

J. Denner · Robert Koch-Institut, Berlin

## Bericht über das vierte Minisymposium Xenotrans- plantation am Robert Koch- Institut in Berlin im Mai 2001

Zwei Jahre sind seit dem Bericht über das zweite Minisymposium Xenotransplantation der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Xenotransplantation (DAX) vergangen. Am 11.5.2001 fand das vierte Minisymposium am Robert Koch-Institut in Berlin statt. In diesen zwei Jahren hat sich die Situation, die zur Erforschung der Xenotransplantation geführt hat, nicht geändert. Immer noch verstirbt ein Viertel der Patienten, die auf der Warteliste für ein Transplantat stehen, bevor es das benötigte Organ erhalten hat. Vertieft aber hat sich in diesen zwei Jahren unser Wissen über Ansätze zur Verhinderung der Abstoßung eines Xenotransplantates, und noch mehr verändert hat sich unser Wissen über die mikrobiologische Sicherheit bei der Transplantation von Zellen, Geweben oder Organen des Schweins, das sich aus verschiedenen Gründen als Organspender anbietet.

So ist es in transgenen Tiermodellen bereits gelungen, die hyperakute Abstoßung eines Xenotransplantates zu vermeiden. Es bleibt aber, wie bei der Alлотransplantation, die spezifische humorale und zelluläre Immunität. Zur Unterdrückung der Abstoßung müssen möglicherweise neue Immunsuppressiva entwickelt werden, denn die Erhöhung der Dosis der alten Immunsuppressiva würde unweigerlich – wie von der Alлотransplantation bekannt – zu höheren Tumor- und Infektionsraten führen. Eine Alternative wäre die Induktion einer Immuntoleranz, ein sehr erstrebenswertes Ziel, da man dabei ganz ohne Immunsuppressiva auskäme.

Vertieft hat sich auch unser Wissen über die bei der Xenotransplantation bestehenden Infektionsrisiken, das heißt über potenziell übertragbare Viren wie z. B. die porzinen endogenen Retroviren (PERVs). Da diese Viren im Genom jeder Schweinerasse verankert sind und menschliche Zellen infizieren können, ist besondere Vorsicht geboten, vor allem deshalb, weil gezeigt wurde, dass HIV-1 und HIV-2 von Primaten auf den Menschen übertragen wurden und die HIV-Epidemien somit Zoonosen darstellen. Die PERVs sind inzwischen gut charakterisiert, und, was besonders wichtig ist, es gibt hochsensitive Nachweismethoden für diese Viren, die für die experimentelle und klinische Xenotransplantation genutzt werden können. Mit Hilfe dieser Methoden konnten z. B. erste Patienten, die mit Schweinezellen behandelt wurden, auf Antikörper gegen PERV untersucht werden. In keinem Fall wurde ein Hinweis für eine Infektion mit dem Virus erhalten. Inzwischen ist auch klar, dass diese Viren durch Inhibitoren der Reversen Transkriptase, die auch bei HIV wirksam sind, gehemmt werden können.

Das Minisymposium hat sich auch mit den juristischen und ethischen Fragen der Xenotransplantation beschäftigt. Die Bundesärztekammer, die für Deutschland entsprechende Richtlinien erarbeitet, der Europarat und die OECD, die gemeinsam mit der WHO ebenfalls Richtlinien zur klinischen Anwendung der Xenotransplantation erarbeiten, waren eingeladen, um über diesbezügliche

Fortschritte zu berichten. Weiterhin wurde eine Studie der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklung zur Xenotransplantation vorgestellt. Diese Studie, die als Buch erschienen ist und zur Lektüre dringend empfohlen wird, kommt zu dem Schluss, die Forschungen zur klinischen Einführung und zur mikrobiologischen Sicherheit der Xenotransplantation zu intensivieren.

### Neue Ansätze zur Lösung des Organspendeproblems

Thomas Steinmüller von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité in Berlin berichtete über die neuen Entwicklungen in der Transplantationsmedizin. Der zunehmende Mangel an Spenderorganen, dem auch durch das neue Transplantationsgesetz nicht begegnet wurde, führt zu langen Wartezeiten auf ein Transplantat. Wartete ein Patient z. B. in Deutschland 1988 durchschnittlich 34 Tage auf eine Lebertransplantation, so stieg diese Zahl bis 1997 auf 477 Tage. Die Zahl der Organspender sank von 1998 bis 1999 von 13,5 auf 12,6 Spender pro eine Million Einwohner. Im Lichte dieser Entwicklung müssen die verfügbaren Organspender intensiver genutzt werden, das heißt auch ältere Spender bzw. so genannte

---

Dr. Joachim Denner  
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,  
13353 Berlin

marginale Organe akzeptiert werden. Dies und das in der Lebertransplantation durchgeführte Verfahren der Teilung von Spenderlebern (Split-Lebertransplantation) stellen Gründe dar, warum trotz rückläufiger Spendebereitschaft mehr Organentnahmen realisiert wurden und eine Erhöhung der Transplantationszahlen erreicht wurde. Die wichtigste Entwicklung stellt jedoch im Bereich der Leber- und Nierentransplantation die Etablierung der Lebendspende dar. In der Nierentransplantation hat sich dieses Verfahren bereits seit längerem bewährt. Die erste durchgeführte Nierentransplantation fand als Lebendspende zwischen Zwillingen statt. Allerdings hat die Lebendspende-Nierentransplantation in Deutschland noch bei weitem nicht den erhofften Umfang erreicht. In der Lebertransplantation ist die Leberlappen-Lebendspende als Fortentwicklung der Split-Lebertransplantation zu sehen. Die Transplantation des größeren rechten Leberlappens als Lebendspende zwischen Erwachsenen stellt die wichtigste Neuentwicklung zur Aufrechterhaltung der Transplantationszahlen dar. Ein weiterer Ansatz zur Lösung des Organspendeproblems ist die Verwendung von Organen, die nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand des Spenders entnommen werden (sog. non-heart-beating-donors). Dieser Ansatz ist aber bei weitem nicht so erfolgreich wie die Transplantation von Organen, die nach dem Hirntod bei noch erhaltener Kreislauffunktion entnommen werden (postmortale Organspende). Speziell bei Diabetes mellitus und Leberversagen gewinnen auch die Verfahren der Zelltransplantation und des Tissue engineering auf der Basis embryonaler oder adulter Stammzellen an Bedeutung. Eine bereits erfolgreich im akuten Leberversagen eingesetzte Entwicklung des Tissue engineering stellen Bioreaktoren dar, die sowohl mit humanen als auch mit porzinen Hepatozyten aufgebaut werden können.

### Tissue Engineering – eine Alternative zur Xenotransplantation?

Augustinus Bader von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover gab eine Einführung in die Möglichkeiten und Grundlagen der

regenerativen Medizin. Ziel der regenerativen Medizin ist es, die aus der biomedizinischen Grundlagenforschung unter Einbeziehung zellbiologischer und genomischer Analysen erhaltenen Ergebnisse und Informationen in therapeutisch anwendbare Systeme umzusetzen. Hierzu zählt z. B. die Entwicklung von Bioreaktoren, die eine dreidimensionale Züchtung von Ersatzgeweben außerhalb der Körpers ermöglichen (Tissue engineering). Die regenerative Medizin zielt, anders als die klassische Transplantationsmedizin, auf den Ersatz oder die Wiederherstellung verlorener Organfunktionen bzw. auf Gewebeersatz, nicht jedoch auf den Austausch ganzer Organe. Es können Organteile ersetzt werden, wie z. B. eine Herzklappe, oder bei der Leber könnte eine Regeneration ermöglicht werden. Es ist zu hoffen, dass der Einsatz dieser Technologien langfristig ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen erlauben wird, um damit ein vollständiges Organversagen zu verhindern. Sollte dies gelingen, ließe sich der Bedarf an Spenderorganen entscheidend reduzieren.

Jan Schulte am Esch vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf befasste sich in seinem Beitrag mit der Entwicklung von extrakorporalen Leberunterstützungssystemen auf Basis von primären Schweinehepatozyten. Die Lebertransplantation ist bis heute die einzige Therapie des Leberversagens. Bei einem akuten Leberausfall mit Leberkoma versterben Patienten ohne Transplantation zu einem hohen Prozentsatz (bis zu 90 %) innerhalb von wenigen Tagen. Wäre man in der Lage, die Zeitspanne bis zu einer Transplantation bzw. zu einer möglichen Erholung des erkrankten Organs zu verlängern, könnte die Überlebensrate dieser Patienten erhöht und die Zahl der nötigen Transplantationen reduziert werden. Zu diesem Zweck wurden in den letzten zwei Jahrzehnten unterschiedliche Formen extrakorporaler, künstlicher Leberunterstützungssysteme entwickelt. Zum einen wurden Vollorgane verwendet, zum anderen hybride bioartifizielle Systeme. Letztere setzen sich aus einem biologischen und einem synthetischen Anteil (Kunststoffgehäuse, semipermeable Membran, Trägermedium, etc.) zusammen. In den Bioreaktoren werden Hepatozyten in Hohlfaserkartuschen als Monolayer auf multiplen übereinander angeordneten Platten oder als verkapselte Hepatozyten

eingesetzt. Diese Einheiten werden entweder von Vollblut oder von abgetrenntem Plasma durchflossen. Alle Systeme müssen hinsichtlich ihrer Funktion (adäquate Detoxifikation, Metabolisierung und Synthese von Blutbestandteilen), Sicherheit (biologische Sicherheit, Kanzerogenität, konstante und kontrollierbare Qualität) und Praktikabilität (nötige Infrastruktur für den flexiblen Einsatz, ökonomische Aspekte) höchsten Ansprüchen genügen. Da angesichts des Organmangels humane Lebern nur in Ausnahmefällen als Quelle für primäre Hepatozyten zur Verfügung stehen, wurde das Schwein hinsichtlich ökonomischer, ethischer, immunologischer und physiologischer Aspekte sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit von Pathogenen in den letzten Jahren am umfangreichsten untersucht. Die Datenlage scheint den Einsatz von Leberunterstützungssystemen auf Basis primärer Schweinehepatozyten in prospektiven, kontrollierten klinischen Studien bei Einhaltung geeigneter Kontroll- und Sicherheitsvorkehrungen zu rechtfertigen.

### Physiologische Unterschiede und Transplantatabstoßung

#### Hürden auf dem Weg zur erfolgreichen Xenotransplantation

Eckhart Thein vom Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität in München berichtete über physiologische Aspekte, die im Zusammenhang mit der Xenotransplantation von Bedeutung sind. Auf dem Weg zur erfolgreichen Xenotransplantation sind aus medizinischer Sicht drei Hürden zu überwinden:

- i) die Immunologie, wobei die verschiedenen Formen der Abstoßung des Xenotransplantates voraussichtlich durch die gentechnische Manipulation des Spendertieres und die Wahl einer geeigneten Immunsuppression überwunden werden können,
- ii) die Gefährdung des Patienten und seiner Umwelt durch die Übertragung endogener Erreger zusammen mit dem Xenotransplantat oder durch die Infektion mit exogenen Keimen und
- iii) die physiologischen Ansprüche an das Organ.

Mensch und Schwein unterscheiden sich in vielen Aspekten ihrer Physiologie. Beide Spezies produzieren z. B. trotz einer vergleichbaren Anzahl von Nephronen deutlich unterschiedliche Harnmengen. Auch zeigen Makaken, denen orthotop Nieren transgener Schweine transplantiert wurden, nach der Transplantation stetig fallende Serumspiegel für Natrium, Chlorid und Phosphat sowie steigende Serumkonzentrationen für Calcium, Kreatinin und Harnstoff, und sie entwickeln eine Anämie, die auf die hohe Speziespezifität des Erythropoetins zurückzuführen ist. Das Protein zeigt keine Kompatibilität mit den Rezeptoren einer anderen Spezies. Diese Unterschiede gelten sicher auch für andere der über 2500 von der Leber synthetisierten Moleküle.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch in ersten klinischen Xenotransplantationsversuchen gemacht. 45 Tage nachdem ein Patient die Leber eines Pavians erhalten hatte, waren die Serumspiegel für Cholesterin, Albumin und Harnstoff auf einem Niveau, das für den Pavian, nicht aber für den Menschen typisch ist. Der Patient verstarb 70 Tage nach der Transplantation an einer unstillbaren zerebralen Blutung, da nur noch Gerinnungsfaktoren des Pavians produziert wurden. Zwischen den Spezies bestehen also so gravierende physiologische Unterschiede und Inkompatibilitäten, so dass eine Substitution der Patienten nach der Xenotransplantation mit rekombinanten Faktoren unerlässlich sein wird.

Michael Winkler von der Medizinischen Hochschule Hannover stellte Maßnahmen zur Unterbindung der Transplantatabstoßung nach Xenotransplantation vor. Nach der Xenotransplantation kommt es zu einer Reihe immunologisch vermittelter Abstoßungsphänomene, von denen die am besten charakterisierten als hyperakute Abstoßung (HAR) bzw. akut vaskuläre Abstoßung (AVR) bezeichnet werden. Das Auftreten einer HAR kann durch verschiedene therapeutische Interventionsstrategien verhindert werden:

- i) Reduktion des Titers präformierter Anti-Gal-Antikörper z. B. durch Plasmapherese, Immunapherese, Donor-Organ-Perfusion und Verwendung übergroßer Spenderorgane,

- ii) Pharmakologische Inhibition des Komplementsystems und
- iii) Verwendung transgener Spenderorgane, die humanes CD55 (DAF) oder CD59 exprimieren.

Die AVR tritt in der Regel erstmals vier bis acht Tage nach Transplantation auf und ist überwiegend humoral vermittelt. Dabei wird eine vermehrte Ablagerung von IgM-Antikörpern des Empfängers im Transplantat beobachtet. Ein neuer Therapieansatz zur Behandlung der AVR ist in der Inhibition der Komplementaktivierung durch einen C1-Inhibitor zu sehen.

### **Infektionsrisiken bei der Allotransplantation und Xenotransplantation**

#### **Übertragung von Viren: Ein bekanntes Problem bei Allotransplantationen**

Hans L. Tillmann von der Medizinischen Hochschule Hannover referierte über Donor-assoziierte Infektionen in der Allotransplantation. Aufgrund der Weiterentwicklung der chirurgischen Technik, der immunsuppressiven Therapie und der optimierten antibakteriellen Therapie hat sich die Prognose von Patienten nach Organtransplantation in den letzten Jahren konstant verbessert. Chronische Virusinfektionen, die mit dem Organ übertragen werden, können jedoch eine erhebliche Morbidität und Mortalität von Transplantatempfängern verursachen. Die Transplantation von Organen Hepatitis-C-Virus (HCV)-infizierter Spender führt praktisch immer zu einer Infektion mit dem Virus, die in nahezu 100 % der Fälle chronisch verläuft. Wichtig ist aber, dass durch die chronische HCV-Infektion die Prognose der Patienten innerhalb der ersten dreieinhalb bis sieben Jahren nicht beeinträchtigt wird. Bei Lebertransplantationen besteht zudem ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion, wenn HBsAg (-), anti-HBc (+) Spenderorgane verwendet werden. Eine Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus bietet in dieser Situation einen Schutz und ist von besonderer Bedeutung, da im Gegensatz zur HCV-Infektion die chronische HBV-Infektion die Ursache für eine erhöhte Mortalität der Patienten im Langzeitverlauf darstellt. Eine weitere relevante Virusinfektion ist die Cytomegalievirus (CMV)-In-

fektion, die ebenfalls zu erhöhter Morbidität und einer Beeinträchtigung des Überlebens führen kann. Auch das Humane Immundefizienzvirus (HIV) wurde im Rahmen von Allotransplantationen übertragen. Zudem hat die Möglichkeit der Übertragungen von Prionen im Rahmen von Allotransplantationen eine besondere Beachtung erfahren. So gibt es Berichte über Ausbrüche von Jakob-Creutzfeld-Erkrankungen nach Dura-mater (Hirnhaut)-Transplantationen. Für den Patienten ist jedoch ein suboptimales Organ immer noch besser als kein Organ, da keine Transplantation (außer bei der Nierentransplantation) meist den Tod bedeutet.

#### **Porzine endogene Retroviren (PERVs) und porzine Herpesviren: Ein Problem für die Xenotransplantation?**

Ralf R. Tönjes vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen diskutierte die Möglichkeit der Übertragung endogener Retroviren des Schweines (PERV) auf Xenotransplantatempfänger. Die bei Xenotransplantationen bestehenden Infektionsrisiken lassen sich z. Z. nicht hinreichend evaluieren. Unter den von den Spendertieren mit dem Transplantat auf den Empfänger übertragbaren Krankheitserregern können sich unbekannt oder latente Keime befinden, die in ihrem natürlichen Wirt asymptomatisch sind und deshalb unerkannt bleiben. Für alle bekannten exogenen Krankheitserreger gilt, dass sie prinzipiell durch die kontrollierten und spezifiziert pathogenfreien (SPF) Zuchtmaßnahmen aus den für Xenotransplantationen vorgesehenen Schweinebeständen herauszuhalten sind. Demgegenüber stellen im Erbgut des Schweines verankerte endogene Retroviren (PERV), die von Generation zu Generation vererbt werden, ein Infektionspotenzial dar, welches momentan nicht durch gängige Technologien zu bewältigen ist. Zwar verursachen PERVs offensichtlich keine Erkrankungen in Schweinen. Allerdings vermehren sich diese Retroviren einerseits in kultivierten menschlichen Zellen, und andererseits wurden PERVs nach der Transplantation von Inselzellen des Schweins in Geweben von immundefizienten diabetischen Mäusen gefunden. Somit besteht prinzipiell das Risiko, dass PERVs im menschlichen Transplantatempfänger wie andere bekannte Retroviren Tumo-

ren oder schwere Immunschwächen verursachen. Darüber hinaus wäre eine Ausbreitung der Viren nach Anpassung im Patienten und Infektion von Kontaktpersonen nicht auszuschließen. Am Paul-Ehrlich-Institut wurden weltweit erstmalig PERVs, die humane Zellen infizieren, vollständig molekular und funktional charakterisiert sowie geeignete immunologische und molekularbiologische Methoden für deren Nachweis entwickelt.

Um das potenzielle Risiko zu evaluieren, das bei der Xenotransplantation von endogenen Retroviren des Schweins (PERVs) ausgeht, wurden in der Arbeitsgruppe von *Joachim Denner* vom Robert Koch-Institut in Berlin Untersuchungen über ihr Wirtsspektrum durchgeführt. Porzine endogene Retroviren sind mit über 100 Kopien im Genom eines jeden Schweines verankert. Mindestens drei davon werden als intakte Viren freigesetzt, PERV-A, PERV-B und PERV-C. Die ersten beiden sind in der Lage, menschliche Zellen zu infizieren und haben wie die meisten Retroviren immunsuppressive Eigenschaften. Um die Situation bei der Xenotransplantation partiell zu simulieren, wurden zunächst menschliche Zellen mit PERVs, die von Schweinezellen freigesetzt wurden, infiziert. Mit den von den menschlichen Zellen freigesetzten Viren wurden wiederum menschliche Zellen infiziert usw. Bei diesen seriellen Passagen wurde eine Adaptation des Virus an die menschlichen Zellen beobachtet: Bei jeder Passage stieg die Infektiosität der Viren, und im Genom der Viren wurden genetische Veränderungen gefunden. Ähnliche Veränderungen wurden auch bei Katzenleukämieviren, die mit PERVs eng verwandt sind, beobachtet und sind dort mit einer erhöhten Tumorigenität assoziiert. Um das potenzielle Risiko zu evaluieren, das bei der Xenotransplantation von den PERVs ausgehen kann, wurden Untersuchungen des Wirtsspektrums durchgeführt und Tiermodelle etabliert. PERVs infizieren sowohl etablierte Zelllinien als auch primäre Zellen von verschiedenen Geweben und von verschiedenen Spezies (Katze, Nerz, Rhesusaffe, Pavian, Schweinsaffe, Mensch). Jedoch konnte im Kleintiermodell keine Infektion bei naiven Ratten, Nerzen und Meerschweinchen sowie Ratten, die mit Cyclosporin A immunsupprimiert wurden, beobachtet werden. Auch bei Rhesusaffen, Schweinsaffen

und Pavianen, die mit Cyclosporin A, RAD (ein Rapamycin-Derivat) und Steroiden immunsupprimiert wurden, fand keine PERV-Infektion statt. Mit Hilfe von sensitiven ELISAs und Western Blots, die mit spezifischen Antisera gegen PERV validiert wurden, konnte keine Infektion bei gesunden Blutspendern, Fleischern, ersten Xenotransplantations-Patienten und bei Affen, die Organe vom Schwein erhalten hatten, gefunden werden. Ungeachtet dessen, dass PERVs in vitro Zellen vieler Spezies infizieren und sich an menschliche Zellen adaptieren, konnte in vivo, in verschiedenen Tiermodellen oder bei ersten Xenotransplantat-Empfängern bisher keine PERV-Infektion nachgewiesen werden.

*Klaus von der Helm* vom Max von Pettenkofer-Institut in München berichtete über Ansätze zur Hemmung der Virusvermehrung endogener Retroviren des Schweins (PERVs) mittels Chemotherapie. PERVs, wie alle anderen Retroviren, kodieren für drei viruspezifische Enzyme, die essenziell für die Virusreplikation sind:

- die Reverse Transkriptase (RT),
- die Integrase (IN) und
- die Protease (PR).

Durch Blockierung dieser Enzyme kann die Virusvermehrung unterbunden werden. Die HIV-Chemotherapie beruht auf einer solchen Strategie, nämlich der kombinierten medikamentösen Blockierung der HIV-Enzyme RT und PR. In Analogie zu dieser Therapie könnte das Risiko einer PERV-Infektion bei der Xenotransplantation durch eine Chemotherapie gegen die PERV-Enzyme RT und PR weitgehend minimiert werden. Während mit dem Inhibitor AZT die PERV-RT ähnlich wie die HIV-RT gehemmt werden kann, müssten neuartige Inhibitoren für die PERV-PR entwickelt werden, da die vorhandenen Inhibitoren der HIV-Protease keine Hemmwirkung gegenüber der Protease der PERV zeigen.

Der Beitrag von *Bernhard Ehlers* vom Robert Koch-Institut in Berlin beschäftigte sich mit dem porzinen lymphotropen Herpesvirus 1 (PLHV-1). Das porzine lymphotrope Herpesvirus 1 (PLHV-1), ein Gammaherpesvirus, ist in gesunden Haus- und Wildschweinen weit verbreitet und wurde mit hoher Kopienzahl in Miniaturschweinen nachge-

wiesen. Wurden diese Tiere immunsupprimiert und wurden ihnen hämatopoetische Stammzellen transplantiert, entwickelten sie ein lymphoproliferatives Syndrom (post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)), an dem die Mehrzahl der erkrankten Schweine starben. Dieses Syndrom ähnelt der PTLD im Menschen, bei dem ein Spektrum von Epstein-Barr-Virus (EBV)-induzierten lymphoiden Proliferationen auftritt, von reaktiver polymorpher Expansion EBV-infizierter Lymphozyten bis zu monoklonalen B-Zell-Lymphomen. Durch Sequenzanalyse konnte gezeigt werden, dass PLHV-1 verschiedene Virulenz-Gene enthält. Zudem wurden zwei Gene gefunden, die für die Infektion von B-Zellen verantwortlich sind. Die Expression dieser Gene wurde in Lymphknoten von an PTLD erkrankten Schweinen nachgewiesen. Diese Daten zeigen, dass PLHV-1 neben der Immunsuppression für das Auftreten von PTLD beim Schwein verantwortlich ist. Es bleibt zu untersuchen, ob und wie PLHV-1 aus Spenderschweinen eliminiert werden kann.

### Rechtliche und ethische Aspekte der Xenotransplantation

#### Xenotransplantation und Infektionsschutzgesetz

*Jürgen Simon* von der Universität Lüneburg befasste sich mit den rechtlichen Aspekten der Xenotransplantation, insbesondere vor dem Hintergrund des Infektionsschutzgesetzes. Ein zentraler Punkt der Diskussion um die Durchführung von Xenotransplantationen ist seit Jahren die Beherrschbarkeit der Risiken, die von ihnen ausgehen können. Die besondere Schwierigkeit für den Juristen ist, ein angemessenes Instrumentarium an Regelungen bereit zu halten, das die Chancen der Xenotransplantation fördert, ohne potenzielle Risiken im Sinne des Patienten und von möglicherweise betroffenen Dritten bzw. der Gesellschaft insgesamt zu vernachlässigen. Über die gefahrenadäquate, kontrollierte Zulassung zu klinischen Versuchen hinaus interessiert dabei vor allem die Nachsorge. Unter die Nachsorge fallen das Monitoring des Patienten und eventuell derjenigen, die mit ihm in Berührung kommen. Zur Nachsorge gehören im Sinne eines effizienten Infektionsschutzes auch die Maßnahmen, die zum Schutz vor Infek-

tionen ergriffen werden müssen. Das nunmehr geltende Gesetz zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften soll mit seinem zentralen Teil, dem Infektionsschutzgesetz, einen modernen Infektionsschutz schaffen. Dieser könnte neben der Organisation eines effizienteren Meldesystems zur schnelleren Früherkennung von Infektionskrankheiten auch in der Lage sein, Risiken der Xenotransplantation durch ein verbessertes Monitoring und durch Präventionsmaßnahmen zum Schutz Dritter und der Allgemeinheit zu verringern.

### **Empfehlung des Europarates zur Xenotransplantation**

*Karl-Friedrich Bopp* vom Europarat in Straßburg erläuterte die Stellung des Europarates zur Xenotransplantation. Im Rahmen der Entwicklung einer europäischen Gesundheitspolitik sind maßgebliche Ziele des Europarates (1949 gegründet, 43 Mitgliedsstaaten, darunter alle 15 Mitglieder der Europäischen Union) ein hohes Maß an Vorbeugung, bessere Gesundheitserziehung und eine Förderung des gleichberechtigten Zugangs zur Gesundheitsversorgung. Im Hinblick auf die Xenotransplantation hat der Europarat in einer ersten Empfehlung (No R (97) 15 vom 30. September 1997) geraten, Mechanismen zu schaffen für die Registrierung und Regulierung der Grundlagenforschung und der klinischen Versuche. Die Parlamentarische Versammlung des Europarates ging 1999 in einer Empfehlung davon aus, dass das Risiko der Abstoßung des Organs und der Übertragung von Krankheiten z. Z. bei der Xenotransplantation noch unkontrollierbar sei und schlug daher die schnelle Einführung eines rechtlich verbindlichen Moratoriums in den Mitgliedsstaaten vor. Das Ministerkomitee des Europarates teilte das Interesse an den ethischen und Sicherheitsaspekten und berief eine separate Arbeitsgruppe zur Xenotransplantation, die einen Sachstandsbericht erarbeitete ([www.social.coe.int/en/qoflife/ethics.htm](http://www.social.coe.int/en/qoflife/ethics.htm)) und z. Z. eine Empfehlung zur Xenotransplantation ausarbeitet.

### **Richtlinienentwurf der BÄK zur Xenotransplantation**

*Karl-Friedrich Sewing* vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer in Köln berichtete über den

Entwurf der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation. Die Bundesärztekammer hat 1999 eine Stellungnahme zur Xenotransplantation erarbeitet, deren Vorwort mit dem Satz endet: „Die vorliegende Stellungnahme kommt aufgrund der nach wie vor erst unvollständig geklärten immunologischen, physiologischen und mikrobiologischen Barrieren im Zusammenhang mit der Xenotransplantation zu dem Schluss, dass derzeit die Voraussetzungen für eine hinreichend risikoarme Durchführung von Xenotransplantationen noch nicht gegeben sind“, was einem temporären Moratorium entsprach. Anlass für diese Einschätzung waren einerseits die unzureichenden Überlebenschancen nach Xenotransplantation und andererseits die Sorge, dass unbekannte, aber auch bekannte Erreger sich endemie- oder epidemieartig ausbreiten könnten. Ungeachtet dessen schien es erforderlich zu sein, mit der Erarbeitung von Richtlinien zu beginnen, um für den Fall eines schnellen wissenschaftlichen Durchbruchs den in der Transplantation tätigen Kollegen angemessene und berufsrechtlich relevante Rahmenbedingungen zu schaffen. Eine solche Richtlinie wird derzeit von einer Arbeitsgruppe des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer erstellt. Unter den Begriff „Xenotransplantat“ im Sinne dieser Richtlinie fallen tierische Organe, Gewebe und Zellen sowie extrakorporale mit tierischen Organen, Geweben oder Zellen bestückte Bioreaktoren. Da die Etablierung eines begleitenden Systems von Beratung, Zustimmung und Dokumentation für erforderlich erachtet wird, soll eine Unterkommission der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer Anträge auf Genehmigung eines Xenotransplantationsprojekts prüfen, der Einzelfall wird wegen der voraussichtlichen Eilbedürftigkeit einem Auditverfahren unterzogen. Derzeit darf nicht übersehen werden, dass die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Xenotransplantation noch nicht vollends gegeben sind, so dass nicht mit akzeptablen Überlebenszeiten der Xenotransplantatempfänger gerechnet werden kann. Darüber hinaus erfordert die Sorgfaltspflicht für die Gesundheit des sozialen Umfelds eines Xenotransplantatempfängers die Etablierung von Überwachungs- und Vorsichtsmaßnah-

men, die unter Umständen nur im übernationalen Rahmen erarbeitet werden können. Alle diese Punkte werden bei einer zukünftigen Richtlinie der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation zu berücksichtigen sein.

### **Empfehlungen der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen**

*Jan Beckmann* von der Fern-Universität Hagen sowie *Wolfgang Müller-Ruchholtz* vom Institut für Immunologie des Klinikums der Universität Kiel stellten die Studie einer von der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen berufenen Arbeitsgruppe zur Xenotransplantation vor. Die Arbeitsgruppe, in der die Disziplinen der Tier- und Human-Transplantationschirurgie, Immunologie, Virologie, Genetik sowie Philosophie und Jurisprudenz vertreten waren, hat von 1998 bis 2000 den aktuellen Stand der Xenotransplantation untersucht, ihre Verwendung für humanmedizinische Zwecke beurteilt und dazu Empfehlungen abgegeben. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Unterscheidung zwischen Xenotransplantationen von Zellen, Geweben und Organen ist aus immunologischen und klinischen Gründen notwendig, da eine Annäherung an die Klinik abgestuft erfolgen sollte.
2. In immunologischer Hinsicht gilt, dass erst die Kombination genetischer Manipulationen am Quellentier mit diversen immunbiologischen Eingriffen die klinisch relevanten, langfristigen Erfolge bringen können. Das Etablieren anhaltender Immuntoleranz anstatt hochdosierter Immunsuppression ist wichtigstes Ziel. Es werden keine immunbiologischen Hürden mehr gesehen, die nicht in den nächsten Jahren zu bewältigen wären. Unter diesen Aspekten wird empfohlen, die Xenotransplantation fortzuführen.
3. Unter virologischen Gesichtspunkten besteht allerdings weiterhin Klärungsbedarf wegen des Infektionsrisikos. Die bekannten exogenen Erreger können durch SPF-Haltung eliminiert werden. Andere, einschließlich der PERVs, müssen in einer Risi-

- koevaluierung untersucht werden. Letztendlich wird das Risiko, d. h. die Wahrscheinlichkeit einer Infektion menschlicher Zellen in vivo mit Krankheitsfolgen und einer Weiterverbreitung solcher Viren unter Menschen, nur durch Erfahrung quantifizierbar.
4. Das Risiko, mögliche Infektionen einzugehen, erscheint in Fällen vollständiger Alternativlosigkeit in einer ansonsten aussichtslosen Situation und bei Vorliegen eines Informed Consent des Empfängers rechtfertigungsfähig. Dabei sind exakt und verbindlich definiertes, konsequentes immunologisches und virologisches Monitoring des Transplantatempfängers und ein virologisches Monitoring seiner Umgebung sowie eine effektive Qualitätskontrolle unabdinglich.
  5. Anatomische Probleme sowie physiologische und biochemische Inkompatibilitäten dürfen nicht übersehen werden. Im Übrigen können ihre längerfristige funktionelle Bedeutung und die Möglichkeiten zur Kompensation erst mit zunehmender Transplantat-Überlebenszeit genauer erkannt werden.
  6. Als wichtige neue biotechnologische Alternative zur Xenotransplantation ist das Tissue Engineering zu nennen. Es ist jedoch nicht angezeigt, auf die international fortgeschrittene Xenotransplantationsforschung zu verzichten und auf Ergebnisse der noch in den Anfängen stehenden Stammzellforschung zu warten.
  7. Für die Frage der rechtlichen Zulässigkeit der Xenotransplantation kommen in Deutschland die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes sowie die Regeln über den Heilversuch in Betracht, nicht das die Allotransplantation regelnde Transplantati-

onsgesetz. Das Tierschutzgesetz steht nicht entgegen. Voraussetzung dieser Zulässigkeit ist eine differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung. Prinzipiell steht die Tatsache, dass eine Xenotransplantation Risiken enthält, ihrer Erprobung nicht im Wege. Individuelle Heilversuche als letztes Mittel zur Lebensrettung sind möglich. Aber derzeit erscheint unklar, wie weit Risiken den möglichen Nutzen für den Patienten übersteigen. Gesetzlicher Regelungsbedarf der Xenotransplantation besteht z. Z. nicht.

8. Aus ethischer Sicht gilt auch im Falle der Xenotransplantation, dass Tun wie Unterlassen gleichermaßen rechtfertigungsbedürftig sind. Die Pflicht zur Lebensrettung und Leidverminderung ist durch das gegenwärtige Fehlen einer Alternative zur Allotransplantation (Ausnahme: Nierendialyse) nicht relativierbar, auch dann nicht, wenn Einzelne das Verfahren der Xenotransplantation mit der Würde und/oder der Identität des Menschen für nicht vereinbar halten. Die subjektive Gefahrenwahrnehmung der Xenotransplantation muss durch Aufklärung, das objektive Risiko durch weitere Forschung und Erfahrung beurteilbar und beherrschbar gemacht werden. Ein tatsächliches lebensbedrohliches Risiko für Dritte wäre ethisch unvertretbar und würde dieses Verfahren einem grundlegenden inneren Widerspruch aussetzen.
9. Die Einrichtung einer Zentralen Kommission wird angesichts der sich abzeichnenden internationalen Entwicklung, dass Xenotransplantationen in unterschiedlicher Weise und Schnelligkeit in die medizinische Therapie eingeführt werden, und dass die Xenotransplantation zwar ein großes therapeutisches Potenzial enthält, aber mit dem noch zu klärenden Risiko von Virusinfektionen behaftet ist, empfohlen. Lokale Ethikkommissionen wären für sachgemäße Behandlung überfordert. Diese Zentrale Kommission soll die erforderlichen Kompetenzen in medizinischer (klinischer), immunologischer, virologischer, ethischer und juristischer Hinsicht sowie aus öffentlichkeitsrelevanten Bereichen in sich vereinigen.

10. Diskussionen mit und in der Öffentlichkeit über Chancen und Risiken der Xenotransplantation müssen in verstärktem Maße stattfinden, da es einerseits um das Verständnis für notleidende Menschen geht, die ein Transplantat brauchen, andererseits die Gesellschaft in größerem Umfang davon betroffen ist als bei bisherigen Transplantationsverfahren.

**Quellen:** Diese Zusammenfassung beruht auf umfangreicheren Abstracts der Vortragenden. Die ausführlichen Abstracts sind auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts verfügbar ([www.RKI.de/AKTUELL/DAX2001/DAX2001.HTM](http://www.RKI.de/AKTUELL/DAX2001/DAX2001.HTM))

## Literatur

1. Paul-Ehrlich-Institut (1999) Xenotransplantation. Minisymposium am 16.4.1999 im Paul-Ehrlich-Institut. Bundesgesundheitsbl 42:877–882
2. Denner J (2000) Mikrobiologische Risiken der Xenotransplantation. In: Engels EM, Badura-Lotter G, Schickanz S (Hrsg) Neue Perspektiven der Transplantationsmedizin im interdisziplinären Dialog. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, S 142–169
3. Denner J (2001) Xenotransplantation, Transspezies-Übertragung von Retroviren und AIDS. In: Arndt D, Obe G, Kleeberg U (Hrsg) Biotechnologische Verfahren und Möglichkeiten in der Medizin. MMV Medizin-Verlag, München, S 164–183
4. Beckmann JP, Brem G, Eigler FW et al. (2000) Xenotransplantation von Zellen, Geweben oder Organen. Wissenschaftliche Entwicklung und ethisch-rechtliche Implikationen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo