

J. Denner · Robert Koch-Institut, Berlin

Bericht über das 6. Minisymposium Xenotransplantation am Robert Koch-Institut in Berlin im Mai 2003

Am 9.5.2003 fand das 6. Minisymposium Xenotransplantation der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Xenotransplantation (DAX) am Robert Koch-Institut in Berlin statt, in diesem Jahr zum ersten Mal gemeinsam mit der Deutschen Transplantationsgesellschaft. Das Minisymposium wird jährlich durchgeführt, über die Tagungen 1999 und 2001 wurde bereits im Bundesgesundheitsblatt berichtet [1, 2]. Seit dem letzten Minisymposium im Jahr 2002 sind eine Reihe neuer Befunde erhoben worden, die für die Xenotransplantation von großer Bedeutung sind:

- ▶ Erstens ist die Züchtung transgener „Knock-out“-Schweine gelungen, denen beide Allele der α -1,3-Galactosyl-Transferase fehlen und die deshalb keine α -1,3-Galactosyl-Epitope exprimieren. Diese Zuckerreste auf den Schweinezellen werden im menschlichen Organismus von so genannten präformierten Antikörpern, die eigentlich gegen entsprechende Zuckerreste auf Bakterien gerichtet sind, erkannt. Nach Interaktion mit dem Komplementsystem kommt es dadurch zur hyperakuten Abstoßung (hyperacute rejection, HAR) der Schweineorgane. Die Abstoßung kann innerhalb weniger Minuten erfolgen. Diese „Knock-out“-Tiere stellen bereits die zweite Generation transgener Tiere zur Verhinderung der HAR dar. Bei der ersten Generation wurden auf den Schweinezellen humane Komplementregulatorproteine exprimiert, die aber die HAR nicht so effektiv hemmen konnten.
- ▶ Zweitens ist nun auch in Deutschland die Erzeugung geklonter Schweine gelungen. Damit wurde eine wesentliche Voraussetzung geschaffen, um identische polytransgenetische Tiere zu generieren.
- ▶ Drittens konnten bei neuen Infektionsversuchen an nicht-humanen Primaten und in neuen retrospektiven Studien an Patienten, die ein Xenotransplantat erhalten haben, keine Übertragung porciner endogener Retroviren (PERVs) oder anderer humanpathogener Schweineviren beobachtet werden. Die PERVs sind von besonderem Interesse für die Bewertung der Sicherheit der Xenotransplantation, da sie im Genom aller Schweinerassen vorhanden sind und humane Zellen infizieren können. Es besteht damit – zumindest theoretisch – die Möglichkeit der Entwicklung einer Zoonose nach einer Xenotransplantation.
- ▶ Viertens wurde der Rezeptor für eines dieser Schweineviren, genauer für das PERV-A, identifiziert, was zur Schaffung von Tiermodellen und zur Prävention genutzt werden kann.
- ▶ Fünftens wurden in verschiedenen Laboratorien neue spezifische und sensitive Nachweismethoden für PERVs und andere Schweineviren etabliert, die für das Monitoring zukünftiger Xenotransplantationen genutzt werden können.
- ▶ Sechstens wurden verschiedene Ideen und Strategien zur Verhinderung der Übertragung von PERVs auf den Transplantatempfänger entwickelt. Hierzu zählen z. B. erste Versuche zur Entwicklung eines Impfstoffes oder

auch zur Anwendung der siRNA-Technologie mit dem Ziel, die PERV-Expression zu hemmen. Am wichtigsten ist aber die Ausarbeitung von Verfahren zur gezielten Selektion von Tieren, die keine humanpathogene PERVs freisetzen.

Trotz dieser Erfolge hat die Xenotransplantation die Hürden, die vor ihrer breiten klinischen Anwendung zu überwinden sind, noch nicht genommen. Nach wie vor sind nicht alle Fragen der immunologischen Abstoßung der Zellen oder Organe, der physiologischen Kompatibilität und der mikrobiologischen Sicherheit beantwortet.

Auf dem Minisymposium wurden auch Verfahren der Stammzelltherapie und des Tissue-Engineering vorgestellt und diskutiert. Obwohl früher der Eindruck vorherrschte, dass es sich bei diesen Verfahren um mögliche Alternativen zur Xenotransplantation handelt, wird jetzt immer deutlicher, dass für jede dieser Technologien auch eigene, einander nicht überlappende Anwendungsfelder bestehen. Offensichtlich ist auch, dass sich alle 3 Forschungsgebiete gegenseitig stimulieren und bereichern. Das Minisymposium hat sich weiterhin mit den juristischen und ethischen Fragen der Xenotransplantation beschäftigt. Die von der Bundesärztekammer erarbeiteten Richtlinien zur klinischen Anwen-

© Springer-Verlag 2003

Dr. J. Denner
Projektgruppe Retrovirus-induzierte
Immunsuppression, Robert Koch-Institut,
Nordufer 20, 13353 Berlin

derung der Xenotransplantation wurden vorgestellt und werden hoffentlich bald verabschiedet.

Gewebe- und Organersatz: Zum Stand verschiedener Strategien

Nierentransplantation: Neue Möglichkeiten und Grenzen

Hans-H. Neumayer von der Charité in Berlin zeigte am Beispiel der Nierentransplantation, dass der Bedarf an Organen gegenwärtig nicht gedeckt werden kann und dass dringende Alternativen zur herkömmlichen Praxis der Organspende gefunden werden müssen. Obwohl weltweit in den letzten Jahrzehnten mehr als 500.000 Nierentransplantationen durchgeführt wurden, wachsen die entsprechenden Wartelisten in vielen Teilen der Welt. Bei Eurotransplant umfasst diese Liste gegenwärtig 12.000 Patienten. Die mittlere Wartezeit auf eine Transplantation liegt bei etwa 4–5 Jahren, und das Risiko der Patienten, in diesem Zeitraum zu versterben, ist hoch. Die Bemühungen zur Steigerung der Organspende sind vielfältig. So hat in der Bundesrepublik die Deutsche Stiftung Organtransplantation durch die Bildung von Regionen bürokratische Hemmnisse beseitigt sowie die Effektivität der Leichennierenspende verbessert. Eurotransplant hat mit der Einführung des ESP (Eurotransplant Senior Program), d. h. mit der Transplantation von Organen zwischen Spender und Empfänger, die über 65 Jahre alt sind, eine Erweiterung des Empfängerpools, aber auch der Verwendung sonst marginaler Spenderorgane erreicht. Erste Auswertungen des Programms zeigen, dass bei diesen Transplantationen kein grundsätzlich erhöhtes Risiko zu erwarten ist. Zudem ist es gelungen, den Anteil der Lebendspende von 4% (vor 5 Jahren) auf nahezu 20% zu steigern. Weitere Bemühungen richten sich auf die Entwicklung von Maßnahmen gegen den vorzeitigen Verlust der transplantierten Organe, d. h. auf eine verbesserte Immunsuppression. Neue Immunsuppressiva, wie z. B. Sirolimus, Everolimus und FTY720, werden eine auf den individuellen Patienten besser abgestimmte Therapie erlauben. Laut Neumayer dürften in Zukunft aber auch die Xenotransplantation und die Verfahren der

Stammzelltherapie maßgeblich zur Lösung der Problematik des Organmangels beitragen.

Stammzellforschung: Stand und Perspektiven

Jürgen Hescheler vom Institut für Neurophysiologie der Universität zu Köln beschreibt die Forschung an embryonalen und adulten Stammzellen als einen der vielversprechendsten Ansätze in der Medizin des 21. Jahrhunderts. Er wies jedoch darauf hin, dass es noch viel zu früh sei, um konkrete Aussagen über die zukünftigen therapeutischen Anwendungsfelder dieser Zellen zu machen. Das Ziel seiner Forschungen ist die Transplantation von in vitro aus Stammzellen differenzierten Herzmuskelzellen zur Behandlung der Folgen des Herzinfarktes oder der Herzinsuffizienz. In Vorversuchen an Mäusen mit einem künstlich induzierten Herzinfarkt konnte auf diese Weise bereits die Überlebensrate der Tiere verbessert werden. Hescheler verwies am Ende seines Beitrages auf die Notwendigkeit der kompetenten Aufklärung der Öffentlichkeit über die Chancen dieser Forschung: „In Deutschland sind in den letzten 10 Jahren grundlegende Erkenntnisse über die Entwicklung, Kultivierung und Differenzierung embryonaler und adulter Stammzellen gewonnen worden, deren Früchte nun bereits zunehmend im Ausland geerntet werden, da wir uns zu spät mit tief gehenden Fragen über die grundsätzlichen Ziele der biomedizinischen Forschung auseinander setzen.“

Tissue-Engineering – Alternativen zur Alлотransplantation und Xenotransplantation?

James Kirkpatrick vom Institut für Pathologie der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz definierte Tissue-Engineering wie folgt: „die Kombination der Technologien der Ingenieur- und Werkstoff- sowie der Lebenswissenschaften, um Gewebefunktionen zu verbessern, aufrechtzuerhalten oder zu ersetzen“. Ein entsprechendes Anwendungsbeispiel wäre die Implantation einer dreidimensionalen Matrix, die mit in vitro expandierten Zellpopulationen besiedelt wurde, zu therapeutischen Zwecken. Dabei ist es nicht nur wichtig, ein funktionelles Implantat zu erzeugen,

vielmehr muss auch die Komplexität der körperlichen Reaktion gesteuert werden, u. a. durch die Inkorporation von Pharmaka in Drug-Delivery-Systeme oder durch gentherapeutische Ansätze. Kirkpatrick vermutete, dass die Realisierung solcher Systeme viel mehr Zeit in Anspruch nehmen wird, als von einigen Forschergruppen angenommen. Er warnte davor, an diese Technologie überhöhte Erwartungen zu stellen.

Xenotransplantation und regenerative Medizin: Konkurrierende oder komplementierende Entwicklungen?

Ulrich Martin von den Leibniz Laboratorien der Medizinischen Hochschule Hannover gab einen vergleichenden Überblick zum Stand der Forschung und den therapeutischen Möglichkeiten der Xenotransplantation, der Stammzelltherapie sowie des Tissue-Engineering. Die Umsetzung der Xenotransplantation verspricht eine nahezu unbegrenzte Verfügbarkeit von Transplantaten. Während das Risiko von Infektionen mit porcinen Erregern mittlerweile kalkulierbar und vermeidbar erscheint, ist allerdings unklar, ob die mit der Transplantation von Schweinezellen und -organen verbundenen ausgeprägten Abstoßungsreaktionen und physiologischen Inkompatibilitäten langfristig überwunden werden können. Die Verwendung humaner Stammzellen könnte zukünftig Alлотransplantationen vermeiden helfen und in Verbindung mit dem Tissue-Engineering zur Entwicklung bioartifizieller Gewebe und Organe führen. Der Umsetzung dieser Ziele stehen derzeit allerdings noch viele Probleme entgegen: Vor allem adulte Stammzellen differenzieren meist nur mit geringer Effizienz in den gewünschten Zelltyp. Auch ist unklar, ob die In-vitro-Differenzierung embryonaler oder adulter Stammzellen tatsächlich zu voll funktionsfähigen ausdifferenzierten Zellen führt. Darüber hinaus fehlen noch ausreichend detaillierte Kenntnisse zur Entwicklung, Struktur und Funktion der jeweiligen Organe sowie Methoden zur notwendigen Vaskularisierung komplexer Gewebesysteme und verbesserter Zellkulturtechniken.

Erzeugung transgener Schweine für die Xenotransplantation

Heinrich Niemann vom Institut für Tierzucht der Bundesforschungsanstalt

für Landwirtschaft in Mariensee bei Neustadt zeigte, dass selbst bei der Erzeugung transgener Schweine mittels DNA-Mikroinjektion in die Vorkerne porciner Zygoten, einem Verfahren, das sehr ineffizient ist, transgene Schweine mit einer ausreichend hohen Expression humaner Komplementregulatoren zur Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion (HAR) gewonnen werden konnten. Die durchschnittliche Überlebensrate von Primaten nach der Übertragung von Herzen oder Nieren aus diesen Schweinen lag je nach Art und Dauer der immunsuppressiven Behandlung zwischen 30 und 90 Tagen. Inzwischen ist es Niemann gelungen, geklonte Ferkel durch Verwendung von in vitro gereiften Oozyten zu erzeugen. Damit gibt es in Deutschland erstmals geklonte Schweine. Da die klinische Anwendung der Xenotransplantation wahrscheinlich die Veränderung mehrerer immunologisch relevanter Gene erfordert, ist mit der Verfügbarkeit der Kerntransfer-technik eine wesentliche Voraussetzung geschaffen, um polytransgene Tiere zu generieren.

Genomkartierung beim Schwein und beim Menschen

Hermann Geldermann von der Universität Hohenheim in Stuttgart berichtete, dass bei der physikalischen Kartierung des Genoms des Schweins über 500 Loci einbezogen wurden, vorwiegend solche, die bereits genetisch kartiert waren. Mit Blick auf die Nutzleistungen werden beim Schwein so genannte QTL- (quantitative trait locus-)Kartierungen durchgeführt, bei denen es sich um Erweiterungen der genetischen Kartierung handelt. Diese Analysen liefern inzwischen Informationen über Chromosomenregionen und Kandidatengene, die für die Ausprägung wichtiger Merkmale der Tiere von Bedeutung sind. Hinsichtlich der Anordnung einzelner Loci in den Chromosomen konnte er erhebliche Ähnlichkeiten zwischen Schwein und Mensch nachweisen.

Xenotransplantation: Immunologie und Physiologie der akuten vaskulären Abstoßung

Michael Winkler von der Medizinischen Hochschule Hannover analysierte die bei der präklinischen experimentellen Xe-

notransplantation Gal α 1-3Gal-positiver Organe in Gal α 1-3Gal-negative Empfänger auftretenden Abstoßungsreaktionen, die als hyperakute Abstoßung (HAR), akut vaskuläre Abstoßung (AVR) und zelluläre Abstoßungsreaktion bezeichnet werden. Nach Überwindung der HAR kommt es derzeit trotz immunsuppressiver Therapie zur AVR, die durch die Bindung induzierter Anti-Gal-Antikörper des Empfängers an die entsprechenden Gal-Epitope des Transplantats mit nachfolgender Komplementaktivierung und Endothelzellaktivierung ausgelöst wird. Letztere führt schließlich zur Aufhebung der strukturellen Integrität des Endothels mit folgender Zellyse und generalisierter Gerinnungsaktivierung. Bei manifester AVR werden häufig Titeranstiege für antiporcine IgM-Antikörper und deren vermehrte Ablagerung im Transplantat nachgewiesen. Durch spezifische IgM-Depletion mittels Immunapherese in Großtiermodellen oder durch den Einsatz von monoklonalen Anti-IgM-Antikörpern in Kleintiermodellen kann die AVR zuverlässig verhindert werden. Einen anderen Therapieansatz zur Behandlung der AVR stellt die Inhibition der auf die Antikörperbindung folgenden klassischen Komplementaktivierung mittels Gabe von C1-Inhibitor oder sCRI dar.

Viren des Schweins

Strategien zur Verhinderung der Übertragung porciner endogener Retroviren

Joachim Denner vom Robert Koch-Institut in Berlin berichtete über die Charakterisierung der porcinen endogenen Retroviren (PERVs), die im Genom aller Schweine in vielzähligen Kopien vorliegen und humane Zellen infizieren. Bei der Passagierung von PERVs auf humanen Zellen in der Kultur (dies simuliert partiell die Situation bei der Xenotransplantation) kam es zu einer Adaptation dieser Viren. Diese ist durch erhöhte Virusvermehrung und genetische Veränderungen in der viralen LTR charakterisiert, die wiederum bei verwandten Retroviren zu einer Steigerung der Tumorigenität führen. Humanadaptierte PERVs wurden in In-vitro- und In-vivo-Infektionsstudien eingesetzt. Während in vitro eine Vielzahl von Zellen verschiedener Spezies (Nerz, Pavian, Schweinsaffe,

Rhesusaffe, Mensch) infiziert werden konnte, waren in vivo selbst dann keine Übertragungen zu beobachten, wenn, wie im Fall der nicht-humanen Primaten, täglich 3 verschiedene Immunsuppressiva appliziert wurden. In diesen Untersuchungen wurden neu entwickelte sensitive Methoden zum Nachweis der PERVs eingesetzt. Mithilfe dieser Methoden wurde auch keine Übertragung von PERVs bei allen bisherigen klinischen Xenotransplantationsstudien zur Behandlung von Diabetes, akuten Leberschäden und anderen Erkrankungen nachgewiesen. Entsprechendes gilt für alle bisher durchgeführten experimentellen Xenotransplantationen von porcinen Zellen oder Organen.

Bisher wurden verschiedene Strategien entwickelt, um eine Übertragung von PERVs auf den Transplantatempfänger zu verhindern. Hierzu zählt zunächst die Züchtung von Tieren, die keine humanotropen Viren freisetzen. Zu diesem Zweck wurde auf der Basis der Beobachtung, dass Schweine verschiedener Rassen, aber auch individuelle Tiere eine unterschiedliche Anzahl von PERVs freisetzen, ein Test entwickelt, der es erlaubt, so genannte „Low-producer“-Tiere zu identifizieren. Zweitens wird an der Entwicklung eines Impfstoffes gegen PERVs gearbeitet. Da eine Transplantation ein lang geplantes medizinischer Eingriff ist, könnte der Transplantatempfänger vorab mit einem solchen geimpft werden, um eine Immunität gegen PERVs zu erreichen. Tatsächlich konnten in ersten Tierexperimenten reproduzierbar neutralisierende Antikörper gegen PERVs induziert werden. Drittens konnte mithilfe sequenzspezifischer so genannter „small interfering“ RNAs die Expression viraler Proteine gehemmt und damit auch die Freisetzung viraler Partikel aus den Zellen unterbunden werden.

PERVs in verschiedenen Schweinerassen und Individuen

Ralf R. Tönjes vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen charakterisierte 6 xenotrope Proviren der Klassen PERV-A und PERV-B im Genom des deutschen Landrassenschweins. Von diesen sind 5 replikationskompetent, von 4 Viren wurde der chromosomale Integrationsort bestimmt. Populationsgenetische Untersuchungen zeigten, dass sich individuelle Schweine

und auch Schweinerassen bezüglich des Vorhandenseins dieser Proviren voneinander unterscheiden. Da nicht jedes der oben genannten PERVs in jedem Tier vorkommt, erscheint es möglich, Schweine durch konventionelle Züchtung bereitzustellen, die frei von funktionellen Proviren sind. Doch selbst dann könnten defekte Proviren mutieren, rekombinieren oder sich komplementieren. Weiterhin wurden 2 verschiedene LTR-Typen (Long Terminal Repeats) beschrieben, die eine unterschiedlich starke Promotoraktivität aufweisen und effizient durch den humanen Transkriptionsfaktorkomplex NF-Y reguliert werden. Die Analyse von 21 PERVs, die alle an verschiedenen chromosomalen Orten integriert sind, zeigte, dass Proviren dominieren, die hochaktive LTRs mit 39-bp Wiederholungen in der U₃-Region enthalten. Phylogenetische Untersuchungen der LTR- und env-Sequenzen von PERV-A, -B und -C ergaben, dass diese endogenen Retroviren deutliche Polymorphismen zeigen und ca. 7,5 Millionen Jahre alt sind.

Porcine Herpesviren

Bernhard Ehlers vom Robert Koch-Institut in Berlin wies darauf hin, dass nach einer Allotransplantation Infektionen mit Herpesviren klinisch teilweise nicht beherrschbare Erkrankungen hervorrufen können. Entsprechendes könnte auch für die Xenotransplantation gelten. Bei Verwendung von Schweinen als Organspender für die Xenotransplantation ist daher die Elimination aller Herpesviren zu fordern. Neben dem Pseudorabiesvirus PRV (*Alphaherpesvirinae*) und dem porcinen Cytomegalovirus PCMV (*Betaherpesvirinae*) sind inzwischen 3 porcine *Gammaherpesvirinae* beschrieben worden (PLHV-1, PLHV-2 und PLHV-3). Einen Veterinärimpfstoff gibt es bisher nur gegen PRV. Da PCMV und PLHV erst nach der Geburt vom Muttertier auf die Ferkel übertragen werden, könnte ein frühes Absetzen von der Mutter ihre Infektion verhindern. Die Abwesenheit von PCMV und PLHV muss jedoch serologisch und molekularbiologisch belegt werden. PCR-Nachweisverfahren sind für alle porcinen Herpesviren verfügbar, serologische Nachweisverfahren nur für PRV. Für PCMV und PLHV sind serologische Tests erst in der Entwicklung.

Jüngste genetische Daten deuten darauf hin, dass immer noch nicht alle porcinen Herpesviren bekannt sind. Bei diversen, mit dem Hausschwein verwandten *Suidae* (Bartschwein, Warzenschwein, Pustelschwein, Hirscheber) wurden Gammaherpesviren gefunden, die innerhalb der *Gammaherpesvirinae* eine eigene Gruppe darstellen. Diese unterscheidet sich von der Gruppe der PLHV. Während Letztere enger mit dem humanen Epstein-Barr-Virus verwandt sind, gleichen die neuen Viren eher dem humanen Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (HHV-8). Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass auch in Hausschweinen ein zu dieser neuen Virusgruppe gehöriges Virus existieren könnte.

Porcine Entero- und Teschoviren

Roland Zell vom Institut für Virologie und Antivirale Therapie in Jena beschrieb ausführlich die porcinen Enteroviren aus der Familie der *Picornaviridae*. Hierzu zählen die porcinen Teschoviren und die *Sapeloviren* (simian and porcine enterovirus-like viruses). Teschoviren verursachen beim Schwein milde bis schwere Polioencephalomyelitiden, aber auch Fruchtbarkeitsstörungen und Myokarditiden. Sie lassen sich in der Zellkultur nur in porcinen Zelllinien vermehren. Die *Sapeloviren* rufen ebenfalls Polioencephalomyelitiden hervor, haben aber offensichtlich ein breiteres Wirtsspektrum als die Teschoviren und vermehren sich u. a. auch in menschlichen Zellen. Ein weiteres porcines Enterovirus, das Virus der vesikulären Schweinekrankheit, verursacht beim Schwein Aphthen, die von denen der Maul- und Klauenseuche nicht unterscheidbar sind. Um die Diagnostik der porcinen Entero- und Teschoviren zu verbessern und damit ihre Übertragung auf den Menschen bei einer Xenotransplantation zu verhindern, wurden – neben der Serotypisierung – ein nested RT-PCR-Nachweis und ein Realtime-PCR-Nachweis etabliert.

Ethische und rechtliche Aspekte der Xenotransplantation

Ethische Aspekte

Michael Quante von der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster hob noch einmal hervor, dass der Mangel an

Spendeorganen zum Tod vieler Patienten auf der Warteliste führt, und beleuchtete das Spannungsfeld zwischen der Verantwortung für den Patienten auf der einen Seite und möglichen Risiken für die Gesellschaft auf der anderen. Laut Quant könnten gegen die Xenotransplantation keine grundsätzlichen ethischen Einwände formuliert werden, die ihre prinzipielle Ablehnung begründen würde. Auch seien die vorgetragenen Einwände nicht schwerwiegender als die gegen die bestehenden Alternativen. Weil sich die in Bezug auf die Xenotransplantation formulierten ethischen Bedenken jedoch einerseits auf Güterabwägungen stützen (die in einer pluralistischen Gesellschaft nicht alternativlos sein können) und andererseits mögliche Folgen mit bewerten müssen (und damit auf Wahrscheinlichkeitsannahmen angewiesen sind), ließ er einen ethischen Deutungsspielraum offen.

Arzneimittelrechtliche Aspekte

Ralf Tönjes und Klaus Cichutek von der Abteilung Medizinische Biotechnologie am Paul-Ehrlich-Institut in Langen berichteten über die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) in London im November 2002 publizierten „Points to Consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products“. Der Entwurf des Dokuments definiert konkrete Maßnahmen zur Prüfung und Gewährleistung von Qualität und Sicherheit xenogener Arzneimittel. Hierzu zählen auch xenogene Zellen, die im Rahmen klinischer Prüfungen am Menschen angewandt werden sollen, und extrakorporale Zellen, die aber mit dem Blutkreislauf verbunden sind (extrakorporale Perfusion). Die Richtlinie 2001/20/EG (sog. GCP-Richtlinie) sieht eine behördliche Genehmigung klinischer Prüfungen von xenogenen Zelltherapeutika vor. Gleichzeitig muss ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission vorliegen, bevor eine klinische Prüfung begonnen werden darf. Entsprechende Bestimmungen werden in Deutschland mit der nächsten Novelle des Arzneimittelgesetzes in Kraft treten. Insgesamt werden im Bereich der Europäischen Union abgestimmte Vorschriften über die Prüfung xenogener Arzneimittel konzipiert. Im Hinblick auf die mögliche Anwendung primärer xenoge-

ner Zellen am Menschen ist ein regulatorischer Rahmen vorgesehen, der die Anwendung xenogener Zelltherapeutika im Bedarfsfall klar regelt, um entsprechende Arzneimittelrisiken inklusive der Risiken Dritter zu minimieren.

Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation

Karl-Friedrich Sewing von der Medizinischen Hochschule in Hannover stellte den Entwurf der Richtlinien zum Einsatz der Xenotransplantation vor, den der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer Anfang des Jahres 2002 fertig gestellt hat. Er beruht auf der Erkenntnis, dass i) nach wie vor der Bedarf an Transplantaten größer ist als die Zahl der verfügbaren Organe, ii) die Xenotransplantation bis auf weiteres ein experimentelles Therapieverfahren darstellt und iii) die Risiken von Xenotransplantationen für die öffentliche Gesundheit nur schwer abzuschätzen sind. Vor diesem Hintergrund sind gemäß der Richtlinie Xenotransplantationen nur vertretbar, „wenn die Indikation für eine Transplantation gegeben und ein menschliches Spenderorgan nicht verfügbar oder nicht einsetzbar sind (Subsidiärprinzip), andere Therapien ausgeschöpft sind und der Patient unmittelbar vom Tode bedroht ist“. Zentrales Anliegen dieser Richtlinien ist es sicherzustellen, dass jede Art von Xenotransplantation, d. h. auch die extrakorporale Perfusion xenogener Organe, Gewebe oder Zellen, in ein wissenschaftliches Programm eingebunden ist. Dem Vorhaben hat eine örtliche, nach Landesrecht zusammengesetzte Ethikkommission zuzustimmen, die wiederum das Votum der Kommission Xenotransplantation bei der Bundesärztekammer zu berücksichtigen hat. Letztere hat u. a. darauf hinzuwirken, dass Xenotransplantationen in Deutschland nach einheitlichen Kriterien durchgeführt werden. Die Kommission erstellt jährlich einen Bericht. Hat die örtliche Ethikkommission einem Xenotransplantationsvorhaben zugestimmt, bedarf jede individuelle Transplantation, die innerhalb des Vorhabens durchgeführt wird – mit Rücksicht auf die im Regelfall gegebene Notfallsituation – keiner weiteren Zustimmung. Zur Qualitätssicherung des Vorhabens wird u. a. die Zusammensetzung der Arbeitsgruppe, die die Xenotransplantatio-

nen plant, bewertet. In ihr müssen einschlägige Expertisen vorliegen. Weiterhin wird auch geprüft, ob die Qualität der einzusetzenden Xenotransplantate durch die Institution, die die Spendertiere züchtet, gewährleistet ist. Besonderes Augenmerk wurde der Sicherung der öffentlichen Gesundheit gewidmet, um zu vermeiden, dass bekannte oder unbekannte pathogene Erreger über den Xenotransplantatempfänger auf dessen unmittelbares soziales Umfeld und auch darüber hinaus übertragen werden. Diesem Zweck dienen umfangreiche Maßnahmen, wie z. B. mikrobiologische und virologische Tests, Probenasservation und Archivierungen sowie die Zustimmung des Patienten zur Sektion im Todesfall. Bei der Erarbeitung der Richtlinien war sich der wissenschaftliche Beirat der Tatsache bewusst, dass der Stand der Wissenschaft und Technik die Durchführung einer Xenotransplantation in Deutschland in naher Zukunft nicht erwarten lässt. Es sollte jedoch für den Fall einer schnellen Änderung der Sachlage ein Regelwerk verfügbar sein, das die Basis für diesbezügliche Studien bietet. Zwischenzeitlich liegt der Entwurf einer Empfehlung des Europarats vor, der besagt, dass Xenotransplantationen nur in Ländern durchgeführt werden dürfen, die entsprechende nationale Regelwerke/Richtlinien erarbeitet haben.

Quellen: Diese Zusammenfassung beruht auf umfangreicheren Abstracts der Vortragenden. Die ausführlichen Abstracts sind auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts verfügbar (www.RKI.de/AKTUELLE/DAX2001/DAX2001.HTM). Die Vorträge werden in Kürze in „Transplantationsmedizin“ veröffentlicht.

Ergänzende Literatur

1. Denner J (1999) Xenotransplantation, Tagungsbericht. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42:877–882
2. Denner J (2001) Bericht über das vierte Minisymposium Xenotransplantation am Robert Koch-Institut in Berlin im Mai 2001. Bundesgesundheitsblatt 44:1109–1114
3. Denner J (Guest-Editor) (2002) Editorial und alle Publikationen des Minisymposiums Xenotransplantation 2001. TxMed 14, 3:131–204
4. Specke V, Denner J (2003) Porcine endogene Retroviren (PERVs) und Xenotransplantation. Ein Risiko für Rezipient und Gesellschaft? Dtsch Med Wochenschr 128:1301–1306

DIMDI zum WHO-Kooperationszentrum für internationale Klassifikationen ernannt

Zum System Internationaler Klassifikationen zählen die Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD), die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) und die von beiden abgeleiteten Spezialausgaben (z. B. ICD-O). Zu den Aufgaben des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) gehören u. a. die Übersetzung, Förderung und Nutzung dieser Klassifikationen, die Untersuchung von Beziehungen zu anderen Terminologien und Nomenklaturen und die Beteiligung an Qualitätssicherungsverfahren.

Bisher hat das DIMDI u. a. die Herausgabe deutscher Versionen von medizinischen Klassifikationen wie ICD-10, ICF, Operationenschlüssel OPS-301, MeSH und UMDNS sowie den Aufbau von Informationssystemen für Arzneimittel, Medizinprodukte und Health Technology Assessment (HTA) verantwortet. Für die Anwender der Klassifikationen übernimmt das DIMDI nun auch die Funktion eines Referenzentrums für den deutschen Sprachraum. Ein weiterer Schwerpunkt wird die EDV-gestützte Klassifikationspflege sein, die das DIMDI ausgehend von den Methoden des Electronic Publishing entwickelt hat. Daher leitet das DIMDI auch die dazu eingerichtete Arbeitsgruppe „Electronic Tools“ der WHO-Kooperationszentren.

Weitere Informationen unter: www.dimdi.de/de/klassi/index.htm
 Ansprechpartner: Dr. med. Michael Schopen,
 Leiter des neuen WHO-Kooperationszentrums,
 Tel.: 0221-4724-325, E-Mail: schopen@dimdi.de

Quelle: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln
 E-Mail: posteingang@dimdi.de