

Bekanntmachungen

Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation

Vorwort

Durch den Fortschritt der Wissenschaft ist die Übertragung von lebenden Zellen, Geweben und Organen von Tieren auf den Menschen (Xenotransplantation) in den Bereich des Möglichen gelangt. Damit kann im Prinzip der Kreis schwerstkranker Patienten, deren Leben verlängert oder gerettet werden kann, nennenswert erweitert werden. Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer hält alle Maßnahmen für sinnvoll, mit denen dieses Ziel erreicht wird. Dennoch verbinden sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit der Xenotransplantation besondere Unwägbarkeiten, noch unklare Risiken, Ängste sowie noch nicht gelöste ethische und rechtliche Fragen und Probleme.

Prof. Dr. med. Jörg-Dietrich Hoppe
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages

Mit der nachfolgenden Verlautbarung verbindet der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer die Absicht, der Ärzteschaft den derzeitigen Stand der Diskussion um die Möglichkeiten und Grenzen der Xenotransplantation zu vermitteln, sowie den Appell, daß Transplantationschirurgen mit diesem Therapieverfahren – sobald es klinisch einsetzbar ist – verantwortungsbewußt umgehen und gleichzeitig seine Grenzen erkennen.

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.

Prof. Dr. med. K.-Fr. Sewing
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates
der Bundesärztekammer

1. Einleitung

1.1 Stand der Organtransplantation in Deutschland

Viele Organtransplantationen bewahren vor einem frühzeitigen Tod, sie beenden häufig eine Zeit des chronischen Krankseins und ermöglichen bei insgesamt verkürzter postoperativer Lebenserwartung einen nahezu normalen Alltag. Aufgrund dieser Erfolge und der Erweiterung der Indikationen stieg der Bedarf an Transplantationen im Verlauf der achtziger Jahre, nicht dagegen das Angebot an Spenderorganen (1). Die Möglichkeiten, die Bereitschaft zur Organspende deutlich zu steigern, sind in Deutschland – anders als zum Beispiel in Spanien – noch nicht ausgeschöpft (2). Zur Zeit warten schwerstkranke Patienten in der Regel ein Jahr

auf die Transplantation von Herz, Lunge oder Leber. Für sie gibt es derzeit keine Alternativen zur Transplantation. So sterben während dieser Wartezeit nach einer Statistik von Eurotransplant 25 Prozent der herzkranken Patienten, bevor für sie ein adäquates Spenderherz gefunden werden kann (3).

Niereninsuffiziente Patienten werden durch regelmäßige Hämodialyse zwar gerettet, diese bedeutet jedoch eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Die Wartezeit für eine Niere beträgt zur Zeit in der Regel mindestens drei Jahre. Eine deutliche Ausweitung des Spenderangebotes ist in nächster Zeit nicht zu erwarten.

Die Zahl der notwendigen Transplantationen könnte allerdings durch präventive Maßnahmen und alternative Techniken (zum Beispiel Kunstherz) reduziert werden.

1.2 Die Xenotransplantation als Beitrag zur Vergrößerung der Zahl von Spenderorganen

Nach Erhebungen der Deutschen Stiftung Organtransplantation besteht für alle derzeit transplantierbaren vaskularisierten Organe ein erhebliches Mißverhältnis zwischen dem Angebot an menschlichen Organen und dem Organbedarf. In Deutschland fehlen pro Jahr etwa 2 000 Spendernieren, 500 Spenderherzen, 500 Spenderlebern und 200 Spenderlungen.

Die Indikationen für die verschiedenen Transplantationen sind aufgrund der begrenzten Zahl an Spenderorganen sehr eng gefaßt, und es wird geschätzt, daß der zukünftige Bedarf etwa um den Faktor 10 steigt; dabei ist berücksichtigt, daß beim Organversagen medikamentöse und chirurgische Maßnahmen Krankheitssympto-

me in der Regel nur mildern, eine Transplantation jedoch eine Heilung ermöglicht. Eine bedarfsgerechte Steigerung der Zahl von Transplantationen ist vermutlich nur mit Hilfe der Xenotransplantation zu erreichen. Am ehesten sind Erfolge bei Herz und Nieren zu erwarten, da sie vergleichsweise einfach strukturiert sind (siehe jedoch 3. „Anatomische und physiologische Barrieren der Xenotransplantation“); möglich sind aber auch Gewebeerpflanzungen, zum Beispiel Pankreas-Inselzellen oder Herzklappen (letztere werden Glutaraldehyd-fixiert schon seit etwa 25 Jahren verwendet). Herkunftsbedingte Risiken sind von solchen Herzklappen nicht erkennbar gewesen. Im Unterschied zur Überbrückung durch eine in der extrakorporalen Kreislauf eingeschaltete Leber erscheint die Xenotransplantation dieses Organs aufgrund der zu erwartenden biochemischen Inkompatibilitäten vorerst kaum realisierbar.

1.3 Historie der Xenotransplantation

Die Anfänge der modernen klinischen Xenotransplantation gehen bis ins Jahr 1963 zurück. Der Chirurg Reemtsma verpflanzte in insgesamt sechs Patienten Schimpansen-Nieren, die aber alle weniger als neun Monate funktionsfähig waren (4). Noch im gleichen Jahr transplantierte Starzl sechs Nieren von Pavianen, und Hardy unternahm 1964 den Versuch, einem erwachsenen Patienten ein Schimpansenherz zu übertragen. Vier Jahre später verpflanzte Barnard zwei Patienten je ein Schimpansen- und ein Pavianherz (5). Alle diese Heilversuche waren erfolglos: die Organe wurden innerhalb weniger Stunden oder Tage irreversibel abgestoßen.

Seit 1990 werden vermehrt tierische Zellen oder Gewebe vom Schwein (jedoch keine vaskularisierten Organe!) transplantiert: Inselzellen beim Diabetes (6), Hirnzellen beim Parkinson-Syndrom (7), Leberzellen bei Leberversagen und Haut bei Brandverletzten (8).

Derzeit werden klinische Untersuchungen zur Übertragung von Inselzellen aus Schweinebauchspeicheldrüsen, Hirnzellen von Schweineföten (in Patienten mit Parkinson-Syndrom) und Leberzellen vom Schwein durchgeführt. Bei den lange überlebenden Patienten werden ausgedehnte virologische Untersuchungen vorgenommen. Bisher ist eine Übertragung pathogener Viren bei den behandelten Patienten nicht beobachtet worden. In Deutschland fanden bislang keine Xenotransplantationen von Organen oder lebendem Gewebe statt, sieht man

von der extrakorporalen Perfusion einer Schweineleber bei akutem Leberversagen und von Hauttransplantaten ab.

2. Präklinische Untersuchungen zur Xenotransplantation

Für die Xenotransplantation kommt als Organquelle in erster Linie das Hauschwein in Betracht (9 bis 14). Wie bei der Allotransplantation werden xenogene Organe vom Empfänger abgestoßen, wenn dessen Immunsuppression unterbleibt. Wegen der phylogenetischen (immungenetischen) Distanz zwischen Mensch und Tier verlaufen die immunologisch bedingten Abstoßungsreaktionen bei einer Xenotransplantation in der Regel heftiger als nach Allotransplantation und treten schneller ein. Ziel aller die Abstoßung verhindernden Maßnahmen ist es, in das Immunsystem in der Form einzugreifen, daß einerseits die Zerstörung des artfremden Transplantates verhindert wird, andererseits der Empfänger zur Abwehr von pathogenen Mikroorganismen und Tumoren hinreichend immunkompetent (abwehrbereit) bleibt. Die Erhaltung der Immunkompetenz ist bei der Xenotransplantation besonders bedeutsam, da nicht auszuschließen ist, daß Mikroorganismen unbekannter Pathogenität vom tierischen Transplantat auf den Menschen übertragen werden. Die präklinischen Untersuchungen zeigen, daß die Erhaltung der Immunkompetenz bei der Xenotransplantation sehr viel schwieriger zu erreichen ist als bei der Allotransplantation.

2.1 Abstoßungsreaktionen

Wie bei der Allotransplantation werden auch bei der Xenotransplantation verschiedene Formen der Abstoßung beschrieben (15): die hyperakute, die akute oder verzögerte vaskuläre, die zellvermittelte und die chronische Abstoßung. Diese können einzeln oder in unterschiedlichen Kombinationen und unter Umständen mit anderer Gewichtung als in der Allotransplantation auftreten.

2.2 Strategien zur Verhinderung der Abstoßungsreaktionen

Damit ein Xenotransplantat langfristig im menschlichen Empfänger überlebt, müssen alle Abstoßungsreaktionen verhindert werden. Nach dem derzeitigen

Kenntnisstand dürfte nur die zellvermittelte Abstoßung bis zu einem gewissen Grade durch Ciclosporin, Tacrolimus und monoklonale Antikörper gegen die beteiligten Lymphozyten beherrschbar sein. Obwohl die hyperakute Abstoßung mit molekularbiologischen Methoden verhindert werden kann, deutet vieles darauf hin, daß weder die akute noch die zellvermittelte und schon gar nicht die chronische Abstoßung eines Xenotransplantats mit den zur Zeit verfügbaren Immunsuppressiva dauerhaft unterdrückt werden kann. Selbst wenn mit Kombinationen aus neuen, spezifischeren Medikamenten, die sich gegenwärtig in der Prüfung befinden, Abstoßungsreaktionen verhindert werden können, wird das Immunsystem unspezifisch unterdrückt, was bei der Xenotransplantation wegen der eingeschränkten Abwehr gegenüber tierischen Mikroorganismen kaum akzeptabel ist. Daher werden diverse Konzepte zur Induktion immunologischer Toleranz gegen das Xenotransplantat geprüft. Diese Verfahren, die sich vor allem auf die Ausschaltung der zellvermittelten Abstoßungsreaktion(en) konzentrieren, sind noch nicht genügend ausgereift, um auch klinisch gefahrlos angewendet zu werden. Die immunologische Abschirmung durch Mikroverkapselung des xenogenen Gewebes mit permeablen, biokompatiblen Membranen könnte die Xenotransplantation von Einzelzellen oder kleineren Zellverbänden verbessern.

3. Anatomische und physiologische Barrieren der Xenotransplantation

3.1 Wahl der geeigneten Organquelle

Ähnlich wie die immunologischen Reaktionen sind auch die biochemisch/physiologischen Prozesse vom phylogenetischen Verwandtschaftsgrad abhängig. Die Überlebenszeit xenotransplantierte Organe war bisher zu kurz, um deren biochemische Stoffwechselabläufe und Leistungen im fremden Milieu untersuchen zu können.

3.1.1 Anatomische Unterschiede

Spezies-spezifische anatomische Form, Struktur und Gewebeeigenschaft sowie mechanische und funktionelle Besonderheiten könnten tierische Organe für eine Xenotransplantation ungeeig-

net machen (16) und/oder die chirurgischen Techniken erschweren. Normal wachsende Schweineherzen könnten zum Beispiel im menschlichen Thorax mit der Zeit so viel Platz einnehmen, daß sich die Lungen nicht mehr ausdehnen können, oder Pavianlebern könnten im Menschen in kurzer Zeit durch Ödeme und interstitielle Hämorrhagien expandieren, was zum Funktionsverlust führen würde.

Die Konstruktion des Schweineherzens und seiner Klappen ist auf die horizontale Pumpfunktion ausgerichtet. Das Herzzeitvolumen der Säugerherzen pro Kilogramm Körpergewicht ist vergleichbar. Obwohl die Konstruktion der Klappen unterschiedlich ist, haben sich transplantierte porcine Herzklappen klinisch als funktionsfähig erwiesen.

Nach Transplantation von Pavianlebern kam es aufgrund der geringen Organgröße zu einem raschen Multiorganversagen. Versuche, Schweineorgane auf Menschen zu transplantieren, schlugen schon nach Minuten bis Stunden fehl (17).

3.1.2 Physiologisch/biochemische Unterschiede zwischen Mensch und Schwein

Hinweise darauf, ob Tierorgane im Menschen funktionieren, gibt es nur aus wenigen Versuchen: Auf Primaten übertragene Herzen und Nieren transgener Schweine überlebten mehrere Monate.

Neben pH-Wert, Blutdruck und Herzzeitvolumen beeinflussen viele weitere Faktoren die Überlebensfähigkeit eines Xenotransplantats. Noch ist nicht bekannt, ob und wie viele Faktoren ausfallen oder fehlreagieren dürfen, um eine noch ausreichende Funktion zu gewährleisten (18).

3.1.2.1 Eignung einzelner Organe und Zellen

Langerhanssche Inseln

Die Pankreasinseln des Schweines produzieren ein Insulin, das sich nur in einer Aminosäure von menschlichem Insulin unterscheidet. Die Glukosekonzentration im Blut von Mensch und Schwein bewegt sich in gleichen Grenzen, so daß Schweineinseln auch beim Menschen die erforderlichen Insulin- und Glukosekonzentrationen aufrechterhalten könnten.

Herz

Das Herz von Schweinen erreicht eine mit dem des Menschen vergleichbare Leistung, allerdings unter verschiedenen anatomischen Voraussetzungen (s. 3.1.1). Die Hauptbestandteile der

Herzmuskelzelle, Myosin und Myoglobin, sind in der Evolution so hoch konservierte Moleküle, daß es kaum einen Unterschied in der Antigenität zwischen Schwein und Mensch gibt. Da das Herz nur einem geringen hormonellen Einfluß unterliegt und diese Hormone bei Mensch und Schwein ähnlich sind, könnte aus dieser Sicht eine Xenotransplantation des Herzens in den Bereich des Möglichen rücken (19).

Niere

Die Ausscheidungsfunktionen der Nieren von Mensch und Schwein scheinen fast gleich zu sein. Die Kalzium- und Phosphathomöostase des Menschen unterscheidet sich jedoch deutlich von der des Schweines. Da das Parathormon von Mensch und Schwein nicht identisch ist, könnten hier unüberwindliche Hindernisse auftreten.

20 Prozent der Aminosäuren von Erythropoietin (EPO), dem wichtigsten Hormon der Niere, unterscheiden sich beim Schweine-EPO von denen des menschlichen EPO. Damit ist Schweine-EPO nicht nur antigen, es ist auch unfähig, die Erythropoese im Menschen anzuregen. Bei einer Xenotransplantation von Schweinenieren müßte menschliches EPO dauerhaft zugeführt werden (20).

Leber

Die Leber eines Säugetiers produziert einige tausend Enzymsysteme, die zum großen Teil spezie-spezifisch sind. Ähnlich wie Albumin wird zum Beispiel Komplement zu 95 Prozent in der Leber produziert. Insbesondere fremdes Komplement ist ein aggressiver Mediator und Auslöser vieler zelltoxischer Reaktionen. Schweinekomplement würde in kurzer Zeit die lebenswichtigsten Transportsysteme der Mikro-zirkulation des menschlichen Empfängers zerstören und somit zum Funktionsverlust des Organes beziehungsweise Gewebes führen (21).

4. Züchtung transgener Spendertiere

Tiere mit Integration eines Fremdgens in das eigene Genom nach Gentransfer werden als transgen bezeichnet. Ziel des Gentransfers ist es, ein Genkonstrukt in möglichst allen Körperzellen des Empfängertieres einschließlich der Keimzellen zu integrieren und zum richtigen Zeitpunkt und am richtigen Ort zur Expression zu bringen. Bisher ist fast ausschließlich die Mikroinjektionstechnik erfolgreich zur Generierung

transgener Tiere verwendet worden. Es zeichnet sich ab, daß über den Kerntransfer das Verfahren zur Zucht transgener Tiere erheblich verbessert werden kann.

4.1 Mikroinjektion

Bei der Mikroinjektion wird eine DNA-Lösung, die mehrere 100 Kopien des Genkonstrukts enthält, in den männlichen Vorkern injiziert. Intakte Zygoten werden durch einen operativen Eingriff in die Eileiter der Empfängertiere übertragen.

Tiere, die das Transgen fest integriert haben, vererben es im allgemeinen nach den Mendelschen Regeln an ihre Nachkommen. Die Effizienz des Gentransfers über Mikroinjektion ist nach wie vor niedrig und beträgt bei landwirtschaftlichen Nutztieren ein bis zwei Prozent der transfizierten Eizellen und zwischen 10 bis 15 Prozent der geborenen Jungtiere (22).

4.2 Kerntransfer (Klonen)

Beim Kerntransfer wird ein Spenderzellkern in eine vorher entkernte Oozyte übertragen. Mit Hilfe des Kerntransfers können Tiere, bisher jedoch nicht das Schwein, mit transgenen Eigenschaften gezielt vermehrt werden.

Die Verfügbarkeit geeigneter Zellen oder Zelllinien, die genetisch verändert (transgen) werden können, und deren Verwendung im Kerntransfer kann die Züchtung transgener Tiere signifikant verbessern.

Weitere qualitative Verbesserungen sind durch die Anwendung homologer Rekombinationstechniken zu erzielen (23).

4.3 Züchtung transgener Schweine für die Xenotransplantation

Organe von transgenen Schweinen werden als am besten geeignet für die Xenotransplantation angesehen. Bei der Verwendung von Organen genetisch modifizierter Tiere ist die Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion das vordringliche Ziel. Die Expression humaner Komplementregulatoren im transgenen Schwein gilt als erfolgversprechende Strategie, um Organe dieser Tiere für die Xenotransplantation verfügbar zu machen, da dies die komplementbedingte hyperakute Abstoßungsreaktion unterdrückt (24, 25).

5. Infektiologische Aspekte der Xenotransplantation – Xenozoonosen

Infektionsrisiken stellen neben den immunologisch bedingten Abstoßungsreaktionen und den zahlreichen Unterschieden in der Physiologie von Mensch und Tier die dritte Barriere auf dem Weg zur erfolgreichen Xenotransplantation dar. Mit dem Transplantat könnten unbekannte, bisher nur bei Tieren vorkommende Krankheitserreger auf den Menschen übertragen werden, die zwar in ihrem natürlichen Wirt symptomlos und deshalb unentdeckt bleiben, jedoch beim Menschen möglicherweise zu Infektionskrankheiten und deren Verbreitung führen.

5.1 Zoonosen und Xenosen

Im Rahmen von Xenotransplantationen möglicherweise auftretende Xenozoonosen sind zu unterscheiden von zoonotischen Krankheiten, die unter natürlichen Bedingungen übertragen werden, wie zum Beispiel Toxoplasmose, Salmonellen-Infektionen, das erworbene Immunschwäche-Syndrom (AIDS) und die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (nvCJE).

5.2 Mikrobiologischer Status der Spendertiere

Selbst scheinbar gesunde transgene Schweine, die auf ihren Zelloberflächen humane Tarnkappenmoleküle tragen (26), um die hyperakute Abstoßung zu unterdrücken, können mit zoonotischen Erregern infiziert sein.

Das Infektionsrisiko durch Pilze und andere Parasiten ist im Vergleich zu anderen Mikroorganismen als relativ klein einzuschätzen. Von den zahlreichen Bakterienarten in einem Schwein sind die meisten namenlos und noch nicht isoliert. Viele humanpathogene Erreger (zum Beispiel bestimmte Staphylokokken- und Streptokokken-Arten, *E. coli*, *Candida ssp.*, *Toxoplasma gondii* und andere) kommen auch beim Schwein vor und können entweder nosokomial oder via Transplantat Infektionen auslösen. Bei Schweinen – selbst aus kontrollierten Beständen – können sich Erreger wie *Toxoplasma gondii*, *Leptospira interrogans*, *Aspergillus fumigatus* und andere im interstitiellen Gewebe unerkant verbergen.

Das Übertragungsrisiko für solche Mikroorganismen kann jedoch durch spezifiziert pathogenfreie (SPF) oder gnotobiotische Zuchtbedingungen und durch den Einsatz von Antibiotika, Antimykotika und Impfstoffen drastisch reduziert werden.

5.3 Viruserkrankungen

Viren stellen das am schwierigsten kalkulierbare Infektionsrisiko dar. Einige der porcinen Virusinfektionen sind zoonotisch, und diverse Viren sind mit humanpathogenen Keimen verwandt. Eine Reihe von animalischen Viren (CMV, HSV, EBV, HBV und HCV) kann immunsuppressiv wirken und zur lebensbedrohenden Entwicklung von zusätzlichen, opportunistischen Infektionen (zum Beispiel durch *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma enceph.*) beitragen. Diese Wirkung wird durch Kortikosteroide und Anti-Lymphozyten-Globuline verstärkt.

Auch andere teilweise erst kürzlich entdeckte Viren müssen als potentiell humanpathogen gelten (zum Beispiel Circo-, Herpes- und Hepatitisviren).

Virale Infektionen können zum Teil bis zum Auftreten klinischer Symptome jahrelang latent verlaufen.

5.3.1 Endogene Retroviren

Im Erbgut des Tieres stabil eingebaute endogene Retroviren können sich unter geeigneten In-vitro-Bedingungen auch in menschlichen Zellen vermehren (27). Von diesen endogenen Retroviren geht ein Infektionsrisiko aus, das sich weder durch Vakzinierung noch durch SPF-Zucht eliminieren läßt. Somit besteht prinzipiell das Risiko, daß solche replikationskompetenten Erreger im Transplantatempfänger Tumore hervorrufen und so, wie zum Beispiel bei HIV-Infizierten, schwere Organmanifestationen verursachen (28).

5.3.2 Maskierte Viren aus Organen und Zellen gentechnisch veränderter Schweine

Porcine endogene Retroviren (PERV) wachsen in den bisher untersuchten humanen Zellen nur zu relativ niedrigen Titern an. Gleichwohl könnten sie bei der Xenotransplantation von Organen genetisch veränderter Schweine ein bisher nicht kalkulierbares Risiko darstellen. Die im Schwein ausgeprägten humanen Regulatoren der Komplementaktivierung unter-

drücken die Aktivierung des menschlichen Komplementsystems im Zuge der hyperakuten Abstoßungsreaktion. Da die genannten Moleküle auch in die Hülle eines Retrovirus eingebaut werden, wirken sie als Tarnkappen und verhindern somit auch die komplementvermittelte Zerstörung des Virus.

5.3.3 Neue Eintrittspforten für Viren und mögliche Folgen

Es ist nicht ausgeschlossen, daß virale Zoonosen nach einer Xenotransplantation eher von Geweben transgener als von solchen genetisch unveränderter Schweine ausgehen, da sie humane (Tarnkappen-)Moleküle auf den Oberflächen ihrer Zellen tragen. Hierbei könnten für das Schwein sonst untypische Infektionen (zum Beispiel durch Masernviren) vom Menschen (zum Beispiel Tierpfleger) auf das Tier übertragen werden mit der Möglichkeit der Reinfektion des Menschen.

5.4 Risiken für die öffentliche Gesundheit

Die Gesundheit Dritter könnte durch Virusinfektionen vom Tier gefährdet werden.

Ob ein solches Risiko tatsächlich besteht, kann noch nicht endgültig abgeschätzt werden.

Eine Xenotransplantation kann somit aus virologischer Sicht nur dann als sicher angesehen werden, wenn sich die übertragenen Viren nicht oder nur geringfügig im Transplantat-Empfänger vermehren, die Virusbelastung gering bleibt, diese Infektionen klinisch inapparent bleiben und keine Virusverbreitung auf Dritte eintritt.

Für eine umfassende Risikoabschätzung und -minimierung hinsichtlich der Übertragbarkeit von bekannten und unbekanntem Erregern sind allerdings noch Strategien und Standards erforderlich, die unter anderem die Asservierung und Untersuchung von Geweben des tierischen Spenders und des Empfängers vor und nach Xenotransplantationen beinhalten.

6. Ökonomische Gesichtspunkte der Xenotransplantation

Mit der Einführung der Xenotransplantation kommen neue, in der Transplantationsmedizin bislang nicht bekannte, ökonomische Gesichtspunkte in

die Diskussion. Xenotransplantate werden käuflich zu erwerben sein. Sie werden voraussichtlich von speziell für die Xenotransplantation industriell gezüchteten transgenen Tieren stammen. Damit wird die Verfügbarkeit von Xenotransplantaten Marktgesetzen unterliegen, bei denen kommerzielle Aspekte eine wichtige Rolle spielen. Dies sowie die notwendige hohe Immunsuppression, die präoperative Überwachung von Spendertieren und die postoperative Kontrolle von Patienten dürften den finanziellen Aufwand für eine Xenotransplantation, der bisher nicht abschätzbar ist, wesentlich mitbestimmen.

7. Ethische Aspekte der Xenotransplantation

Die ethische Beurteilung der Xenotransplantation ist in Deutschland nicht einheitlich. Ihr liegen unterschiedliche philosophische Überzeugungen zugrunde (29): Der *anthropozentrische Ansatz* versteht die Natur insgesamt auf den Menschen hin ausgerichtet, läßt diesen aufgrund seiner Geistbegabung als einzigen Selbstzweck gelten und mißt der außermenschlichen Natur lediglich insofern einen Wert zu, als sie in Beziehung zum Menschen tritt und dessen Bedürfnisse befriedigt. Der *biozentrische Ansatz* lehnt demgegenüber eine Wertabstufung zwischen Menschen und Tieren ausdrücklich ab. Entsprechend dem Gleichheitsprinzip räumt er den Tieren den gleichen Wertstatus wie dem Menschen ein.

In Deutschland wird mehrheitlich ein *integratives Konzept* vertreten, das beiden Ansätzen Rechnung trägt. Demnach kommt dem Menschen eine besondere Stellung innerhalb der Natur zu. Das Tier ist zwar Mitgeschöpf mit der ihm eigenen Würde und dem Anrecht auf deren Respektierung, aber es ist nicht ebenbürtiger Partner des Menschen. Insofern ist es dem Menschen einerseits versagt, willkürlich über das Tier zu verfügen oder ihm wahllos Leiden, Schmerzen oder Schäden zuzufügen; andererseits ist er gehalten, das Wohl des Tieres in bestmöglicher Weise zu wahren und zu fördern. Aus dem Unterschied zwischen Mensch und Tier folgt jedoch: Wo die Erhaltung, Rettung, Förderung und der Schutz menschlichen Lebens das Opfer von Tieren unabweisbar fordern, sind sowohl die Heranziehung von Tieren zu Versuchen als auch ihre Tötung unter Voraussetzung der Schmerzminderung und der Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes im gesetzlichen Rahmen erlaubt. Gleichwohl müssen Tiere als im Prinzip schützenswerte

Lebewesen behandelt werden. Die Verfügung über sie ist rechtfertigungsbedürftig.

Das integrative Konzept deckt sich auch mit der christlichen Lehre (30), die dem Menschen zwar eine Sonderstellung einräumt, aber auch die Mitgeschöpflichkeit hervorhebt. Aus der Tatsache der Gemeinschaft mit allem Lebendigen ergibt sich die Pflicht des Menschen zur Achtung der Tiere.

Neben dieser ethischen Frage nach der grundsätzlichen Erlaubtheit der Xenotransplantation stellen sich weitere Fragen (31). Welche Spezies sollte als Spendertier verwendet werden? Aus emotionalen Gründen gibt es gegen die Verwendung von Arten, die dem Menschen aufgrund der Evolution näherstehen (zum Beispiel Primaten), mehr Vorbehalte als gegen die Verwendung entfernterer Arten. Darüber hinaus ist die Zahl der Primaten begrenzt und ihre Zucht aufwendig; ihre Zucht und Haltung in einer sterilen Umgebung dürften für sie „leidvoller“ sein als für Tiere, die traditionell in Ställen und Zuchtbetrieben gehalten werden. Sollte sich das Schwein als geeignetes Spendertier herausstellen, dürfte es kaum Gründe gegen eine keimfreie Zucht geben.

Ethisch erforderlich ist eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Analyse und -Abwägung. Unterstellt man, daß für einen schwerkranken Patienten der Nutzen eine Xenotransplantation rechtfertigt, dann konzentrieren sich die einschlägigen ethischen Überlegungen auf die Beurteilung des Risikos. Dieses ist nicht annähernd abschätzbar. Im Vordergrund der Besorgnis stehen die bisher nicht beherrschbaren Abstoßungsreaktionen sowie das Risiko der Übertragung von Infektionserregern auf den Transplantatempfänger sowie Kontaktpersonen. Daher sollte für letztere das Prinzip der Freiwilligkeit der Mitwirkung an einer Xenotransplantation gelten.

Viele berührt die Frage nach der Auswirkung einer Xenotransplantation auf die Identität des Transplantatempfängers, also auf die Übereinstimmung des Menschen mit sich selbst. Diese wird nicht allein durch seine Leiblichkeit bestimmt, sondern wesentlich durch seine die Leiblichkeit einschließende Selbstauffassung und durch die Fremdwahrnehmung durch andere. Eine Xenotransplantation kann dem Menschen daher nicht seine Identität als Mensch nehmen, sondern sie kann im Prinzip in diese integriert werden.

Über psychische Auswirkungen der Xenotransplantation gibt es lediglich Spekulationen. Menschen, denen Herzklappen von Schweinen transplantiert wurden, leiden offenbar nicht darunter. Im Rahmen der erforderlichen Aufklärung des Patienten über die möglichen Auswir-

kungen von Xenotransplantationen werden unter Berücksichtigung seiner religiösen und kulturellen Herkunft auch die psychischen Aspekte einer Xenotransplantation anzusprechen sein. Es bleibt abzuwarten, ob nach einer Xenotransplantation eine besondere psychologische Begleitung erforderlich ist.

Wenn sich die Xenotransplantation als klinisches Behandlungsverfahren etabliert hat, ergeben sich neue Gesichtspunkte: Wie werden die Kriterien für eine Xenotransplantation definiert? Sind die Kriterien für eine Xenotransplantation die gleichen wie für eine Allogentransplantation? Hat die Verfügbarkeit tierischer Organe Auswirkungen auf die Bereitschaft zur Organspende? Diese und andere Fragen bedürfen der Klärung.

8. Juristische Aspekte der Xenotransplantation

Grundlage der Xenotransplantation ist – wie für jede andere ärztliche Behandlung – der zwischen Arzt und Patient geschlossene Vertrag. Im ersten Stadium der klinischen Anwendung, die ohnehin nur als ultima ratio in Betracht kommen kann, ist die Xenotransplantation als Versuch am Menschen zu betrachten. Da die Xenotransplantation die Gesundheit des einzelnen Patienten unmittelbar zu fördern versucht, zur Zeit jedoch noch eines großen wissenschaftlichen Untersuchungsaufwands bedarf, handelt es sich um biomedizinische Forschung am Menschen gemäß § 15 (Muster-)Berufsordnung, die im Sinne der Deklaration von Helsinki-Tokyo wegen der komplexen medizinischen, rechtlichen und ethischen Aspekte die vorherige Einschaltung der Ethikkommission erfordert. Dabei gelten die allgemeinen Prinzipien der klinischen Forschung.

Eine Xenotransplantation ist somit nur dann zulässig, wenn ein angemessenes Verhältnis zwischen dem Nutzen für den Patienten und den in Kauf zu nehmenden Risiken besteht (32, 33). Je größer die krankheitsbedingte Gefahr für den Patienten ist, um so größer darf das in Kauf zu nehmende Risiko sein. Dabei muß vom Organempfänger grundsätzlich seine Einwilligung zur versuchsweisen Therapie eingeholt werden, und er ist aufzuklären. Diese Aufklärung muß besonders umfangreich sein, alternative Möglichkeiten darstellen und dem Patienten den Grund für die Durchführung des Versuchs erläutern. Dabei muß ihm auch verständlich gemacht werden, daß es sich um einen Versuch und keine Standardtherapie handelt.

Für die Xenotransplantation gilt das Arzneimittelgesetz (AMG), da es sich beim Xenotransplantat um Stoffe handelt (§ 2 Abs. 1), die dazu bestimmt sind, durch ihre Anwendung im menschlichen Körper Krankheiten zu heilen oder zu lindern.

Eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG ist ebenso erforderlich wie eine Anzeige der klinischen Prüfung nach § 67 AMG und die Beachtung der Regeln für die klinische Prüfung zum Schutz des Menschen in den §§ 40 bis 42 AMG. Die Vorschriften zum Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung (gemäß § 40 ff. AMG) gelten, wenn ein Erkenntnisgewinn über den Einzelfall hinaus angestrebt wird.

Die Schutzvorschriften des § 2 Abs. 1 Nr. 4 Gentechnikgesetz (GenTG) sind anzuwenden, wenn Produkte in Verkehr gebracht werden, die gentechnisch veränderte Organismen, die sich vermehren oder genetisches Material übertragen können, enthalten oder aus solchen bestehen. Dies gilt nicht, wenn gentechnisch veränderte Organismen am Menschen eingesetzt werden. Die gentechnische Vorbereitung von Spendertieren unterliegt den Regelungen des GenTG.

Falls Xenotransplantatempfänger Krankheitserreger ausscheiden, ist im Rahmen der Novellierung des Bundesseuchengesetzes (BSeuchG) zu prüfen, ob die im BSeuchG (neu: Infektionsschutzgesetz) normierten Pflichten einzuhalten sind. Nach § 6 Abs. 1 Nr. 4 des Tierschutzgesetzes (TierSchG) unterliegt das vollständige oder teilweise Entnehmen von Organen oder Geweben zum Zweck der Transplantation nicht dem Tötungsverbot.

Weil die Xenotransplantation viele rechtliche und ethische Fragen aufwirft, wird die Bundesärztekammer auf der Basis der vorliegenden Stellungnahme eine Richtlinie für die Xenotransplantation erarbeiten.

9. Abschließende Beurteilung der Xenotransplantation

Der erfolgreiche klinische Einsatz der Organtransplantation hat bei vielen Patienten Hoffnungen geweckt, die mangels einer ausreichenden Zahl menschlicher Spenderorgane nicht oder nur mit großer Verzögerung erfüllt werden können. Die Erfolge der Forschung haben die Möglichkeit der Transplantation lebender Zellen, Gewebe und Organe von Tieren (Xenotransplantation) in greifbare Nähe gerückt. Ungeachtet dessen bleiben noch viele Fragen offen, die

beantwortet sein müssen, bevor der Schritt vom präklinischen, experimentellen Stadium zum ersten individuellen Heilversuch an Patienten getan werden kann. Kriterien für die Auswahl der für die Erfüllung der physiologischen und biochemischen Transplantatfunktion geeigneten Spendertiere liegen noch nicht endgültig vor. Um die Reproduzierbarkeit des Nutzens der Xenotransplantation zu sichern, bedarf es der Entwicklung und Etablierung wirksamer Maßnahmen zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen sowie besserer Erkenntnisse über das Risiko der Übertragung von teils unbe-

kannten Infektionserregern vom Xenotransplantat auf den Empfänger und Dritte. Während die derzeitigen verschiedenartigen gesetzlichen Regelungen für die Durchführung von Xenotransplantationen ausreichend zu sein scheinen, bedürfen zentrale Fragen, wie zum Beispiel die Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, noch einer breiten Diskussion und Klärung.

Die Abwägung aller bekannten Gesichtspunkte veranlassen die Bundesärztekammer zu der Feststellung, daß derzeit die Voraussetzungen für eine hinreichend risikoarme Durchführung von Xenotransplantationen noch nicht gegeben sind. Hingegen unterstützt die Bundesärztekammer alle Forschungsaktivitäten und Bemühungen, die geeignet sind, offene Fragen abzuklären und das Risiko von Xenotransplantationen besser abschätzen und vermindern zu können.

Mitglieder des Arbeitskreises

Prof. Dr. med. K.-D. Bachmann, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, Münster

Prof. Dr. med. Dr. med. vet. C. Hammer (federführend), Direktor des Instituts für Chirurgische Forschung, Klinikum Großhadern, München

Prof. Dr. med. A. Haverich, Direktor der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Frau Dr. phil. R. Knüppel, Oberkirchenrätin, Kirchenamt der EKD, Hannover

Prof. Dr. jur. H. Lillie, Juristische Fakultät der Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

Prof. Dr. med. vet. H. Niemann, Institut für Tierzucht und Tierverhalten, Neustadt

Prof. Dr. med. B. Reichart, Direktor der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, München

Prof. Dr. theol. habil. J. Reiter, Fachbereich Katholische Theologie, Seminar für Moraltheologie und Sozialethik der Universität Mainz

Prof. Dr. jur. Dr. h. c. mult. H.-L. Schreiber, Direktor des Juristischen Seminars der Universität Göttingen

Prof. Dr. med. K.-F. Sewing, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, Hannover

Dr. rer. nat. R. R. Tönjes, Wiss. Dir., Paul-Ehrlich-Institut, Abt. Medizinische Biotechnologie, Langen

Frau Prof. Dr. rer. nat. K. Ulrichs, Experimentelle Transplantations-Immunologie, Chirurgische Universitätsklinik, Würzburg

Frau RA U. Wollersheim, Rechtsabteilung der Bundesärztekammer, Köln

Geschäftsführung

Priv.-Doz. Dr. med. St. Winter, Dezernat Wissenschaft und Forschung, Bundesärztekammer, Köln

Literatur

1. Smit H, Schöppe W, Zickgraf T: Organ-spende und Transplantation in Deutschland, Deutsche Stiftung Organtransplantation, 1996.
2. Matesanz R, Miranda B: Organ donation for transplantation; the Spanish Model, 1996.
3. Cohen B, Persijn G, Meester De K: Annual Report 97, Eurotransplant 1997.
4. Reemtsma K: Renal heterotransplantation. Adv Surg 1966; 2: 285-293.
5. Barnard CN, Wolpitz A, Losman JG: Heterotopic cardiac transplantation with a xenograft for assistance of the left heart in cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. S Afr Med J 1977; 52: 1035-1038.
6. Andersson A, Groth CG, Korsgren O et al.: Transplantation of porcine fetal islet-like cell clusters to three diabetic patients. Transplant Proc 1992; 24: 677-678.
7. Jacoby DB, Lindberg C, Ratliff J et al.: Fetal pig neural cells as a restorative therapy for neurodegenerative disease. Artif Organs 1997; 21: 1192-1198.
8. Still J, Craft-Coffman B, Law E et al.: Burns of children caused by electric stoves. J Burn Care Rehabil 1998; 19: 364-365.
9. Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, White DJG (Hrsg.): Xenotransplantation. The Transplantation of Tissues and Organs between Species. 2. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1997.
10. Niemann H: Transgene Schweine für Xenotransplantate für den Menschen. Zbl Chir 1998; 123: 781-784.
11. Strock M, Abendroth D, White DJG et al.: Transgene Schweine als potentielle Organspender? Ergebnisse der Ex-vivo-Hämoperfusion hDAF-transgener Nieren mit Humanblut. Zbl Chir 1998; 123: 785-792.
12. Herrlinger K, Eckstein V, Westphal E et al.: Zellvermittelte Immunreaktivität in der xenogenen Transplantationskombination „Mensch-anti-Schwein“. Zbl Chir 1998; 123: 803-808.
13. Brandhorst B, Brandhorst H, Brendel M, et al.: Problematik der Inselisolierung aus humanen und porcinen Pankreata zum Zweck der Transplantation beim Menschen. Zbl Chir 1998; 123: 814-822.
14. Hammer C, Linke R, Wagner F et al.: Organs from animals for man. Int. Arch Allergy Immunol 1998; 116: 5-21. >

15. Auchincloss H, Sachs DH: Xenogeneic transplantation. *Ann Rev Immunol* 1998; 16: 433–470.
16. Herre W, Röhrs M: Haustiere zoologisch gesehen. Fischer, Stuttgart, 1973.
17. Starzl TE, Fung J, Tzakis A et al.: Baboon to human liver transplantation. *Lancet* 1993; 341: 65–71.
18. Kirkman RL: Of swine and man. Organ physiology in different species; In: Hardy M (ed). *Xenograft*. Elsevier, Amsterdam, 1989; 25: 125–133.
19. Suckfüll M, Pieske O, Müdsam M et al.: The contribution of endothelial cells to hyperacute rejection in xenogeneic perfused working hearts. *Transplantation* 1994; 57: 262–267.
20. Starzl TE, Marchioro T, Peters G et al.: Renal heterotransplantation from baboon to man. *Transplantation* 1964; 2: 752–762.
21. Calne R, White H, Herberton B: Pig-to-baboon liver transplantation. *Lancet* 1968; 1: 1176–1178.
22. Niemann H, Meinecke B: Gentransfer. In: Niemann, H. und B. Meinecke (Hrsg.): *Embryotransfer und assoziierte Biotechniken bei landwirtschaftlichen Nutztieren*. 1993; 125–148, Enke, Stuttgart.
23. Schnieke A, Kind AJ, Ritchie WA et al.: Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science* 1997; 278: 2130–2133.
24. White D: Alteration of complement activity, a strategy for xenotransplantation. *Trends Biotechnol* 1996; 14: 3–5.
25. Cozzi E, White D: The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nature Medicine* 1995; 1: 964–966.
26. Rosengard AM, Cary NRB, Langdorf GA et al.: Tissue expression of human complement inhibitor, decay accelerating factor, in transgenic pigs. A potential approach for preventing xenograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 1325–1333.
27. Patience C, Takeuchi Y, Weiss R: Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine* 1997; 3: 282–286.
28. Denner J: Immunosuppression by retroviruses: Implications for xenotransplantation. *Ann NY Acad Sci* 1998; 862: 75–86.
29. Reiter J: Tierversuche und Tierethik. In: *Stimmen der Zeit*. Herder, Freiburg, 1993; 211: 451–463.
30. Kirchenamt der Evangelischen Kirche in Deutschland und Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz (Hrsg.): *Verantwortung wahrnehmen für die Schöpfung*. 2. Aufl., Gütersloh, 1985.
31. Xenotransplantation. Eine Hilfe zur ethischen Urteilsbildung. Vorbereitet von einer Arbeitsgruppe im Auftrag des Kirchenamtes der Evangelischen Kirche in Deutschland und des Sekretariats der Deutschen Bischofskonferenz. *Gemeinsame Texte* 13, Bonn/Hannover, 1998.
32. Eser A: Das Humanexperiment. in: *Gedächtnisschrift f. H. Schröder; W. Stree* (Hrsg.), Beck, München, 1978, 198 ff.
33. Hart, D: Heilversuch, Entwicklung therapeutischer Strategien, klinische Prüfung und Humanexperiment. *MedR* 1994; 94–105.

Anschrift für die Verfasser

Wissenschaftlicher Beirat der
Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Straße 1
50931 Köln

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fluorochinolone – Beobachtungen über hepatische Nebenwirkungen

Über die Risiken der Fluorochinolone wurde in bisher insgesamt acht Bekanntgaben der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt informiert. Hierzu gehören insbesondere im Zusammenhang mit der Einnahme von Gyrasehemmern aufgetretene Fälle von ZNS-Reaktionen, besonders psychiatrische Reaktionen bis hin zur Suizidalität [1], ferner Achillessehnenrupturen, Wechselwirkungen mit NSAR sowie der Rückruf von Temafloxacin wegen schwerwiegender hämatologischer Nebenwirkungen. Auf eine strenge Indikationsstellung bei der Gabe von Fluorochinolonen wurde wiederholt hingewiesen [3].

Neu eingegangene UAW- und Literaturberichte, besonders zu unerwünschten Reaktionen an der Leber bis hin zu Lebersversagen, wurden in der 62. Sitzung des UAW-Ausschusses ausführlich diskutiert.

Seit 1990 gingen bei der AkdÄ bzw. dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mehr als 2 260 UAW-Berichte zu Fluorochinolonen ein, die im Ausschuß „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ analysiert und bewertet wurden. 252 Berichte betrafen Leber- und Gallenveränderungen. Darunter waren 90 Berichte über schwerere Reaktionen wie cholestatische He-

patitis (25 Fälle), Ikterus (28 Fälle), Leberzellschädigung (23 Fälle), Hepatitis (14 Fälle) bis hin zu mehreren Fällen von Lebersversagen und Lebernekrose. Die betroffenen Patienten erhielten im allgemeinen gleichzeitig eine größere Anzahl anderer Medikamente, und gelegentlich lagen auch zusätzliche Risikofaktoren vor. Daher ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der Leberzellschädigung nicht in jedem dieser Fälle nachweisbar, jedoch können toxisch allergische Reaktionen an der Leberzelle, insbesondere bei Vorschädigung durch andere Medikamente, nicht sicher ausgeschlossen werden.

In der wissenschaftlichen Literatur sind nach Gabe von verschiedenen Fluorochinolonen mehrere Fälle von fulminantem Lebersversagen und cholestatischer Hepatitis beschrieben. Diese Nebenwirkungen werden auch in einigen Fachinformationen (zum Beispiel Hepatitis, Leberzellnekrose und lebensbedrohlicher Leberausfall) als sehr selten auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeführt.

Wichtig ist zu erwähnen, daß eine Störung der Leberzellfunktion grundsätzlich bei allen Substanzen dieser Gruppe auftreten kann [2], wengleich sich die verschiedenen Substanzen dieser

Gruppe in Häufigkeit und Schweregrad der jeweiligen UAW unterscheiden [3].

Aber auch im Hinblick auf die anderen bekannten UAWs der Fluorochinolone, wie zerebrale Nebenwirkungen (zum Beispiel Schlaflosigkeit, Alpträume, Verwirrheitszustände bis zum Suizid), muß auf eine strenge Indikationsstellung bei der Anwendung dieser Substanzgruppe geachtet werden. Gerade bei älteren Patienten mit eingeschränkter Entgiftungsfunktion oder bei unkomplizierten Harnwegsinfekten sollten auch, wegen der ebenfalls guten und schnellen Wirksamkeit alternativer kostengünstigerer Präparate, solche ebenfalls erwogen werden.

Die AkdÄ ist weiterhin an Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach Gabe von Fluorochinolonen interessiert. Der UAW-Berichtsbogen wird in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt. Außerdem können Sie den Berichtsbogen über den AID-Faxdienst der AkdÄ unter der Nummer 01 90/3 61 64-5 02 abrufen (PMS, 1,21 DM/Min.).

Literatur

1. Wolfersdorf M, Müller-Oerlinghausen B: Gyrasehemmer, Depressivität und Suizidalität. *Munch med Wschr* 1998; 140; 8: 113–116.
2. Lipsky BA, Baker CA: Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clinical Infectious Diseases*, 1999; 28: 352–64.
3. Stahlmann R, Lode, H: Nebenwirkungen der neueren Fluorochinolone. *Chemotherapie Journal* 7, 1998; 3.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Tel 02 21/40 04-5 18, Fax -5 39, E-Mail: akdae@t-online.de □