a pilot program to define the scope, focus, and optimal design of a national registry."²¹

Forschungs- und Evaluationsbedarf

Kein besonderer Hinweis

Anmerkung: Ein zentrales Gremium auf Bundesebene zur Prüfung und Genehmigung von klinischen Versuchen am Menschen ist derzeit nicht geplant. Die Kompetenz hierzu soll bei den lokalen Kommissionen verbleiben. Andererseits laufen gegenwärtig in den USA intensive Diskussionen über ein mögliches Moratorium für derartige Versuche (Butler 1998a). Unabhängig davon hat die FDA bereits einige klinische Vorhaben mit xenogenen Zellen und Geweben (Schweinehaut, Knochenmark aus Pavianen u.a.m.) genehmigt.

21 Hierzu ein Hinweis zur Vorgeschichte der FDA-Guidelines: Eine kleinere Studie zur Xenotransplantation war bereits 1996 von einem privaten Institut, dem **Institute of Medicine** (IOM in Washington, D.C.), im Auftrag der FDA und verschiedener anderer nationaler Institute erarbeitet worden. Der Tenor dieser Studie war ausgesprochen optimistisch, was die Realisierungschancen der Xenotransplantation anbetrifft. Gleichwohl stellten die Autoren fest: "It is vital to establish guidelines to ensure the safe and successful use of xenotransplantation before human clinical trials go forward". Empfohlen wurde zu diesem Zweck die Gründung eines "advisory committee" "to coordinate development, oversight, and evaluation of guidelines among federal agencies and other institutions involved in human clinical trials". Dabei betont das Papier, daß dieses Komitee "could be charged to coordinate, but not to regulate, research, policy, and surveillance issues related to xenotransplantation, and to suggest modifications to guidelines based on evidence from research and clinical trials" (Institute of Medicine, 1996, Xenotransplantation. Science, ethics and policy, Washington, D.C.). Die hier vorgestellten vorläufigen FDA-Guidelines greifen in mancher Hinsicht auf die Anregungen des IOM-Papiers zurück.

3.6 "Xenotransplantation - State of the Art", Council of Europe 1997

Zielsetzung

Das Papier, das von Michael Alivertis²² für das "Steering Committee on Bioethics" (CDBI) des "Council of Europe" präpariert wurde, will in geraffter Form die wesentlichen Problemstellungen "in the fields of medicine, ethics and law" benennen, "in order to promote discussion and individual thought". Insbesondere soll der Bericht die Tätigkeit einer speziellen Arbeitsgruppe des Council of Europe, die mit der Erstellung eines "protocol on organ transplantation" befaßt ist, unterstützen. Ausdrücklich erwünscht sind "any comments or suggestions from the CDBI delegations concerning this paper." Offensichtlich liegen den Überlegungen des Autors ausschließlich Literaturstudien zugrunde.

Schwerpunkte

Das Papier geht recht ausführlich auf die Geschichte der Xenotransplantation und die mit der Xenotransplantation verbundenen medizinisch-technischen Risiken ein.

Zentrale Fragestellungen

Neben der Sicherheitsproblematik werden insbesondere Fragen der Ethik und Regulation erörtert.

Gesamtbeurteilung

Zur Frage der Zukunft der Xenotransplantation und ihrer (ethischen) Zulässigkeit verhält sich das Papier neutral.

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Die bekannten technischen und ethischen Probleme werden zwar diskutiert, es werden jedoch so gut wie keine besonderen Schlußfolgerungen gezogen. Mit Blick auf die in England durchgeführten Studien (des "Nuffield Council" und

22 M. Alivertis ist Mediziner und Mitglied der Bioethik-Sektion des Directorate of Legal Affairs des Council of Europe.

der "Advisory Group", s.o.) wird immerhin die Anlage ("maintenance") "keimfreier Zuchtbestände" (sogenannter "SPF colonies") als wichtige Vorbedingung für Xenotransplantationen herausgestellt: "This maintenance and ensuring the purity of strains (both essential aspects to a safe xenotransplantation service), requires expertise and diligence. Expertise can be acquired, but diligence can only be assured in the presence of an independent monitoring and policing body."

Darüber hinaus werden die ungelösten Fragen zur Sicherheit der Xenotransplantation insgesamt als so wichtig eingestuft, daß empfohlen wird, so rasch wie möglich in diesen Fragen Rechtssicherheit zu schaffen, denn: "Not only scientists in the United States are frustrated by the Public Health Service's slow pace in issuing federal guidelines for the research, but also few persons involved into this research". Als Beispiel wird auf den Fall eines 38jährigen AIDS-Patienten aus Kalifornien verwiesen, "who was recipient of the baboon bone-marrow transplant" und der ein hohes persönliches Interesse daran besitze zu erfahren, "what the restrictions he has to live under are. The lack of regulation in this field maintains a situation of complete deprivation concerning his contacts to any other person".

Politischer Handlungsbedarf

Das Papier stellt zunächst fest: "No guidelines prohibiting animal-to-human organ transplantation exist", um sodann eine baldige Regulation dieses Feldes anzumahnen: "Although xenotransplantation is still far from becoming a routine procedure, the research in this field as the few experimental cases make the introduction of guidelines or even regulation necessary."

Forschungs- und Evaluationsbedarf

Keine besonderen Hinweise

3.7 "Advances in Transplantation Biotechnology and Animal to Human Organ Transplants (Xenotransplantation)", OECD, Paris 1996

Zielsetzung

Dieser Bericht ("report"), der von Dr. Elettra Ronchi, der Koordinatorin der Gesundheitsprojekte der Abteilung für Biotechnologie der OECD, erarbeitet wurde, war als "background paper" für die Vorbereitung eines OECD-Workshops zur Xenotransplantation gedacht. Die Schlußfolgerungen und Empfehlungen wurden offenbar in weiten Teilen von den Überlegungen des Nuffield Council zur Xenotransplantation inspiriert (deren Empfehlungen im Anhang mit abgedruckt werden). Ansonsten wurde die einschlägige Literatur zum Gegenstand als Basis benutzt.

Schwerpunkte

Aufgabe des Berichts ist es, "a wide range of material, raising safety, economic and ethical points for consideration by OECD governments" zusammenzustellen. Im Unterschied zu allen anderen Berichten wird in diesem Report den wirtschaftlichen Fragestellungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Dies entspricht dem genuinen Auftrag der ("biotechnology unit" der) OECD, "the importance of novel biomedical research" zu bewerten ("in driving forward the applications of new biotechnologies").

Zentrale Fragestellungen

Bevor der Bericht sich der ökonomischen Bedeutung der Xenotransplantation zuwendet, werden (gemessen an der Länge des Papiers) relativ ausführlich folgende Punkte behandelt:

- das Problem des Organmangels,
- die Mechanismen der Organabstoßung (Immunreaktion),
- die vorhandenen Methoden der Abstoßungsvermeidung (Immunsuppression),
- xenogene Infektionsrisiken und
- das Problem der "Spenderwahl" (Primaten oder Schweine).

Anschließend wird kurz auf die vorhandenen nationalen und internationalen Stellungnahmen bzw. Richtlinien zur Xenotransplantation eingegangen (die

oben beschriebenen englischen Studien und die WHO-Guidelines "on the prevention of xenozoonoses"), um sodann etwas näher auf die "economic aspects" der Xenotransplantation zu sprechen zu kommen: Es werden zum einen die wichtigsten Biotech-Unternehmen vorgestellt, die Entwicklungsarbeit im Bereich der Xenotransplantation betreiben (neue Immunsuppressiva, transgene Tiere als mögliche Organquellen usw.), und zum andern einige Kosten-Nutzen-Erwägungen vorgetragen.

Gesamtbeurteilung

Xenotransplantation wird als ein sinnvolles Verfahren angesehen, daß vielleicht schon bald ("in the near future") zur klinischen Anwendungsreife gediehen sein wird: "Xenotransplantation may become a feasible surgical procedure in the near future". Allerdings: "One of the most pressing concerns will then be the safety of the use of primate or porcine organs and tissues for xenotransplantation." An anderer Stelle: "The application of allogeneic and/or xenogeneic chimaerism could dramatically expand the donor pool available to numerous patients who might otherwise never survive to transplantation."

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Zunächst zu der ökonomischen Bedeutung der Xenotransplantation: Das Feld erscheint als wirtschaftlich attraktiv, aber mit einer durchschnittlichen Kostensenkung je Transplantation sei kaum zu rechnen: "Clearly, the field has attracted, and is attracting, significant private investment. The market is estimated at 100.000 per year. Thus, the obvious question: What will then be the cost of xenotransplantation compared with human organ transplantation, and will it be cost-effective?" Die Studie gibt sich hier vorsichtig: "Xenotransplantation will most likely not lead to a reduction in these average costs" - zumindest nicht "in the next few years", zumal die hohen Innovationskosten erst wieder hereingebracht werden müssen. Von der mittels Gentechnik betriebenen Entwicklung "transgener Tiere" könnte allerdings ein Einspareffekt infolge eines reduzierten Verbrauchs kostspieliger Immunsuppressiva ausgehen. Eine weitere Überlegung: "The use of organs as 'bridging devices' will most likely increase the overall direct costs of transplantation, and may be, in the long term, much less cost-effective".

Die möglichen xenogenen Infektionsrisiken werden keineswegs verharmlost; es werden sogar ausdrücklich Bezüge zu hochgefährlichen pandemischen Erre-

gern wie dem Ebola- oder dem Hanta-Virus hergestellt. Derartige Infektionskrankheiten gemahnten daran, daß "emerging diseases are global issues and that guidelines on medical and research practices on xenotransplantation should be harmonized".

Politischer Handlungsbedarf

Die Autorin des Berichts legt Wert auf die Feststellung, daß "the issues examined in this report are of global concern and they should be addressed in international fora". Über nationale Regulierungen hinaus sei eine internationale Harmonisierung der verschiedenen Bestimmungen zur Sicherheit der Xenotransplantation sinnvoll und notwendig. Diese sollte in die Hände einer transnationalen Institution wie der WHO gelegt werden: "The World Health Organization is ideally placed to co-ordinate such an effort." Denn: "Since human clinical trials are likely to occur very soon in several countries, international co-operation should ensure that adequate guidelines are promptly in place to enable effective review of clinical evidence and to prevent possible public health hazards, at the same time allowing medical progress and equitable technology transfer."

Was hingegen die ethischen und sozio-ökonomischen Aspekte der Xenotransplantation anbetreffe, so könne der hier sich ergebende internationale Abstimmungsbedarf am besten von Organisationen wie der UNESCO oder der OECD gedeckt werden. Hier könnten etwa Fragen der Tierethik, der Kommerzialisierung der Xenotransplantation und möglicher negativer Auswirkungen auf die Gesundheitsversorgung in einem angemessen großen Rahmen behandelt werden.

Schließlich müsse im Interesse der auf dem Gebiet der Xenotransplantation engagierten Unternehmen geklärt werden, ob und inwieweit transgene Organismen patentiert werden können.

Forschungs- und Evaluationsbedarf

Keine besonderen Hinweise

3.8 "Report of WHO Consultation on Xenotransplantation", WHO, Genf 1997

Zielsetzung

Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO), mit Sitz in Genf, hat sich eingehend mit Fragen der Xenotransplantation auseinandergesetzt und 1997 einen Bericht veröffentlicht, der den Mitgliedstaaten der WHO eine Reihe von Empfehlungen im Umgang mit dieser neuartigen Transplantationsform unterbreitet. Erarbeitet wurde das Papier in internen Diskussionen von einer international und interdisziplinär besetzten Arbeitsgruppe, die zahlreiche wissenschaftliche und politische Organisationen vertraten.

Dem Bericht separat beigelegt ist ein "Guidance on Infectious Disease Prevention and Management", der speziell auf die mit der Xenotransplantation verbundenen Infektionsrisiken eingeht und Strategien sowie Kriterien zur Prävention bzw. zum Management dieser Risiken präsentiert.

Schwerpunkte

Der WHO-Bericht befaßt sich insbesondere mit den medizinischen und Sicherheitsaspekten dieser neuen Technik. Dabei setzt der Report - einmal mehr - beim Organmangelproblem an, zu dessen Lösung unter Umständen die Verfügbarkeit von Xenotransplantaten beitragen könnte: Die Xenotransplantation sei "an alternative or additional approach for alleviating the global shortage of human tissues and organs for allotransplantation". Die WHO betont, daß - obwohl der Eintritt der Xenotransplantation in die "klinische Arena" in sehr vorsichtiger Weise ("in a cautious manner, step by step") erfolge - durchaus bereits einige Anfangserfolge zu verzeichnen seien: "There is preliminary evidence that porcine cellular grafts may endure in human recipients. Subsequent steps will probably involve the use of xenogeneic organs as temporary transplants or bridges." Die WHO-Autoren gehen also davon aus, daß die Xenotransplantation über kurz oder lang **technisch** Realität werden wird, wobei deren **ethische** Aspekte freilich nur relativ vage geprüft werden.

Zentrale Fragestellungen

Im Zentrum der Erörterungen stehen Fragen zum Management möglicher Xenozoonose-Risiken im Zuge der Implantation tierlicher Organe oder Gewebe. "The management of xenozoonotic risk should focus on devising and carrying out activities which:

- identify the infectious agents concerned;
- prevent transmission of xenozoonoses from xenografts;
- evaluate and manage any xenozoonoses occurring in xenotransplantation recipients;
- prevent or manage secondary transmission of xenozoonotic infections."

Damit sind zugleich die wichtigsten Anforderungen ("needs") an die künftige Forschung benannt (s.u.). Die Überlegungen der "WHO-Consultation" schließen aber auch ethische Fragen mit ein; diese werden "categorized as those concerning

- its impact on allotransplant donation and availability;
- personal and societal perceptions of the appropriateness and acceptability of the technology and its attendant risks;
- issues of informed consent, protection of human rights and community interests including access to information;
- animal species selection, animal welfare and use, and the genetic engineering of animals, including cloning."

Gesamtbeurteilung

Die Xenotransplantation wird weder eindeutig befürwortet noch abgelehnt. Statt dessen wird ein vorsichtiges Vorgehen angeraten, das allen Sicherheitserfordernissen gerecht wird. Dies geht konform mit dem Grundziel der WHO, "to encourage the development of safe, effective, ethical, and accessible methods for improving human health worldwide". Den Autoren des Berichts liegt es fern, die Mitgliedsstaaten der WHO in irgendeiner Weise zu einer bestimmten Form der Regulation zu überreden ("the various cultural and societal responses to xenotransplantation are difficult to predict", denn "the appropriateness or acceptability of xenotransplantation will differ between cultures and societies and may change over time"), gleichwohl möchten sie deutlich machen: "Regulatory mechanisms for ensuring accountability, protection of public interests, and the minimization of risk will probably be required". Darüber hinaus sei die

Etablierung spezifisch pathogenfreier Zuchtstämme von Spendertieren ein vorrangiges Erfordernis.

Wichtige Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Die WHO-Studie gelangt zu folgenden zentralen Schlußfolgerungen:

- "Research and development in xenotransplantation technology are proceeding at a very rapid pace. Careful and timely consideration must be given to the possibility of infectious disease transmission and to the ethical implications of the development and potential use of this technology."
- Die in Frage stehenden Implikationen sind dabei keineswegs nur biomedizinischer Art: "It also raises philosophical issues, including questions of ethical, social, cultural and religious acceptability. [...] Psychological, cultural, and societal concerns call for accurate information and frank public debate".
- Die Verwendung von transgenen und klonierten Tieren als Transplantatquelle sei akzeptabel, "as long as the dignity and identity of humans are respected, human health is protected, and animal welfare is adequately taken into account".
- Die ökonomische Seite der Xenotransplantation sei schwer abzuschätzen, gleichwohl gelte: "The relative costs and benefits of the technology to the recipient and to the health care system will also have to be measured with respect to the societal and economic environments concerned."
- Sowohl die nationalen Politiken als auch die internationale Kooperation sei gefordert, "to help promote safety, efficacy and equitable access to the technology. They are also needed to protect human dignity and individual rights together with community interests."

Die Empfehlungen der "WHO-Consultation" richten sich direkt an die Mitgliedsstaaten der Weltgesundheitsorganisation und leiten unmittelbar über zur Frage nach dem politischen Handlungsbedarf (s.u.). Die Autoren des Berichts legen dabei Wert auf die Feststellung: "These recommendations are not meant to encourage or discourage early clinical trials, but rather to call attention to the issues that need to be taken into account by countries considering the adoption of this technology."

Politischer Handlungsbedarf

Die Empfehlungen der WHO an ihre Mitgliedstaaten sind gedacht "as starting points to help Member States and other interested parties deal with xenotransplantation issues, and work out their own policies, regulations and guidance for the safe and ethical use of this technology. They also attempt to provide a framework which can contribute to public health and safety at both the national and international level." Beispielsweise werden in Hinsicht auf den Umgang mit Tieren als Xenotransplantatquellen die Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985 vom Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) herausgegeben, als vorbildlich für die Gestaltung nationaler Regularien herausgestellt; gleichwohl wird betont: "but each country will need to develop its own approach to dealing with issues relating animal welfare". Die wichtigsten Empfehlungen des WHO-Reports betreffen:

- Die Sicherung der Qualität der für die Xenotransplantation vorgesehenen Zellen, Gewebe und Organe: "comprehensive mechanisms and protocols" werden hierzu benötigt bezüglich:
 - "Identifying and developing source animals which will provide cells, tissues, or organs of the best possible quality;
 - eliminating xenzoonotic agents from source animals;
 - preventing source animal exposure to xenotransplant relevant infectious agents;
 - encouraging the development and use of comprehensive health surveillance programmes for source animals;
 - encouraging the clinical investigation of any health problems that occur in source animals and the development and use of appropriate diagnostic procedures;
 - promoting the safe delivery of cells, tissues and organs to the xenotransplant recipient."
- Es müsse Vorsorge getragen werden für die Reinhaltung bzw. Überwachung der "Spendertiere" im Hinblick auf potentiell für den Menschen schädliche Pathogene; dabei sei zu achten insbesondere auf
 - "the relevance of infectious agents to the context of specific protocols and usages;
 - the use of criteria for developing xenzoonotic agent exclusion lists;
 - the enlistment of multidisciplinary expertise for the development and evaluation of animal health assurance protocol;

- the need for continuous review of the entire animal health programme based on up-to-date scientific knowledge and research."
- Entwickelt werden müßten darüber hinaus effektive "risk assessment"-Strategien, die es gestatten, den Patienten und sein näheres soziales Umfeld im Hinblick auf mögliche xenogene Erkrankungen zu "monitoren".
- Letzteres habe die Vorkehrung geeigneter Beratungsmaßnahmen gegenüber den Kandidaten für eine Xenotransplantation zur Voraussetzung; die potentiellen Patienten sind eingehend zu beraten bezüglich
 - "cope with physical, psychological and emotional effects of the xenotransplant on themselves and their contacts;
 - refrain from donation whole blood, blood components, source plasma, source leukocytes and other body fluids, tissues or parts to other humans;
 - use barrier precautions to prevent the transmission of potentially latent and recognized infection through intimate contact;
 - recognize that intercourse and breastfeeding may lead to xenozoonosis transmission;
 - participate in long-term and possible life-long monitoring and surveillance procedures."

In ähnlicher Weise seien auch die Familienangehörigen des künftigen Xenotransplantatempfängers zu unterrichten und zu beraten.

- Um die Wirksamkeit ("efficacy") der Xenotransplantation sicherzustellen, sollte sich die Durchführung einer Xenotransplantation an akzeptable Standards "of ethics and good clinical and scientific practices" orientieren, wozu insbesondere zählen
 - "the existence of an adequate scientific base to justify moving to clinical trials;
 - adequate training of xenotransplantation personnel and other health care providers;
 - the availability and use of appropriate patient care facilities and health care infrastructure."
- Auch für das Wohlbefinden der "Spendertiere" müsse gebührend Sorge getragen werden, etwa durch
 - "minimizing potentially adverse effects to animals produced as sources of cells, tissues or organs for xenotransplantation,
 - overseeing genetic engineering to ensure that animals do not lose their identity as members of their species."

- Auf institutioneller Ebene seien interdisziplinär besetzte nationale Kommissionen ("review boards, advisory or supervisory bodies") zu etablieren, die vor allem fördernde Funktionen wahrzunehmen haben hinsichtlich:
 - "the frequent and timely review of national xenotransplantation policies, regulations, and guidance in the light of current knowledge and understanding;
 - the protection of xenograft recipients from unreasonable or unjustifiable limitations on their individual rights and freedoms;
 - international communication and cooperation on xenotransplantation issues;
 - the establishment and maintenance of archives and registries on both recipients and source animals."
- Internationale Kooperationen seien erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Xenotransplantation zu befördern sowie die Zugänglichkeit dieser neuen Technologie zu sichern und alle damit verbundenen Belange auf eine ethisch und rechtlich akzeptable Basis mit international vergleichbaren Standards zu bringen. Anliegen dieser internationalen Zusammenarbeit sollten insbesondere sein
 - "the gathering and dissemination of information on xenotransplantation research and development;
 - the development of adequate and compatible national registries and databases ...;
 - the establishment of cooperative links between countries to facilitate bilateral or multilateral research and surveillance on xenozyoonosen, including xenozyoonotic event notification procedures;
 - the establishment of international registries of recipients and source animals".

Forschungs- und Evaluationsbedarf

Insbesondere bestehe die Notwendigkeit für eine kontinuierliche Entwicklung und Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten zum Aufweis neuer Infektionsgefahren ("new infectious agents of animals"). Neben den Fragen zur Sicherheit und Effizienz der Xenotransplantation wird sich die künftige Forschung aber auch verstärkt sozialen, kulturellen und religiösen Problemen zu stellen haben: "The Consultation recognizes that there are different opinions about xenotransplantation research, and different ways of approaching it."

Anmerkung: Wie oben bereits erwähnt, hat die WHO zusätzlich zu ihrem "Report of WHO Consultation" für den Umgang mit der Xenotransplantation noch einen speziellen "Guidance on Infectious Disease Prevention and Management" herausgegeben. In dieser "Anleitung" werden die Überlegungen der WHO zur Sicherheitsproblematik der Xenotransplantation in mancher Hinsicht verfeinert und vertieft. Im Zentrum der Überlegungen steht die Frage nach geeigneten Kriterien für den Ausschluß von Erregern xenogener Infektionen. So wird beispielsweise das unterschiedliche Gefahrenpotential verschiedener Erreger xenogener Infektionen eingehend diskutiert (Bakterien, Pilze, Parasiten bzw. bekannte und unbekannte Viren, insbesondere Retroviren); auch die an ein Überwachungsprogramm zu stellenden Anforderungen werden ausführlich erörtert (so heißt es bezüglich der "Spendertiere": "Ideally, all possible agents would be tested for at a frequent enough interval to allow for their rapid detection and elimination. This can become very expensive and labor intensive"). Der Text schließt mit der Schlußfolgerung:

"As it is assumed that xenotransplantation will become medical practice, a consensus is needed on how best to balance the benefits associated with xenotransplantation with the infectious disease risks to the recipient and to the general population. Measures designed to minimize risk need to be agreed upon and implemented before problems arise. This will require input from many sectors, researchers, clinicians, veterinarians, infectious disease experts, public health proponents, patient advocates, ethicists, and lawyers. Without a pre-accepted and adhered-to mechanism for protecting individuals and populations from the adverse potentials of xenotransplantation, the risks of the technology to the general population may be viewed as outweighing its benefits."

4. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Kriterien zur Auswahl von "Spendertieren" und deren Anwendung auf nicht-humane Primaten und Schweine	22
Tab. 2:	Überlebenszeiten von Xenotransplantaten aus transgenen Schweinen in nicht-humanen Primaten	30
Tab. 3:	Herkunft des Probenmaterials der XEN111-Studie	39
Tab. 4:	Möglicher zeitlicher Verlauf der Einführung der Xenotransplantation in die klinische Praxis (gemäß Experteninterviews)	48
Tab. 5:	Medizinischer Forschungsstand zur Xenotransplantation von Schweineorganen	55
Tab. 6:	FuE-Schwerpunkte der in der Xenotransplantationsforschung aktivsten Länder	56
Tab. 7:	Auftreten der hyperakuten Abstoßung bei der Xenotransplantation von Organen aus transgenen und nicht-transgenen Schweinen auf nicht-humane Primaten durch das Unternehmen Imutran	110