

**DIE XENOTRANSPLANTATION ALS BIOTECHNOLOGISCHE
ERGÄNZUNG DER ALLOTRANSPLANTATION:**

**UNTERSUCHUNG UND BEWERTUNG VON
ENTWICKLUNGSPOTENTIALEN UND FOLGEN**

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DES FACHBEREICHS CHEMIE
DER UNIVERSITÄT HAMBURG

vorgelegt von

Christina de Wit
aus Heide / Dithm.

Hamburg 2001

Gutachter: Prof. Dr. Reinhard Bredehorst (FB Chemie)
Gutachterin: Prof. Dr. Regine Kollek (FSP Biogum)

Hiermit versichere ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Ferner versichere ich, daß ich diese Dissertation an keiner anderen Universität eingereicht habe, um ein Promotionsverfahren eröffnen zu lassen.

Christina de Wit

Hamburg, den 18. Dezember 2000

INHALTSVERZEICHNIS

1	PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	1
2	EINFÜHRUNG	2
3	METHODEN UND VORGEHENSWEISE	12
3.1	Systematische Literaturanalyse.....	14
3.1.1	Literaturrecherche	15
3.1.2	Literaturanalyse	17
3.2	Qualitatives Experteninterview	18
3.2.1	Auswahl der Experten	18
3.2.2	Leitfaden-Interview	19
3.2.3	Datenaufarbeitung und –analyse	21
3.3	Bedarfsanalyse und Ausgabenprognose	23
3.4	Untersuchung von Technikgenese und Akteurskonstellationen	23
ERGEBNISSE TEIL A:		
ANALYSE NATURWISSENSCHAFTLICHER UND MEDIZINISCHER ASPEKTE DER		
XENOTRANSPLANTATION		
		25
4	IMMUNOLOGISCHE ABSTOBUNG VON XENOTRANSPLANTATEN: GEGENWÄRTIGE SITUATION UND ZUKÜNFTIGE STRATEGIEN.....	27
4.1	Hyperakute Abstoßung	28
4.1.1	Mechanismus	28
4.1.2	Strategien zur Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion	30
4.2	Akute vaskuläre Abstoßung / Verzögerte Abstoßung	35
4.2.1	Mechanismus	35
4.2.2	Strategien zur Überwindung der verzögerten Abstoßungsreaktion	37
4.3	Zellvermittelte Abstoßung	39
4.3.1	Mechanismus	40
4.3.2	Strategien zur Überwindung der zellvermittelten Abstoßungsreaktion	43
4.4	Chronische Abstoßung	48
4.5	Das „perfekte Schwein“	49
4.6	Diskussion	51
5	INFEKTIONSRISSIKO BEI DER XENOTRANSPLANTATION	56
5.1	Xenozoonosen	56
5.1.1	Transmission bekannter Pathogene	58
5.1.2	Transmission unbekannter Pathogene	60
5.1.3	Entstehung neuer Pathogene	62
5.1.4	Porcine endogene Retroviren	63
5.1.5	Besondere Aspekte der Verwendung transgener Schweine	70
5.2	Risikomanagement: Internationale Kooperation	72

5.2.1	Schweine für die Xenotransplantation: Specific Pathogen Free (SPF)	73
5.2.2	Monitoring von Patienten und Kontaktpersonen	75
5.2.3	Register und Archive	77
5.2.4	Forschungsbedarf	79
5.3	Diskussion	84
6	VERGLEICHBARKEIT HUMANER UND PORCINER ORGANE	88
6.1	Anatomische Aspekte	89
6.2	Physiologische Aspekte	92
6.2.1	Blut und Blutkreislauf	92
6.2.2	Molekulare Inkompatibilitäten	97
6.2.3	Betrachtung unterschiedlicher Organe	103
6.3	Diskussion	112
7	ANALYSE VON ALTERNATIVEN ZUR XENOTRANSPLANTATION	116
7.1	Herz	117
7.2	Niere	119
7.3	Lunge	121
7.4	Leber	122
7.5	Diskussion	124
8	ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG NATURWISSENSCHAFTLICHER UND MEDIZINISCHER ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION: KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE ERPROBUNG	128
	ERGEBNISSE TEIL B:	
	ANALYSE AUSGEWÄHLTER ETHISCHER, ÖKONOMISCHER UND TECHNIKSOZIO- LOGISCHER ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION	133
9	MEDIZINETHISCHE UND SOZIALE ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION	133
9.1	Tierethische Argumente: Stand der Diskussion	134
9.1.1	Die Standpunkte	136
9.1.2	Fazit	140
9.2	Die ersten Xenotransplantationen: Auswahl der Patienten	141
9.2.1	Überbrückungsstrategien	143
9.2.2	Ältere Patienten	146
9.2.3	Fazit	148
9.3	Die ersten Xenotransplantationen: Informierte Zustimmung	149
9.3.1	Informierte Zustimmung bei neuartigen, potentiell lebensrettenden Verfahren	149
9.3.2	Voraussetzungen für die informierte Zustimmung bei der Xenotransplantation	152
9.3.3	Fazit	157
9.4	Die ersten Xenotransplantationen: Infektionsrisiko	158
9.4.1	Postoperatives Monitoring des Patienten	159

9.4.2	Konsequenzen für die informierte Zustimmung	162
9.4.3	Fazit	164
9.5	Infektionsrisiko für Dritte: Informierte Zustimmung oder gesellschaftlicher Konsens?	166
9.5.1	Pflegepersonal	166
9.5.2	Familienangehörige und Sozialpartner	167
9.5.3	Öffentlichkeit	168
9.5.4	Fazit	169
9.6	Diskussion	171
10	GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION	173
10.1	Kosten der Xenotransplantation: Vergleich mit der Allotransplantation	174
10.1.1	Kostensteigerungen bei der Xenotransplantation	175
10.1.2	Kostensparnisse bei der Xenotransplantation	181
10.1.3	Fazit	183
10.2	Bedarf für Transplantationen	184
10.2.1	Nierentransplantationen	186
10.2.2	Herztransplantationen	188
10.2.3	Lungentransplantationen /Herz-Lungen-Transplantationen	191
10.2.4	Lebertransplantation	191
10.2.5	Parameter bei der Bedarfsentwicklung	194
10.2.6	Fazit	202
10.3	Entwicklung der Ausgaben für die Transplantationsmedizin bei freier Verfügbarkeit von Organen	204
10.4	Diskussion	208
11	XENOTRANSPLANTATION: ENTWICKLUNG EINER MEDIZINTECHNOLOGIE	212
11.1	Die Theorie sozialer Netzwerke	214
11.1.1	Phasenmodell der Technikgenese	215
11.1.2	Soziale Netzwerke	217
11.1.3	Zusammenfassung	219
11.2	Netzwerke zur Realisierung der Xenotransplantation	220
11.2.1	Entstehungsphase	220
11.2.2	Stabilisierungsphase	222
11.2.3	Durchsetzungsphase	246
11.3	Diskussion	254
12	ZUSAMMENFASSENDER BEWERTUNG UND AUSBLICK	258
13	ZUSAMMENFASSUNG	264
14	ABSTRACT	266
	LITERATURVERZEICHNIS	268
	ANHANG	

ABBILDUNGEN

Abbildung 4.1 Auslösende Faktoren bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion	29
Abbildung 4.2 Möglichkeiten zur Inhibition der Synthese von α Gal	32
Abbildung 4.3 Auslösende Faktoren der akuten vaskulären Abstoßung	39
Abbildung 4.4 Aktivierung von T-Zellen durch direkte Erkennung	40
Abbildung 4.5 Aktivierung von T-Zellen durch indirekte Erkennung	42
Abbildung 4.6 Abstoßungsmechanismen bei Allo- und Xenotransplantation.....	52
Abbildung 5.1 Retroviren als Risiko bei der Xenotransplantation	62
Abbildung 5.2 Die Gefährdung durch PERV	66
Abbildung 5.3 Stufenmodell des Risikos.....	80
Abbildung 10.1 Einfluß der Altersgrenzen bei der Feststellung des tatsächlichen Bedarfs für Herztransplantationen	190
Abbildung 10.2 Mögliche Entwicklung der Transplantationsmedizin	203
Abbildung 10.3 Heutige und prognostizierte Ausgabenverteilung in der Transplantationsmedizin.....	207
Abbildung 11.1 Akteure bei der Realisierung der Xenotransplantation und ihre Vernetzung.....	244

TABELLEN

Tabelle 2.1 Innovationsbegleitende Konzepte des TA	5
Tabelle 3.1 Übersicht der verwendeten Methoden	13
Tabelle 3.2 Beispiel für eine Literaturrecherche (Immunologie).....	16
Tabelle 3.3 Beispiel für eine Literaturrecherche (Physiologie).....	16
Tabelle 4.1 Das „perfekte Schwein“.....	49
Tabelle 5.1 Untersuchungsmaterial der XEN 111-Studie.....	67
Tabelle 6.1 Einige physiologische Eigenschaften des Blutes (Mensch und Schwein)	93
Tabelle 6.2 Blutkonzentrationen einiger Elektrolyten (Mensch und Schwein)	95
Tabelle 6.3 Physiologische Richtwerte einiger Blutinhaltsstoffe (Mensch und Schwein) 96	
Tabelle 6.4 Kardiovaskuläre Richtwerte (Mensch und Schwein).....	104
Tabelle 6.5 Einige physiologische Parameter der Nieren (Mensch und Schwein)	106
Tabelle 6.6 Physiologische Parameter der Lungen (Mensch und Schwein)	110
Tabelle 7.1 Erfolgsaussichten verschiedener Strategien zur Reduktion des Organmangels	125
Tabelle 10.1 Neue und zusätzliche Kosten bei der Xenotransplantation.....	181
Tabelle 10.2 Geschätztes Potential für Nierentransplantationen.....	186
Tabelle 10.3 Geschätztes Potential für Herztransplantationen.....	189
Tabelle 10.4 Geschätztes Potential für Lebertransplantationen.....	194

Tabelle 10.5 Geschätztes Wachstumspotential der Transplantationsmedizin	203
Tabelle 10.6 Ausgaben für die Allotransplantation	205
Tabelle 10.7 Mögliche Ausgabenentwicklung für Nierentransplantationen	205
Tabelle 10.8 Mögliche Ausgabenentwicklung für Herztransplantationen.....	206
Tabelle 10.9 Mögliche Ausgabenentwicklung für Lebertransplantationen.....	206

ABKÜRZUNGEN

α Gal	= Galaktosyl- α -(1,3)-Galaktose
ADH	= Antidiuretisches Hormon
ANT	= Akteur-Netzwerk-Theorie
aPC	= Aktiviertes Protein C
APC	= Antigen Presenting Cell (antigenpräsentierende Zelle)
apo B	= Apolipoprotein B
ATG	= Antithymozytenglobulin
AVR	= Acute Vascular Rejection (akute vaskuläre Abstoßungsreaktion)
BMBF	= Bundesministerium für Bildung und Forschung
CD40L	= CD40-Ligand
CD95L	= CD95-Ligand
CMV	= Cytomegalievirus
CTA	= Constructive Technology Assessment (konstruktive Technologiefolgenabschätzung)
DAX	= Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Xenotransplantation
DFG	= Deutsche Forschungsgemeinschaft
DSO	= Deutsche Stiftung Organtransplantation
DTG	= Deutsche Transplantationsgesellschaft
DXR	= Delayed Xenograft Rejection (verzögerte Abstoßungsreaktion)
EBV	= Epstein-Barr-Virus
ECMV	= Encephalomyocarditisvirus
EKG	= Elektrokardiogramm
EPO	= Erythropoetin
FasL	= Fas-Ligand
FDA	= US Food and Drug Administration
FeLV	= Felines Leukämie-Virus
gag	= Gruppenspezifische Antigene
GBE	= Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GBV	= Gemeinsamer Bibliotheksverbund
GKV	= Gesetzliche Krankenversicherung
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
GHBP	= Growth Hormone Binding Protein (Wachstumshormon-Bindungsprotein)
GvHD	= Graft versus Host Disease (Transplantat gegen Wirt Krankheit)
HBV	= Hepatitis-B-Virus
HCC	= Hepatozelluläres Karzinom
HCV	= Hepatitis-C-Virus
HGF	= Hepatocyte Growth Factor (Hepatozyten-Wachstumsfaktor)
hGH	= Human Growth Hormone (humanes Wachstumshormon)
HGP	= Human Genome Project (humanes Genomprojekt)
hGRF	= Human Growth Hormone Releasing Factor (humaner Wachstumshormon-Freisetzungsfaktor)
HIV	= Human Immunodeficiency Virus (humanes Immunschwäche-Virus)
HMV	= Herzminutenvolumen
HO-1	= Hämoxygenase-1
HTA	= Health Technology Assessment (Technologiefolgenabschätzung und -bewertung im Gesundheitswesen)
HAR	= Hyperakute Abstoßungsreaktion
ICAM	= Intercellular Adhesion Molecule (interzelluläres Adhäsionsmolekül)
ICD/9	= International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen - 9. Revision)
IFN γ	= Interferon γ
IL	= Interleukin
IOM	= Institute of Medicine
ITA	= Institute of Technology Assessment
KHK	= Koronare Herzkrankheiten
LDH	= Lactatdehydrogenase
LDL	= Low Density Lipoproteins (Lipoproteine geringer Dichte)
LFA	= Lymphocyte Function-associated Antigen (Lymphozytenfunktionsassoziiertes Antigen)

LVAD	= Left Ventricular Assist Device (linksventrikuläres Herzunterstützungssystem)
MCP	= Monocyte Chemoattractant Protein
MCV	= Mittleres korpuskuläres Volumen
MESH	= Medical Subject Heading (Thesaurus zur Indexierung biomedizinischer Artikel)
MHC	= Main Histocompatibility Complex
MHH	= Medizinische Hochschule Hannover
MJME	= Major Medical Subject Heading (Thesaurus zur Indexierung biomedizinischer Artikel: Hauptgruppen)
MTA	= Medical Technology Assessment (medizinische Technologiefolgenabschätzung und –bewertung)
NK-Zellen	= Natürliche Killerzellen
OCLC	= Online Computer Library Center
PERV	= Porcine Endogene Retroviren
OTA	= Office of Technology Assessment
PCMV	= Porcines Cytomegalievirus
PCR	= Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
pGH	= Porcine Growth Hormone (porcines Wachstumshormon)
PKV	= Private Krankenversicherungen
PMWS	= Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome („Kümmersyndrom“)
PTH	= Parathormon
pvWF	= Porciner von Willebrandt Faktor
PY	= Publication Year (Jahr der Veröffentlichung)
QALYs	= Quality-Adjusted Life-Years (qualitätsgewichtete Lebensjahre)
QPF	= Qualified Pathogen-Free (qualifiziert pathogenfrei)
RAAS	= Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RDA	= Representational Difference Analysis
RT-PCR	= Reverse Transkriptase-PCR
sCR1	= Soluble Complement Receptor-1 (löslicher Komplementrezeptor-1)
SFV	= Simian Foamy Virus (Spumavirus des Affen)
SIV	= Simian Immunodeficiency Virus (Immunschwäche-Virus des Affen)
SOD	= Superoxid-Dismutase
SPF	= Specific Pathogen-Free (spezifisch pathogenfrei)
StBA	= Statistisches Bundesamt
STLV	= Simian T-cell Leukemia Virus (T-Zell-Leukämie-Virus des Affen)
TA	= Technology Assessment (Technologiefolgenabschätzung und-bewertung)
TAB	= Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag
TAH	= Total Artificial Heart (künstliches Herz)
TFPI	= Tissue Factor Pathway Inhibitor (Gewebsthromboplastin-Inhibitor)
TNF α	= Tumornekrosefaktor α
TSF	= Thrombocytopoiesis Stimulating Factor (Thrombopoetin)
UKXIRA	= United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority
VCAM	= Vascular Cell Adhesion Molecule
VDI	= Verein Deutscher Ingenieure
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor (Gefäßendothelzellen-Wachstumsfaktor)
VSV	= Vesicular-Stomatitis-Virus
vWF	= von-Willebrand-Faktor
XNA	= Xenoreactive Natural Antibodies (präformierte Antikörper)

1 PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die Xenotransplantation ist die Transplantation von Zellen, Geweben oder Organen über die Artgrenzen hinweg. Die Transplantation tierischer Organe in den Menschen scheint eines der vielversprechendsten Verfahren zu sein, um den bestehenden Mangel an transplantierbaren Organen zu verringern oder sogar zu beheben. Die Durchführung von Xenotransplantationen ist jedoch mit erheblichen naturwissenschaftlich-medizinischen Problemen sowie einer ganzen Reihe ethischer, sozialer, ökonomischer und rechtlicher Fragen verbunden.

In der vorliegenden Arbeit werden im Rahmen einer Technologiefolgenbewertung die Entwicklungspotentiale der Xenotransplantation und mögliche Auswirkungen ihrer Realisierung analysiert. Im Mittelpunkt der Untersuchung steht dabei die Frage, welche wissenschaftlich-technischen Strategien zur Umsetzung des Konzeptes der Xenotransplantation verfolgt werden und inwiefern sie geeignet sind, die existierenden naturwissenschaftlich-medizinischen Probleme und Risikopotentiale dieser Technologie zu bewältigen. Die Analyse richtet sich auf die drei Hauptprobleme, die einer erfolgreichen und sicheren Xenotransplantation bisher entgegenstehen: 1. die immunologische Abstoßung der Xenotransplantate, 2. das Infektionsrisiko für die Patientin oder den Patienten¹, die Angehörigen und die Öffentlichkeit durch Pathogene, die mit dem Xenotransplantat übertragen werden können und 3. die physiologische Kompatibilität tierischer und menschlicher Organe, d.h. die Fähigkeit des Xenotransplantats, dauerhaft lebenserhaltende Funktionen im Menschen aufrechtzuerhalten.

Vor dem Hintergrund der in dieser Untersuchung erzielten Ergebnisse werden ausgewählte ethische, soziale und ökonomische Aspekte der Xenotransplantation beleuchtet: Im Hinblick auf die ethisch-sozialen Fragen konzentriert sich die Arbeit auf die spezifischen Probleme bei der Durchführung der ersten Xenotransplantationen am Menschen und die Auswirkungen des Infektionsrisikos auf die Umgebung des Patienten und die Gesellschaft. Mögliche gesundheitsökonomische Auswirkungen der unbegrenzten Verfügbarkeit von Organen werden ausführlich analysiert. Zum Abschluß wird die Entwicklung der Xenotransplantation aus techniksoziologischer Sicht skizziert.

Das Ziel der Arbeit ist eine wissenschaftlich fundierte, umfassende Einschätzung der Realisierbarkeit und der Risiken der Xenotransplantation sowie der Voraussetzungen für die Anwendung am Menschen. Die Untersuchung und Bewertung der Hauptschwierigkeiten wird durch die Identifizierung weiterer offener Fragen und des entsprechenden Forschungsbedarfs ergänzt. Darüber hinaus werden Handlungsmöglichkeiten vorgeschlagen, die ggf. zu einer Beseitigung der bestehenden Hürden beitragen können.

¹ Im weiteren Verlauf der Arbeit wird für beide Geschlechter eine einheitliche Geschlechtsform verwendet – in diesem Fall die männliche – um die Lesbarkeit des Textes zu verbessern.

2 EINFÜHRUNG: DIE XENOTRANSPLANTATION ALS GEGENSTAND EINER TECHNOLOGIEFOLGENBEWERTUNG

Unter einer Xenotransplantation – der Transplantation über Artgrenzen hinweg – wird der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zufolge beim Menschen die Transplantation, Implantation oder Infusion vom Tier stammender lebender Zellen, Gewebe oder Organe verstanden. Auch die Transplantation, Implantation oder Infusion menschlicher Körperflüssigkeiten, Zellen, Gewebe oder Organe, die *ex vivo* in Kontakt mit lebenden tierischen Zellen, Geweben oder Organen gekommen sind, wird als Xenotransplantation bezeichnet (FDA 2000).

Die Einführung und Anwendung der Xenotransplantation wirft eine Fülle von Fragen auf, die nicht ausschließlich innerhalb der Disziplingrenzen der Naturwissenschaften untersucht werden können. Zwar hängt sowohl die Entwicklung der Xenotransplantation als auch die Bewertung von Realisierbarkeit und Risiken zuallererst von naturwissenschaftlich-medizinischen Erkenntnisfortschritten ab; für die Einführung und Durchsetzung des Verfahrens ist jedoch auch die Berücksichtigung bestehender Rahmenbedingungen und möglicher ethischer, sozialer, ökonomischer und rechtlicher Folgen der Xenotransplantation unerlässlich.

Die systematische Untersuchung direkter, aber auch möglicher indirekter, langfristiger und unbeabsichtigter Auswirkungen der Einführung und verbreiteten Anwendung von Technologien ist eine zentrale Aufgabe des Technology Assessment (TA) (vgl. z.B. PASCHEN et al. 1990). Im Zuge zunehmender Diskussionen um die unerwünschten Folgen neuer Technologien, aber auch mit dem Ziel der Prioritätensetzung bei der staatlichen Förderung von Forschung und Entwicklung wurde die Idee des TA zuerst Mitte der 1960er Jahre in den USA diskutiert und dort 1973 beim Kongreß mit dem Office of Technology Assessment (OTA) institutionalisiert². Die Hauptaufgabe des OTA, an dem sich viele der später in Europa entstandenen TA-Einrichtungen orientierten, war die Politikberatung (BÜLLINGEN 1999). Diese entscheidungsvorbereitende Funktion der TA wurde auch in der Richtlinie des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) deutlich, dessen Definition von TA in der Bundesrepublik Deutschland immer noch von zentraler Bedeutung ist und auch die Basis für die Vorgehensweise in dieser Arbeit bildete:

„Technikbewertung bedeutet hier

- das planmäßige, systematische, organisierte Vorgehen, das den Stand der Technik und ihrer Entwicklungsmöglichkeiten analysiert,

² Das OTA wurde im September 1995 im Zuge politischer Auseinandersetzungen um die Kürzung der Budgets für die öffentlichen Haushalte aufgelöst. Ein Teil der Aufgaben des OTA wird in einer kleineren privaten Einrichtung, dem Institute of Technology Assessment (ITA), fortgeführt (BÜLLINGEN 1999).

- unmittelbare und mittelbare technische, wirtschaftliche, gesundheitliche, ökologische, soziale und andere Folgen dieser Technik und möglicher Alternativen abschätzt,
- aufgrund definierter Ziele und Werte diese Folgen beurteilt oder auch weitere wünschenswerte Entwicklungen fordert,
- Handlungs- und Gestaltungsmöglichkeiten daraus herleitet und ausarbeitet,
- so daß begründete Entscheidungen ermöglicht und gegebenenfalls durch geeignete Institutionen getroffen und verwirklicht werden können.“ (VDI 1991a;2)

Im deutschen Sprachraum existieren verschiedene Begriffe für TA, z.B. Technikfolgenabschätzung, Technikbewertung, Technologiefolgenabschätzung etc., die nicht alle synonym verwendet werden können. So lassen sich Technologiefolgenabschätzung und Technologiebewertung als aufeinanderfolgende Phasen einer umfassenden TA-Analyse unterscheiden, bei der zunächst mögliche Folgen einer Technologie untersucht und anschließend entscheidungsorientiert bewertet werden (vgl. z.B. VDI 1991a). Im Rahmen dieser Arbeit wurden beide Schritte durchgeführt, so daß die Untersuchung im folgenden als TA im Sinne des Technology Assessment oder als Technologiefolgenbewertung³ bezeichnet wird.

Das Spektrum an Medizintechnologien, die Gegenstand von TA-Analysen sein können, wird entsprechend der Definition des OTA sehr weit gefaßt:

„Medical technology includes all elements of medical practice that are knowledge-based, including hardware (e.g. equipment and facilities) and software (e.g. knowledge and skills). (...) Medical technology is defined as the set of techniques, drugs, equipment, and procedures used by health care professionals in delivering medical care to individuals and the system in which such care is delivered“ (U.S. Congress 1976;4)

Demnach sind alle Bestandteile der medizinischen Praxis als Medizintechnologien zu verstehen – unabhängig davon, ob es sich um Geräte oder Anlagen, Wissen, Fertigkeiten oder Verfahren handelt. Alle Techniken, Medikamente, Geräte und Verfahren, die in der medizinischen Versorgung verwendet werden, sowie das System, in dem diese Versorgung erbracht wird, werden als Medizintechnologien bezeichnet.

Während es im traditionellen TA der Medizin (im folgenden MTA für Medical Technology Assessment) Anfang der 1970er Jahre vor allem um Sicherheit und Wirksamkeit

³ Die Unterscheidung zwischen Technik und Technologie ist eine weitere Besonderheit des deutschen Sprachraums. Unter Technik werden dabei Werkzeuge, Maschinen und Verfahren verstanden, die zur Steigerung menschlicher Fähigkeiten oder Wirkungen eingesetzt werden (vgl. z.B. RAMMERT 1989;724ff.). Der weiter gefaßte Begriff der Technologie dagegen beinhaltet auch das Wissen, bzw. die Wissenschaft hinter einer Technik (vgl. z.B. BANSE 1997) sowie die strukturellen und organisatorischen Rahmenbedingungen ihrer Realisierung (DANISH BOARD OF TECHNOLOGY ASSESSMENT 1995). Wegen der großen Bedeutung wissenschaftlicher Grundlagen für die Entwicklung der Xenotransplantation und der komplexen Rahmenbedingungen ihrer Implementation und Anwendung wird in dieser Arbeit der Begriff Technologie verwendet.

neuer Technologien ging, ließen die immer aufwendigeren und kostspieligeren Möglichkeiten der Medizintechnologie einerseits und eine Limitierung finanzieller Ressourcen andererseits in den 1980er Jahren vor allem Kostenanalysen immer stärker in den Vordergrund treten. Da sich der Nutzen einer medizinischen Intervention allerdings häufig weder monetär noch quantitativ in Form von gewonnenen Lebensjahren ausreichend definieren läßt, wurden in neueren Ansätzen des MTA ergänzende Verfahren eingesetzt, die auch das subjektive Empfinden der Patienten berücksichtigen und bewerten sollen⁴ (FUCHS & GARBER 1990, PASLACK 1999).

Das Health Technology Assessment (HTA) nimmt verglichen mit dem MTA eine breitere Perspektive ein und berücksichtigt neben formalen Maßstäben zur Bewertung der Ergebnisse eines Verfahrens (Outcome) auch den Einfluß einer Technologie auf die Organisation der gesundheitlichen Versorgung (BITZER 1998). Zentrale Aufgabe des HTA ist die Entscheidungsberatung in der Gesundheitspolitik, aber auch in Kliniken bei der „Einführung, Finanzierung, Vorhaltung und Anwendung neuer und etablierter Technologien“ (SACHVERSTÄNDIGENRAT FÜR DIE KONZERTIERTE AKTION IM GESUNDHEITSWESEN 1998;95). Ausdrücklich sollen im HTA auch ethische, rechtliche und soziale Auswirkungen neuer Technologien untersucht werden (SZCZEPURA & KANKAANPÄÄ 1996, BITZER 1998). Diese „weichen“ Aspekte erfordern eine eher qualitative Bewertung und haben vor allem in den 90er Jahren an Bedeutung gewonnen. Im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen dabei einerseits Fragen zur Verteilungsgerechtigkeit und der Suche nach Entscheidungskriterien. Andererseits sind es besonders die Auswirkungen der modernen bio- und gentechnologischen Verfahren in der Medizin, die umfassende TA-Analysen und die ausdrückliche Berücksichtigung der ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen erfordern (KOLLEK & FEUERSTEIN 1998). Mit Blick auf die humane Genomforschung wurde dieser Tatsache in den USA Anfang der 1990er durch die Einrichtung des sogenannten Ethical, Legal, and Social Implications of Human Genetics Research (ELSI) Programmes Rechnung getragen; seit 1996 wird auch in der Bundesrepublik Deutschland diese Art der Begleitforschung zum humanen Genomprojekt gefördert.

Der richtige Zeitpunkt für die Technologiefolgenabschätzung und -bewertung ist besonders bei solchen Verfahren, die sich noch in der Entwicklung befinden, schwierig zu bestimmen. Das klassische TA besteht hauptsächlich aus retrospektiven Studien, die eine Frühwarnfunktion hinsichtlich der Folgen bereits existierender Technologien erfüllen⁵. Zu diesem Zeitpunkt sind Forschung und Entwicklung aber kaum noch in ande-

⁴ Ein Beispiel dafür ist die Bewertung von Medizintechnologien anhand der erzielten qualitätsgewichteten Lebensjahre, sogenannten QALYs (Quality-Adjusted Life-Years) des Patienten, die sich aus der Multiplikation der Bewertung seines Gesundheitszustands und der darin verbrachten Zeit ergeben (vgl. z.B. LEIDL 1998).

⁵ „Early warning“ war eine der Hauptaufgaben des OTA (vgl. z.B. KUNKLE 1995).

re Richtungen zu lenken (vgl. z.B. SCHUCHARDT & WOLF 1990). Wegen des geringen Gestaltungsspielraums betonen neuere Ansätze des TA in Abgrenzung zum reaktiven Konzept die Notwendigkeit, TA als „integrales Moment der Technikentwicklung selbst“ (VDI 1991b;40) schon in die Entwicklung neuer Technologien einzubinden. In Tabelle 2.1 sind einige dieser Ansätze im Überblick dargestellt.

<p>Innovative Technikbewertung ROPOHL 1990, 1999</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TA begleitet den gesamten Entwicklungsprozeß einer Technik (nicht punktuell, sondern iterativ) ▪ TA beginnt bei anwendungsorientierter Forschung, tritt in vollem Umfang auf, wenn wissenschaftliches Potential mit einer Nutzungsidee verknüpft wird (Invention) ▪ Direktive „Technopolitik“ ausgehend von erkennbaren gesellschaftlichen Problem- und Bedarfslagen (partizipativ, d.h. Beteiligung der Öffentlichkeit) ▪ Steuerungsprozesse innerhalb des Innovationsprozesses immer dann, wenn unerwünschte Nebenfolgen zu verhindern oder wünschenswerte Tendenzen zu unterstützen sind (Regelkreis)
<p>Innovationsorientiertes TA (ITA) STEINMÜLLER et al. 1999</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Innovationsfolgenabschätzung, -bewertung und -gestaltung ▪ Betonung diskursiver und partizipativer Verfahren ▪ TA als Mitakteur innerhalb des diskursiven Prozesses ▪ Nachfrage-, Bedarfsorientierung statt Angebotsorientierung (TA „vom Wachhund zum Spürhund“) ▪ Unternehmensbezogene TA (TA <i>in</i> der Wirtschaft, nicht <i>für</i> die Wirtschaft)
<p>Konstruktives TA (CTA) VAN BOXSEL 1991 (vgl. zum Überblick SUNDERMANN 1999, PETERMANN 2000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konstruktiv: <ul style="list-style-type: none"> a) Technik soll nicht behindert werden (kein „Technology Arrestment“) b) zum frühen Zeitpunkt noch Einfluß auf die „Konstruktion“ der Technik ▪ Ausschöpfen der Gestaltungspotentiale statt nur Abwehr negativer Folgen (aktive Technikgestaltung) ▪ Enge Verbindung zur Technikgeneseforschung ▪ Bedarfs- und Akzeptabilitätskriterien in Entwicklungsprozeß einbinden ▪ In letzter Zeit zunehmende Erweiterung um partizipative Ansätze: Bereitstellung von Foren für die Auseinandersetzung
<p>Integriertes TA BERLOZNIK & VAN LANGENHOVE (1998)^a</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erweiterung des konstruktiven TA ▪ Feste Integration in den Forschungs- und Entwicklungsprozeß ▪ Wissenschaftler und Techniker sollen gesellschaftliche Konsequenzen ihrer Forschung berücksichtigen ▪ Erhöhung der Effizienz und Effektivität der Forschung

Tabelle 2.1 Innovationsbegleitende Konzepte des TA

a) BERLOZNIK & VAN LANGENHOVE zitiert nach SUNDERMANN (1999)

Alle innovationsbegleitenden Konzepte basieren auf der These, daß die technische Entwicklung ein sozialer Prozeß ist, der durch Entscheidungen und Interaktionen zwischen

verschiedenen Akteuren beeinflusst wird und deshalb gestaltunfähig ist. Der Beeinflussung der Planungs- und Einführungsphase von neuen Technologien, der Verhinderung unerwünschter und der Förderung erwünschter Auswirkungen sollen mehrdimensionale Wertesysteme zugrunde gelegt werden, wie sie auch schon in der klassischen Technikbewertung angewendet wurden⁶. Dabei geht es grundsätzlich allen Konzepten des TA nicht um die Unterdrückung oder vorsätzliche Verzögerung von Innovationen, sondern um deren bestmögliche Gestaltung in Bezug auf bestehende Probleme, den gesellschaftlichen Bedarf und die notwendige Sicherheit. Allerdings ist die Einbindung des TA in die Entwicklungsprozesse und eine aktive Beeinflussung der Technologieentwicklung noch mit einer Reihe praktischer und konzeptueller Schwierigkeiten verbunden (vgl. z.B. PETERMANN 2000;56f.).

Vor dem Hintergrund der vorgestellten theoretischen Konzepte ist eine Technologiefolgenbewertung der Xenotransplantation, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wird, als innovationsbegleitendes Health Technology Assessment zu charakterisieren. Eine nähere Einordnung innerhalb der vier kurz vorgestellten Konzepte erschien nicht sinnvoll, weil die vorliegende Arbeit Elemente aus allen Ansätzen verbindet⁷. Dazu zählt vor allem der frühe TA-Zeitpunkt, denn die Übertragung porciner Organe⁸ in den Menschen konnte bisher schon allein aufgrund der erheblichen naturwissenschaftlich-technischen und medizinischen Schwierigkeiten noch nicht in der Klinik erprobt werden. Die Untersuchung von Alternativen zur Verringerung des Organmangels zeigt jedoch auch, daß die Arbeit den gesellschaftlichen Bedarf berücksichtigt. Ein erster Schritt in Richtung eines integrierten TA zeigt sich in der Verortung der vorliegenden Arbeit in den Naturwissenschaften. Letztlich geht es auch um eine Erhöhung der Effektivität von Forschung

⁶ Bei der Entwicklung von Technologien sind aber z.T. konkurrierende Werte zu berücksichtigen, z.B. Wohlstand, Sicherheit, Gesundheit, Gesellschaftsqualität etc. (VDI 1991a).

⁷ Die vorliegende Arbeit beruht allerdings auf Literaturrecherchen und Experteninterviews. Partizipative oder diskursive Elemente wurden nicht eingesetzt.

⁸ Da der bestehende Organmangel sich hauptsächlich auf solide Organe bezieht, steht die Realisierung der Xenotransplantation von Niere, Herz, Leber und Lunge im Zentrum dieser Arbeit. Für die Unterscheidung zwischen Organ- und Zell- bzw. Gewebetransplantationen sprechen auch noch weitere Gründe: Zum einen wird die Xenotransplantation von Zellen und Geweben für die Therapie eines ganz anderen Krankheitsspektrums entwickelt, z.B. die Transplantation von Neuronen zur Behandlung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen oder die Transplantation von Inselzellen zur Behandlung des Diabetes mellitus (Überblick in EDGE et al. 1998). Zum anderen unterscheiden sich sowohl die Probleme, die einer erfolgreichen Xenotransplantation von Organen, bzw. Zellen und Geweben entgegenstehen, als auch die Strategien, um diese Schwierigkeiten zu überwinden. So erfolgt z.B. die Transplantatabstoßung primär vaskularisierter Organe nach anderen Mechanismen als bei zellulären oder Gewebetransplantaten, die erst nach der Transplantation mit Hilfe körpereigener Zellen an das Gefäßsystem des Organempfängers angeschlossen werden. Darüber hinaus können xenotransplantierte Zellen oder Gewebe der Immunreaktion ggf. durch eine „Verkapselung“ entzogen werden, eine Umhüllung des fremden Zellmaterials mit Membranen, die den Durchtritt immunologisch wirksamer Substanzen verhindern (vgl. z.B. VAN SCHILFGAARDE & DE VOS 1999). Dies ist bei Organen nicht denkbar. Erkenntnisse aus Experimenten mit Zell- oder Gewebetransplantationen wurden trotzdem berücksichtigt, wenn sie für die Xenotransplantation solider Organe relevant waren.

und Entwicklung, z.B. wenn dringender Forschungsbedarf identifiziert wird und Prioritäten vorgeschlagen werden.

Als Untersuchungsgegenstand des HTA ist die Xenotransplantation aus folgenden Gründen von besonderer Relevanz⁹:

- Die naturwissenschaftlich-medizinischen Grundlagen der Xenotransplantation und die mit dem Verfahren verbundenen Risiken für Patienten und Öffentlichkeit wurden noch nicht ausreichend untersucht.
- Eine ganze Reihe ethischer, sozialer und rechtlicher Fragen im Zusammenhang mit der Xenotransplantation sind bisher ungeklärt.
- Der Einsatz des Verfahrens wird von verschiedenen gesellschaftlichen Gruppen außerordentlich kontrovers beurteilt.
- Die Xenotransplantation stellt einen Durchbruch in der Transplantationsmedizin dar, der das in Frage kommende Patientenkollektiv erheblich erweitert und beträchtliche gesundheitsökonomische Folgen haben kann.

Das große medizinische und gesellschaftliche Interesse an der Xenotransplantation liegt in den Erfolgen der konventionellen Transplantationsmedizin begründet: Die Organtransplantation ist heute für zahlreiche Erkrankungen die Behandlungsmethode der Wahl, da sie entweder die einzige Möglichkeit zur Lebensrettung darstellt oder eine bedeutende Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verspricht. Die Nachfrage nach transplantierbaren Organen steigt ständig, u.a. weil verbesserte Techniken der Immunsuppression auch die Transplantation früherer Risikogruppen ermöglichen. Hierzu zählen z.B. Säuglinge, ältere Menschen oder Diabetiker. Allein in Deutschland wurden 1999 ca. 2.000 Nieren, 500 Herzen und 700 Lebern transplantiert. Die Wartelisten übersteigen die Transplantationszahlen allerdings um ein Vielfaches: Auf eine Niere warten fast 10.000 Patienten, weitere 500, bzw. 400 Patienten hoffen, daß ihr Leben durch eine Herz-, bzw. Lebertransplantation gerettet wird (EUROTRANSPLANT 2000). Da die Verfügbarkeit von Organen aus hirntoten Patienten begrenzt ist und darüber hinaus eine stagnierende, teilweise sogar sinkende Spendebereitschaft zu verzeichnen ist, besteht ein starkes Interesse an alternativen Organressourcen. Unter den denkbaren und diskutierten Ergänzungen zur Allotransplantation, der Organtransplantation zwischen Individuen derselben Spezies, nimmt die Xenotransplantation eine Schlüsselstellung ein.

Im Mittelpunkt der Forschungsbemühungen steht inzwischen die Erzeugung von Schweineorganen, die für den Menschen verträglich sind¹⁰. Die Verwendung solcher

⁹ Zu Kriterien für die Priorisierung innerhalb des HTA vgl. MOWATT et al. 1998.

¹⁰ Im folgenden werden die Schweine, deren Organe bei der Xenotransplantation eingesetzt werden sollen, in Anlehnung an die englische Bezeichnung „source animal“ als „Organquellen“ bezeichnet. Obwohl dieser Begriff das Verhältnis Mensch – Tier in diesem Zusammenhang exakt beschreibt, wird in dieser Arbeit darüber hinaus auch der Begriff „Spendertier“ („donor animal“) verwendet, obwohl es sich bei

Organe in der Transplantationsmedizin könnte nicht nur dazu beitragen, das Leben vieler auf Organe wartender Menschen zu retten oder ihre Lebensqualität erheblich zu verbessern, sondern würde darüber hinaus weiteren Patientengruppen den Zugang zu Transplantaten ermöglichen, denen diese Behandlungsmethode bisher verschlossen blieb. Auch die Möglichkeit der elektiven Transplantation ist ein entscheidender Vorteil der Xenotransplantation: Wird der Transplantationszeitpunkt nach medizinischen Kriterien – z.B. dem Allgemeinzustand des Patienten – bestimmt, statt in Abhängigkeit von der Organverfügbarkeit, ist mit einer Verbesserung der Transplantationsergebnisse zu rechnen. Könnte die Xenotransplantation sich darüber hinaus nicht nur als Ergänzung, sondern aufgrund ihres Erfolges sogar als Alternative zur Alлотransplantation etablieren, ließen sich sogar viele der ethischen Probleme lösen, die im Zusammenhang mit der Entnahme von Organen aus Hirntoten immer noch kontrovers diskutiert werden.

Diesen Verheißungen zum Trotz ist die Xenotransplantation mit ernstzunehmenden naturwissenschaftlich-medizinischen Problemen sowie einer Vielzahl ethischer, sozialer, ökonomischer und rechtlicher Fragen behaftet. Eine wissenschaftlich fundierte, umfassende Einschätzung der Realisierbarkeit und der Risiken eines solchen Verfahrens sowie der Entwicklungs- und Realisierungsmöglichkeiten erfordert einen disziplinübergreifenden Zugang, wie er in dieser Arbeit gewählt wurde. Das Vorgehen des TA ist zwar innerhalb der Naturwissenschaften bisher noch ungewöhnlich, ist aber besonders für die Bearbeitung komplexer Fragestellungen geeignet, die eine problem- und entscheidungsbezogene Zusammenführung und Erweiterung des Wissens aus unterschiedlichen Disziplinen erfordern (vgl. z.B. GLOEDE & PASCHEN 1992).

Der Aufbau der Dissertation entspricht grundsätzlich dem einer experimentellen naturwissenschaftlichen Arbeit mit den Hauptteilen Einleitung, Methoden, Ergebnisse und Diskussion. Der Ergebnisteil wurde in die Abschnitte A (naturwissenschaftlich-medizinische Aspekte) und B (ethische, soziale, ökonomische und techniksoziologische Aspekte) gegliedert. Aufgrund der unterschiedlichen Thematik der Kapitel innerhalb dieser Abschnitte erfolgt eine erste Diskussion der Ergebnisse direkt im Anschluß an die jeweiligen Kapitel. Darüber hinaus schließen sich an Abschnitt A und B zusammenfassende Bewertungen an, in denen alle bis dahin gewonnenen Ergebnisse berücksichtigt werden.

Der Hauptanteil der Arbeit (Ergebnisteil A) beschäftigt sich mit der Analyse naturwissenschaftlich-medizinischer Aspekte der Xenotransplantation, denn nur die systematische Analyse des gegenwärtigen Wissensstandes und bestehender Wissenslücken ermöglicht eine Bewertung von Chancen und Risiken des Verfahrens sowie eine Entscheidung über die Voraussetzungen für eine zukünftige Anwendung der Xenotrans-

der Xenotransplantation nicht um eine Organspende handelt, sondern um die gezielte Produktion von Tieren zum Zweck der Organentnahme.

plantation beim Menschen. In Teil A werden deshalb nach einem kurzen historischen Abriss die Hauptprobleme bei der Realisierung erfolgreicher und sicherer Xenotransplantationen sowie die Strategien zu ihrer Überwindung untersucht und bewertet:

- die immunologische Abstoßungsreaktion des Organempfängers nach der Transplantation artfremder Organe (Kapitel 4),
- das Infektionsrisiko durch Pathogene, die mit dem Xenotransplantat übertragen werden können (Kapitel 5),
- die Fähigkeit porciner Xenotransplantate, lebenserhaltende Funktionen im Menschen auszuüben (Kapitel 6).

Die bestehenden Schwierigkeiten und die Ansätze zu ihrer Lösung werden überprüft, ungeklärte Fragen und der entsprechende Forschungsbedarf identifiziert und verschiedene Handlungsmöglichkeiten vorgestellt. Anschließend werden die Möglichkeiten verschiedener Technologien diskutiert, alternativ oder ergänzend zur Xenotransplantation zur Verminderung des Organmangels¹¹ beizutragen (Kapitel 7). Eine zusammenfassende Bewertung der naturwissenschaftlich-medizinischen Aspekte der Xenotransplantation bildet den Abschluß von Teil A (Kapitel 8).

Diese Analyse der naturwissenschaftlich-medizinischen Machbarkeit einer erfolgreichen und sicheren Xenotransplantation dient als Grundlage für die weitere Untersuchung des Verfahrens im zweiten Teil der Arbeit (Ergebnisteil B).

In Kapitel 9 werden ausgewählte medizinethische und soziale Fragen diskutiert, welche die Rahmenbedingungen und Voraussetzungen für die ersten Xenotransplantationen betreffen. Dabei werden offene Fragen identifiziert, die sich einerseits im Hinblick auf die Durchführung der ersten Xenotransplantationen am Menschen stellen und andererseits die Auswirkungen des Infektionsrisikos auf die Umgebung des Patienten und die Gesellschaft betreffen. Darüber hinaus werden aus dem bisherigen ethischen Diskurs Handlungsmöglichkeiten abgeleitet, die bei der weiteren Diskussion über Regulierung und Einführung der Xenotransplantation von Bedeutung sein können.

Den Schwerpunkt des Teils B stellt die Untersuchung gesundheitsökonomischer Aspekte dar: In Kapitel 10 werden die Folgen der Einführung von Xenotransplantationen für die weitere Entwicklung und die Kosten der Transplantationsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland abgeschätzt.

Vor dem Hintergrund der engen Verbindung des innovationsbegleitenden TA und der Technikgeneseforschung endet Teil B mit einer Skizze der Entwicklung der Xenotransplantation aus techniksoziologischer Sicht. Dabei wird der Versuch unternommen,

¹¹ Der Ausdruck „Organmangel“ wird im folgenden benutzt, obwohl zu Recht kritisiert wurde, daß er irreführend ist: Ein Mangel kann nur an etwas herrschen, das grundsätzlich zur Verfügung steht. Der Begriff „Organmangel“ geht deshalb implizit von einem Anspruch Kranker auf ein Ersatzorgan aus (NEITZKE 1998).

die Entwicklung dieses neuen biomedizinischen Verfahrens im Kontext der beteiligten Akteure und ihrer Interessen zu analysieren (Kapitel 11).

Den Abschluß der Arbeit bildet eine zusammenfassende Diskussion und Bewertung der Xenotransplantation unter Berücksichtigung aller untersuchten Aspekte (Kapitel 12).

Die Vielzahl ungeklärter Fragen im Zusammenhang mit der Xenotransplantation hat dazu geführt, daß das Verfahren in den letzten Jahren zum Gegenstand mehrerer Gutachten nationaler Gremien und internationaler Organisationen mit jeweils unterschiedlicher Schwerpunktsetzung wurde¹². Eine umfassendere TA-Analyse liefert eine Studie, die im Auftrag des Schweizerischen Wissenschaftsrates durchgeführt wurde (HÜSING et al. 1998). Für die Bundesrepublik Deutschland gibt es einen Sachstandsbericht des Büros für Technikfolgenabschätzung (PETERMANN & SAUTER 1999), welcher die internationale Diskussion, den Stand von Forschung und Entwicklung sowie rechtliche und ethische Aspekte der Xenotransplantation zusammenfaßt.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von den bisherigen Studien vor allem in folgenden Punkten:

- Es gibt bisher keine TA-Analyse, deren Schwerpunkt auf einer intensiven Diskussion der naturwissenschaftlich-medizinischen Aspekte der Xenotransplantation liegt. Vom naturwissenschaftlichen Review dagegen unterscheidet sich die Arbeit vor allem durch die umfassende Konzeption des TA: Während im naturwissenschaftlichen Review meistens nicht einmal die Grenzen zwischen den einzelnen Fachdisziplinen überwunden werden können – mit Blick auf die Xenotransplantation z.B. zwischen Transplantationsmedizinern, Virologen und Physiologen – liefert die Technologiefolgenbewertung nicht nur eine Sammlung von Fakten, sondern erzeugt im Zuge der entscheidungsbezogenen Bewertung der vorliegenden Ergebnisse, ihrer möglichen Folgen und alternativer Vorgehensweisen auch neues Wissen.
- Die Definition der Rahmenbedingungen, die für die Zulassung und Einführung eines Verfahrens zu erfüllen sind, wird immer in entscheidender Weise durch nationale Besonderheiten geprägt. Eine ungeprüfte Übernahme der Ergebnisse und Empfehlungen der Gutachten aus anderen Ländern, z.B. der Schweiz oder Großbritannien, ist deshalb nicht möglich.
- In keiner der bisher veröffentlichten Studien werden die gesundheitsökonomischen Folgen der unbegrenzten Verfügbarkeit von Organen untersucht.

¹² So wurde die ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION (1996) von der britischen Regierung mit der Untersuchung ethischer Fragen beauftragt, während sich der WHO-Bericht (1998a, b) und die Entwürfe der FDA-Richtlinien (1996, 2000) vor allem auf Vorschläge zur Eindämmung des Infektionsrisikos konzentrieren.

- Eine Analyse der Xenotransplantation aus sozialwissenschaftlicher Sicht, d.h. im Hinblick auf die Prozesse, die der Technikgenese zugrunde liegen, wurde ebenfalls noch nicht durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit liefert deshalb mit der Untersuchung und Bewertung der ausgewählten Aspekte einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag zu einer fundierten Einschätzung des Entwicklungspotentials und der Folgen der Xenotransplantation als Ergänzung zur Allotransplantation.

3 METHODEN UND VORGEHENSWEISE

Bedingt durch die unterschiedlichen Forschungsgegenstände und die meistens interdisziplinäre Fragestellung gibt es für die Durchführung einer Technologiebewertung weder eine verbindliche Vorgehensweise, noch kann es *die* Methode des TA geben. Stattdessen kommen eine Vielzahl quantitativer und qualitativer Methoden zum Einsatz, die aus unterschiedlichen Disziplinen stammen und dem jeweiligen Untersuchungsgegenstand angemessen verknüpft werden (vgl. z.B. SCHUCHARDT & WOLF 1990, ROPOHL 1997).

Die spezielle Vorgehensweise innerhalb dieser theoretischen Arbeit erklärt gleichzeitig den für die Naturwissenschaften ungewöhnlichen Umfang. Denn obwohl in der vorliegenden Arbeit eine biomedizinische Technologie¹³ untersucht wird, deren Realisierung nur durch Fortschritte in den Naturwissenschaften und der Medizin ermöglicht werden kann, müssen bei der Technologiefolgenbewertung der Xenotransplantation auch Methoden eingesetzt werden, die aus anderen Disziplinen stammen. Diese Entwicklung ist bei der Untersuchung biomedizinischer und medizinischer Technologien generell zu verzeichnen: Während es im traditionellen MTA vor allem um Sicherheit und Wirksamkeit neuer Technologien ging, die innerhalb klinischer Studien untersucht wurden, werden im Rahmen des umfassenderen HTA eine Reihe weiterer Fragen analysiert, welche die Verwendung von Methoden über Disziplinengrenzen hinweg erfordern. So werden z.B. die aus der Ökonomie stammenden Kosten-Nutzen-Analysen oder Kosten-Wirksamkeits-Analysen verstärkt eingesetzt¹⁴.

Vor allem aufgrund der Komplexität vieler moderner (bio-)medizinischer Technologien reicht die Erhebung primärer Daten allein jedoch nicht aus, um ein Verfahren umfassend zu bewerten (GOODMAN 1996). Deshalb werden in der HTA zunehmend die sogenannten Synthese-Methoden verwendet, deren Ziel eine Sammlung des verfügbaren Wissens und dessen Evaluierung ist (MORGALL 1993, GOODMAN 1996). Die Konzentration des vorhandenen Datenmaterials und die Bewertung der vorliegenden Ergebnisse sowie der abschätzbaren Folgen nimmt gerade bei kontrovers diskutierten Technologien wie den modernen biomedizinischen Verfahren eine entscheidende Rolle ein, weil auch „weiche“ Bewertungskriterien wie soziale, ethische und rechtliche Aspekte eine zunehmende Bedeutung erlangen (KOLLEK & FEUERSTEIN 1998)¹⁵.

¹³ Zum Begriff der Medizintechnologien vgl. Kapitel 2.

¹⁴ Bei der Kosten-Nutzen-Analyse werden Kosten und Nutzen eines Verfahrens monetarisiert und gegenübergestellt. Kosten-Wirksamkeits-Analysen vergleichen dagegen die monetarisierten Kosten eines Verfahrens mit einem nicht-monetarisierten Nutzen, z.B. der Verringerung von Mortalitätsraten (vgl. z.B. NAGEL & NIECHZIAL 1999;14ff.).

¹⁵ PETERMANN & SAUTER (1996) betonen zwar in ihrem Sachstandsbericht zu TA-Aktivitäten im Bereich der Medizintechnologie, daß im Mittelpunkt der meisten TA-Studien die technik- und ökonomiezentrierten Auswirkungen stehen; dieses Ergebnis spiegelt jedoch nur die Tatsache wider, daß die meisten Untersuchungen sich mit Geräten (z.B. Magnetresonanztomographie) oder Verfahren (z.B. Knochenmarktransplantation, Angioplastie) befaßt haben. Beim TA von DNA-Diagnostik dagegen machen auch

Die Verwendung von Synthese-Methoden ist bei innovativen Technologien wie der Xenotransplantation darüber hinaus besonders sinnvoll, weil es eine Fülle von Daten aus Tierexperimenten und *in vitro* Studien gibt, deren Relevanz für die Anwendung des Verfahrens am Menschen noch unklar ist. Synthese-Methoden ermöglichen dabei zumindest einen Konsens hinsichtlich der Fragen, die mit dem bestehenden Wissen geklärt werden können (BRORSSON 1985). In einem weiteren Schritt können dann Empfehlungen für das weitere Vorgehen entwickelt werden (GOODMAN 1996). Im Prozeß der Technologiefolgenbewertung werden demzufolge nicht nur bekannte Tatsachen zusammengefaßt, sondern auf der Basis von Synthese-Methoden wird darüber hinaus auch neues Wissen generiert.

Die Beschaffung von Informationen innerhalb der Synthese-Methoden kann z.B. durch Literaturanalysen, Kostenanalysen, individuelle Expertenbefragungen sowie Gruppenprozesse erfolgen (MORGALL 1993, GOODMAN 1996). Zu den Gruppenprozessen gehören beispielsweise Konsensus-Konferenzen, bei denen unter Beteiligung von Laien und Experten eine bestimmte Technologie diskutiert wird oder Delphi-Techniken, bei denen Experten mit Hilfe eines schriftlichen Fragebogens befragt werden, den sie nach einer ersten statistischen Auswertung nochmals erhalten, um eine Annäherung der Standpunkte herbeizuführen.

	Kapitel 4-8	Kapitel 9	Kapitel 10	Kapitel 11
Systematische Literaturanalyse	++	++	+	+
Qualitative Experteninterviews	+	++	+	++
Bedarfsanalyse und Kostenschätzung			++	
Analyse der Technikgenese				++

Tabelle 3.1 Übersicht der verwendeten Methoden.

(+) Methode wurde verwendet (++) entscheidende Rolle der Methode
 Kapitel 4-7: Naturwissenschaftliche und medizinische Aspekte der Xenotransplantation
 Kapitel 9: Medizinethische und soziale Aspekte der Xenotransplantation
 Kapitel 10: Gesundheitsökonomische Aspekte der Xenotransplantation
 Kapitel 11: Xenotransplantation: Entwicklung einer Medizintechnologie

Für die Technologiefolgenbewertung der Xenotransplantation wurden in dieser Arbeit hauptsächlich systematische Literaturanalysen und qualitative Experteninterviews eingesetzt. Das qualitative Interview ist eine ursprünglich aus der Sozialforschung stam-

PETERMANN & SAUTER „auffällig viele“ Arbeiten zu ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen aus (1996;24).

mende Methode, die zunehmend auch im TA verwendet wird (vgl. Tabelle 3.1 zur Übersicht der Methoden).

Schwerpunkt der Arbeit war die Untersuchung naturwissenschaftlicher und medizinischer Aspekte der Xenotransplantation. Der entsprechende Ergebnisteil A (Kapitel 4-8) beruht hauptsächlich auf den Ergebnissen der systematischen Literaturanalyse. Zur Ergänzung und Überprüfung der Resultate und Schlußfolgerungen wurden die qualitativen Experteninterviews verwendet.

Im zweiten Teil der Arbeit (Ergebnisteil B, Kapitel 9-11) wurden die Resultate der Befragungen stärker einbezogen. Dieses Vorgehen ist zum einen dadurch begründet, daß es zu ethisch-sozialen oder ökonomischen Aspekten der Xenotransplantation bisher deutlich weniger schriftliche Publikationen gibt als zu naturwissenschaftlich-medizinischen Fragen. Zum anderen geht es gerade bei der Untersuchung ethischer und sozialer Aspekte in weiten Teilen um unterschiedliche Wertvorstellungen, die den jeweiligen Einschätzungen der Akteure z.B. aus Medizin, Forschung und Industrie zugrunde liegen. Diese kommen in Interviews stärker zum Ausdruck als in Fachpublikationen bzw. sie können durch gezieltes Nachfragen näher ermittelt werden.

Über die verwendeten Synthese-Methoden hinaus waren für die Kapitel 10 und 11 (Untersuchung gesundheitsökonomischer und techniksoziologischer Aspekte der Xenotransplantation) spezielle Vorgehensweisen erforderlich. Stärker als bei den anderen Fragestellungen erwies sich bei der Analyse gesundheitsökonomischer Aspekte der Xenotransplantation, daß die Datenbasis bisher unzureichend ist und Synthese-Methoden deshalb nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen. Daher wurde in Anlehnung an entsprechende Untersuchungen innerhalb der (Allo-)Transplantationsmedizin eine Bedarfsanalyse für Xeno-Organe sowie eine Kostenprognose durchgeführt. Der Ausblick auf die Xenotransplantation als Beispiel für die Entwicklung einer Medizintechnologie, der diese Arbeit abschließt, basiert auf der Überprüfung bestehender Innovationsmodelle im Hinblick auf die Xenotransplantation. Zu diesem Zweck werden auch die Ergebnisse der qualitativen Interviews verwendet.

Die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Methoden werden im folgenden einzeln beschrieben.

3.1 Systematische Literaturanalyse

Die strukturierte Untersuchung der Literatur zur Xenotransplantation ermöglicht einen qualifizierten Überblick über den aktuellen Stand der Forschung, die relevanten Entwicklungen und Entwicklungschancen, aber auch die Hindernisse und Risiken des Verfahrens. Über den gesamten Zeitraum der Arbeit hinweg wurden die Recherchen regelmäßig aktualisiert, so daß entscheidende Neuerkenntnisse in die Technologiefolgen-

bewertung mit einbezogen werden konnten. Diese Beobachtung und Analyse wissenschaftlich-technischer Entwicklungen wird im TA als Monitoring bezeichnet (vgl. z.B. MEYER 1999).

3.1.1 Literaturrecherche

Um einen systematischen Überblick über die naturwissenschaftlichen und medizinischen Aspekte der Xenotransplantation zu gewinnen, wurden zunächst Recherchen in der Datenbank MEDLINE der US National Library of Medicine auf CD-Rom in der Version 3.1 der Firma Silverplatter Int. London durchgeführt¹⁶. Diese Datenbank erfaßt mehr als 10 Mio. Artikel aus ca. 4000 biomedizinischen Zeitschriften seit 1966 und liefert für viele Artikel auch die jeweiligen Abstracts.

Eine Analyse in Form eines sogenannten systematischen Reviews (vgl. z.B. COOK et al. 1997) erschien nicht sinnvoll, denn für die Erstellung eines systematischen Reviews müssen alle relevanten Studien innerhalb eines Gebietes (publiziert und unpubliziert) erfaßt und einzeln evaluiert werden. Die Fragestellung dieser Arbeit ist für ein solches Vorgehen viel zu umfassend. Darüber hinaus ist die Xenotransplantationsforschung noch zu uneinheitlich, was z.B. die Verwendung etablierter Tiermodelle angeht, so daß eine direkte Vergleichbarkeit der Versuche meistens nur bedingt oder gar nicht gegeben ist. Stattdessen wurde anhand aktueller Übersichtsartikel zunächst eine Strukturierung der Fragestellungen vorgenommen. Diese erste Orientierung ermöglichte die Unterteilung der Xenotransplantation in verschiedene Themenfelder, die eine genauere Analyse erforderten. Um die Bedeutung einiger dieser Aspekte innerhalb der Xenotransplantationsforschung abzuschätzen, wurden einzelne quantitative Untersuchungen durchgeführt, z.B. hinsichtlich der Verbreitung von Experimenten zur physiologischen Kompatibilität von Mensch und Schwein.

Die Unterteilung in Kategorien spiegelt sich in den Kapiteln der Arbeit wider, z.B. immunologische Abstoßung oder Infektionsrisiko. Um die Recherche zu systematisieren und weitere Suchvorgänge zu erleichtern, wurde das Kategoriensystem soweit möglich an die Medical Subject Headings (MeSH) der MEDLINE angepaßt, z.B. Transplantation Immunology, Graft Rejection¹⁷. Dies ist auch deshalb sinnvoll, um eine möglichst hohe Sensitivität der Suche zu erzielen¹⁸: Wird ein Suchwort verwendet, das als MeSH exi-

¹⁶ Die Recherchen für diese Arbeit wurden über den Online-Zugang der Ärztlichen Zentralbibliothek der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

URL: <http://www.waezb.uke.uni-hamburg.de/scripts/webspirs.bat>.

MEDLINE ist außerdem im Internet verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>.

¹⁷ Zu effektiven Suchstrategien in MEDLINE vgl. KATCHER 1999. Die Xenotransplantation wird in der MEDLINE unter dem MeSH (Medical Subject Heading) „Transplantation, Heterologous“ geführt.

¹⁸ In dieser Arbeit wurde verstärkt auf eine hohe Sensitivität geachtet; Artikel, die für die untersuchten Fragen nicht relevant waren, wurden erst während der Sichtung ausgeschlossen. Zum Problem unbefriedigender Suchergebnisse selbst erfahrener MEDLINE-Nutzer vgl. MCKIBBON & WALKER-DILKS 1995.

stiert, ist die Wahrscheinlichkeit größer, einen entsprechenden Artikel zu finden, als wenn das Suchwort nur von einigen Autoren verwendet wird. In den Tabellen 3.2 und 3.3 werden Beispiele für Suchstrategien gegeben.

	Suchbefehl	Resultate
#1	EXPLODE "Transplantation, Heterologous" IN <i>MeSH</i>	14122
#2	(transplant* AND heterolog*) IN <i>Words Anywhere</i>	13437
#3	xenotransplant* OR xenograft* IN <i>Words Anywhere</i>	9641
#4	EXPLODE "Transplantation Immunology " IN <i>MeSH</i>	56299
#5	"Transplantation Immunology " IN <i>Words Anywhere</i>	12197
#6	#1 OR #2 OR #3 AND (PY=1990-1999)	1820
#7	#4 OR #5 AND (PY=1990-1999)	4196
#8	#6 AND #7	404

Tabelle 3.2 Ein Beispiel für die Suche nach Artikeln, die sich mit immunologischen Aspekten der Xenotransplantation beschäftigen (MEDLINE 1966-1999). PY=Publication Year, MeSH=Medical Subject Heading

	Suchbefehl	Resultate
#1	heart AND species AND (differ* OR similar*) IN <i>Words Anywhere</i>	1992
#2	kidney AND species AND (differ* OR similar*) IN <i>Words Anywhere</i>	2475
#3	liver AND species AND (differ* OR similar*) IN <i>Words Anywhere</i>	5533
#4	species-depend* IN <i>Words Anywhere</i>	446
#5	species-specif* IN <i>TI</i>	949
#6	((species-specif* and (physiol* or (physiology in MeSH)) AND (human OR pig OR porcine)) NOT guinea)	2965
#7	#1 AND ((human OR porcine OR pig) NOT guinea) AND (hormon* OR enzym*)	693
#8	#2 AND ((human OR porcine OR pig) NOT guinea) AND (hormon* OR enzym*)	290
#9	#3 AND ((human OR porcine OR pig) NOT guinea) AND (hormon* OR enzym*)	134
#10	(#4 OR #5) AND ((human OR porcine OR pig) NOT guinea) AND (hormon* OR enzym*)	115
#11	#6 AND ((human OR porcine OR pig) NOT guinea) AND (hormon* OR enzym*)	684

Tabelle 3.3 Ein Beispiel für die Suche nach Artikeln, die sich mit spezies-spezifischen Unterschieden in Hormonen und Enzymen beschäftigen (MEDLINE1966-1999). TI= Title

Das Hauptkriterium bei der Auswahl der relevanten Literatur war die thematische Ausrichtung der Artikel. Die Auswahl erfolgte anhand der Abstracts bzw. der Titel, wenn keine Abstracts vorhanden waren. Entscheidend für die Bewertung einer Technologie sind jene Artikel, in denen sich bestimmte Entwicklungen abzeichnen oder wegweisende Strategien beschrieben und erprobt werden. Berücksichtigt wurden deshalb vor allem Reviews, Editorials und Kommentare, aber auch Originalartikel, wenn von diesen be-

sondere Auswirkungen auf die Realisierbarkeit der Xenotransplantation zu erwarten waren¹⁹. Zusätzlich zur MEDLINE wurde für bestimmte Fragen in der OCLC (Online Computer Library Center) First Search Datenbank Biological and Agricultural Index (BioAgIndex von der H. W. Wilson Company) recherchiert, die über die Staats- und Universitätsbibliothek Hamburg erreichbar ist²⁰.

Für die nicht-naturwissenschaftlichen Fragen im Zusammenhang mit der Xenotransplantation wurden über MEDLINE hinaus die Datenbanken BIOETHICSLINE und HealthSTAR verwendet, die ebenfalls im Internet verfügbar sind²¹. HealthSTAR bietet über 3 Mio. Einträge, die nicht nur Zeitschriftenartikel zu klinischen und gesundheitspolitischen Themen umfassen, sondern auch Bücher, Buchkapitel, Regierungsberichte, Kongressbeiträge und Abstractbände. BIOETHICSLINE umfaßt über 53.000 bibliographische Einträge zu ethischen, rechtlichen und politischen Fragen im Gesundheitswesen und der biomedizinischen Forschung. Auch in der BIOETHICSLINE werden nicht nur Zeitschriftenartikel erfaßt, sondern auch Monographien und die einzelnen Beiträge darin, sowie Gesetzestexte und ausgewählte englischsprachige Zeitungen. Zeitungsartikel wurden darüber hinaus durch die Suche in der OCLC Datenbank Newspaper Abstracts (Newsabs von Bell and Howell Information and Learning) erhalten. Bücher wurden auch im Online-Katalog des Gemeinsamen Bibliotheksverbunds (GBV) gesucht²². Für die Untersuchung techniksoziologischer Aspekte der Xenotransplantation wurden außerdem Recherchen in der Datenbank Sociological Abstracts (SocAbs bereitgestellt von Cambridge Scientific Abstracts) in der CD-ROM Version der Firma Silverplatter Int. London, sowie der OCLC Datenbank Social Sciences Abstracts (SocialSciAbs) der H. W. Wilson Company durchgeführt.

Über die Suche in den Datenbanken hinaus wurde manuell in den Literaturverzeichnissen von Artikeln und Büchern recherchiert. Außerdem wurden mit Hilfe von Suchmaschinen und Meta-Suchmaschinen ergänzende Informationen im Internet gesucht, besonders hinsichtlich der Aktivitäten von Biotechnologie- und Pharmaunternehmen.

3.1.2 Literaturanalyse

Über die Parallelen zum naturwissenschaftlichen Review hinaus geht es in der Technikfolgenabschätzung nicht nur um die Sammlung von Fakten, sondern durch die Bewertung der vorliegenden Ergebnisse und ihrer möglichen Folgen auch um die Erzeugung neuen Wissens. Zu diesem Zweck wurden aus den über 20.000 gesichteten Veröffentlichungen

¹⁹ Ein Beispiel für solche „Meilensteine“ in der Xenotransplantationsforschung sind z.B. die Publikationen zur Herstellung transgener Schweine mit Komplementregulatorproteinen (z.B. MCCURRY et al. 1995, vgl. Kapitel 4) oder die Entdeckung, daß porcine endogene Retroviren menschliche Zellen infizieren können (PATIENCE et al. 1997, vgl. Kapitel 5).

²⁰ URL: <http://www.rz.uni-hamburg.de/biblio/Search/ix-search.html>

²¹ URL: <http://igm.nlm.nih.gov/>

²² URL: <http://gbv.de>

chungen ca. 1.500 ausgewählte Artikel innerhalb einer Literaturdatenbank gespeichert und nach einem System aus Schlüsselwörtern geordnet. Diese Einteilung bereitet zum einen die Zusammenstellung aller relevanten Artikel zu einem Themenkomplex vor, zum anderen erleichtert das Vorgehen weitere Suchen innerhalb der vorgestellten Datenbanken unter Verwendung solcher Schlüsselwörter. Darüber hinaus wurde für jeden Artikel eine eigene Übersicht erstellt, welche nicht nur den Inhalt zusammenfaßt, sondern auch die Bedeutung des Artikels innerhalb der Xenotransplantationsforschung erschließt und Querverbindungen zu anderen Publikationen herstellt. In diesem Schritt wurden auch Hypothesen formuliert, z.B. hinsichtlich der physiologischen Kompatibilität verschiedener menschlicher und porciner Hormone. Innerhalb weiterer Recherchезyklen wurden solche Hypothesen anschließend geprüft.

Mit Hilfe dieses Vorgehens wurde nicht nur ein systematischer Überblick über das Untersuchungsfeld gewonnen, sondern die sich abzeichnenden Entwicklungspfade konnten dargestellt und bewertet werden. Dabei ging es in dieser Arbeit vor allem darum, bestehende Wissenslücken und den entsprechenden Forschungsbedarf hinsichtlich der Hindernisse, Risiken und möglichen Folgen der Xenotransplantation zu identifizieren und Handlungsmöglichkeiten vorzuschlagen.

3.2 Qualitatives Experteninterview

In der zweiten Hälfte des Jahres 1998 wurden 24 Interviews mit Experten innerhalb der Bundesrepublik Deutschland geführt, die entweder an der Entwicklung der Xenotransplantation und ihrer Anwendungsmöglichkeiten beteiligt sind oder sich mit ökonomischen, sozialen oder ethischen Aspekten dieses Verfahrens befassen. Eine Begrenzung der Befragungen auf die Bundesrepublik Deutschland erschien vor allem aus finanziellen und zeitlichen Gründen sinnvoll. Da alle relevanten Forschungsfelder im Bundesgebiet vertreten und die Wissenschaftler eng in die internationale Forschergemeinschaft eingebunden sind, waren trotz dieser Einschränkung Ergebnisse zu erwarten, welche die aktuelle internationale Situation in der Xenotransplantationsforschung widerspiegeln. Darüber hinaus ermöglichte nur die Befragung bundesdeutscher Experten die Untersuchung ökonomischer Folgen der Xenotransplantation mit Blick auf das nationale Gesundheitssystem.

3.2.1 Auswahl der Experten

Da es bei qualitativen Untersuchungen – im Gegensatz zu quantitativen Analysen – weniger um die Repräsentativität der Aussagen geht, als vielmehr um Typisierungen (vgl. z.B. LAMNEK 1995b;92), wurden nach einer gründlichen Einarbeitung in das Thema zunächst vorläufige Gruppen von Akteuren gebildet, die im Umfeld der Xenotransplantation zu finden sind. Dazu gehören Transplantationsmediziner – unter ihnen solche, die nur als Kliniker tätig sind und andere, die sich eher der Forschung verschrieben haben –,

Naturwissenschaftler verschiedener Disziplinen, Repräsentanten der beteiligten Pharmaunternehmen und Wissenschaftler, die sich mit ethisch-sozialen Folgen der Xenotransplantation befassen. Im Hinblick auf die bislang kaum untersuchten ökonomischen Aspekte der Xenotransplantation wurden zusätzlich Vertreter verschiedener privater und gesetzlicher Krankenversicherungen interviewt.

Die Auswahl der meisten zu befragenden Experten wurde analog zu den in Abschnitt 3.1 beschriebenen Literaturrecherchen anhand ihrer Publikationen durchgeführt. Darüber hinaus wurden die auf dem 4. Internationalen Kongreß zur Xenotransplantation im September 1997 in Nantes/Frankreich präsentierten Poster und Vorträge nach Beiträgen aus Deutschland durchsucht, sowie die Beteiligten an nationalen Workshops oder Veranstaltungen zur Xenotransplantation ausgemacht. Zu nennen sind hier besonders die seit 1997, bzw. 1998 jährlich durchgeführten Symposien der Universität Gießen und des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen, aber auch die Fachtagung der Techniker Krankenkasse in München Anfang 1998. Da bei diesen Veranstaltungen nicht nur naturwissenschaftliche und medizinische Fragen behandelt wurden, sondern auch Experten anderer Fachdisziplinen vertreten waren, die sich z.B. aus ethischer Sicht mit der Xenotransplantation beschäftigen, konnten auch aus diesen Gebieten die relevanten Gesprächspartner ermittelt werden.

Die Befragungen wurden in folgender Verteilung durchgeführt:

- Einschlägige Experten der Transplantationsmedizin, die selbst auf dem Gebiet der Xenotransplantation forschen (n=5, Gruppe I),
- Transplantationsmediziner, die sich bisher nicht so stark mit der Option der Xenotransplantation auseinandersetzen (n=2, Gruppe II),
- Leiter der Forschungsgruppen, die sich mit Grundlagenuntersuchungen zu biologischen, immunologischen, virologischen oder medizinischen Aspekten der Xenotransplantation beschäftigen (n=7, Gruppe III),
- Vertreter von Pharmaunternehmen, die sich bei der Entwicklung der Xenotransplantation engagieren (n=2, Gruppe IV),
- Beteiligte aus verschiedenen Foren der Ethik-Diskussion, wie z.B. Ethik in den Biowissenschaften, Ethik-Beirat des Bundesgesundheitsministeriums, Ethik-Kommission der Bundesärztekammer (n=5, Gruppe V) und
- Vertreter gesetzlicher und privater Krankenversicherungen (n=3, Gruppe VI).

3.2.2 Leitfaden-Interview

Der entscheidende Unterschied zwischen quantitativen und qualitativen Interviews ist die Standardisierung der Befragung. Quantitative Befragungen sind meistens vollständig standardisiert, es werden detaillierte Fragebögen verwendet, bei denen sowohl die Formulierung als auch die Reihenfolge der Fragen vorab festgelegt wird. In der Technolo-

giefolgenabschätzung ist dagegen das qualitative, weniger standardisierte Interview verbreitet. Die gängigste Form der Befragung ist das Leitfadeninterview: Der Leitfaden stellt ein Gerüst von allgemein gehaltenen Fragen dar, die durch Detaillierungsfragen vertieft werden können (vgl. z.B. BORTZ & DÖRING 1995;289). Der Kategorisierung von LAMNEK folgend, ist die in dieser Arbeit angewandte Methode als problemzentriertes Interview einzuordnen (1995;74ff.). Die zur Erstellung des Leitfadens erforderliche Vorbereitungs- und Einarbeitungsphase ermöglicht nicht nur eine Strukturierung des Themas, sondern führt darüber hinaus auch zur Bildung erster wissenschaftlicher Konzeptualisierungen der untersuchten Problemfelder und wissenschaftlicher Hypothesen, die in den Interviews plausibilisiert und ggf. modifiziert wurden.

Der Leitfaden für die Experteninterviews bestand aus fünf Abschnitten, die sich mit Fragen zur wissenschaftlich-technischen Realisierbarkeit, zu potentiellen Risiken, ökonomischen Aspekten, ethisch-sozialen Folgen der Xenotransplantation und möglichen Alternativen beschäftigen (vgl. Anhang). Während der durchschnittlich ein- bis zwei-stündigen Interviews wurden den Gesprächspartnern entsprechend Schwerpunkte gesetzt. Diese Möglichkeit besteht einerseits, weil Reihenfolge und Formulierung der Fragen variiert werden können und andererseits, weil bei einer qualitativen Befragung offene Fragen gestellt werden, die den Befragten Raum für Antworten lassen, die in kein vorab erstelltes Schema passen müssen (vgl. z.B. LAMNEK 1995b;36ff.). Rückfragen helfen dabei, die Aussagen zu konkretisieren und motivieren die Befragten dazu, ihre Aussagen „zu explizieren, zu präzisieren, zu reflektieren“ (LAMNEK 1995b;63). Wegen des Leitfadens sind die Interviews in gewissem Rahmen vergleichbar, der Interviewer bleibt jedoch flexibel genug, um neue Themen einzubeziehen oder bei der Auswertung des Interviews auch Themen herauszufiltern, die bei der Erstellung des Leitfadens nicht berücksichtigt wurden (BORTZ & DÖRING 1995;289). Das Leitfadeninterview ist demzufolge auch von Nutzen, wenn es darum geht, Meinungen zu einem Thema zu sammeln (BORTZ & DÖRING 1995;218), wie sie in dieser Arbeit vor allem hinsichtlich ethischer und ökonomischer Aspekte der Xenotransplantation gewonnen werden sollten.

Vor allem diese explorative Ausrichtung erforderte, daß die Gespräche nicht ausschließlich als informatorische Interviews durchgeführt wurden, bei denen das Wissen des Experten durch den Interviewer erfragt wird (KOOLWIJK 1974;16). Stattdessen wurden darüber hinaus auch Fragen jenseits des eigenen Forschungsfeldes aufgeworfen. Besonders bei den Klinikern und Naturwissenschaftlern, aber auch bei Vertretern der Industrie und der Krankenversicherungen ging es darum, für den zweiten Teil der Arbeit Meinungen und Standpunkte hinsichtlich ethischer, sozialer und ökonomischer Folgen der Xenotransplantation zu erfassen. Um bei solchen Äußerungen eine informellere Situation zu gewährleisten, wurde eine Anonymisierung der Aussagen vorgenommen, obwohl dies in Experteninterviews häufig nicht üblich ist.

3.2.3 Datenaufarbeitung und -analyse

Die Experteninterviews wurden auf Band aufgezeichnet, um die Reproduzierbarkeit, sowie eine intersubjektive Prüfbarkeit der Daten zu gewährleisten. Darüber hinaus ermöglicht diese Aufzeichnung auch die Umwandlung des Interviews in Text (Transkription) für eine ausführliche Analyse, die jederzeit kontrolliert werden kann und dem Interview einen hohen methodischen Status verleiht (vgl. z.B. LAMNEK 1995;35ff.). Neben dem wörtlichen Interviewverlauf wurden auch Gesprächsmerkmale dokumentiert, die aus den Aufzeichnungen allein nicht hervorgehen, z.B. nachdrückliche Betonungen, Ironie oder Empörung, damit diese als wichtige Zusatzinformationen für die Auswertung der Befragungen zur Verfügung stehen. Der gesamte Text wurde zeilenweise und seitenweise nummeriert; Aussagen, die den Befragten identifizieren, wurden entfernt (vgl. z.B. BORTZ & DÖRING 1995;287f.). Wird in der Arbeit eine Interviewaussage zitiert, geschieht dies immer unter Angabe des für die Anonymisierung verwendeten Buchstaben-codes für den Interviewpartner sowie Seitenzahl und Zeilennummer des Transkripts, z.B. F3/11 für den Interviewpartner F, wenn die Aussage im Transkript auf Seite 3, Zeile 11 zu finden ist. Dabei stehen die Kürzel N,R,T,B und E für Angehörige der Gruppe (I) (vgl. oben), U und D für Gruppe (II), C,G,K,S,W,Y und Z für Gruppe (III), A und F für Gruppe (IV), H,J,M,Q und V, für Gruppe (V) und O,P und X für Gruppe (VI).

Die weitere Analyse der Daten, die in den Interviews gewonnen wurden, erfolgte in Anlehnung an das von LAMNEK vorgeschlagene Vorgehen, welches nach der Transkription drei weitere Phasen vorsieht: Einzelanalyse, generalisierende Analyse und Kontrollphase (1995b;107ff.).

Da es in Experteninterviews eher um die inhaltlichen Aussagen als um die Interpretation des Gesagten geht, stand in dieser Arbeit zunächst die Reduktion des gesprochenen Textes im Vordergrund. Zu diesem Zweck wurden die wichtigen Passagen hervorgehoben und Wiederholungen sowie Abschnitte entfernt, die für die Bearbeitung der relevanten Fragen nicht verwendet werden konnten. Darüber hinaus wurde das für die Literaturanalyse entwickelte Kategoriensystem auf die Texte angewandt, d.h. einzelne Gesprächsabschnitte wurden verschlagwortet (vgl. Abschnitt 3.1, vgl. auch FLICK 1998;196ff.). Da die Kategoriebegriffe als Fußnoten eingefügt wurden, konnten die entsprechenden Passagen in den Transkripten sofort wieder aufgefunden werden. Darüber hinaus wurde eine erste Charakterisierung und Wertung einzelner Aussagen vorgenommen, die mit Hilfe der Kommentarfunktion des Textverarbeitungsprogrammes (MS Word 7.0) in das Transkript eingefügt wurden und so einen schnellen Wechsel zwischen Originaltext und Analyse erlauben. Fußnoten und Kommentare stellen auf diese Weise eine erhebliche Konzentration der Daten dar, so daß für jedes Interview eine Kurzzusammenfassung entsteht.

Eine verallgemeinernde und vergleichende Analyse der Interviews erfolgte jeweils in Bezug auf spezielle Fragestellungen. Die Kategorisierung und Verschlagwortung der Interviews ermöglichte eine Zusammenstellung der wichtigsten Aussagen zu jedem Thema, das innerhalb der einzelnen Kapitel näher untersucht wurde, z.B. beim Infektionsrisiko oder der informierten Zustimmung von Patienten. Dabei ging es nicht nur um die Suche nach Gemeinsamkeiten, die in den Aussagen der Angehörigen bestimmter Professionen deutlich werden, sondern auch darum, Unterschiede zwischen den Auffassungen der jeweiligen Interviewpartner herauszuarbeiten (vgl. LAMNEK 1995;109). Besonders im Hinblick auf die Skizze eines Netzwerks von Akteuren bei der Xenotransplantation, die in Kapitel 11 der Arbeit durchgeführt wurde, ging es bei der verallgemeinernden Analyse der Interviews letztlich darum, die Gruppenbildung zu überprüfen und zu modifizieren, die der Auswahl der Experten für die Befragungen vorläufig zugrunde gelegt worden war.

Schließlich erfolgte in der Kontrollphase eine Überprüfung der Aussagen, die in der Arbeit verwendet wurden. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, die durch die kontinuierliche Reduktion der Daten hervorgerufen werden können, wurde zu diesem Zweck nochmals das vollständige Transkript herangezogen.

Zusammengefaßt erfüllten die innerhalb dieser Arbeit durchgeführten Befragungen folgende Aufgaben:

- Prüfung und Erweiterung der Ergebnisse aus der Literaturrecherche und -analyse. Fachliche Informationen und subjektive Einschätzungen der Gesprächspartner hinsichtlich der Realisierbarkeit der Xenotransplantation, bestehender naturwissenschaftlich-medizinischer Hindernisse und Risiken sowie der Strategien zur Überwindung dieser Probleme wurden in den jeweiligen Abschnitten der Arbeit ergänzend zu den Ergebnissen der Literaturanalyse berücksichtigt.
- Generierung und Überprüfung von Hypothesen hinsichtlich ethischer und sozialer Konsequenzen der Xenotransplantation. Aufgrund der – durch die Anonymisierung gewährleisteten – informellen Situation im Interview wurden im Rahmen der Gespräche Szenarien entwickelt, wie sie in schriftlichen Publikationen nicht oder nur selten geäußert werden.
- Ermittlung ökonomischer Folgen der Xenotransplantation. Gesundheitsökonomische Aspekte der Xenotransplantation waren bisher kaum Gegenstand schriftlicher Publikationen, so daß die Interviews als Einstieg für die Bearbeitung dieser Frage dienten.
- Ausgangspunkt für die Analyse der Xenotransplantation als medizintechnologischer Innovation. In den Befragungen wurden Kooperationen und gemeinsame Projekte, aber auch Konkurrenz und Spannungen zwischen verschiedenen Professionen und Akteuren erkennbar.

3.3 Bedarfsanalyse und Ausgabenprognose

Der Bedarf an medizinischen Leistungen kann für eine bestimmte Population hochgerechnet werden, wenn Daten über die Inzidenz bzw. Prävalenz der Krankheiten vorliegen, die eine Indikation für das Verfahren darstellen (vgl. z.B. NAGEL & NIECHZIAL 1999). Anhand epidemiologischer Daten konnte deshalb der über die gegenwärtigen Wartelisten hinausgehende tatsächliche Organbedarf berechnet werden, der erst dann sichtbar wird, wenn durch die theoretisch unbegrenzte Verfügbarkeit von Xeno-Organen die bisher bestehende Organknappheit überwunden werden kann. Als tatsächlicher Organbedarf wird dabei die Zahl von Organen betrachtet, die erforderlich wäre, wenn alle Patienten transplantiert würden, bei denen eine Indikation zur Transplantation vorliegt. Die Bedarfsschätzungen wurden auf der Basis epidemiologischer Daten des Statistischen Bundesamtes (StBA) sowie des Gesundheitsberichts für Deutschland (GBE 1998) durchgeführt.

Auf der Grundlage dieser Bedarfsanalyse wurde eine Prognose zukünftiger Ausgaben für die Transplantationsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. Da es bisher noch keine zuverlässigen Daten über mögliche Ausgaben für einzelne Xenotransplantationen geben kann, wurden die Berechnungen anhand der Fallpauschalen durchgeführt, die derzeit von den gesetzlichen Krankenversicherungen für Allotransplantationen erstattet werden.

3.4 Untersuchung von Technikgenese und Akteurskonstellationen

Da sich aufgrund der vielen mit der Xenotransplantation verbundenen Hindernisse und Risiken die Frage nach Kontroll- und Steuerungsmechanismen für die Einführung biomedizinischer Innovationen stellt, bildet eine Skizze der Technikgenese der Xenotransplantation den Abschluß der Arbeit. Im Rahmen der Literaturrecherche zeigte sich, daß es für die Entstehung und Verbreitung von Innovationen zwar eine Vielzahl von Modellen gibt, diese sich jedoch nur selten mit Innovationsprozessen in der Medizin beschäftigen. Deshalb wurde die Anwendbarkeit einer Theorie überprüft, die zwar nicht unter Berücksichtigung von Medizintechnologien entworfen wurde, aber dennoch geeignet schien, die Strukturen zu erklären, die sich bei der Entwicklung der Xenotransplantation abzeichnen: Die Theorie sozialer Netzwerke von WEYER et al. (1997) erhebt den Anspruch, die Lücke zwischen retrospektiver Technikgeneseforschung und der Analyse von Diffusionsprozessen zu schließen und erscheint deshalb besonders sinnvoll für die frühzeitige Untersuchung einer neuen Technologie innerhalb des TA. Außerdem legen WEYER et al. in ihrer Theorie großen Wert auf die Rolle verschiedener Akteure bei der Entwicklung einer Technologie. Dieser Aspekt ist bei der Xenotransplantation von besonderem Interesse, weil die Realisierung des Verfahrens die Kooperation von Akteuren aus ganz unterschiedlichen Disziplinen erfordert.

Die Beziehungen und Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Akteuren wurden vor allem anhand der Experteninterviews untersucht, weil die Interessenkonstellationen im persönlichen Gespräch am deutlichsten wurden und eine Einteilung der Befragten in verschiedene Gruppen ermöglichten (vgl. Abschnitt 3.2). Eine eindeutige Klassifizierung der Akteure innerhalb dieser Gruppen war allerdings nicht immer möglich; die gleichzeitige Zugehörigkeit zu anderen Gruppen wurde deshalb nicht von vornherein ausgeschlossen. So können Chirurgen an der Forschung zur Xenotransplantation beteiligt, aber gleichzeitig als Kliniker in der Allotransplantation tätig sein. Grundsätzlich gibt es aber einen Kern gemeinsamer Auffassungen und Interessen, der z.B. nur bei Transplantationsmedizinern oder nur bei Wissenschaftlern zu finden ist. Diese prinzipiellen Übereinstimmungen waren die Grundlage für die Gruppenzuordnung, anhand derer das Netzwerk zur Realisierung der Xenotransplantation untersucht wurde.

ERGEBNISSE TEIL A:

ANALYSE NATURWISSENSCHAFTLICHER UND MEDIZINISCHER ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION

Das Konzept der Xenotransplantation ist grundsätzlich älter als die Idee, menschliche Organe zu transplantieren. Die Wurzeln des Verfahrens reichen in die Anfangszeit der modernen Wissenschaft und des experimentellen Handelns zurück: Im 17. Jahrhundert wurden nicht nur Bluttransfusionen durchgeführt, sondern auch die Kopfverletzung eines russischen Adligen soll in diesem Zeitalter mit Knochen eines Hundeschädels versorgt worden sein. Das Implantat wurde jedoch wieder entfernt, um der angedrohten Exkommunikation des Patienten aus der Kirche zuvorzukommen (LANZA et al. 1997). In den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden sogar Schimpansen- und Pavianhoden transplantiert, um die Sexualität kranker oder älterer Männer wiederherzustellen (ebd.). Doch auch abgesehen von solchen umstrittenen Verfahren ist die Geschichte der Xenotransplantation bisher eine Geschichte der Fehlschläge.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden in Frankreich und Deutschland mehrere Transplantationen von Nieren verschiedener Tierarten auf den Menschen durchgeführt. In den meisten Fällen überlebten die Patienten lediglich einige Tage. Eine Reihe weiterer Xenotransplantationen wurde in den 1960er Jahren in den USA durchgeführt. Als Organquellen dienten vor allem Schimpansen oder Paviane, die aus naturwissenschaftlichen Untersuchungsreihen oder Zirkussen stammten (COOPER et al. 1991). Ihre Verwendung ermöglichte deutlich verlängerte Überlebenszeiten gegenüber den vorangegangenen Experimenten mit Schweine-, Ziegen- oder Schafororganen. Mit Paviannieren wurden Überlebenszeiten von 19-60 Tagen erreicht, mit einer Schimpansenniere überlebte eine Patientin sogar fast neun Monate. Zunehmend wurden in dieser Phase auch Herzen und Lebern transplantiert. Es war die erste Herztransplantation überhaupt, die 1964 mit einem Schimpansenherzen durchgeführt wurde (HARDY et al. 1964). Ohne Hirntoddefinition und künstliche Beatmung gab es zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Möglichkeit, ein menschliches Herz zu transplantieren, wenn nicht in einem potentiellen Organspender die Herzfunktion stoppte, nachdem der Empfänger schon auf den Eingriff vorbereitet wurde. Bei seiner Herztransplantation plante HARDY daher, ein Schimpansenherz zu transplantieren, falls kein menschlicher Spender vorhanden sein sollte. Das Herz war jedoch zu klein, um den menschlichen Kreislauf aufrechtzuerhalten und funktionierte nur zwei Stunden. Die maximalen Überlebenszeiten mit einem Schimpansenherzen oder einer Schimpansenleber lagen in dieser Phase bei 4 bzw. 14 Tagen (TANIGUCHI & COOPER 1997). Der fehlende Erfolg bei der Xenotransplantation wurde vor allem auf die immunologische Abstoßung der Organe zurückgeführt, so daß vorerst

auf weitere Versuche verzichtet wurde, menschliches Leben durch die Übertragung von tierischen Organen zu retten oder zu verlängern (REEMTSMA 1991).

Auch die Entdeckung des Immunsuppressivums Cyclosporin bedeutete keinen Durchbruch für die Xenotransplantation. Die mit einem Pavianherzen erzielte Überlebenszeit des Säuglings Baby Fae von 20 Tagen wurde zwar zunächst als Fortschritt gewertet (BAILEY et al. 1985), weitere Xenotransplantationen fanden jedoch nicht statt. Mit wachsendem Erfolg der Alлотransplantation und zunehmender Organknappheit wurde die Idee der Übertragung tierischer Organe in den Menschen jedoch wieder aufgegriffen. In den 1990er Jahren sollten sechs Xenotransplantationen von Pavianlebern durchgeführt werden, die Versuchsreihe wurde jedoch nach zwei Operationen mit Überlebenszeiten von 70 bzw. 26 Tagen abgebrochen (STARZL et al. 1993). Aus den beiden Experimenten wurde trotz allem der Schluß gezogen, daß die Transplantation von Organen zwischen nahe verwandten Tierarten grundsätzlich erfolgreich verlaufen kann und die Organe für einige Wochen oder Monate funktionieren können (TANIGUCHI & COOPER 1997). Für den ausbleibenden Erfolg der Xenotransplantation wurde die immunologische Abstoßungsreaktion verantwortlich gemacht, deren Unterdrückung mit den aus der Alлотransplantation bekannten Wirkstoffen nicht gelang. 1995 wurde schließlich ein AIDS-Patient mit Pavian-Knochenmark transplantiert. Die Zellen siedelten sich jedoch nicht im menschlichen Knochenmark an und schon nach vier Wochen konnten keine Pavianzellen mehr nachgewiesen werden (ILDSTAD 1996).

Obwohl die enge Verwandtschaft zum Menschen das Problem der immunologischen Abstoßung erheblich verringern könnte, wird die Verwendung von Organen aus nicht-menschlichen Primaten für die Xenotransplantation mittlerweile aus folgenden Gründen kaum noch in Betracht gezogen²³:

- Mangelnde Verfügbarkeit: Die mit dem Menschen am nächsten verwandten Primaten gehören z.T. zu gefährdeten Arten. Sie sind schwer zu züchten, haben eine lange Generationszeit und nur wenige Nachkommen.
- Organgröße: Die Organe nicht-menschlicher Primaten sind aufgrund ihrer geringen Größe nur bedingt für den dauerhaften Organersatz im Menschen geeignet.
- Infektionsrisiko: Von näher verwandten Arten geht ein größeres Risiko aus, gemeinsam mit dem Xenotransplantat Pathogene zu übertragen (vgl. Kapitel 5).
- Ethische Bedenken: Die Instrumentalisierung der hochentwickelten nicht-menschlichen Primaten für die Transplantationsmedizin ist bereits seit dem Eingriff an Baby Fae Gegenstand ethischer Diskussionen (vgl. Kapitel 9).

²³ Vgl. COOPER et al. 1991, NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996, ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996

Demgegenüber zeichnen sich Schweine durch leichte Züchtung mit vielen Nachkommen, schnelles Wachstum auf eine optimale Größe zur Organversorgung erwachsener Menschen und eine wahrscheinlich geringere Gefährdung durch Infektionen (vgl. aber Kapitel 5) aus. Auch die Kontroverse um die Verwendung von Tieren als Organquelle verliert an Brisanz, wenn es sich um eine Spezies handelt, die schon in großer Zahl für die Nahrungsmittelproduktion getötet wird (vgl. aber Kapitel 9). Aus diesen Gründen konzentriert sich die Xenotransplantationsforschung heute nahezu ausschließlich auf porcine Organe. Auch in dieser Arbeit werden deshalb vor allem die Probleme der Xenotransplantation zwischen Schwein und Mensch untersucht.

Einer erfolgreichen und sicheren Xenotransplantation stehen aus naturwissenschaftlicher und medizinischer Sicht derzeit vor allem drei Probleme entgegen:

- Die Abstoßung der Xenotransplantate durch das Immunsystem des Empfängers kann nicht wirksam verhindert werden.
- Das Infektionsrisiko durch Pathogene, die mit dem Xenotransplantat übertragen werden können, ist bisher unzureichend geklärt.
- Die physiologische Kompatibilität tierischer und menschlicher Organe und demzufolge die Fähigkeit des artfremden Organs, lebenserhaltende Funktionen im Menschen aufrechtzuerhalten, wurde bisher nicht systematisch untersucht.

In den folgenden Kapiteln wird eine umfassende Untersuchung und Bewertung dieser Schwierigkeiten durchgeführt. Die derzeit bestehenden Hindernisse bei der Realisierung der Xenotransplantation werden überprüft und zusätzlich zu den bereits diskutierten Problemen werden weitere offene Fragen identifiziert. Die aus diesen Ergebnissen abgeleiteten Vorschläge und der bestehende Forschungsbedarf werden in jedem Kapitel einzeln formuliert und können zu einer Beseitigung der bestehenden Hürden beitragen. Darüber hinaus werden abschließend die Möglichkeiten verschiedener Verfahren diskutiert, alternativ zur Xenotransplantation zur Verminderung der Organknappheit beizutragen.

4 IMMUNOLOGISCHE ABSTOßUNG VON XENOTRANSPLANTATEN: GEGENWÄRTIGE SITUATION UND ZUKÜNFTIGE STRATEGIEN

Ein transplantiertes Organ wird in der Regel vom Immunsystem des Empfängers als körperfremd erkannt und abgestoßen – unabhängig davon, ob es sich um ein allogenes oder ein xenogenes Transplantat handelt. Die Abstoßungsreaktionen nach einer Alлотransplantation sind heute relativ gut zu beherrschen, wenn die Patienten lebenslang mit Immunsuppressiva behandelt werden. Die Immunreaktionen nach Xenotransplantationen verlaufen jedoch ausgeprägter als bei der Transplantation von Organen innerhalb einer Spezies, besonders wenn die Arten nicht nahe verwandt sind. Die Aufklärung der

Mechanismen, die an der Transplantatabstoßung beteiligt sind, nimmt innerhalb der Xenotransplantationsforschung mit Abstand den größten Raum ein: Auf dem 5. Internationalen Kongreß zur Xenotransplantation (1999) beschäftigten sich 87% (338 von 390) der vorgestellten Forschungsarbeiten mit immunologischen Fragestellungen.

Die Formen der Transplantatabstoßung solider Organe zwischen Mensch und Schwein lassen sich nach Zeitpunkt des Auftretens und zugrunde liegenden Mechanismen unterscheiden in:

- die hyperakute Abstoßung innerhalb von Minuten bis Stunden,
- die akute vaskuläre bzw. verzögerte Abstoßung innerhalb weniger Tage,
- die zell-vermittelte Abstoßung innerhalb von Tagen bis Wochen sowie die
- chronische Abstoßung, die frühestens nach einigen Monaten einsetzt.

Im folgenden werden diese immunologischen Hürden der Xenotransplantation einzeln dargestellt, bevor jeweils verschiedene Strategien zur Überwindung der Reaktionen diskutiert werden. Ziel der meisten aktuellen Ansätze ist es, statt einer systemischen Immunsuppression des Rezipienten lediglich eine lokale Inhibition der Immunreaktion zu induzieren. Grundsätzlich sind zu diesem Zweck Eingriffe am Rezipienten oder am Spendertier bzw. am transplantierten Organ denkbar. Vor diesem Hintergrund wird ein Modell des „perfekten Schweins“ entwickelt, das die besondere Bedeutung gentechnologischer Verfahren stärker verdeutlicht, als dies in bisherigen Untersuchungen zur Xenotransplantation der Fall war. Darüber hinaus wird auch der möglichen zukünftigen Rolle der Toleranzinduktion Rechnung getragen.

4.1 Hyperakute Abstoßung

Die hyperakute Abstoßung eines Organs (HAR) erfolgt innerhalb von Minuten oder Stunden nach der Transplantation. Der Begriff der hyperakuten Abstoßungsreaktion stammt ursprünglich aus der Allotransplantation: Wenn der Organempfänger bereits Antikörper gegen Antigene des Donors gebildet hat, z.B. nach vorhergehenden Transplantationen oder Transfusionen, kommt es zur Reaktion mit Antigenen auf dem Gefäßendothel. Die Aktivierung der Komplement- und der Gerinnungskaskade führt zu einer schnellen Abstoßung des Transplantats. Durch eine Kreuzprobe von Spender und Empfänger läßt sich dieses Problem bei der Allotransplantation vermeiden.

4.1.1 Mechanismus

Bei der Xenotransplantation werden durch die An- oder Abwesenheit der hyperakuten Abstoßung konkordante und diskordante Spezies unterschieden (CALNE 1970). Konkordante Spezies, wie z.B. Mensch und Schimpanse, sind näher verwandt als diskordante Arten wie Mensch und Schwein.

Von entscheidender Bedeutung für die hyperakute Abstoßungsreaktion ist die Aktivierung des Komplementsystems. Der Ablauf der Reaktion wird durch zwei Faktoren ermöglicht (LAWSON & PLATT 1996), die in Abbildung 4.1 dargestellt werden:

- Die Existenz präformierter xenoreaktiver Antikörper, die an die Endothelzellen in den Blutgefäßen des transplantierten Organs binden und zur Aktivierung des Komplementsystems führen.
- Die Anfälligkeit des transplantierten Organs gegenüber dem Komplementangriff des Empfängers.

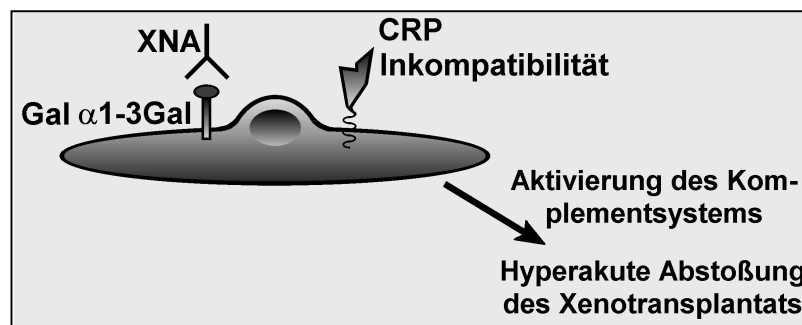


Abbildung 4.1 Auslösende Faktoren der hyperakuten Abstoßungsreaktion bei der diskordanten Xenotransplantation (verändert nach PLATT & PARKER 1995). CRP= Komplementregulatorprotein; XNA = xenoreaktive Antikörper

Die xenoreaktiven Antikörper (im folgenden XNA für Xenoreactive Natural Antibodies) des Menschen sind zu mehr als 80% gegen ein einziges Oberflächenepitop der Endothelzellen gerichtet, den terminalen Kohlenhydratrest Galaktosyl- α -(1,3)-Galaktose (im folgenden α Gal) (GOOD et al. 1992, COLLINS et al. 1995, PARKER et al. 1995). Dieser Zuckerrest ist in allen niederen Säugern und Neuweltaffen vorhanden, nicht aber in Menschen und Altweltaffen, da bei ihnen das zur Synthese dieses terminalen Kohlenhydrats notwendige Enzym, die α -(1,3)-Galaktosyltransferase, nur noch als nicht exprimierbares Pseudogen vorliegt (GALILI et al. 1987). Schon vor erstmaligem Kontakt mit dem Antigen weisen Menschen und Altweltaffen präformierte Antikörper gegen die α Gal-Struktur auf. Die Produktion der XNA ist vermutlich auf die Stimulation des Immunsystems durch Mikroorganismen des Gastrointestinaltraktes zurückzuführen, die ebenfalls diese Epitope aufweisen (SQUINTO 1997). Die Bindung der Antikörper an das Zielepitop führt zur Aktivierung des Komplementsystems²⁴. Während körpereigene Zellen durch die Expression komplementregulierender Proteine vor einem Angriff geschützt sind, können die Endothelzellen des Xenotransplantats attackiert werden, weil die Komplementregulatorproteine auf ihrer Oberfläche, z.B. DAF (CD55, Decay Acce-

²⁴ Neben dieser Aktivierung über den klassischen Weg wurde auch die Aktivierung über den alternativen Weg beschrieben (KERR et al. 1999, ZHANG et al. 1999). Gerade bei der Xenotransplantation zwischen nicht-menschlichen Primaten und Schweinen scheint der alternative Weg des Komplementsystems jedoch nur eine unbedeutende Rolle zu spielen. Dies zeigt sich auch darin, daß eine (vorübergehende) Inhibition des Komplementsystems durch die Entfernung der Antikörper erfolgen kann (vgl. folgender Abschnitt).

lerating Factor), CD46 (Membrane Cofactor Protein) und CD59 (Protectin), nur speziesspezifisch wirksam sind und somit das menschliche Komplementsystem nicht inhibieren können (MIYAGAWA et al. 1988, DALMASSO et al. 1991).

Neben der oben beschriebenen direkten Zerstörung der Zellen durch das Komplementsystem kommt es im Verlauf der hyperakuten Abstoßungsreaktion auch zur Bildung von Thromben, interstitiellen Hämorrhagien und schließlich zum Absterben des Transplantats (PLATT et al. 1991). Eine zentrale Rolle spielen bei dieser Reaktion die nicht-cytotoxischen Auswirkungen des Komplementsystems auf die Endothelzellen, die zu einer Veränderung der Strukturen und Eigenschaften dieser Zellen führen (Typ I Aktivierung, vgl. z.B. ROBSON et al. 1995, HANCOCK 1997) und letztlich eine Aktivierung des Gerinnungssystems bewirken. Entscheidend ist hierbei die Bildung interzellulärer Lücken durch Zellretraktion, so daß über den subendothelialen von-Willebrand-Faktor die Anheftung und Aktivierung von Thrombozyten ermöglicht wird. Diese wiederum setzen Plättchenfaktoren und vasoaktive Substanzen frei, so daß die Umgebung durch Adhäsion und Aktivierung verschiedener Blutgerinnungsfaktoren extrem thrombogen wird (HUNT & ROSENBERG 1993). Eine Verstärkung dieses Vorgangs erfolgt durch:

- eine verminderte Aktivität der porcinen Ekto-ATPDase (CD39), die ATP und ADP in AMP umwandelt. Die normale Aktivität der Ekto-ATPDase verhindert die Wirkung von ADP als Stimulans für die Plättchenaktivierung und entfernt die proinflammatorisch wirkenden Substanzen ATP und ADP. Das Abbauprodukt Adenosin wirkt anti-inflammatorisch und anti-aggregatorisch.
- die Freisetzung von Heparansulfat von der Oberfläche der Endothelzellen. Heparansulfat unterstützt die Aktivität von Antithrombin III, welches die meisten aktiven Proteasen der Blutgerinnungskaskade inhibiert und dadurch die Blutgerinnung verhindert. Außerdem bindet es die Superoxid-Dismutase (SOD) und fördert so die Entfernung von Sauerstoffradikalen aus der Zellumgebung. (Vgl. zum Überblick BACH et al. 1997)

4.1.2 Strategien zur Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion

Aufgrund des Reaktionsablaufs gibt es verschiedene Ansatzpunkte, um die hyperakute Abstoßungsreaktion zu inhibieren:

- Entfernung der präformierten xenoreaktiven Antikörper
- Entfernung des Zielepitops der xenoreaktiven Antikörper
- Inhibition des Komplementsystems
- Verminderung der Anfälligkeit des Spenderorgans gegenüber dem Komplementangriff des Rezipienten.

4.1.2.1 Entfernung der präformierten xenoreaktiven Antikörper

Eine spezifische Entfernung der XNA kann durch verschiedene Methoden erfolgen, wie z.B. die Immunoabsorption an einer Säule, an deren Matrix die α -Gal-Epitope des Schweins gekoppelt wurden (COOPER 1992, XU et al. 1998, RIEBEN et al. 2000), oder die *ex vivo* Adsorption an einem Xeno-Organ (COOPER et al. 1988, AZIMZADEH et al. 1998). Die Antikörper binden an ihr Zielepitop und werden so aus dem Blutkreislauf entfernt. Denkbar ist auch eine Verabreichung freier Oligosaccharide, die *in situ* zur Verdrängung der Antikörper von den Zielepitopen auf den Zellen des Xenotransplantats führen (SIMON et al. 1998, ROMANO et al. 1999) oder – ebenfalls *in situ* – eine Blockade der XNA durch anti-idiotypische Antikörper, die gegen bestimmte Epitope der xenoreaktiven Antikörper gerichtet sind (NEETHLING et al. 1997, KOREN et al. 1997). Diese Methode kann ggf. auch die Neusynthese xenoreaktiver Antikörper inhibieren, da eine Bindung der anti-idiotypischen Antikörper an die xenoreaktiven Antikörper auf der Oberfläche der entsprechenden B-Lymphozyten erfolgt. Allerdings birgt dieses Vorgehen auch die Gefahr der Induktion von Anti-Antikörpern (STEELE & AUCHINCLOSS 1995).

Ein erneuter Anstieg der Konzentrationen xenoreaktiver Antikörper nach ihrer Entfernung konnte bisher nicht verhindert werden (ALWAYN et al. 1999), da eine wirksame und sichere Methode der B-Zell-Suppression nicht zur Verfügung steht. Möglicherweise kann deshalb nur die Induktion einer donor-spezifischen Nichtreaktivität oder B-Zell-Toleranz die Produktion xenoreaktiver Antikörper dauerhaft inhibieren. Das Vorgehen bei der Toleranzinduktion wird im Abschnitt 4.3.2 erläutert. Bisherige Untersuchungen zeigen jedoch, daß die Induktion der B-Zell-Toleranz deutlich schwieriger zu erreichen ist als die T-Zell-Toleranz.

4.1.2.2 Entfernung des Zielepitops der xenoreaktiven Antikörper

Da sich ein Großteil der xenoreaktiven Antikörper gegen ein einziges Oberflächenantigen richtet, verspricht man sich von der Entfernung des terminalen α Gal eine weitreichende Inhibition der Immunreaktion. Durch Ausnutzung der natürlichen Variabilität in der Konzentration des α Gal auf der Oberfläche der Schweine-Endothelzellen könnten mit klassischen Kreuzungsmethoden Schweine gezüchtet werden, deren Organe aufgrund der verminderten Antigendichte eine geringere Immunität gegenüber den XNA aufweisen. Diese Methode würde aber kaum ausreichen, um die heftige Immunreaktion vollständig zu unterdrücken. Optimal wäre deshalb die Ausschaltung der α -(1,3)-Galaktosyltransferase, die den terminalen Kohlenhydratrest überträgt, der in Menschen und Altweltaffen nicht vorkommt (vgl. Abbildung 4.2 (2)).

Die bei Mäusen verfügbare knock-out Technik kann bisher jedoch aufgrund der fehlenden embryonalen Stammzellen bei Schweinen nicht durchgeführt werden. Das Verfah-

ren der homologen Rekombination soll deshalb an somatischen Zellen durchgeführt werden, um nach einem Kerntransfer in entkernte Eizellen knock-out Schweine zu erzeugen (CAMPBELL 1998, vgl. Abschnitt 4.5). Nachteile für das Schwein werden durch die Ausschaltung des Gens nicht befürchtet, da auch in der Evolution von Menschen und Altweltaffen eine Anhäufung von Mutationen zum Funktionsverlust des Gens führte (JOZIASSE et al. 1991). Diese Annahme konnte im Mausmodell bestätigt werden, die knock-out Mäuse, denen das Gen für die α -(1,3)-Galaktosyltransferase fehlt, sind phänotypisch unauffällig. Sie produzieren aber – wie Menschen auch – Antikörper gegen α Gal (THALL et al. 1996, TEARLE et al. 1996).

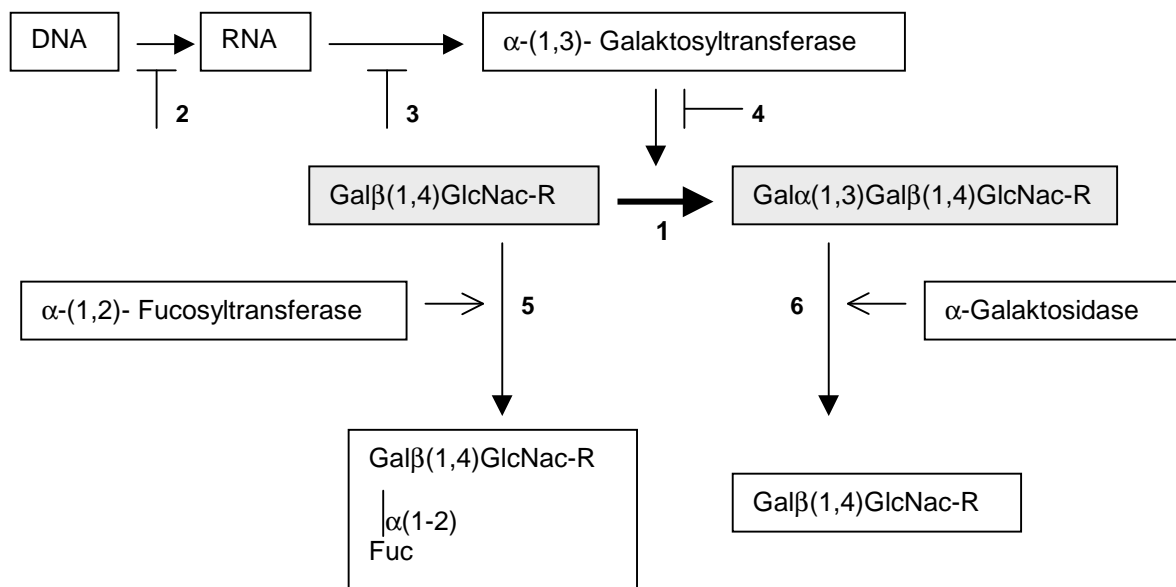


Abbildung 4.2 Möglichkeiten zur Inhibition der Synthese von α Gal.

- (1) Reaktion, die zur Bildung des Zielepitops α Gal aus N-Acetylglucosamin (Gal β (1,4)GlcNac-R) führt.
- (2) Knock-out der α -(1,3)-Galaktosyltransferase
- (3) Inhibition der Translation durch Expression einer antisense-RNA oder Verabreichung inhibitorisch wirksamer Oligonukleotide
- (4) Inhibition der Enzymaktivität der α -(1,3)-Galaktosyltransferase
- (5) Expression der konkurrierenden α -(1,2)-Fucosyltransferase
- (6) Abbau des α Gal durch Expression einer α -Galaktosidase

Eine Intervention ist aber nicht nur auf der DNA-, sondern auch auf der RNA-Ebene denkbar (vgl. Abbildung 4.2 (3)): Die Translation der mRNA für die α -(1,3)-Galaktosyltransferase wurde *in vitro* erfolgreich durch eine antisense-RNA inhibiert, die Effektivität des Verfahrens ist jedoch sehr gering (STRAHAN et al. 1995). Dasselbe gilt für die intravenöse Verabreichung inhibitorisch wirksamer Oligonukleotide (SANDRIN et al. 1997). Auch auf der Proteinebene ist die Verwendung spezifischer Substanzen denkbar, welche die katalytische Aktivität der Transferase inhibieren (vgl. Abbildung 4.2 (4)); vielversprechender erscheint jedoch die Ausschaltung der α -(1,3)-Galaktosyltransferase durch eine konkurrierende Glykosyltransferase (vgl. Abbildung 4.2 (5)). Zu diesem Zweck wurden transgene Schweine hergestellt, welche die α -(1,2)-

Fucosyltransferase (H-Transferase) exprimieren^{25,26} (z.B. SHARMA et al. 1996, KOIKE et al. 1996). Dieses Enzym konkurriert mit der Galaktosyltransferase um das Substrat N-Acetyllactosamin und führt durch Übertragung eines terminalen Fucosylrestes zur Synthese des H-Antigens. Dieses Oberflächenantigen entspricht dem der Blutgruppe 0 und wird universell toleriert. Bei Überexpression der α -(1,2)-Fucosyltransferase kommt es zur Verdrängung der Reaktion, die durch die α -(1,3)-Galaktosyltransferase katalysiert wird²⁷. Die Expression des Transgens in Schweinen führt deshalb zu einer signifikanten Reduktion der α Gal-Konzentrationen und verleiht den Zellen *in vitro* Schutz vor komplementvermittelter Lyse (COSTA et al. 1999a). Gegenüber der knock-out Technik hat das Verfahren der Verdrängung möglicherweise sogar Vorteile, da das Fehlen des terminalen α Gal zur Exposition anderer, ebenfalls immunogener Kohlenhydratreste führen kann. Gegen N-Acetyllactosamin liegen z.B. in Menschen ebenfalls Antikörper vor (NICHOLSON-WELLER & BURGE 1982).

Ergebnisse aus Xenotransplantationsexperimenten mit nicht-menschlichen Primaten liegen bisher nicht vor, so daß noch nicht geklärt ist, ob die hyperakute Abstoßungsreaktion durch das Verfahren unterdrückt werden kann. Da eine hundertprozentige Verdrängung des α Gal unwahrscheinlich ist, kann eine zusätzlich exprimierte Galaktosidase weiteren Schutz vor der hyperakuten Abstoßungsreaktion bieten (vgl. Abbildung 4.2 (6)). Dies konnte bei transgenen Mäusen gezeigt werden, bei denen es durch die Hydrolyse des terminalen α Gal-Restes zu einer deutlich verringerten α Gal-Konzentration kommt (OSMAN et al. 1997).

4.1.2.3 Inhibition des Komplementsystems

Die hyperakute Abstoßungsreaktion kann durch verschiedene Substanzen inhibiert werden, die mit Proteinen des Komplementsystem reagieren, so daß diese für die Reaktionskaskade nicht mehr zur Verfügung stehen. In Tiermodellen konnte eine verlängerte Überlebenszeit von Xenotransplantaten z.B. mit dem Cobravenomfaktor (KOBAYASHI et al. 1997), Inhibitoren einzelner Komponenten des Komplementsystems (FIANE et al. 1999) oder monoklonalen Antikörpern gegen Komplementproteine (KROSHUS et al. 1995, WANG et al. 1999) erzielt werden. Besonders wirksam ist die Depletion des Komplementsystems durch die lösliche Variante des Komplementrezeptors vom Typ 1,

²⁵ Zwar besitzen Schweine ohnehin eine H-Transferase, aber diese wird in Endothelzellen nicht exprimiert (ORIOLE et al. 1993).

²⁶ Auch andere Enzyme wurden inzwischen in Betracht gezogen, um die Reaktion der Galaktosyltransferase zu verdrängen, z.B. die α -2,3-Sialyltransferase (TANEMURA et al. 1998). In Zellkultur-Experimenten wurden die Expression des α Gal und die komplementvermittelte Zell-Lyse deutlich stärker inhibiert als bei Verwendung der Fucosyltransferase.

²⁷ Auch wenn die humane Fucosyltransferase und die porcine Galaktosyltransferase gemeinsam exprimiert werden, dominiert die von der Fucosyltransferase katalysierte Reaktion (SANDRIN et al. 1995).

sCR1 (PRUITT et al. 1994)²⁸ (Überblick in MARSH & RYAN 1997). Der Effekt dieser Methoden kann aber langfristig nicht nur durch eine reaktiv erhöhte Expression der betroffenen Komponenten nivelliert werden, sondern die Strategie hat außerdem den Nachteil, daß sie eine systemische Inhibition des Komplementsystems bewirkt. Der Patient wird einem stark erhöhten Infektionsrisiko durch Bakterien ausgesetzt – vor allem, wenn nicht nur der klassische, sondern auch der alternative Aktivierungsweg ausgeschaltet wird. Eine Alternative könnten lösliche Inhibitoren mit spezifischen Kohlenhydratresten darstellen, weil solche Reste dazu führen, daß nur eine Anheftung an bestimmte Zielregionen erfolgt, z.B. an die Adhäsionsmoleküle aktivierter Endothelzellen (MULLIGAN et al. 1999). Bei dieser gezielten, lokal begrenzten Anwendung kann die Inhibition des Komplementsystems besser an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepaßt werden.

4.1.2.4 Verminderung der Anfälligkeit des Spenderorgans gegenüber dem Komplementangriff des Rezipienten

Die spezie-spezifische Wirksamkeit der Komplementregulatorproteine kann nur durch die Expression humaner Regulatoren auf der Oberfläche der Endothelzellen im Xenorgan überwunden werden. Transplantierte Organe werden dann über denselben Mechanismus vor einem Komplementangriff geschützt wie die körpereigenen Zellen. Bisher wurden bereits transgene Schweine mit humanem DAF (CD55), CD46, CD59 und verschiedenen Kombinationen dieser Proteine erzeugt (FODOR et al. 1994, ROSENGARD et al. 1995, MCCURRY et al. 1995, BYRNE et al. 1997). In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß die hyperakute Abstoßung nach der Xenotransplantation transgener Schweineorgane auf nicht-menschliche Primaten ausbleibt (SCHMOECKEL et al. 1998, BHATTI et al. 1998, LOGAN & SHARMA 1999). Stattdessen erfolgt eine verzögerte Abstoßung über andere Mechanismen, meistens innerhalb von Tagen (CHEN et al. 1999, vgl. folgender Abschnitt). Bei gleichzeitiger Anwendung immunsuppressiver Medikamente kann die Überlebenszeit der nicht-menschlichen Primaten verlängert werden. Die maximale Funktionsdauer einer DAF-transgenen Schweineiere in einem Cynomolgusaffen liegt bei 78 Tagen (Median: 39 Tage, n=9) (SCHMOECKEL et al. 1999), ein transgenes Schweineherz in einem Pavian hat 39 Tage überlebt (VIAL et al. 2000). Bei der Xenotransplantation von Herzen werden häufig auch Experimente durchgeführt, bei denen das Herz nicht den Kreislauf des nicht-menschlichen Primaten aufrechterhalten muß, sondern nur zusätzlich implantiert wird. In solchen Versuchen liegt die maximale Überlebenszeit für ein Schweineherz im Pavian bei 99 Tagen, die mediane Überlebenszeit der 9 Tiere betrug 26 Tage (BHATTI et al. 1999). Die Bedeutung der publizierten Ergeb-

²⁸ CR1 wird normalerweise auf Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten exprimiert. Unter Ausschluß der transmembranalen und cytoplasmatischen Proteindomänen wurde eine lösliche Form des Rezeptors konstruiert, die das Komplementsystem besonders wirksam inhibiert (WEISMAN et al. 1990).

nisse ist allerdings kaum zu beurteilen, denn obwohl mittlerweile mehrere hundert nicht-menschliche Primaten Schweineorgane erhalten haben (LANGFORD 2000), wurden nur von relativ wenigen Tieren Versuchsdaten veröffentlicht. Dies liegt vor allem daran, daß transgene Schweine für die Xenotransplantation bisher fast ausschließlich von Pharmaunternehmen hergestellt und geprüft werden. Die Ergebnisse der Experimente mit nicht-menschlichen Primaten werden der Öffentlichkeit und den Fachzeitschriften oft nur verspätet und unvollständig zur Verfügung gestellt. Dennoch weisen die Experimente darauf hin, daß die hyperakute Abstoßung – seit mehr als 30 Jahren als das größte Problem der Xenotransplantation betrachtet – schon durch die Einführung eines einzigen Komplementregulatorproteins in das Spendertier überwunden werden kann. Vorteile für die Expression weiterer Komplementregulatorproteine konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

4.2 Akute vaskuläre Abstoßung / Verzögerte Abstoßung

Wenn die hyperakute Abstoßungsreaktion z.B. durch Komplementinhibitoren oder die Verwendung transgener Organe mit Komplementregulatorproteinen verhindert werden kann, kommt es dennoch meist innerhalb weniger Tage zur Abstoßung des Transplantats. Diskordante und konkordante Xenotransplantate verhalten sich hinsichtlich dieser Abstoßungsstufe ähnlich, so daß auch viele Untersuchungen im konkordanten Tiermodell durchgeführt werden²⁹.

4.2.1 Mechanismus

Der genaue Mechanismus dieser zweiten Stufe der Transplantatabstoßung ist noch nicht bekannt. Charakteristisch ist eine Reihe von Veränderungen der Endothelzellen im Transplantat, die zusammen als Typ II-Aktivierung bezeichnet werden. Anders als bei der Typ I-Aktivierung in der hyperakuten Abstoßungsreaktion kommt es auch zur Induktion von Genen – größtenteils vermittelt durch den Transkriptionsfaktor NF- κ B (vgl. z.B. GOODMAN et al. 1996, BACH 1998b, Überblick in HANCOCK 1997). Im Verlauf der Aktivierung kommt es einerseits zur pro-inflammatorischen und andererseits zur prokoagulatorischen Reaktion. Die Entzündungsreaktion stellt den deutlichsten Unterschied zwischen der hyperakuten Abstoßung und der zweiten Abstoßungsstufe dar. Auch die Bildung intravaskulärer Thromben ist auffälliger als bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion (CHONG et al. 1996). Unklar ist aber immer noch, ob die Blutgerinnung durch die Aktivierung der Endothelzellen oder durch die Anwesenheit aktivierter Entzündungszellen ausgelöst wird. Grundsätzlich sind folgende Prozesse an der Abstoßungsreaktion beteiligt:

²⁹ Während die hyperakute Abstoßung nur bei der Xenotransplantation ganzer Organe erfolgt, kann eine akute vaskuläre Abstoßung bzw. verzögerte Abstoßung auch bei der Transplantation von Geweben stattfinden, wenn es an einigen Stellen des Transplantats zu spontanen Anastomosen zwischen Donor- und Rezipientenkapillaren kommt (PLATT 1998a).

- Induktion verschiedener Adhäsionsmoleküle (E-Selektin, VCAM-1=CD106, ICAM-1= CD54), die zur Bindung von Leukozyten und zur Infiltration des Gewebes führen.
- Verminderung der t-PA-Aktivität (Tissue-type Plasminogen Activator), des Faktors, der Plasminogen aktiviert und auf diesem Wege die Fibrinolyse nach der Blutgerinnung ermöglicht.
- Erhöhung der Expression des Gewebsthromboplastins (Tissue Factor), das als einer der Hauptinitiatoren bei der Blutgerinnungskaskade wirkt.
- Induktion von IL-1 α , IL-6, IL-8 und MCP (Monocyte Chemoattractant Protein).
- Freisetzung vasokonstriktorischer Botenstoffe wie Endothelin-1 und Prostacyclin.
- Verminderung der Thrombomodulin-Expression auf den Endothelzellen. Infolgedessen sinkt die Aktivierungsrate des antikoagulatorisch wirksamen Proteins C, welches in der Blutgerinnungskaskade vor allem die aktivierten Faktoren V und VII spaltet. Aktiviertes Protein C (aPC) wirkt darüber hinaus anti-inflammatorisch.
- Verminderung der Ekto-ATPDase (CD39) Aktivität.
- Verminderung der Konzentration von Heparansulfat auf der Oberfläche der Endothelzellen.

Die letzten beiden Punkte treten auch bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion auf (vgl. Abschnitt 4.1.1)

Eine weitere Rolle spielen wahrscheinlich molekulare Inkompatibilitäten, die eine normale Regulation der Hämostase verhindern und somit zur Auslösung der Blutgerinnung beitragen. Ein Beispiel ist die Wechselwirkung zwischen Thrombomodulin und Thrombin, die normalerweise gemeinsam das antikoagulatorisch wirksame Protein C aktivieren. Das Thrombomodulin auf den Endothelzellen des Schweins ist jedoch nicht in der Lage, mit dem humanen Thrombin zu interagieren, so daß es lokal zum Mangel an aktivem Protein C und daher zur Koagulation kommt (LAWSON et al. 1997). Auch der porcine Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) auf den Endothelzellen, der normalerweise über die Inhibition von Faktor X die Aktivierung der Blutgerinnungskaskade verhindert, kann das humane Protein nicht so wirksam inhibieren wie das des Schweins (KOPP et al. 1997)³⁰.

Zu den Ursachen der Abstoßungsreaktion gibt es zwei einander vermutlich ergänzende Theorien: Das Konzept der sogenannten verzögerten Abstoßungsreaktion (im folgenden DXR= Delayed Xenograft Rejection) konzentriert sich auf die Infiltration des Organs durch Makrophagen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen)³¹ (vgl. z.B. BACH 1998b, SOARES et al. 1999). Dem gegenüber steht die Produktion xenospezifischer Antikörper

³⁰ Zu den Problemen durch molekulare Inkompatibilitäten vgl. auch Kapitel 6.

³¹ Zur Rolle der NK-Zellen bei der Abstoßung von Xenotransplantaten vgl. Abschnitt 4.3.

durch den Rezipienten im Mittelpunkt der Theorie der akuten vaskulären Abstoßung (im folgenden AVR= Acute Vascular Rejection) (vgl. z.B. AUCHINCLOSS & SACHS 1998). Die Bedeutung der Antikörper für die Reaktion zeigt sich darin, daß ihre Entfernung das Auftreten der Abstoßungsreaktion verzögert, ihre Konzentration nach Kontakt mit artfremden Organen steigt und mit der Entwicklung der akuten vaskulären Abstoßungsreaktion korreliert (COTTERELL et al. 1995, LIN et al. 1998). Anders als bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion handelt es sich demzufolge nicht nur um präformierte, sondern auch um induzierte Antikörper, deren Bildung jedoch unabhängig von T-Zellen erfolgt (AUCHINCLOSS & SACHS 1998).

4.2.2 Strategien zur Überwindung der verzögerten Abstoßungsreaktion

Auch wenn der Mechanismus der AVR/DXR kontrovers diskutiert wird, so gibt es doch zahlreiche Hinweise für eine Beteiligung präformierter und induzierter xenoreaktiver Antikörper. Unklar ist jedoch, ob sich die induzierten Antikörper gegen α Gal richten oder ob andere Oberflächenantigene an der Reaktion beteiligt sind³². Eine Entfernung dieses einen Zielepitops ist deshalb möglicherweise nicht ausreichend. Eine bessere Wirksamkeit verspricht eine effektive Immunsuppression der B-Zellen (PLATT 1998a). Allerdings wurden bisher noch keine Substanzen eingeführt, die eine effektive B-Zell-Suppression bewirken und gleichzeitig weniger toxisch sind als Cyclophosphamid. Mit Hilfe starker Immunsuppression kann die Überlebenszeit nicht-menschlicher Primaten mit Schweineorganen zwar verlängert werden, diese Protokolle kommen jedoch für die Anwendung im Menschen nicht in Frage. Jedes zweite Tier stirbt an den Nebenwirkungen der Immunsuppression oder muß den Tierschutzbestimmungen entsprechend getötet werden, obwohl das Organ noch nicht abgestoßen wurde (COZZI et al. 1997). Einen Ausweg bietet die donor-spezifische Toleranz. Die Induktion dieser Nichtreaktivität wird für B- und T-Lymphozyten in gleicher Weise angestrebt und in Abschnitt 4.3.2 erläutert.

Ein anderes Vorgehen zielt nicht auf die Entfernung der xenoreaktiven Antikörper ab, sondern auf das von der Transplantation AB0-inkompatibler Nieren bekannte Phänomen der Akkomodation: Ein Transplantat kann in Anwesenheit spezifischer, gegen Oberflächenantigene des Organs gerichteter Antikörper und bei normalen Konzentrationen der Komplementproteine überleben, wenn die vorhandenen Antikörper vor der Transplantation entfernt wurden und der Antikörpertiter erst später wieder ansteigt (ALEXANDRE et al. 1987, BACH et al. 1991, PRUITT et al. 1997). Dieser Mechanismus kann auch bei der Überwindung der akuten vaskulären Abstoßung von Xenotransplantaten hilfreich sein. Allerdings sind die biologischen Grundlagen der Akkomodation

³² Die Anwesenheit solcher Antikörper wird auch für konkordante Modelle diskutiert, so daß – anders als bei der hyperakuten Abstoßung – nicht nur von α Gal, sondern von mehreren unterschiedlichen Zielepitopen auszugehen ist (AUCHINCLOSS & SACHS 1998).

noch weitgehend ungeklärt. Es gibt jedoch eine Reihe von Hinweisen dafür, daß die Endothelzellen im Zuge der Akkomodation durch die Expression sogenannter protektiver Gene vor einer Schädigung durch humorale Faktoren geschützt werden (SOARES et al. 1999). Zu diesen protektiven Genen gehören A-20, A-1, bcl-2, bcl-x_L und Hämoxigenase-1 (HO-1). Sie wirken anti-apoptotisch und inhibieren den Transkriptionsfaktor NF-κB (BACH et al. 1997).

Die Inhibition von NF-κB wird als einer der entscheidenden Schritte bei der Überwindung der AVR/DXR angesehen, weil dieser Transkriptionsfaktor eine Schlüsselstellung bei der Aktivierung der Endothelzellen einnimmt. Der physiologische Inhibitor IκB hat allerdings die unerwünschte Nebenwirkung, daß er die Endothelzellen für eine durch den Tumornekrosefaktor α (TNFα) vermittelte Apoptose sensibilisiert. Apoptotische Endothelzellen wiederum wirken stark thrombogen. Für den Einsatz bei der Xenotransplantation besser geeignet wäre deshalb eine verkürzte Variante des inhibitorischen Proteins (p65RHD), die nicht zu einer Apoptose-Sensibilisierung führt (SOARES et al. 1998). Die Inhibition der Apoptose erfolgt durch die verstärkte Expression anti-apoptotischer Gene. Anstelle der Expression eines NF-κB Inhibitors in den Endothelzellen der zu transplantierenden Organe ist deshalb auch die Überexpression eines oder mehrerer dieser sogenannten protektiven Gene denkbar. Diese verhindern nicht nur die Apoptose, sondern darüber hinaus durch die Inhibition von NF-κB auch die Induktion pro-inflammatorischer Gene. Wichtig ist in diesem Zusammenhang ein genaueres Verständnis für die Mechanismen, die zur Induktion dieser Gene führen sowie die Klärung der Frage, ob es sich bei der schützenden Wirkung um additive Effekte handelt oder ob unterschiedliche Funktionen erfüllt werden (SOARES et al. 1999).

Zusammengefaßt erscheinen unter Berücksichtigung aller bekannten Abläufe bei der akuten vaskulären Abstoßung folgende genetische Veränderungen der Spendertiere als sinnvoll für eine Inhibition der AVR/DXR (vgl. auch BACH et al. 1997):

- Expression eines NF-κB-Inhibitors ohne Apoptose-Sensibilisierung bzw. Expression protektiver Gene.
- Expression eines verkürzten Rezeptors für TNFα, der das Signal nicht weiterleitet und so die Aktivierung der Zelle auf diesem Weg verhindert.
- Expression des humanen Thrombomodulins, damit eine Wechselwirkung mit humanem Thrombin möglich wird und es lokal zur Thrombin-Anreicherung kommt.
- Überexpression der ATPDase (CD39).
- Expression des humanen TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), eines wichtigen Regulators der Blutgerinnung. Der Inhibitor des Schweins kann nicht mit dem humanen Faktor X interagieren.

Kann durch eine oder mehrere dieser Maßnahmen die Aktivierung der Endothelzellen verhindert werden, findet weder eine inflammatorische Reaktion noch eine Blutgerinnung statt – unabhängig davon, über welchen Mechanismus die AVR/DXR normalerweise ausgelöst wird.

Die verschiedenen Faktoren, die an der Auslösung der AVR/DXR beteiligt sind sowie mögliche Ansätze zur Unterdrückung der Reaktion werden in Abbildung 4.3 zusammengefaßt.

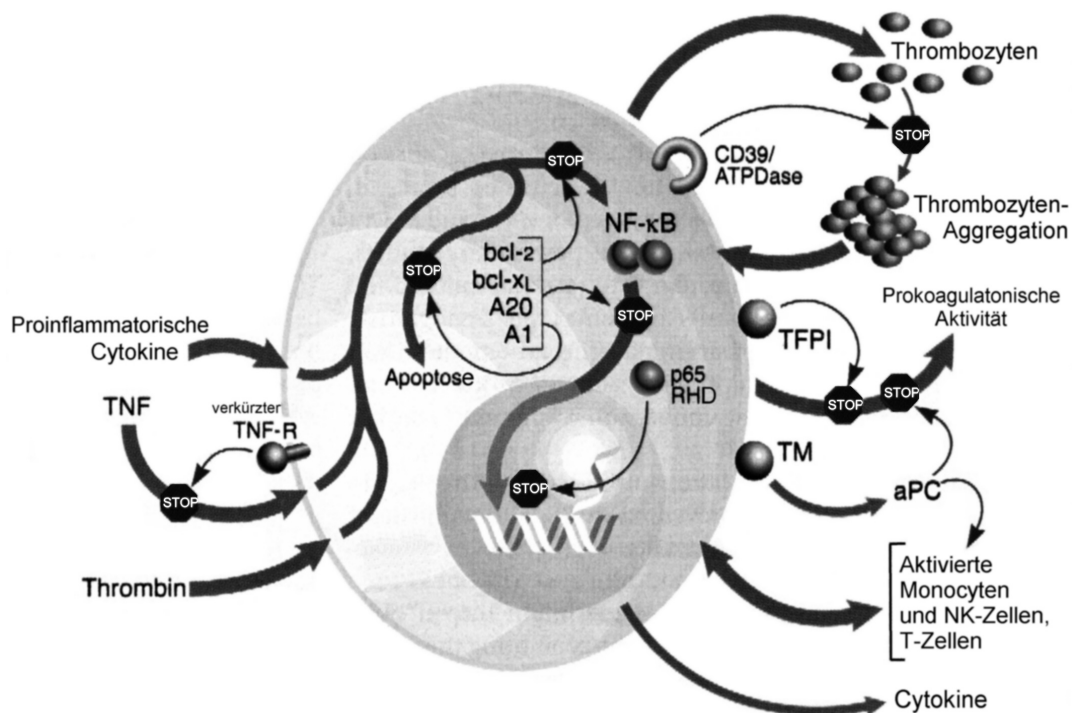


Abbildung 4.3 Auslösende Faktoren der akuten vaskulären Abstoßung, bzw. verzögerten Abstoßung und Ansätze zur Inhibition der Reaktion (verändert nach BACH et al. 1997). Die Stop-Zeichen markieren Möglichkeiten zur genetischen Veränderung der Schweine mit dem Ziel, die AVR/DXR zu vermindern. Nähere Erläuterungen im Text. TM=Thrombomodulin, aPC=aktiviertes Protein C, TFPI=Tissue Factor Pathway Inhibitor.

4.3 Zellvermittelte Abstoßung

Wegen der heftigen Abstoßungsreaktionen, die hauptsächlich durch die humorale Abwehr hervorgerufen werden, spielt die zellvermittelte Abstoßung bei der Realisierung der Xenotransplantation bisher noch eine untergeordnete Rolle. Auch die Untersuchung der Reaktionsabläufe ist schwierig, weil das Xenotransplantat im Empfänger noch nicht lange genug überlebt, bis die zellvermittelte Abstoßung innerhalb von Tagen oder Wochen nach der Transplantation einsetzt. Die meisten Erkenntnisse stammen bisher aus Versuchen *in vitro*, aus diskordanten und konkordanten Kleintiermodellen sowie der Xenotransplantation von Zellen und Geweben anstelle ganzer Organe (Überblick in BROUARD et al. 1999).

4.3.1 Mechanismus

Die zelluläre Immunreaktion gegen Xenotransplantate wird hauptsächlich durch T-Lymphozyten und NK-Zellen vermittelt, wobei letzteren schon eine entscheidende Rolle bei der Auslösung der DXR zugeschrieben wird (BACH et al. 1995).

4.3.1.1 T-Lymphozyten

Die Aktivierung von T-Zellen durch xenospezifische Antigene kann durch direkte oder indirekte Erkennung erfolgen:

Bei der direkten Erkennung kommt es zur Wechselwirkung einer T-Zelle des Organempfängers mit einer antigenpräsentierenden Zelle (im folgenden: APC) des Spendertiers, die über ihr MHC-Molekül ein (Xeno-)Selbstantigen präsentiert (STEELE & AUCHINCLOSS 1995, vgl. Abbildung 4.4).

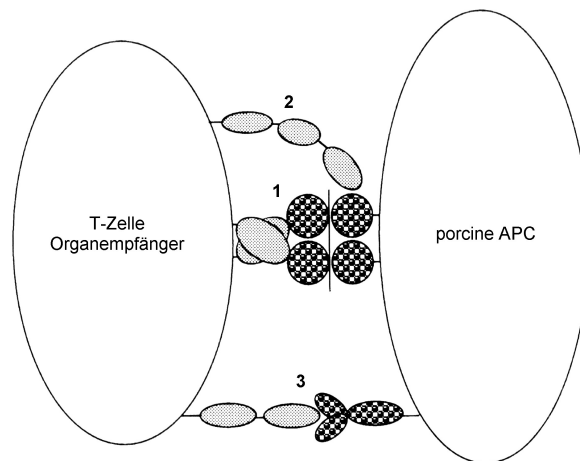


Abbildung 4.4 Aktivierung von T-Zellen durch direkte Erkennung (verändert nach DORLING & LECHLER 1998).

- (1) T-Zell-Rezeptor des Organempfängers erkennt porcinen MHC-II-Peptid-Komplex
- (2) Interaktion des Corezeptors CD4 mit Domänen des MHC-II Moleküls auf der porcinen APC
- (3) Interaktion von akzessorischen Molekülen auf der Oberfläche der T-Zellen mit Costimulatoren auf der porcinen APC

Die Reaktionsintensität hängt zum einen von der Anzahl reagierender T-Zellen und zum anderen vom Ausmaß der Wechselwirkungen zwischen den Oberflächenmolekülen der Zellen ab. Für eine Aktivierung der Lymphozyten muß eine Interaktion nicht nur zwischen dem T-Zell-Rezeptor und dem MHC-Peptid-Komplex der APC gewährleistet sein, sondern darüber hinaus müssen auch die Corezeptoren CD4 bzw. CD8 der T-Zellen mit den entsprechenden MHC-Regionen der Xeno-APC reagieren. Außerdem ist eine Interaktion der costimulatorischen Moleküle erforderlich, z.B. zwischen Mitgliedern der B7-Familie auf den APC und CD28 auf T-Zellen, CD40 und CD40-Ligand (CD40L, CD154) sowie LFA-3 und CD2³³. Die zunächst verbreitete Hypothese, daß die zelluläre Xenoreaktivität durch direkte Erkennung geringer sein würde als nach einer

³³ Für eine detaillierte Erklärung der T-Zell-Aktivierung vgl. Lehrbücher der Immunologie, z.B. JANEWAY & TRAVERS 1995.

Allotransplantation, stützte sich auf die Annahmen, daß ähnlich wie bei *in vitro* Experimenten mit Zellen von Maus und Mensch

- porcine MHC-Moleküle von den T-Zellen des menschlichen Rezipienten nicht erkannt werden, weil im Thymus lediglich eine positive Selektion jener Zellen stattfindet, die das eigene MHC-Molekül erkennen und eine geringe Kreuzreaktivität mit xenogenen MHC-Molekülen erwartet wurde,
- die Costimulation durch verschiedene Oberflächenrezeptoren nur spezies-spezifisch erfolgen kann und
- fehlende Cytokinwechselwirkungen eine Verstärkung der Immunantwort verhindern (AUCHINCLOSS 1995).

Mittlerweile wurde jedoch in einer Reihe von Versuchen gezeigt, daß porcine APC in der Lage sind, menschliche T-Zellen direkt zu aktivieren (vgl. zur Übersicht BROUARD et al. 1999). Besonders wichtig im Zusammenhang mit der Xenotransplantation ganzer Organe ist die Erkenntnis, daß auf diesem Weg auch durch Schweine-Endothelzellen eine Proliferation von T-Zellen ausgelöst werden kann. Ebenso wie humane können auch porcine Endothelzellen durch Expression von MHC II-Molekülen und Costimulatoren als APC fungieren. Unklar ist jedoch, in welchen Geweben des Schweins MHC II-Moleküle konstitutiv oder nach einer Stimulation, z.B. mit TNF- α oder IFN- γ , exprimiert werden (BRAVERY et al. 1994, ROLLINS et al. 1994, CHOO et al. 1997)³⁴. Auch bei der Allotransplantation kann diese Eigenschaft der Endothelzellen eine wichtige Rolle bei der immunologischen Abstoßung des Transplantats spielen (ROSE 1998); bei der Kombination menschlicher und porciner Zellen scheint diese Reaktion aber noch ausgeprägter zu sein (MURRAY et al. 1994, BROUARD et al. 1999).

Die indirekte Erkennung xenogener Zellen erfordert die Präsentationprozessierter Antigene durch antigenpräsentierende Zellen des Rezipienten (YAMADA et al. 1995, vgl. Abbildung 4.5). Während bei der Allotransplantation vor allem die hohe Anzahl von T-Zell-Vorläufern problematisch ist, die für eine direkte Erkennung in Frage kommen, ist bei der Xenotransplantation porciner Organe in den Menschen auch infolge der indirekten Erkennung mit einer heftigen Immunreaktion zu rechnen: Eine nahezu unendliche Anzahl von xenoreaktiven Peptiden kann auf diesem Weg zur zellvermittelten Abstoßung beitragen (LAWSON & PLATT 1996).

Da sowohl die direkte als auch die indirekte Erkennung an der Abstoßung porciner Organe im Menschen beteiligt sein können, muß mit einer besonders starken Reaktion gerechnet werden. Es wird deshalb nicht erwartet, daß die von T-Zellen vermittelte im-

³⁴ Dabei scheint die Wirkung von humanem IFN- γ spezies-spezifisch zu sein, während humanes TNF- α in porcinen Endothelzellen zur Überexpression von MHC I und zur Expression von MHC II führt (WATIER et al. 1994).

immunologische Abwehrreaktion mit herkömmlichen Immunsuppressiva kontrolliert werden kann – selbst bei sehr hoher Dosierung (DORLING & LECHLER 1998).

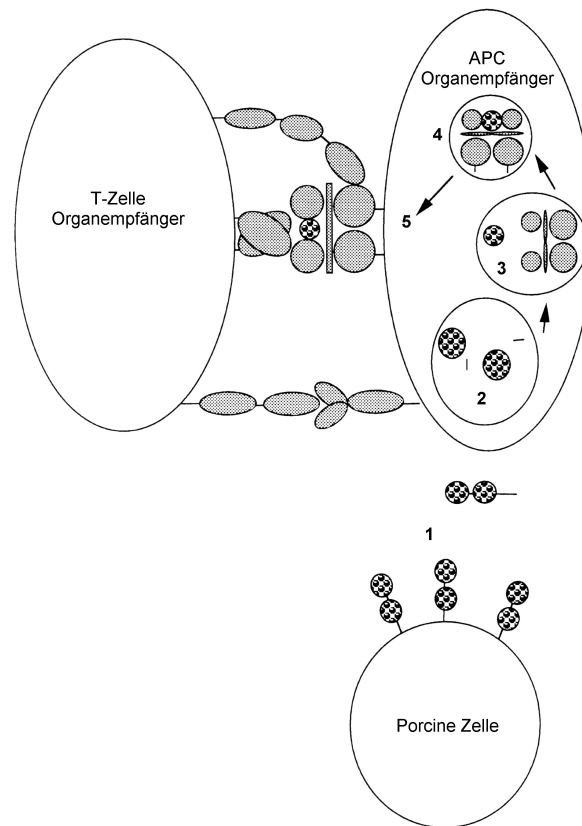


Abbildung 4.5 Aktivierung von T-Zellen durch indirekte Erkennung (verändert nach DORLING & LECHLER 1998).

(1) Porcine Zelle setzt Xeno-Antigene frei. Diese werden von APC des Organempfängers aufgenommen und in Peptidfragmente prozessiert (2-3). Die Peptide werden an MHC-II Moleküle gebunden (4) und werden auf der Oberfläche der Zellen für die Erkennung durch xenospezifische T-Zellen präsentiert (5).

4.3.1.2 NK-Zellen

NK-Zellen gehören anders als die T-Lymphozyten zur unspezifischen Immunität und können nach einer Xenotransplantation über verschiedene Mechanismen zu einer Schädigung des transplantierten Organs führen. Angriffe der NK-Zellen auf autologe Zellen werden normalerweise durch die Wechselwirkung der Killer-Inhibitor-Rezeptoren (im folgenden KIR für Killer Inhibitor Receptors) auf den NK-Zellen mit den MHC I-Molekülen auf der Oberfläche der körpereigenen Zellen verhindert (LJUNGGREN & KÄRRE 1985, LANIER & PHILLIPS 1996). Die xenogenen MHC-Moleküle sind dagegen nicht in der Lage, mit den KIR zu interagieren und ermöglichen so den Angriff der NK-Zellen (SEEBACH et al. 1996). Darüber hinaus kann auch die Bindung von Antikörpern an die Oberfläche der xenogenen Zellen zu einer Stimulation der NK-Zell-Aktivität führen (INVERARDI et al. 1997).

Der Beitrag der NK-Zellen zur Abstoßung von Xenotransplantaten wurde noch nicht ausreichend untersucht. Beispielsweise ist bisher unklar, inwieweit sich Erkenntnisse

aus der Xenotransplantation von Geweben oder Zellen auf die Transplantation ganzer Organe übertragen lassen: So spielen NK-Zellen bei der Abstoßung von Inselzellen keine Rolle (GILL et al. 1994), während eine Infiltration vaskularisierter Organe eindeutig feststellbar ist (vgl. z.B. INVERARDI et al. 1992). Sicher scheint, daß neben der typischen cytotoxischen Reaktion (im folgenden ADCC für Antibody Dependent Cell Cytotoxicity) auch strukturelle Veränderungen der Endothelzellen ausgelöst werden und zur bereits beschriebenen AVR/DXR beitragen (MALYGUINE et al. 1997). Möglicherweise sind die NK-Zellen für ihre Reaktion auch auf die Anwesenheit von CD4⁺ T-Zellen angewiesen: deren Depletion verlängert die Überlebenszeit des Transplantats, während die zusätzliche Entfernung von NK-Zellen keinen weiteren Vorteil bringt (KARLSSON-PARRA et al. 1996, KORSGREN 1997).

4.3.2 Strategien zur Überwindung der zellvermittelten Abstoßungsreaktion

Die Auswirkungen der zellulären Abstoßung können sowohl für T-Lymphozyten als auch für NK-Zellen erst dann näher untersucht werden, wenn eine längere Überlebenszeit von Xenotransplantaten Experimente *in vivo* ermöglicht. Auch die starke Immunsuppression, die in den Tierversuchen verwendet wird, erschwert eine Interpretation der Ergebnisse (BROUARD et al. 1999). Dennoch geben die bisherigen Versuche schon Hinweise auf mögliche Ansätze zur Inhibition der Immunreaktion.

4.3.2.1 T-Lymphozyten

Die bisherigen *in vitro* Experimente zeigen, daß die T-Zell-vermittelte immunologische Abwehrreaktion gegenüber Xenotransplantaten so heftig sein kann, daß die bisher verfügbaren Methoden und Protokolle zur Immunsuppression selbst nach Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion und der AVR/DXR nicht ausreichen werden, um ein Langzeitüberleben porciner Organe im Menschen zu ermöglichen.

Besonders in pharmazeutischen Unternehmen wird deshalb nach neuen Immunsuppressiva gesucht, die speziell bei der Xenotransplantation eingesetzt werden können und möglicherweise weniger toxische Eigenschaften haben als die herkömmlichen Produkte (vgl. z.B. PAPAGEORGIOU et al. 1998, QUESNIAUX et al. 1999). Bisher liegen allerdings noch keine Ergebnisse aus Tiermodellen zur Xenotransplantation vor. Viele Experten sind jedoch der Meinung, daß ganz andere Ansätze erforderlich sind, um das Langzeitüberleben eines Xenotransplantats im Organempfänger zu ermöglichen (vgl. z.B. AUCHINCLOSS & SACHS 1998). Diese Auffassung liegt nicht nur in den Auswirkungen der Immunsuppression begründet, die – mit den entsprechenden Gefährdungen für den Patienten wie Infektionen und Tumorerkrankungen – deutlich stärker sein muß als nach einer Allotransplantation, sondern bezieht sich vor allem auf das unter diesen Umständen stark erhöhte Risiko, mit den Xenotransplantaten Krankheitserreger zu übertragen (DORLING & LECHLER 1998, vgl. zum Infektionsrisiko Kapitel 5).

Transgene Tiere

Verschiedene genetische Modifikationen wurden vorgeschlagen, um die zellvermittelte Immunabwehr zu inhibieren. Diese Überlegungen sind jedoch eher grundsätzlicher Natur und wurden noch nicht in Tiermodellen erprobt. So wurde bereits bei der Allotransplantation eine gentherapeutische Veränderung der Spenderorgane in Betracht gezogen, damit die Organe immunmodulatorisch wirksame Cytokine produzieren, welche die direkte Umgebung beeinflussen können (GIANELLO 1997, WOOD 1997). Bei der Xenotransplantation kommen außerdem solche Modifikationen in Betracht, die eine Wirkung der xenogenen APC inhibieren und auf diese Weise die direkte Aktivierung der T-Zellen verhindern (BROUARD et al. 1999).

Toleranzinduktion

Um die von T-Zellen vermittelte Abstoßung dauerhaft zu verhindern, muß eine spezifische Nichtreaktivität des Organempfängers gegenüber dem Donorgewebe induziert werden. Als immunologische Toleranz wird das Fehlen einer Abwehrreaktion einem bestimmten Antigen gegenüber bezeichnet; in der Transplantationsforschung wird der Begriff für das Überleben eines Transplantats im Körper des Empfängers ohne Immunsuppression verwendet – unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus (SACHS 1998). Auch die dauerhafte Entfernung xenoreaktiver Antikörper, die vor allem für die Unterdrückung der AVR/DXR erforderlich ist, könnte durch die Induktion der Toleranz erzielt werden. Wegen ihrer weitreichenden Bedeutung wird die Toleranz als der „Heilige Gral“ der Transplantationsmedizin bezeichnet (HELDERMAN & GORAL 2000). Bei der Allotransplantation zwischen Menschen wurde die Toleranzinduktion bisher noch nicht erprobt³⁵.

Die Xenotransplantation bietet bei der Toleranzinduktion drei entscheidende Vorteile gegenüber der Allotransplantation: Erstens kann das Organ gentechnisch verändert werden, zweitens bleibt aufgrund des elektiven Transplantationszeitpunktes ausreichend Zeit für die Vorbereitung toleranzinduzierender Maßnahmen in Tier und Patient³⁶ (SYKES & SACHS 1997) und drittens kann durch das Klonen genetisch identisches Gewebe bereitgestellt werden, wenn dieses für die Aufrechterhaltung des toleranten Zustandes erforderlich ist (vgl. Abschnitt 4.5).

Grundsätzlich können die verschiedenen Methoden danach unterschieden werden, ob sie eine zentrale oder eine periphere Toleranz anstreben. Erstere entwickelt sich während

³⁵ Dies liegt nicht zuletzt daran, daß es schwierig ist, klinische Versuche zur Toleranzinduktion durchzuführen, wenn den Patienten mit der Immunsuppression bereits ein gut erprobtes Vorgehen angeboten werden kann. Für eine erfolgreiche Toleranzinduktion müßte die Immunsuppression abgesetzt werden (vgl. z.B. KIRK et al. 1999), so daß die Gefahr besteht, daß der Patient das Organ durch eine akute Abstoßungsreaktion verliert. Einen umfassenden Überblick zur Immuntoleranz bei Transplantationen liefern ROSSINI et al. (1999).

³⁶ Nur für medizinische Notfälle wie beim fulminanten Leberversagen trifft diese Aussage nicht zu.

der Lymphozytenreifung in den zentralen lymphatischen Organen, während die periphere Immuntoleranz reife Lymphozyten in peripheren Geweben betrifft. Für die Realisierung der Xenotransplantation kommen vor allem die Konstitution eines gemischten Chimärismus sowie verschiedene Strategien zur Induktion der peripheren Toleranz in Frage.

Gemischter Chimärismus (Mixed Chimerism)

Das Ziel des gemischten Chimärismus ist die Etablierung eines hämatopoetischen Systems, das aus Zellen des Spendertiers und des Rezipienten zusammengesetzt ist. Hämatopoetische Stammzellen des Donors sollen dem Immunsystem des Organempfängers xenogene Antigene präsentieren, so daß es entweder zur negativen Selektion unreifer T-Zellen im Thymus oder in der Peripherie zur Nichtreaktivität oder zum Tod reifer T-Zellen kommt. Für die Etablierung dieser Toleranz müssen jedoch zunächst vorhandene T-Lymphozyten des Organempfängers entfernt bzw. inhibiert werden, die möglicherweise mit dem tierischen Gewebe reagieren können (SYKES 1996). Diese Konditionierung beinhaltet z.T. außerordentlich belastende Methoden wie Ganzkörper- und Thymusbestrahlungen, cytotoxische Medikamente oder T-Zell-depletierende Antikörper. In Versuchen an allotransplantierten Primaten wurden mit solchen Protokollen und einer einmonatigen postoperativen Immunsuppression mit Cyclosporin A mittlerweile Überlebenszeiten zwischen vier Monaten und über fünf Jahren erreicht (KIMIKAWA et al. 1995, KAWAI et al. 1999a). Bei konkordanten Xenotransplantationen zwischen Pavianen und Cynomolgusaffen kann dagegen keine Toleranz erzielt werden, sondern lediglich eine verminderte Abwehrreaktion (hyporesponsiveness). Wegen der trotzdem noch auftretenden humoralen Abstoßung liegt die Überlebenszeit der Tiere bei maximal sechs Monaten (BARTHOLOMEW et al. 1999). Bei Versuchen zur Toleranzinduktion im diskordanten Modell müssen darüber hinaus vorab die präformierten Antikörper entfernt werden, um die hyperakute Abstoßungsreaktion zu inhibieren (SYKES & SACHS 1997).

Die Etablierung eines dauerhaften Chimärismus zwischen Primaten und Schweinen ist mit besonderen Problemen verbunden. Einer der Gründe ist das Fehlen von Wachstumsfaktoren für die xenogenen Stammzellen: Die Verabreichung rekombinanter porciner Cytokine konnte das Überleben der fremden Zellen erheblich steigern, so daß auch nach 300 Tagen noch 2% porcine Vorläuferzellen im Knochenmark eines Primaten nachweisbar waren (SABLINSKI et al. 1999). Eine immunologische Toleranz konnte in diesen Modellen allerdings noch nicht erreicht werden; die maximalen Überlebenszeiten nach der Xenotransplantation einer porcinen Niere oder eines Herzens liegen bisher bei 14 bzw. 15 Tagen (KOZLOWSKI et al. 1999). Hinzu kommt, daß die bisherigen Protokolle zur Toleranzinduktion immer noch mit starken Nebenwirkungen verbunden und deshalb

für die Anwendung beim Menschen nicht geeignet sind³⁷ (DORLING & LECHLER 1998). Erste Erfolge bei der Verringerung der Morbidität ließen sich jedoch erzielen, indem z.B. auf eine Bestrahlung der Tiere verzichtet wurde und größere Mengen des fremden Knochenmarks transplantiert wurden (SYKES et al. 1997, KAWAI et al. 1999b, WEKERLE et al. 1999).

Fraglich bleibt beim Modell des gemischten Chimärismus, ob ein ausreichender Schutz vor der T-Zell-Reaktion infolge indirekter Erkennung gewährleistet werden kann. Die Toleranzinduktion erstreckt sich u.U. nur auf die wenigen Antigene, die mit den hämatopoetischen Stammzellen transplantiert werden, nicht aber auf die zahllosen anderen xenogenen Peptide (PLATT 1998a). Diese sind während der Prägung der T-Zellen im Thymus nicht verfügbar, so daß zusätzlich Mechanismen der peripheren Toleranzinduktion erforderlich wären. Auch ein anderer Ansatz, der für die Erzeugung zentraler Toleranz diskutiert wird, kann dieses Problem nicht lösen: Die Transplantation von Thymusgewebe gemeinsam mit dem fremden Organ lieferte bei Mäusen im Allo- und Xeno-Modell vielversprechende Ergebnisse (KHAN et al. 1997). Erfolge mit dieser Methode wurden auch bei Schweinen erzielt – vorerst allerdings nur in Bezug auf Allotransplantationen (HALLER et al. 1999, YAMADA et al. 2000).

Grundlage für die erfolgreiche Toleranzinduktion ist letztlich ein besseres Verständnis der Reaktionsmechanismen. Gerade in den Großtiermodellen sind die Mechanismen, die für das Überleben von Xeno- oder Allotransplantaten sorgen, aber noch in weiten Teilen unverstanden. Experimente in Kleintiermodellen erscheinen deshalb weiterhin am vielversprechendsten für die Aufklärung der Reaktionswege (ROSSINI et al. 1999).

Periphere Toleranz

Die Induktion peripherer Toleranz ist für den Organempfänger möglicherweise mit deutlich weniger Belastungen verbunden als die bisherigen Protokolle für die Induktion der zentralen Toleranz.

Für die Aktivierung von T-Zellen ist nicht nur eine Interaktion mit dem MHC-Peptid-Komplex erforderlich, sondern darüber hinaus müssen weitere costimulatorische Signale erfolgen. Entscheidend sind dabei die Wechselwirkungen zwischen CD28 und CD154 (CD40L) auf der Oberfläche der T-Zellen mit CD80 (B7-1) bzw. CD86 (B7-2) und CD40 auf der Oberfläche der APC (DAI & LAKKIS 1999). Werden diese Signalwege durch die Verabreichung von Antikörpern nach der Transplantation inhibiert, kommt es auch ohne Immunsuppression zum Langzeitüberleben der Organe im Empfänger. In nicht-menschlichen Primaten konnten für allogene Nierentransplantate Überlebenszeiten

³⁷ Die Anwendung ähnlich radikaler Maßnahmen – z.B. bei der Knochenmarkstransplantation zur Behandlung von Leukämien – kann nicht mit der Situation verglichen werden, in der sich ein Patient befindet, der auf eine Nierentransplantation wartet und auch an der Dialyse noch mehrere Jahre überleben kann.

von mehr als zehn Monaten nach Beendigung der Antikörpertherapie nachgewiesen werden (KIRK et al. 1999). In eine ähnliche Richtung zielen Überlegungen, den Rezipienten einer Vorbehandlung mit Donorzellen zu unterziehen, während gleichzeitig eine Inhibition costimulatorischer Signale die Aktivierung von T-Zellen verhindern soll. Diese Verfahren haben den großen Vorteil, auch eine Toleranz den Antigenen gegenüber zu erzeugen, die nur durch eine indirekte Erkennung zur Abstoßungsreaktion führen. Bisher konnte jedoch noch keine stabile Toleranz erzielt werden, d.h. die Primaten entwickeln weiterhin donorspezifische Antikörper und reagieren *in vitro* mit Donorzellen (KNECHTLE et al. 1999, KIRK et al. 1999).

In Xeno-Modellen gibt es bisher erst wenige Experimente zur peripheren Toleranzinduktion. Nur bei der konkordanten Kombination von Maus und Ratte konnte bisher ein verlängertes Überleben von Herz- und Hauttransplantaten festgestellt werden (ELWOOD et al. 1998).

Eine weitere Möglichkeit, die Aktivierung von T-Lymphozyten auf direktem Weg durch die APC des Spendertiers zu verhindern, stellt die (Über-)Expression immunregulatorischer Signale wie des Fas-Liganden (FasL, CD95L) im Spendertier dar. Kommt es zur Reaktion mit den Fas-Rezeptoren (CD95) auf T-Zellen, wird die Apoptose der attackierenden Lymphozyten ausgelöst³⁸. In der Allotransplantation scheint eine hohe Expression von FasL mit der Überlebenszeit des transplantierten Organs zusammenzuhängen (KABELITZ 1998). Eine genetische Veränderung der Spendertiere bei der Xenotransplantation, die zur Überexpression des FasL führt, könnte deshalb zur peripheren Toleranz beitragen (PLATT 1998a, LECHLER & BLUESTONE 1997).

4.3.2.2 NK-Zellen

Da die Bedeutung der NK-Zellen bei der Xenotransplantation noch ungeklärt ist, gibt es bisher kaum Experimente zur Inhibition der von ihnen ausgelösten Abstoßungsreaktionen. Allerdings ist davon auszugehen, daß Angriffe der NK-Zellen durch die Inhibition der α Gal-Expression auf den Endothelzellen vermindert werden, da zumindest einer der Reaktionsmechanismen der NK-Zellen, die antikörperabhängige zellvermittelte Cytotoxizität, die Deposition xenospezifischer Antikörper auf der Endotheloberfläche erfordert (GALILI 1997, WATIER et al. 1996). Die Bedeutung des α Gal-Epitops konnte in verschiedenen Versuchen gezeigt werden. So schützt die Expression der α -(1,2)-Fucosyltransferase Schweinezellen *in vitro* vor dem Angriff der NK-Zellen (ARTRIP et al. 1999). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim Einsatz von Anti- α Gal-Antikörpern oder einer α -Galaktosidase (MIYAGAWA et al. 1999).

³⁸ Einen Überblick zu apoptose-induzierenden Rezeptoren geben z.B. SCHULZE-OSTHOFF et al. (1998).

Eine Entfernung der präformierten Antikörper allein ist aber nicht ausreichend, um die Abstoßung des Xenotransplantats durch NK-Zellen zu verhindern, da die Reaktion weniger durch präformierte als durch induzierte, unter Beteiligung von T-Zellen hergestellte Antikörper bewirkt wird (KUMAGAI-BRAESCH et al. 1998).

Weitergehende Überlegungen richten sich auf eine gentechnische Veränderung der Spendertiere, die zur Expression humaner MHC I-Moleküle führt. Auf diese Weise kann eine Interaktion der KIR auf der Oberfläche der NK-Zellen mit den Schweinezellen erfolgen, so daß der Angriff der Killerzellen abgewehrt wird (SEEBACH et al. 1997, ITESCU et al. 1997, MUNZ et al. 1997). Dieser Ansatz hat aber vermutlich Auswirkungen auf andere Abstoßungsmechanismen: So verbessert die Expression funktionsfähiger MHC I-Moleküle des Menschen auf der Oberfläche xenogener Zellen vermutlich die direkte Erkennung durch T-Zellen.

4.4 Chronische Abstoßung

Über die Mechanismen der frühestens einige Monate nach der Transplantation auftretenden chronischen Abstoßung ist auch bei Allotransplantationen nur sehr wenig bekannt. Bisher gibt es noch keine wirksamen Strategien zur Unterdrückung oder Behandlung der chronischen Abstoßungsreaktion, so daß sich die Halbwertszeit von Nierentransplantaten nach dem ersten Jahr in den letzten 20 Jahren fast nicht verändert hat (LECHLER & BLUESTONE 1997). Die primäre Schädigung bei chronischen Abstoßungsreaktionen entsteht wahrscheinlich durch eine Entzündungsreaktion, die zur Proliferation der inneren Schicht der Gefäßwand (Intima) führt und eine verminderte Organversorgung bewirkt. Verbesserte immunsuppressive Protokolle, die auch das Auftreten kurzer Abstoßungsperioden verhindern, sollten demzufolge die Häufigkeit chronischer Abstoßungen reduzieren (HAYRY 1999, MATAS et al. 1999). Die Bedeutung der Toleranzinduktion kann deshalb für die Überwindung der chronischen Abstoßung möglicherweise noch größer sein als bei der zellvermittelten Abstoßung. So kann die gleichzeitige Blockade der costimulatorischen Signale über CD28/B-7 und CD40/CD40L eine chronische Abstoßung im allogenen Tiermodell möglicherweise verhindern (SUBBOTIN et al. 1998) bzw. verlangsamen, selbst wenn die Inhibitoren erst nach Einsetzen der Abstoßungsreaktion verabreicht werden (CHANDRAKER et al. 1998). Ähnliche Ergebnisse wurden von Experimenten mit nicht-menschlichen Primaten berichtet (KIRK et al. 1999). Auch für donor-spezifische Bluttransfusionen wurde in Nagern eine protektive Wirkung festgestellt, deren Mechanismus aber noch unklar ist (vgl. zum Überblick ROSSINI et al. 1999).

Wegen der heftigen Abstoßungsreaktionen bei der diskordanten Xenotransplantation und der maximalen Überlebenszeiten von einigen Wochen bis zu wenigen Monaten ist die Bedeutung der chronischen Abstoßung für die Xenotransplantation noch recht ge-

ring. Da den T-Zell-vermittelten Reaktionen jedoch eine Schlüsselrolle zugeschrieben wird, muß bei der Xenotransplantation mit einer chronischen Abstoßung gerechnet werden, die mit Sicherheit ausgeprägter, häufiger und ggf. auch früher eintritt als bei der Alлотransplantation (DORLING & LECHLER 1998).

4.5 Das „perfekte Schwein“

Die Überwindung der Vielzahl von Abstoßungsmechanismen bei der Xenotransplantation zwischen diskordanten Spezies wie Mensch und Schwein ist durch konventionelle Methoden wie eine Immunsuppression des Organempfängers kaum vorstellbar. In den vorhergehenden Abschnitten wurde gezeigt, daß die vielversprechendsten Strategien für die Überwindung der hyperakuten Abstoßung ebenso wie der AVR/DXR die Verwendung genetisch veränderter Tierorgane erfordern. Auch einige Ansätze zur Inhibition der zellvermittelten Immunreaktion setzen die Herstellung transgener Tiere voraus. Da die Vorschläge zur Entwicklung geeigneter Spendertiere jeweils im Hinblick auf eine einzelne Stufe der immunologischen Abwehrreaktion gemacht werden, erfolgte bisher noch keine Zusammenstellung aller angestrebten Eigenschaften. Letztlich scheinen nur vielfach transgene Tiere geeignet, Organe bereitzustellen, die das menschliche Immunsystem nicht als fremd erkennt. Das „perfekte Schwein“ als Organquelle für die Xenotransplantation wird in Tabelle 4.1 vorgestellt (vgl. auch KOLLEK, HARTUNG & DE WIT 1998).

Inhibition	Eigenschaften des transgenen Schweins
HAR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expression humaner Komplementregulatorproteine ▪ Expression der α-(1,2)-Fucosyltransferase zur Konkurrenz mit der α-(1,3)-Galaktosyltransferase
AVR/DXR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expression eines NF-κB-Inhibitors ohne Apoptose-Sensibilisierung ▪ Expression protektiver Gene wie A-20, A-1, bcl-2, bcl-xL ▪ Expression eines verkürzten Rezeptors für TNFα ▪ Expression des humanen Thrombomodulins ▪ Überexpression der ATPDase (CD39) ▪ Expression des humanen TFPI
T-Zell- vermittelte Abstoßung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition der Wirkung von Endothelzellen als APC, z.B. durch verminderte MHC II-Expression ▪ Expression immunmodulatorisch wirkender Cytokine ▪ Überexpression immunregulatorischer Signale, z.B. FasL
NK-Zell- vermittelte Abstoßung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expression humaner MHC I-Moleküle

Tabelle 4.1 Das „perfekte Schwein“.

Wie die Übersicht zeigt, müßte das „perfekte Schwein“ mehr als zehn Transgene exprimieren. Tierzuchtexperten halten es jedoch für unwahrscheinlich, daß mit der herkömmlichen Methode der Mikroinjektion Schweine erzeugt werden können, die mehr als drei fremde Gene besitzen (C3/13ff.)³⁹. Zur „Schlüsseltechnologie“ (C5/26) bei der Produktion transgener Tiere kann dagegen das kerntransferbasierte Klonen werden⁴⁰. Bei diesem Verfahren wird ein Zellkern entweder direkt oder durch eine Zellfusion in eine entkernte Eizelle übertragen und es kommt *in vitro* zur Entwicklung eines Embryos, bevor der Transfer in ein Empfängertier durchgeführt wird⁴¹. Unter Verwendung von Zellen aus adulten Tieren wurde diese Technik zunächst an Schafen (WILMUT et al. 1997) und Rindern (KATO et al. 1998) durchgeführt. Mittlerweile wurden mit Hilfe des Kerntransfers auch die ersten Schweine aus fetalen und adulten Zellen kloniert (ONISHI et al. 2000, POLEJAEVA et al. 2000). Nutztiere mit genetischen Veränderungen wurden ebenfalls durch Kerntransfer hergestellt, bisher allerdings nur aus embryonalen Zellen (SCHNIEKE et al. 1997). Zur Realisierung der Xenotransplantation kann die Technik des kerntransferbasierten Klonens aus drei Gründen in erheblichem Maße beitragen:

1. Erleichterung der Transgenesis

Genetische Veränderungen werden an somatischen Zellen durchgeführt und müssen nicht durch die Mikroinjektion von DNA in den Pronukleus erfolgen. Die modifizierten Zellen werden *in vitro* auf ihre Eigenschaften hin geprüft und selektioniert. Auf diese Weise ist es denkbar, auch vielfach transgene Tiere zu erzeugen, deren Produktion aufgrund des ineffektiven Verfahrens der Mikroinjektion vorher nicht möglich war. Darüber hinaus kann das Ausmaß der Expression bestimmter Proteine untersucht werden, bevor der Kerntransfer durchgeführt wird. Zellen, die das Transgen nicht oder nur in geringen Konzentrationen exprimieren, werden nicht zur Erzeugung von Tieren verwendet. Da beim Kerntransfer auch Zellen aus adulten Tieren verwendet werden können, kann auch eine Überprüfung der Eigenschaften der ausgewachsenen transgenen Tiere stattfinden, bevor ein Schwein kloniert wird.

2. Erzeugung von knock-out Schweinen

Homologe Rekombinationen für bestimmte Gene können *in vitro* durchgeführt werden, bevor der Kerntransfer in Eizellen erfolgt. Bisher ist die knock-out Technik nur bei einigen Mäusestämmen verfügbar, da embryonale Stammzellen erforderlich sind, die modifiziert und anschließend in Blastocysten injiziert werden. Die erste Generation der Mäuse ist dann mosaikartig aus transgenen und nicht-transgenen Zellen zusammengesetzt.

³⁹ Zum Vorgehen bei der Erzeugung transgener Tiere und zur Effizienz der Verfahren vgl. z.B. CLARK 1998.

⁴⁰ Zum Nutzen des Klonens für die Xenotransplantation vgl. auch KOLLEK, HARTUNG & DE WIT 1998.

⁴¹ Überblick zur Erzeugung von Nutztieren mit Hilfe des kerntransferbasierten Klonens in CAMPBELL & WILMUT 1998.

Nur wenn auch transgene Keimzellen vorhanden sind, erhält man in der nächsten Mäusegeneration knock-out Tiere. Solche gezielten genetischen Veränderungen, wie z.B. die Ausschaltung spezieller Gene, aber auch die Integration fremder Gene an bestimmten Stellen des Genoms (Gene-Targeting) sind nur in Zellkulturen durchführbar. Erst vor kurzem wurde zum ersten Mal von Schafen berichtet, denen gezielt ein humanes Gen übertragen wurde (MCCREATH et al. 2000). Zu den Genen bzw. Sequenzen, die es in Schweinen auszuschalten gilt, um die Immunreaktion des Menschen gegen porcine Organe zu vermindern, gehört die α -(1,3)-Galaktosyltransferase. Außerdem wird trotz der hohen Kopienzahl auch die Entfernung endogener retroviraler Sequenzen in Betracht gezogen (vgl. zum Infektionsrisiko bei der Xenotransplantation Kapitel 5).

3. Produktion zahlreicher genetisch identischer Spendertiere

Durch die Vermehrung der modifizierten und selektionierten Vorläuferzellen *in vitro* ist die Produktion von Herden transgener Tiere möglich. Bei der geschlechtlichen Vermehrung dagegen besteht die Gefahr, daß das Transgen nicht weitergegeben wird, wenn das Tier heterozygot war bzw. daß das Transgen nach der Vermehrung nur noch in heterozygoter Form vorliegt. Dies gilt umso mehr bei mehrfach transgenen Tieren. Die Möglichkeit, genetisch identische Tiere in unbegrenzter Zahl herzustellen, ist möglicherweise auch dann von Bedeutung, wenn es darum geht, für die Induktion und Aufrechterhaltung der Immuntoleranz ausreichend Material zur Verfügung zu stellen.

4.6 Diskussion

Die in diesem Kapitel durchgeführte umfassende Untersuchung der immunologischen Hürden bei der Durchführung von Xenotransplantationen bildet die Grundlage für die erstmals erstellte Konzeption eines in immunologischer Hinsicht „perfekten Schweins“ für das Verfahren. Stärker als in bisherigen TA-Studien wird deshalb verdeutlicht, daß eine erfolgreiche klinische Anwendung dieses Verfahrens in absehbarer Zeit nicht möglich ist.

Obwohl die Überwindung der Abstoßungsreaktionen von Anfang an im Mittelpunkt der Xenotransplantationsforschung stand, gibt es bisher erst einen durchschlagenden Erfolg: Die hyperakute Abstoßungsreaktion kann durch die Verwendung transgener Organe mit humanen Komplementregulatorproteinen verhindert werden⁴². Seit diesem Durchbruch vor fünf Jahren, der durch die Erzeugung transgener Schweine ermöglicht wurde, stellt die Überwindung der AVR/DXR die nächste zu überwindende Hürde der Xenotrans-

⁴² Doch auch bei dieser Form der Transplantatabstoßung gibt es weiterhin offene Fragen. So ist unklar, warum auch in einer Reihe nicht-menschlicher Primaten, die ein unverändertes porcines Organ erhielten, keine hyperakute Abstoßung erfolgte. Die maximale Überlebenszeit der Kontrolltiere betrug in diesen Experimenten 30 Tage gegenüber 35 Tagen der mit transgenen Organen transplantierten Tieren (ZAIDI et al. 1998a). Vermutet wird inzwischen, daß möglicherweise die Überexpression bzw. die Konzentration der Komplementregulatorproteine eine größere Rolle spielt als ihre Spezies-Spezifität (LANGFORD 2000).

plantation dar. Die meisten Experten stimmen darin überein, daß die Forschung durch die Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion einen großen Schub erhalten hat, inzwischen jedoch wieder eine Phase der langsamen Fortschritte angebrochen ist (z.B. R 1/24ff.). Die verschiedenen Abstoßungsstufen werden als eine Abfolge von Reaktionen betrachtet, die wie „Vorhänge“ (G2/30) oder „Kulissen“ (E 1/36) nacheinander entfernt werden müssen, ohne daß bekannt ist, wie schwierig die Überwindung der nächsten Stufe sein wird. In Abbildung 4.6 werden die aufeinander folgenden Abstoßungsformen sowie die jeweiligen Ansätze zu ihrer Überwindung in einer vergleichenden Darstellung zusammengefaßt.

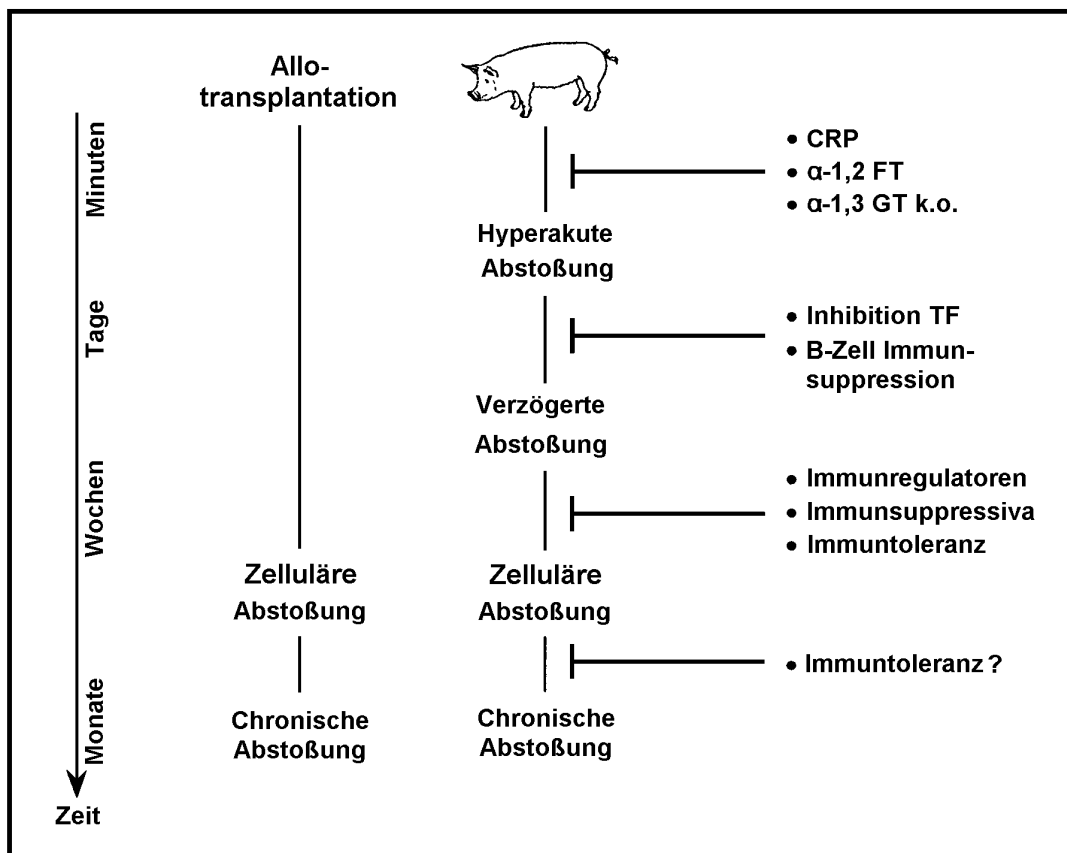


Abbildung 4.6 Vergleichende Gegenüberstellung der Abstoßungsmechanismen bei Allo- und Xenotransplantation. CRP= Komplementregulatorprotein, FT= Fucosyltransferase, GT= Galaktosyltransferase, TF= Transkriptionsfaktor

Die Inhibition der hyperakuten Abstoßungsreaktion mit Hilfe der Komplementregulatorproteine zeigt deutlich, daß nur das Verständnis des zugrundeliegenden Mechanismus es ermöglicht, Strategien zu entwickeln, die an Schlüsselreaktionen ansetzen und diese ausschalten. Auch bei der AVR/DXR werden entsprechende Überlegungen angestellt, z.B. hinsichtlich der Inhibition des NF-κB und der Überexpression protektiver Gene. Allerdings sind die Mechanismen, die eine Akkomodation bewirken können, bisher kaum verstanden. Erforderlich ist demnach vor allem eine verstärkte Grundlagenforschung zu solchen Vorgängen. In der Praxis geht es jedoch viel zu häufig nur um die

Präsentation neuer „Rekord-Überlebenszeiten“ einzelner porciner Organe in nicht-menschlichen Primaten. Diese werden mit sehr belastenden Immunsuppressivabehandlungen erzielt, die von Transplantationsmedizinern einhellig als nicht geeignet für die Anwendung am Menschen eingestuft werden (z.B. E2/5ff.). Die Überlebenszeit der meisten Organe liegt in diesen Versuchen deutlich unterhalb der maximalen Überlebenszeiten: So beträgt die mediane Überlebenszeit bei der Xenotransplantation porciner Nieren in nicht-menschliche Primaten mit 39 Tagen nur die Hälfte der maximalen Überlebenszeit (SCHMOECKEL et al. 1999), beim Herzen macht sie mit 12 Tagen nicht einmal ein Drittel der maximalen Überlebensdauer aus (VIAL et al. 1999). Diese Unterschiede verdeutlichen, daß es sich eher um Einzelfälle handelt als um die Ergebnisse erfolgreicher Immunsuppression. Sowohl in der Literatur als auch bei den Experteninterviews zeigten sich grundsätzliche Zweifel daran, ob die Abstoßung von Xenotransplantaten allein mit Hilfe von Immunsuppressiva überwunden werden kann (vgl. z.B. AUCHINCLOSS & SACHS 1998, E1/20ff., T1/10ff.). Denkbar wäre dagegen z.B. bei der AVR/DXR, daß nach der Aufklärung der Wirkungsmechanismen anti-apoptotischer Gene Medikamente eingesetzt werden, die diese schützende Wirkung übernehmen (SOARES et al. 1999).

Stehen verschiedene Strategien bei der Überwindung einer Abstoßungsreaktion zur Verfügung – wie es bisher nur bei der hyperakuten Abstoßung der Fall ist – sind aus Sicht des Patienten solche Ansätze zu bevorzugen, die auf eine Veränderung des Spendertiers setzen: Integration humaner Komplementregulatorproteine in das Genom des Schweins statt Verabreichung von Komplementinhibitoren an den Transplantierten bzw. Kompetition der α -(1,3)-Galaktosyltransferase statt Verabreichung spezifischer Enzym-Inhibitoren. Eine ähnliche Auffassung vertreten auch viele Transplantationsmediziner (z.B. N7/18ff.). Die Aufklärung der Abstoßungsmechanismen führt letztlich zum Entwurf des „perfekten Schweins“, dessen Organe für den Menschen besonders verträglich sind. Dabei stellt sich die Frage, ob die Inhibition einer einzigen Schlüsselreaktion ausreichend sein kann oder ob der Schutz vor einer Immunreaktion verbessert wird, wenn mehrere verantwortliche Gene verändert werden. So verleiht die zusätzliche Integration einer Fucosyltransferase bzw. der knock-out der α -(1,3)-Galaktosyltransferase Mäusen verbesserten Schutz vor Komplementangriffen, obwohl diese bereits transgen für zwei humane Komplementregulatorproteine waren (COWAN et al. 1998). Ähnliche Ergebnisse wurden im Mausmodell auch für die Kombination eines transgenen Komplementregulatorproteins mit der Expression einer Fucosyltransferase oder dem knock-out der α -(1,3)-Galaktosyltransferase gefunden (COSTA 1999b). Experimente an Schweinen, die auf diese Weise durch zwei einander ergänzende Mechanismen vor der hyperakuten Abstoßungsreaktion geschützt werden, liegen noch nicht vor.

Da die Abläufe bei der AVR/DXR noch nicht aufgeklärt werden konnten, läßt sich bisher nicht endgültig abschätzen, wie viele Änderungen im Schweinegenom tatsächlich erforderlich sein werden, um die Reaktion wirksam zu unterdrücken. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse ist nicht zu erwarten, daß die Integration eines einzelnen Gens ausreicht. Darüber hinaus ist auch zu berücksichtigen, daß nur solche Reaktionen für eine Intervention geeignet sind, die für das Schwein nicht von lebensnotwendiger Bedeutung sind. So ist zu erwarten, daß die Übertragung eines wirksamen NF- κ B-Inhibitors auch normale Abläufe im Schwein stark beeinträchtigt. Die zur Inhibition der T-Zell-vermittelten Abstoßung geplante Veränderung der antigenpräsentierenden Eigenschaften porciner Zellen (BROUARD et al. 1999) kann darüber hinaus weitreichende Folgen für die Immunkompetenz der Schweine haben. Selbst eine gewebespezifische Expression kann solche Schwierigkeiten nur unzureichend verhindern. Ungeklärt ist bisher auch die Frage, wie anfällig die gentechnisch veränderten porcinen Organe nach der Transplantation gegenüber Infektionen des Menschen sind.

Einen entscheidenden Beitrag zur Realisierung der Xenotransplantation kann möglicherweise die Induktion der immunologischen Toleranz leisten. Als „Königsweg“ (E 1/47) könnte sie nicht nur die bisher unzureichend untersuchte T-Zell-vermittelte Abstoßung inhibieren, sondern auch die Produktion induzierter Antikörper verhindern, die z.B. bei der AVR/DXR eine entscheidende Rolle spielen und sich auch gegen andere Antigene als α Gal richten können. Das Fehlen solcher Antikörper konnte im Anschluß an toleranzinduzierende Protokolle bereits im allogenen Mausmodell (YANG et al. 1998) und bei nicht-menschlichen Primaten (KAWAI et al. 1999a) nachgewiesen werden. Darüber hinaus weisen Ergebnisse aus der Allotransplantation darauf hin, daß die Toleranzinduktion eine wichtige Voraussetzung für das Langzeitüberleben transplantierte Organe und das Ausbleiben chronischer Abstoßungsmechanismen sein könnte. Deshalb besteht auch mit Blick auf die Allotransplantation gesteigertes Interesse an der Aufklärung der Mechanismen, die der Toleranz zugrunde liegen. In den USA wird dieser Forschungsschwerpunkt seit 1999 innerhalb eines Sonderprogramms mit 120 Mio. US \$ gefördert⁴³. Vor allem wegen der starken Nebenwirkungen, die mit den bisher eingesetzten Protokollen zur Toleranzinduktion verbunden sind, zweifeln allerdings viele Transplantationsmediziner daran, daß das Verfahren erfolgreich eingesetzt werden kann (z.B. E1/45ff., N7/9ff.). Eine Methode, die „von Haus aus mit einem Drittel Todesrate“

⁴³ Auch die an der Entwicklung der Xenotransplantation beteiligten Unternehmen betreiben Forschung zur immunologischen Toleranz, obwohl zumindest bei einigen ihrer Repräsentanten die Meinung vorherrscht, daß klinische Ergebnisse mit dem Ausbau der Immunsuppression schneller zu erzielen (und anzustreben) seien als durch die Toleranz (A2/4 ff.). Die Forschung zur Toleranzinduktion soll demnach hauptsächlich verhindern, daß diese Technologie durch konkurrierende Firmen entwickelt wird (F2/4ff.). Novartis – 1996 durch die Fusion der Pharmaunternehmen Sandoz und Ciba Geigy entstanden – hat z.B. den exklusiven Zugang zu Ergebnissen der US-amerikanischen Firma BioTransplant. Dort werden in Kooperation mit Forschern der Harvard Medical School die Protokolle zur Induktion des gemischten Chimärismus entwickelt (BIOTRANSPLANT INC. 1997).

(N7/17) verbunden sei, könne keinem Patienten angeboten werden. Diesem Argument ist jedoch entgegenzuhalten, daß die bisher angewandten Protokolle zur Immunsuppression nach einer Xenotransplantation noch schwerwiegendere Folgen haben und zum Tod jedes zweiten Tiers führen. Vielversprechender und schonender als die Knochenmarktransplantation⁴⁴ kann bei der Toleranzinduktion z.B. die Inhibition costimulatorischer Signale sein, die ebenfalls im Tiermodell erprobt wird. Sollten schließlich die gemeinsamen Anstrengungen aus Allo- und Xenotransplantation dazu führen, daß erfolgreiche und sichere Methoden zur Toleranzinduktion entwickelt werden, wäre dies für die Transplantationsmedizin ein Fortschritt, der die Einführung des Cyclosporins vor etwa 20 Jahren bei weitem übertrifft – und wahrscheinlich ein weitaus realistischerer Ansatz für die Durchführung der Xenotransplantation als die Erzeugung eines „perfekten Schweins“ mit mehr als zehn stabilen genetischen Veränderungen, welche zudem die Lebensfähigkeit und Lebensqualität der Tiere nicht in unzumutbarer Weise einschränken dürfte.

⁴⁴ Unklar ist bei der Knochenmarktransplantation auch immer noch, ob es nach der Etablierung des hämatopoetischen Chimärismus zur Graft-versus-Host-Disease (GvHD), einer Immunreaktion des Donors gegen den Organempfänger, kommen kann.

5 INFEKTIONSRIKIO BEI DER XENOTRANSPANTATION

Nach jeder Transplantation sind die Organempfänger aufgrund der Immunsuppression einem stark erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Dieses Risiko umfaßt nicht nur normale und nosokomiale, sondern auch opportunistische Infektionen. Darüber hinaus besteht auch die Gefahr, gemeinsam mit dem transplantierten Organ Krankheitserreger zu übertragen. Bei der Allotransplantation sind es vor allem Hepatitisviren und Herpesviren, z.B. das Cytomegalievirus (CMV) oder das Epstein-Barr-Virus (EBV)⁴⁵, welche die Morbidität und Mortalität der Patienten erheblich beeinflussen (vgl. z.B. ZOULIM 1999, PAYA et al. 1999, LEGENDRE & THERVET 2000). Die spezielle Situation bei einer Xenotransplantation resultiert dagegen einerseits aus der möglichen Übertragung von Erregern, mit denen der Mensch bisher nicht konfrontiert wurde und andererseits aus dem Infektionsrisiko, das von diesen Pathogenen nicht nur für den individuellen Patienten, sondern auch für die Öffentlichkeit ausgeht. Im folgenden Kapitel werden die charakteristischen Risiken der Xenotransplantation zunächst im Hinblick auf den einzelnen Patienten dargestellt, bevor die Möglichkeiten des Risikomanagements zum Schutz der Öffentlichkeit diskutiert werden. Dabei wird der Forschungsbedarf identifiziert, der für eine Minimierung der mit der Xenotransplantation verbundenen Risiken erforderlich ist und Voraussetzungen für die Durchführung sicherer klinischer Versuche werden formuliert. Ethische Gesichtspunkte des Infektionsrisikos und der geplanten Sicherheitsmaßnahmen werden ausführlich in Kapitel 9 diskutiert.

5.1 *Xenozoonosen*

Trotz der Erfahrungen aus der Allotransplantation wurde das Infektionsrisiko erst relativ spät als Problem der Xenotransplantation wahrgenommen. Die ersten Warnungen richteten sich gegen die Verwendung von Organen nicht-menschlicher Primaten, weil diese aufgrund der näheren Verwandtschaft vermutlich eine größere Gefährdung für den Menschen darstellen als Schweine (vgl. z.B. KALTER 1991, CHICHE 1993). Neben den hochvirulenten Filoviren wie Ebola- und Marburgvirus ist eines der eindrucksvollsten Beispiele die Ausbreitung der HIV-Infektion. Mittlerweile ist die Annahme gut begründet, daß HIV-1 und auch HIV-2 von nicht-menschlichen Primaten stammen (z.B. GAO et al. 1999). Paviane, die als Versuchstiere gehalten werden, beherbergen eine Reihe von Viren, die menschliche Zellen infizieren und teilweise humanpathogen wirken können, unter ihnen Herpesviren (SA8, Pavian-CMV, H. papio, H. simiae) und Retroviren (SFV, STLV, Baboon endogenous virus: BaEV) (vgl. Überblick in ALLAN 1995). Auch die

⁴⁵ Zu Erkrankungen durch CMV und EBV kommt es nicht nur infolge der Virusübertragung mit dem Transplantat sondern auch nach der Reaktivierung des latenten Virus im Patienten aufgrund der Immunsuppression, vgl. Abschnitt 5.1.1 zur Transmission bekannter Pathogene.

Infektion eines Laboranten mit SIV nach Kontakt mit Makakenblut wurde berichtet (KHABBAZ et al. 1994).

Im Gegensatz zu solchen Zoonosen – Krankheiten, die bei normalem Kontakt vom Tier auf den Menschen übertragen werden – bezeichnet man Erkrankungen, die bei der Transplantation tierischer Zellen, Gewebe oder Organe übertragen werden, als Xenozoonosen (FISHMAN 1994).

In Europa zeichnete sich schon früh eine Präferenz für die Verwendung von Schweinen ab (vgl. z.B. NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996), so daß sich die Arbeit im folgenden auf die Risiken bei der Verwendung von Schweineorganen konzentriert. In den USA wurde diese Position zunächst nicht vertreten, so daß es noch 1995 zur Xenotransplantation von Pavian-Knochenmark auf einen AIDS-Patienten kam⁴⁶. Nach Bekanntwerden weiterer Infektionen des Menschen durch Primatenviren, z.B. mit SFV, einem Retrovirus, dessen humanpathogenes Potential noch ungeklärt ist (HENEINE et al. 1998b), hat sich jedoch auch die FDA gegen die Xenotransplantation von Organen nicht-menschlicher Primaten gewandt (FDA 1999). Anders als in Europa, wo auch ethische Überlegungen gegen die Verwendung der nicht-menschlichen Primaten ins Feld geführt wurden, machte die FDA für diese Entscheidung ausschließlich das höhere Infektionsrisiko geltend⁴⁷.

Erst seit Mitte der 1990er Jahre werden auch Bedenken hinsichtlich der Sicherheit porciner Organe geäußert (vgl. z.B. MICHAELS & SIMMONS 1994, FISHMAN 1994, CHAPMAN et al. 1995). Da bei der Transplantation alle natürlichen Barrieren, die das Eindringen von Pathogenen erschweren, z.B. Haut, Mukosa oder Magensäure, durch die direkte Implantation von Zellen oder Gewebe umgangen werden, erfolgt die Übertragung von Erregern besonders leicht. Auch die Aufrechterhaltung von Zell-Zell-Interaktionen bei der Transplantation ganzer Organe sowie die massive Immunsuppression – die bei der Xenotransplantation vermutlich in noch stärkerem Maße erforderlich wird als bei der Allotransplantation⁴⁸ – begünstigen eine Ausbreitung der Krankheitserreger.

Zwar stellt die Verwendung von Tierorganen gegenüber der menschlichen Leichenspende insofern einen Vorteil dar, als ein intensives Monitoring vor der Transplantation möglich ist. Jedoch wird dadurch nur die Verbreitung bekannter oder für Tiere pathogener Erreger unwahrscheinlich; anders verhält sich die Situation, wenn es um unbekannte

⁴⁶ Zu den Protesten zahlreicher Experten, die diesen Eingriff als verfrüht und risikoreich verurteilten, vgl. LEHRMAN 1995. Ein therapeutischer Nutzen war nach diesem Experiment nicht festzustellen: Die Pavianzellen konnten im Patienten schon nach wenigen Wochen nicht mehr nachgewiesen werden (ILDSTAD 1996).

⁴⁷ Zu den ethischen Vorbehalten gegenüber der Verwendung nicht-menschlicher Primaten für die Xenotransplantation vgl. Kapitel 9.

⁴⁸ Vgl. Kapitel 4.

Organismen geht. In den folgenden Abschnitten wird die Bedeutung verschiedener Pathogene für die Xenotransplantation untersucht. Dabei wird vor allem dem besonderen Gewicht bisher noch unbekannter oder neu entstehender Pathogene sowie der potentiellen Gefährdung durch porcine endogene Retroviren (PERV) Rechnung getragen. Außerdem werden die speziellen Aspekte der Verwendung von Organen transgener Schweine diskutiert. Auf die unterschiedliche Tragweite einer Gefährdung des individuellen Patienten oder der Öffentlichkeit wird ausführlich im Abschnitt 5.2 über Ansätze zum Risikomanagement eingegangen.

5.1.1 Transmission bekannter Pathogene

Es gibt eine Reihe von Bakterien, bei denen eine pathogene Wirkung sowohl für Schweine wie auch für Menschen bekannt ist und deren Übertragung in vielen Fällen nachgewiesen wurde, z.B. einige Streptokokken oder Enterobakterien (Überblick in BORIE et al. 1998). Aber auch für Parasiten oder Pilze ist unter den immunsuppressiven Bedingungen nach einer Xenotransplantation die Etablierung einer Infektion im Menschen denkbar. Die Gefährdung des Patienten durch diese Pathogene kann jedoch durch die Verwendung solcher Schweine minimiert werden, die unter sogenannten SPF-Bedingungen (spezifisch pathogenfrei, vgl. Abschnitt 5.2.1) gezüchtet wurden.

Schwieriger ist es dagegen, die Infektion der Spendertiere mit Viren zu verhindern und auf diese Weise den Patienten zu schützen. Viren wie das herzscheidende Encephalomyocarditisvirus (ECMV) müssen entfernt werden, um das Xenotransplantat nicht zu gefährden (WHO 1998a;4). Obwohl von seiten vieler Transplantationsmediziner immer wieder betont wird, daß Mensch und Schwein schon seit langer Zeit sehr eng zusammenleben und keine ernsthaften Krankheiten übertragen wurden (z.B. N4/11ff., S6/33ff.), sind doch eine Reihe von Zoonosen mit z.T. schwerwiegenden Folgen für den Menschen bekannt:

- Schweineinfluenza war der Auslöser der Grippe-Pandemie von 1918, der 20 Mio. Menschen zum Opfer fielen (TAUBENBERGER et al. 1997). Der tödliche Ausgang der Transmission von Inflenzaviren des Schweins auf den Menschen wird auch heute noch beschrieben (vgl. z.B. WELLS et al. 1991, DOWDLE et al. 1997).
- Auch die Maul- und Klauenseuche ist humanpathogen. Der Erreger, ein Picornavirus, wird allerdings nicht auf Dritte übertragen (MANN & SELLERS 1989).
- Von Rhabdoviren, z.B. dem Vesicular-Stomatitis-Virus (VSV) ist die Transmission vom Schwein auf den Menschen ebenfalls bekannt. Im Menschen werden grippeähnliche Symptome festgestellt (BORIE et al. 1998). Rabiesviren sind in Schweinen sehr selten (BAER 1989).
- Das Japanische Enzephalitisvirus wird vor allem in den Ländern Südostasiens auf den Menschen übertragen und führt zu Mortalitätsraten von etwa 10% (JOO 1989).

Die Erreger solcher Zoonosen müssen bei den für eine Xenotransplantation vorgesehenen Schweinen auf jeden Fall ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus gewinnen jedoch im immunsupprimierten Patienten besonders die Herpes- und Retroviren an Bedeutung. Diese stellen auch nach einer Allotransplantation die größte Bedrohung für den Patienten dar. Im Schwein waren zunächst nur die zu den α - bzw. β - Herpesviren gehörenden Pseudorabies- und die porcinen Cytomegalieviren bekannt (OHLINGER 1989, METTENLEITER 1991). Erst kürzlich wurden erstmals γ -Herpesviren im Schwein nachgewiesen, deren pathogenes Potential noch näher zu untersuchen ist (EHLERS et al. 1999). Das porcine CMV (PCMV) stellt insofern ein besonderes Problem bei der Herstellung von SPF-Schweinen dar, weil es transplazentar übertragen wird. Cytomegalieviren gelten zwar als ausgesprochen spezies-spezifisch; zu berücksichtigen ist dennoch, daß auch bei der Allotransplantation die Folgen einer Übertragung von CMV gravierender sind als die Auswirkungen einer Reaktivierung des latent vorhandenen Virus (DUMMER et al. 1985). Die WHO weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die Aufrechterhaltung der Spezies-Spezifität auch davon abhängig sein kann, daß ein Virus unter normalen Umständen gar nicht mit den Zelltypen einer anderen Tierart in Kontakt kommt, die es infizieren könnte. Diese Barrieren könnten gerade durch die Xenotransplantation aufgehoben werden (WHO 1998a;6).

Da auch die humanpathogene Wirkung der weit verbreiteten Adeno- und Parvoviren des Schweins noch ungeklärt ist, wird der Ausschluß dieser Viren aus den Kolonien der Spendertiere ebenfalls angestrebt (PATIENCE 2000). Parvoviren werden als extrem wirtsspezifisch angesehen, obwohl sie sich in ihrer DNA-Sequenz nur wenig unterscheiden. Die serologisch positiven Befunde von Serumproben einiger Patienten nach Erhalt porciner Inselzellen in Bezug auf das porcine Parvovirus wurden auf Kreuzreaktivitäten mit menschlichen Parvoviren zurückgeführt (TIBELL & GROTH 1998). Wegen ihrer Rekombinationsfähigkeit sollen jedoch auch Parvo- sowie Rotaviren bei den Schweinen ausgeschlossen werden, die zur Xenotransplantation vorgesehen sind (FISHMAN 1998).

Als besondere Herausforderung gilt die Entfernung der Circoviren, die zu den kleinsten und widerstandsfähigsten Viren zählen und vermutlich auch transplazentar weitergegeben werden können (ALLAN & ELLIS 2000). Die Circoviren wurden zunächst für apathogen gehalten, werden aber mittlerweile mit dem sogenannten Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) in Schweinen in Verbindung gebracht. Circoviren weisen ein breites Wirtsspektrum auf und kommen deshalb auch für einen Wirtswechsel nach der Xenotransplantation in Frage (MANKERTZ & EHLERS 1998).

Um die Übertragung bekannter Erreger vom Schwein auf den Menschen zu verhindern, werden Listen von Pathogenen erstellt, die in den für die Xenotransplantation vorgesehenen Tierkolonien nicht vorkommen dürfen (z.B. WHO 1998a;14). Vor der Organent-

nahme können die Tiere nochmals auf relevante Pathogene untersucht und ggf. von der Verwendung zur Xenotransplantation ausgeschlossen werden. Ein solches Screening auf Erreger, deren pathogene Wirkung für den Menschen bekannt ist oder nicht ausgeschlossen werden kann, erhöht die Sicherheit der Xenotransplantation für den Organempfänger erheblich. Ein weitaus höheres Risiko besteht jedoch durch die Infektion mit bisher noch nicht bekannten Krankheitserregern.

5.1.2 Transmission unbekannter Pathogene

Von der Übertragung auf den Menschen können nur die bereits bekannten Krankheitserreger ausgeschlossen werden. „The greatest risk of xenotransplantation to humans comes from viruses that are waiting to be discovered“, warnt deshalb der Virologe J.S. ALLAN (1995;41). Folgende Mechanismen kommen für die Infektion des Patienten durch das Xenotransplantat in Frage:

- Organismen, bei denen es im Laufe der Evolution zu einer Anpassung zwischen Wirt und Pathogen gekommen ist, weisen nach dem Wirtswechsel möglicherweise eine veränderte Pathogenität auf (STEELE & AUCHINCLOSS 1995).
- Aufgrund der starken Immunsuppression können Erreger eine pathogene Wirkung erlangen, gegen die der Mensch normalerweise immun oder resistent ist (ebd.).
- Es kann zur lokalen Reaktivierung von Organismen im transplantierten Gewebe kommen (ebd.).
- Die stark verkürzte Lebenserwartung von Schweinen in der Verwendung zur Nahrungsmittelproduktion verhindert unter Umständen, daß klinisch auffällige Infektionen durch Pathogene mit langer Latenz- oder Inkubationszeit, z.B. Retroviren oder Prionen entstehen (CHAPMAN et al. 1995). Diese Viren sind deshalb bisher unbekannt, können aber bei der Xenotransplantation übertragen werden.

Die Annahme, Transplantationen von Schweineorganen würden deutlich weniger Infektionsrisiken bergen als die Xenotransplantation zwischen Primaten und Menschen, ist aus dieser Perspektive bisher noch nicht ausreichend untersucht worden.

In der Tierwelt und bei bekannten Zoonosen finden sich eine Vielzahl von Beispielen für die oben angeführten Mechanismen. Vor allem die Unvorhersehbarkeit der Pathogenität von Erregern nach einem Spezieswechsel kann eindrucksvoll belegt werden und gilt für nah verwandte Arten in gleicher Weise wie für weiter entfernte Arten: Der cercopithecine Herpesvirus 1 (B-Virus, *H. simiae*) ähnelt bei der Infektion des natürlichen Wirtes, dem Makaken, einer menschlichen Herpes simplex Infektion. Im Menschen jedoch führt dieses Virus zu einer schweren Enzephalitis mit einer Mortalitätsrate von 85% (HOLMES et al. 1995). Bei einer Infektion mit Hantaviren lassen sich beim natürlichen Wirt, dem Nager, keine Veränderungen in Mortalität oder Morbidität feststellen; bei einer Übertragung auf den Menschen sterben jedoch 50% der Betroffenen

(CHAPMAN & KHABBAZ 1994). Ein aktuelles Beispiel, das gleichzeitig demonstriert, wie begrenzt das Wissen über Schweineviren bisher ist, liefert die Infektion mehrerer hundert Menschen nach Kontakt mit Schweinen mit einem bis dahin unbekanntem Paramyxovirus (CHUAH et al. 1999, HARCOURT et al. 2000). Die Mortalitätsrate des sogenannten Nipah-Virus, das eine schwere Enzephalitis hervorruft, liegt bei etwa 50% (ANON. 1999b). Über eine Million Schweine wurden getötet, um die Epidemie unter Kontrolle zu bringen (YAHOO DAILYNEWS 1999). Das Virus ähnelt dem Hendra-Virus, einem aus Fledermäusen stammenden Schweinevirus, das ebenfalls erst 1998 in Australien entdeckt wurde. Das Hendravirus ist allerdings weniger infektiös und verursacht nach einer Übertragung auf den Menschen einen minder schweren Krankheitsverlauf (ANON. 1999b).

Weitere Beispiele für Viren, deren Bedeutung in Schweinen erst in den letzten Jahren erkannt wurde bzw. die erst kürzlich nachgewiesen wurden, sind – neben den bereits genannten Circo- und γ -Herpesviren – auch ein Hepatitis-E-Virus, das eine enge Verwandtschaft zum menschlichen Virus aufweist (MENG ET AL. 1997, HSIEH et al. 1999) sowie ein Toro- und ein Menanglevirus (KRONEMAN et al. 1998, HOOPER et al. 1999). Diese Aufzählung verdeutlicht, daß die Entdeckung neuer Schweineviren durch das wachsende Interesse am mikrobiologischen Status der Schweine erheblich zugenommen hat. Deshalb ist zu vermuten, daß immer noch mit einer Vielzahl weiterer unbekannter und möglicherweise auch humanpathogener Viren gerechnet werden muß. Bei einer Veränderung der Wirtsspezifität kommt es häufig zu einer Erhöhung der Diversität viraler Phänotypen (vgl. z.B. COURGNAUD et al. 1992) und – wie die Erfahrung zeigt – zu einer Veränderung der Virulenz. Die Tatsache, daß der Mensch bereits „seit Jahrtausenden eng mit dem Schwein zusammenlebt“ (N4/11ff.), kann in dieser Hinsicht keine Sicherheit geben, wie die jüngste Vergangenheit in Südostasien eindrucksvoll unter Beweis stellt.

Besonders unbekanntes Herpes- und Retroviren, die mit dem Transplantat übertragen werden, stellen eine große Gefährdung dar, da mit der Möglichkeit ihrer Reaktivierung nach einer Xenotransplantation gerechnet werden muß. Unentdeckte Viren können das transplantierte Organ als Nische benutzen, in der sie sich vermehren und ggf. auch an den Wirt anpassen (vgl. folgenden Abschnitt). Wegen ihrer langen Latenzzeiten sind viele dieser Viren in Schweinen bisher möglicherweise noch gar nicht in Erscheinung getreten, weil diese normalerweise nicht einmal ein Jahr alt sind, wenn sie geschlachtet werden. Dasselbe gilt auch für Prionen (CHAPMAN et al. 1995). Zwar wurden veränderte Prionen in Schweinen bisher nicht nachgewiesen, aber das normale Prion-Protein des Schweins weist teilweise stärkere strukturelle Übereinstimmungen mit dem des Rindes auf als das Prion-Protein des Schafs (GROSCHUP et al. 1994). Die Übertragung von Prion-Proteinen ist aus der Allotransplantation von Hirngewebe, aber auch von Leber-

transplantationen bekannt (CREANGE et al. 1995). Von einer Gefährdung bei der Xenotransplantation ist deshalb ebenfalls auszugehen, zumal die Übertragbarkeit von Prio-
nen zwischen verschiedenen Spezies inzwischen hinreichend nachgewiesen wurde (PRUSINER 1995, Überblick in WILL 1999).

Syndrome, die durch unbekannte Erreger hervorgerufen werden, sind grundsätzlich schwierig zu erkennen – insbesondere im immunsupprimierten Patienten, der ohnehin häufig an den verschiedensten Infektionen leidet. Am günstigsten zu entdecken und ggf. auch eher einzudämmen sind deshalb unbekannte Pathogene, die – wie z.B. das Nipah-Virus, aber auch die von nicht-menschlichen Primaten übertragenen Filoviren – eine hohe Virulenz aufweisen. Dagegen stellt eine klinisch unauffällige latente Infektion letztlich eine größere Gefährdung dar, weil sie zunächst unerkant bleibt und ggf. auch weitergegeben werden kann (vgl. Abschnitt 5.2).

5.1.3 Entstehung neuer Pathogene

Die Entstehung neuer Pathogene durch anpassungsfähige Viren mit hoher Rekombinations- oder Mutationsrate gehört zu den Hauptrisiken der Xenotransplantation. Das Potential mit dem Xenotransplantat übertragener Viren, den immunsupprimierten Wirt zu infizieren, replikationsdefiziente endogene Retroviren zu komplementieren oder mit anderen humanen Viren unter Bildung von Hybriden zu rekombinieren, wurde noch nicht ausreichend untersucht. Die größten Bedenken richten sich gegen die Übertragung von Retroviren (vgl. Abbildung 5.1), weil diese besonders anpassungsfähig sind und ein Wirtswechsel bereits häufig beobachtet wurde⁴⁹. Die Eigenschaften von Retroviren werden zwar im Hinblick auf die Verwendung retroviraler Vektoren im Rahmen der Genterapie bereits seit Mitte der 1980er Jahre diskutiert⁵⁰, wurden aber im Zusammenhang mit der Xenotransplantation lange vernachlässigt.

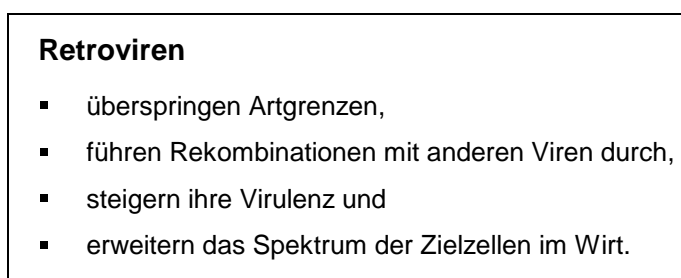


Abbildung 5.1 Retroviren als Risiko der Xenotransplantation. Erläuterungen im Text.

Die Eigenschaften der bekannten porcinen endogenen Retroviren werden aufgrund ihrer endogenen Herkunft erst im folgenden Abschnitt näher diskutiert; ihre Freisetzung als C-Typ Retroviren *in vitro* ist bereits seit langem bekannt (vgl. z.B. LIEBER et al. 1975).

⁴⁹ Die hohe Variabilität beruht hauptsächlich auf der Ungenauigkeit der RNA-Polymerase II, welche die Virusgenome produziert.

⁵⁰ Vgl. KOLLEK (1986) für eine frühe Zusammenfassung relevanter problematischer Eigenschaften von Retroviren.

Die C-Typ Viren gehören zur Unterfamilie der Onkoviren; über Vertreter der anderen beiden Gruppen, Spuma- oder Lentiviren, ist in Schweinen bisher nichts bekannt. Letztere wurden mittlerweile auch als Erreger des PMWS ausgeschlossen, für das – wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erläutert wurde – mittlerweile Circoviren verantwortlich gemacht werden (BRATANICH et al. 1999).

Grund zur Besorgnis besteht allerdings nicht nur bzgl. der Mutations- und Rekombinationshäufigkeit der Retroviren, sondern auch beim Austausch genetischen Materials im Reassortment⁵¹, wie es z.B. zwischen tierischen und menschlichen Influenzaviren erfolgt (INSTITUTE OF MEDICINE 1996). Nicht nur bei Influenzaviren ist diese Fähigkeit zur Rekombination bekannt: Auch die Koinfektion von Mäusen mit zwei avirulenten Herpes-Simplex-Viren kann zur Bildung rekombinanter Viren führen, die tödlich wirken (JAVIER et al. 1986). Deshalb wird befürchtet, daß es bei der simultanen Infektion des Organempfängers mit humanen Viren zu Rekombinationen mit Viren kommen kann, die gemeinsam mit dem Xenotransplantat übertragen wurden. Bei den γ -Herpesviren des Schweins werden z.B. Rekombinationen mit Herpesviren des Menschen wie HHV-6 oder CMV für möglich gehalten (EHLERS et al. 1999). Die Rekombinationsfähigkeit von Vakzinierungsstämmen des porcinen α -Herpesvirus (Pseudorabies-Virus) wurde bereits nachgewiesen (DANGLER et al. 1994). Sogar zwischen weiter entfernten Virustypen ist der Austausch genetischen Materials möglich: So wurde gezeigt, daß Retroviren in die DNA von Herpesviren integrieren können und zur Bildung replikationskompetenter Virusformen führen (JONES et al. 1996).

5.1.4 Porcine endogene Retroviren

Die Vermutung, daß porcine Organe ein geringeres Infektionsrisiko für den Menschen bedeuten als die Organe nicht-menschlicher Primaten, wurde lange Zeit so interpretiert, als seien Schweineorgane nicht nur weniger gefährlich, sondern sogar sicher. Diese Annahme wurde nachhaltig erschüttert, als gezeigt werden konnte, daß ein für die spontane Produktion endogener Retroviren bekannter Schweinezellstamm (PK-15) *in vitro* verschiedene menschliche Zelllinien infiziert (PATIENCE et al. 1997).

Endogene Retroviren sind virale Sequenzen, die von Infektionen mit exogenen Retroviren stammen; die porcinen endogenen Retroviren vom C-Typ stammen vermutlich von einem xenotropen Mäusevirus ab (BENVENISTE & TODARO 1975). Nach der Infektion von Keimzellen wurden die Viren dauerhaft in die Keimbahn-DNA integriert und vertikal, d.h. von Eltern auf ihre Nachkommen, weitergegeben. Ihre Fähigkeit zur Replikation haben die meisten endogenen Retroviren im Laufe der Zeit durch Mutationen verlo-

⁵¹ Beim Reassortment handelt es sich um die genetische Rekombination von Viren mit segmentiertem Genom, die zur Bildung neuer Virus-Varianten führt. Die Entwicklung von Impfstoffen wird durch diese Variabilität erheblich erschwert.

ren. Oft findet man zahlreiche Kopien der Sequenzen im Genom, einige von ihnen in allen Individuen einer Spezies an derselben Stelle. Das menschliche Genom besteht zu mindestens 1% aus Sequenzen, die vermutlich auf endogene Retroviren hinweisen, im Schweinegenom wurden etwa 50 provirale Kopien gefunden (LE TISSIER et al. 1997). Im natürlichen Wirt sind endogene Retroviren nicht krankheitserregend, ihre Transkription wird durch wirtseigene Methylierungen kontrolliert. Die Untersuchung normaler Schweinegewebe zeigte, daß auch in den zur Xenotransplantation vorgesehenen Organen wie Niere oder Herz PERV-ähnliche Sequenzen vorliegen und auch exprimiert werden (PATIENCE et al. 1997). Zellen des natürlichen Wirts können von endogenen Retroviren oft nicht mehr infiziert werden, einige von ihnen sind aber xenotrop, d.h. sie infizieren Zellen anderer Spezies. Von endogenen Retroviren des Pavians, der Katze sowie aus Mäusen wurde gezeigt, daß es zur Infektion menschlicher Zellen und zur Replikation der Viren kommen kann (vgl. Überblick in COFFIN 1985, BOEKE & STOYE 1997, WEISS et al. 1999). Über das pathogene Potential endogener Retroviren in fremden Spezies ist nur wenig bekannt. Eine solche artübergreifende Infektion scheint aber der Entwicklung des Gibbon Ape Leukemia Virus (GaLV) zugrunde zu liegen, der von Mäusen stammt. Mittlerweile wird das Virus horizontal zwischen Affen übertragen und löst bei ihnen Leukämien aus.

Den wegweisenden Experimenten von PATIENCE et al. (1997) folgten weitere Untersuchungen, die zeigten, daß für humane Zellen infektiöse (humantrop) PERV auch von normalen Schweinezellen freigesetzt werden können, z.B. von peripheren Monozyten (WILSON et al. 1998), Haut- und Lungenzellen sowie Endothelzellen der Aorta (MARTIN et al. 1998). Besonders dieser letzte Nachweis ist von großer Bedeutung, da Endothelzellen bei der Xenotransplantation solider Organe in großer Zahl in den Organempfänger übertragen werden.

Nähere Untersuchungen der PERV-Sequenzen im Schwein ermöglichten die vorläufige Klassifizierung in drei Gruppen von Proviren, die sich hauptsächlich in den Hüllproteinen unterscheiden (LE TISSIER et al. 1997, AKIYOSHI et al. 1998). Die meisten der Proviren sind vermutlich nicht replikationskompetent; in jeder der drei Klassen wird aber zumindest eine funktionierende Kopie vermutet (TAKEUCHI et al. 1998). Weil die Glykoproteine mit unterschiedlichen Rezeptoren interagieren, sind auch Differenzen in der Wirtsspezifität von PERV-A, B und C zu erwarten. Anders als PERV-A und B ist z.B. die dritte Form des endogenen Retrovirus alleine nicht in der Lage, menschliche Zellen zu infizieren (LE TISSIER et al. 1997). Da die Hüllproteine der PERV auch mit porcinen Rezeptoren reagieren können, wird vermutet, daß es zu einer Vermehrung infektiöser PERV im transplantierten Organ kommen könnte. Dadurch ist eine Integration an verschiedenen Orten des Genoms möglich, die wiederum eine Steigerung der Expressionsrate bewirken kann (TAKEUCHI et al. 1998). Auf diese Weise wird der Organempfänger

ständig mit Viren aus dem unerschöpflichen Reservoir des xenotransplantierten Organs konfrontiert – eine der besten Voraussetzungen für eine Anpassung des Virus an den Wirt und eine Infektion des Patienten.

Die pathogenen Effekte von Retroviren lassen sich grundsätzlich in maligne Transformationen und degenerative Effekte unterteilen⁵². Das onkogene Potential von Retroviren wurde beim Schwein und in anderen Tierarten mit der Entwicklung von Leukämien oder Lymphomen in Verbindung gebracht (FRAZIER et al. 1985). Die Verbreitung von Retroviren erfordert meistens enge Kontakte, z.B. den Austausch von Körperflüssigkeiten. Die Transplantation von Geweben oder Organen bedeutet deshalb ideale Bedingungen für die Infektion durch einen Retrovirus.

Es ist nicht anzunehmen, daß Menschen bisher mit endogenen Retroviren des Schweins konfrontiert wurden⁵³. Die Resistenz des Menschen diesen umhüllten Viren gegenüber ist durch präformierte Antikörper gewährleistet, die den terminalen Galaktosyl- α -(1,3)-Galaktoserest auf der Oberfläche von Schweinezellen erkennen und dem Komplementsystem die Lyse der Viren ermöglichen (ROTHER et al. 1995, TAKEUCHI et al. 1996). Bereits nach einer Passage durch menschliche Zellen ist das Virus jedoch für das Komplementsystem nicht mehr erkennbar. Der neuen Virushülle fehlen die Zielepitope der präformierten Antikörper, da die entsprechenden Kohlenhydratreste in menschlichen Zellen nicht synthetisiert werden (vgl. Kapitel 4)⁵⁴.

Die Ausschaltung der Retroviren durch das Komplementsystem ist vermutlich einer der wichtigsten Gründe dafür, daß viele Retroviren nur die Artgrenzen zwischen nahe verwandten Tieren überwinden können (WEISS 1998). Die grundsätzliche Möglichkeit von Retroviren, Artgrenzen zu überwinden (HENEINE et al. 1998b, NISHIMURA et al. 1999, MARTIN et al. 1999a) oder unter geeigneten Bedingungen Rekombinationen mit anderen Retroviren durchzuführen, ist sowohl aus der Untersuchung von Zellkulturen als auch aus Tiermodellen bekannt (vgl. z.B. MCCLURE et al. 1988, Überblick in KATZ & SKALKA 1990). Solche Rekombinationen können zu einer Steigerung der Virulenz füh-

⁵² Zur Transformation kommt es entweder durch die Insertionsaktivierung von Proto-Onkogenen oder nach der Aufnahme aktiver Onkogene aus einem Wirt in das Virusgenom und der anschließenden Verbreitung mit Hilfe eines Helfervirus. Außerdem ist die Produktion viraler Proteine möglich, welche die Zellteilung fördern.

Degenerative oder toxische Effekte entstehen z.B. durch einen direkten cytopathischen Effekt der Viren oder durch Variationen in den Hüllproteinen, die zur Mehrfachinfektion von Zellen führen und diese nach metabolischer Schädigung einer cytotoxischen Immunantwort aussetzen. Vgl. Lehrbücher der Virologie und Infektiologie zur Pathogenese der Retroviren, z.B. MODROW & FALKE 1997, HAHN et al. 1999.

⁵³ Zwar lassen sich in 5% der Blutspender Antikörper gegen gruppenspezifische Antigene (gag) nachweisen. Vermutet wird jedoch, daß es sich hierbei um Kreuzreaktivitäten mit anderen Pathogenen handelt (DENNER 2000).

⁵⁴ Freigesetzte Schweineviren können auch dann nicht mehr durch das Komplementsystem erkannt werden, wenn die präformierten Antikörper entfernt werden, das Komplementsystem inhibiert wird oder die Synthese des Kohlenhydratrestes durch genetische Veränderungen des Schweinegenoms verdrängt oder verhindert wird (vgl. folgenden Abschnitt).

ren (GUNDLACH et al. 2000) oder das Spektrum der Zielzellen des Virus erweitern (REIPRICH et al. 1997). Der Nachweis, daß PERV als Helferviren für einen retroviralen Moloney-Vektor agieren können (PATIENCE et al. 1997) sowie die Erkenntnis, daß PERV-C nicht allein, wohl aber bei gleichzeitiger Anwesenheit von PERV-A und PERV-B in der Lage ist, menschliche Zellen zu infizieren (TAKEUCHI et al. 1998), verdeutlichen eindrucksvoll die herausragende Bedeutung der Rekombinations- und Anpassungsfähigkeit von Retroviren. Neuere Untersuchungen weisen z.B. auch darauf hin, daß PERV sich auf transkriptioneller Ebene verändern, wenn sie in menschlichen Zellen kultiviert werden (TÖNJES 2000) und daß es infolge viraler Adaptationen zum Anstieg des Titers infektiöser Viren kommt (DENNER 2000). Die Eigenschaften, die das Risikopotential der PERV ausmachen, sind in Abbildung 5.2 zusammengefaßt.

Porcine endogene Retroviren

- sind in allen Schweinen vorhanden,
- können nicht durch Züchtung entfernt werden,
- werden auch in den zur Xenotransplantation vorgesehenen Geweben exprimiert,
- infizieren *in vitro* verschiedene menschliche Zellen und Zelllinien,
- adaptieren *in vitro*, so daß der Titer infektiöser Viren ansteigt und
- neigen zu Rekombinationen.

Abbildung 5.2 Die Gefährdung durch PERV. Erläuterungen im Text.

Aufgrund des bestehenden Risikopotentials wurde vorgeschlagen, die Züchtung von Spenderschweinen selektiv durch Auswahl von Tieren mit weniger retroviralen Sequenzen durchzuführen oder mit Hilfe der knock-out Technologie infektiöse Proviren zu entfernen (PATIENCE et al. 1997, STOYE et al. 1998). Das Screening nach und die Entfernung aller für menschliche Zellen infektiösen Retroviren des Spendertiers wäre eine Aufgabe, von der viele Genetiker oder Virologen glauben, daß sie nicht zu bewältigen ist (z.B. Z 3/31ff.). Denkbar ist auch die Erzeugung transgener Tiere mit virusinaktivierenden Determinanten, deren Expression die Transkription viraler Gene verhindern soll (ONIONS et al. 1998)⁵⁵.

Trotz dieser Pläne nahm die Skepsis gegenüber der Xenotransplantation mit den Untersuchungen an PERV in den Jahren 1997-1999 deutlich zu und führte auch dazu, daß – zumindest in Europa – die Möglichkeit eines Moratoriums für die klinische Forschung in Erwägung gezogen wurde (BUTLER 1999). Diese Stimmung erfuhr eine deutliche Wendung, als im August 1999 die bereits seit langem erwarteten Ergebnisse der XEN 111-Studie veröffentlicht wurden. In diesem vom Pharmaunternehmen Novartis initiierten und geleiteten Projekt wurden Blutproben von 160 Patienten untersucht, die im

⁵⁵ Zu den Anforderungen an die Schweine, die für die Xenotransplantation erzeugt werden, vgl. Abschnitt 5.2.

Zuge von Gewebetransplantationen oder extrakorporalen Perfusionen mit porcinem Zellmaterial in Kontakt gekommen waren (Tabelle 5.1)⁵⁶.

Therapeutisches Verfahren	Dauer des Verfahrens	n
Extrakorporale Perfusion von Schweineleberzellen (Bioartifizielle Leber)	2-30h (Mittel: 11h 45min)	28
Extrakorporale Perfusion von Schweinelebern	4h 15min	1
Extrakorporale Perfusion von Schweinenieren	65min / 15min	2
Extrakorporale Perfusion von Schweinemilz ^a	50-60min	100
Xenogene Hauttransplantation	Mittel: ca. 10d	15
Xenotransplantation porciner Inselzellen	1-460d	14

Tabelle 5.1 Untersuchungsmaterial der XEN 111-Studie (PARADIS et al. 1999). Blutproben von acht der Patienten, die porcine Inselzellen erhielten sowie der beiden extrakorporal an eine Schweineniere angeschlossenen Patienten wurden bereits vorher auf PERV untersucht (HENEINE et al. 1998a, PATIENCE et al. 1998a).

n = Zahl der Patienten

a) Die Indikationen für diese in Rußland durchgeführte „Immuntherapie“ werden nicht näher erläutert.

In 30 der Patienten wurde PERV-DNA detektiert; sie alle stammten aus dem russischen Patientenkollektiv der Milzperfusionen. Bei 23 von ihnen lag ausreichend DNA für die Untersuchung auf den sogenannten Mikrochimärismus vor: Über PCR wurden dabei nicht nur PERV, sondern auch schweinespezifische DNA-Sequenzen nachgewiesen, d.h. in den Patienten lagen porcine Zellen vor, obwohl das therapeutische Verfahren bis zu acht Jahre zurücklag. Um festzustellen, ob möglicherweise über den Mikrochimärismus hinaus auch eine Infektion vorliegt, muß das Verhältnis von PERV-Sequenzen zu schweinespezifischen Sequenzen ermittelt werden⁵⁷. Diese Quantifizierung verlief aber nur in vier Patienten erfolgreich. Bei ihnen konnte keine Infektion nachgewiesen werden.

Darüber hinaus wurde in keiner der Serumproben PERV-RNA nachgewiesen⁵⁸. In vier Patienten konnten zwar Antikörper gegen ein rekombinantes PERV-Protein festgestellt werden, es gab bei ihnen jedoch keine molekularen Hinweise auf eine Infektion. Außerdem waren zwei der Proben bei einer weiteren Überprüfung durch die CDC negativ und die beiden anderen Patienten wiesen schon einen bzw. drei Tage nach dem Eingriff Antikörper auf, so daß es sich vermutlich um eine bereits vorliegende Immunisierung handelte.

⁵⁶ Gefordert wurde inzwischen von mehreren Seiten, an diesem Patientenkollektiv auch weitere Untersuchungen durchzuführen (OECD 1999), besonders hinsichtlich solcher Viren, die schwierig aus gezüchteten Schweinen zu entfernen sind, z.B. Parvo- und Circoviren (WEISS 1999).

⁵⁷ Das Verhältnis von PERV-Sequenzen zu den schweinespezifischen Sequenzen muß eigentlich im Spendertier vorab bestimmt werden, um zu sehen, ob im Patienten möglicherweise eine Erhöhung des Verhältnisses vorliegt, die auf eine Infektion hinweist. In der XEN 111-Studie wurden Durchschnittswerte für Schweine verwendet.

⁵⁸ Die Nachweisgrenze der RT-PCR (Reverse Transcription PCR) lag bei 400 virusähnlichen Partikeln/ml.

Das Fehlen einer PERV-Infektion in den untersuchten Proben ist aufgrund einiger maßgeblicher Mängel der Studie jedoch keineswegs als Entwarnung zu verstehen:

- Wie die Autoren selbst einräumen, führt der retrospektive Charakter der Untersuchung dazu, daß der Zeitpunkt einer Infektion und mögliche klinische Symptome nicht erfaßt werden konnten (PARADIS et al. 1999). Probenmaterial aus dem Zeitraum vor den jeweiligen Verfahren stand aus demselben Grund nicht zur Verfügung, so daß z.B. im Falle der ungeklärt seropositiven Patienten kein Vergleich mit der Situation vor dem Eingriff durchgeführt werden konnte. Auch eine exakte Unterscheidung zwischen Infektion und Mikrochimärismus kann nur in prospektiven Studien erfolgen, wenn auch eine Blutprobe des Spendertiers zur Verfügung steht.
- Die Studie wurde lediglich anhand von Blutproben durchgeführt. Das Fehlen einer Virämie kann jedoch auch auf einer Gewebespezifität des Virus beruhen bzw. auf einer Konzentration der vorhandenen Viren in einigen Geweben, wie es z.B. auch bei HIV der Fall ist (LIBERATORE et al. 1998). Ohne systematische Untersuchung anderer Gewebe- oder Zelltypen kann eine PERV-Infektion daher nicht ausgeschlossen werden (vgl. PETERMANN & SAUTER 1999), zumal periphere Blutzellen des Menschen auch *in vitro* nicht produktiv mit PERV infiziert werden können (PATIENCE et al. 1997, WILSON et al. 2000). Erforderlich wären deshalb zusätzlich zur Untersuchung von Blutproben z.B. *in situ* Hybridisierungen verschiedener Gewebe. Innerhalb der Studie wurde diesem Problem kaum Rechnung getragen. Lediglich bei den vier Patienten, bei denen PERV-Antikörper nachweisbar waren, wurde eine ergänzende Speicheluntersuchung durchgeführt, weil von einigen Retroviren wie dem feline Leukämievirus (FeLV) eine starke Absonderung mit dem Speichel bekannt ist (vgl. Literatur in PARADIS et al. 1999). Die Ergebnisse der Speicheluntersuchung auf PERV waren ebenfalls negativ.
- Die Zahl der untersuchten Patienten ist zu gering, um eine Infektion festzustellen, die möglicherweise nur selten stattfindet (WEISS et al. 1999). Dies gilt insbesondere, wenn man berücksichtigt, daß es sich um eine außerordentlich heterogene Untersuchungsgruppe handelt. Die Patienten wurden sehr unterschiedlichen Verfahren unterworfen, bei denen Organe oder Gewebe entweder transplantiert oder perfundiert wurden, so daß auch die Expositionszeiten oder die Intensität des Kontakts mit Schweinezellen keineswegs vergleichbar sind. Darüber hinaus unterscheiden sich auch die Eigenschaften der Organe hinsichtlich der PERV-Aktivität: In porcinen Inselzellen findet z.B. fast keine Expression von PERV statt (HENEINE et al. 1998a).
- Die Immunsuppression bei zukünftigen Xenotransplantationen wird zunächst deutlich über den derzeit bei Allotransplantationen üblichen Umfang hinausgehen (vgl. z.B. FISHMAN 1999, E1/20ff., A10/31ff.). Wie entscheidend das Ausmaß der Immunsuppression bei der Freisetzung und Infektiösität endogener Retroviren sein

kann, ist auch im Zusammenhang mit humanen Zellen aus Tiermodellen bereits bekannt: menschliche Tumorzellen können nach der Xenotransplantation in immundefiziente Tiere durch deren endogene Retroviren infiziert werden (vgl. z.B. WEISS 1982).

- Keiner der Patienten kam in Kontakt mit porcinem Gewebe transgener Tiere, wie es bei den geplanten Xenotransplantationen der Fall sein wird. SANDSTROM & CHAPMAN (1998) betonen deshalb, daß bisher lediglich das unterste Ende des Risikospektrums untersucht wurde. Die speziellen Risiken der Verwendung genetisch veränderter Schweine werden im nächsten Abschnitt behandelt.

Letztlich zeigt die XEN 111-Studie hauptsächlich, daß es sich bei PERV für den Menschen nicht um hoch infektiöse Viren handelt – und bestätigt damit die *in vitro* Ergebnisse, bei denen sich eine geringe Infektiosität und die Tendenz zur unproduktiven Infektion bereits abzeichnete (ONIONS et al. 1998, STOYE et al. 1998). WEISS kritisiert deshalb als größtes Problem einer solchen Untersuchung:

„Although the public may demand evidence of no risk, retrospective epidemiological studies can at best provide no evidence of risk, which is rather a different matter.“ (WEISS 1999;1222)

Viele Fragen bleiben auch nach der XEN 111-Studie noch ungeklärt:

- Kommt es nach der Xenotransplantation zur Expression und Freisetzung von PERV aus den porcinen Geweben bzw. Organen im Menschen oder nicht?
- Unter welchen Bedingungen kann die Freisetzung von PERV zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen?
- Welche Unterschiede bestehen in dieser Hinsicht bzgl. der verschiedenen Organe, die zur Transplantation vorgesehen sind? Sind die Risiken permanenter Xenotransplantationen und vorübergehender extrakorporaler Perfusionen vergleichbar?⁵⁹.
- Falls es zur Freisetzung von PERV kommt: Sind diese *in vivo* gar nicht oder nur unter bestimmten Umständen in der Lage, menschliche Zellen zu infizieren bzw. gibt es menschliche Zellen, die für eine Infektion besonders empfänglich sind?

Unbestritten ist, daß *in vitro* Ergebnisse nur bedingt auf die Situation *in vivo* übertragbar sind, aber erst ein grundlegenderes Verständnis dieser Unterschiede kann dazu beitragen, die Gefährdung durch PERV eingehend zu bewerten. Vor allem die Mechanismen, die zur Aktivierung endogener Retroviren führen können, sind dabei von entscheidender Bedeutung, denn schon lange ist bekannt, daß gerade im Umfeld von Transplantationen die Bedingungen für eine Aktivierung von Viren besonders geeignet sind (vgl. z.B. PHILLIPS et al. 1975, HIRSCH et al. 1975, RINALDO et al. 1976). Besondere Berücksichti-

⁵⁹ Uneinheitliche Ergebnisse gibt es bisher bzgl. der PERV-Infektion durch Zellüberstände aus bioartificialen Lebern: Die Infektion primärer humaner Hepatozyten wurde nachgewiesen (MERTSCHING et al. 1999), während die Zelllinie HEK 293 – anders als in bisherigen PERV Experimenten – nicht infiziert werden konnte (NYBERG et al. 1999).

gung müssen in diesem Zusammenhang die Auswirkungen von starker Immunsuppression und immunologischen Abstoßungsreaktionen im Menschen sowie genetischer Modifikationen der Spendertiere finden.

Jüngste Ergebnisse in SCID-Mäusen (Severe Combined Immunodeficiency: schwerer kombinierter Immundefekt) haben erstmals gezeigt, daß es nach der Xenotransplantation porciner Inselzellen *in vivo* zur Freisetzung von PERV kommen kann und daß anschließend Mauszellen infiziert werden (VAN DER LAAN et al. 2000). Die Tatsache, daß der Nachweis von Infektionen in verschiedenen Geweben erfolgte, bestätigt die weiter oben ausgeführte Kritik an der ausschließlichen Untersuchung von Blutproben in der XEN-111 Studie. Da PERV-Infektionen nur in solchen Geweben gefunden wurden, die auch einen Mikrochimärismus aufwiesen, vermuten die Autoren darüber hinaus, daß Zell-Zell-Kontakte eine wichtige Rolle bei der Verbreitung der Infektion spielen könnten (ebd.)

Für denkbar halten VAN DER LAAN et al. jedoch auch folgende Erklärungen für die Ergebnisse im Mausmodell: Mäuse sind für die Freisetzung von xenotropen endogenen Retroviren bekannt. Diese könnten über Pseudotypisierungen oder Rekombinationen zur Bildung infektiöser PERV führen, die sich dann ausbreiten. Außerdem ist es möglich, daß Mauszellen einer Infektion mit PERV gegenüber ohnehin empfänglicher sind als humane Zellen. Abgesehen davon ist die Immunsuppression der Patienten, deren Blutproben in der XEN-111 Studie untersucht wurden, nicht mit dem Status von SCID-Mäusen zu vergleichen, bei denen keinerlei Antikörper- oder T-Zellantwort erfolgt. Dennoch haben die vorliegenden Ergebnisse erneut große Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von Xenotransplantationen geweckt, so daß auch die Forderung nach einem Moratorium für klinische Versuche wieder laut wurde (ANON. 2000).

5.1.5 Besondere Aspekte der Verwendung transgener Schweine

Die Verwendung von Organen aus transgenen Schweinen bringt einige Besonderheiten mit sich, die auch Auswirkungen auf das Infektionsrisiko haben können.

Zunächst ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, daß die Insertion eines Transgens zu einer veränderten Expression latenter Viren führen kann (FISHMAN 1997). Diese Fragestellung ist möglicherweise vorab *in vitro* hinreichend zu klären.

Eines der schwierigeren Probleme in diesem Zusammenhang ist die Anpassungsfähigkeit porciner Viren: Durch die Expression humaner Proteine in den Schweinen erhalten dort vorhandene Viren die Möglichkeit zur Präadaptation, d.h. sie können sich bereits im Tier an die humanen Rezeptoren anpassen, sich nach der Xenotransplantation im Rezipienten ausbreiten und schließlich möglicherweise auch von Mensch zu Mensch übertragen werden (WEISS 1998). Das bei der Erzeugung von Schweinen zur Xe-

notransplantation verwendete Komplementregulatorprotein DAF (CD55) wird z.B. von Echo- und Coxsackieviren benutzt, um in das Innere der Zellen zu gelangen (WARD et al. 1994, BERGELSON et al. 1995). Auch mit CD46-transgenen Schweinen wird experimentiert; dieses Protein ist im Menschen der Rezeptor für das zu den Morbilliviren⁶⁰ gehörende Masernvirus (DÖRIG et al. 1993). Morbilliviren sind für ihre große Anpassungsfähigkeit bekannt (vgl. z.B. NORRBY 1992, ARYA 2000); auch Infektionen über Artgrenzen hinweg wurden bereits berichtet (z.B. O'SULLIVAN et al. 1997). Um ein Risiko durch Adaptationsvorgänge auszuschließen, wurde vorgeschlagen, die Genkonstrukte für die Erzeugung transgener Tiere so zu entwerfen, daß der Vorgang der Internalisierung nach Virusbindung gestört wird (PATIENCE et al. 1998b).

Deutlich unübersichtlicher wird die Situation allerdings, wenn letztlich die Herstellung vielfach transgener Schweine erforderlich ist, um die immunologische Abstoßung zu verhindern (vgl. Kapitel 4). Die Frage, welche Viren unter diesen Umständen ggf. schon im Schwein eine Präadaption an humane Rezeptoren vollziehen können, ist dann kaum noch zu beantworten.

Schwerwiegende Probleme sind schon jetzt durch eine der angestrebten genetischen Veränderungen zu befürchten: Die Ausschaltung der α -(1,3)-Galaktosyltransferase oder deren Kompetition mit einer Fucosyltransferase verhindert die Anheftung eines im Menschen nicht vorkommenden terminalen Kohlenhydratrestes an die Oberfläche der Schweinezellen (vgl. Kapitel 4). Es wird vermutet, daß präformierte Antikörper gegen diesen Galaktoserest es dem menschlichen Komplementsystem ermöglichen, Viren zu zerstören, deren Hülle z.B. von Schweinezellen stammt (ROTHER 1995, TAKEUCHI et al. 1997, REED et al. 1997). Wird die Transferase aus dem Schweinegenom entfernt oder durch ein konkurrierendes Enzym verdrängt, kann die Komplementkaskade nicht länger zur Bekämpfung dieser Viren eingesetzt werden⁶¹. Damit ist der Mensch nicht nur einem größeren Infektionsrisiko durch PERV ausgesetzt, sondern alle behüllten Viren des Schweins entkommen automatisch dieser ersten Verteidigungslinie des menschlichen Immunsystems (WEISS 1998, GUSTAVSSON & STEEN 1998). Möglicherweise wird deshalb mit der Inhibition der hyperakuten Abstoßungsreaktion gleichzeitig einer der wirksamsten Mechanismen ausgeschaltet, der bisher einen Wirtswechsel von Retroviren zwischen weit entfernten Arten erschwert (WEISS 1998).

Bisher noch ungeklärt ist, ob auch die Expression von Komplementregulatorproteinen dazu beitragen kann, solche Resistenzen gegenüber Viren zu unterlaufen. Die Anwesenheit von CD46, CD55 und CD59 schützt z.B. HIV vor komplementvermittelter Lyse (z.B. STOIBER et al. 1996). Die Expressionsdichte dieser (humanen) Proteine auf der

⁶⁰ Zu den Morbilliviren gehören u.a. auch das Rinderpest- und Hundestaupavirus.

⁶¹ Dies gilt auch für einige andere Eingriffe, die eine hyperakute Abstoßung des Xenotransplantats verhindern sollen, wie z.B. die Entfernung der präformierten Antikörper.

Oberfläche von Schweinezellen dürfte in diesem Zusammenhang eine große Rolle spielen (WEISS 1998).

5.2 Risikomanagement: Internationale Kooperation

Die Situation bei der Einführung der Xenotransplantation unterscheidet sich hinsichtlich des Risikos deutlich von anderen therapeutischen Verfahren. Während die Erprobung neuer Therapien immer mit einem Risiko und unvorhersehbaren Folgen für die ersten Patienten verbunden ist (vgl. Abschnitt 9.3), kann das Infektionsrisiko der Xenotransplantation nicht nur den Patienten selbst, sondern darüber hinaus auch seine Familienmitglieder und Kontaktpersonen betreffen – und letztlich die gesamte Gesellschaft. Die Hoffnung einzelner auf eine Lebensverlängerung kann zur Gefährdung der Allgemeinheit führen, wenn es zur Entwicklung neuer Viren oder zur Ausbreitung von Xenozoonosen kommt (vgl. z.B. BACH et al. 1998a).

Bei der Gefährdung durch Pathogene aus Xenotransplantaten muß deshalb immer zwischen dem individuellen Risiko und dem Risiko für die Öffentlichkeit unterschieden werden; eine Nutzen-Risiko-Abschätzung der Xenotransplantation im Hinblick auf den möglicherweise todkranken Patienten verläuft unter völlig anderen Voraussetzungen als im Hinblick auf die Allgemeinheit (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;74, vgl. auch Abschnitt 9.3). So betrifft das onkogene Potential verschiedener Retro-, Adeno- oder Polyomaviren oder die Gefährdung durch Prione nur die Patienten selbst. Die meisten von ihnen werden das Risiko einer möglicherweise nie oder erst nach Jahrzehnten ausbrechenden Erkrankung wegen fehlender Alternativen in Kauf nehmen (ISACSON & BREAKFIELD 1997)⁶². Viele Experten der verschiedenen Fachrichtungen, die sich mit der Xenotransplantation befassen, sind sich jedoch – auch mit den Vertretern der an der Entwicklung beteiligten Pharmaunternehmen – darin einig, daß ein worst case Szenario für die Xenotransplantation die Übertragung oder Entwicklung eines humanpathogenen Virus ist, das auch von Mensch zu Mensch weitergegeben werden kann (z.B. T 7/40f., A 25/17ff.). Wie bei den Zoonosen wird auch bei der Transmission von Xenozoonosen zwischen Viren zu unterscheiden sein, die zu einer fulminanten Erkrankung führen (z.B. Ebola-, Hanta-, Lassavirus) und anderen, bei denen es vor der Entdeckung zur pandemischen Verbreitung kommt. Eine größere Gefährdung für die Allgemeinheit geht dabei von letzteren aus, wie das Beispiel der HIV-Verbreitung eindrucksvoll zeigt (CHAPMAN et al. 1995).

Der Umgang mit dem Infektionsrisiko der Xenotransplantation wird geprägt durch das Ausmaß und die Bewertung der Unsicherheiten, die im Abschnitt 5.1 ausgeführt wur-

⁶² Interessanter als die Gefährdung durch solche Viren ist für den Patienten das Risiko, daß einige humane Pathogene auch das tierische Organ infizieren können und das Xenotransplantat beschädigt oder zerstört wird.

den. Ein Moratorium für klinische Versuche bis zur Klärung der mit dem Eingriff verbundenen Risiken wurde zwar von verschiedenen Seiten vorgeschlagen (vgl. z.B. BACH et al. 1998a, BUTLER 1999), ist aber angesichts der Zwecklosigkeit nationaler Alleingänge nicht realisierbar: Da die Ausbreitung von Viren nicht auf einzelne Länder beschränkt bleibt⁶³, können Sicherheitsmaßnahmen nur dann erfolgreich sein, wenn eine internationale Harmonisierung der Vorgehensweise erzielt werden kann (OECD 1999;43). Für ein Moratorium wäre ein solcher Konsens nicht zu erzielen, wie sich schon früh in verschiedenen nationalen Gutachten bzw. Entwürfen für Richtlinien abzeichnete (vgl. z.B. ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996, FDA 1996). Im Rahmen eines Risikomanagements muß es deshalb darum gehen, internationale Richtlinien zu formulieren, die eine Verringerung der Gefährdung ermöglichen. In den folgenden Abschnitten werden verschiedene zur Diskussion stehende Ansätze der Risikominimierung vorgestellt, ergänzt und im Hinblick auf mögliche Schwächen untersucht. Die Frage, inwieweit die möglichen Auswirkungen der Xenotransplantation auch die Beteiligung der Öffentlichkeit an den Entscheidungsprozessen erfordern, wird ausführlich in Kapitel 9 diskutiert.

5.2.1 Schweine für die Xenotransplantation: *Specific Pathogen Free (SPF)*

Die vielversprechendste Maßnahme, um das Risiko einer Krankheitsübertragung zu minimieren, ist die Etablierung sogenannter SPF-Kolonien der Spendertiere. Diese Schweineherden werden gezielt auf eine Reihe von Erregern getestet, die aus der Zucht herausgehalten werden sollen (GUSTAFSSON 1984). In den Tieren sind spezifische Pathogene nicht vorhanden, darüber hinaus bleibt die Mikroflora aber undefiniert⁶⁴. Die Liste der auszuschließenden Bakterien, Pilze, Parasiten und Viren umfaßt:

- Erreger, deren Pathogenität für den Menschen bekannt ist (FISHMAN 1998) (vgl. Abschnitt 5.1.1),

⁶³ „Viruses don't carry passports“, beschreibt DAAR (1998;223) das Problem.

⁶⁴ Noch einen Schritt weiter als die Züchtung von SPF-Tieren geht die Produktion von Gnotobionten. Diese werden unter keimfreien Bedingungen gehalten. Aufgrund der Größe sind Nutztiere nicht so einfach gnotobiotisch zur Welt zu bringen und aufzuziehen wie z.B. Mäuse. Sie können nicht bis zur Geschlechtsreife als Gnotobionten gehalten werden oder sich sogar als solche in Isolatoren vermehren. Jedes Tier wird daher durch eine Hysterektomie oder einen Kaiserschnitt unter sterilen Bedingungen zur Welt gebracht und zunächst mit einem sterilen Milchersatz, später mit sterilen Nahrungsmitteln gefüttert. Bei Pathogenen, die über die Placenta weitergegeben werden, bedürfen die Verfahren darüber hinaus einer Wiederholung. Von den größeren Tieren ist das Schwein allerdings am ehesten einer gnotobiotischen Aufzucht zugänglich: Die relativ einheitliche Tragzeit wirkt dabei ebenso förderlich wie die Kurzbeinigkeit der Tiere. Schwierigkeiten ergeben sich nach ca. drei bis vier Monaten bzgl. der Isolatorgröße und der Abfallmenge, die täglich entsorgt werden muß. Auch die Versorgung mit Wasser und Futter wird schwieriger (COOPER et al. 1991). Hauptsächlich aus pragmatischen Gründen wird deshalb die Verwendung von SPF-Schweinen für die Xenotransplantation favorisiert.

- Erreger, die für immunsupprimierte Patienten gefährlich werden können, z.B. Toxoplasma gondii (ebd.),
- Erreger, die menschlichen Pathogenen ähnlich sind, z.B. PCMV, Adeno- oder Hepatitisviren (ebd.),
- Erreger, die pathogen für das Schwein sind oder die zu transplantierten Organen schädigen können, z.B. ECMV (WHO 1998a;4),
- Erreger mit onkogenem Potential im Schwein oder anderen Tieren (IVERSON & TALBOT 1998),
- Erreger mit hoher Rekombinations- oder Mutationsfähigkeit, z.B. Parvo-, Rota- sowie Herpesviren (FISHMAN 1998, EHLERS et al. 1999),
- Erreger mit einem breiten Wirtsspektrum, die für einen Wirtswechsel in Frage kommen, z.B. Circoviren (MANKERTZ & EHLERS 1998, ALLAN & ELLIS 2000).

Bisher ist ungeklärt, wie mit der Anwesenheit porciner endogener Retroviren im Schweinegenom umzugehen ist. Die Züchtung von Spenderschweinen mit weniger retroviralen Sequenzen kann durch Auswahl von Tieren erzielt werden, die eine geringere Anzahl von Proviren enthalten oder durch die Kreuzung von Schweinen, bei denen die Lage der PERV im Genom variiert (PATIENCE 2000)⁶⁵. Wenn die knock-out Technologie für Schweine zur Verfügung steht⁶⁶, könnten möglicherweise die replikationskompetenten oder infektiösen PERV entfernt werden (PATIENCE 1997, STOYE et al. 1998). Vor allem von seiten der Industrie wird allerdings die Auffassung vertreten, daß nur der Nachweis einer Gefährdung durch PERV den hohen Aufwand für solche Vorgehensweisen rechtfertigen kann (A11/9ff., A25/17ff.).

Detaillierte Vorschläge zum Umfang und zur Häufigkeit des Screenings der Schweine sowie zu den Haltungsbedingungen finden sich vor allem im überarbeiteten Entwurf für die US-amerikanischen Richtlinien⁶⁷ (FDA 2000), aber auch in den Entwürfen der UNITED KINGDOM XENOTRANSPLANTATION INTERIM REGULATORY AUTHORITY (UKXIRA 1999a)⁶⁸.

Eines der Hauptprobleme bei der Aufzucht der Schweine ist die Infektionsgefahr, die von den Tierpflegern für die Schweine ausgeht. Umfassende Sicherheitsmaßnahmen

⁶⁵ Es gibt allerdings immer auch virale Sequenzen, deren Lage in allen Individuen einer Spezies gleich ist.

⁶⁶ Vgl. Kapitel 4.

⁶⁷ Gegenüber dem ersten Entwurf von 1996 wurden eine Reihe von Änderungen eingeführt, die letztlich zu einer Verschärfung der Richtlinien führten, z.B. hinsichtlich der Screening-Verfahren bei der Aufzucht der Spendertiere, aber auch bei den Vorgaben für das Monitoring der Patienten.

⁶⁸ Die Entwicklung solcher Standard Operating Procedures (SOP) soll an dieser Stelle nicht näher erläutert werden. Von einer einheitlichen Regelung sind diese Vorschläge jedoch noch weit entfernt. Unklarheiten bestehen z.B. im Hinblick auf die Frage, ob die Schweine oder nur die bereits explantierten Organe zum Ort der Xenotransplantation transportiert werden sollen. Auch der Zeitpunkt der letzten Untersuchung des zu transplantierenden Organs bzw. des individuellen Schweins wird unterschiedlich festgelegt: Die UKXIRA (1999a;24) sieht einen Zeitraum von bis zu sechs Wochen vor der Operation vor, während die FDA (2000;32) eine Quarantäne der Tiere drei Wochen vor dem Eingriff vorschlägt.

sind erforderlich, damit die Schweine nicht mit humanpathogenen Erregern in Kontakt kommen (FISHMAN 1998) bzw. aufgrund der Ausstattung mit humanen Transgenen infiziert werden (WEISS 1998). Nur unzureichend berücksichtigt wird bisher außerdem die Gefahr der Erzeugung resistenter Bakterien durch den regelmäßigen Einsatz von Antibiotika in der Aufzucht der Schweine, weil die Bemühungen sich auf das Infektionsrisiko durch Viren konzentrieren.

Von der Eliminierung bekannter Erreger verspricht man sich zusätzlich eine Minimierung des Risikos, fremde Pathogene in der Kolonie zu beherbergen (ALLAN 1996). Die größte Herausforderung bei der Bereitstellung von Xeno-Organen und der Minimierung des Infektionsrisikos für den Patienten und die Allgemeinheit bleibt trotzdem die Detektion solcher unbekanntem Erreger. Einige Experten betonen deshalb ausdrücklich, daß das Screening der Spendertiere auf bekannte Pathogene das Risiko für die Allgemeinheit durch unbekannte Pathogene nur wenig zu reduzieren vermag (FISHMAN 1998). Erforderlich sind darum vor allem neue Testverfahren, damit dieses Restrisiko der Xenotransplantation vermindert werden kann.

5.2.2 Monitoring von Patienten und Kontaktpersonen

Die sorgfältige Überwachung der Schweine, die für Xenotransplantationen vorgesehen sind, kann zwar das Risiko einer Infektion sowohl für den Patienten als auch für Dritte verringern (WHO 1998a;12), es aber nicht auf Null reduzieren (FISHMAN 1997)⁶⁹. Um das vor allem hinsichtlich der Entwicklung neuer Pathogene nicht kalkulierbare Risiko zu vermindern, ist es unerlässlich, den Patienten nach dem Eingriff regelmäßig und lebenslang auf mögliche Anzeichen von Infektionen zu untersuchen (OECD 1999;75)⁷⁰. Diese Beobachtung des Patienten schließt die Entnahme und Archivierung von Blut- und ggf. auch Gewebeproben vor und nach der Xenotransplantation ein (vgl. folgenden Abschnitt). Die Bedeutung und Notwendigkeit von Gewebeproben wurde erst kürzlich wieder deutlich, als nach der Xenotransplantation porciner Inselzellen PERV-Infektionen in verschiedenen Geweben von SCID-Mäusen nachgewiesen werden konnten.

Über die Bereitschaft zum Monitoring hinaus sind zum Schutz von Kontaktpersonen und der Öffentlichkeit auch weitergehende Beschränkungen in der Lebensführung vor-

⁶⁹ Der Virologe J.S. ALLAN faßt die Risiken durch Xenotransplantationen folgendermaßen zusammen: „...the best strategy for preventing xenotransmission is still not to do them.“(1995;45)

⁷⁰ So sieht z.B. der Entwurf der UKXIRA (1999a;29) vor, daß der Patient nach der Xenotransplantation im Abstand von null, ein und zwei Tagen, nach zwei, vier und sechs Wochen sowie nach drei und sechs Monaten untersucht wird. Eine Archivierung von Proben soll nach einem und sechs Monaten erfolgen. Weitere Tests und Archivierungen sind 1 und 2 Jahre nach der Xenotransplantation vorgesehen. Die Häufigkeit späterer Untersuchungen wurde noch nicht festgelegt. Der Virologe J. FISHMAN (1999) schlägt dagegen ein deutlich engeres Untersuchungsnetz vor, bei dem die Patienten z.B. in den ersten drei Monaten wöchentlich und bis einschließlich dem sechsten Monat jede zweite Woche untersucht werden.

gesehen. Diese werden im folgenden nur kurz wiedergegeben; eine umfassende Diskussion der Auflagen, ihrer Durchführbarkeit und möglicher Auswirkungen wird in Abschnitt 9.4 durchgeführt:

- Erkrankungen ungeklärter Ursache müssen gemeldet werden (OECD 1999;51).
- Der Patient muß sich mit der Weitergabe medizinischer Informationen einverstanden erklären, damit es zur Einrichtung zentraler Register kommen kann (ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;115, vgl. folgenden Abschnitt).
- Die Behandlung des Patienten bei Erkrankungen, die möglicherweise Folge einer Infektion sind sowie die Therapie einer Abstoßungsepisode dürfen nur innerhalb der Transplantationszentren erfolgen und erfordern spezielle Sicherheitsvorkehrungen (FISHMAN 1998).
- Vor der Xenotransplantation ist die Einwilligung des Patienten in Maßnahmen zur Begrenzung des Risikos für die Öffentlichkeit erforderlich, für den Fall, daß bei ihm eine Infektion festgestellt wird. Der Umfang dieser Maßnahmen schließt unter bestimmten Voraussetzungen auch Quarantänemaßnahmen ein, wird aber immer noch kontrovers diskutiert (WHO 1998a;13, vgl. Abschnitt 9.4).
- Der Patient wird von Blut- und Knochenmarkspenden etc. ausgeschlossen und über mögliche Gefährdungen beim Stillen aufgeklärt (WHO 1998b;13, FDA 2000;5)⁷¹.
- Der Patient wird aufgefordert, die Weitergabe möglicher Pathogene beim Geschlechtsverkehr durch die Verwendung von Kondomen zu verhindern (WHO 1998b;13).

Damit die Ausbreitung einer Xenozoonose frühzeitig erkannt wird, ist auch die Untersuchung von Kontaktpersonen der xenotransplantierten Patienten vor und nach der Xenotransplantation erforderlich. Betroffen sind von diesen Maßnahmen das Pflegepersonal in den Transplantationszentren sowie Familienangehörige und Sexualpartner des Patienten. Die Frage, ob und wie diese Personen zur Teilnahme am Monitoring verpflichtet werden können, ist immer noch sehr umstritten (vgl. Abschnitt 9.5)⁷².

Das Hauptproblem des Monitorings aus naturwissenschaftlich-medizinischer Sicht⁷³ ist die Suche nach unbekanntem oder ganz neuen Erregern. Als „Aufgabe von ungeheuren Ausmaßen“⁷⁴ stuft der Virologe J.S. ALLAN (1996;19) es ein, diese zu identifizieren, Screening-Tests zu entwickeln und die Verbreitung der Infektion zu verhindern. Die

⁷¹ Die FDA zieht zusätzlich in Erwägung, auch die Kontaktpersonen von Blut- und Organspenden auszuschließen.

⁷² Eine Verpflichtung zur Teilnahme am Monitoring kann es nicht geben, vgl. Abschnitt 9.5. Einige Vorschläge sehen die Einbindung der Kontaktpersonen auch erst dann vor, wenn im Patienten bereits eine Erkrankung festgestellt wurde (MICHAELS 1998).

⁷³ Zu den ethischen Problemen, die mit dem Anspruch auf die lebenslange Verfügbarkeit von Patienten und Kontaktpersonen einhergehen, vgl. Kapitel 9.

⁷⁴ Eigene Übersetzung.

Erkennung einer Infektion ist in den immunsupprimierten Patienten ohnehin besonders schwierig, da serologische Nachweise aufgrund der unterdrückten Immunreaktion nur bedingt einsetzbar sind (CHAPMAN et al. 1995). Kreuzreaktivitäten können darüber hinaus die Ergebnisse solcher Untersuchungen verschleiern, wie sich bei der Detektion von Antikörpern gegen porcine Parvoviren in einigen Rezipienten von Schweine-Inselzellen zeigte (TIBELL & GROTH 1998). Außerdem leiden immunsupprimierte Patienten häufig unter opportunistischen Infektionen, so daß eine Infektion mit einem neuen Erreger übersehen werden kann, wenn ähnliche Symptome vorliegen (FISHMAN 1998). Hinzu kommt, daß die Viren möglicherweise über einen langen Zeitraum latent vorliegen (ebd.). Selbst wenn zum jetzigen Zeitpunkt ein lebenslanges Monitoring vorgesehen ist, wird die Untersuchungshäufigkeit bei längerem Patientenüberleben reduziert (vgl. z.B. Monitoringentwurf in UKXIRA 1999a;29). Dies führt dazu, daß ein Infektionsereignis, das erst mehrere Jahre nach der Xenotransplantation eintritt, wesentlich leichter übersehen wird als eines, das früh nach dem Eingriff erfolgt. Dies gilt insbesondere dann, wenn mit der akuten Infektion keine klinisch auffällige Symptomatik verbunden ist. Eine der wichtigsten Anforderungen bei den diagnostischen Methoden im Rahmen der Monitoring-Programme ist eine hohe Sensitivität bei nicht zu enger Spezifität, damit ggf. auch unbekannte Erreger detektiert werden können (INSTITUTE OF MEDICINE 1996). Vor allem molekulare Techniken wie PCR mit degenerierten oder randomisierten Primern oder RT-PCR werden zur Anwendung kommen. Bei der Entdeckung neuer Pathogene verspricht man sich auch viel von der Representational Difference Analysis (RDA), einem subtraktiven Verfahren mit DNA aus normalen und potentiell infizierten Zellen (INSTITUTE OF MEDICINE 1996, Y 5/10ff.)⁷⁵. Eine der Grundvoraussetzungen für die Zuverlässigkeit des Monitorings ist aber die ständige Weiterentwicklung der diagnostischen Methoden und ihre Anpassung an neue Forschungsergebnisse⁷⁶.

5.2.3 Register und Archive

Die Registrierung aller durchgeführten Xenotransplantationen sowie die Archivierung biologischer Proben von Spendertier und Organempfänger wird u.a. von OECD (1999;43ff.) und WHO (1998b;13) gefordert, wobei vor allem die OECD die Notwendigkeit einer internationalen Kooperation betont (DE WIT 1999). Mit der Umsetzung solcher Vorschläge wird zumindest auf nationaler Ebene schon begonnen (UKXIRA 1999a, FDA 2000). Darüber hinaus plädiert die OECD für Meldebestimmungen und -systeme, die sich an bereits bestehenden nationalen oder supranationalen Strukturen

⁷⁵ Die RDA hat z.B. zur Entdeckung des HHV-8, dem Herpesvirus in Kaposi-Sarkomen, beigetragen.

⁷⁶ So konnten der humane und Pavian-CMV noch nicht unterschieden werden, als zwei Xenotransplantationen von Pavianlebern auf den Menschen in den Jahren 1992/93 durchgeführt wurden (MICHAELS 1998). Auch ein molekularbiologischer Nachweis des SFV stand noch nicht zur Verfügung. Erst in späteren Untersuchungen konnte SFV in den archivierten Proben der transplantierten Patienten detektiert werden. Die gleichzeitige Anwesenheit pavianspezifischer mitochondrialer Sequenzen deutet auf die Etablierung eines Mikrochimärismus hin (ALLAN et al. 1998).

orientieren können. Vielversprechende Ansätze hierzu macht die OECD sowohl bei der WHO als auch bei der Europäischen Union aus, die beide mit der Entwicklung von Netzwerken zur Überwachung übertragbarer Erkrankungen begonnen haben. Erforderlich wäre allerdings im Rahmen solcher Benachrichtigungssysteme eine Lockerung der bisherigen Bestimmungen zum Datenschutz über die Weitergabe medizinischer Informationen.

Während die Meldesysteme vor allem eine schnelle Reaktion auf unvorhergesehene Ereignisse ermöglichen sollen, dient die Etablierung von Registern der zentralen Verarbeitung aller aus der Xenotransplantation und dem Patientenmonitoring erhaltenen Daten. Eine Pilotfunktion kann hierbei möglicherweise das nationale Informationssystem übernehmen, das in den USA errichtet wird (WHITEHEAD et al. 1998): Informationen über Patienten, Schweinezuchtanstalten und Kliniken sollen dort ebenso zusammengetragen werden wie die Protokolle der Xenotransplantation, unerwartete Ereignisse bei Patienten, Spendertieren bzw. ihren Herden und die Ergebnisse des postoperativen Monitorings von Transplantierten und ggf. ihrer Kontaktpersonen. Diese Erkenntnisse werden im besten Fall international zusammengeführt und ermöglichen nicht nur eine schnelle Erkennung infektionsähnlicher Ereignisse, sondern unterstützen darüber hinaus die Zuordnung eher untypischer oder seltener Symptome, die beispielsweise bei Patienten an verschiedenen Orten auftreten (OECD 1999;44). Dabei kann für weitere Untersuchungen auf die Blut- und Gewebeproben zurückgegriffen werden, die in den Archiven gelagert werden. Eine Vergleichsprobe von Spendertier, Patient und ggf. seiner Kontaktpersonen wird vor der Xenotransplantation entnommen, weitere Blut- und Gewebeproben sollen aus regelmäßigen Kontrollen hervorgehen, ausgewertet und archiviert werden (OECD1999;75).

Die Effektivität bei der Erkennung von Xenozoonosen und die Verhinderung ihrer Ausbreitung hängen ganz erheblich von der Geschwindigkeit ab, mit der ein solches Ereignis identifiziert wird. Werden Krankheiten von Transplantationspatienten bekannt, können andere Patienten informiert werden, die z.B. das gleiche Organ erhalten haben. Außerdem kann eine Untersuchung der entsprechenden Tierhaltungseinrichtung eingeleitet werden, die archivierte Probe des Spendertiers sowie frühere Proben des Patienten können zum Vergleich analysiert werden. Die Etablierung der Register erleichtert demzufolge Entscheidungen über angemessene Maßnahmen. Da auch das Ergebnis des Eingriffs – der Outcome für den Patienten – erfaßt werden soll, ermöglichen die Register über die Infektionskontrolle hinaus auch eine umfassende Evaluation der Xenotransplantation.

Die bisher noch ungeklärten Fragen im Zusammenhang mit Registern und Archiven umfassen neben der Verantwortlichkeit auch die Aufbewahrungsdauer sowie die Rege-

lung des Zugangs zu den Proben (OECD 1999;44). Darüber hinaus ist auch zu berücksichtigen, daß die Finanzierung des Monitorings von Patienten und Kontaktpersonen sowie der Archive für einen – bisher noch unbestimmten – Zeitraum gewährleistet werden muß (BACH et al. 1998a, vgl. Kapitel 10). Die Kosten für die Etablierung und Aufrechterhaltung des Netzwerks in den USA werden auf ca. 250.000 bis 300.000 US \$ pro Jahr veranschlagt (WADMAN 1998). Die darüber hinaus vorgesehene Archivierung der Blut- und Gewebeproben von Patienten und Spendertieren ist in den USA gegenwärtig für 50 Jahre vorgesehen (FDA 2000) und soll ca. eine Million US \$ pro Jahr kosten (WADMAN 1998).

Auch über Kontrollmechanismen muß nachgedacht werden, damit das Risikomanagement transparent und über jeden Verdacht der Manipulation erhaben ist. Register und Archive dürfen nicht von der Bereitstellung der Proben abhängig sein, wie es im Pilotprojekt der USA der Fall ist (WHITEHEAD et al. 1998), sondern müssen eine eigene Infrastruktur zur Beschaffung der Blut- und Gewebeproben aus den Tierzuchteinrichtungen entwickeln. Die Gefährdung der Öffentlichkeit durch die Xenotransplantation ist zu groß, um die Kontrollen anderen als staatlichen Institutionen zu überlassen. Ein gleichbleibend hoher Standard kann dabei nur durch internationale Zusammenarbeit gewährleistet werden.

5.2.4 Forschungsbedarf

Gerade weil das Infektionsrisiko bei der Xenotransplantation nicht quantifizierbar ist, müssen den ersten Eingriffen am Menschen weitere Untersuchungen dringend vorausgehen. Dabei sind besonders die folgenden Forschungsfragen wichtig, um das Risiko der Xenotransplantation näher zu charakterisieren:

Identifizierung relevanter Schweinepathogene

Der Nachweis, daß PERV *in vitro* humane Zellen infizieren können (PATIENCE et al. 1997) führte dazu, daß zunächst die Untersuchung der endogenen Retroviren in das Zentrum des Forschungsinteresses rückte. Inzwischen hat sich aber darüber hinaus gezeigt, daß eine Reihe anderer Schweineviren bislang noch gar nicht hinreichend bekannt ist (vgl. Abschnitt 5.1.2). Die Suche nach bisher unbekanntem Pathogenen des Schweins und eine Einschätzung ihrer Bedeutung im Rahmen von Xenotransplantationen ist deshalb ebenfalls wichtig.

Eine Kette von Ereignissen, die letztlich zur Gefährdung des Menschen führt, wurde bislang nur für PERV aufgestellt (vgl. z.B. STOYE 1998). Das in dieser Arbeit auf der Grundlage von STOYES Überlegungen entwickelte Modell gilt für alle Viren und stellt erstmals deutlich den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Stufen und dem wachsenden Risiko für die Öffentlichkeit dar (Abbildung 5.3).

Zu fragen ist bei Betrachtung solcher Szenarien, ab welcher Stufe ein Pathogen als Ausschlußkriterium für eine Xenotransplantation betrachtet wird. Die Übertragbarkeit xenogener Infektionen sieht z.B. FISHMAN (1999) erst dann als relevant an, wenn sie eine Erkrankung zur Folge haben (Stufe 7 des Modells in Abbildung 5.3). Von Vertretern der Industrie wurde in diesem Zusammenhang die Meinung geäußert, wenn ein Virus über eine „vernünftige Immunantwort“ (A 8/30ff.) ausgeschaltet werden könne, stelle es keine große Gefahr dar. Einige Transplantationsmediziner sind darüber hinaus der Auffassung, eine leichte bis mittelschwere Viruserkrankung könne in Kauf genommen werden (z.B. T8/12ff. vgl. auch Abschnitt 9.5). Dagegen halten die meisten Virologen schon weniger schwerwiegende Ereignisse für ausreichend, um eine Xenotransplantation auszuschließen: Sind PERV-Virämien im Patienten zu erwarten, ist die Entfernung der replikationskompetenten Proviren aus dem Schweinegenom in jedem Fall erforderlich (STOYE et al. 1998)⁷⁷.

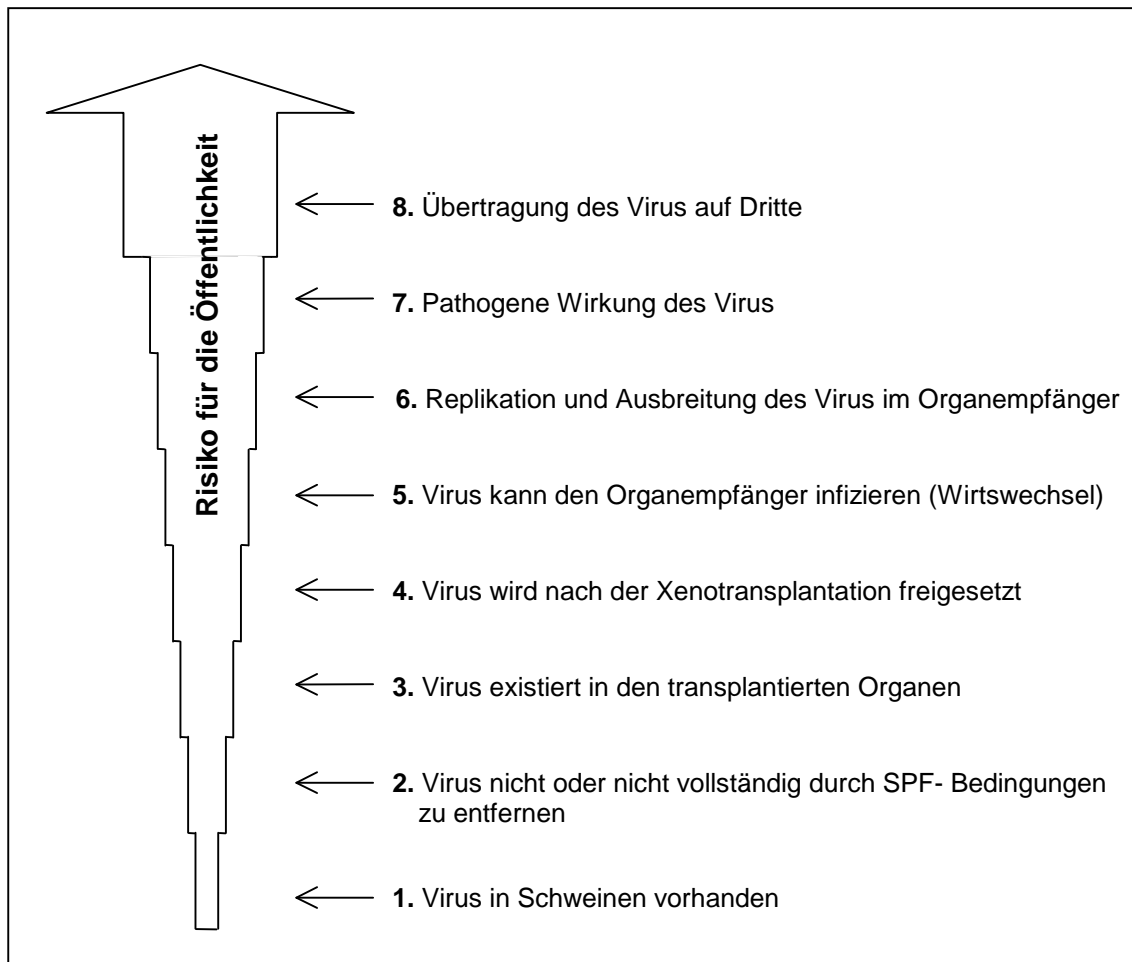


Abbildung 5.3: Das Stufenmodell des Risikos stellt die Kette von Ereignissen dar, die zu einer Gefährdung der Öffentlichkeit führen kann.

⁷⁷ Je nach Viruslast ist in dieser Situation ggf. auch eine immunsuppressive Wirkung der Retroviren denkbar (DENNER 1998).

Allein die Anwesenheit des Pathogens im transplantierten Organ stellt eine ständige Gefährdung dar, so lange kein grundlegendes Verständnis für die Aktivierung latenter Viren vorhanden ist (vgl. unten). Denn damit ein Virus zur Gefahr für den Patienten und die Allgemeinheit werden kann, muß es zum Zeitpunkt der Xenotransplantation noch nicht Stufe 1 bis 8 erfüllen. Auch von einem Virus, das nicht pathogen wirkt, aber persistente Infektionen hervorruft und möglicherweise zu Rekombinationen in der Lage ist, kann eine Gefahr für die Allgemeinheit ausgehen (CHAPMAN et al. 1999). Sicherheit kann deshalb nur für jene Viren gewährleistet werden, die gar nicht erst in den Organempfänger gelangen. Diese Sicherheit muß jedoch auch für bisher noch unbekannte Schweineviren angestrebt werden.

Pathogene Mechanismen bei Viren

Um die Bedeutung verschiedener Viren in der Xenotransplantation besser einschätzen zu können, müssen auch grundsätzliche Fragen geklärt werden. Zu ihnen gehören die

- Mechanismen, die einem Wirtswechsel und den damit verbundenen z.T. erheblichen Pathogenitätsveränderungen zugrunde liegen bzw. die Ursachen für die Spezies-Spezifität anderer Viren (MURPHY 1996).
- Mechanismen, die zur Virusevolution beitragen. Dabei ist vor allem Rekombinationsereignissen und ihren Wahrscheinlichkeiten große Bedeutung beizumessen. Auch die Frage, inwiefern z.B. replikationsdefiziente PERV komplementiert werden können, muß näher untersucht werden.
- Mechanismen, die zur Aktivierung latenter Viren führen. In erster Linie sind die besonderen Umstände bei der Transplantation (Immunsuppression, Abstoßungsreaktionen) zu berücksichtigen. Auch die Auswirkungen genetischer Modifikationen wurden in dieser Hinsicht noch nicht geklärt.

Für die Untersuchung solcher Fragestellungen ist die Entwicklung geeigneter (Klein-) Tiermodelle erforderlich.

Tiermodelle

Die meisten Fragestellungen zu den Infektionsrisiken der Xenotransplantation erfordern letztlich die Untersuchung in nicht-menschlichen Primaten, um eine Situation herbeizuführen, die der klinischen Anwendung möglichst nahekommt. Besondere Beachtung verdienen hier – wie bei den Mechanismen, die zur Aktivierung latenter Viren führen – der Einfluß einer starken Immunsuppression, wie sie bei der Xenotransplantation zu erwarten ist sowie die Auswirkungen der Verwendung von Organen transgener Tiere.

In Bezug auf PERV sind eine Reihe prospektiver Studien erforderlich, die – im Gegensatz zur XEN 111-Studie – unter standardisierten Bedingungen ablaufen müssen⁷⁸. Über

⁷⁸ Dazu gehören z.B. ein homogenes Versuchstierkollektiv und gleiche Umweltbedingungen.

die bereits in Abschnitt 5.1.4 dargestellten offenen Fragen hinaus machen PATIENCE et al. (1998b) auf einen besonderen Aspekt aufmerksam: Werden z.B. Mäuseleukämieviren auf Neugeborene übertragen, werden diese den viralen Antigenen gegenüber tolerant, weisen häufiger Leukämien auf und können das Virus in erheblichem Umfang weitergeben – vertikal und horizontal. Weil demzufolge das Alter zum Zeitpunkt der Infektion mit endogenen Retroviren von großer Bedeutung ist, sind möglicherweise Probleme zu erwarten, wenn xenotransplantierte Patienten sich fortpflanzen. Dieser Infektionsweg ist deshalb im Tiermodell ebenfalls sorgfältig zu untersuchen.

Im Rahmen der Studien mit PERV zeigte sich allerdings, daß die meisten Zelllinien nicht-menschlicher Primaten nicht infiziert werden können oder zumindest deutlich schwieriger zu infizieren sind als menschliche Zellen (vgl. z.B. PATIENCE et al. 1997, DENNER 2000, LANGFORD 2000). Dies dürfte die Untersuchung der in Abschnitt 5.1.4 vorgeschlagenen Fragestellungen erschweren bzw. generell die Übertragbarkeit der Ergebnisse in Frage stellen. Damit die Resultate der Tierexperimente mit nicht-menschlichen Primaten verwertbare Informationen im Hinblick auf die Sicherheit der Xenotransplantation beim Menschen liefern, sollte nach solchen Tierarten gesucht werden, deren Sensitivität mit menschlichen Zellen vergleichbar ist.

Screening der SPF-Schweine: Entwicklung neuer Tests

Die vielversprechendste Strategie zur Risikominimierung bei der Xenotransplantation ist die Entfernung von Pathogenen aus den Schweineherden, aus denen die Spendertiere stammen. Die ständige Überwachung der Tiere erfordert Tests hoher Sensitivität. Vor allem die Anwendung und Weiterentwicklung molekularbiologischer Verfahren stellt deshalb einen wichtigen Beitrag zur Gewährleistung größtmöglicher Sicherheit dar (BORIE et al. 1998). Neue Tests wurden z.B. im Zusammenhang mit der XEN 111-Studie entwickelt, um die Infektion durch PERV festzustellen. Dabei wurden PCR-Protokolle für endogene Retroviren, aber auch für porcine mitochondriale DNA entwickelt, um zwischen Mikrochimärismus und Infektion zu unterscheiden (CHAPMAN et al. 1999). Die Zuverlässigkeit solcher Testmethoden muß immer transparent gemacht werden, damit eine ausreichende Beurteilung der mit ihrer Hilfe erzeugten Sicherheit vorgenommen werden kann (WHO 1998a;11).

Forschungsbedarf herrscht vor allem bei der Suche nach bisher unbekanntem und eventuell latent vorliegenden Pathogenen bzw. den hierzu notwendigen Methoden. Da in den bisherigen Überlegungen die Möglichkeit des Rückzugs von Viren in geeignete Nischen bzw. einer Gewebespezifität zu wenig Rechnung getragen wird, sollten innovative Ansätze gerade zum Aufspüren solcher Infektionen gefunden werden. Außerdem müssen die verschiedenen Erscheinungsformen von Viren im natürlichen Wirt (latent, persistent, durch Antikörper neutralisiert) Berücksichtigung finden.

Monitoring

Auch unter Virologen mehren sich inzwischen die Stimmen, die eine zufriedenstellende Klärung des Infektionsrisikos ohne eine Übertragung porciner Organe in den Menschen nicht für möglich halten (PATIENCE et al. 1998b, STOYE et al. 1998). Um die größtmögliche Sicherheit bei der Durchführung erster klinischer Xenotransplantationen zu gewährleisten, ist jedoch – parallel zur Entwicklung neuer Testmethoden – eine Verbesserung der Monitoringverfahren erforderlich. Dabei geht es in erster Linie um die Entdeckung latenter oder auf bestimmte Gewebe beschränkter Infektionen bzw. um die Erkennung der Patienten als Träger (Carrier) bestimmter Viren, zu deren Weitergabe sie in der Lage sind.

Darüber hinaus ist jedoch festzuhalten, daß alle Monitoring-Maßnahmen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur darauf hinauslaufen, die Infektion einzudämmen, wenn sie im Patienten oder seinen Kontaktpersonen festgestellt wurde (Containment). Auch im Entwurf der UKXIRA (1999a,b) wird deutlich, daß es nach einem Infektionsereignis mit Hilfe der Register und Archive vor allem darum geht, die Infektionsquelle unter Kontrolle zu bringen und die Verbreitung der Infektion zu verhindern. Von einigen Transplantationsmedizinern wird jedoch darüber hinaus der Wunsch geäußert, prophylaktische Maßnahmen oder Therapien zu entwickeln, die in einem solchen Fall angewendet werden können (z.B. E4/38ff.). Eine Impfung, wie sie z.B. im Umgang mit PERV thematisiert wurde (vgl. z.B. ISACSON & BREAKFIELD 1997) erscheint aufgrund der Immunsuppression der Patienten problematisch und könnte höchstens deutlich im Vorfeld geplanter Xenotransplantationen erfolgen. Da Virustatika bisher nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehen und meistens nur ein enges Wirkungsspektrum aufweisen⁷⁹, ist eine Weiterentwicklung solcher Medikamente wünschenswert. Diese könnten dann ggf. auch schon zur Prophylaxe bei den Patienten eingesetzt werden (Y 8/43ff).

Letztlich bedürfen jedoch nicht nur die naturwissenschaftlich-medizinischen Grundlagen des Monitorings dringender Verbesserungen, sondern auch im Bereich der ethischen und rechtlichen Zulässigkeit dieser Überwachungsprogramme herrscht noch erheblicher Diskussionsbedarf – nicht nur was das Monitoring angeht, sondern auch in Bezug auf die Vorgehensweise im Falle einer Infektion (vgl. Kapitel 9).

5.3 Diskussion

Die Untersuchung der Infektionsrisiken in diesem Kapitel hat gezeigt, daß – unabhängig von der Aufbruchsstimmung, welche von den ermutigenden Ergebnissen der XEN111-Studie ausgeht – weiterhin ein unbestreitbares, bislang nicht quantifizierbares Potential der Xenotransplantation zur Gefährdung der Patienten und der Allgemeinheit besteht.

⁷⁹ Zu Wirkungsspektrum und -mechanismen vgl. Lehrbücher der Pharmakologie, z.B. FORTH et al. 1998.

Besonders vor dem Hintergrund des Risikos, das von unbekanntem oder neuen Viren ausgeht, wurden Vorschläge zu Forschungsfragen erarbeitet, die eine nähere Charakterisierung des Risikopotentials ermöglichen. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Arbeit ein Modell entwickelt, das die verschiedenen Stufen des Infektionsrisikos verdeutlicht. Es kann als Grundlage für eine Klassifizierung des Risikos dienen, das von unbekanntem oder neuen Pathogenen ausgeht und die Diskussion und Entwicklung der Kriterien fördern, die vor Durchführung der ersten Xenotransplantationen erfüllt sein müssen.

Damit präzisere Aussagen über das Risiko der Xenotransplantation möglich werden, ist vor allem die Identifizierung relevanter Schweinepathogene erforderlich. Die Unsicherheit hinsichtlich der Gefährdung des Menschen geht vor allem von bisher noch unbekanntem Viren des Schweins aus. Eine Verminderung des Risikos kann deshalb durch die systematische Untersuchung von Schweinen auf alle relevanten Virusgruppen erreicht werden. Wie vielversprechend diese Vorgehensweise ist, zeigen u.a. die jüngsten Entdeckungen der porcinen γ -Herpesviren (EHLERS et al. 1999) oder Circoviren (MANKERTZ & EHLERS 1998). Wie im Abschnitt über Forschungsbedarf dargelegt wurde, ist im Anschluß an die Entdeckung neuer Viren jeweils eine ganze Kette von Untersuchungen in Zellkulturen und auch im Tier erforderlich, um die Bedeutung der Pathogene für die Xenotransplantation zu bewerten⁸⁰. In der SPF-Haltung der Schweine können die näher charakterisierten Viren dann ggf. ausgeschlossen werden.

Doch die spezifisch pathogenfreie Haltung der Schweine allein reicht nicht aus: Trotz der ermutigenden Ergebnisse der XEN-111 Studie sind besonders im Licht des jüngsten Nachweises von PERV-Infektionen in Mäusen nach der Xenotransplantation porciner Inselzellen auch hinsichtlich des Infektionsrisikos durch PERV noch zahlreiche weitere Untersuchungen erforderlich, wie sie in den vorhergehenden Abschnitten formuliert wurden. Sollten sich erste Ergebnisse bestätigen, daß auch primäre humane Endothelzellen *in vitro* durch PERV infiziert werden können (ID et al. 1999), gewinnt die Gefährdung durch PERV erneut an Bedeutung.

Noch schwieriger ist die Abschätzung des Risikos, das von der Entwicklung neuer Viren durch Rekombinations- und Mutationsereignisse im Organempfänger ausgeht. Mit einer hohen Mutationsrate muß in der Streßsituation in einem fremden Wirt gerechnet werden (KALTER 1991). Da die bisherigen Kenntnisse der Virusevolution keine ausreichende Evaluation erlauben, ist ein Ausbau der Grundlagenforschung zu Mechanismen

⁸⁰ Nicht ausreichend sind dagegen Untersuchungen, in denen die Infektiosität porciner Viren lediglich in wenigen Zell-Linien untersucht wird. So bezeichnen TUCKER et al. (1999) ihre Untersuchung mit PCMV als „Evaluation“, obwohl lediglich eine epitheliale und eine B-Zell-Linie in 15 Passagen mit dem Virus konfrontiert wurden. Da gerade Cytomegalieviren dafür bekannt sind, sich in viele Organe auszubreiten, müßten deutlich mehr Zelltypen und vor allem auch primäre Zellen untersucht werden.

und Häufigkeiten solcher Vorgänge unerlässlich⁸¹. Ähnliche Forderungen wurden zwar schon in den 1980er und 1990er Jahren im Zusammenhang mit der Gentherapie und der Arbeit mit rekombinanten viralen Vektoren erhoben, aber bislang erst in Ansätzen realisiert (z.B. TEMIN 1990, CORNETTA et al. 1991). Außer Experimenten *in vitro* ist auch die Entwicklung von Tiermodellen erforderlich, in denen Langzeitstudien unter Bedingungen durchgeführt werden können, die denen der Xenotransplantation ähneln (z.B. starke Immunsuppression). Zu Recht weist die WHO (1998a;5) darauf hin, daß es keinen Grund zu der Annahme gibt, ein Ereignis wie beim Artensprung der AIDS-Erreger könne sich nicht wiederholen. Der Beginn klinischer Versuche zur Xenotransplantation ohne eine Verbesserung des Verständnisses für die Evolution von Viren erscheint aus dieser Perspektive verfrüht und gefährlich. Dennoch fürchten zahlreiche Virologen, daß genau dieser Ablauf der Ereignisse bereits jetzt vorgezeichnet ist: Die technische Entwicklung der Xenotransplantation werde ausführlichen Risikountersuchungen „davonlaufen“ (Y 7/22ff.).

Die Geschwindigkeit bei der Umsetzung der Xenotransplantation in die Praxis geht vor allem auch zu Lasten der Erforschung latenter Viren oder seltener Infektionsereignisse. Für eine ausreichende Evaluation solcher Risiken wären Langzeitversuche in nicht-menschlichen Primaten erforderlich⁸². Dabei erscheinen Zeiträume von fünf bis zehn Jahren aus Sicht von Virologen wünschenswert; eine Versuchsdauer unter fünf Jahren wird in Affen für „deutlich zu knapp“ (Y7/30ff.) gehalten, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Aber abgesehen davon, daß aus dem Kreis der Xenotransplantationsforscher kaum jemand bereit ist, über derartige Zeiträume nachzudenken: Überlebenszeiten in dieser Größenordnung werden bis auf weiteres wohl kaum zu erreichen sein. Aus diesem Grund gehen auch die Meinungen über die Stellung der Xenotransplantation als Brückenlösung bis zur Bereitstellung menschlicher Organe deutlich auseinander: Einerseits kann möglicherweise ein großer Teil der Pathogene ohne die Langzeitinkubation die menschlichen Zellen gar nicht infizieren, z.B. weil eine Aktivierung latenter Erreger noch nicht stattgefunden hat (KALTER 1991). Andererseits – falls es doch zur Übertragung von Erregern kommt – kann gerade der Einsatz der Xenotransplantation als Brücke zur Allotransplantation die Überlebenszeiten der Patienten so verlängern, daß eine Weitergabe der Pathogene an Dritte ermöglicht wird (ALLAN 1996).

Bei Experimenten an nicht-menschlichen Primaten ist nicht nur die jeweilige Versuchsdauer, sondern auch die Anzahl der Versuche problematisch: Zwar wird in bisher ungekannten Größenordnungen an nicht-menschlichen Primaten geforscht. Dennoch bleibt die Frage, welches eine relevante Gruppengröße sein kann. Was können selbst ein paar

⁸¹ Erst vor kurzem wurden z.B. Vermutungen bestätigt, denen zufolge SIV während der Entwicklung von AIDS in Affen an Virulenz gewinnt (KIMATA et al. 1999).

⁸² Wie in den vorhergehenden Abschnitten bereits beschrieben, ist dabei auch zu berücksichtigen, daß solche Tiere gewählt werden, deren Empfindlichkeit gegenüber Infektionen menschlichen Zellen ähnelt.

hundert Tiere – eine enorme Zahl für Primatenexperimente – über seltene Infektionsergebnisse aussagen, wie sie möglicherweise auftreten, wenn mehrere tausend Patienten pro Jahr transplantiert werden? Ähnliche Bedenken hinsichtlich der statistischen Aussagefähigkeit äußerte die OECD im Zusammenhang mit der geringen Patientenzahl in der XEN-111 Studie (1999;74).

Falls es zum Einsatz der Xenotransplantation kommt, können letztlich die verbleibenden Risiken für die Öffentlichkeit nur durch ein sorgfältiges Monitoring der Patienten minimiert werden. Diesbezüglich sind eine Reihe ethischer Aspekte zu untersuchen (vgl. Kapitel 9). Aber auch die Entwicklung neuer Testmethoden, vor allem zum Aufspüren latenter, unbekannter oder neuer Pathogene muß vorangetrieben werden. Darüber hinaus wurde bisher zu wenig an therapeutischen oder prophylaktischen Interventionen gearbeitet, die mögliche Eindämmungsmaßnahmen sinnvoll ergänzen können.

Die von einigen Xenotransplantationsforschern und von seiten der Industrie gern hervorgehobenen Vorteile der Xenotransplantation gegenüber der Allotransplantation aus mikrobiologischer Sicht werden in absehbarer Zeit mit Sicherheit nicht relevant werden. Zwar bietet die Transplantation eines tierischen Organs die Möglichkeit, human-spezifische Pathogene weitestgehend auszuschließen (A9/10ff.). Darüber hinaus könnten auch bestimmten Viruserkrankungen wie Hepatitis oder AIDS verhindert werden, indem man tierische Organe (Leber bzw. Knochenmark) transplantiert, die von den humanpathogenen Viren nicht reinfiziert werden können (STARZL et al. 1993, ILDSTAD 1996). Das Risiko der Übertragung unbekannter oder der Entwicklung neuer Pathogene, die ggf. auch Dritte schädigen können, wiegt jedoch weitaus schwerer als dieser vermeintliche Vorteil.

Sollte es zu Infektionsereignissen durch die Xenotransplantation kommen, ist dies kein nationales, sondern ein globales Problem. Vor Beginn klinischer Versuche wäre deshalb den Forderungen der OECD (1999) zur internationalen Zusammenarbeit bei der Etablierung von Richtlinien, Registern und Archiven stärker Folge zu leisten, als es bisher der Fall ist. Viele Transplantationsmediziner beklagen, die Maßstäbe bei der Xenotransplantation seien „ungleich höher als der Maßstab, der (..) bei den Menschen angelegt wird“ (N4/25ff.). Dennoch: Die ungeklärten Risiken rechtfertigen die zeitliche Verzögerung der ersten Xenotransplantationen. Eine umfassende Risikoevaluation und international einheitliche Vorschriften zum Risikomanagement können verhindern, daß die Vision des Virologen J.S. ALLAN Wirklichkeit wird. Dieser betrachtet Xenotransplantate vor allem als eines: „very complex vectors for shuttling new viruses into humans“ (ALLAN 1995;45).

6 VERGLEICHBARKEIT HUMANER UND PORCINER ORGANE

Die Erfolgsaussichten der Xenotransplantation hängen nicht nur davon ab, ob und für welchen Zeitraum die immunologische Abstoßungsreaktion verhindert wird. Die erfolgreiche Einführung der Xenotransplantation als Verfahren zur Behandlung des terminalen Organversagens erfordert darüber hinaus, daß die Funktion des Xenotransplantats dem Patienten ein Überleben bei angemessener Lebensqualität ermöglicht. Bisher nahm das Problem der immunologischen Abstoßung innerhalb der Xenotransplantationsforschung den meisten Raum ein; Aussagen darüber, wie sich ein Xeno-Organ langfristig in der fremden Umgebung verhält, konnten wegen der starken Immunreaktion noch nicht gemacht werden. Es scheint demnach, daß die Bearbeitung der Probleme des Verfahrens vom zeitlichen Auftreten bzw. der Reihenfolge ihrer Wahrnehmung abhängt. Dies führte erstens dazu, daß das Gefährdungspotential durch die Übertragung von Pathogenen mit dem Transplantat lange Zeit übersehen wurde (vgl. Kapitel 5), zweitens – und in noch stärkerem Ausmaß – wurde die Frage vernachlässigt, ob tierische Organe auf Dauer im menschlichen Organismus funktionieren und diesen am Leben erhalten können⁸². Über die Feststellung anatomischer Übereinstimmungen hinaus muß vor allem geklärt werden, ob die Physiologie von Mensch und Schwein in Bezug auf die jeweiligen Organfunktionen hinreichend kompatibel ist, so daß alle notwendigen biochemischen und biophysikalischen Prozesse ablaufen können. Letztlich hätten nämlich physiologische oder anatomische Inkompatibilitäten so gravierende Folgen, daß dagegen die derzeit als vorrangig betrachteten Fragestellungen geradezu unproblematisch erscheinen könnten.

Das Interesse an physiologischer Forschung zur Xenotransplantation hat zwar mittlerweile zugenommen, grundlegende Defizite lassen sich aber immer noch aus der vergleichsweise geringen Anzahl von Publikationen ablesen. In der Datenbank MEDLINE werden von den 1137 Veröffentlichungen, die bis Ende 1999 zur Xenotransplantation verzeichnet sind, nur 23% (259) unter dem Medical Subject Heading (MESH) „physiology“ klassifiziert. Beim Major Medical Subject Heading (MJME) sind es nur noch 13% (144) und lediglich 4 Artikel weisen schon im Titel auf die Bearbeitung physiologischer Aspekte hin. Auch in den Experteninterviews wurde oft eingeräumt, daß die fehlende Kompatibilität der porcinen Organe mit dem menschlichen Körper möglicherweise zu einem großen Problem bei der Xenotransplantation wird; Vorschläge zur Änderung der Forschungsschwerpunkte wurden aber nicht gemacht (z.B. E 4/3ff.U 3/3ff.).

In den nächsten Abschnitten werden die folgenden Fragen im Zusammenhang mit der Vergleichbarkeit tierischer und menschlicher Organe näher untersucht:

⁸² Vgl. auch Kapitel 11 zur Technikentwicklung der Xenotransplantation.

- Weisen die porcinen Organe genügend anatomische Übereinstimmungen mit denen des Menschen auf, um transplantiert werden zu können?
- Werden die Organe über den menschlichen Kreislauf angemessen mit Nährstoffen versorgt, so daß es weder zur Mangelversorgung, noch zu Schäden durch eine Überversorgung kommt?
- Bei welchen physiologischen Funktionen und deren Regulationsmechanismen muß aufgrund molekularer Inkompatibilitäten zwischen Mensch und Schwein mit Problemen gerechnet werden?
- Welche Unterschiede bestehen hinsichtlich der physiologischen Kompatibilität bei der Xenotransplantation verschiedener Organe?

6.1 Anatomische Aspekte

Zum Themenkomplex der anatomischen Vergleichbarkeit menschlicher und porciner Organe gehören vor allem die Fragen nach

- Organgröße,
- Aufbau der Organe und
- chirurgisch-technischen Möglichkeiten, die artfremden Organe zu transplantieren.

Vor allem im Vergleich zu Pavianen oder anderen nicht-menschlichen Primaten, die zunächst auch als Organquellen in Betracht gezogen wurden, wird die Organgröße als Argument für die Verwendung von Schweinen ins Feld geführt (z.B. KIRKMAN 1989): Während die Organe von Pavianen z.B. zu klein sind, um ausreichend Funktionsreserven für einen erwachsenen Menschen aufzuweisen, können die Organe von Schweinen im jeweils passenden Stadium entnommen werden⁸³, so daß – anders als bei der Allo-transplantation – auch für besonders große Erwachsene geeignete Organe vorhanden wären. Auch für Kinder können Organe in der richtigen Größe bereitgestellt werden, denn wenn die Organe zu groß für den Körper des Empfängers sind, können sie die Funktion umliegender Gewebe und Organe beeinträchtigen oder selbst durch die Kompression geschädigt werden.

Obwohl es eine Reihe anatomischer Studien über Nutztiere gibt, fehlen vergleichende Untersuchungen fast völlig, die allgemein Ähnlichkeiten, aber auch Unterschiede zwischen verschiedenen Tierarten ausfindig machen oder – mit Blick auf die Xenotransplantation – Aufbau und Struktur der zu transplantierenden Organe von Mensch und Tier untersuchen. Die Frage der anatomischen Vergleichbarkeit von Mensch und Schwein wurde bei der Xenotransplantation fast gar nicht analysiert; vielmehr wurden anatomische Ähnlichkeiten vorausgesetzt. So wird z.B. das Herz von vielen als das erste zu transplantierende Xeno-Organ favorisiert. Doch obwohl das Schwein bereits seit lan-

⁸³ Allerdings ist bisher ungeklärt, ob die porcinen Organe im menschlichen Körper möglicherweise weiter wachsen (vgl. zur Kompatibilität der Wachstumshormone Abschnitt 6.2.2).

gem als Tiermodell in der biomedizinischen Forschung eingesetzt wird (z.B. BUSTAD & MCCLELLAN 1966, DOUGLAS 1972, HUGHES 1986) ist das Wissen über die Anatomie des porcinen Herzens begrenzt. Die Verwendung bei der Untersuchung kardiovaskulärer Fragestellungen beruht vor allem darauf, daß sowohl die Anatomie der Koronararterien als auch die Blutversorgung verschiedener Regionen im Schweineherzen sehr ähnlich sind (WEAVER et al. 1986). Dagegen unterscheidet sich die Anordnung der Venen bei Mensch und Schwein deutlich (CRICK et al. 1998)⁸⁴ und stellt spezielle Anforderungen an die chirurgische Technik bei der Xenotransplantation.

Viele der anatomischen Unterschiede zwischen soliden Organen von Mensch und Schwein sind vermutlich auf die unterschiedliche Körperhaltung zurückzuführen, denn sowohl der aufrechte Gang des Menschen als auch die vierbeinige Haltung des Schweins haben im Laufe der Evolution zu einer spezifischen Anpassung der Organe an ihre Position im Körper geführt. Allgemein sind die Unterschiede im Blutdruck sowohl zwischen den verschiedenen Organen als auch innerhalb eines Organs im aufrecht gehenden Menschen sehr viel ausgeprägter als beim Schwein. Porcine und menschliche Herzen weisen deshalb nicht nur verschiedene Formen aufgrund ihrer unterschiedlichen Position in der Brusthöhle auf (CRICK et al. 1998), sondern die Haltung des Schweins stellt auch andere Anforderungen an die Ausrichtung der Gefäße, z.B. um einen angemessenen venösen Rückfluß zu gewährleisten. Deutliche Unterschiede zwischen Mensch und Schwein bestehen auch in der Struktur des rechten Ventrikels, insbesondere bei der Orientierung der Pulmonalklappe. Diese ist wiederum der vierbeinigen Haltung des Schweins angepaßt, so daß die gesamte Ausflußeinheit zur Lunge anders aufgebaut ist als beim Menschen (ebd.). Außerdem ist der Brustkorb der Schweine eher lateral eingeeengt, während die Organe beim Menschen in einem dorsoventral komprimierten Thorax liegen. Im Zuge der Xenotransplantation kommt es deshalb gleich in mehrfacher Hinsicht zu einer Veränderung von Ausrichtung und Lage der Schweineorgane, die dann eine entscheidende Bedeutung erlangen kann, wenn eine Verminderung der Leistungsfähigkeit der Organe die Folge wäre.

Gezielte Untersuchungen zu Unterschieden und Übereinstimmungen in der Anatomie anderer zu transplantierender Organe existieren bisher noch weniger als beim Herzen, obwohl allein schon aufgrund der verschiedenen Körperhaltung Probleme auch bei der Funktion von Lunge, Leber oder Niere denkbar sind. So ist die Atmung bei einer Reihe von Tieren, aber auch dem Menschen in einem bestimmten Verhältnis mit der Fortbewegung verknüpft (z.B. 1:1, 1:2). Bei Känguruhs ist das besonders deutlich: Die Bewe-

⁸⁴ Ein Beispiel dafür ist die Vena azygos, die beim Menschen ebenso wie bei Raubtieren und Pferden rechts zur V. cava superior führt, während sie bei Schweinen auf der linken Seite verläuft und weitere Unterschiede bedingt. Bei der Xenotransplantation müßte dieses Gefäß einerseits unterbrochen werden und andererseits muß die V. azygos des Menschen mit der rechten V. cava superior des Schweineherzens anastomosiert werden.

gung der inneren Organe beim hüpfenden Känguruh hat einen kolbenartigen Effekt auf die Lunge. Die Lungen werden bei jeder Landung komprimiert (Expiration) und dehnen sich aus, wenn es wieder abspringt (Inspiration) (BAUDINETTE et al. 1987). Wegen dieser Verknüpfung von Fortbewegung und Atmung könnten sich auch bei der Xenotransplantation von Lungen aus Vierfüßlern in den aufrecht gehenden Menschen Probleme ergeben, die es im Vorfeld zu klären gilt.

Wollte man alle Probleme ausschließen, die mit der Xenotransplantation von Organen aus Vierbeinern in den aufrecht gehenden Menschen verbunden sein könnten, kämen nur nicht-menschliche Primaten und Känguruhs als Organquellen in Betracht (HAMMER 1991). Vor diesem Hintergrund wurden z.B. Aortenklappen von Känguruhs untersucht, deren Öffnungsdurchmesser denen der menschlichen Klappen entspricht, während die Schweineherzklappen um etwa 17% kleinere Öffnungen aufweisen. Entsprechend konnten bei den Herzklappen der Känguruhs ein höheres Schlagvolumen und ein geringeres Druckgefälle nachgewiesen werden (WEINHOLD et al. 1986). Obwohl diese Eigenschaften zu einer geringeren Belastung führen könnten, haben sich Känguruh-Herzklappen – möglicherweise aufgrund der geringen Verbreitung von Känguruhs – am Patienten nicht gegen Schweineherzklappen und mechanische Herzklappen durchgesetzt.

Doch nicht nur in der Organposition, sondern auch im Aufbau der Organe bestehen Unterschiede: Anders als beim Menschen, dessen linke und rechte Lunge aus zwei bzw. drei Lungenlappen bestehen, weist die Schweinelunge links drei und rechts vier Lungenlappen auf, die entsprechend durch die Lappenbronchien versorgt werden. Schweine besitzen außerdem – ebenso wie Wiederkäuer – nicht nur zwei Hauptbronchien, sondern darüber hinaus einen zusätzlichen Hauptbronchus, der zum cranialen Lappen der rechten Lunge führt (FRANDSON & SPURGEON 1992). Auch die Anzahl der Leberlappen variiert spezies-spezifisch. Bei der Schweineleber ist darüber hinaus besonders auffällig, daß sie von starken Bindegewebssepten umgeben ist, die ihr ein stärker lappenartiges Aussehen verleihen als der menschlichen Leber (ebd.). Dagegen ist die Morphologie von menschlicher und porciner Niere sehr ähnlich. Dies ist vor allem deshalb ungewöhnlich, weil eine solche Nierenstruktur sonst nur in sehr wenigen Tierarten gefunden wurde (KIRKMAN 1989).

Welche Relevanz diese und andere anatomische Unterschiede und Übereinstimmungen zwischen Mensch und Schwein für die Xenotransplantation haben, kann bisher noch nicht abschließend beurteilt werden. Die Probleme des unmittelbaren chirurgischen Eingriffs sind vermutlich am einfachsten zu lösen, wie die Erfahrung mit der Übertragung porciner Organe auf nicht-menschliche Primaten zeigt. Diese Tatsache darf jedoch nicht

über die Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen vor Beginn der klinischen Xenotransplantation hinwegtäuschen.

6.2 Physiologische Aspekte

Viele der grundlegenden physiologischen Funktionen und Parameter sind im gesamten Tierreich sehr ähnlich, weil sich in der Evolution offensichtlich ähnliche Lösungen für bestimmte Probleme – z.B. im Energiestoffwechsel – durchgesetzt haben. Dennoch sind bei genauerer Betrachtung selbst zwischen Säugetieren Unterschiede zu erkennen, die erhebliche Auswirkungen auf Erfolg oder Mißerfolg der Xenotransplantation haben können. Systematische Untersuchungen zu solchen Differenzen sind bisher nicht durchgeführt worden; lediglich im Rahmen der Verwendung des Schweins als Tiermodell in der biomedizinischen Forschung wurde eine Reihe physiologischer Parameter ermittelt. Mit Blick auf diese Untersuchungen wurde jedoch kritisiert, daß die Daten mit wenigen Ausnahmen nur als „Nebenprodukte“ aus Kontrollversuchen innerhalb verschiedener Forschungsvorhaben hervorgegangen sind (HANNON et al. 1990). Da auch keine ausgewiesenen Lehrbücher zur Schweinephysiologie vorliegen, müssen Daten für einen Vergleich von menschlichen und porcinen Parametern innerhalb der bestehenden Literatur gesucht werden bzw. erfordern die Planung und Durchführung eigener Versuche. Die meisten aktuellen Untersuchungen zu physiologischen Eigenschaften von Schweinen beziehen sich auf landwirtschaftliche Aspekte wie die Möglichkeiten zur Produktivitätssteigerung. Aus diesem Grund sind viele der zitierten Artikel bereits älteren Datums und wurden größtenteils nicht innerhalb der Xenotransplantationsforschung erhoben. Im folgenden werden die grundlegenden Problemfelder der Xenotransplantation vom Schwein auf den Menschen anhand der verfügbaren Daten diskutiert⁸⁵.

- Berücksichtigt werden zunächst Charakteristika des Blutes und des Kreislaufs, weil diese die Funktion aller Organe gleichermaßen betreffen.
- Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit der allgemeinen Bedeutung molekularer Inkompatibilitäten und ihrer möglichen Folgen auf den verschiedenen Kommunikations- und Kontrollebenen physiologischer Reaktionen. Die Komplexität dieses Problems wird anhand ausgewählter Beispiele erläutert.
- Im letzten Abschnitt werden die einzelnen zur Transplantation vorgesehenen Organe näher untersucht.

6.2.1 Blut und Blutkreislauf

Die Eigenschaften des Blutes zählen zu den am besten untersuchten physiologischen Parametern bei verschiedenen Tierarten. Die wichtigsten Daten sind in Tabelle 6.1 aufgeführt.

⁸⁵ Die Vergleichsdaten für den Menschen stammen dabei aus dem Lehrbuch „Physiologie des Menschen“ (SCHMIDT & THEWS 1995) und dem PSCHYREMBEL (1994).

Die ausreichende Durchblutung der Organe nach der Xenotransplantation ist die Grundvoraussetzung für ihre Funktion. Wird ein Organ unzureichend versorgt, fehlt es einerseits an Nährstoffen und Sauerstoff, andererseits kommt es zur Anreicherung metabolischer Abbauprodukte.

	Mensch	Schwein
Erythrozyten^a		
Durchmesser	7,2 µm	6,1 µm
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	82-92 fl	50-68 fl
Zahl	Frauen: 4,2-5,4 x10 ¹² /l Männer: 4,6-6,2 x10 ¹² /l	5,8-8,1 x10 ¹² /l
Leukozyten	4,8-10 x10 ⁹ /l	10-21 x10 ⁹ /l
Hämatokrit	Frauen: 41-43% Männer: 44-46%	33-45%
Gesamtprotein	62-80 g/l	79-89 g/l
Globuline	22-36 g/l	27-41 g/l
Albumin	35-52 g/l	19-34 g/l
Blutviskosität^a	4,7 mPa·s	5,9 mPa·s
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	12,6 kPa	10,9 kPa
Hämoglobin	Frauen: 140 g/l Männer: 155 g/l	86 g/l
Arterieller pH^b	7,41	7,48
Osmolalität	290-300 mOsm/kg H ₂ O	299-310 mOsm/kg H ₂ O

Tabelle 6.1 Einige physiologische Eigenschaften des Blutes von Mensch und Schwein. Sofern nicht anders angegeben, stammen die physiologischen Richtwerte der Schweine im gesamten Kapitel aus dem Lehrbuch „Klinische Pathologie der Haustiere“ von HARTMANN & MEYER (1994).

a) HAMMER 1991

b) HANNON et al. 1990

In der Kombination Schwein / Mensch ist es vor allem der – verglichen mit Schweinen – erhöhte Durchmesser der menschlichen Erythrozyten von 7,2 µm gegenüber 6,1 µm (HAMMER 1991), der zu Schwierigkeiten in der Durchblutung der porcinen Organe führen kann. Bereits früh wurde in Leberperfusionsexperimenten mit Hund und Ratte gezeigt, daß besonders in der Mikrozirkulation Probleme mit der Größe der Erythrozyten bzw. des mittleren Erythrozyteneinzelvolumens (mittleres korpuskuläres Volumen = MCV) zu erwarten sind (SCHILLING et al. 1975). Der Vergleich der geplanten Xenotransplantationen mit diesem Modell eignet sich besonders gut, weil der Größenunterschied der Erythrozyten mit 7,3 µm beim Hund und 6,2 µm bei der Ratte den Verhält-

nissen zwischen Mensch und Schwein entspricht. Bei kurzen Perfusionsexperimenten ist aber nicht erkennbar, ob es aufgrund der Größe der Erythrozyten nicht nur im Transplantat, sondern auch bei den Erythrozyten zu Schäden kommt, wenn diese die Kapillaren durchqueren.

Für die Durchblutung der Organe ist außerdem die Blutviskosität entscheidend, die besonders durch den Anteil zellulärer Bestandteile (Hämatokrit) und vom Proteingehalt beeinflusst wird. Obwohl der Hämatokrit des Menschen leicht über dem Vergleichswert des Schweins liegt, ist die Blutviskosität des Menschen niedriger als die des Schweins (HAMMER 1991, vgl. Tabelle 6.1), hauptsächlich, weil das porcine Blut einen höheren Proteingehalt aufweist. Probleme in der Hämoperfusion der transplantierten Organe sind deshalb – anders als HAMMER betont (1991, 1998) – aus dieser Perspektive nicht zu erwarten, sondern beruhen ausschließlich auf der Größe der menschlichen Erythrozyten⁸⁶.

Ohnehin ist die Sauerstoffversorgung der Organe in Mensch und Schwein sehr unterschiedlich: Der arterielle Sauerstoffpartialdruck beträgt beim Menschen 12,6 kPa und beim Schwein nur 10,9 kPa (vgl. Abschnitt 6.2.3). Außerdem weist das porcine Hämoglobin eine niedrigere Sauerstoffaffinität auf als das menschliche – ein Effekt, der durch die höhere Körpertemperatur des Schweins (38,5°C) noch verstärkt wird. Aus diesen Unterschieden ergibt sich eine verringerte Sauerstoffsättigung des Blutes beim Schwein. Weil darüber hinaus auch die Hämoglobinkonzentration im porcinen Blut erheblich niedriger ist, liegt der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes beim Schwein deutlich unter dem des Menschen.

Bei einer Xenotransplantation porciner Herzen, Nieren oder Lebern in Menschen wird diese Konstellation wahrscheinlich nicht zu Problemen führen, weil die Organe in eine Umgebung gelangen, in der die Sauerstoff-Versorgung eher besser ist als in ihrer ursprünglichen Umgebung. Problematisch ist aus dieser Sicht aber die Xenotransplantation einer Lunge, die möglicherweise nicht in der Lage ist, eine für den Bedarf menschlicher Organe angemessene Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff zu gewährleisten (vgl. Abschnitt 6.2.3).

⁸⁶ Die Viskosität des Blutes ist nicht konstant, sondern von den Strömungsbedingungen abhängig, weil es sich um eine heterogene Flüssigkeit handelt. Deshalb wird von der „scheinbaren“ oder „apparenten“ Viskosität gesprochen. Bei niedriger Strömungsgeschwindigkeit nimmt sie zu, weil die Erythrozyten aggregieren. Die Verformbarkeit der Erythrozyten führt andererseits bei hoher Schubspannung dazu, daß die apparente Viskosität abnimmt. Durchströmen die menschlichen Erythrozyten ein Gefäß mit einem Durchmesser kleiner als 300 µm, kommt es zur Ausbildung einer zellarmen Randzone; die Erythrozyten sammeln sich an der Gefäßachse. Aufgrund dieser Axialmigration hat der Hämatokrit auch in den Gefäßen der Mikrozirkulation nur einen geringen Einfluß auf die Viskosität. Erst bei Gefäßdurchmessern unter 4 µm kommt es im Menschen zu einem steilen Anstieg der Viskosität, weil die Erythrozyten nicht weiter verformbar sind. Diese Grenze wird wegen der Größe menschlicher Erythrozyten nach einer Xenotransplantation porciner Organe schneller überschritten als im Schwein, so daß es zu den beschriebenen Problemen kommen kann.

Sehr ähnlich sind bei Mensch und Schwein dagegen der pH-Wert des Blutes sowie die Osmolalität, d.h. die Menge der gelösten Teilchen pro kg Wasser (vgl. Tabelle 6.1). Eine nähere Betrachtung verdient allerdings die Konzentration der verschiedenen Elektrolyten im Plasma⁸⁷ (vgl. Tabelle 6.2).

	Mensch [mmol/l]	Schwein [mmol/l]
Na⁺	136 - 145	135 - 150
K⁺	3,6 - 5,1	4,7 - 7,1
Ca²⁺	2,2 - 2,7	2,8 - 2,9
Mg²⁺	0,7 - 1,0	1,2 - 1,9
Cl⁻	97 - 109	100 - 105
PO₄³⁻	1,0 - 1,5	1,7 - 3,1

Tabelle 6.2 Blutkonzentrationen einiger Elektrolyten bei Mensch und Schwein.

Die Serumionen erfüllen eine Reihe lebensnotwendiger Aufgaben, z.B. bei der elektrischen Reizleitung, Muskelkontraktionen, dem Aufbau des Skeletts, bei enzymatischen Reaktionen und der pH-Regulation. Starke Übereinstimmungen zwischen Mensch und Schwein gibt es vor allem bei den Natrium- und Chloridkonzentrationen. Dagegen ergeben sich bei Calcium-, Phosphat-, Kalium und Magnesiumkonzentrationen Abweichungen: Diese Ionen liegen im Menschen in niedrigeren Konzentrationen vor als beim Schwein. Eine Nahrungsergänzung könnte zwar die ausreichende Versorgung der transplantierten Organe gewährleisten, schadet aber u.U. dem Organempfänger. Vor allem der Calciumspiegel und -bestand werden normalerweise in engen Grenzen gehalten. Folgeschwer können aber auch Unterschiede in der Kaliumkonzentration sein. Als wichtigstes Kation des Intrazellulärraums ist Kalium für die Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks der Zelle verantwortlich. Die Hauptfunktion liegt aber in der Etablierung des zellulären Ruhepotentials und der Beteiligung an den elektrischen Vorgängen im Nerven- und Muskelgewebe. Die Unterschiede in den Konzentrationen zwischen Mensch und Schwein bewegen sich in relevanten Größenordnungen, so daß es zu Störungen der Erregungsleitung kommen kann, wenn ein Schweineorgan mit dem niedrigeren Kaliumspiegel des Menschen konfrontiert wird.

Während normalerweise die transplantierten Organe den ungewohnten Ionenkonzentrationen des Menschen ausgesetzt werden, ist der umgekehrte Fall zu erwarten, wenn die Xenotransplantation einer Niere erfolgt: Im Körper des Empfängers könnten die Elektrolytkonzentrationen des Schweins etabliert werden (vgl. Abschnitt 6.2.3).

⁸⁷ Die Angaben für die porcinen Elektrolytkonzentrationen sind, falls nicht anders angegeben, zitiert nach SCHRAA et al. 1999.

Wie sich die Unterschiede in den Ionenkonzentrationen nach einer Xenotransplantation tatsächlich auswirken, kann letztlich nur im Tier- oder Humanexperiment geklärt werden. Grundsätzlich ist jedoch zu bedenken, daß schon geringe Abweichungen in den Konzentrationen schwerwiegende Folgen haben können.

Der Vergleich von Blutkonzentrationen anderer Substanzen (vgl. Tabelle 6.3) ist ebenfalls von Interesse, weil diese möglicherweise Rückschlüsse auf die Kompatibilität des Stoffwechsels von Mensch und Schwein zulassen. Während der Blutzuckergehalt bei Mensch und Schwein sehr ähnlich ist, stellt das Cholesterin eines der besten Beispiele für eine Inkompatibilität im artspezifischen Bedarf dar: Während für den menschlichen Körper Konzentrationen von 2,62-7,67 mmol/l üblich sind, betragen diese im Schwein nur ein Fünftel bis ein Drittel davon. Werden die Schweineorgane mit den hohen Cholesterinwerten im menschlichen Körper konfrontiert, ist mit der beschleunigten Entwicklung von arteriosklerotischen Schäden zu rechnen. Eine medikamentöse Anpassung der Konzentration an die porcinen Bedürfnisse kann u.U. dazu führen, daß Cholesterin im menschlichen Körper für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäuren sowie beim Membranaufbau fehlt. Die Senkung des Cholesterinspiegels bedeutet allerdings auch einen Schutz für Gefäße und Organe des Menschen und ist nach der Transplantation einer Schweineleber ebenfalls zu erwarten. Dieses Beispiel zeigt trotzdem sehr eindrucksvoll, daß die Konzentrationen verschiedenster im Blut gelöster oder mit dem Blut transportierter Substanzen immer innerhalb der körpereigenen Grenzen gehalten werden müssen, damit eine Über- oder Unterversorgung der Organe ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 6.3 stellt die Blutkonzentrationen einiger Stoffe bei Menschen und Schweinen gegenüber. Die Unterschiede bzgl. Harnstoff und Kreatinin werden im Abschnitt 6.2.3 diskutiert.

	Mensch	Schwein
Glucose	3,6-5,6 mM	4,7-8,3 mM
Cholesterin	2,62-7,67 mM	0,9-1,4 mM
Triglyzeride	0,5-1,7 mM	0,3-0,8 mM
Harnstoff^a	1,7-8,3 mM	3,6-10,7mM
Kreatinin^a	50-110 µM	141-239 µM
Lactat	0,6-1,7 mM	0,5-1,2 mM
Bilirubin gesamt (direkt)	<17 µM (<5 µM)	<17 µM (<5 µM)

Tabelle 6.3 Physiologische Richtwerte einiger Blutinhaltsstoffe von Mensch und Schwein.

a) vgl. Abschnitt 6.2.3

6.2.2 Molekulare Inkompatibilitäten

Zu den Einflüssen, deren Folgen für die Xenotransplantation am schwierigsten einzuschätzen sind, zählen Umfang und Auswirkungen molekularer Inkompatibilitäten. Schätzungen zufolge beträgt die durchschnittliche Homologie zwischen Mensch und Schwein ca. 70% (HAMMER 1998)⁸⁸. Diese Unterschiede können sogar dazu führen, daß vom transplantierten Organ freigesetzte Proteine im Empfänger eine immunologische Abwehrreaktion hervorrufen. Aber auch kleine Differenzen in der Aminosäuresequenz oder –zusammensetzung⁸⁹ können Auswirkungen auf die Struktur und Funktion von Proteinen, Enzymen und Peptid- oder Proteinormonen haben.

Die Schwierigkeiten nach einer Xenotransplantation liegen einerseits darin, daß menschliche Steuerungssysteme das porcine Organ kontrollieren müssen und andererseits auch die vom transplantierten Organ im fremden Körper produzierten Stoffe beim Empfänger die richtigen Reaktionen auslösen sollen. Dabei sind diese Wechselwirkungen zu komplex, um ausreichend in Experimenten an einzelnen Proteinen oder mit Hilfe von Organ-Perfusionssystemen aufgeklärt werden zu können.

Mit der Komplexität der Regulationsmechanismen auf molekularer Ebene und den gravierenden Auswirkungen der Spezies-Spezifität einzelner Moleküle wurde die Xenotransplantationsforschung schon bei der Bearbeitung ihres bisher vorrangigen Problems – der immunologischen Abstoßung – konfrontiert, denn gerade das Immunsystem ist naturgemäß auf das Selbst und in vielerlei Hinsicht auch stark auf die eigene Art ausgerichtet (vgl. Kapitel 4). So sind viele der Faktoren und Inhibitoren im Komplementsystem nur spezies-spezifisch wirksam. Die hohe Spezifität einiger Komplementregulatorproteine ist eine der Hauptschwierigkeiten der hyperakuten Abstoßung: Der porcine Decay Accelerating Factor (DAF) kann nicht oder nur unzureichend mit dem humanen Komplementsystem interagieren. Das transplantierte Organ wird deshalb sofort zerstört. Ein anderes Beispiel für die Inkompatibilität der Immunsysteme verschiedener Arten sind NK-Zellen, deren Angriff auf ein transplantiertes artfremdes Organ wegen der fehlenden Interaktion mit dem sogenannten Killer Inhibitor Receptor (KIR) nicht unterdrückt wird.

Ähnliche Schwierigkeiten wie beim Immunsystem sind bei der Transplantation über Artgrenzen hinweg auch bei der Steuerung und Katalyse biochemischer Reaktionen sowie bei der Kompatibilität der entsprechenden Reaktionspartner zu erwarten. Molekulare Inkompatibilitäten können dabei z.B. bei der Herstellung biologisch aktiver Proteine

⁸⁸ Unklar bleibt jedoch, welche Daten dieser Schätzung zugrunde liegen und ob ein systematischer Vergleich der Aminosäuresequenzen verschiedener Moleküle stattgefunden hat.

⁸⁹ Die folgenden Abschnitte konzentrieren sich auf diese Unterschiede bei Proteinen, weil dort die meisten Inkompatibilitäten zu erwarten sind. Ein anderes Beispiel sind posttranslationale Modifikationen, wie z.B. Glykosylierungen, die auch bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion eine wichtige Rolle spielen (vgl. Kapitel 4).

aus ihren Vorstufen und bei Rezeptor-Ligand-Interaktionen genauso auftreten wie bei der Inhibition bestimmter Reaktionen bzw. bei Inaktivierung oder Abbau der Reaktionspartner. Vor allem Enzyme weisen häufig ausgesprochen komplexe Regulationskaskaden auf. Aber auch die Freisetzung von Hormonen wird meistens durch übergeordnete Releasing-Hormone ermöglicht und die Wirkung der Hormone durch Inhibitoren eingeschränkt.

Eine Kompatibilität der Faktoren zwischen den verschiedenen Spezies muß deshalb nicht nur bei der endgültig wirksamen Substanz, sondern auch auf allen Ebenen der Regulation gegeben sein. Aus diesem Grund erlaubt auch ein Vergleich der Serumspiegel von Hormonen oder Enzymen zunächst keine Aussage darüber, ob es auch zur Funktion kommt, weil z.B. eine Rezeptorinkompatibilität oder andere strukturelle Abweichungen verhindern können, daß die entsprechenden Reaktionen ablaufen.

6.2.2.1 Enzyme

In den transplantierten Schweineorganen werden Enzyme hergestellt, die z.T. mit humanen Substraten reagieren müssen. Umgekehrt müssen auch menschliche Enzyme die Reaktionen porciner Substrate ermöglichen. Probleme sind nicht nur deshalb zu erwarten, weil die Regulationsmechanismen außerordentlich komplex sind, sondern vor allem, weil die hohe Spezifität – sowohl bei der katalysierten Reaktion als auch bei der Auswahl der Substrate – zu den charakteristischsten Eigenschaften der Enzyme gehört. Diese hohe Spezifität zeigt sich z.B. auch daran, daß die innerhalb der Ontogenese aufeinander folgenden Varianten häufig nicht kompatibel sind (vgl. z.B. MARKERT et al. 1975). Außerdem weisen viele Enzyme, wie LDH oder alkalische Phosphatasen gewebsspezifische Varianten auf, die sich hinsichtlich ihrer Struktur, ihrer Eigenschaften und auch der Reaktionskinetik unterscheiden können. Für eine Reihe von Enzymen wurden bereits spezies-spezifische Unterschiede nachgewiesen: Im Renin-Angiotensin-System bestehen sogar bei Nagern Inkompatibilitäten zwischen verschiedenen Spezies (SEN et al. 1971; vgl. Abschnitt 6.2.3). Aus dem Auftreten artspezifischer Unterschiede läßt sich aber nicht zwangsläufig ableiten, daß sich ein System grundsätzlich zwischen allen Spezies unterscheidet. So fanden sich zwischen der alkalischen Phosphatase von Mäusen und anderen Nagern enorme Unterschiede, während sich diese Enzyme bei Affen und Menschen stark ähneln (HOLMES et al. 1968).

Spezies-spezifische Differenzen äußern sich aber nicht nur in der Aminosäuresequenz, sondern auch in unterschiedlichen Enzymkonzentrationen wie bei der extrazellulären Superoxid-Dismutase (SOD), einem Enzym, das für die Beseitigung des toxischen Superoxidanions verantwortlich ist und in den Blutgefäßen über die Beeinflussung des NO-Stoffwechsels auch eine Rolle bei der Regulation des Tonus spielt. Vor allem die glatten Muskelzellen sezernieren das Enzym in großen Mengen. Die meßbaren Enzy-

maktivitäten unterscheiden sich in verschiedenen Spezies jedoch sehr stark. Bei durchschnittlich 6440 U/g im Menschen und 2660 U/g im Schwein (STRALIN et al. 1995) ist z.B. zu erwarten, daß in den transplantierten Schweineorganen eine größere Empfindlichkeit gegenüber Beeinträchtigungen vorliegt, die durch Superoxidradikale vermittelt werden. Zu diesen Schäden gehört u.a. die Oxidation des LDL-Rezeptors. Durch die niedrigere Konzentration der SOD in porcinen Gefäßen ergibt sich somit zusätzlich zur erhöhten Cholesterin-Konzentration im menschlichen Blut ein zweiter Risikofaktor für eine beschleunigte Arteriosklerose der transplantierten Organe.

Mehrere bereits bekannte Beispiele für Inkompatibilitäten zwischen menschlichen und porcinen Enzymen finden sich unter den Proteasen der Blutgerinnungskaskade. Diese Unverträglichkeiten spielen auch bei der Intensität der immunologischen Abstoßung eine wichtige Rolle (vgl. Kapitel 4). So ist der porcine von-Willebrandt-Faktor (pvWF) einer der potentesten Aktivatoren humaner Thrombozyten (SCHULTE AM ESCH et al. 1997). Da pvWF subendothelial vorhanden ist, kommt es nach den ersten Immunreaktionen spontan zur Thrombozytenaggregation in den transplantierten Schweineorganen. Die ausgeprägte Plättchenaktivierung zeigt sich auch in den Perfusionsexperimenten mit porcinen Lebern und Nieren (BREIMER 1999). In der Kombination Schwein-Mensch versagen aber auch eine Reihe weiterer Regulationsmechanismen, die einer prokoagulatorischen Situation normalerweise entgegenwirken:

- Der Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) auf den porcinen Endothelzellen kann den humanen Faktor X nur schwach inhibieren (KOPP et al. 1997).
- Auch ohne Faktor X können porcine Endothelzellen humanes Prothrombin zu Thrombin umwandeln (SIEGEL et al. 1997).
- Das antikoagulatorisch und profibrinolytisch wirksame Protein C – einer der wichtigen Inhibitoren der Blutgerinnung – wird normalerweise durch einen Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert. Porcines Thrombomodulin kann in Kontakt mit humanem Thrombin jedoch nur 1% der normalen Protein C Aktivierung durchführen (LAWSON et al. 1997).

Auch bei vasoaktiven Substanzen, z.B. Prostaglandinen und dem Kallikrein-Kinin-System wurden unterschiedliche Reaktionen oder Reaktionsintensitäten bei Mensch und Schwein beschrieben (vgl. z.B. VAGIANOS et al. 1990, KATZ et al. 1998, DEL NERY et al. 1999).

Besonders interessant sind im Zusammenhang mit der Xenotransplantation außerdem spezies-spezifische Unterschiede bei Enzymen, die an der Wirkung oder Metabolisierung von Medikamenten beteiligt sind: Zum einen stellt sich die Frage nach der Wirkung bereits etablierter Medikamente, wenn diese dem Patienten aufgrund bestimmter Erkrankungen verabreicht werden. Sind die Wirkungen auf das transplantierte Organ

dieselben wie beim Menschen? Zum anderen könnten sich bei der Metabolisierung gängiger Medikamente Probleme ergeben, wenn diese in der Xeno-Leber oder der Xeno-Niere abgebaut oder ausgeschieden werden müssen und innerhalb der dazu notwendigen Reaktionen Inkompatibilitäten vorliegen. Diese Frage ist natürlich auch für die im Zuge der Xenotransplantation verabreichten Immunsuppressiva von Interesse. Spezies-spezifische Unterschiede wurden bereits beim Abbau von Medikamenten (vgl. z.B. HANSEN & STENOFT 1995, TAKENAGA et al. 1999) aber auch bei der Entgiftung beschrieben (vgl. z.B. VANDERSLICE et al. 1987, SCHULZ et al. 1996)⁹⁰.

6.2.2.2 Hormone

Bei einer Vielzahl von Peptid- und Proteinhormonen sowie den jeweiligen Releasing-Hormonen, Inhibitoren und der Metabolisierung sind spezies-spezifische Unterschiede bekannt. Selbst das prominenteste Beispiel für eine artübergreifende Kompatibilität zwischen Mensch und Schwein, das Insulin, weist noch in der Form des Proinsulins große Differenzen auf. Erst im aktiven Hormon liegt nur noch eine einzige unterschiedliche Aminosäure vor, so daß porcines Insulin lange Zeit erfolgreich zur Behandlung von Diabetikern verwendet wurde. Mittlerweile wurde es aber größtenteils durch das gentechnisch hergestellte humane Äquivalent ersetzt. Spezies-spezifische Unterschiede treten aber wiederum beim Abbau des menschlichen und porcinen Insulins auf, so daß nach der Umstellung von Diabetikern auf das humane Insulin Dosisänderungen erforderlich wurden (HEINEMANN & RICHTER 1993). Bei der Untersuchung der Wirkung von Schweineinsulin auf gesunde Kinder zeigte sich außerdem, daß es in geringerem Ausmaß als Humaninsulin die Sekretion von Glucagon induziert (KANAKA-GANTENBEIN et al. 1999). Zu klären ist deshalb, welche Folgen solche Unterschiede in Bezug auf die Wirkung des Humaninsulins in transplantierten Schweineorganen haben können⁹¹.

Für die meisten Hormone ist es nach der Xenotransplantation – wie bei den Enzymen – erforderlich, daß diejenigen Substanzen, die vom transplantierten Organ produziert werden, die Funktion im menschlichen Organismus genauso erfüllen wie die humanen Äquivalente und daß umgekehrt auch die Xeno-Organen auf die vom Menschen produzierten Hormone reagieren (vgl. die folgenden Abschnitte zu den einzelnen Organen). Bei der Xenotransplantation eines Organs vom Schwein auf den Menschen wird jedoch deutlich, daß es auch Ausnahmen gibt: Bereiche, in denen eine Kompatibilität unerwünscht ist. Diese ungewöhnliche Konstellation liegt bei den Wachstumshormonen vor, deren Wirkung und Regulation normalerweise zu den eindrucksvollsten Beispielen für molekulare Inkompatibilitäten zählt.

⁹⁰ Dabei handelt es sich z.B. um die Metabolisierung neuer Krebsmedikamente oder Induktions- und Expressionsmuster von Cytochrom P450.

⁹¹ Insulin hat neben der Rolle im Glucosestoffwechsel auch weitere Funktionen. So wird beispielsweise die Proteinsynthese gefördert, Kaliumionen gelangen zusätzlich in die Zellen und die Lipolyse wird herunterreguliert (Vgl. Lehrbücher der Biochemie, z.B. STRYER 1999).

So wachsen transgene Mäuse mit humanem oder bovinem Wachstumshormon zwar schneller und stärker als normale Mäuse. Das Wachstum erfolgt allerdings unkontrolliert, weil die Inhibitoren – anders als der Wachstumsfaktor selbst – spezie-spezifisch wirksam sind. Die Folgen sind eine Vielzahl pathologischer Veränderungen und eine deutlich verkürzte Lebenserwartung der Tiere (WANKE et al. 1992). Diese Erfahrungen machen deutlich, daß es durchaus vorkommen kann, daß einzelne Bestandteile eines Reaktionsablaufes über die Artgrenzen hinweg funktionsfähig bleiben, während dies für andere Ebenen derselben Reaktion nicht gilt.

Die Wachstumsregulation ist auch bei der Xenotransplantation von großem Interesse. Da ein normales Landschwein ein Lebendgewicht von ca. 300 kg erreicht, werden für die Verwendung im Menschen einerseits spezielle Rassen, die sogenannten Mini-Schweine, andererseits Organe von jungen Schweinen in Erwägung gezogen, weil diese im Alter von etwa drei bis vier Monaten ein Gewicht von ca. 70 kg erreichen (EMMANS & KYRIAZAKIS 1999). Beim Einsatz von Organen unausgewachsener Schweine muß berücksichtigt werden, daß diese im Menschen möglicherweise weiter wachsen – dies gilt in besonderem Maße für die Xenotransplantation bei Kindern. Da die Wachstumshormone jedoch nicht nur das Wachstum, sondern auch den Stoffwechsel von Organen steuern, kommen sie auch im Erwachsenen vor. In diesem Fall wäre deshalb eine Inkompatibilität zwischen menschlichen und porcinen Hormonen besser für den Erfolg der Xenotransplantation. Die Verabreichung von Wachstumshormonen führt in fremden Spezies zwar nicht immer zum Wachstum, verschiedene experimentelle Befunde weisen aber darauf hin, daß bei Schwein und Mensch starke Übereinstimmungen auf allen Regulationsebenen vorliegen und deshalb mit der Wirksamkeit des humanen Wachstumshormons auf das Schweineorgan gerechnet werden muß:

- Die Aminosäuresequenzen der Wachstumshormone in Säugern sind im allgemeinen stark konserviert. Auch das Gen für das porcine Wachstumshormon (pGH) weist ausgeprägte Homologien zum humanen Gen auf (VIZE & WELLS 1987).
- Bei den Wachstumshormonrezeptoren von Mensch und Schwein liegt eine etwa 70 prozentige Sequenzhomologie vor (CIOFFI et al. 1990), daher kann auch in diesem Reaktionsschritt mit einer Kompatibilität gerechnet werden. Gestützt wird diese Vermutung durch die Ergebnisse einer Untersuchung an porcinen und humanen Lebermembranen. Diese zeigten, daß die Bindungseigenschaften des humanen Wachstumshormons an Lebermembranen beider Spezies sehr ähnlich sind (MOORE et al. 1985)⁹².

⁹² Einen Hinweis auf mögliche strukturelle Unterschiede zwischen hGH und pGH liefert allerdings die Feststellung, daß monoklonale Antikörper gegen verschiedene Epitope des pGH stärkere Kreuzreaktivitäten mit den Wachstumshormonen aus Pferden, Wiederkäuern und sogar Nagern aufweisen als mit dem humanen Äquivalent (CAHILL et al. 1997). Zumindest in den Oberflächenregionen, gegen die Antikörper in Mauszellen produziert wurden, scheint deshalb die Übereinstimmung zwischen den Wachs-

- Das Bindungsprotein für das porcine Wachstumshormon (GHBP) hat eine hohe Affinität zu hGH (DAVIS et al. 1992).
- Wird in transgenen Schweinen hGH exprimiert, sinkt die Produktion des eigenen Wachstumshormon deutlich (PURSEL et al. 1990), d.h. auch eine Rückkopplung erfolgt über die Artgrenzen.

Trotz allem können dies nur Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit des hGH auf das Schwein sein. Da die Spezifität von Wachstumshormonen und ihren Regulatoren häufig sehr unterschiedlich ausgeprägt ist, muß diese Frage in Langzeitversuchen im Primatenmodell überprüft werden. In ersten Untersuchungen zeigte sich, daß Organe aus fünf bis acht kg schweren Schweinen im nicht-menschlichen Primaten in den ersten zwei Monaten nach der Xenotransplantation weiter wachsen wie im Schwein selbst (FRIEND 1999).

Die spezies-spezifischen Unterschiede in Steroidhormonen wie den Glucocorticoiden und den Hormonen, die als Aminosäurederivate vorliegen, z.B. Adrenalin oder Thyroxin, sind geringer als bei Peptid- und Proteinhormonen. Wegen ihrer weitreichenden physiologischen Bedeutung und der Wirkung auf nahezu alle Gewebe ist ihre Kompatibilität jedoch auch von besonderer Bedeutung. Spezies-spezifische Unterschiede in der Struktur, Häufigkeit und Verteilung der Steroidhormonrezeptoren, der sich anschließenden Signaltransduktion und der Expression hormonmetabolisierender Enzyme wurden z.T. bereits nachgewiesen (vgl. z.B. GOLDIE et al. 1982, KAUMANN et al. 1983). Auch solche Differenzen können für den einwandfreien Reaktionsablauf von kritischer Bedeutung sein.

6.2.2.3 Lipoproteine

Die nach ihrer Dichte klassifizierten Lipoproteine ermöglichen und steuern den Transport hydrophober Lipide in periphere Gewebe. Die LDL-Partikel (Low Density Lipoprotein) transportieren Cholesterin zu den peripheren Geweben und kontrollieren dort die *de novo* Cholesterinsynthese. Obwohl die porcinen LDL des Schweins und des Menschen eine geringe immunologische Kreuzreaktivität aufweisen, ähneln eine Reihe physikochemischer Eigenschaften des porcinen LDL dem menschlichen Äquivalent stärker als dies z.B. bei Pavian-LDL der Fall ist (CHAPMAN & GOLDSTEIN 1976). Damit humanes LDL auch porcine Zellen versorgen kann, ist die Interaktion mit dem porcinen LDL-Rezeptor erforderlich. Diese Wechselwirkung wird hauptsächlich vom Apolipoprotein B-100 (apo B-100) vermittelt, dessen Aminosäuresequenz bei Mensch und Schwein zu 72% übereinstimmt (EBERT et al. 1988). Obwohl auch viele Sekundärstrukturen ähnlich

tumshormonen zwischen Mensch und Schwein weniger ausgeprägt zu sein. Die Versuche von MOORE et al. (1985) legen aber nahe, daß es sich bei diesen Determinanten nicht um die Regionen handelt, die für die Interaktion mit dem Hormonrezeptor entscheidend sind.

angeordnet sind, gibt es trotzdem einige deutliche strukturelle Differenzen (LAW & SCOTT 1990, SEGREST et al. 1998). Diese führen dazu, daß das porcine LDL mit höherer Affinität an den menschlichen LDL-Rezeptor bindet als das humane LDL (EBERT et al. 1988). Nach der Xenotransplantation einer Schweineleber und der Produktion von porcinem LDL käme es deshalb zu ähnlichen Erscheinungen wie bei einem erhöhten Cholesterinspiegel. Für die Transplantation aller anderen porcinen Organe sind in dieser Hinsicht keine Probleme zu erwarten. Zwar liegt die Bindungsfähigkeit des humanen LDL an den porcinen Rezeptor niedriger als beim natürlichen Rezeptor (ebd.). Wegen des deutlich höheren Cholesterinspiegels im Menschen wären Probleme in der Versorgung der transplantierten Gewebe trotzdem nicht zu erwarten. Von Interesse wären in diesem Zusammenhang aber auch Unterschiede in Struktur und Aktivität der Lipoproteinlipasen, welche an die Endothelzellen in den Gefäßen der transplantierten Schweineorgane gebunden sind und die Triglyzeridanteile in den Lipoproteinen höherer Dichte hydrolysieren.

6.2.3 Betrachtung unterschiedlicher Organe

Die einzelnen Organe unterscheiden sich stark hinsichtlich des Umfangs und der Komplexität ihrer Aufgaben sowie der notwendigen Interaktion zwischen dem transplantierten Organ und dem Körper des Empfängers. Aussagen über die physiologische und anatomische Vergleichbarkeit von Mensch und Schwein und die Erfolgchancen der Xenotransplantation erfordern deshalb eine differenzierte Beurteilung der Aussichten für die Funktion der jeweiligen Organe. Unterschiede sind u.a. in der Anpassungsfähigkeit der Organe an die veränderte Durchblutung im Menschen zu erwarten – einerseits, weil aufgrund der veränderten Organposition im aufrecht gehenden Menschen ein veränderter Blutdruck innerhalb der Organe zu erwarten ist und andererseits, weil im Menschen eine andere Verteilung des Herzminutenvolumens herrscht. Die Versorgung der Organe mit Sauerstoff erfolgt vor allem proportional zu ihrer metabolischen Aktivität. Beim Menschen gelangen 15% des Herzminutenvolumens (HMV) zum Gehirn und etwa ein Viertel zu den Nieren. Die Nieren des Schweins dagegen erhalten nur 11% des Herzminutenvolumens (HANNON et al. 1990). Unterschiede dieser Art können und müssen vor den ersten klinischen Xenotransplantationen untersucht werden.

6.2.3.1 Herz

Wegen seiner relativ einfachen Funktion als Umwälzpumpe des Blutkreislaufs wird vor allem das Herz für die ersten Xenotransplantationen favorisiert. Nur wenige Mediziner und Naturwissenschaftler haben die Leistungsfähigkeit des Schweineherzens bisher in Zweifel gezogen bzw. die Bedeutung dieser Frage betont (vgl. aber z.B. KIRKMAN 1989). Doch weder das Fehlen komplexer Stoffwechselleistungen noch die Tatsache, daß Schweine in der kardiovaskulären Forschung häufig als Tiermodell eingesetzt wer-

den, dürfen dazu verleiten, mögliche Schwierigkeiten bei der xenogenen Herztransplantation zu übersehen.

In Tabelle 6.4 werden verschiedene Eigenschaften menschlicher und porciner Herzen gegenübergestellt. Beim gesunden ruhenden Menschen beträgt das Herzminutenvolumen ca. 70 ml/min/kg bzw. 4,5 – 5 l/min. Etwa doppelt so hoch liegt es dagegen mit 150 ml/min/kg bzw. 8-10 l/min beim Schwein. Diese Leistung wird sowohl durch eine höhere Schlagfrequenz als auch durch ein höheres Schlagvolumen als beim Menschen erzielt und kompensiert möglicherweise die geringere Hämoglobinkonzentration und Sauerstoffsättigung des Blutes, so daß die Gewebe trotzdem ausreichend versorgt werden (HANNON et al. 1990). Als Folge des erhöhten Herzminutenvolumens zeigen menschliche und porcine Parameter auch eine Reihe anderer Unterschiede. So liegt z.B. der Blutdruck des Schweins mit 160/108 mmHg etwas höher als im Menschen, dessen Blutdruck im Alter von 40 bis 60 Jahren ca. 140/90 mmHg beträgt. Zu klären ist deshalb, ob ein transplantiertes Schweineherz im Menschen dasselbe Herzminutenvolumen beibehält und es durch den Hypertonus zur Gefäßschädigung in menschlichen Organen kommt. Möglicherweise kommen aber auch Rückkopplungsmechanismen zum Tragen, wie sie unter normalen Umständen zur längerfristigen Blutdruck-Regulation beitragen, z.B. über eine erhöhte Diurese. Falls diese jedoch nicht ausreichen, wäre es wahrscheinlich erforderlich, den Blutdruck bzw. das Herzminutenvolumen nach einer Xenotransplantation medikamentös zu senken⁹³.

	Mensch	Schwein
Herzminutenvolumen	70 ml/min/kg	150 ml/min/kg
Schlagfrequenz	60-80 /min	110-120 /min ^a
Blutdruck (systol. / diastol.)	140/90 mmHg (18,62/11,97 kPa)	160/108 mmHg (21,28/14,36 kPa)
Zentraler Venendruck	400-670 Pa	1200 Pa

Tabelle 6.4 Kardiovaskuläre Richtwerte von Mensch und Schwein

a) KIRKMAN 1989

Abgesehen vom Vergleich verschiedener physiologischer Parameter besteht trotz der relativ einfachen Funktion des Herzens auch die Notwendigkeit der Kommunikation zwischen dem transplantierten Organ und dem Körper des Empfängers.

Eine der wichtigsten Aufgaben des Herzens ist die Anpassung der Leistung an wechselnde Bedingungen, die maßgeblich über extrakardial ausgelöste Regulationsmecha-

⁹³ Auch bei der Verabreichung antihypertensiver Medikamente sind allerdings z.T. spezies-spezifische Wirkungen festzustellen (vgl. z.B. BATAILLARD 1999).

nismen vermittelt werden. Die Reaktion auf körperliche Anstrengung scheint in Schwein und Mensch sehr ähnlich zu sein (ERICKSON et al. 1985). Überdies sind die zugrundeliegenden Mechanismen größtenteils artübergreifend wirksam, z.B. sind Adrenalin, Noradrenalin und deren Rezeptoren nicht spezies-spezifisch. Das Herz muß jedoch auf eine Vielzahl weiterer Substanzen reagieren können, so daß die Frage bleibt, ob die Kompatibilität alle erforderlichen Abläufe einschließt. Vom Angiotensin II, welches nicht nur vasokonstriktorisch, sondern darüber hinaus auf das Herz exzitatorisch wirkt, ist zumindest bekannt, daß die Bildung spezies- und organspezifisch abläuft (AKASU 1998). Auch in der Reaktionsintensität sind z.T. deutliche Unterschiede zwischen Tierarten bekannt, z.B. bei vielen durch Endotheline vermittelte Effekte (vgl. z.B. YANG et al. 1997), der Reaktion auf extrazelluläres Adenosin (BELARDINELLI et al. 1995) oder auch bei Reaktionen auf Medikamente (vgl. z.B. KUNST et al. 1999).

Das Herz übt außerdem nicht nur eine Pumpfunktion aus, sondern ist auch eine endokrine Drüse. So wird z.B. das atriale natriuretische Peptid (ANP) vor allem in den Myozyten des linken Vorhofes gebildet und nach Vorhofdehnung in das zirkulierende Blut sezerniert. ANP ist an der Regulation von Blutvolumen und Salzhaushalt beteiligt und führt in der Niere zur Erhöhung der Natrium- und Wasserausscheidung. Die Aminosäuresequenz des ANP von Mensch und Schwein ist identisch (SUDOH et al. 1989). Ob das porcine ANP auf humane Nieren wirken kann, wurde noch nicht untersucht; in der umgekehrten Situation wurde aber festgestellt, daß die Reaktion der porcinen Niere auf humanes ANP jener in der menschlichen Niere entspricht (BREIMER et al. 1995).

Das Herz eignet sich aus zwei Gründen tatsächlich von allen Organen am besten für eine Xenotransplantation: Erstens muß das transplantierte Herz nur auf ein begrenztes Spektrum von Signalen reagieren und zweitens werden im Herzen nur wenige Substanzen produziert, die für extrakardiale Reaktionen benötigt werden. Bei der Transplantation von Schweineherzen in nicht-menschliche Primaten wurde bisher die maximale Überlebenszeit von 39 Tagen erzielt. Dennoch müssen vor Beginn klinischer Versuche Ergebnisse von Langzeit-Experimenten mit nicht-menschlichen Primaten vorliegen, die u.a. Hinweise auf mögliche Auswirkungen des unterschiedlichen Blutdrucks von Mensch und Schwein geben. Schon die Verwendung eines Schimpansenherzens bei der ersten Herztransplantation am Menschen zeigte, daß der bloße Vergleich von Zahlen allein nicht ausreichen kann, um Aussagen über die Funktionsfähigkeit eines artfremden Herzens im menschlichen Empfänger zu machen: Das Herzminutenvolumen im Affen lag bei 4,25 l/min und damit deutlich höher als die Leistung des Patientenherzens zum Zeitpunkt der Transplantation (3,6 l/min). Dennoch war das Schimpansenherz nicht in der Lage, den menschlichen Kreislauf aufrechtzuerhalten. Der Patient verstarb zwei Stunden nach dem Eingriff – nicht aufgrund einer immunologischen Abstoßung, sondern weil die Herzleistung des Schimpansen nicht ausreichte (KIRKMAN 1989). Darüber

hinaus könnten verschiedene Anfälligkeiten der Schweineherzen zu Problemen in der langfristigen Versorgung des Menschen führen. Dazu gehören z.B. die hinlänglich bekannte und mit einem deutlichen Blutdruckanstieg verbundene Streßempfindlichkeit von Schweinen (VON ENGELHARDT 1966) sowie das bei Schweinen besonders häufige Kammerflimmern (VERDOUW et al. 1983).

6.2.3.2 Niere

Die Niere erfüllt als zentrales Organ im Wasser- und Elektrolythaushalt sowie bei der Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts eine deutlich komplexere Funktion als das Herz. Auch in der Untersuchung der renalen Physiologie wird das Schwein aber wegen Übereinstimmungen mit dem Menschen in Nierenstruktur und Funktion bereits seit langem als Tiermodell für eine Reihe von Untersuchungen verwendet (vgl. Überblick in TERRIS 1985; auf geringe Unterschiede weisen z.B. SAMPAIO et al. 1998 hin). So kommt es bei starker körperlicher Belastung bei Schweinen und Menschen – anders als z.B. bei Hunden – zur Erhöhung der Blutversorgung der Skelettmuskulatur auf Kosten der Nierendurchblutung (SANDERS et al. 1976).

	Mensch	Schwein
Nierendurchblutung^a	17 ml/min/kg	24 ml/min/kg
Glomeruläre Filtrationsrate^a	1,8 ml/min/kg	2,4 ml/min/kg
Urinzeitvolumen^a	14,3 µl/min/kg	50 µl/min/kg
Maximale Konzentrationsfähigkeit^b	1160 mOsm/l	1080 mOsm/l
Kreatinin	50-110 µmol/l	141-239 µmol/l
Harnstoff	1,7-8,3 mmol/l	3,6-10,7 mmol/l
Harnsäure	20,8-116,0 µmol/l	505,6 µmol/l
Na⁺-Clearance^a	1-20 µl/min/kg	2-58 µl/min/kg
K⁺-Clearance^a	7-179 µl/min/kg	16-79 µl/min/kg

Tabelle 6.5 Einige physiologische Parameter der Nieren von Mensch und Schwein

a) HANNON et al. 1990

b) DOUGLAS 1972

Clearance: Verhältnis der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Substanzmenge zur Plasmakonzentration der betreffenden Substanz

Unter normalen Umständen sind Durchblutung, glomeruläre Filtrationsrate (GFR)⁹⁴ und das Urinzeitvolumen im Schwein etwas höher als im Menschen (vgl. Tabelle 6.5). Dagegen weisen humane Nieren eine etwas ausgeprägtere Konzentrationsfähigkeit auf. Deutlichere Unterschiede zeigen sich bei den Blutkonzentrationen von Kreatinin, Harn-

⁹⁴ Filtratmenge, die pro Minute in den Nierenglomeruli produziert wird

stoff und vor allem der Harnsäure. Die Werte für diese nur über die Niere auszuscheidenden Substanzen liegen im Schwein alle über dem humanen Referenzbereich. Aufgrund der erhöhten Harnsäurekonzentrationen muß nach der Xenotransplantation porciner Organe in den Menschen bei den schwerlöslichen Salzen der Harnsäure mit Gewebeablagerungen gerechnet werden, die zur Gicht führen können⁹⁵.

Bei der Regulation des Säure-Basen-Haushalts gibt es in Mensch und Schwein viele Übereinstimmungen; dagegen können Unterschiede in den Elektrolytkonzentrationen und deren Anpassung an porcine Werte nach der Xenotransplantation einer Niere dazu führen, daß vor allem die Kalium-, Calcium-, und Phosphatkonzentrationen über den menschlichen Normalwerten liegen (vgl. Abschnitt 6.2.1). Eine Hyperkaliämie, wie sie im Menschen bei Konzentrationen über 5 mmol/l herrscht, bleibt zwar oft unauffällig, kann jedoch zu neuromuskulären Symptomen (Parästhesien, Muskelzuckungen, Paresen) und EKG-Veränderungen führen (Kammerflattern, -flimmern, Asystolie). Die Gefahrenzone beginnt für den Menschen bei Konzentrationen über 6,5 mmol/l – ein Wert, der vollkommen im Normbereich von Schweinen zwischen 4,7 und 7,1 mmol/l liegt (vgl. Tabelle 6.2.).

Experimente an nicht-menschlichen Primaten zeigten bei einer maximalen Überlebenszeit von 78 Tagen, daß zwar die Regulation des Wasser- und Säure-Basenhaushaltes erfolgreich stattfindet, das Calcium- und Phosphatgleichgewicht aber gestört sind (ZAIDI et al. 1998b). Von einer Hyperkalzämie ist im Menschen bereits bei Konzentrationen über 2,7 mmol/l die Rede, wie sie für Schweine normal ist (vgl. Tabelle 6.2). Bei der Hälfte der Patienten kommt es zu Symptomen, die z.B. durch Probleme bei der Erregbarkeit von Nerven- und Muskelgewebe sowie bei der elektromechanischen Kopplung der Muskelkontraktion ausgelöst werden⁹⁶. Darüber hinaus kann es zu Ablagerungen oder Löslichkeitsproblemen kommen, z.B. einer Kalzifizierung der Cornea. Die Langzeitfolgen solcher Konzentrationsverschiebungen wurden im Modell des nicht-menschlichen Primaten nach einer Xenotransplantation bisher noch nicht untersucht.

Probleme im Calcium- und Phosphatstoffwechsel können aber nicht nur durch das unterschiedliche Resorptionsverhalten der porcinen und der Primaten-Niere entstehen, sondern die Ursache kann auch eine Inkompatibilität extrarenal gebildeter Hormone sein, die auf die Niere wirken. So wurde für Calcitonin und das Parathormon (PTH) eine

⁹⁵ Liegt der unterschiedlichen Harnsäurekonzentration ein abweichendes Resorptionsverhalten der Nieren zugrunde, ist mit diesen Folgen nach einer Nierentransplantation zu rechnen. Wenn die Ursache jedoch in metabolischen Unterschieden liegt, wird eine leichte Erhöhung der Harnsäurekonzentrationen auch bei der Transplantation anderer porciner Organe festzustellen sein. Für die Schwankungen der Harnsäurekonzentrationen zwischen einigen Arten wurde z.B. bereits gezeigt, daß sie durch verschiedene Enzymkonzentrationen im Purinstoffwechsel hervorgerufen werden können (CHEN et al. 1990).

⁹⁶ Muskelschwäche, Hyporeflexie, Psychosen, Somnolenz, Koma, Übelkeit, Arrhythmien, Hypertonie etc. Vgl. Lehrbücher der Inneren Medizin, z.B. SCHUSTER (2000).

spezies-spezifische Wirksamkeit beschrieben (vgl. z.B. UENO et al. 1982, GOLTZMAN 1982, ORLOFF et al. 1991). Calcitonin vermindert die tubuläre Calcium- und Phosphatresorption und senkt die Freisetzung von Calcium aus den Knochen, PTH wirkt antagonistisch. In Patienten⁹⁷, die auf eine Therapie mit porcinem Calcitonin nicht mehr ansprechen, kann mit dem humanen Äquivalent noch eine Besserung erzielt werden (LO-CASCIO 1984). Obwohl porcines und humanes Calcitonin im Rattenmodell gleich wirksam sind (ZANELLI et al. 1993), stellt sich deshalb die Frage, ob humane Hormone anders auf die Schweineniere wirken als porcine Hormone. Eine weitere entscheidende Rolle im Calciumstoffwechsel spielt 1,25-Dihydroxycoleciferol (Calcitriol), ein Produkt des Vitamin D-Metabolismus, welches fast ausschließlich renal gebildet wird und ein Absinken des Calciumspiegels durch verstärkte Resorption im Darm und Mobilisierung aus den Knochen verhindert. Die Schweineniere scheint bei der Synthese dieses Hormons dieselbe Funktion zu übernehmen wie die menschliche Niere; die hierfür notwendige Enzymaktivität der 1- α -Hydroxylase wurde nachgewiesen (ENGSTROM 1985).

Aber auch andere Funktionen der Niere erfordern eine Kompatibilität von extrarenal gebildeten humanen Botenstoffen und porcinen Hormonrezeptoren in der Niere: Eine besondere Rolle im Wasserhaushalt hat das antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin), das zur Wasserretention führt. Probleme mit der Kompatibilität sind aber nicht zu erwarten, da das porcine und das humane ADH sich nur im Austausch einer Aminosäure (Lysin gegen Arginin) unterscheiden. Die bisherigen Experimente weisen darauf hin, daß das ADH nicht-menschlicher Primaten in der porcinen Niere funktioniert (ZAIDI et al. 1998b).

Außerdem gehören auch Katecholamine, Mineralokortikosteroide, Schilddrüsenhormone und Wachstumsfaktoren zu den Botenstoffen, die über die Artgrenzen hinweg funktionieren müssen, damit die Schweineniere im Menschen ihre Aufgaben erfüllen kann. Die Wirksamkeit des humanen atrialen natriuretischen Peptids (ANP; vgl. vorhergehenden Abschnitt) auf die Schweineniere wurde in einem Perfusionsmodell bereits demonstriert (BREIMER 1996).

Auf die kritische Bedeutung der Niere im Metabolismus und bei der Ausscheidung von Medikamenten wurde im Abschnitt über die Kompatibilität von Enzymen bereits kurz hingewiesen. Darüber hinaus werden in der Niere auch Proteo- und Steroidhormone durch Reaktionen inaktiviert, die wiederum die Kompatibilität von Enzymen erfordern.

Die Niere ist aber auch ein Organ, in dem Hormone aus Vorstufen aktiviert oder *de novo* synthetisiert werden und diese müssen nach einer Xenotransplantation auf humane Zielorte wirken. Vor allem vom Erythropoetin (EPO) ist bekannt, daß die Aminosäuresequenz starke spezies-spezifische Unterschiede aufweist. Obwohl die Sequenzen von

⁹⁷ Paget-Krankheit (Osteodystrophia deformans)

Mensch und Schwein zu 80% homolog sind (WEN et al. 1993), zeigte sich in den Tierexperimenten zur Xenotransplantation, daß das porcine EPO nicht auf das Knochenmark nicht-menschlicher Primaten wirkt. Die transplantierten Tiere wurden anämisch und mußten mit rekombinant hergestelltem, humanem EPO substituiert werden (ZAIDI et al. 1998b). Ein weiteres wichtiges Produkt der Niere ist Renin, das ebenfalls eine hohe Spezies-Spezifität aufweist. Die Aufrechterhaltung des menschlichen Organismus ist auf Dauer kaum denkbar, wenn eine Inkompatibilität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) vorliegt, das entscheidende Funktionen bei der Homöostase von Blutdruck, Plasmavolumen und -osmolarität wahrnimmt. Unterschiede in den entscheidenden Regionen des Peptids sind auch bei Schwein und Mensch vorhanden (WANG & LIANG 1994). Im Rahmen des komplexen RAAS muß das porcine Renin aber proteolytisch auf das humane Angiotensinogen wirken können. Schließlich müssen auch die humanen Effektoren des Systems – Angiotensin II und Aldosteron – in der porcinen Niere die entsprechenden Reaktionen (Vasokonstriktion, Natrium- und Wasserretention) hervorrufen können. Aber selbst wenn die Kompatibilität des gesamten Systems gegeben sein sollte, bleiben Zweifel an der Langzeitfunktion der porcinen Niere innerhalb der Blutdruckregulation des Menschen auch deshalb, weil der Blutdruck im Schwein höher ist als im Menschen. Auch die Auswirkungen der unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen werden erst im Langzeitmodell erkennbar sein.

6.2.3.3 Lunge

Die Allotransplantation menschlicher Lungen ist immer noch mit beträchtlichen Komplikationen verbunden. Die Transplantation einer Schweinelunge in den Menschen wird deshalb – ebenso wie die Lebertransplantation – nicht zu den frühen Anwendungen der Xenotransplantation gehören. Dennoch haben erste Experimente mit einseitigen Lungentransplantationen von Schweinen auf Paviane gezeigt, daß in drei von vier Tieren zumindest für eine Dauer von elf Stunden eine Lebenserhaltung der nicht-menschlichen Primaten mit dem Schweineorgan möglich war (DAGGETT et al. 1998)⁹⁸. Die dauerhaft erfolgreiche Xenotransplantation einer Lunge erfordert die ausreichende Oxygenierung von Hämoglobin und die Entsorgung von CO₂. Dabei darf der Widerstand des Blutflusses durch das Organ nicht so groß werden, daß das Herz die Durchblutung nicht mehr ausreichend gewährleisten kann bzw. überlastet wird.

Besonders bei der Lungentransplantation ist dem Unterschied in der Körperhaltung von Mensch und Schwein ein großes Gewicht beizumessen, denn in Abhängigkeit von der Organposition lassen sich z.B. starke regionale Inhomogenitäten bei der Durchblutung feststellen. In der aufrechten Position des Menschen sind die Lungenspitzen wegen der

⁹⁸ Nach der Transplantation des linken Lungenflügels wurde die rechte Lungenarterie abgeklemmt. Das Herzminutenvolumen sank aber in den elf Stunden auf 70% der Ausgangsleistung.

hydrostatischen Druckdifferenz wesentlich geringer durchblutet als die basalen Lungenpartien, bei Vierbeinern dagegen sind die Unterschiede im Blutdruck eindeutig weniger stark ausgeprägt. Das Ventilations-Perfusionsverhältnis ist zwar ähnlich, wenn die Organe im Menschen bzw. im Schwein untersucht werden (vgl. Tabelle 6.6), völlig unklar ist aber, wie sich diese Eigenschaften verändern, wenn die porcine Lunge in den Menschen transplantiert wird und einer stark veränderten Durchblutung ausgesetzt wird.

Bei den in Tabelle 6.6 zusammengefaßten physiologischen Parametern fällt außerdem besonders auf, daß das Schwein trotz seines doppelt so hohen Atemzeitvolumens einen niedrigeren arteriellen Sauerstoffpartialdruck aufweist als der Mensch. Fraglich bleibt deshalb letztlich, ob eine ausreichende Versorgung des menschlichen Organismus mit Sauerstoff gewährleistet werden kann.

	Mensch	Schwein
Atemzugvolumen^a	7,1 ml/kg	10,1 ml/kg
Atemzeitvolumen	100 ml/min/kg	198 ml/min/kg
Atmungsfrequenz (Ruhe)	10-18 /min	10-16 /min ^b
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	12,6 kPa	10,9 kPa
Ventilations-Perfusionsverhältnis	0,8-1,0	0,52-0,99

Tabelle 6.6 Physiologische Parameter der Lungen von Mensch und Schwein

a) HANNON et al. 1990

b) DOUGLAS 1972

Atemzugvolumen: In- bzw. Expirationsvolumen

Atemzeitvolumen: in einer Zeiteinheit ein- oder ausgeatmetes Gasvolumen, kann bei Belastung deutlich ansteigen

Schließlich ist noch zu berücksichtigen, daß artspezifische Unterschiede auch bei der Lunge dazu führen können, daß die Reaktion der transplantierten Lunge auf Signale des menschlichen Körpers nicht genauso erfolgt wie im Menschen. Einen Hinweis darauf liefert z.B. die unterschiedliche Verteilung von β -adrenergen Rezeptoren im Lungenparenchym (GOLDIE et al. 1986).

6.2.3.4 Leber

Die größte Skepsis bei der Frage nach physiologischer Kompatibilität porciner Organe mit dem menschlichen Körper herrscht in Bezug auf die Lebertransplantation (vgl. z.B. HAMMER 1998). Damit die Leber ihre zentrale Rolle im Stoffwechsel aufrechterhalten kann, muß eine Vielzahl der dort produzierten ca. 2500 Enzymsysteme über die Artgrenzen hinweg arbeiten. Allerdings ist unklar, welche Stoffwechselleistungen der Leber spezies-spezifische und relevante Unterschiede aufweisen bzw. welches Ausmaß an Kompatibilität für die Funktion einer xenotransplantierten Schweineleber zwingend

erforderlich ist. Es sind nicht nur die Reaktionen innerhalb der Leber, deren Kompatibilität kaum abzusehen ist, sondern die Leber produziert auch die meisten Proteine und Enzyme des Blutes. Probleme werden deshalb schon kurz nach dem Eingriff erwartet, wenn die Umstellung auf porcine Blutbestandteile erfolgt (SCHRAA et al. 1999). Bei den beiden Lebertransplantationen zwischen Mensch und Pavian konnte ein solcher Wechsel nachgewiesen werden (STARZL 1993)⁹⁹, allerdings waren selbst in dieser konkordanten Kombination die Überlebenszeiten zu gering, um eine Aussage über die Funktionsfähigkeit des Systems zu machen.

Als Beispiel für Unterschiede in den Serumproteinen zwischen Mensch und Schwein sei an dieser Stelle nur das Albumin genannt, das für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks in den Gefäßen verantwortlich ist und außerdem dem Transport wasserunlöslicher Stoffe dient. Die Aminosäuresequenz bzw. Aminosäurezusammensetzung des porcinen und humanen Albumins unterscheidet sich deutlich: Selbst Rinder, Schafe, Ratten und Pferde sind in dieser Hinsicht näher mit dem Menschen verwandt als das Schwein (SWISS-PROT LIBRARY 2000). Gerade das Beispiel des Albumins zeigt aber auch, daß nicht nur die Sequenzen, sondern auch die Konzentrationen der Serumproteine betrachtet werden müssen, wenn die Kompatibilität verschiedener Tierarten diskutiert wird. Die Transplantation einer porcinen Leber in den Menschen könnte zu einer deutlichen Verringerung der Albuminkonzentration führen (vgl. Tabelle 6.1), deren Folge einerseits eine reduzierte Transportkapazität wäre, andererseits kann es zur Bildung interstitieller Ödeme kommen, wenn die intravasale Albuminkonzentration nicht mehr ausreicht, um die Flüssigkeit in den Kapillaren zu halten.

Bei größeren Sequenzunterschieden ist außerdem nach der Sekretion von Plasmaproteinen durch die transplantierte artfremde Leber auch mit einer massiven Immunreaktion des Organempfängers gegen die fremden Antigene zu rechnen. Weil viele Serumproteine glykosyliert sind, stellt sich in der Kombination Mensch-Schwein ein weiteres Problem: Mit den α -(1,3)-Galaktosyldeterminanten weisen die Proteine z.T. auch jene Kohlenhydratreste auf, gegen die im Menschen präformierte Antikörper vorliegen. Eine Beeinflussung der Glykosylierung an den Proteinen kann eine Störung ihrer biologischen Funktion bewirken oder ihre Halbwertszeit verändern. Dasselbe gilt auch für den Fall, daß knock-out-Schweine erzeugt werden, denen die für die Glykosylierung erforderliche Transferase fehlt.

Aufgrund der großen Anzahl von Proteinen und Enzymen, die im Zusammenhang mit der Xenotransplantation einer Leber eine Rolle spielen, wird eine dauerhafte Transplantation dieses Organs auch mittelfristig von den meisten Transplantationsmedizinern nicht für realisierbar gehalten. Diese Ansicht wurde in den Experteninterviews vielfach

⁹⁹ STARZL selbst bezeichnete diesen Vorgang als „Pavianisierung“ (baboonization).

geäußert (z.B. R 8/45ff., S 2/20ff.)¹⁰⁰. Gestützt wird diese Einschätzung durch Untersuchungen, bei denen für eine Vielzahl von Enzymsystemen und Serumproteinen gravierende Unterschiede und Inkompatibilitäten entdeckt wurden, z.B. für das Komplementsystem oder die Proteine der Blutgerinnungskaskade (vgl. Abschnitt 6.2.2). Größere Chancen als einer permanenten Lebertransplantation werden der vorübergehenden extrakorporalen Perfusion porciner Lebern eingeräumt. Dabei geht es nur um die Entgiftung des menschlichen Körpers; die fremde Leber muß keine Syntheseleistungen erbringen. In den klinischen Versuchen, die zur *ex vivo* Perfusion bereits durchgeführt werden, zeigte sich z.B., daß eine Kompatibilität der Gallensalze vorzuliegen scheint: Humane Gallensäuren wurden durch die Schweineleber aus dem Serum entfernt und mit der porcinen Galle ausgeschieden. Gleichzeitig stieg allerdings die Konzentration porciner Gallensäuren im menschlichen Serum an (FOLEY et al. 2000). Die Bedeutung dieser Veränderungen ist bisher noch unklar.

Letztlich gilt gerade für die Ausdehnung der (Xeno-) Transplantationsmedizin auf die dauerhafte Transplantation von Schweinelebern in den Menschen, daß nur Langzeitexperimente im Primaten Hinweise darauf liefern können, welche Funktionen von einer xenogenen Leber zufriedenstellend erfüllt werden.

6.3 Diskussion

Während die Xenotransplantationsforschung lange von der Frage beherrscht wurde, wie die Abstoßung der fremden Organe überwunden werden kann, hat in der letzten Zeit das Bewußtsein für die Relevanz der Kompatibilität von Mensch und Schwein als „fourth barrier“ (SCHRAA et al. 1999) jenseits des Immunsystems zugenommen. Die physiologische Kompatibilität wird demnach als vierte Hürde der Xenotransplantation betrachtet, die zeitlich auf die hyperakute, akute und zelluläre Abstoßungsreaktion folgt. Zwar gibt es auch mit Blick auf die anatomischen Übereinstimmungen von Mensch und Schwein noch einige Unklarheiten, der größte Forschungsbedarf herrscht jedoch hinsichtlich der Frage, inwiefern die porcinen Organe ihre Funktion auf längere Sicht im Menschen aufrechterhalten können.

In den vorhergehenden Abschnitten wurde erstmals ein systematischer Versuch unternommen, einerseits Daten über physiologische und biochemische Eigenschaften der Schweine mit den entsprechenden Parametern des Menschen zu vergleichen und andererseits die Kompatibilität der transplantierbaren porcinen Organe einzeln zu überprüfen.

¹⁰⁰ Auf der anderen Seite ist es gerade die Leber, die gegenüber der immunologischen Abstoßungsreaktion langfristig unempfindlicher ist als die anderen Organe. Eine Minderheit von Transplantationsmedizinern läßt deshalb die physiologische Problematik vollkommen außer acht und betrachtet die Leber als erfolgversprechendstes Organ für eine Xenotransplantation (vgl. z.B. FUNG et al. 1997).

Damit solche Vergleiche anatomischer, physiologischer und biochemischer Eigenschaften von Mensch und Schwein allerdings ein vollständiges Bild ergeben, müssen fehlende Daten systematisch in jenen Tieren erhoben werden, die für die Xenotransplantation in Frage kommen. Dabei sollten sowohl die Schweinerasse als auch das Entwicklungsstadium der Schweine Berücksichtigung finden. Darüber hinaus ist zu überprüfen, ob der transgene Status der Tiere Auswirkungen auf bestimmte Eigenschaften hat. Für die Untersuchung der Kompatibilität ausgewählter Moleküle und ihrer Reaktionen kommen außerdem *in vitro* Modelle in Betracht. Auch *ex vivo* Perfusionen einzelner Organe werden bereits durchgeführt und können wertvolle Informationen liefern.

Betrachtet man die Vielzahl der in den vorhergehenden Abschnitten genannten Probleme mit der Kompatibilität einzelner Moleküle und der Notwendigkeit der Kommunikation zwischen dem transplantierten Organ und dem menschlichen Empfänger, zeigt sich vor allem eines: Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Xenotransplantation ist für Herz, Niere, Lunge und Leber vollkommen unterschiedlich. Die xenogene Herztransplantation ist am erfolversprechendsten. Das porcine Herz muß auf vergleichsweise wenige Signale reagieren, die durch möglicherweise spezies-spezifische Proteine des Menschen vermittelt werden. Außerdem sezerniert das Herz selbst nur wenige Proteine. Probleme sind höchstens aufgrund der unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen bei Schwein und Mensch zu erwarten.

Bei der Niere ist die Notwendigkeit der hormonellen und enzymatischen Kompatibilität zwischen Mensch und Schwein weitaus ausgeprägter. Schwierigkeiten im Calcium- und Phosphatstoffwechsel zeichnen sich schon in den kurzen Experimenten mit nicht-menschlichen Primaten ab. Die Langzeitfolgen dieses Ungleichgewichts sind noch ungewiß. Inwiefern die Funktion des porcinen Organs auch durch die veränderte Position im fremden Körper beeinträchtigt wird – ob z.B. das porcine Herz auf Änderungen des menschlichen Blutdrucks richtig reagiert – kann allerdings wegen der aufrechten Körperhaltung nur in nicht-menschlichen Primaten untersucht werden.

Lunge und Leber werden zunächst noch als ungeeignet für Xenotransplantationen angesehen (vgl. z.B. HAMMER 1998). Bei der Lungentransplantation dürften die Probleme weniger in der hormonellen Kommunikation mit dem menschlichen Empfänger liegen, als vielmehr in der Leistungsfähigkeit des Organs. Unklar ist bisher, ob die Lunge trotz der regionalen Inhomogenitäten in der Durchblutung des aufrecht gehenden Primaten eine angemessene Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff gewährleisten kann. Die Leber ist schließlich aufgrund des breiten Spektrums ihrer Stoffwechselfunktionen und ihrer Aufgaben bei der Produktion der Plasmaproteine als dasjenige Organ anzusehen, dessen erfolgreiche, dauerhafte Xenotransplantation am wenigsten wahrscheinlich ist.

Bei der Versorgung aller transplantierten Organe muß gleichermaßen mit Schwierigkeiten in der Mikrozirkulation sowie bei den Elektrolytkonzentrationen gerechnet werden. Allerdings gibt es bisher keine vergleichende Analyse zu den Bedarfsprofilen menschlicher und porciner Organe und ihrer Empfindlichkeit gegenüber einer Unter- oder Überversorgung mit Sauerstoff oder bestimmten Nährstoffen, Mineralien, Vitaminen oder essentiellen Amino- bzw. Fettsäuren. Hinzu kommt, daß auch im Tierexperiment viele solcher Mangelzustände schwierig zu erfassen sind, weil sie sich oft nur schleichend manifestieren und entsprechende klinische Symptome schwierig einzuordnen sind.

Die größten Probleme bei der Frage nach der physiologischen Kompatibilität porciner Organe mit dem menschlichen Körper ergeben sich hinsichtlich der Bedeutung molekularer Inkompatibilitäten. In diesem Kapitel wurden eine Reihe von Beispielen für Enzyme und Hormone präsentiert, bei denen entweder eine spezies-spezifische Wirksamkeit nachgewiesen wurde oder bei denen Unterschiede zwischen Mensch und Schwein bekannt sind. Dennoch ist vollkommen ungeklärt, welche Eigenschaften tatsächlich eine kritische Bedeutung erlangen können bzw. welche Unterschiede vernachlässigbare Konsequenzen für die Organfunktion haben. Wie viele und welche fehlerhaften Interaktionen von Hormonen und Enzymen sind tragbar, ohne daß es zum Organversagen kommt? Bei der Kombination Mensch – Schwein ist darüber hinaus von großem Interesse, ob es im menschlichen Körper unter Einfluß des humanen Wachstumshormons zum Wachstum des porcinen Organs auf eine Größe kommt, die für ein Tier mit einem Gewicht von 300 kg vorgesehen ist.

Für die Untersuchung solcher Reaktionen und ihrer komplexen Regelkreise sowie für die Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Organe im fremden Organismus sind Langzeitexperimente in nicht-menschlichen Primaten erforderlich. Andere Tiermodelle sind für diese Untersuchungen nicht ausreichend, weil gerade bei den Wechselwirkungen von Molekülen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse nur selten gegeben ist. Zwar sind Einzelbeispiele molekularer Inkompatibilitäten zwischen verschiedenen Arten und eine Reihe ausschließlich spezies-spezifisch wirksamer Substanzen bekannt, jedoch lassen sich daraus keine allgemeinen Schlüsse ziehen¹⁰¹. Solche Langzeitversuche sind allerdings beim gegenwärtigen Entwicklungsstand aufgrund der immunologischen Abstößungsreaktion noch nicht möglich: Während aus immunologischer Sicht eine Überlebenszeit von drei Monaten einen entscheidenden Fortschritt bedeutet, kann ein Zeitraum unter einem Jahr aus physiologischer Sicht keinesfalls als Langzeitexperiment betrachtet werden.

¹⁰¹ Da sogar zwischen nahe verwandten Arten spezies-spezifische Unterschiede vorkommen, geben auch die Versuche an nicht-menschlichen Primaten keine endgültige Sicherheit, was die Funktion der porcinen Organe in Menschen angeht.

HAMMER (1998) weist im Zusammenhang mit den möglichen Problemen durch molekulare Inkompatibilitäten darauf hin, daß auch bei der Xenotransplantation die Kette nur so stark sein kann wie ihr schwächstes Glied: Es ist keineswegs ausreichend für die dauerhafte Funktion des artfremden Organs, daß sich die meisten anatomischen, physiologischen und biochemischen Parameter von Schwein und Mensch ähnlich sind. Denn wenn entscheidende Enzyme oder Hormone ihre Aufgabe nicht erfüllen können, wird es einen dauerhaften Erfolg für die klinische Xenotransplantation nicht geben.

Während die Einführung eines einzigen zusätzlichen Gens ausreicht, um die hyperakute Abstoßungsreaktion zu verhindern, erscheint der Vorschlag einiger Befürworter der Xenotransplantation, physiologische Beschränkungen aufgrund molekularer Inkompatibilitäten ggf. durch genetische Veränderungen aufzufangen (PLATT 1998a), angesichts der Vielzahl betroffener Moleküle eher unrealistisch¹⁰². Über das tatsächliche Ausmaß der Folgen molekularer Inkompatibilitäten kann jedoch nur spekuliert werden, so lange keine Ergebnisse aus Langzeitexperimenten in nicht-menschlichen Primaten vorliegen.

¹⁰² In Erwägung gezogen wurden *ex vivo* Gentransfers, wie sie auch bei der Allotransplantation im Tiermodell schon erprobt wurden (AKHTER et al. 1997, KYPSON et al. 1998, SHAH et al. 2000). In diesen Experimenten sollte z.B. die Funktion von Herztransplantaten durch Beeinflussung der β -adrenergen Signaltransduktion verbessert werden. Unklar ist, wie viele zusätzliche Gene auf diese Weise sinnvoll übertragen werden können. Aber selbst wenn die Technik des kerntransferbasierten Klonens zur Erzeugung vielfach transgener Tiere genutzt werden kann: Unwahrscheinlich ist, daß diese Vorgehensweise ausreicht, um der funktionellen Kompatibilität der Organe von Schwein und Mensch zum Durchbruch zu verhelfen.

7 ALTERNATIVEN ZUR XENOTRANSPLANTATION

Angesichts der erheblichen naturwissenschaftlichen und medizinischen Probleme, die eine klinische Anwendung der Xenotransplantation bisher nicht erlauben, stellt sich die Frage nach möglichen Alternativen. Für eine abschließende Technologiebewertung ist deshalb der Vergleich verschiedener Optionen, die für die Lösung oder Verringerung des vorhandenen Problems der Organknappheit in Frage kommen, eine wichtige Voraussetzung. Denn durch die Verfügbarkeit von Alternativen bzw. die Aussicht auf deren Entwicklung wird einerseits die Bereitschaft beeinflusst, Kompromisse und Zugeständnisse bei der Realisierung und Anwendung eines Verfahrens in Kauf zu nehmen. Andererseits hat die Konkurrenz zwischen mehreren Strategien vor allem Auswirkungen auf die Verteilung von Ressourcen auf die jeweiligen Forschungsfelder.

Anders als in bisherigen TA-Studien – z.B. aus Großbritannien (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996, ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996) und der Schweiz (HÜSING et al. 1998) – geht es in diesem Kapitel weniger um eine allgemeine Diskussion alternativer Methoden zur Xenotransplantation, als vielmehr um eine probleminduzierte¹⁰³ Untersuchung von Möglichkeiten, die Knappheit der verschiedenen transplantierbaren Organe zu verringern. Viele der genannten Lösungsansätze sind allerdings ähnlich komplex und schwierig zu realisieren wie die Xenotransplantation, können aber im Rahmen dieser Arbeit nicht in vergleichbarer Tiefe diskutiert werden.

Grundsätzlich kommen für eine Verringerung der Organknappheit drei Ansätze in Frage:

- Steigerung der Zahl menschlicher Organe, die für eine Transplantation zur Verfügung gestellt werden, z.B. durch eine Verstärkung der Aufklärungs- und Werbemaßnahmen für die Organspende. Solche Aktionen sollten sich nicht nur an die Bevölkerung richten, sondern verstärkt auch an Ärzte und Pflegepersonal (vgl. z.B. NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;15).
- Senkung des Organbedarfs¹⁰⁴, z.B. durch Präventionsmaßnahmen sowie eine verstärkte Grundlagenforschung hinsichtlich kurativer Ansätze für Erkrankungen, die einem Organversagen zugrunde liegen können (z.B. ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;99ff., HÜSING et al. 1998;180ff.). Eine

¹⁰³ Bei einer probleminduzierten Technologiefolgenabschätzung geht es um die Überprüfung verschiedener Möglichkeiten zur Lösung eines vorhandenen Problems (vgl. PASCHEN et al. 1990) – in diesem Fall der Mangel an den jeweiligen Organen.

¹⁰⁴ Vgl. zum Begriff des Organbedarfs Kapitel 10.

wichtige Rolle ist darüber hinaus der Verbesserung der Überlebenszeiten von Alлотransplantaten beizumessen¹⁰⁵ (PETERMANN & SAUTER 1999;50).

- Entwicklung neuer Methoden des Organersatzes. Dazu gehören künstliche und sogenannte bioartifizielle Organe, die durch die Kombination lebender menschlicher oder tierischer Zellen mit artifiziellen Bestandteilen versuchen, die Organfunktion zu ersetzen. Darüber hinaus gerät zunehmend die *in vitro* Züchtung von Organen und Geweben ins Blickfeld.

Die Aussichten der beiden zuletzt genannten Strategien unterscheiden sich deutlich je nach Organ, so daß die Untersuchung im folgenden einzeln im Hinblick auf die zu transplantierenden Organe Herz, Niere, Lunge und Leber durchgeführt wird¹⁰⁶.

7.1 Herz

Für die Entstehung der medikamentös therapieresistenten Herzinsuffizienz – die Hauptindikation für Herztransplantationen – gibt es eine Vielzahl von Ursachen. Schätzungen zufolge ist die Herzinsuffizienz bei mehr als der Hälfte der Patienten die Folge einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;100). Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen der KHK werden zwar schon lange diskutiert (vgl. z.B. KAROFF 1998), die Fähigkeit präventiver Maßnahmen, den Organbedarf zu reduzieren, ist jedoch kaum zu beurteilen. Ähnlich unklar sind bei solchen multifaktoriell bedingten Erkrankungen die Aussichten, kurative Ansätze zu entwickeln. Eine der aktuellsten Strategien zielt darauf ab, eine durch Ischämien bedingte terminale Herzinsuffizienz zu verhindern, indem Angiogenese-Faktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) verabreicht werden und dazu führen, daß eine Revaskularisierung mit verbesserter Mikrozirkulation erfolgt. Erste Erfolge wurden mit dieser Methode auch in Patienten schon erzielt (Übersicht in ISNER & LOSORDO 1999). Möglicherweise kommen hierbei auch gentherapeutische Ansätze in Frage, da sie eine transiente Expression der Wachstumsfaktoren versprechen und damit die Risiken vermindern, zur Angiogenese in Tumoren beizutragen (vgl. z.B. YLÄ-HERTTUALA & MARTIN 2000).

Für Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz als Folge einer dilativen Kardiomyopathie, der zweithäufigsten Indikation für eine Herztransplantation, konnten dage-

¹⁰⁵ Da vor allem durch die chronische Abstoßung immer noch viele Transplantate zerstört werden, machen Retransplantationen bisher etwa 15-20% der Nierentransplantationen sowie 10-20% der Lebertransplantationen aus (CANDINAS et al. 1998, GHOBRIAL et al. 1999, UK NATIONAL TRANSPLANT DATABASE 1997).

¹⁰⁶ Die Möglichkeiten zur Steigerung der Zahl von Alлотransplantationen, z.B. die Einführung der Widerspruchslösung oder die Verstärkung der Bemühungen im Bereich der Lebendspenden von Nieren und ggf. Lebern sind mit ganz eigenen Problemen behaftet. Da diese Maßnahmen in der einschlägigen Literatur zur Transplantationsmedizin bereits ausgiebig diskutiert wurden und ihr Potential weiterhin umstritten ist (vgl. z.B. NAGEL & FUCHS 1993, FEUERSTEIN 1995), konzentriert sich diese Arbeit auf die anderen Strategien zur Verminderung des Organmangels.

gen bisher noch keine therapeutischen Strategien entwickelt werden. Erste Fortschritte sind aber bei der Aufklärung der molekularen Mechanismen zu verzeichnen, die der Erkrankung zugrunde liegen (vgl. z.B. BRISTOW 1998).

Die Entwicklung des künstlichen Organersatzes ist beim Herzen deutlich weiter fortgeschritten als bei den anderen Organen. Zu unterscheiden ist zwischen den LVAD (Left Ventricular Assist Devices), welche die Funktion des linken Ventrikels unterstützen und dem Versuch, das Herz des Patienten vollkommen zu ersetzen (TAH = Total Artificial Heart). LVAD wurden ursprünglich nur eingesetzt, um das Leben eines Patienten bis zur Allotransplantation zu überbrücken. Wegen der langen Wartezeiten haben Patienten mit den LVAD bereits bis zu zwei Jahren überlebt, so daß diese mittlerweile zu Recht auch als Alternative zur Transplantation betrachtet werden (vgl. z.B. MCCARTHY et al. 1998). Darüber hinaus kommt es in einigen Patienten zur Regeneration des eigenen Herzens, so daß nach der Explantation des LVAD keine Herztransplantation mehr erforderlich ist. Unklar ist jedoch noch, wie groß der Anteil dieser Patienten ist; die Angaben schwanken bisher zwischen 5 und 20% (MÜLLER et al. 1997, MANCINI et al. 1998). Die neueste Generation der LVAD wird gemeinsam mit dem notwendigen Akku implantiert, der sich durch die Haut mit Hilfe von Induktionsspulen aufladen läßt. Auf diese Weise wird die Lebensqualität des Patienten erhöht, weil er die Batterien nicht mehr am Körper tragen muß. Vor allem aber wird das Infektionsrisiko für den Patienten deutlich verringert, wenn die Energieversorgung nicht mehr von außen erfolgen muß (SAVAGE et al. 1999).

Ein vollständiger Ersatz des Herzens kommt dagegen bisher nicht für eine permanente Anwendung in Frage, sondern fungiert lediglich als Brücke bis zu einer Allotransplantation (vgl. z.B. COPELAND et al. 1999). Das Konzept des TAH basiert auf Pumpen, die das Blut in zwei Zyklen zunächst in den Lungen- und anschließend in den Körperkreislauf pumpen. Die Überlebenszeiten der 82 Patienten, die seit 1982 an ein TAH angeschlossen wurden, liegen zwischen weniger als 1 und 603 Tagen¹⁰⁷ (GUY 1998). Die größten Probleme sind Thromboembolien, Hämolysen und Infektionen sowie eine insgesamt niedrige Lebensqualität der Patienten (GUY 1998). Das Problem der Infektionen kann jedoch wie beim LVAD durch die Verwendung vollkommen implantierbarer Organe verringert werden. Solche Systeme ermöglichen im Tierversuch Überlebenszeiten bis zu 150 Tagen (SNYDER et al. 1993) und werden als zukünftige Alternative für Transplantationen gehandelt (WEISS et al. 1999). Sollten längere Funktionszeiten erreicht werden, gewinnt vor allem die Frage an Bedeutung, ob und wie lange das Material, aus dem die Kunstherzen bestehen, der Dauerbelastung standhalten kann (GUY 1998).

¹⁰⁷ Dem am längsten überlebenden Patienten wird wegen der geringen Lebensqualität und starken Nebenwirkungen des TAH (innere Blutungen, Schlaganfälle, Bewußtseinsstörungen etc.) allerdings die Aussage zugeschrieben, es gebe Schlimmeres als den Tod – und das Kunstherz gehöre dazu (DER SPIEGEL 45/1999).

Dagegen ist die Entwicklung eines bioartifiziellen Herzens noch weit entfernt: Das sogenannte Tissue Engineering ermöglicht die Bildung funktionsfähiger Strukturen durch die Kombination von lebenden Zellen und strukturbildenden Polymer-Gerüsten, welche später im Körper abgebaut werden¹⁰⁸. Zwar konnten schon verschiedene Gewebe – vor allem Haut, Knorpel und Knochen, aber auch Blutgefäße und Herzklappen – gezüchtet und z.T. in Tierexperimenten erprobt werden, mit der Bereitstellung vaskularisierter Organe ist jedoch in absehbarer Zeit nicht zu rechnen. Limitierend wirken vor allem unzureichende Kenntnisse der Abläufe bei Organwachstum und -differenzierung sowie die Notwendigkeit einer ausreichenden Zellversorgung, die nur durch die Integration eines Blutgefäßnetzes ermöglicht werden kann (vgl. z.B. KAIHARA & VACANTI 1999, VACANTI & LANGER 1999).

Einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung solcher bioartifiziellen Organe kann die Verfügbarkeit humaner embryonaler Stammzellen¹⁰⁹ leisten, da sie unbegrenzt in Kultur gehalten werden können und das Potential besitzen, zu jeder beliebigen Körperzelle zu differenzieren (Überblick in KELLER & SNODGRASS 1999). Die Aussicht, solche Differenzierungsprozesse zu steuern, kann möglicherweise schon in näherer Zukunft einen Beitrag dazu leisten, den Bedarf an Herztransplantationen zu senken: Die Differenzierung embryonaler Stammzellen von Mäusen kann z.B. mit Retinsäure so beeinflusst werden, daß Kardiomyozyten, vor allem ventrikuläre Zellen, gebildet werden (WOBUS et al. 1997). Die Transplantation solcher Zellen in das Herz wurde in Mäusen bereits erfolgreich durchgeführt (KLUG et al. 1996). Inwieweit solche Zell-Transplantationen die Funktion geschädigter Organe verbessern und letztlich die Notwendigkeit einer Herztransplantation in einigen Patientengruppen verhindern können, muß in weiteren Experimenten geklärt werden.

7.2 Niere

Die Ursachen des chronischen Nierenversagens bieten mehr Möglichkeiten zur Prävention als die terminale Herzinsuffizienz. Ein Drittel der chronisch niereninsuffizienten Patienten sind Diabetiker, weil das Nierenversagen eine der wichtigsten Sekundärerkrankungen des Diabetes mellitus ist (GBE 1998;254). Eine wirksame Prävention erfordert deshalb vor allem eine intensivierete Diabetestherapie (vgl. z.B. SINGH 1999, RITZ 1999). Über die konventionelle Behandlung hinaus ist jedoch auch die Transplantation von Inselzellen denkbar, die bisher noch zu den experimentellen Verfahren gehört und

¹⁰⁸ „Tissue engineering is defined as an interdisciplinary field that applies the principles of engineering and the life sciences toward the development of biological substitutes that restore, maintain or improve tissue function.“ (LANGER & VACANTI 1993)

¹⁰⁹ Mit der Verwendung humaner embryonaler Stammzellen sind eigene ethische und rechtliche Fragen verbunden, die im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert werden können (vgl. z.B. DFG 1999). Große Hoffnungen richten sich deshalb auch auf den zukünftigen Einsatz somatischer Stammzellen, deren Verwendung aus ethischer Sicht unproblematisch wäre und aufgrund der autologen Herkunft zudem eine immunologische Abstoßung verhindert.

meistens zusammen mit einer notwendig gewordenen Nierentransplantation durchgeführt wird¹¹⁰. Diese Vorgehensweise verhindert, daß auch die transplantierte Niere als Folge des Diabetes wieder beschädigt wird. In nicht-menschlichen Primaten konnte durch die Kombination allogener Inselzell-Transplantationen mit der Inhibition der T-Zell-vermittelten Immunreaktion¹¹¹ eine dauerhafte Insulin-Unabhängigkeit erzielt werden (KENYON et al. 1999, THOMAS et al. 1999). Weiteres Potential zur Prävention besteht bei der Nierentransplantation durch eine konsequente Bekämpfung des Mißbrauchs von Schmerzmitteln: 10% der Dialysefälle könnten auf diese Weise verhindert werden (GBE 1998;254).

Anders als bei den anderen soliden Organen steht für chronisch niereninsuffiziente Patienten mit der Dialyse grundsätzlich eine Alternative zur Transplantation zur Verfügung. Allerdings kann sie die Niere nicht vollständig ersetzen, sondern lediglich Stoffwechselendprodukte und Wasser aus dem Blut entfernen. Unabhängig davon, ob eine Hämo- oder Peritonealdialyse durchgeführt wird, kommt es deshalb bei längerfristiger Dialysebehandlung zu typischen Stoffwechselstörungen und Folgeerkrankungen¹¹², die vor allem auf das Fehlen der endokrinen und metabolischen Funktionen der Niere zurückzuführen sind. Darüber hinaus ist die Lebensqualität der Patienten nach einer Nierentransplantation deutlich höher als an der Dialyse (vgl. z.B. WAISER et al. 1998). Dies gilt einerseits wegen der Einschränkungen bei der Ernährung z.B. hinsichtlich der Wasser-, Natrium- und Kaliumzufuhr, andererseits wegen der verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit (JOHANSEN 1999). Allerdings ist unter Experten durchaus umstritten, ob die Nierentransplantation zu einem Gewinn an Lebensjahren führt: Im Gesundheitsbericht für Deutschland von 1998 wird betont, daß „Sterblichkeitsvergleiche zwischen Transplantierten und Dialysepatienten (..) auch berücksichtigen [müssen], daß Patienten mit Transplantaten bei Behandlungsbeginn im Schnitt 16 Jahre jünger sind und primär weniger Zweitkrankheiten aufweisen.“ (GBE 1998;256). Dennoch: Die Aussichten für die zukünftige Entwicklung der Dialyse scheinen sich hauptsächlich auf

¹¹⁰ Werden Diabetiker frühzeitig mit Inselzellen transplantiert, kommt es nicht mehr zu einer nachhaltigen Schädigung der Niere, wie sie heute beobachtet wird. Da die Transplantation von Inselzellen wahrscheinlich über Artgrenzen hinweg einfacher zu bewerkstelligen ist als die Xenotransplantation solider Organe, muß diese Vorgehensweise auch nicht bedeuten, daß der Organmangel an Nieren durch den Mangel an Inselzellen ersetzt wird. Auch das Infektionsrisiko kann durch eine Verpackung der Inselzellen in eine semipermeable Membran gegenüber der Xenotransplantation solider Organe möglicherweise verringert werden (vgl. Überblick in EDGE et al. 1998, LANZA & COOPER 1998). Die Xenotransplantation von Inselzellen bzw. die Züchtung menschlicher Inselzellen aus embryonalen oder somatischen Stammzellen könnte demnach den Bedarf an humanen und/oder tierischen Nieren reduzieren.

¹¹¹ In einem der Versuchsansätze erfolgte die Inhibition ein Jahr lang durch Antikörper gegen den CD40-Liganden (CD154) und führte zur spezifischen Nichtreaktivität gegen Zellen des Donors (KENYON et al. 1999). Die andere Strategie basiert auf der Verwendung eines anti-CD3-Antikörper gekoppelten Immuntoxins (THOMAS et al. 1999).

¹¹² Dazu gehören Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, des Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Base-Haushalts, Anämie, Hypertonie, Neuropathie, etc. (Vgl. Lehrbücher der Inneren Medizin, z.B. SCHUSTER 2000).

technische Verbesserungen (Membranen, Dialysate etc.) oder die Veränderung von Häufigkeit und Dauer der jeweiligen Behandlung zu beschränken (URIBARRI 1999, HENDERSON 2000). Eine Miniaturisierung oder vollständige Implantierbarkeit wird dagegen nicht diskutiert – auch deshalb kann die Dialyse nicht als gleichwertige Alternative zur Nierentransplantation gelten.

Langfristig kommt als Alternative zur Nierentransplantation eher eine bioartifizielle Niere in Frage als der vollkommen künstliche Ersatz. Lebende Zellen können – anders als dies beim Herzen erforderlich ist – zumindest einige der StoffwechsellLeistungen der Nieren übernehmen und Langzeitschäden verhindern, wie sie an der Dialyse vorkommen. Die Möglichkeit *in vitro* hergestellter Organe liegt zwar noch in ferner Zukunft (vgl. oben), ein extrakorporaler Vorläufer der bioartifiziellen Niere wurde allerdings schon vorgestellt und in Hunden erprobt (HUMES et al. 1999). Das Verfahren ist der Dialyse überlegen, weil im ersten Schritt eine Ultrafiltration stattfindet und im zweiten Schritt einige der metabolischen Funktionen der Niere ausgeführt werden. Porcine Epithelzellen des proximalen Tubulus werden zu diesem Zweck in Kapseln oder Schläuchen kultiviert und ermöglichen den Transport von Glucose, Natrium und Hydrogencarbonat. Auch die Bildung von Ammoniumionen, der Transport von Glutathion sowie die Synthese von 1,25-Dihydroxycolecalciferol konnten nachgewiesen werden. Die Erprobung des Systems als Alternative zur Dialyse bei Patienten mit akutem Nierenversagen wurde bereits vorgeschlagen (COLTON 1999). Die Konstruktion implantierbarer bioartifizieller Nieren ist allerdings erst dann denkbar, wenn auch die Fähigkeit der Niere zur Konzentration des Ultrafiltrats simuliert werden kann (ebd.). Der Konzentrationsprozeß ist jedoch nicht die Aufgabe proximaler Tubuluszellen, sondern findet in den Henleschen Schleifen statt. Das Gegenstromverfahren in diesen Bereichen der Niere erfordert nicht nur die Anwesenheit bestimmter Zelltypen, sondern darüber hinaus eine spezielle Morphologie, die bedeutend schwieriger zu simulieren sein wird als die Vorgänge bei der Ultrafiltration oder im proximalen Tubulus.

7.3 Lunge

Alternativen zur Lungentransplantation stehen bisher für einen dauerhaften Einsatz nicht zur Verfügung. Wegen der unterschiedlichen Indikationen zur Transplantation von Lungen ist der Einfluß präventiver Maßnahmen, z.B. der Einschränkung des Rauchens, ebenso schwierig zu beurteilen wie die Möglichkeit, aus der Grundlagenforschung heraus kurative Ansätze zu entwickeln und dadurch die Organknappheit zu reduzieren. Auch eine wirksame Therapie der cystischen Fibrose kann in dieser Hinsicht nur einen kleinen Beitrag leisten; langfristig sind es weniger die Patienten, die aufgrund einer Erbkrankheit einen Organersatz benötigen, sondern vielmehr ältere Menschen, die zu einem erhöhten Bedarf an Lungentransplantationen beitragen (vgl. Kapitel 10).

Wenig erfolgversprechend scheint auch die Entwicklung zukünftiger Alternativen zur Lungentransplantation: Ansätze zur Konstruktion bioartifizieller Lungen wurden noch nicht vorgestellt. Auch die Entwicklung implantierbarer artifizieller Lungen wird bis heute nur für eine vorübergehende Anwendung diskutiert, um die Zeit bis zu einer Transplantation zu überbrücken (vgl. z.B. BOSCHETTI et al. 2000). In den Prototypen wird das Blut vom Herzen zu gasdurchlässigen Membranen gepumpt, durch die eine Anreicherung mit Sauerstoff und die Entfernung des Kohlendioxids erfolgt. Vollkommen implantierbare künstliche Lungen werden aus den derzeitigen Experimenten nicht hervorgehen, denn eine Verbindung nach außen ist immer erforderlich, um die Ver- und Entsorgung der Gase aufrechtzuerhalten (COOK et al. 1996). Über dieses Problem hinaus ist es vor allem die mangelnde Effizienz des Gasaustauschs, die einen vollständigen Ersatz der Lunge verhindert. Auf den intravaskulären Gasaustauscher angewiesen, überlebten Schweine und Schafe maximal 24 Stunden (FAZZALARI et al. 1994, COOK et al. 1996). Zusätzlich zur künstlichen Beatmung wurden die „artifiziellen Lungen“ allerdings schon bis zu 29 Tage in Patienten eingesetzt (VON SEGESSER et al. 1992, CONRAD et al. 1993).

7.4 Leber

Mehr als 90% der Lebertransplantationen werden durchgeführt, um ein chronisches Organversagen zu behandeln (vgl. z.B. WIESNER 1996). Die häufigste Ursache für chronische Lebererkrankungen ist der Alkoholmißbrauch: In Deutschland sind 50 bis 80% der Fälle alkoholbedingt (STATISTISCHES BUNDESAMT 1999b bzw. GBE 1998;249). Der Anteil solcher Patienten an den Transplantierten nimmt zu und macht – je nach Transplantationszentrum – bis zu 20% der Lebertransplantationen aus (NAGEL & NIECHZIAL 1999;45). Demzufolge ist ein erhebliches Potential zur Prävention vorhanden; die Bekämpfung des Alkoholmißbrauchs könnte den Bedarf an Lebern deutlich reduzieren.

In der Bundesrepublik Deutschland werden die meisten Lebertransplantationen zur Behandlung von Zirrhosen infolge chronischer Virusinfektionen durchgeführt, hauptsächlich durch Hepatitis B und C (NAGEL & NIECHZIAL 1999;50). Auch hier können durch Impfungen gegen das Hepatitis B-Virus (HBV) sowie die Entwicklung eines Hepatitis C-Impfstoffes präventive Maßnahmen ergriffen werden, um den Organbedarf zu reduzieren. Darüber hinaus könnten Verbesserungen der therapeutischen Ansätze dazu beitragen, daß die Zahl der chronisch infizierten Patienten zurückgeht. Bisher können z.B. nur 25-40% der HBV-Infizierten erfolgreich mit Interferon α behandelt werden (GBE 1998;277).

Einige Ansätze zur Reduktion des Organmangels beruhen auf der besonderen Regenerationsfähigkeit der Leber: So können Spenderorgane geteilt werden, um zwei Patienten mit einem Organ zu retten. Dieses Verfahren wird auch bei der Leber-Lebendspende

angewendet und ermöglicht inzwischen Überlebenszeiten, die denen der Transplantation ganzer Organe entsprechen (Überblick in BUSUTIL & GOSS 1999). Noch weit von einer klinischen Anwendung entfernt sind dagegen Überlegungen, die eine Gentherapie mit dem Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) vorsehen. HGF spielt eine entscheidende Rolle bei der Leber-Regeneration (vgl. z.B. MICHALOPOULOS & DEFANCES 1997). Wird die Skelettmuskulatur von Ratten mit dem Gen für HGF transfiziert, geht die Fibrosierung zirrhotischer Lebern zurück (UEKI et al. 1999)¹¹³.

Weniger vielversprechend als die Strategien, welche die Regenerationsfähigkeit der Leber ausnutzen, sind bisher die Organersatz-Therapien: Die Aufgaben der Leber als zentrales Organ im Stoffwechsel, bei der Synthese von Plasmaproteinen und der Entgiftung sind so vielfältig, daß ein vollständiger künstlicher Ersatz unwahrscheinlich ist. Aussichtsreicher ist die Entwicklung bioartifizieller Lebern, deren lebende Zellen über Entgiftungsreaktionen hinaus möglicherweise einige weitere metabolische Leberfunktionen ausüben können. Die unterschiedlichen extrakorporalen Leber-Unterstützungssysteme, die bisher entwickelt wurden, unterscheiden sich hauptsächlich im Aufbau der Bioreaktoren (Schläuche oder Gerüste), der Zahl der eingesetzten Hepatozyten (6×10^9 bis 1×10^{11}) sowie im Ursprung der Hepatozyten (Überblick in SUNDBACK & VACANTI 2000). Verwendet werden immortalisierte menschliche Zellen oder primäre Hepatocyten aus Schweinen. Beide Vorgehensweisen sind mit Problemen verbunden: Immortalisierte Zellen unterliegen oft einer Dedifferenzierung und verlieren die spezifischen Funktionen der Hepatozyten (CAO et al. 1998). Für die Verwendung porciner Zellen gelten prinzipiell ähnliche Bedenken wie bei der Xenotransplantation, z.B. bezüglich des Infektionsrisikos (vgl. Kapitel 5). Obwohl der Stoffaustausch durch eine semipermeable Membran erfolgt, geht eine weitere Gefährdung – z.B. nach einer Beschädigung der Membran – von immunologischen Reaktionen aus, die als Folge von Kontaminationen des Patienten mit fremden Zellen ausgelöst werden (CAO et al. 1998). Auch die Freisetzung porciner Komplement- oder Blutgerinnungsfaktoren kann zu Komplikationen im Patienten führen. Die Verfügbarkeit humaner embryonaler oder somatischer Stammzellen kann in dieser Hinsicht einen erheblichen Fortschritt ermöglichen: Eine *in vitro* Züchtung und Differenzierung von Hepatozyten erlaubt die Konstruktion von Leber-Unterstützungssystemen, die frei von solchen Schwierigkeiten arbeiten.

Trotz dieser Perspektiven werden bioartifizielle Lebern nur geringe Auswirkungen auf den Mangel an Organen haben, denn Leber-Unterstützungssysteme sind keine Alternative zur Transplantation. Bisher geht es nur um die Herstellung von extrakorporal arbei-

¹¹³ Die Konzentrationen des Wachstumsfaktors konnten in diesen Versuchen niedrig genug gehalten werden, um eine Tumorbildung zu verhindern, wie sie z.B. in Mäusen festgestellt wurde, die HGF überexprimieren (UEKI et al. 1999).

tenden Geräten, durch die das Blut der Patienten vorübergehend – für Stunden oder Tage – geschleust wird, um die Wartezeit bis zur Transplantation zu überbrücken. Der Anteil der Patienten, deren Leber sich nach einem fulminanten Organversagen vollständig erholt, ist aber sehr gering (CAO et al. 1998).

Dagegen dient die Transplantation von Hepatozyten anders als die Leber-Unterstützungssysteme dem langfristigen Organersatz und kann damit zu einer Alternative zur Lebertransplantation werden. Vor allem die Möglichkeit, Hepatozyten in unbegrenzter Zahl aus humanen Stammzellen zu züchten, kann diesem Bereich der Transplantationsmedizin einen enormen Bedeutungszuwachs verschaffen. Die Zellen werden z.B. über die Pfortader injiziert und siedeln sich in der Leber an (Überblick in STROM et al. 1999). Allerdings wurden bisher im Menschen nur geringe Zellmengen – ca. 5% der Gesamtzahl an Hepatozyten – transplantiert, die möglicherweise zwar ausreichen, um angeborene Stoffwechseldefekte zu therapieren, aber keine lebenserhaltenden Funktionen ausüben können. Mindestens 20 bis 40% der Gesamtmasse müßten zu diesem Zweck übertragen werden (vgl. z.B. SUNDBACK & VACANTI 2000). Mit der Transplantation großer Zellzahlen sind zwar große Probleme in der Ansiedlung und Versorgung der Hepatozyten verbunden, diese können aber möglicherweise durch das Tissue Engineering gelöst werden: Obwohl vollständige vaskularisierte Lebern in absehbarer Zukunft nicht zu erwarten sind (vgl. auch Abschnitt 7.1), können Gewebekonstrukte (Organoide) mit Hilfe dreidimensionaler Gerüste dazu beitragen, deutlich größere Hepatozytenzahlen in die Leber der Patienten zu übertragen. Um die Versorgung solcher Strukturen mit Nährstoffen und Sauerstoff zu gewährleisten, ist die Konstruktion von Kanälen innerhalb des Polymergerüsts vorgesehen, welche die Voraussetzungen für eine Neovaskularisierung schaffen (vgl. z.B. KIM et al. 1998). Inwiefern solche Organoiden die Funktionen der defekten Leber übernehmen können, muß in Tierversuchen geklärt werden. Die Entwicklung eines implantierbaren Leber-Ersatzsystems, das dauerhaft metabolische, synthetisierende und exkretorische Funktionen der Leber übernimmt und die Lebertransplantation ersetzt, ist auf jeden Fall noch weit entfernt.

7.5 Diskussion

Die in den vorhergehenden Abschnitten erfolgte Darstellung möglicher Alternativen zur Xenotransplantation verdeutlicht stärker als in früheren TA-Studien, daß nur eine Einzelbetrachtung der Situation für Herz, Niere, Lunge und Leber ein angemessenes Bild von den Möglichkeiten liefern kann, die Knappheit an Organen zu reduzieren.

Abgesehen von den Bemühungen, die Zahl verfügbarer menschlicher Organe zu steigern, handelt es sich bei allen Ansätzen um Vorgehensweisen, die erst mittel- oder langfristig wirksam werden bzw. eingesetzt werden können (vgl. z.B. HÜSING et al. 1998). Da aber auch eine erfolgreiche klinische Anwendung der Xenotransplantation noch

nicht absehbar ist, stellen die möglicherweise längeren Realisierungszeiträume möglicher Alternativen bisher weder einen Vor- noch einen Nachteil dar. Die Erfolgsaussichten der verschiedenen Strategien zur Reduktion des Organmangels werden in Tabelle 7.1 zusammengefaßt.

	Prävention oder kurative Ansätze	Bioartifizieller Organersatz	Artifizieller Organersatz	Xenotransplantation als Organersatz
Herz	+/-	+/-	++	+ ^a
Niere	+	+/-	-	+
Lunge	+/-	-	-	+
Leber	++	+	-	-

Tabelle 7.1 Qualitative Beurteilung der Erfolgsaussichten verschiedener Strategien zur Reduktion des Organmangels.

+/- ungeklärtes Potential - geringe Chancen + bessere Chancen ++ gute Chancen

a) Die Klassifizierung der xenogenen Herztransplantation ist nur im Vergleich zum artifiziellen Organersatz zu sehen; sie verspricht trotzdem mehr Erfolg als die xenogene Nierentransplantation. Für eine Gegenüberstellung der Aussichten verschiedener Xeno-Organe vgl. Kapitel 6.

Die vielversprechendste Alternative zur Xenotransplantation von Herzen ist das artifizielle Herz. Vor allem durch die Fortschritte in der Konstruktion dieser Ersatzsysteme, die ihre vollständige Implantation ermöglichen und die Energieversorgung verbessern, scheinen die Erfolgsaussichten des künstlichen Herzens größer als die Chancen der Xenotransplantation. Diese Einschätzung wird durch Ergebnisse aus Tierexperimenten unterstützt: Kälber überlebten mit dem TAH bis zu 150 Tagen, während die maximale Überlebenszeit von nicht-menschlichen Primaten mit Schweineherzen bisher bei 39 Tagen liegt (vgl. Kapitel 4). Die immer noch weit verbreitete Skepsis gegenüber künstlichen Herzen läßt sich deshalb nur mit den schlechten Erfahrungen begründen, die durch die verfrühte Anwendung im Patienten gemacht wurden (vgl. auch GUY 1998).

Anders als das artifizielle Herz muß die Transplantation von Kardiomyozyten ihre Wirksamkeit erst noch unter Beweis stellen. Bisher ist ungeklärt, ob die transplantierten Zellen überleben und eine Gewebseinheit bilden können. Vor allem aber ist die Frage entscheidend, ob die Kardiomyozyten eine gerichtete Funktion ausüben und die Leistung des Organs verbessern.

Der Mangel an Nieren läßt sich möglicherweise am ehesten durch präventive Maßnahmen beeinflussen, welche die Häufigkeit der chronischen Niereninsuffizienz bei Diabetikern vermindern. Dafür kommt einerseits eine intensiviertere Diabetestherapie in Frage, andererseits erscheint die verstärkte Weiterentwicklung der Inselzell-Transplantation sinnvoll, vor allem weil die Transplantation von Zellen und Geweben auch im Xeno-Modell erfolgversprechender erscheint als die Übertragung ganzer Organe. Die Konzepte für bioartifizielle Nieren stellen dagegen nur eine Verbesserung der Dialyse-

methoden in Aussicht, weil sie nicht implantierbar sind. Als Alternative zur Nierentransplantation werden sie sich in absehbarer Zeit nicht etablieren können; die Xenotransplantation ist hier das vielversprechendere Verfahren. Die Entwicklung implantierbarer Dialysatoren scheint jedoch auch nicht intensiv genug verfolgt zu werden.

Am geringsten ist die Aussicht auf Erfolg derzeit bei der Entwicklung von Alternativen zur Lungentransplantation. Nicht einmal in Ansätzen sind hier Fortschritte erkennbar, die eine dauerhafte Anwendung von Lungen-Ersatzsystemen ermöglichen könnten. Trotz der geringen Erfahrungen muß die Xenotransplantation porciner Lungen deshalb als aussichtsreichstes Verfahren des Organersatzes bewertet werden.

Die größten Einflußmöglichkeiten für Präventionsmaßnahmen oder eine Heilung durch Organregeneration bestehen bei Lebertransplantationen. Dagegen sind die Aussichten auf einen dauerhaften Erfolg des künstlichen oder bioartifiziellen Organersatzes – ebenso wie die Chancen der Xenotransplantation – eher schlecht. Eine nähere Untersuchung im Tiermodell verdient allerdings das Potential des Tissue Engineering, mit dem möglicherweise die Funktion einer erst teilweise geschädigten Leber aufrechterhalten werden kann.

Für die verschiedenen Organe sind demnach unterschiedliche Maßnahmen der Organerhaltung oder des Organersatzes am vielversprechendsten, deren Realisierung z.T. ebenso weit entfernt scheint wie die erfolgreiche Durchführung von Xenotransplantationen. Außerdem ist jedes Verfahren mit spezifischen Risiken oder Problemen verbunden: So setzen künstliche Organe die Patienten einer Gefahr durch Thromboembolien aus und bioartifizielle Organe weisen bei Verwendung porciner Zellen einige der Risiken auf, die auch bei der Xenotransplantation vorliegen. Alle Verfahren, die unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen durchgeführt werden, sind in vielfacher Hinsicht umstritten; die Verfügbarkeit und die Einsatzmöglichkeiten somatischer Stammzellen sind Gegenstand der Forschung. In der Bundesrepublik Deutschland sind Experimente mit humanen embryonalen Stammzellen bisher nicht erlaubt (vgl. z.B. DFG 1999)¹¹⁴.

Diese kurze Aufzählung soll veranschaulichen, daß für eine umfassende Technologiefolgenabschätzung eine detaillierte Untersuchung der Potentiale und Risiken jedes der vorgestellten Verfahren erforderlich ist. Hinsichtlich der Herausforderungen, die sie an die Wissenschaft stellen, sind Verfahren wie die Herstellung künstlicher oder bioartifizieller Organe mit der Xenotransplantation vergleichbar. Auch die Auswirkungen auf die Entwicklung der Transplantationsmedizin sind unabhängig davon, ob der Organersatz vom Tier stammt, *in vitro* hergestellt wurde oder vollkommen artifizieller Natur ist

¹¹⁴ Einen Ausweg bietet ggf. die Möglichkeit, somatische Stammzellen zur Herstellung der gewünschten Zelltypen zu verwenden. So konnte z.B. die Bildung von Hepatozyten aus Knochenmark-Stammzellen auch im Menschen nachgewiesen werden (THEISE et al. 2000).

– lediglich präventive oder kurative Ansätze wirken einer Zunahme der Transplantationszahlen entgegen¹¹⁵.

Da die Organersatzverfahren mithin vergleichbare Realisierungschancen bieten, ist eine Forschungsförderung in diesen Bereichen ebenso notwendig wie bei der Xenotransplantation. Eine Konzentration auf die Xenotransplantation als Methode der Wahl ist nicht angebracht, so lange unklar ist, welche der verschiedenen Strategien am schnellsten und sichersten zum Ziel führen kann. Denkbar ist auch, daß bei Erkrankungen unterschiedlicher Organe unterschiedliche Verfahren zum Einsatz kommen, z.B. ein artifizielles Herz, Schweinenieren und -lungen sowie bioartifizielle Leber-Organoiden.

Die Tatsache, daß die Entwicklung alternativer Verfahren möglich und für einige Organe sogar vielversprechender ist als die Xenotransplantation, sollte allerdings nicht nur die Ressourcenverteilung beeinflussen. Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit bzw. die mögliche Entwicklung von Alternativen auch entscheidend für die Bereitschaft, die Probleme der Xenotransplantation in Kauf zu nehmen. Hierzu zählen nicht nur naturwissenschaftliche und medizinische Risiken, sondern auch ethische und ökonomische Folgen der Technik (vgl. Kapitel 9 und 10). Vor allem aber ist es das Potential der Xenotransplantation, nicht nur den behandelten Patienten, sondern auch seine Angehörigen und die Allgemeinheit einem Infektionsrisiko auszusetzen, das eine sorgfältige Prüfung anderer Methoden des Organersatzes erfordert (vgl. auch ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;89). Kann das Risiko für die Öffentlichkeit nicht ausreichend minimiert werden, muß die Realisierung von Alternativen stärker gefördert werden als die Xenotransplantation – selbst wenn dies bedeuten sollte, daß Organersatzmethoden erst zu einem späteren Zeitpunkt oder nur für ausgewählte Organe zur Verfügung gestellt werden können.

¹¹⁵ Zum Expansionspotential der Transplantationsmedizin vgl. Kapitel 10.

8 ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG NATURWISSENSCHAFTLICHER UND MEDIZINISCHER ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION: KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE ERPROBUNG

Die Möglichkeit erfolgreicher Xenotransplantationen verheißt die Beseitigung oder wenigstens eine Verminderung des bestehenden Organmangels. Das Leben vieler Patienten könnte gerettet oder verlängert werden, selbst wenn nicht alle Organe gleichermaßen für eine Xenotransplantation in Frage kommen. In den vorhergehenden Kapiteln, die sich detailliert mit den naturwissenschaftlichen und medizinischen Schwierigkeiten bei der Realisierung des Verfahrens auseinandersetzen, wurde allerdings gezeigt, daß einer klinischen Erprobung der Xenotransplantation – trotz intensiver Forschungsbemühungen – immer noch wesentliche Hindernisse entgegenstehen.

Erste Xenotransplantationen am Menschen kommen erst dann in Frage, wenn die bestehenden Probleme im Tierexperiment überwunden werden können und diese Erfolge durch verlängerte Überlebenszeiten nicht-menschlicher Primaten mit porcinen Organen dokumentiert werden. Sowohl in der Literatur als auch in den Experteninterviews zeichnen sich jedoch erhebliche Unterschiede in der Auffassung ab, welche Überlebenszeiten in Tierversuchen erste Xenotransplantationen am Menschen erlauben. Die Forderungen reichen dabei von wenigen Wochen (COOPER 1996, R7/26) über drei Monate (PIERSON et al. 1993, E2/35, B3/24,) und sechs Monate (MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO 1998, N2/21ff.) bis zu einem Jahr (Z1/36ff.).

Bisher werden die Überlebenszeiten von Tieren nach einer Xenotransplantation vor allem durch immunologische Abstoßungsreaktionen und die starken Nebenwirkungen der Immunsuppression begrenzt. Die medianen Überlebenszeiten von 39 Tagen nach einer Nieren- sowie 12 Tagen nach einer Herztransplantation belegen, daß wirksame und sichere Konzepte zur Unterdrückung der Abstoßung noch nicht entwickelt wurden. Vor fünf Jahren konnte mit Hilfe transgener Schweine ein Durchbruch erzielt werden, der die diskordante Kombination Schwein – Mensch auf eine Ebene mit den konkordanten Xenotransplantationen zwischen nahe verwandten Arten stellte. Dennoch stehen dem Langzeitüberleben der nicht-menschlichen Primaten aus immunologischer Sicht noch drei weitere Abstoßungsmechanismen entgegen: die akute vaskuläre bzw. verzögerte Abstoßung, die zellvermittelte Abstoßung sowie die chronische Abstoßung. Da diese Reaktionen möglicherweise nur mit einem vielfach transgenen Schwein zu überwinden sind, wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals das Konzept eines „perfekten Schweins“ für die Xenotransplantation entwickelt. Dieses Modell führt die wichtigsten Forschungsziele und den Forschungsbedarf deutlich vor Augen: Damit die immunologische Abwehrreaktion auf den verschiedenen Ebenen wirksam verhindert werden kann, müssen – wie bei der hyperakuten Abstoßung – Schlüsselreaktionen gefunden und inhi-

biert werden. Falls dies nicht gelingt, müssen Protokolle entwickelt werden, die eine spezifische Toleranz gegenüber den fremden Organen herbeiführen. Solche Verfahren würden gleichzeitig einen erheblichen Nutzen für die Allotransplantation mit sich bringen.

Da die meisten Abstoßungsmechanismen in den ersten Monaten nach der Transplantation wirksam werden, erlaubt eine Mindestüberlebenszeit von sechs Monaten, wie sie in der spanischen Richtlinie vor Beginn klinischer Versuche zur Xenotransplantation gefordert wurde (MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO 1998), substantielle Aussagen über die Wirksamkeit der Protokolle, die zur Unterdrückung der Abwehrreaktionen angewendet werden. Erfolgt innerhalb dieser Zeit bei der Mehrzahl der Organempfänger keine Abstoßung der porcinen Organe, ist eine chronische Abstoßung zwar immer noch nicht ausgeschlossen, jedoch scheint diese dann nicht erheblich früher oder heftiger aufzutreten als nach einer Allotransplantation.

Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zufolge stellen jedoch Überlebenszeiten unterhalb eines Jahres lediglich die Basis für Langzeituntersuchungen im Tiermodell dar und können nicht den Beginn klinischer Xenotransplantationen rechtfertigen. Nur Langzeitexperimente bieten die Möglichkeit, das Infektionsrisiko realistisch einzuschätzen, welches von der Xenotransplantation für den Patienten und die Allgemeinheit ausgeht. Im Hinblick auf die Gefährdung durch latente Viren und das Risiko, das von einer Anpassung der Viren an den Organempfänger ausgeht, erscheinen Virologen sogar Zeiträume unterhalb von fünf Jahren in nicht-menschlichen Primaten als zu gering. Da Überlebenszeiten dieser Größenordnung selbst langfristig wohl nicht oder nur in Einzelfällen zu erreichen sind¹¹⁶, müssen – parallel zu Langzeitexperimenten – Fragen zu Aktivierungsmechanismen und zur Virusevolution in Kleintiermodellen und Zellkulturexperimenten untersucht werden, um eine nähere Charakterisierung des Risikos zu ermöglichen. Auch die Forschung hinsichtlich unbekannter Schweineviren sowie deren Klassifizierung, z.B. anhand des in der vorliegenden Arbeit entworfenen Stufenmodells, muß vorangetrieben werden, bevor es zur klinischen Erprobung der Xenotransplantation kommt. Wegen der bestehenden Sicherheitslücken wurde z.B. von Wissenschaftlern in den USA und vom Europarat ein Moratorium für klinische Versuche zur Xenotransplantation gefordert (BACH et al. 1998a, BUTLER 1999) und auch von seiten der Technologiefolgenabschätzung befürwortet (PETERMANN & SAUTER 1999; 94).

¹¹⁶ In den Interviews wurde diesbezüglich von seiten einiger Transplantationsmediziner darauf hingewiesen, daß das Langzeitüberleben bei xenotransplantierten nicht-menschlichen Primaten schwieriger zu erreichen sei als bei Menschen. Dies gelte unabhängig davon, daß die meisten Immunsuppressiva für den Menschen entwickelt wurden auch deshalb, weil die Tiere sich nicht über ihren Gesundheitszustand äußern könnten. Demzufolge werden z.B. Abstoßungsreaktionen, Fehlfunktionen der Organe oder andere Komplikationen häufig erst dann erkannt, wenn sich der Allgemeinzustand der Tiere bereits erheblich verschlechtert hat (vgl. z.B. E2/39ff.).

Neben dem Infektionsrisiko kann auch die Funktion des transplantierten Organs im Rezipienten nur dann ausreichend untersucht werden, wenn die Organempfänger länger als einige Monate überleben. Ein systematischer Vergleich anatomischer, physiologischer und biochemischer Eigenschaften von Mensch und Schwein kann dagegen auch ohne eine Xenotransplantation vorgenommen werden und wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals in diesem Umfang und in dieser Deutlichkeit im Hinblick auf die Transplantierbarkeit verschiedener Organe durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, daß die erfolgreiche Xenotransplantation eines Herzens mit Abstand am wahrscheinlichsten ist. Beim Vergleich der Eigenschaften porciner und menschlicher Nieren zeigen sich Differenzen, die möglicherweise die Substitution des Patienten mit Hormonen wie Erythropoetin oder Renin erfordern. Vor allem aber die unterschiedlichen Eigenschaften in der Resorption bzw. Ausscheidung von Elektrolyten können zu erheblichen Problemen führen. Bei der Lungentransplantation sind am ehesten Schwierigkeiten hinsichtlich der Leistungsfähigkeit zu erwarten, die auf anatomischen Unterschieden zwischen Mensch und Schwein beruhen. Am wenigsten Aussicht auf Erfolg hat die Xenotransplantation porciner Lebern.

Schwerwiegende Folgen für alle Organe können Engpässe in der Sauerstoffversorgung haben, die durch Schwierigkeiten bei der Mikrozirkulation entstehen. Auch die Möglichkeit, daß porcine Organe durch den Einfluß menschlicher Wachstumshormone im Rezipienten auf ihre Originalgröße heranwachsen, betrifft Herz, Niere, Lunge und Leber gleichermaßen. Die Untersuchung solcher Unterschiede kann jedoch nur die „Spitze des Eisbergs“ (BREIMER 1999, 907) sichtbar machen, denn die Auswirkungen der Inkompatibilitäten sind so komplex, daß nur Langzeitversuche im Tier das ganze Spektrum möglicher Folgen sowie deren Tragweite aufzeigen können.

Verlängerte Überlebenszeiten sind demnach eine notwendige Bedingung für den Beginn klinischer Xenotransplantationen. Zwar könnte eine klinische Erprobung auch unter anderen Voraussetzungen erfolgen, z.B. als Überbrückung bis zu einer Allotransplantation¹¹⁷. Jedoch rechtfertigt die Komplexität der naturwissenschaftlich-medizinischen Hindernisse auch unabhängig davon, wie lange letztlich die ersten Patienten mit Xeno-Organen überleben – d.h. auch dann, wenn das Verfahren nur der Überbrückung bis zu einer Allotransplantation dient – den hier vertretenen Anspruch, daß zunächst erfolgreiche Langzeitversuche im Tier erforderlich sind. Diese sind die Voraussetzung für ein tieferes Verständnis der immunologischen, virologischen und physiologischen Prozesse nach einer Xenotransplantation und der mit ihnen verbundenen Risiken für die Patienten und ggf. die Öffentlichkeit.

¹¹⁷ Die ethischen Probleme dieses Vorgehens werden in Kapitel 9 ausführlich diskutiert.

Mindestens 50% der transplantierten nicht-menschlichen Primaten sollten noch ein Jahr nach der Transplantation eines porcinen Organs leben und sich in gutem Allgemeinzustand befinden. Die bisher publizierten Studien wären jedoch auch bei Erreichen solcher Überlebenszeiten zu klein, um eine klinische Erprobung der Xenotransplantation zu rechtfertigen. Bisher wird kaum diskutiert, welche Gruppengrößen für aussagekräftige Ergebnisse erforderlich wären. Mindestens 50 bis 100 Tiere scheinen aber notwendig, um einerseits die Reproduzierbarkeit des Langzeitüberlebens unter Beweis zu stellen und andererseits die Aussagekraft der Experimente hinsichtlich des Infektionsrisikos zu erhöhen¹¹⁸.

Diese Voraussetzungen stellen eine große Herausforderung für die Forschung dar. Sollten sie jedoch erfüllt werden, richten sich berechnete Hoffnungen auf die klinische Erprobung der Xenotransplantation. Denn um ihrem Anspruch gerecht zu werden, den Organmangel zu reduzieren, muß die Transplantation tierischer Organe nicht genauso erfolgreich sein wie die Transplantation menschlicher Organe. Deshalb gehen auch nur wenige Wissenschaftler und Kliniker über den in der vorliegenden Arbeit formulierten Anspruch hinaus und fordern, daß vor der Aufnahme klinischer Versuche an Primaten Erfolge erzielt werden müssen, die sich mit denen der Alлотransplantation vergleichen lassen (vergl. aber STEELE & AUCHINCLOSS 1995, D2/24ff.).

Trotz der immensen Probleme bei der Realisierung der Xenotransplantation gibt es bisher keine Alternativen, deren Einführung mit deutlichen Zeit- oder Qualitätsvorteilen verbunden wäre. Im vorhergehenden Kapitel wurde diese Situation erstmals für die unterschiedlichen Organe aufgeschlüsselt. Dabei zeigte sich, daß eine direkte Konkurrenz zwischen der Xenotransplantation und alternativen Techniken nur im Hinblick auf das Herz besteht, denn die Chancen auf eine erfolgreiche Anwendung sind für das künstliche Herz und die Xenotransplantation des Herzens jeweils am größten. Bei der Leber dagegen sind die Erfolgsaussichten – abgesehen von der Prävention – am größten für die Entwicklung bioartifizierlicher Organe, während beim Nieren- und Lungenersatz am ehesten die Xenotransplantation Erfolg verspricht. Die Forschung – einschließlich einer innovationsbegleitenden Technologiefolgenbewertung – muß demzufolge in alle Richtungen fortgeführt werden, weil die Methoden einander ergänzen können. Kommen mehrere Alternativen in Frage, um den bestehenden Mangel hinsichtlich eines Organs zu reduzieren, sind die Chancen und Risiken sorgfältig abzuwägen. Vergleichbare Ansprüche hinsichtlich der Leistungsfähigkeit der Organe sind erforderlich, unabhängig davon, ob sie aus einem Tier stammen oder künstlich hergestellt wurden. Genaue Zielvorgaben gibt es bisher jedoch nur für artifizielle Organe, z.B. ein Herzminutenvolumen

¹¹⁸ Zu den ethischen Problemen der Verwendung nicht-menschlicher Primaten in der Xenotransplantationsforschung vgl. Kapitel 9.

von mindestens acht Litern und fünf Jahre Haltbarkeit (GUY 1998). Ähnliche Vorschriften gelten auch für artifizielle Lungen (MORTENSEN 1994).

Damit die Voraussetzungen für die Erprobung der Xenotransplantation hinreichend erfüllt sind, müssen darüber hinaus weitere Rahmenbedingungen festgelegt werden z.B. Vorschriften hinsichtlich der Genehmigungsverfahren oder des Monitorings der ersten Patienten (vgl. Kapitel 9). Aus naturwissenschaftlich-medizinischer Sicht ist jedoch entscheidend, daß das Verfahren bei nicht-menschlichen Primaten über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr erfolgreich und sicher durchgeführt werden kann. Die Reihenfolge der Organe bei der Einführung klinischer Xenotransplantationen sollte sich demzufolge an den Erfolgen der Xenotransplantate in nicht-menschlichen Primaten und an der Verfügbarkeit von Alternativen orientieren. Das Infektionsrisiko, das bei der Xenotransplantation möglicherweise für die Öffentlichkeit besteht, muß dabei besonders berücksichtigt werden. Dieser Nachteil der Xenotransplantation wiegt ggf. schwerer als die möglichen Vorteile für den einzelnen Patienten, z.B. in der Lebensqualität.

Die hier formulierten hohen Anforderungen an die präklinischen Erfolge der Xenotransplantation sind letztlich auch im Interesse derjenigen, die eine baldige Einführung des Verfahrens fordern. Nichts zeigt dies deutlicher als die Geschichte des artifiziellen Herzens: Weil die Methode viel zu früh am Patienten eingesetzt wurde, erfuhr die Technik einen nachhaltigen Imageverlust; ihre Weiterentwicklung erlitt einen herben Rückschlag (vgl. z.B. GUY 1998). Obwohl das künstliche Herz inzwischen beachtliche Erfolge in Tierexperimenten erzielt, dürfen die Prototypen in den USA bis heute nicht erprobt werden. Die wichtigste Lehre aus der Erfahrung mit dem Kunsterzen stellt deshalb die Tatsache dar, daß der anhaltende Vertrauensverlust der Kliniker weniger auf mangelnde Überlebenszeiten der Patienten zurückzuführen ist als vielmehr auf ihre geringe Lebensqualität. Den Zeitpunkt der klinischen Erprobung der Xenotransplantation sollte auch aus diesem Grund die erfolgreiche und sichere Funktion der Organe in nicht-menschlichen Primaten über einen angemessenen Zeitraum bestimmen – nicht die Rekord-Überlebenszeiten einzelner Tiere.

ERGEBNISSE TEIL B:

ANALYSE AUSGEWÄHLTER ETHISCHER, ÖKONOMISCHER UND TECHNIK-SOZIOLOGISCHER ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION

Die Durchführung von Xenotransplantationen ist nicht nur mit schwerwiegenden naturwissenschaftlich-medizinischen Problemen behaftet, sondern wirft darüber hinaus eine Fülle ethischer, sozialer, ökonomischer und rechtlicher Fragen auf. Eine wissenschaftlich fundierte, umfassende Einschätzung von Entwicklungspotentialen und Folgen der Xenotransplantation erfordert deshalb einen disziplinübergreifenden Zugang.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse aus der Untersuchung naturwissenschaftlich-medizinischer Aspekte werden in Teil B der Arbeit ausgewählte ethische, soziale und gesundheitsökonomische Folgen der Xenotransplantation beleuchtet.

Dabei konzentriert sich die Analyse ethisch-sozialer Fragen (Kapitel 9) auf die Identifizierung der spezifischen Probleme bei der Durchführung der ersten Xenotransplantationen am Menschen und die Auswirkungen des Infektionsrisikos auf die Umgebung des Patienten und die Gesellschaft. Mögliche Auswirkungen der Einführung von Xenotransplantationen auf die Entwicklung und die Kosten der Transplantationsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland werden in Kapitel 10 abgeschätzt. Abschließend wird die Entwicklung der Xenotransplantation aus techniksoziologischer Sicht skizziert (Kapitel 11).

9 MEDIZINETHISCHE UND SOZIALE ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION

„If we succeed in overcoming that biological barrier, the ethical problems will recede in proportion to the degree of success.“ (REEMTSMA 1990;1043)

Während die Xenotransplantationen der 1960er Jahre kaum Proteste oder Auseinandersetzungen in der akademischen Gemeinde oder der Öffentlichkeit hervorriefen, war es der Eingriff an Baby Fae 1984, der das Verfahren erstmals in das Zentrum ethischer Diskussionen rückte. Nach der Xenotransplantation eines Pavianherzens überlebte der Säugling 20 Tage. Viele der im Zusammenhang mit diesem Fall erstmals aufgeworfenen Fragen haben bis heute nicht an Aktualität verloren, allerdings wurde eine Reihe weiterer Probleme erst sehr viel später beachtet. Die bisher umfassendsten Überlegungen zur ethischen Vertretbarkeit der Xenotransplantation sind die beiden britischen Studien des NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS (1996) sowie der ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION¹¹⁸ (1996). Weil in diesen Untersuchungen bereits eine ausführ-

¹¹⁸ Um die Beteiligung einer möglichst breiten Öffentlichkeit zu ermöglichen, wurden vom NUFFIELD COUNCIL über 130 Organisationen und Einzelpersonen angeschrieben sowie in verschiedenen Tageszeitungen zu Meinungsäußerungen aufgerufen. Die ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION arbeitete im Auftrag des Secretary of State for Health und bestand aus neun Mit-

liche Darstellung des gesamten Spektrums ethischer Fragestellungen im Zusammenhang mit der Xenotransplantation erfolgt, sollen in dieser Arbeit – nach einer kurzen Darstellung des tierethischen Diskurses – die folgenden ausgewählten Themenkomplexe eingehender diskutiert werden:

- Fragen, die sich im Zusammenhang mit der Einführung der Xenotransplantation für die individuellen Patienten ergeben:
 - Auswahl der ersten Patienten
 - informierte Zustimmung
 - Infektionsrisiko sowie
- Konsequenzen des Infektionsrisikos für die Gesellschaft.

Einige der untersuchten Aspekte sind charakteristisch für die Xenotransplantation – wie das Monitoring der Patienten – während das Verfahren in anderen Punkten „nur“ ein besonders markantes Beispiel für eine therapeutische Innovation darstellt, deren Einführung von einer erheblichen Unsicherheit bezüglich ihrer Sicherheit und Effektivität begleitet ist. Dabei geht es im Sinne der Technikfolgenabschätzung einerseits darum, offene Fragen zu identifizieren und andererseits darum, Handlungsmöglichkeiten aus dem bisherigen Diskurs abzuleiten, die bei der weiteren Diskussion über Regulierung und Einführung der Xenotransplantation von Bedeutung sind.

9.1 Tierethische Argumente: Stand der Diskussion

Die Frage, ob Tiere als Organquelle für den Menschen verwendet werden dürfen, wurde bereits ausführlich diskutiert. Dies ist zum einen der Fall, weil das Problem frühzeitig erkannt wurde, zum anderen spiegelt diese Tatsache auch den Wandel im Verständnis des moralischen Wertes und der Eigenschaften von Tieren wider, z.B. in Bezug auf soziales Verhalten oder Selbstbewußtsein. Vor allem das Fortschreiten des Diskurses über den moralischen Status der Tiere führte dazu, daß die Instrumentalisierung von Tieren zu menschlichen Zwecken mittlerweile einer nachvollziehbaren Begründung bedarf. So war nach der Xenotransplantation an Baby Fae nicht nur die Verwendung eines Säuglings für ein Humanexperiment¹¹⁹ umstritten, sondern es wurde auch von „dem anderen Opfer“¹²⁰ gesprochen, dem Pavian, der als Organquelle diente (REGAN 1985;9).

Die in der tierethischen Diskussion vorhandenen Positionen werden im folgenden kurz geschildert und die weitere Entwicklung, die in diesem Diskursfeld mit guten Gründen

gliedern, die aus unterschiedlichen wissenschaftlichen oder medizinischen Fachrichtungen und der Öffentlichkeit stammten. Der Bericht wurde von den Experten auf der Basis von über 300 schriftlichen Antworten auf Anfragen, verschiedenen Gesprächen und einem gemeinsamen Workshop mit dem Advisory Committee on Dangerous Pathogens erstellt.

¹¹⁹ Das Ziel von Humanexperimenten ist (anders als bei Heilversuchen, vgl. unten) nicht der therapeutische Nutzen für den individuellen Patienten, sondern wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn (z.B. IRRGANG 1995;161).

¹²⁰ Eigene Übersetzung.

zu erwarten ist, wird abgeleitet und dargestellt. Eine vollständige Diskussion der Argumente wird im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

Die unterschiedlichen Ansätze stammen aus der allgemeineren philosophischen Erörterung tierethischer Fragen:

- Vom utilitaristischen Ansatz ausgehend sind solche Handlungen ethisch einwandfrei, deren Konsequenzen zu einer Maximierung des Glücks der Gesamtheit der Individuen führen. In der Tierethik wird z.B. von SINGER (1994) gefordert, daß auch höhere Tiere in den Kreis derjenigen aufgenommen werden müssen, deren Interessen berücksichtigt werden. Das Interesse von Tieren an einer Steigerung des Glücks leitet sich zunächst aus ihrer Leidensfähigkeit her; in neueren utilitaristischen Ansätzen wird jedoch zusätzlich ein (Selbst-)Bewußtsein oder eine gewisse Wahrnehmungsfähigkeit gefordert¹²¹. Letztendlich muß aus der utilitaristischen Perspektive bei der Realisierung der Xenotransplantation eine Abwägung des Nutzens für die Menschheit gegen den Schaden für die Tiere durchgeführt werden¹²².
- Ein anderer Ansatz geht in Erweiterung der Annahmen Kants davon aus, daß nicht nur Menschen, sondern auch Tiere einen inhärenten Wert besitzen (REGAN 1983). Dieser verleiht ihnen Rechte und verpflichtet den Menschen, den Tieren keinen Schaden zuzufügen. Das Zugeständnis von Tierrechten zeigt sich bereits in mehreren nationalen Gesetzgebungen zum Tierschutz, z.B. in den Niederlanden, die 1996 den moralischen Wert der Tiere gesetzlich verankerten oder in der Schweiz, wo die „Würde der Kreatur“ bereits 1992 in die Bundesverfassung aufgenommen wurde. Allerdings geht auch REGAN davon aus, daß es in Situationen konfligierender Interessen von Mensch und Tier zu einer Entscheidung für den Menschen und gegen das Tier kommen kann, wenn der Schaden des Menschen höher zu bewerten ist als der Schaden für das Tier. In einem solchen Fall wären die Rechte des Menschen denen des Tieres überzuordnen.¹²³
- Die biozentrische Betrachtungsweise, die sich in Anlehnung an Albert Schweitzers Maxime der Ehrfurcht vor allem Leben entwickelte und auch in der jüdisch-

¹²¹ So erweitert z.B. SINGER (1994) die Voraussetzungen für die Interessenberücksichtigung in seinem Präferenz-Utilitarismus. Die Gruppe derer, deren Interessen der Utilitarismus in seinen Abwägungen zu berücksichtigen hat, wird aus „Personen“ gebildet, von denen einige Menschen sind und andere nicht. Ausgeschlossen werden alle anderen Lebewesen, d.h. neben niederen Tieren auch jene Menschen, die das Personalitätskriterium nicht mehr oder noch nicht erfüllen.

¹²² Wenn an dieser Stelle das Leiden eines Tieres geringer gewertet wird als das eines Menschen, kann der Vorwurf des Speziesismus erhoben werden: Dieser wertet allein die Artzugehörigkeit als Kriterium für eine Bevorzugung des Menschen gegenüber den Tieren (in Bezug auf die Xenotransplantation, vergl. z.B. SINGER 1992).

¹²³ REGAN (1983) gibt das Beispiel einer sogenannten Lifeboat-Situation, in der vier Menschen und ein Hund nach einem Schiffsunglück um einen der vier Plätze im Rettungsboot konkurrieren. Die Situation bewertet REGAN nach dem Ausmaß des Schadens, das ein Mensch oder das Tier davontragen, wenn sie nicht überleben. Seiner Ansicht nach werden dem Menschen in diesem Falle mehr Möglichkeiten für ein erfülltes Leben genommen als dem Hund, so daß das Recht des Menschen dem Recht des Tieres überzuordnen ist.

christlichen Tradition der Schöpfungsverantwortung zu sehen ist, verlangt vom Menschen, daß er „(...) die von ihm beanspruchte Eingriffs- und Steuerungskompetenz nur unter dem Gesichtspunkt der kritischen Selbstbegrenzung wahrnehmen“ darf (ALTNER 1998;67). Seine „Überlebens- und Heilungsinteressen“ (ebd. 119) müssen den Bedürfnissen des Tieres gegenüber gestellt werden, gerade weil es sich um sehr unterschiedliche Lebensinteressen bei Mensch und Tier handelt.

9.1.1 Die Standpunkte

Aus den theoretischen Überlegungen sind unterschiedliche Konsequenzen und Forderungen abzuleiten, die sich einerseits auf die Verwendung von Tieren in der Entwicklung der Xenotransplantation beziehen und andererseits die Verwendung der Tiere in der Therapie betreffen. Anders als in anderen Bereichen der medizinischen Forschung, bei der die Nutzung von Tieren auf die Entwicklungsphase einer Technik beschränkt ist, ist die Voraussetzung für die Realisierung der Xenotransplantation das Töten weiterer Tiere – dann zum Zwecke der Therapie (CAPLAN 1992). Die mit der Verwendung von Tieren in der Forschung verbundene Problematik ist nicht neu, so daß die Diskussion im Hinblick auf die Entwicklung der Xenotransplantation in weiten Teilen der über die medizinische Forschung generell entspricht. Der NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS (1996;37) weist an dieser Stelle darauf hin, daß die Ansicht derer, die eine Verwendung von Tieren zu diesem Zweck grundsätzlich ablehnen, eine Minderheitenposition ist. Diese für Großbritannien getroffene Aussage trifft auch für andere westliche Industrienationen zu, obwohl die Suche nach Alternativen befürwortet und gefördert wird¹²⁴.

Was den Einsatz der Tiere für die Xenotransplantation als Therapie angeht, so ist ein Konsens zwischen den sich aus den unterschiedlichen Prämissen ergebenden Ansichten nicht zu erwarten. Relativ unvereinbar stehen sich in der Tierethik deshalb die Befürworter und die Gegner der Xenotransplantation gegenüber.

9.1.1.1 Die Befürworter der Xenotransplantation

Einen anthropozentrischen, eher „pragmatischen“ Ansatz verfolgen die meisten der nationalen oder supranationalen Gutachten, die direkt oder im weiteren Sinne von politikberatenden Institutionen durchgeführt wurden¹²⁵. Hierzu zählen z.B. die Studie des NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, der ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION, aber auch des Gesundheitsrates der Niederlande. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die Stellungnahme des WISSENSCHAFTLICHEN

¹²⁴ Zu berücksichtigen sind bei jeder Art von Forschung an Tieren u.a. die sogenannten drei R-Richtlinien (reduce, replace, refine) von RUSSEL & BIRCH (1959, zitiert in DAAR 1997), denen DAAR (1997) mit Blick auf die Xenotransplantation noch „reconsider“ und „respect“ hinzufügt.

¹²⁵ Wie noch ausgeführt werden wird, ist lediglich die vom Schweizerischen Wissenschaftsrat in Auftrag gegebene TA-Studie zur Xenotransplantation im Hinblick auf diesen Pragmatismus als Ausnahme zu betrachten (HÜSING et al. 1998).

BEIRATES DER BUNDESÄRZTEKAMMER ZUR XENOTRANSPLANTATION (1999). Dort ist vom „integrativen Konzept“ (ebd. 1924) die Rede, welches in der Bundesrepublik Deutschland bei tierethischen Fragen mehrheitlich vertreten wird und auch mit der christlichen Lehre vereinbar ist. Zucht und Tötung von Tieren zum Zweck der „Erhaltung, Rettung, Förderung und [zum] Schutz menschlichen Lebens“ (ebd. 1924) sind unter Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes erlaubt.

Der in der Stellungnahme zum Ausdruck kommende, letztlich anthropozentrische Ansatz ist in den beiden britischen Studien besonders deutlich und soll deshalb kurz vorgestellt werden. Im Rahmen einer utilitaristisch geprägten Güterabwägung kommen die Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Rettung von Menschenleben bzw. eine erhebliche Verbesserung ihrer Lebensqualität das Leiden eines Tieres rechtfertigen kann, wenn dieses möglichst gering gehalten wird (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;39). Die ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION vertritt die Auffassung, daß zu den Rechten der Tiere kein fundamentales Recht gehört, nicht für die Xenotransplantation verwendet zu werden (1996;64). Der NUFFIELD COUNCIL folgt an dieser Stelle aber der Ansicht Singers, daß nicht-menschlichen Primaten aufgrund ihrer Fähigkeiten möglicherweise derselbe moralische Status eingeräumt werden muß wie Menschen (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;40). Beide Untersuchungen schließen die Verwendung nicht-menschlicher Primaten für die Xenotransplantation aus und bevorzugen Schweine als Organquellen. Allerdings räumen die Autoren ein, daß es als „sentimentaler Anthropomorphismus“ (ebd. 47) betrachtet werden kann, daß die ebenfalls intelligenten und in sozialen Strukturen lebenden Schweine anders bewertet werden als die den Menschen in Verhalten und Aussehen ähnlicheren nicht-menschlichen Primaten¹²⁶. Dieses Argument wird besonders von dem im Auftrag des Schweizerischen Wissenschaftsrates erstellten Gutachten (HÜSING et al. 1998) aufgegriffen und in den Anspruch umgewandelt, auch Schweine müßten daher von der Verwendung für die Xenotransplantation ausgeschlossen werden. Allerdings berücksichtigt diese Forderung nicht, daß sich der NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS der Inkonsistenz seiner Argumentation zugunsten nicht-menschlicher Primaten bewußt ist und auf die Schwierigkeit einer Grenzziehung zwischen solchen Tieren verweist, deren Verwendung akzeptabel ist und anderen, deren Verwendung nicht akzeptabel ist (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;48). Zu einer Entscheidung kommt die Kommission daher nur unter Berücksichtigung weiterer Aspekte, die gegen die Verwendung von nicht-menschlichen Primaten sprechen: die größere Belastung durch die speziellen Aufzuchtbedingungen, die mögli-

¹²⁶ Zuweilen wird sogar das Argument vorgebracht, daß es einigen Menschen schwerer fallen könnte, Schweine als Organquellen zu akzeptieren als nicht-menschliche Primaten, weil man mit den Schweinen schon seit langer Zeit zusammenlebe und sie als Haustiere halte (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;42).

che Gefährdung ihrer Art sowie die möglicherweise größere Infektionsgefahr, die für den Menschen von Primatenorganen ausgeht.

Die Verwendung von nicht-menschlichen Primaten zu Forschungszwecken, d.h. um die Organe von Schweinen zu überprüfen, bevor sie in klinischen Versuchen am Menschen verwendet werden, wird dagegen befürwortet. Hier sollen – möglichst geringe – Zahlen von Tieren *vorübergehend* verwendet werden, um eine Technik zu etablieren, die später vielen Menschen zugute kommen soll. Diese utilitaristische Einstellung wird durch das Argument ergänzt, daß die Haltungsbedingungen in der Forschung weniger strikt und deshalb den nicht-menschlichen Primaten eher zuzumuten sind als die SPF-Haltung der für die Organentnahme bestimmten Tiere. Sollten Schweine sich allerdings langfristig als ungeeignet für die Xenotransplantation herausstellen, räumt der NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS ein, sei auch die Verwendung von nicht-menschlichen Primaten neu zu überdenken (ebd. 51).

Diese Beispiele sollen genügen, um die anthropozentrische Sichtweise zu illustrieren, die in der Diskussion tierethischer Aspekte vor dem Hintergrund einer therapeutischen Perspektive in der Güterabwägung überwiegt und sich in den meisten Stellungnahmen politikberatender Institutionen durchgesetzt hat. DAAR (1997) weist denn auch explizit darauf hin, daß jede Art der Erklärung, warum der Mensch das Tier zum Zweck der Xenotransplantation benutzen darf, zwangsläufig die in den monotheistischen Hauptreligionen verankerte Überlegenheit des Menschen gegenüber den Tieren bemühen muß oder der Herleitung einer philosophischen Rechtfertigung bedarf, die letztendlich immer dem Vorwurf des Speziesismus oder Anthropozentrismus ausgesetzt werden kann. Sogar jene Religionen, die Schweine als unreine Tiere betrachten, akzeptieren ihre Verwendung für die Xenotransplantation, weil es sich um einen Eingriff handelt, der für den Menschen lebensrettend wirken kann (DAAR 1994).

9.1.1.2 Die Gegner der Xenotransplantation

Diejenigen, die sich der Xenotransplantation aus tierethischen Erwägungen heraus entgegenstellen, machen hierfür Argumente geltend, die den folgenden vier Komplexen zugeordnet werden können:

- **Speziesismus.** Dieser Aspekt spielt in der Diskussion um Tierrechte eine besondere Rolle. So wird z.B. in der Schweizer Studie aus der „Willkür in der Abgrenzung von Primaten und Schweinen“ (HÜSING et al. 1998;162) die Konsequenz gefordert, daß nicht nur Primaten, sondern auch Schweine als Organquellen ausgeschlossen werden müßten. Auch die Bedingungen, unter denen REGAN (1983) die Rechte der Menschen denen der Tiere überordnen würde, seien nicht erfüllt: Lediglich, wenn es keinerlei denkbare Alternativen gibt, darf das Tier zugunsten eines Menschen geopfert werden. Zudem ist bei einer solchen Abwägung zu berücksichtigen, daß der begün-

stigte Mensch unter Umständen keine so hohe Lebensqualität mehr hat, wie sie REGAN als erfülltes menschliches Leben in seiner Lifeboat-Überlegung voraussetzt.

- **Neue Qualität der Instrumentalisierung von Tieren zum Zwecke des Menschen.** Im Rahmen dieses Argumentes wird darauf hingewiesen, daß grundsätzlich zwar die Verwendung von Tieren unter bestimmten Bedingungen akzeptiert wird, aber bei der Xenotransplantation bisherige Grenzen überschritten werden. Das Argument der „present usage“ (z.B. CAPLAN 1992, HILHORST 1996), d.h. der gegenwärtigen Verwendung von Schweinen zum Zweck der Nahrungsproduktion und in geringerem Maße in der medizinischen Forschung, wird deshalb als nicht zulässig betrachtet. Zum einen ist es ein natürlicher Vorgang, daß der Mensch Fleisch verzehrt, während dies von der Xenotransplantation nicht behauptet werden kann (DOWNIE 1997). Zum anderen ist auch die Nutztierhaltung mittlerweile starker Kritik ausgesetzt, so daß „die Xenotransplantation (...) sich nicht mit einem bereits bestehenden Unrecht verteidigen [läßt]“ (HÜSING et al. 1998;162, vergl. auch ALTNER 1998;116).
- **Biozentrismus und Ehrfurcht vor allem Leben.** Innerhalb dieser sich u.a. auf Albert Schweitzer berufenden Ethik ist für ALTNER (1998;117ff.) zunächst zu prüfen, welche Rechte der Mensch zur Gewährleistung seiner Gesundheit gegenüber Tieren beanspruchen kann. Die Argumentation, daß die Transplantationsmedizin im Grunde eine zwischenmenschliche Angelegenheit ist, findet sich auch bei DOWNIE (1997), in Ausnahmefällen sogar bei Transplantationsmedizinern (U6/3ff.). ALTNER fordert hier zunächst eine gründliche Prüfung des tatsächlichen Organbedarfs, der Ursachen für die zunehmende Knappheit sowie möglicher Behandlungsalternativen. Grundsätzlich soll nicht der Bedarf an Organen entscheidend für das weitere Vorgehen der Transplantationsmedizin sein, sondern die Anzahl der vorhandenen, freiwillig gespendeten Organe (1998;108).
- **Genetische Manipulation von Tieren.** Die Erzeugung transgener Tiere, wie sie für die Xenotransplantation erforderlich ist, wurde bereits im Zusammenhang mit anderen Bereichen (z.B. Landwirtschaft) häufig eigenen ethischen Beurteilungen unterzogen und ist ein Aspekt, der mit ganz eigenen Belastungen verbunden ist. Ob die Annahme des NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS (1996;53), die Übertragung von mehr als ein oder zwei vom Menschen stammenden Genen in das Schwein sei unwahrscheinlich, noch lange zeitgemäß sein wird, mag bezweifelt werden. Letztendlich ist jedoch zu fragen, wo der qualitative Sprung liegt: in der Verwendung transgener Schweine mit einem oder zehn menschlichen Genen? Vielmehr als die Anzahl humaner Gene muß das Kriterium entscheidend sein, ob die Tiere unter dem transgenen Status leiden, z.B. weil eigene wichtige Gene geschädigt werden oder Reaktionen des Schweins auf die Transgene erfolgen. Bisherige Erfahrungen zeigen, daß Tiere durch fremde Gene völlig unbeeinflusst bleiben können, aber in anderen Fällen

wurde auch deutlich, daß ihr Wohlbefinden drastisch eingeschränkt sein kann. Die für die Xenotransplantation bislang gezüchteten Schweine scheinen allerdings keine Beeinträchtigungen aufzuweisen (WHITE & COZZI 1995). Es ist jedoch anzunehmen, daß bei einer größeren Zahl übertragener humaner Gene die Wahrscheinlichkeit größer ist, durch Positionseffekte auch lebensnotwendige oder für das Wohlbefinden erforderliche Funktionen zu beeinflussen, denn bei allen herkömmlichen Methoden werden die fremden Gene zufällig in das Genom integriert. Interessant ist in diesem Zusammenhang sicherlich auch die Absicht, die Tiere für die Xenotransplantation mit der Technik des kerntransferbasierten Klonens zu erzeugen (vergl. Kapitel 4). Eine Diskussion der ethischen Fragen im Zusammenhang mit dieser Technik ist jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit.

9.1.2 Fazit

Abschließend läßt sich zusammenfassen, daß die Argumente derjenigen, die die Xenotransplantation aus tierethischen Erwägungen heraus ablehnen, die Kontroverse um dieses Verfahren auch weiterhin stimulieren werden. Es ist allerdings nicht zu erwarten, daß sie einen großen Einfluß auf das Fortschreiten der Xenotransplantation ausüben können. Zwar gab es in der Neuzeit selten eine grundsätzlichere Entscheidung über die Instrumentalisierung von Tieren zum Nutzen des Menschen wie bei der Xenotransplantation. Dennoch ist mit guten Gründen damit zu rechnen, daß die direkte Entscheidung zwischen dem Leben eines Tieres und dem eines Menschen im Zweifel wohl immer für den Menschen entschieden wird. Eine grundlegende Veränderung der gegenwärtigen menschlichen Einstellung zur Instrumentalisierung von Tieren ist nicht zu erwarten. Unwahrscheinlich ist auch, daß Schweine nicht länger zum Zweck der Nahrungsproduktion getötet werden. Schlüssig erscheint daher die Ansicht, die SINGER (1992) besonders prägnant auf den Punkt bringt:

„In a world that needlessly rears several billion animals in factory farms each year and then kills them to satisfy a mere preference of taste, it is difficult to argue persuasively against the rearing and the slaughter of a few thousand animals so that their organs can be used to save people's lives.“ (1992;732)¹²⁷

Wenn es also, wie in den meisten Publikationen zur Xenotransplantation gefordert, zu einer umfangreichen Beteiligung der Öffentlichkeit an der Diskussion kommt, wird die tierethische Frage mit großer Sicherheit diejenige sein, über die am leichtesten zugunsten der Xenotransplantation entschieden wird.

Dabei ist auch die Forderung, die Befürworter der Xenotransplantation hätten den Beweis zu erbringen, daß es „bei der Xenotransplantation um Leben und Tod geht“ (HÜSING et al. 1998;160), gegenwärtig leicht zu erfüllen. Sowohl der Blick auf die

¹²⁷ Allerdings kritisiert SINGER auf diese Weise den heutigen Umgang mit den Tieren und will nicht die Xenotransplantation rechtfertigen.

Wartelisten als auch die einhellige Meinung über die Praktikabilität und Wirksamkeit von Alternativen (auch im Schweizer Gutachten selbst) legen nahe, daß die Xenotransplantation derzeit zumindest als *eine* der vielversprechenden Möglichkeiten verfolgt werden sollte. Das bedeutet keinesfalls, daß die Forschung zu Alternativen vernachlässigt werden darf, im Gegenteil: Es muß einen möglichst fairen Wettbewerb der verschiedenen Entwicklungsstrategien geben. Allerdings kann der tierethische Aspekt allein nicht das Verlassen des Pfades rechtfertigen, der zur Realisierung der Xenotransplantation führen könnte. Dieser Tatsache sind sich auch die Gegner des Verfahrens bewußt: So nimmt die Frage nach der Tierethik im Schweizer Gutachten innerhalb der Diskussion ethischer Aspekte zwar den größten Raum ein, wird aber offensichtlich nicht als Grund angesehen, der schon alleine ausreicht, um den Abbruch der Entwicklung der Xenotransplantation zu legitimieren.

Die Diskussion tierethischer Aspekte als reine Alibi-Veranstaltung zu bezeichnen, ist sicherlich übertrieben; dennoch verdichtet sich der Eindruck, daß das Ziel der meisten Überlegungen eine Verteidigung des Xenotransplantationsgedankens ist. Deshalb kommt es innerhalb der Diskussion zu einer Verlagerung des Schwerpunkts von der Frage nach den Rechten oder dem moralischen Status der Tiere zu Fragen des Tierschutzes und der konkreten Rahmenbedingungen für das Wohlergehen der Tiere (animal welfare). Die Etablierung von „Organfarmen“ wird aber nur als Konsequenz eines drängenden Problems betrachtet, nicht als prinzipielles Recht des Menschen gegenüber Tieren. Die Frage lautet deshalb nicht länger: „Dürfen Tiere für die Xenotransplantation verwendet werden?“, sondern: „Unter welchen Umständen ist es zu verantworten, daß Tiere für die Xenotransplantation verwendet werden?“ Zu solchen Kriterien gehören allgemein die Minimierung des Leidens und Schmerzvermeidung, aber auch die Vereinbarkeit artgemäßer Bedürfnisse der Tiere mit der Haltung unter SPF-Bedingungen oder der regelmäßigen Entnahme von Blut- und Gewebeprobe und dem damit verbundenen Streß für die Tiere.

9.2 Die ersten Xenotransplantationen: Auswahl der Patienten

„If a lion chases you to the bank of a river filled with crocodiles, you will leap into the water convinced you have a chance to swim to the other side. But you would never accept such odds if there were no lion.“ (BARNARD 1969; 348)

Die Einführung einer neuen medizinischen Technik oder Therapie gestaltet sich in der Regel als ein mehrstufiger Prozeß, der mit Tierexperimenten beginnt. Handelt es sich um Verfahren, die den betroffenen Patienten möglicherweise das Leben retten können

und zu denen es keine Alternative gibt, kommt es häufig vor einer systematischen klinischen Prüfung¹²⁸ zu therapeutischen Experimenten an Schwerstkranken.

Die Hoffnung richtet sich bei solchen Heilversuchen auf einen individuellen therapeutischen Effekt der noch nicht hinreichend erprobten Maßnahmen. Anders als bei Humanexperimenten, bei denen rein wissenschaftliche Ziele ohne therapeutischen Wert für die Versuchspersonen verfolgt werden, soll der Eingriff beim Heilversuch nicht nur zukünftigen, sondern auch dem behandelten Patienten nützen (IRRGANG 1995;161). In der angloamerikanischen Literatur wird deshalb oft von der therapeutischen Absicht (therapeutic intent) des Arztes gesprochen. Damit ein Eingriff als Heilversuch gewertet werden kann, müssen Anhaltspunkte für einen möglichen Nutzen des Verfahrens vorliegen, z.B. ermutigende Ergebnisse von Vorversuchen (ESER 1979). Der Mediziner tritt in dieser Situation allerdings nicht nur als Arzt, sondern auch als Forscher auf, der sich vom Einsatz neuer Verfahren wissenschaftliche Erkenntnisse erhofft. Ethische Probleme können sich bei den Heilversuchen deshalb ergeben, wenn es zu einem Konflikt der beiden Funktionen des Mediziners kommt und dem Erkenntnisgewinn Priorität gegenüber der Patientenfürsorge eingeräumt wird¹²⁹.

Die Forderung, ein therapeutischer Nutzen müsse bei der Einführung der Xenotransplantation mit guten Gründen zu erwarten sein, findet sich in den meisten größeren nationalen Studien. Die britische ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION lehnt wegen der großen Risiken jede andere Art der Einführung der Technik kategorisch ab und hält es auch nicht für angemessen, von einem solchen Nutzen zu sprechen, wenn der Patient nach dem Eingriff nur noch wenige Wochen überlebt (1996;112). Eng verbunden mit der Definition eines möglichen therapeutischen Nutzens ist auch die Frage, nach welchen Kriterien die Patienten auszuwählen sind, an denen das Verfahren erstmals eingesetzt wird. In den im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführten Interviews zeigte sich, daß über die Voraussetzungen und die Einordnung erster Xenotransplantationen unter den Transplantationsmedizinern durchaus Uneinigkeit besteht. Den unterschiedlichen Einschätzungen liegen nicht nur naturwissenschaftlich-medizinische, sondern auch ethisch-soziale Aspekte zugrunde.

Im folgenden wird zunächst der Einsatz von Xenotransplantaten als Brückenlösung bis zu einer Allotransplantation diskutiert, bevor in Anlehnung an Vorschläge zur Erprobung linksventrikulärer Herzunterstützungssysteme (LVAD) ein alternatives Konzept vorgeschlagen wird.

¹²⁸ In einer klinischen Prüfung werden in vier Phasen Sicherheit und Wirksamkeit eines Medikamentes oder eines Verfahrens geprüft. Bei Medikamenten geht es in Phase I um die Untersuchung von Toxizität, Metabolismus, Nebenwirkungen etc. In Phase II wird die Wirksamkeit im vorgesehenen Indikationsbereich überprüft und in Phase III an einem größeren Patientenkollektiv erprobt. Phase IV untersucht die Langzeitergebnisse.

¹²⁹ Vgl. Abschnitt 9.3 sowie 11.2.2 zur Doppelrolle der Mediziner.

9.2.1 Überbrückungsstrategien

Viele Transplantationsmediziner betrachten die Xenotransplantation zunächst als Brückenlösung, bis ein Allotransplantat zur Verfügung steht – vor allem wegen der Aussicht darauf, daß die neue Technik der Allotransplantation als Standardtherapie auf absehbare Zeit klar unterlegen sein wird. Gerade die Perspektive von Klinikern fordert einen Vergleich der Xenotransplantate mit den Erfolgsraten der Allotransplantate (T 3/3f.). Ein Xenotransplantat kann ihrer Auffassung nach deshalb zunächst verwendet werden, um eine lebensgefährliche Situation zu überbrücken, bis ein menschliches Organ zur Verfügung steht:

„Ich muß mit bestem Wissen und Gewissen sagen können: die Anwendung dieses Xenotransplantats kann dem Menschen das Leben retten. Wobei natürlich im Raum stehen bleiben darf, ob es sich um ein Brücken-Transplantat handelt (...). Aber den Menschen als Versuchstier zu benutzen, um wissenschaftliche Erkenntnisse aus ihm heraus zu schlagen, das halte ich nicht für richtig. Und das ist auch dann nicht notwendig. Wir würden wahrscheinlich zunächst die Xenotransplantate als Brücken-Organ konzipieren und dahinter steht eine kurative Intention, daß ich letztendlich auf ein Organ warte, das dem Menschen dann entsprechend ist.“ (R 7/10ff.)

9.2.1.1 Herz- bzw. Lebertransplantation

Für die Implantation eines Überbrückungsorgans wurden schon frühzeitig solche Patienten in Betracht gezogen, die sich in einer unmittelbar lebensbedrohenden Situation befinden, z.B. weil sie auf ein Herz warten und ihr Zustand so schlecht ist, daß sie wahrscheinlich versterben werden, bevor ein passendes humanes Organ zur Verfügung steht (z.B. BAILEY 1990). Durch die Transplantation eines tierischen Herzens kann die Zeit bis zu einer Allotransplantation überbrückt werden. Eine ähnliche Konstellation liegt bei der extrakorporalen Perfusion porciner Lebern vor; erste klinische Versuche finden hierzu in den USA bereits statt¹³⁰.

Konsens ist, daß zunächst hauptsächlich solche Patienten für die Xenotransplantation in Betracht kommen, die zwar von einer Transplantation profitieren würden, aber aus verschiedenen Gründen keine Aussicht auf ein humanes Organ haben:

„Es muß ganz klar sein, daß für diese Patienten die einzige Option, die einzige Heilungsmöglichkeit durch ein Xenotransplantat erreicht werden kann. Heilungsmöglichkeit insofern, daß man den Zeitraum überbrückt, bis ein Allotransplantat gefunden ist.“ (R3/4ff.)

Schwierig ist in diesem Zusammenhang allerdings die Frage, in welcher Situation man davon ausgehen kann, daß der Patient nicht mehr rechtzeitig ein Allotransplantat erhalten wird. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß Patienten in einer unmittelbar le-

¹³⁰ Da Schweinelebern aber ohnehin aus physiologischen Gründen auf absehbare Zeit nicht dauerhaft transplantiert werden können, dient dieser Eingriff vermutlich auch längerfristig lediglich der Überbrückung bis zur Übertragung eines Allotransplantats oder ggf. bis zur Regeneration des eigenen Organs.

bensbedrohenden Situation für einen gravierenden Eingriff wie eine Xenotransplantation denkbar schlecht geeignet sind. Nicht nur damit die Patienten eine reelle Chance haben, von dem Heilversuch zu profitieren, sondern auch um möglichst umfassende wissenschaftliche Erkenntnisse aus dem Experiment zu erhalten, müssen die Patienten in einem relativ stabilen Zustand sein. Sie sollten nicht so geschwächt sein, daß ihnen nach dem Eingriff auch ohne unerwartete Komplikationen keine lange Überlebenszeit mehr bleibt.

9.2.1.2 Nierentransplantation bzw. temporärer Dialyse-Ersatz

Eine Reihe der im vorhergehenden Abschnitt aufgeführten Probleme könnten umgangen werden, wenn für die ersten Xenotransplantationen ein anderes Patientenkollektiv ausgewählt wird: Patienten, die auf eine Niere warten, könnten sich freiwillig und nicht aus einer lebensbedrohlichen Situation heraus zu den Xenotransplantationsexperimenten bereit erklären und ggf. hinterher wieder an die Dialyse zurückkehren. Für ein solches Vorgehen kommen vor allem die Patienten in Frage, deren Aussichten auf ein Alлотransplantat aus verschiedenen Gründen sehr schlecht sind – z.B. aufgrund von Sensibilisierungen infolge vorhergehender Transplantationen oder einer Vielzahl von Transfusionen – aber auch Personen, bei denen die Gefäßzugänge für die Dialyse Probleme bereiten¹³¹. Allerdings wird selbst innerhalb der Ärzteschaft bezweifelt, ob es Sinn macht, eine Nierentransplantation durchzuführen, wenn das Organ nur ein halbes Jahr funktioniert (z.B. T3/8ff.). In der ethischen Diskussion gehen Experten auch eher davon aus, daß jemand, der sich noch nicht in einer verzweifelten Situation befindet, kein solches Experiment mitmachen würde:

„Wenn man jemandem sagt, ‚Sie sind im Moment noch nicht so weiter geschwächt, daß wir nicht noch ein halbes Jahr warten könnten auf ein Alлотransplantat‘. Wer wäre denn unter der Voraussetzung bereit zu sagen, dann gehe ich lieber das Risiko [einer Xenotransplantation] ein?“ (Q4/42ff.)

9.2.1.3 Probleme der Überbrückungsstrategien

Der Einsatz der Xenotransplantation zur Überbrückung birgt jedoch eine Reihe von grundsätzlichen Problemen. Für die Transplantationsmedizin in der Klinik bedeutet ein solcher Einsatz von Xenotransplantaten zunächst keinen Fortschritt, weil nicht mehr Leben gerettet werden können, wenn die Zahl der verfügbaren menschlichen Organe nicht erhöht wird. Die Überbrückung kann somit nur der Überprüfung der Qualität von Xenotransplantaten, ihrer Sicherheit und Wirksamkeit dienen. Angestrebt wird, daß es durch verbesserte klinische Protokolle und zunehmende Erfahrung zur Verlängerung der

¹³¹ Erlaubt die Gesamtverfassung des Patienten allerdings eine Fortführung der Therapie an der Dialyse, darf bei einer Xenotransplantation nicht von einem Heilversuch gesprochen werden, weil eine erprobte und sichere Methode zur Verfügung steht.

Einsatzzeiten von Xenotransplantaten und schließlich zum permanenten Verbleib im Menschen kommt.

Für die Bewertung der Überbrückungsstrategie entscheidend ist jedoch, daß es zu einer Verschiebung in der Auswahl derer kommt, deren Leben gerettet werden kann. Die Patienten mit einem xenogenen Brückentransplantat erhalten Priorität vor denen, die vielleicht aus verschiedenen Gründen, wie z.B. der Gewebeübereinstimmung, besser für das zur Verfügung stehende menschliche Organ geeignet wären. Zwar erscheint die Forderung berechtigt, daß Patienten mit xenogenen Organen in Bezug auf die Allotransplantation weiterhin nach den üblichen Kriterien wie der klinischen Dringlichkeit etc. zu berücksichtigen sind. Dabei wird aber übersehen, daß es gerade durch die Unvollkommenheit der Xenotransplantation zur Bevorzugung jener Patienten kommen kann, die das Risiko der neuen Technik auf sich genommen haben.

Die Frage, ob es vertretbar ist, auf diese Weise ein anderes Patientenkollektiv zu retten, wird bislang kaum thematisiert. Dies wurde auch in den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experteninterviews deutlich. Eine gründliche Diskussion dieser Fragestellung erfordert u.a. die Berücksichtigung der folgenden Aspekte:

- **Informierte Zustimmung.** Wenn Xenotransplantationen als Brückenlösungen vorgesehen werden und letztlich den Zugang zu einem Allotransplantat beschleunigen, können sich die Patienten genötigt fühlen, dem experimentellen Verfahren zuzustimmen, um ihrer Notlage möglichst schnell zu entkommen. Die Teilnahme an einem Experiment kann von den Patienten als „Eintrittskarte“ zu einer baldigen Allotransplantation mißverstanden werden und auf diesem Weg eine wirklich freiwillige, informierte Zustimmung unmöglich machen.
- **Begrenzte Zahl von Xenotransplantationen.** Da die Zahl der Allotransplantationen weiterhin von den verfügbaren menschlichen Organen abhängt, müssen Kriterien für die Zulassung zur Xenotransplantation geschaffen werden. Anderenfalls kann es zu einer Akkumulation von Patienten auf einer neuen Art von Warteliste kommen, deren Dringlichkeit heutige Maßstäbe sogar übersteigt.
- **Funktion des Allotransplantats.** Eine wichtige Rolle bei der Vergabe von Allotransplantaten an Patienten mit einem Xenotransplantat muß auch die Frage spielen, ob die Lebensdauer eines Allotransplantats, das nach einem Xenotransplantat verwendet wird, noch der üblichen Funktionszeit entspricht oder ob die wenigen zur Verfügung stehenden Organe auf diese Weise „verschwendet“ werden. Dieses Problem wurde in ähnlicher Form auch bei der wiederholten Allotransplantation diskutiert (z.B. UBEL et al. 1994, CANDINAS et al. 1998) und ist letztlich nur durch kontrollierte klinische Versuche zu klären. Da Allo-Retransplantationen allerdings mittlerweile zur klinischen Praxis gehören, müssen auch die sekundär nach einem

Xeno-Organ transplantierten humanen Organe nur mit den Erfolgsraten bisheriger Retransplantationen verglichen werden.

Davon abgesehen ist für den Einsatz der Überbrückungsstrategie grundsätzlich zu untersuchen, ob nicht Komplikationen in Folge der Xenotransplantation dazu führen können, daß der Patient gar nicht mehr für eine Allotransplantation in Frage kommt, z.B. wegen seines schlechten Gesamtzustandes oder aufgrund von Sensibilisierungen und der Bildung kreuzreagierender Antikörper, die eine schnelle Abstoßung des Allotransplantats bewirken würden. Unter diesen Umständen müßte das Xenotransplantat im Patienten verbleiben: dessen Risikobereitschaft hätte ihm in diesem Fall seine Chance auf ein Allotransplantat genommen.

Eine vielversprechendere Variante der Überbrückungsstrategie setzt deshalb darauf, daß das eigene Organ sich erholen kann, wenn es vorübergehend durch ein Xeno-Organ entlastet wird. Dies kann beim Herzen oder auch beim akuten Leberversagen der Fall sein (vgl. Kapitel 7). Grundsätzlich wäre dieser Ansatz insofern erstrebenswert, weil menschliche Organe „gespart“ würden. Die Schwierigkeit liegt allerdings in der Beurteilung, ob es tatsächlich in dem Zeitraum zur Regeneration des eigenen Organs kommen kann, in dem das Xenotransplantat funktioniert.

9.2.2 Ältere Patienten

Ähnliche Fragen wie bei der Xenotransplantation stellten sich auch bei der Einführung und Erprobung künstlicher Herzen bzw. linksventrikulärer Unterstützungssysteme (LVAD) in den 1980er Jahren. Wie heute bei der Xenotransplantation, so war auch damals klar, daß die neue Technik der normalen Herztransplantation klar unterlegen war. Es mußte deshalb ggf. als unethisch betrachtet werden, den Patienten das neue Verfahren anzubieten. Auch damals wurden deshalb als erstes solche Patienten ins Auge gefaßt, denen keine therapeutische Alternative zur Verfügung stand, um die Erprobung in Form von Heilversuchen durchzuführen. Damals wie heute sollten die Trans- bzw. Implantationen auch wissenschaftliche Erkenntnisse liefern, z.B. über mögliche unerwartete oder erwartete Risiken und den weiteren Verlauf der Erkrankung nach dem Eingriff. Eine gewisse Überlebenschance oder Überlebenszeit ist zu diesem Zweck erforderlich. In Überlegungen zur Wahl der ersten Patientengruppen wurden aus diesem Grund die schwerstkranken Patienten ausgeschlossen; für sie ist das Warten auf ein Allotransplantat immer noch sinnvoller als die Teilnahme an der Erprobung des LVAD (PARKER et al. 1990). Ebenfalls nicht in Frage kamen solche Patienten, denen ein Allotransplantat aus medizinischen Gründen verweigert wurde, weil von ihrer Behandlung mit der innovativen Therapie nur geringe wissenschaftlich verwendbare Daten zu erwarten waren.

Die Bedingungen, die sich laut PARKER für die ersten Patienten/Subjekte bei der Erprobung der LVAD ergaben, sind daher auch auf die heutige Situation bei der Xenotransplantation anzuwenden: Zwar dürfen die Patienten zum einen nicht für eine (Herz-) Transplantation in Frage kommen, damit ihnen durch das experimentelle Verfahren nicht die Chance auf die etablierte Methode genommen wird. Zum anderen müssen sie aber trotzdem für einen Eingriff dieser Größenordnung geeignet sein und dabei gute Überlebenschancen haben, damit wissenschaftliche Ergebnisse gewonnen werden können. Erfüllt werden diese Bedingungen vor allem von solchen Patienten, die aufgrund ihres Alters nicht mehr bei den Alлотransplantationen berücksichtigt werden, obwohl ihre Gesamtkonstitution stabil ist. Die Innovation wurde von PARKER (ebd.) deshalb als ein ethisch vertretbares Angebot an ältere Patienten betrachtet, besonders weil ihre zu erwartende Lebensqualität und Überlebenszeit ohne eine Transplantation auf jeden Fall gering ist. Von einem therapeutischen Nutzen kann deshalb bei solchen Patienten eher gesprochen werden als bei anderen. Diese Meinung kam auch bei einzelnen Interviewpartnern zum Ausdruck:

„[F]ür die allerersten Studien werden Patienten in Frage kommen, bei denen eine Transplantation indiziert ist, die aber keine Chance auf eine Alлотransplantation haben, z.B. aus immunologischen Gründen, aber auch aus formellen Gründen, wie ein zu hohes Alter.“ (A3/10ff.)¹³²

Die Vertretbarkeit eines solchen Vorgehens soll durch empirische Studien abgesichert werden. So werden z.B. die bisher bestehenden Überlebenszeiten und die Lebensqualität von Patienten ermittelt, bei denen eine Herztransplantation indiziert ist, die aber aus verschiedenen Gründen keine erhalten (A3/38ff.). Es geht in diesen Fällen nicht nur, aber auch um ältere Patienten. Die Xenotransplantation wird für dieses Patientenkollektiv zu einer sinnvollen Option, wenn Primatenversuche darauf hinweisen, daß die Patienten nach dem Eingriff sowohl eine längere Überlebenszeit als auch eine höhere Lebensqualität zu erwarten hätten als ohne den Eingriff. Ohne die Operation wären sie z.B. zu einem ständigen stationären Aufenthalt gezwungen, mit einem Xenotransplantat hätten sie ggf. die Möglichkeit, ihre Zeit außerhalb des Krankenhauses in der Familie zu verbringen¹³³. Auf diesem Weg wird der Eingriff mit der Standard-Vorgehensweise für diese Patientengruppe verglichen statt mit der Methode der Wahl – der Alлотransplantation – weil sie in diesen Fällen ohnehin nicht zur Verfügung steht. So kann schließlich auch von einem therapeutischen Nutzen gesprochen werden. Welches Organ in dieser Gruppe als erstes zu transplantieren wäre, das Herz oder eine Niere, hinge vermutlich davon ab, welche Ergebnisse in den Tierexperimenten ermutigender sind.

¹³² Zwar gibt es in Deutschland keine klare Altersgrenze für Transplantationen, in der Praxis ist der Zugang zu Organen aber für Patienten höheren Alters erschwert. Die ersten Versuche zur Xenotransplantation werden darüber hinaus höchstwahrscheinlich in Ländern durchgeführt, in denen Altersbegrenzungen strenger gehandhabt werden, wie z.B. in den USA.

¹³³ Zu berücksichtigen ist hier allerdings ggf. auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch strenge Sicherheitsauflagen (vgl. Abschnitt 9.4).

Bei dieser Vorgehensweise muß jedoch von vorneherein die Transplantation als Überbrückungshilfe ausgeschlossen werden, weil es sich dabei um ein Patientenkollektiv handelt, das unter normalen Umständen kein Alлотransplantat erhalten hätte. Zöge man eine Überbrückung in Betracht, erhielten besonders risikobereite und verzweifelte Patienten durch ihren hohen Einsatz, sich einer experimentellen Methode auszusetzen, die Aussicht auf ein Organ, das sie sonst niemals erhalten hätten. Dieses Verfahren würde die gerechte Verteilung der humanen Organe ins Wanken bringen und die Freiwilligkeit der Teilnahme an Versuchen zur Erprobung der Xenotransplantation massiv in Frage stellen.

9.2.3 Fazit

Ob zu Beginn der Xenotransplantation von einem individuellen therapeutischen Nutzen und demzufolge von Heilversuchen gesprochen werden kann, wird durch die Auswahl der ersten Patienten und die Kriterien bestimmt, die den Zeitpunkt für den Übergang in die Klinik festlegen.

Der therapeutische Nutzen beim Einsatz der Xenotransplantation als Überbrückungsstrategie bis zur Alлотransplantation hängt hauptsächlich von zwei Faktoren ab:

- **Wirkung der Xenotransplantation als Brücke.** Sind Alлотransplantationen nach der Xenotransplantation grundsätzlich möglich oder können Komplikationen infolge des experimentellen Verfahrens dazu führen, daß der Patient nicht mehr transplantierbar ist? Kann eine Transplantation eines humanen Organs nicht mehr stattfinden, wirkt die Xenotransplantation nicht als Brücke, weil das „rettende Ufer“ – die Alлотransplantation – gar nicht erreicht wird.
- **Funktion der sekundär transplantierten Allo-Organe.** Weisen humane Organe, die ein Patient nach einer Xenotransplantation erhält, ähnlich gute Funktionsraten auf wie bei einer normalen Allo-Retransplantation oder werden die Organe möglicherweise beschleunigt abgestoßen?

Für den individuellen Patienten ist vor allem die Frage zu stellen, unter welchen Voraussetzungen der therapeutische Nutzen die Belastung einer zweifachen Transplantation rechtfertigen kann.

Auf der gesellschaftlichen Ebene muß darüber hinaus bei der Überbrückungsstrategie gefragt werden, ob die Gerechtigkeit bei der Verteilung humaner Organe durch die veränderte Priorisierung auf den Wartelisten gefährdet wird. Vor allem aus dieser Perspektive erscheint es sinnvoller, die ersten Xenotransplantationen nicht als Brückenlösungen zu konzipieren, sondern solche Patienten zu wählen, deren Chancen auf eine Alлотransplantation auch durch ihre Bereitschaft zur Xenotransplantation nicht verbessert werden können. Zudem wären die Erfolgsraten der Xenotransplantation unter diesen Vorausset-

zungen deutlicher erkennbar, so daß der Anspruch an die Methode wächst: Im Tierexperiment muß vor der klinischen Erprobung deutlich unter Beweis gestellt werden, daß ein therapeutischer Nutzen auch für jene Patienten zu erwarten ist, die nach dem Xeno-Organ nicht noch ein Allotransplantat erhalten.

Welche Patienten als nächstes für eine Xenotransplantation in Frage kommen, hängt von den Ergebnissen der klinischen Versuche ab. Kriterien für die Zulassung anderer als schwerstkranker Patienten werden bisher kaum diskutiert, weil noch zu unsicher ist, inwiefern die Xenotransplantation überhaupt dauerhaft funktionieren kann. Immer wieder wird darauf hingewiesen, daß die Transplantation tierischer Organe der Allotransplantation zumindest in absehbarer Zeit an Funktion und Qualität unterlegen sein wird. Für eine Xenotransplantation könnten aber trotzdem solche Patienten in Frage kommen, die nicht länger auf ein Allotransplantat warten wollen und die bereit sind, für die sofortige Transplantation eines xenogenen Organs eine niedrigere Lebensqualität als nach einer Allotransplantation in Kauf zu nehmen.

9.3 Die ersten Xenotransplantationen: Informierte Zustimmung

„The sicker the patient, the poorer the prognosis, the more dependent and eager to please the patient generally becomes.“ (FADEN 1996;358)

Das Konzept der informierten Zustimmung ist von zentraler Bedeutung in der medizinischen Ethik, soll aufgrund seiner Komplexität in den folgenden Abschnitten jedoch nur in Auszügen behandelt werden. Ausgehend von der ernsten Situation schwerstkranker Patienten werden diejenigen Aspekte diskutiert, die bei der Aufklärung und Zustimmung der ersten Xenotransplantationspatienten von besonderer Bedeutung sind.

9.3.1 Informierte Zustimmung bei neuartigen, potentiell lebensrettenden Verfahren

Die Probleme, die mit dem Angebot neuartiger, unerprobter Verfahren an todkranke Patienten verbunden sind, sind nicht neu. Die Einführung der Xenotransplantation wird deshalb gelegentlich mit Phase I-Studien zu neuen cytotoxischen Medikamenten verglichen, die an austerapierten Krebskranken erprobt werden (CAPLAN 1992). Andere Autoren dagegen fassen die Einführung der Xenotransplantation als einen weitaus größeren Schritt auf (VANDERPOOL 1998). In eine ähnliche Kategorie wie die Xenotransplantation gehörten die ersten Experimente mit künstlichen Herzen. Grundsätzlich ist in solchen Situationen zu fragen, inwieweit ein todkranker Patient in der Lage ist, eine informierte Zustimmung¹³⁴ zur Teilnahme an einem solchen Versuch zu erteilen bzw. unter welchen

¹³⁴ Grundsätzlich umfaßt die informierte Zustimmung als Vorbedingungen die Fähigkeit, zu verstehen und zu entscheiden, die Aufklärung und Information durch den Arzt sowie die Freiwilligkeit der Entscheidung. Mit der Zustimmung wird der Arzt autorisiert, die Behandlung durchzuführen, der auf diese Weise zugestimmt wurde (BEAUCHAMP & CHILDRESS 1994;145f.).

Umständen dem Patienten diese Entscheidung zugemutet werden darf. Kann der Patient in dieser Situation überhaupt eine informierte, freiwillige Entscheidung treffen? Denn:

„(...) wenn es heißt, entweder dieses Organ oder morgen ist nach unserem Kenntnisstand der Tod da, dann gibt es im Prinzip ja fast keine andere Entscheidung.“ (W6/35f.)

Die Erfahrung besonders aus der Krebsforschung zeigt, daß die Motivation von Patienten, an einer Studie teilzunehmen, viel mehr von der Hoffnung geleitet ist, selbst von dem Verfahren zu profitieren als von altruistischen Motiven (SUGARMAN et al. 1996, DAUGHERTY 1997). Der Glaube an die therapeutische Wirkung des neuen Verfahrens wird vermutlich nicht zuletzt durch die am Experiment beteiligten Ärzte und Forscher gefördert, die den klinischen Nutzen zuweilen überschätzen (z.B. PENMAN et al. 1984, RAJAGOPAL et al. 1994). Schätzt der Arzt ein experimentelles Verfahren als vielversprechend ein, wird er dem Patienten sicherlich anders gegenüberreten, als wenn er diese Neuerung skeptisch betrachtet. Die Tatsache, daß in einer lebensbedrohlichen Situation der potentielle Nutzen – das Überleben – so groß ist und es „nichts zu verlieren“ gibt, weckt bei Patienten und Ärzten gleichermaßen die Bereitschaft, große Risiken für kleine Erfolgchancen einzugehen (KING & HENDERSON 1991, vgl. auch Abschnitt 11.2). Den Patienten kommt im Falle schwerer Erkrankungen die Bereitschaft des Arztes entgegen, ein experimentelles Verfahren früh anzuwenden, weil es ihnen wichtig ist, medizinisch versorgt und nicht ihrem Schicksal überlassen zu werden. Das Urteil der Ärzte ist für die Patienten an dieser Stelle entscheidend; häufig sind sowohl Patient als auch Familie erleichtert, wenn sie die Verantwortung für die Entscheidung einer anderen, einer „kompetenten“ Person überlassen können (WARNER 1977;23). Dafür spricht auch ein Aspekt, auf den innerhalb der Interviews zur Xenotransplantation häufig hingewiesen wurde. Viele Patienten wollen gar nicht über alle Risiken aufgeklärt werden oder an der medizinischen Entscheidung teilhaben:

„Sie würden sich wundern, wie wenig Informationen viele Patienten haben wollen über das, was man vorhat, wenn es denen richtig schlecht geht.“ (T 6/25f.)

Besonders ältere Patienten bevorzugen es bei der Allotransplantation oft, nur wenig Informationen über ihre körperliche Verfassung sowie Nutzen und Risiken des Eingriffs zu erhalten (RATCLIFFE & BUXTON 1999). Etwas überraschend erscheint vor diesem Hintergrund eine Untersuchung bei Patienten auf der Warteliste, die ergab, daß Nierenpatienten in einem schlechteren Allgemeinzustand der Xenotransplantation kritischer gegenüberstehen als die Patienten, denen es besser geht (ARUNDELL & MCKENZIE 1997). Während 68% der Patienten in einem guten Zustand angaben, ein Xenotransplantat zu akzeptieren, waren es nur 40% der Patienten, denen es schlechter ging. Statt dessen wächst bei ihnen die Unsicherheit, so daß weitere 40% angaben, unentschieden zu sein. Bei den Patienten bei guter Gesundheit waren nur 22% unentschlossen. Dieses

Ergebnis unterstreicht deshalb die besondere Abhängigkeit der Patienten vom Urteil des Mediziners, wenn es ihnen schlecht geht.

Für viele Patienten/Subjecte ist die Entscheidung für die Teilnahme an einer Studie z.B. in der Krebstherapie denn auch weniger durch das Verfahren der informierten Zustimmung bestimmt, als vielmehr durch das Vertrauen in ihren Arzt (FADEN 1996). Von einem Interessenkonflikt des Arztes/Forschers gehen die Patienten dabei nicht aus (vgl. SCHÖNE-SEIFERT 1996). So ist die Einführung der Herztransplantation von seiten der Patienten klar als eine therapeutische Option aufgefaßt worden, während den Klinikern der experimentelle Status klar gewesen sei¹³⁵ (SHUMWAY 1969, zitiert in FOX & SWAZEY 1976;80). Eine deutliche Unterscheidung zwischen Therapie und Experiment ist deshalb nicht nur erforderlich, damit den Patienten ihre Position als Subjekt eines Experiments deutlich wird, sondern auch, damit der Arzt sich seiner Rolle als Forscher bewußt wird (KING & HENDERSON 1991). Diese Unterscheidung war z.B. bei der Xenotransplantation von Baby Fae 1985 nicht deutlich genug. Bei der Aufklärung für die informierte Zustimmung wurden die Chancen des Eingriffs eindeutig überbewertet:

„Long-term survival with appropriate growth and development may be possible following heart transplantation...this research is an effort to provide your baby with some hope of immediate and long-term survival“ (zitiert in: INSTITUTE OF MEDICINE 1996;62)

Auch in der Diskussion um die Erprobung artifizierlicher Herzen wurde das Argument geltend gemacht, die Patienten seien im Glauben, der Arzt könne den Tod am Ende doch irgendwie besiegen, allen möglichen nutzlosen Eingriffen gegenüber offen (ANNAS 1986). Dieser Übereifer macht die Nutzen/Risiko-Abwägung bzgl. einer neuen Therapie aber keinesfalls überflüssig, sondern muß vielmehr als Indiz für die Verzweiflung der Patienten gewertet werden: Die Patienten agieren und entscheiden unter dem Druck der Lebensverkürzung in einer Zwangssituation. Deshalb wird es wahrscheinlich eher die Ausnahme sein, daß sie das Angebot eines experimentellen Verfahrens nicht als Chance für sich selbst betrachten, sondern lediglich als Strategie des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns, der sie sich dann ggf. auch verweigern, um kein „Opfer der Medizin“ (Q 4/36) zu werden.

Die spezielle Vertrauensbeziehung, die Kranke im terminalem Stadium häufig zu ihren Ärzten entwickeln, erhöht deshalb die Verantwortung des Arztes, Forschungskonzept und Therapie genau zu überprüfen, bevor sie dem Patienten angeboten werden. Auch viele Aussagen in den Interviews zur Xenotransplantation bestätigen, daß die betroffenen Patienten gerade aufgrund ihrer schweren Erkrankung eines besonderen Schutzes bedürfen. ANNAS (1986) betont, daß die informierte Zustimmung niemals zu einem In-

¹³⁵ BARNARD hat allerdings abgestritten, daß es sich bei der allerersten Herztransplantation um ein Experiment gehandelt habe. Vielmehr sei es eine Behandlung gewesen (1967, zitiert in FOX & SWAZEY 1976;78).

strument werden darf, das eine Methode akzeptabel macht. Stattdessen müssen bestimmte Bedingungen erfüllt sein, *bevor* sich die Frage der informierten Zustimmung stellt. Keinesfalls ist es für ihn gerechtfertigt, die Frage der wissenschaftlichen Reife eines Verfahrens und der Vertretbarkeit des Risiko/Nutzen Verhältnisses auf den Patienten zu übertragen:

„One thing we cannot justify in this group of patients is to put the burden on them to decide if the research project is scientifically reasonable and if the risk/benefit ratio is socially acceptable.“ (ANNAS 1986;167)

Diese Forderung gilt es noch stärker zu betonen, wenn es wie im Falle der Xenotransplantation allein schon wegen der *unbekannten* Risiken keine informierte Entscheidung von seiten der Patienten geben kann.

Die Frage, ob eine generelle Veränderung des Blickwinkels in klinischen Versuchen weg von der Minimierung der Risiken hin zur Maximierung des Nutzens erfolgen sollte, wurde auch im Zuge der AIDS-Behandlung immer wieder aufgeworfen. Doch die einseitige Ausrichtung nach der Nutzenmaximierung unter Inkaufnahme höherer Risiken würde den Fortschritt in der Medizin in eine vollkommen andere Richtung steuern. Die Xenotransplantation von Pavianknochenmark auf einen AIDS-Patienten zeigte, daß eine umsichtige und vorsichtige Vorgehensweise häufig dann ins Hintertreffen gerät, wenn es um Patienten in ausweglosen Situationen geht (MORGAN 1997). Deshalb verwiesen z.B. RAWLS (1971) und DWORKIN (1972) im Zusammenhang mit solchen Problemen bereits Anfang der 1970er Jahre auf die Pflicht zu einer paternalistischen Haltung bei Kontrollinstitutionen oder den Ärzten selbst, damit durch die vermeintlich autonome Entscheidung des Patienten keine nutzlosen oder risikoreichen Handlungen begünstigt werden. In einer solchen Situation kann die Autonomie des Patienten einer Entscheidung entgegenstehen, die am ehesten in seinem Interesse wäre: dem Verzicht auf die vermeintliche „allerletzte Chance“, wenn diese ein experimentelles Verfahren mit unsicherem Nutzen ist. Bei der Erprobung des künstlichen Herzens spricht ANNAS deshalb davon, daß sich den verzweifelten Patienten durch die neuartige Methode nicht die Wahl zwischen Leben und Tod bietet, sondern lediglich die zwischen zwei verschiedenen Arten zu sterben (1986). Führt man diesen Gedanken fort, zeigt sich sogar, daß diese Alternativen nicht gleichwertig sind, da ein operativer Eingriff eine zusätzliche Belastung und zusätzliches Leiden für die Patienten mit sich bringt.

9.3.2 Voraussetzungen für die informierte Zustimmung bei der Xenotransplantation

„Selbstverständlich klären wir alle Patienten über das auf, was wir tun, auch wenn wir nach wissenschaftlicher Erkenntnis suchen. Wir sind weder Frankenstein, noch sind wir allein von faustischem Erkenntnisdrang beseelt, in dem was wir tun.“ (D4/27ff.)

Die Übernahme eines erst in Tierexperimenten erprobten therapeutischen Ansatzes und der Einstieg in klinische Versuche erscheint nahezu zwangsläufig bei allen neuartigen Verfahren verfrüht (FOX & SWAZEY 1976;70). Gerade bei einer Technik, die so leicht auf dem Weg über individuelle ultima ratio Entscheidungen einzuführen ist wie die Xenotransplantation, müssen frühzeitig klare Kriterien für die Auswahl der Patienten/Subjekte, für die Forschungsprotokolle und die Erlangung der informierten Zustimmung formuliert werden. Dies zeigen nicht nur Versuche aus der Vergangenheit wie der umstrittene Eingriff an Baby Fae, sondern auch jüngere Vorfälle – selbst in der Bundesrepublik Deutschland, wie z.B. die Erprobung eines Perfusionssystems mit Schweinelebern im Rahmen eines Experimentes in Berlin im Februar 1999¹³⁶.

Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer äußerte sich im Juli 1999 – deutlich später als vergleichbare Instanzen in anderen Ländern, z.B. in Großbritannien – mit einer Stellungnahme, die Klarheit bei der Durchführung ärztlicher Heilversuche im Zusammenhang mit der Xenotransplantation schaffen sollte. Die Xenotransplantation wird dort zwar einerseits eindeutig als Verfahren bezeichnet, das sich noch im Stadium der Entwicklung befindet und dessen Einsatz am Patienten demzufolge zunächst durch Ethikkommissionen zu prüfen ist:

„Da die Xenotransplantation die Gesundheit des einzelnen Patienten unmittelbar zu fördern versucht, zur Zeit jedoch noch eines großen wissenschaftlichen Aufwands bedarf, handelt es sich um biomedizinische Forschung am Menschen (...), die (...) die vorherige Einschaltung der Ethikkommission erfordert.“
(1999;1924)

Andererseits wird in der Erklärung die Grenze zwischen therapeutischem und wissenschaftlichem Experiment bewußt vage formuliert: der Eingriff soll der Gesundheit des individuellen Patienten dienen, wird aber wegen des „großen wissenschaftlichen Aufwands“ noch als Bestandteil der Forschung verstanden. Mit dieser Definition hat die

¹³⁶ In diesem Fall handelte es sich allerdings nicht um einen Heilversuch, sondern um das erste von drei Experimenten, die durch eine lokale Ethik-Kommission genehmigt wurden. Dennoch können an diesem Eingriff einige der ethischen Fragen im Zusammenhang mit der Auswahl der ersten Patienten und der informierten Zustimmung besonders deutlich gemacht werden. Der 38-jährige Patient stammte aus Litauen und war neben seinem LKW auf einer Raststätte zusammengebrochen. Für eine Transplantation, die bei akutem Leberversagen lebensrettend ist, kam der Patient „aus verschiedenen Gründen“ (SCHÖN ET AL. 1999a,b) nicht in Frage. SCHÖN präsentierte auf dem 3. Symposium zur Xenotransplantation in Gießen zwar auch medizinische Kontraindikationen (instabiler Kreislauf), nannte aber vor allem soziale und ökonomische Gründe, die gegen eine Lebertransplantation sprachen: So gibt es z.B. für medizinische Behandlungen kein Kostenübernahmeabkommen mit Litauen, außerdem waren die Frage der postoperativen Nachsorge sowie die „soziale Anamnese“ des Patienten ungeklärt. Der Patient selbst war im hepatischen Koma nicht einwilligungsfähig, so daß die Zustimmung zu dem Experiment vom litauischen Botschafter gegeben wurde – unter der Voraussetzung, daß für sein Land keine Kosten entstehen. Zehn Tage nach der Perfusion der ersten von insgesamt zwei Schweinelebern starb der Patient, dessen Zustand sich in der Zwischenzeit leicht stabilisiert hatte. Auch während dieser Zeit wurden keine Bemühungen unternommen, eine menschliche Leber für den Patienten zu beschaffen, möglicherweise weil dessen eigene Leber „wieder ausreichend, aber auf niedrigem Niveau“ arbeitete (NEUHAUS in der BERLINER ZEITUNG 16.02. 1999). Grundsätzlich darf aber die Erprobung neuer Methoden nicht die eigentlich gebotene ärztliche Versorgung ausschließen (DAELE & MÜLLER-SALOMON 1990;50) – in diesem Fall eine Lebertransplantation.

Bundesärztekammer die Arzt-Patienten-Beziehung bei der Xenotransplantation durch eine Kontrollinstanz ergänzt. Beim gegenwärtigen Wissensstand müssen auch solche Eingriffe noch von Ethikkommissionen genehmigt werden, die vom Arzt als Heilversuche verstanden werden. Eine der Hauptaufgaben der Kommissionen ist es, eine angemessene und ausreichende Aufklärung des Patienten zu gewährleisten (DAELE & MÜLLER-SALOMON 1990;55). Auch bei der Xenotransplantation muß der Patient durch eine umfassende Aufklärung in die Lage versetzt werden, eine autonome Entscheidung über die Teilnahme am Experiment zu treffen.

Vor dem Hintergrund der eingangs geschilderten Problemlage im Zusammenhang mit der Erprobung bzw. Einführung neuartiger Therapieverfahren und unter Berücksichtigung der bereits vorliegenden Studien lassen sich bei der Xenotransplantation folgende charakteristische Themenkomplexe herausarbeiten, die auf jeden Fall Bestandteil der Patientenaufklärung sein müssen:

- **Interessenkonflikte.** Der Patient muß auf bestehende Interessenkonflikte der beteiligten Ärzte und Forscher hingewiesen werden. Die Doppelrolle des Arztes als Forscher und Kliniker muß den Patienten verdeutlicht werden, weil diese sich häufig den Vorschlägen des Arztes in der Annahme anschließen, er werde allein vom Interesse an ihrem individuellen Wohlergehen geleitet (FOX & SWAZEY 1976, vgl. Abschnitt 11.2). Für die Initiatoren einer klinischen Studie kann es sehr schwierig sein, den Patienten unvoreingenommen über die Risiken und den potentiellen Nutzen des Eingriffs aufzuklären. Im Zusammenhang mit der Xenotransplantation wurde deshalb bereits gefordert, die Aufklärung müsse durch eine Person erfolgen, die selbst keine Interessen an dem Eingriff habe (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;88). Eine hohe fachliche Qualifikation des Aufklärenden muß unter diesen Umständen allerdings trotzdem sichergestellt werden. Außerdem wurde kritisiert, daß eine von Mißtrauen geprägte Konstellation den gegenseitigen Umgang mit den Problemen der Experimente verhindere und eine möglicherweise konstruktive Unterredung zwischen Forscher und Subjekt ausbleibe, wenn die Aufklärung nicht direkt vom entsprechenden Mediziner durchgeführt werde¹³⁷ (VANDERPOOL 1998).
- **Subjektive Nutzen-Risiko-Analyse.** Der mögliche Nutzen und das bestehende Risiko müssen nicht nur aus der Perspektive des Mediziners, sondern auch aus der Sicht des Patienten tragbar sein. Daher muß der Patient über den Stand der Forschung und die zu erwartende Überlebenszeit aufgeklärt werden. Wenn bereits Ergebnisse von anderen Patienten vorliegen, muß deren Mortalität und Morbidität thematisiert werden (INSTITUTE OF MEDICINE 1996;63). Zu Recht wird in den mei-

¹³⁷ Fraglich bleibt in jedem Fall, ob die Aufklärung des Patienten angesichts seiner Situation diesen Anforderungen überhaupt gerecht werden kann – unabhängig von der aufklärenden Person. Eine realistischere Einschätzung darüber, wie die Unterschrift unter das Formular der informierten Zustimmung gelangt, findet sich in SHELDON (1985): „Where do I sign?“

sten Studien die Forderung erhoben, der Lebensqualität der Patienten nach dem Eingriff besonderes Gewicht beizumessen (z.B. NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;89). Hier geht es nicht nur um Einschränkungen im Vergleich zur Allotransplantation, z.B. durch massive Immunsuppression oder mangelnde Organfunktion, sondern auch um die Möglichkeit, daß die Patienten nach einer Xenotransplantation zwar überleben, aber das Krankenhaus oder sogar die Intensivstation nie verlassen können. Wegen des Infektionsrisikos für Dritte kann es darüber hinaus auch bei medizinisch zufriedenstellenden Ergebnissen des Eingriffs ggf. zu einer erheblichen Einschränkung der Bewegungsfreiheit und damit der Lebensqualität der Patienten kommen¹³⁸.

- **Überbrückung.** Falls der Eingriff als Überbrückung bis zu einer Allotransplantation konzipiert ist, muß es Schätzungen geben, wie lange der Patient auf ein menschliches Organ warten muß. Dabei muß verdeutlicht werden, daß genau deshalb mit einem Erkenntnisgewinn gerechnet wird, weil zu erwarten ist, daß Patienten über einen längeren Zeitraum als zunächst geplant mit einem Xenotransplantat am Leben erhalten werden müssen. Gerade diese Erkenntnisse sollen später den permanenten Einsatz von Xenotransplantaten möglich machen (COOPER 1996). Auch die Möglichkeit der Xenotransplantation als „Sackgasse“ muß diskutiert werden, falls der Patient zwar nicht in Folge des Eingriffs stirbt, aber dennoch in einem so schlechten Zustand ist, daß keine Allotransplantation mehr durchgeführt werden kann.
- **Abbruch des Experiments.** Das Recht des Patienten, sich aus dem Experiment zurückzuziehen, muß gewahrt werden (CAPLAN 1993). Dies gilt nicht nur wegen der Möglichkeit der bereits beschriebenen „Sackgasse“, sondern auch im Falle erheblicher Einbußen an Lebensqualität. Dem Patienten muß das Recht eingeräumt werden, den Versuch abzubrechen, auch wenn dies seinen Tod zur Folge hat. Diese Forderung wurde bisher noch nicht explizit vertreten. Weil der Zustand des Patienten nach dem Eingriff kaum abzuschätzen ist, sind auch Maßnahmen für den Fall zu treffen, daß er aufgrund von Komplikationen nicht mehr selbst in der Lage ist, über weitere Interventionen zu entscheiden. Aus demselben Grund ist auch zu klären, wie lange der Patient unter Bedingungen, die nicht vorhergesehen wurden, am Leben erhalten werden will.
- **Psychische Belastung.** Die Möglichkeit psychologischer Komplikationen und die für diesen Fall vorgesehene Betreuung müssen vor der Zustimmung des Patienten diskutiert werden (ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;114). Dies bezieht sich nicht nur auf die Probleme, die der Patient selbst ggf. mit dem tierischen Organ hat, sondern auch auf die Vorstellungen und das Verhal-

¹³⁸ Die Folgen der speziellen Risiken xenogener Infektionen, z.B. die Einwilligung in Monitoring-Programme, werden im Abschnitt 9.4 gesondert behandelt.

ten Dritter xenotransplantierten Patienten gegenüber. Gerade die ersten Patienten und auch ihre Familienangehörigen sind hier möglicherweise besonderen Belastungen ausgesetzt. Identitätsprobleme nach Transplantationen sind auch aus der Alлотransplantation bekannt (z.B. BASCH 1973, CASTELNUOVO-TEDESCO 1973, BUNZEL 1992). Der Beginn psychologischer Studien parallel zu den ersten klinischen Versuchen wurde deshalb bereits an verschiedenen Stellen gefordert (z.B. ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;115).

- **Medieninteresse.** Bei der Aufklärung der Patienten ist auch die Aufmerksamkeit nicht zu vernachlässigen, die den Teilnehmern der ersten klinischen Versuche durch Medien und Öffentlichkeit zuteil werden wird (MCCARTHY 1995). Bei der Erprobung künstlicher Herzen mußten die Patienten z.T. umfangreiche Rechte an ihrer Person abtreten, weil die neuartige Methode durch das Krankenhaus regelrecht „vermarktet“ wurde (ANNAS 1986). Auch wenn es so weit nicht kommen sollte: Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, daß eine Geheimhaltung des Eingriffs kaum möglich sein wird und eine umfassende Berichterstattung in den Medien mit den entsprechenden Begleiterscheinungen zu erwarten ist.
- **Alternativen.** Eine ausführliche Darstellung der Alternativen zur Xenotransplantation umfaßt nicht nur die Wahrscheinlichkeit, ohne diesen Eingriff rechtzeitig ein humanes Organ zu erhalten, sondern auch andere Verfahren, die als Brücken den Zeitraum bis zu einer Alлотransplantation verlängern können oder ggf. sogar eine Regeneration des eigenen Organs ermöglichen, wie z.B. Herzunterstützungssysteme (ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;114). Häufig wird jedoch übersehen, daß – je nach Entwicklungsstand der Xenotransplantation – der Verzicht auf die Teilnahme am Experiment eine sinnvollere Alternative für den individuellen Patienten sein kann. Bei der Aufklärung des Patienten muß deutlich werden, daß eine Entscheidung gegen die Xenotransplantation die weitere Betreuung des Patienten sowie seine Position auf der Warteliste in keiner Weise beeinflußt (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;92). Darüber hinaus muß aber auch der Eindruck verhindert werden, daß die Teilnahme am Experiment eine verbesserte Chance auf ein Alлотransplantat bedeutet.
- **Neuartigkeit.** Die Neuartigkeit der Xenotransplantation muß während des ganzen Prozesses der Erprobung und Einführung deutlich gemacht werden. Die vermeintliche Nähe zum bereits etablierten therapeutischen Vorgehen der Alлотransplantation darf nicht dazu führen, die Xenotransplantation einfach als Ergänzung der Alлотransplantation zu betrachten¹³⁹. Damit eine solche Charakterisierung der Xenotransplantation die Entscheidung der Patienten nicht beeinflußt, ist bei der Aufklä-

¹³⁹ Wie in Kapitel 10 ausgeführt wird, stellt die Nähe einer medizinischen Innovation zu einer bestehenden Technik oft ein wichtiges Kriterium für ihre Legitimation und somit für ihre Verbreitung dar (WARNER 1977).

rung der Patienten dafür zu sorgen, daß eine deutliche Trennung der Verfahren erfolgt. Ein Vergleich erscheint höchstens mit der frühen Erprobung von Allotransplantationen oder künstlichen Herzen zulässig.

- **Beratungssystem.** Von der britischen ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION wurde gefordert, daß die informierte Zustimmung zur Xenotransplantation eher als ein Prozeß denn als eine einzelne Entscheidung betrachtet werden müsse. Vor allem die ersten Patienten benötigen individuelle Beratungen, um die umfangreiche Information zu verarbeiten, die mit dem Verfahren verbunden ist. Ein entsprechendes Beratungssystem sollte den Patienten vor und nach dem Eingriff zur Verfügung stehen (ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;114f.).

Sinnvoll erscheint es, Richtlinien für die Erlangung der informierten Zustimmung zur Xenotransplantation durch zentrale Instanzen vorab festzulegen. Es gibt bereits Vorschläge, die ersten Versuche nicht nur von nationalen, sondern auch von internationalen Komitees überwachen zu lassen (COOPER 1996). Eine internationale Vereinheitlichung des Vorgehens kann nicht nur eine umfassende Aufklärung der Patienten gewährleisten, sondern ermöglicht auch die Vereinbarung von Kriterien, anhand derer der Erfolg bzw. Mißerfolg der Eingriffe dokumentiert wird. Werden die ersten klinischen Xenotransplantationen dabei in keiner Weise den Erwartungen gerecht, erscheint eine Unterbrechung der Versuche – ein *klinisches* Moratorium – durchaus angebracht. So heißt es auch bei IRRGANG in einer Aufzählung ethischer Maximen, die bei der biomedizinischen Forschung am Menschen zu berücksichtigen sind, unter anderem: „Belästige keine Patienten mit Methoden, die nachweislich unwirksam sind!“ (1995;160) Dies muß insbesondere im Hinblick auf die außergewöhnlichen Belastungen gelten, denen ein Xenotransplantationspatient nach der Operation ausgesetzt sein wird, wie z.B. Monitoring-Programme.

9.3.3 Fazit

Zwar bestehen hinsichtlich der Xenotransplantation sowohl auf seiten der Wissenschaftler und Ärzte als auch bei den Patienten bereits große Hoffnungen, grundsätzlich überwiegen aber die Unsicherheiten bzgl. der unmittelbaren und mittelbaren Konsequenzen dieser Technik. Ungewiß sind die zu erwartende Lebensqualität der Patienten nach einer Xenotransplantation, die Chancen auf eine sekundäre Allotransplantation sowie die Möglichkeit des Patienten zum Rückzug aus dem Experiment. Vor allem aber bei dem von Xenotransplantationen ausgehenden Infektionsrisiko und den erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen herrscht ein erheblicher Klärungsbedarf (vgl. Abschnitt 9.4 und 9.5, sowie Kapitel 5). Diese und weitere offene Fragen – etwa mögliche psychische Folgen des Eingriffs – stellen besondere Anforderungen an die Bedingungen bei der

Einführung der Xenotransplantation: Die vorhandenen Risiken müssen z.B. mit Hilfe von Tierexperimenten auf ein zumutbares Maß reduziert werden, *bevor* die informierte Zustimmung von Patienten eingeholt werden darf. Die Erprobung einer neuen Methode in der Klinik erfordert eine Kombination aus „objektiver, letztlich paternalistischer Risikoprüfung“ und „subjektiver Selbstbestimmung“ (DAELE & MÜLLER-SALOMON 1990;55), die nicht gegeneinander „einzutauschen“ sind. Dem Patienten darf keine Entscheidung zugemutet werden, deren Folgen selbst die zuständigen Mediziner möglicherweise nicht abschätzen können. Eine informierte Zustimmung des Patienten ist demzufolge zwar notwendig, aber nicht hinreichend, um einen Eingriff durchzuführen, dessen Folgen noch nicht ausreichend abgeschätzt werden können. Nur dann, wenn davon auszugehen ist, daß die Xenotransplantation weder für den Patienten noch für seine Angehörigen ein erhebliches gesundheitliches Risiko darstellt und wenn für den Patienten ein Nutzen in Form einer bestimmten Überlebenszeit bei angemessener Lebensqualität zu erwarten ist, dürfen die sorgfältig ausgewählten Patienten um ihre informierte Zustimmung gebeten werden.

Doch selbst wenn viele der Unsicherheiten geklärt und die Risiken der Xenotransplantation minimiert wurden, sind aufgrund der speziellen Situation der schwerkranken Patienten besondere Anforderungen an die informierte Zustimmung zu stellen. Die Aufklärung sollte in vereinheitlichter Form erfolgen und allgemein anerkannten Kriterien genügen, wie sie im vorhergehenden Abschnitt dargestellt wurden.

Eine der wirksamsten Methoden, um die korrekte Durchführung der klinischen Versuche und des Vorgehens bei der informierten Zustimmung zu gewährleisten, wäre die Weigerung wissenschaftlicher Zeitschriften, von Eingriffen zu berichten bzw. Publikationen zuzulassen, die den allgemein akzeptierten Forderungen nicht nachkommen.

9.4 Die ersten Xenotransplantationen: Infektionsrisiko

Ein spezifisches Problem der Xenotransplantation ist die Gefährdung durch bekannte und vor allem unbekannte Pathogene, die sowohl den Empfänger des Organs als auch dritte Personen betrifft (vergl. Kapitel 5 und Abschnitt 9.5). Das Infektionsrisiko stellt neue Anforderungen an die informierte Zustimmung und führt zu bisher unbekanntem Problemen hinsichtlich ihrer Tragweite. Während die informierte Zustimmung normalerweise dem Schutz des Patienten dient und in keinem Zusammenhang mit direkten Interessen Dritter oder der Öffentlichkeit steht, ist die Situation im Falle der Xenotransplantation anders: Die Zustimmung des Patienten, an umfangreichen Monitoring-Programmen teilzunehmen, dient nicht nur seinem eigenen Schutz, sondern auch dem der öffentlichen Gesundheit¹⁴⁰.

¹⁴⁰ Zu den Einzelheiten des Patienten-Monitorings vgl. Kapitel 5.

Das mit der Xenotransplantation verbundene Infektionsrisiko spielt in allen bisherigen Studien eine zentrale Rolle. Die teilweise kontroversen Standpunkte werden in den folgenden Abschnitten dargestellt, z.B. hinsichtlich des Ausmaßes der geforderten Untersuchungen und der Einschränkungen, denen sich die ersten Patienten zu unterwerfen haben. Vor dem Hintergrund dieser Diskussion – die vor allem die derzeit noch bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragung von Krankheitserregern, der Infektion des Empfängers und der Pathogenität der übertragenen Erreger widerspiegelt – werden Handlungsoptionen zum Umgang mit dem Infektionsrisiko vorgestellt.

9.4.1 Postoperatives Monitoring des Patienten

Allen bisherigen nationalen und supranationalen Vorschlägen ist die Forderung nach zentralen, evtl. sogar internationalen Registern über die durchgeführten Xenotransplantationen gemeinsam, die von unabhängigen Instanzen zu beaufsichtigen sind. Sämtliche Ergebnisse der postoperativen Untersuchungen sollen erfaßt werden, damit unbekannt Infektionen schnell erkannt und ggf. mit der Xenotransplantation in Zusammenhang gebracht werden können. Auf diese Weise ist im Ernstfall eine schnelle Reaktion möglich.

9.4.1.1 Beschränkungen in der Lebensführung

Die nach einer Xenotransplantation zu erwartende Lebensqualität der Patienten wurde bisher hauptsächlich anhand medizinischer Kriterien diskutiert. Die Lebensqualität wird aber nicht nur durch die Funktion des Xenotransplantats und das Ausmaß der Immunsuppression bestimmt, sondern möglicherweise auch in erheblichem Umfang von der Einhaltung von Verhaltensvorschriften sowie vom Aufwand für das Monitoring. Eine der grundlegenden Forderungen an den Rezipienten eines Xeno-Organs ist – über die Teilnahme an regelmäßigen Untersuchungen hinaus –, daß er das Auftreten von Erkrankungen melden muß. In einigen Vorschlägen ist diesbezüglich die Rede von „serious unexplained illnesses“ (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;79), d.h. ernstesten Erkrankungen ungeklärter Ursache. Um im Falle einer Infektion jederzeit auffindbar zu sein, muß der Patient jede Änderung seines Aufenthaltsortes melden. Die Einführung zentraler Register verlangt vom Patienten außerdem die Freigabe medizinischer Daten. Eine entscheidende Schwierigkeit besteht allerdings darin, festzulegen, welche Art von Information unter die Weitergabepflicht fällt und welche nicht. In der Literatur finden sich bisher keine näheren Erörterungen dieser Frage. So spricht z.B. die ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION von „certain medical information“ (1996;115), ohne diese näher zu spezifizieren.

Der grundsätzliche Ausschluß der Patienten von Blut-, Organ- und Knochenmarkspenden wird relativ einfach durchzusetzen sein, schwieriger wird jedoch die Frage, ob den transplantierten Männern und Frauen untersagt werden darf, sich fortzupflanzen? Da es

Viren gibt, die erst in der nächsten Generation krankheitserregend wirken, ist eine Gefährdung der Nachkommen einer xenotransplantierten Person kaum auszuschließen¹⁴¹. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit – und über welchen Zeitraum – Auflagen für das Sexualverhalten der Patienten gemacht werden dürfen. Es gibt durchaus Forderungen, den Patienten grundsätzlich für einen gewissen Zeitraum, z.B. ein Jahr, sexuelle Beziehungen zu untersagen (DAAR 1997), da die Übertragung von Pathogenen über Körperflüssigkeiten am wahrscheinlichsten ist. Der NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS (1996;79) weist dagegen darauf hin, daß es schwierig vorstellbar sei, den Patienten Geschlechtsverkehr und/oder die Fortpflanzung zu verbieten – ganz zu schweigen von Mitteln, die Einhaltung der Verbote zu überprüfen. Einer ähnlichen Argumentation folgt die WHO und hält es für ausreichend und angemessen, die Patienten zu beraten und sie über das Risiko aufzuklären, beim Geschlechtsverkehr oder auch beim Stillen Infektionen zu übertragen (1998b;13). Der Unterschied zwischen einer Beratung des Patienten und der Auflage, keinen ungeschützten Geschlechtsverkehr auszuüben, kann jedoch entscheidend werden. Schon die Ausbreitung von AIDS hat deutlich gemacht, daß der bloße Appell an die Vernunft des Patienten in einer solchen Situation nicht ausreichend ist. Die Einwilligung des Patienten zum lebenslangen Monitoring wird relativ leicht zu erlangen sein, wenn dieser sich in einer lebensbedrohenden Situation befindet. Sowohl die Dauer des Monitorings als auch die Einhaltung bestimmter Verhaltensaufgaben werden die Kooperationsbereitschaft des Patienten jedoch auf eine größere Bewährungsprobe stellen, wenn mit dem Xenotransplantat eine gute Lebensqualität erreicht werden kann.

9.4.1.2 Quarantäne

Die Patientenisolation ist eine der umstrittensten Fragen im Zusammenhang mit der Sicherheit der Xenotransplantation. Auflagen für das Verhalten der Patienten können weder kontrolliert noch erzwungen werden, wenn diese nicht in irgendeiner Form isoliert werden. Beide aus Großbritannien stammenden Studien lehnen eine Quarantäne des Patienten ab, während die Kommission des Gesundheitsrates in den Niederlanden zumindest fordert, daß die Zahl der Kontaktpersonen und somit auch die Bewegungsfreiheit des Patienten beschränkt werden müsse.

Die Kontroverse um die Quarantäne spiegelte sich auch in den Experteninterviews wider. Am einen Ende des Spektrum steht dabei die Feststellung, daß die ersten Patienten mit Sicherheit ein sehr eingeschränktes Leben führen müßten. Hier wird manchmal ein Vergleich zu den ersten Patienten der Allotransplantation gezogen, denen auch eine Isolation zugemutet wurde. Diese Art der Isolation geschah allerdings zum Schutz der Pati-

¹⁴¹ Prinzipiell müßten daher auch spätere Nachkommen von Xenotransplantierten zum Monitoring verpflichtet werden, ohne selbst eine informierte Zustimmung geben zu können.

enten, nicht zum Schutz anderer Personen. Einige der Vorschläge werden vermutlich in der Annahme gemacht, daß diese frühen Patienten ohnehin bald nach dem Eingriff versterben. Es gibt aber auch eine Reihe von Transplantationsmedizinern, die es vollkommen ausschließen, den Patienten zu isolieren. Falls die Xenotransplantation tatsächlich solche Auflagen erfordere, müsse das gesamte Konzept in Frage gestellt werden (z.B. T2/13ff., N 14/25f.)¹⁴². Eine besondere Herausforderung an die Sicherheitsmaßnahmen stellen unter diesen Voraussetzungen aber auch jene Patienten dar, die mit einem Xeno-Organ nur bis zu einer Allotransplantation überbrückt wurden und dann auf keinen Fall mehr isoliert werden könnten. Von Ethikern wurde in den Interviews ohnehin der Standpunkt vertreten, daß es

„möglicherweise eine Verletzung seiner Menschenwürde [ist], wenn man [dem Patienten] eine Behandlungsmethode anbietet, bei der er im Grunde genommen isoliert sein muß.“(Q 1/45ff.)

Dennoch ist mit guten Gründen anzunehmen, daß einige Patienten auch strengste Bedingungen akzeptieren würden. Der AIDS-Patient, der 1995 Pavian-Knochenmark erhielt, äußerte zumindest seine Bereitschaft, sich auch auf Quarantänemaßnahmen einzulassen (CNN Transkript 1995, zitiert in MORGAN 1997). Eine Lösung des Konfliktes um die Patientenisolation kann nicht darin bestehen, die Quarantäne auf die allerersten Patienten zu beschränken, bei denen ohnehin keine langen Überlebenszeiten erwartet werden und die evtl. nicht einmal in der Lage sind, das Krankenhaus zu verlassen. Denn wenn die ersten Patienten auch ohne eine nachweisbare Infektion tatsächlich isoliert werden sollten, muß der Zeitraum, über den eine solche Quarantäne vertretbar ist, diskutiert werden:

„Es wäre ein sehr eingeschränktes Leben; das gilt natürlich nur [z.B.] für die ersten hundert Patienten. Wenn sich dann herausstellt, die haben jetzt zehn Jahre wunderbar gelebt, keiner hat eine Erkrankung, könnte man sagen, (..) anscheinend ist es nicht so schlimm, was Viren anbetrifft.“ (S 8/43ff.)

Eine dauerhafte Isolation der Xeno-Patienten wird allerdings von den meisten Beteiligten aus ethischen Gründen als nicht akzeptabel betrachtet – zumindest wenn keine Infektion feststellbar ist. Nur selten werden Zeiträume angesprochen, die einige Monate überschreiten, weil der Patient unter diesen Voraussetzungen zu einem Objekt der Forschung wird, dessen Würde und Lebensqualität in unzumutbarer Weise eingeschränkt sind. Darüber hinaus wäre es in diesem Zeitraum erforderlich, keine weiteren Xenotransplantationen durchzuführen, sondern die Ergebnisse der Sicherheitsstudien an den isolierten Patienten abzuwarten.

Kommt es nicht zur Quarantäne der ersten Patienten, müssen sie vermutlich einem Bündel potentieller Maßnahmen zustimmen. Diese können z.B. eine Isolation bedeuten oder

¹⁴² Diese Transplantationsmediziner sehen aber deshalb die Xenotransplantation nicht als gefährdet an, sondern sie fordern aus ihren Erwägungen heraus eher, daß das von den Patienten ausgehende Infektionsrisiko nicht überbewertet werden solle.

die Behandlung mit Virustatika (A 17/31ff.). Ungeklärt ist dabei jedoch, ob solche Maßnahmen einzuleiten sind, wenn eine Transmission von Pathogenen nachgewiesen wurde, wenn der Patient Anzeichen einer Infektion aufweist oder erst dann, wenn eine pathogene Wirkung der übertragenen Erreger deutlich wird¹⁴³. Ein Patient, bei dem eine Übertragung von Krankheitserregern nachgewiesen wurde, kann beispielsweise einer intensiveren Beobachtung unterzogen werden, obwohl keine Krankheitssymptome feststellbar sind. Auf diese Weise kann ggf. rechtzeitig festgestellt werden, ob es infolge von Adaptationsprozessen (vgl. Kapitel 5) zu Veränderungen der Pathogenität der Erreger kommt. Ist anfänglich unklar, auf welchem Weg die Pathogene vom tierischen Organ auf den Patienten übertragen wurden – wovon z.B. der NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS ausgeht (1996;79) – dann ist es nicht möglich, umgehend solche Vorkehrungen zu treffen, die der Öffentlichkeit größtmögliche Sicherheit bieten und gleichzeitig den Patienten nicht mehr als nötig in seiner Freiheit beschränken. Um dem Vorsorgeprinzip gerecht zu werden, muß in diesem Fall deshalb zunächst ein hohes Maß an Sicherheit gewährleistet werden. Während zuweilen radikale Maßnahmen befürwortet werden¹⁴⁴, schrecken z.B. Vertreter der Industrie davor zurück, zukünftige Patienten direkt mit der Möglichkeit der Quarantäne zu konfrontieren:

„(...) wenn sich herausstellen sollte, der Patient ist [Virus-] positiv, daß er dann, na ja, Quarantäne nennen wir es nicht, daß er dann in eine Isolation kommt. (...) Es ist schon sowas ähnliches wie Quarantäne.“ (A 17/7ff.)

Grundsätzlich ist die Sicherheit der Xenotransplantation jedoch erst dann ausreichend dokumentiert, wenn auch in Langzeitüberlebenden keine Infektionen feststellbar sind und keine Quarantänemaßnahmen erforderlich wurden.

9.4.2 Konsequenzen für die informierte Zustimmung

Es herrscht weitgehend Konsens darüber, daß die informierte Zustimmung zur Xenotransplantation auch eine Zustimmung zum postoperativen Monitoring beinhalten muß. Kontrovers diskutiert wird aber nicht nur die Strenge dieser Untersuchungsprotokolle, sondern auch die Verbindlichkeit einer informierten Zustimmung zu diesen Programmen bzw. die Möglichkeit zum Ausstieg. Sowohl das Monitoring als auch die Möglichkeit der Quarantäne fordern vom Patienten eine informierte Zustimmung, die ihn für einen ungewissen Zeitraum an die Medizin bindet. Dies ist ein Novum in klinischen Versuchen, denn bisher hatte der Patient immer die Möglichkeit, sich aus einem

¹⁴³ In der Bundesrepublik Deutschland soll zukünftig ein Infektionsschutzgesetz alle bisherigen Einzelregelungen zu infektiösen Krankheiten zusammenfassen. Auch die Infektionsrisiken der Xenotransplantation können mit diesem Gesetz erfaßt werden: Eine örtliche oder zeitliche Häufung bedrohlicher Erkrankungen, als deren Ursache „Krankheitserreger (...) in Betracht kommen“ (IfSG §5) und deren Ausbreitung zu befürchten ist, rechtfertigt die Einleitung der „erforderlichen Maßnahmen“, zu denen im äußersten Fall auch eine Quarantäne gehören kann.

¹⁴⁴ DAAR (1997) führt als abschreckenden Vergleich den Kinofilm „Outbreak“ an, in dem ein ganzes Dorf ausgelöscht wird, um ein Virus auszurotten. Er selbst fordert rigorose Beschränkungen für die Rezipienten von Xeno-Organen, falls Infektionen festgestellt werden.

Experiment zurückzuziehen. Anders als bei anderen therapeutischen Innovationen geht es zu diesem Zeitpunkt um den Schutz der Öffentlichkeit und nicht länger um die Wahrung der Interessen des Patienten. Es gibt daher eine Reihe von Stimmen, die fordern, daß ein Rückzug aus der informierten Zustimmung zur Xenotransplantation und zum Monitoring, ggf. mit der Folge einer Quarantäne, nicht möglich sein dürfe (z.B. MORGAN 1997). Die Zustimmung solle zu einer verbindlichen, eher als Vertrag zu bezeichnenden Vereinbarung werden, deren Abmachungen auch gegen den Willen des Patienten durchsetzbar bleiben („informed contract“, DAAR 1997;976). Einige Transplantationsmediziner weisen an dieser Stelle darauf hin, daß eine solche Abmachung nichts qualitativ Neues sei, weil auch bei einer Allotransplantation die Bereitschaft zum klinischen und immunologischen Monitoring verlangt werde. Diese Argumentation übersieht aber die Konsequenzen, die ein positives Ergebnis der Infektionskontrolle für den xenotransplantierten Patienten haben kann. Darüber hinaus gefährdet der Allotransplantierte durch fehlende Kooperationsbereitschaft bzw. Noncompliance höchstens sein Organ und sein Leben, während bei der Xenotransplantation auch andere Menschen betroffen sein könnten.

Dennoch ist es nach bisheriger Gesetzeslage nicht möglich, einen Patienten zur Einhaltung seiner Einwilligung zu zwingen, wenn er sie zurückzieht. Geplant ist deshalb, bei den ersten Versuchen nur solche Patienten einzubinden, bei denen die Ärzte sicher sind, daß sie ihre Einwilligung zum Monitoring nicht zurückziehen werden (A 16/9ff.). Das schier unlösbare Problem besteht allerdings darin, daß viele Patienten in ihrer Notsituation zunächst jedes Angebot annehmen und sich auch auf Bedingungen wie eine mögliche Quarantäne einlassen werden. Sollte die informierte Zustimmung mit vertragsähnlichen Konsequenzen verbunden sein, ist deshalb für einen ausreichenden Schutz der Patienten zu sorgen. Eine Verpflichtung dieser Art könnte eine Instrumentalisierung des Patienten darstellen, der nach der Xenotransplantation zum „Forschungsmaterial“ degradiert wird. Eine solche Entwürdigung wird aber nach Meinung von Juristen durch das Recht verhindert; Abmachungen dieser Art wären auf keinen Fall lebenslang bindend (H 9/25ff). Auch Verträge mit den Patienten könnten diese Lage möglicherweise nicht ändern, weil die Patienten sich darauf berufen könnten, die Vertragsbedingungen nur akzeptiert zu haben, um eine lebensnotwendige Therapie zu erhalten. Selbst gegen eine lebenslange Speicherung seiner Daten im Xenotransplantations-Register könnte sich ein Patient nach einer gewissen Zeit, z.B. zehn Jahren, aus Datenschutzgründen vermutlich wehren. Deshalb wurde bereits die Befürchtung geäußert, daß die Klage eines einzigen xenotransplantierten Patienten in Bezug auf Datenschutz oder Reisefreiheit das gesamte Sicherheitssystem gefährden könnte (MORGAN 1997).

9.4.3 Fazit

Vor diesem Hintergrund drängt sich zusammenfassend die Schlußfolgerung auf, daß ein Beginn klinischer Versuche nicht zu verantworten ist, solange es keinen praktikablen Kompromiß zwischen den Persönlichkeitsrechten der einzelnen Patienten und den Sicherheitsinteressen der Öffentlichkeit gibt. Die in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Probleme legen folgende Alternativen nahe:

- Es muß eine grundlegende Änderung in der Auffassung und rechtlichen Regelung der Verpflichtung der Patienten zur Kooperation nach der Xenotransplantation erfolgen. Nur so kann die Durchsetzbarkeit der getroffenen Abmachungen gewährleistet werden. Die Patienten werden verpflichtet, einen Beitrag zur Minimierung des Risikos zu leisten, das die Bereitstellung ihrer u.U. lebensrettenden Therapie mit sich bringt. Diese über das normale Maß hinausgehende Bindung der Patienten wird als vertretbar betrachtet, weil die Gesellschaft eine Gegenleistung für ihre Bereitschaft verlangt, ein ungewisses Risiko auf sich zu nehmen.
- Dennoch erscheint zumindest gegenwärtig eine andere Vorgehensweise plausibler. Der Konflikt zwischen der möglichen Instrumentalisierung der Patienten für die Forschung und dem Bestreben, die Öffentlichkeit vor möglichen Gefährdungen zu schützen, muß zugunsten der Patienten und gegen die Forschung entschieden werden. Im Zusammenhang mit der Etablierung internationaler Xenotransplantationsregister, aber auch bei den Empfehlungen zur Lebensführung fordert die WHO zu Recht, die Patienten vor unvernünftigen oder nicht zu rechtfertigenden Beschränkungen in Freiheit und Rechten zu schützen (WHO 1998a;13). Dennoch müssen auch die Belange der Öffentlichkeit ausreichend berücksichtigt werden. Im Wissen, daß ein lückenloses Monitoring nicht zu gewährleisten ist, darf deshalb mit der klinischen Erprobung der Xenotransplantation erst dann begonnen werden, wenn zu verantworten ist, daß nicht alle Patienten über einen entsprechend langen Zeitraum untersucht werden können. Diese Einsicht wird bereits jetzt auch von Vertretern der Industrie geäußert:

„Es wäre ignorant, wenn man so täte, als könnte man hundertprozentige Compliance mit den entsprechenden Vorschriften erzeugen, das gelingt nicht.“
(F6/57ff.)

Die Kalkulation des Risikos muß nach Meinung von Juristen von Anfang an berücksichtigen, daß „dieses Monitoring nicht so durchzuführen ist, daß Sie die Leute zwangsweise alle zwei Wochen vorführen können“ (H9/19ff.). Wenn das Risiko für die Bevölkerung so groß ist, daß es ein engmaschiges Monitoring erfordert, muß auf den Einsatz des Verfahrens verzichtet werden. Schwierigkeiten dieser Art werden sich noch nicht bei den allerersten Patienten stellen, weil diese vermutlich ohnehin nicht lange überleben werden. Konflikte sind vielmehr zu erwarten, wenn die Xenotransplantation als Methode besser etabliert ist und die Organe über einen längeren Zeitraum im Pati-

enten funktionieren. Hier stellt sich die Frage, ob die Patienten weiterhin die Notwendigkeit anerkennen, an einem Monitoring teilzunehmen, wenn sie bereits seit mehreren Jahren mit dem Xenotransplantat leben. Noch komplexer wird die Situation bei den Patienten, die das Xenotransplantat nur als Brücke erhalten haben und hinterher mit einem menschlichen Organ transplantiert wurden. Diese könnten sich ggf. dem Monitoring-Programm entziehen und sich an einem anderen Ort als „normale“ Allotransplantierte weiter behandeln lassen¹⁴⁵. Gerade diese beiden Patientengruppen sind aber von entscheidender Bedeutung für die Sicherheitsforschung. Sie stellen die einzige Möglichkeit für ein Langzeit-Monitoring dar, weil aus den ersten Xenotransplantationen keine Aussagen darüber zu erwarten sind, wie sich ein Xeno-Organ bei längerem Aufenthalt im menschlichen Körper verhält. Vor allem latente Infektionen können erst in Langzeitüberlebenden erkannt werden und sind auch bei solchen Patienten nicht auszuschließen, die das Xenotransplantat nur vorübergehend erhalten haben. Beim Monitoring erscheinen deshalb nach Meinung von Virologen Zeiträume von zehn Jahren keineswegs übertrieben (Y 7/21ff.) und erfordern somit eine erhebliche Kooperationsbereitschaft von seiten der Patienten.

Die Einführung der Xenotransplantation ist dieser Argumentation zufolge nur dann zulässig, wenn das Risiko zu diesem Zeitpunkt als so gering eingeschätzt wird, daß die freiwillige Teilnahme an den Monitoring-Programmen ausreicht, um die Sicherheit der Öffentlichkeit zu gewährleisten. Das Risiko kann zwar nicht vollständig ausgeschlossen werden, muß aber vor der klinischen Erprobung minimiert werden. Die Anforderungen an das Monitoring sind der Realität anzupassen, so daß die Durchführbarkeit gewährleistet werden kann. Bereits im Vorfeld muß eine Orientierung an Standards verhindert werden, welche später aufgrund rechtlicher und ethischer Erwägungen nicht durchsetzbar sind.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß der Patient hinsichtlich der informierten Zustimmung nicht überfordert werden darf. Betrachtet man die Komplexität der Fragen um die Xenotransplantation, d.h. ihren experimentellen Status, aber mehr noch die Anforderungen, die Monitoring und ggf. Quarantänemaßnahmen mit sich bringen, kann nicht länger erwartet werden, daß der Patient in der Lage ist, alle Konsequenzen seiner Zustimmung zu erfassen. Bevor das Verfahren den ersten Patienten zur Zustimmung angeboten werden darf, muß deshalb eine Reduktion dieser Komplexität durch eindeutige Vereinbarungen von Sicherheits- und Qualitätsstandards im vorklinischen Bereich erfolgen.

¹⁴⁵ Nur mit Hilfe spezifischer Tests könnte nachgewiesen werden, daß der Patient Antikörper gegen porcine Antigene aufweist. Diese finden sich allerdings auch bei Personen, die einen besonders engen Kontakt zu Schweinen haben, z.B. bei Schlachtern.

9.5 Infektionsrisiko für Dritte: Informierte Zustimmung oder gesellschaftlicher Konsens?

Die gegenüber anderen medizinischen Innovationen vollkommen neue Dimension der Xenotransplantation besteht darin, daß das Infektionsrisiko nicht nur die Empfänger von Xenotransplantaten, sondern auch ihre Kontaktpersonen und letztlich die Öffentlichkeit betreffen kann¹⁴⁶. Vom Patienten selbst ist nicht zu erwarten, daß er eine Entscheidung trifft, die auch das Interesse der Öffentlichkeit berücksichtigt (COOPER 1996). Eine rechtliche Verpflichtung zur informierten Zustimmung potentiell betroffener Dritter gibt es aufgrund einer solchen Gefährdung allerdings nicht¹⁴⁷. Dennoch ist zu fragen, ob nicht eine ethische Verpflichtung dazu besteht (vgl. INSTITUTE OF MEDICINE 1996;63). Wegen der weitreichenden Folgen, z.B. in Bezug auf Sexualpraktiken oder die Aufforderung, ungeklärte Erkrankungen zu melden, macht auch VANDERPOOL (1998) auf diesen Punkt aufmerksam. In den Experteninterviews wurde aber auch auf Probleme hingewiesen, die mit der informierten Zustimmung Familienangehöriger als Voraussetzung für den Zugang zu einer möglicherweise lebensrettenden Intervention verbunden wären:

„Das hätte (..) zur Folge, daß diese Familienmitglieder dem Patienten eine Chance, die er vielleicht noch sieht, verweigern können, aus Sorge um die eigene Gesundheit. Es geht nicht nur um das Recht der anderen, dazu nein zu sagen, sondern wenn sie nein sagen, geht es auch um das Recht des unmittelbar Betroffenen.“ (J 1/55ff.)

Die Frage, wie bei den ersten Xenotransplantationen mit den Familienangehörigen und dem Pflegepersonal umzugehen ist, ist trotz der immer greifbarer werdenden Pläne für klinische Versuche noch weitgehend ungeklärt. Das Problem der informierten Zustimmung durch Dritte wurde zwar bereits in vielen Veröffentlichungen angesprochen, aber – wie auch VANDERPOOL (1998) kritisiert – nur selten näher untersucht. Im folgenden werden die bisher veröffentlichten Abhandlungen zusammenfassend dargestellt und offene Fragen identifiziert.

9.5.1 Pflegepersonal

Abgesehen von den engen Angehörigen des Patienten ist es vor allem das Pflegepersonal, das am ehesten durch eine Infektion vom Xenotransplantierten gefährdet ist. Viele Autoren haben deshalb für diese Berufsgruppe das Recht gefordert, sich gegen die Teilnahme an Xenotransplantationen aussprechen zu können. Vor allem zu Beginn der klinischen Versuche sind hier allerdings kaum Probleme zu erwarten, da es sich sowohl beim Eingriff als auch bei der Betreuung um stark spezialisiertes Personal handelt. Die

¹⁴⁶ BACH et al. (1998a) haben zur Veranschaulichung die Risiken von Xenotransplantationen und Impfungen gegenübergestellt: Während die Impfung zum Schutz der Allgemeinheit durchgeführt wird und dabei einige Krankheitsfälle auftreten können, kann die Xenotransplantation in umgekehrter Weise beim Versuch, das Leben einzelner zu retten, möglicherweise zu Erkrankungen in der Gesellschaft führen.

¹⁴⁷ Eine Schutzpflicht des Staates muß in dieser Hinsicht ggf. zuerst durch den Gesetzgeber näher definiert werden.

Mitglieder der Transplantationsteams sind sich der Gefährdung bewußt, der sie sich aussetzen und müssen einwilligen, nach den Eingriffen an Monitoring-Programmen teilzunehmen (ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;118). Für den Fall, daß Xenotransplantationen vermehrt durchgeführt werden, entsteht allerdings ein erheblicher Bedarf an entsprechend ausgebildeten Kräften, die ebenfalls zum Monitoring bereit sein müssen. Aufgrund der allgemeinen Knappheit an Pflegepersonal wurde bereits darüber spekuliert, ob die Weigerung, an Xenotransplantationen teilzunehmen nicht ggf. effektiver als jede andere Regelung in der Lage wäre, die Einführung dieser Technik zu verhindern (FULLBROOK & WILKINSON 1996b). Eine australische Studie offenbarte eine weit verbreitetet persönliche Ablehnung der Xenotransplantation unter Krankenschwestern (MOHACSI et al. 1995). Sollte diese Aversion sich gegen die Therapieform generell richten, könnte dies auch ein wichtiges Signal nach außen darstellen (FULLBROOK & WILKINSON 1996b). Gerade für das Pflegepersonal stellt sich außerdem die dringende Frage, wer Zugang zu den hochsensiblen Daten erhält, die beim Monitoring erhalten und registriert werden (VANDERPOOL 1998). Die meisten Veröffentlichungen stimmen aber darin überein, daß sich das Pflegepersonal nicht weigern könne, an einem xenotransplantierten Patienten Formen der Betreuung auszuüben, die nicht direkt mit dem Eingriff in Zusammenhang stehen. Dieses Vorgehen entspricht z.B. auch der Praxis im Umgang mit HIV-Infizierten. Lediglich wenn der Verdacht auf hochinfektiöse Pathogene besteht oder nachgewiesen wird, können ausschließlich Freiwillige bei der Pflege eingesetzt werden (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;93).

9.5.2 Familienangehörige und Sozialpartner

Auch über die Einbindung der Familienangehörigen und Kontaktpersonen in die postoperative Phase der Xenotransplantation gibt es noch keine Einigung. In den Richtlinien der FDA ist z.B. lediglich davon die Rede, daß die Rezipienten von Xeno-Organen in die Lage versetzt werden sollen, ihre nahen Angehörigen von der Möglichkeit einer Infektion zu informieren. Wie unzureichend solche Maßnahmen sein können, zeigt die Erfahrung mit der Ausbreitung von AIDS: Einer Untersuchung zufolge klären nur ca. 40% der HIV-Infizierten ihren Partner über die Infektion auf (FENTON et al. 1998). Zwar läßt sich eine erfolgte Xenotransplantation wegen der umfangreichen Nachsorge wohl kaum in der gleichen Weise verheimlichen wie eine HIV-Infektion, dennoch sollte bei der Planung des Monitorings berücksichtigt werden, daß man an diese Art der Aufklärung keine großen Erwartungen stellen darf. Deshalb sollte zumindest eine ärztliche Beratung der Angehörigen über das Infektionsrisiko stattfinden, wie sie auch von der WHO vorgeschlagen wurde (1998b;13).

Anders stellt sich die Situation dar, wenn es nicht länger „nur“ um die Gefährdung der Sozialpartner durch den Transplantationspatienten geht, sondern wenn diese Kontakt-

personen in ein Monitoring-Programm einwilligen müssen. Dieser Anspruch bringt erhebliche Probleme mit sich, allen voran die Frage, wie eine Teilnahme gewährleistet werden kann. Sicherlich ist es an dieser Stelle nicht ausreichend, die engen Angehörigen zu „ermuntern“, ebenso wie die Xenotransplantationspatienten ungeklärte Erkrankungen zu melden, wie es gelegentlich gefordert wurde (z.B. NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;79). Die konkreteren Programme der Industrie sehen deshalb bereits vor, daß auch von den Kontaktpersonen Blutproben entnommen werden – und zwar sowohl vor wie auch nach der Xenotransplantation des Patienten. Die Notwendigkeit einer Zustimmung zu diesem Vorgehen wird deshalb klar gesehen (A 10/16ff.). Mit dem Anspruch, auch die Kontaktpersonen des Patienten untersuchen zu wollen, müssen vermutlich bestimmte Auflagen für den Patienten einhergehen. So forderte die niederländische Kommission des Gesundheitsrates, daß die Zahl der Kontakte des Patienten beschränkt werden müsse, um die Zahl der Personen überschaubar zu halten, die einem Monitoring zu unterziehen seien (HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS 1998;44). Derzeit wird nämlich nicht davon ausgegangen, daß das Risiko zum Zeitpunkt der ersten Xenotransplantation so gering ist, daß eine Übertragung auf die Familienangehörigen ausgeschlossen werden kann. Ein Argument, das deshalb besonders aus Sicht der Industrie von Interesse sein dürfte, führt VANDERPOOL (1998) an: Die informierte Zustimmung der Angehörigen sei die wirkungsvollste Methode, um späteren Haftungsprozessen aus dem Weg zu gehen, falls es tatsächlich zu Infektionen komme. Allerdings wird an der rechtlichen Zumutbarkeit und der technischen Durchführbarkeit eines dauerhaften und lückenlosen Monitorings von Kontaktpersonen grundsätzlich gezweifelt. Dieses würde u.a. erfordern, daß die Verpflichtung dazu auch dann weiterhin gilt, wenn eine Trennung vom Patienten erfolgt, daß sexuelle Kontakte eines der Partner außerhalb der Beziehung berücksichtigt werden müßten etc. Der Kreis der einem Monitoring zu unterziehenden Personen kann deshalb nicht vor dem Eingriff endgültig festgelegt werden, sondern ist ggf. zu späteren Zeitpunkten zu erweitern. Das Problem der informierten Zustimmung wird in diesen Fällen um eine neue Dimension erweitert, weil es sich nicht um Einwilligungen handelt, die *vor* dem Eingriff gegeben werden können.

9.5.3 Öffentlichkeit

Doch selbst wenn die Kontaktpersonen in die Teilnahme am Monitoring einwilligen, ist damit allein das potentiell der Gesellschaft aufgebürdete Risiko nicht zu legitimieren. Vielmehr muß gefragt werden, welches Risiko die Gesellschaft zu akzeptieren bereit ist, um jene Patienten zu retten, die von der Xenotransplantation profitieren könnten. In dieser Abwägung zwischen individueller Lebensrettung und der Gefährdung der Öffentlichkeit unterscheidet BECKMANN (1997) die Möglichkeiten eines lebensbedrohlichen, eines gravierenden oder geringen Risikos, das von der Xenotransplantation für die restliche Bevölkerung ausgeht. Ein lebensbedrohliches Risiko gerät in Widerspruch zum

ursprünglichen Ziel der Lebensrettung und ist daher für BECKMANN unter keinen Umständen zu rechtfertigen – d.h. auch nicht bei einer extrem kleinen Eintrittswahrscheinlichkeit. Die Inkaufnahme eines gravierenden oder eines geringen Risikos dagegen erfordert eine informierte Zustimmung der Gemeinschaft. Einen solchen gesellschaftlichen Konsens über die Zumutbarkeit des Risikos und das weitere Vorgehen hält z.B. die Studie des INSTITUTE OF MEDICINE (1996;71) für möglich, wenn es vorher umfassende öffentliche Diskussionen gibt. Allerdings sind solche Diskussionen bisher nur ansatzweise zu verzeichnen, wie z.B. die Praxis bei der Verschreibung von Antibiotika zeigt. Durch die oftmals leichtfertige Verordnung zum Schutz einzelner Patienten wird die Entwicklung resistenter Bakterienstämme gefördert, welche letztlich die Bevölkerung gefährden können. Die Entscheidung über die Verabreichung von Antibiotika wird allein durch die Ärzte getroffen; einen öffentlichen Diskurs zu diesem Thema gibt es bisher kaum. Den meisten Medizinern erscheint das Risiko für die Öffentlichkeit offenbar nicht groß genug, um einen verantwortungsvollen Umgang mit den Medikamenten durchzusetzen und Patienten mit leichteren Erkrankungen die Behandlung mit Antibiotika zu verweigern. Soll ein ähnlicher Ablauf bei der Xenotransplantation verhindert werden, muß eine Diskussion stattfinden, in deren Mittelpunkt die potentielle Gefährdung der Öffentlichkeit durch die Xenotransplantation steht.

9.5.4 Fazit

In Anbetracht der Vielzahl offener Fragen im Zusammenhang mit dem Infektionsrisiko, das für die Öffentlichkeit von der Xenotransplantation ausgeht, überraschen die immer lauter werdenden Forderungen nach einem baldigen Beginn klinischer Versuche (z.B. ANON. 1999a). Während der Patient in Erwartung eines Nutzens das Risiko einer Infektion auf sich nimmt, haben Personen aus seiner Umgebung und die restliche Bevölkerung keinen Vorteil von der Xenotransplantation zu erwarten, werden aber ggf. auch gefährdet. Es scheint, daß der Schutz der Öffentlichkeit ohne ein vergleichsweise aufwendiges Monitoring der Kontaktpersonen des Patienten sowie des Pflegepersonals nicht zu gewährleisten ist. Nur so ist es möglich, Infektionen früh zu erkennen und die Ausbreitung einzudämmen. Unsicherheiten bestehen allerdings hinsichtlich des Ausmaßes und der Durchführbarkeit eines Monitorings dieser Personengruppen; befriedigende Lösungsvorschläge sind noch nicht vorhanden.

Unter den gegebenen Bedingungen muß vor der Einführung der Xenotransplantation eine der informierten Zustimmung vergleichbare Vereinbarung auf zwei Ebenen getroffen werden:

- Erforderlich ist die Einwilligung der Angehörigen des Patienten zum Monitoring. Das Problem einer informierten Zustimmung von Familienmitgliedern hat sich bisher in der Medizin nicht auf diese Weise gestellt. Zu vergleichen wäre die Situation

allenfalls mit der genetischen Diagnostik. Dort wurde lange kontrovers diskutiert, ob auch die Angehörigen desjenigen, der einen genetischen Test durchführen läßt, zustimmen müssen, weil sie von den Ergebnissen der Diagnostik genauso betroffen sein können wie der Patient selbst.

- Da ein lückenloses Monitoring allerdings weder bei den Patienten noch bei seinen Angehörigen gewährleistet werden kann, muß die Öffentlichkeit im Laufe demokratischer Meinungsbildungsprozesse eine grundsätzliche Zustimmung zur Xenotransplantation äußern. In der Gesellschaft muß ein Konsens zur Bereitschaft bestehen, ein Risikopotential in Kauf zu nehmen, das bisher noch weitgehend ungeklärt ist, aber auch zukünftig nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann (Community Consent, vgl. INSTITUTE OF MEDICINE 1996;64).

Die Zustimmung der Gesellschaft kann deshalb nur nach einer umfassenden Risikodiskussion erfolgen. Notwendig für eine Abwägung des Nutzens für den Patienten gegenüber der Gefährdung der Öffentlichkeit ist allerdings eine Konkretisierung der Risiken und der Art der Erkrankungen, die übertragen werden können. Kann das Infektionspotential für die Gesellschaft bei der Xenotransplantation nicht ausgeschlossen werden, muß das Mitspracherecht der Gesellschaft das des einzelnen Patienten überwiegen. So wurde auch in den Gesprächen von Seiten der Industrie signalisiert, daß „ (...) das Veto der Gesellschaft ein Veto gegen die Xenotransplantation [wäre].“ (A 20/47f.) Für HUGHES (1998) ist es weniger eine Frage der informierten Zustimmung, sondern vielmehr der Gerechtigkeit, wenn der Umfang zu bestimmen ist, in dem ein einzelner für den eigenen Nutzen die Allgemeinheit gefährden darf.

Das entscheidende Problem in dieser Hinsicht ist allerdings die globale Dimension des Infektionsproblems, die es einzelnen Ländern unmöglich machen wird, sich der Entscheidung anderer Länder für die Xenotransplantation zu entziehen. Wenn sich erst in einem Land eine Mehrheit für die Einführung der Xenotransplantation findet, können Moratorien und Verbote anderer Nationen nur noch Einfluß auf die Zahl der weltweit durchgeführten Eingriffe und damit auf die Wahrscheinlichkeit eines Infektionsereignisses Einfluß nehmen, nicht aber auf die generelle Möglichkeit einer Xenozoonose, die globale Auswirkungen haben kann. Zu fordern ist aus dieser Perspektive nicht weniger als eine globale Einigung, eine Art weltweiter informierter Zustimmung zu den Risiken der Xenotransplantation. Ein Unterfangen dieser Größenordnung ist kaum praktikabel, Ansätze in dieser Richtung können nur von supranationalen Organisationen wie der WHO ausgeführt werden und erfordern nicht nur eine Ausweitung ihrer Kompetenzen, sondern grundsätzlich eine erhebliche Verbesserung der internationalen Kooperation. Erste Schritte in Richtung einer verstärkten Zusammenarbeit werden bei den Bemühungen zur Etablierung internationaler Register und Archive für Xenotransplantationen unternommen (vgl. Kapitel 5).

9.6 Diskussion

Die Betrachtung verschiedener medizinethischer und sozialer Aspekte der Xenotransplantation in den vorhergehenden Abschnitten dieses Kapitels zeigt vor allem eines: Bevor eine klinische Erprobung der Technik in Betracht zu ziehen ist, sind noch eine Reihe offener Fragen zu klären, die nicht naturwissenschaftlich-medizinischer, sondern ethischer Art sind. Im Bereich der Tierethik zeichnet ein Konsens ab, der die Verwendung von Tieren zum Zwecke der Xenotransplantation unter bestimmten Bedingungen akzeptiert. Dagegen sind bei der Auswahl der ersten Patienten vor allem dann noch eine Reihe von Punkten zu diskutieren, wenn die Xenotransplantation als Überbrückungstechnik bis zu einer Allotransplantation eingeführt wird. Diese Vorgehensweise führt dazu, daß letztlich jene Patienten durch ein humanes Organ gerettet werden, die verzweifelt genug sind, in die Teilnahme an der experimentellen Xenotransplantation einzuwilligen. Zu untersuchen ist einerseits, ob die Gerechtigkeit bei der Verteilung humaner Organe gefährdet wird, wenn es zur Rettung eines anderen – Experimenten gegenüber aufgeschlossenen – Patientenkollektivs kommt und andererseits muß gefragt werden, ob unter diesen Umständen noch von einer freiwilligen, informierten Zustimmung gesprochen werden kann.

Der Anspruch an die informierte Zustimmung ist bei der Xenotransplantation außergewöhnlich groß – nicht nur wegen der Neuartigkeit des Verfahrens und der ausweglosen Situation der Patienten, sondern vor allem wegen des ungeklärten Risikopotentials. Nur eine Vereinheitlichung der Voraussetzungen für die Erprobung der Xenotransplantation kann hohe Sicherheitsstandards gewährleisten. Dazu gehören auch Kriterien für die informierte Zustimmung, damit alle erforderlichen Aspekte berücksichtigt werden und ggf. eine zentrale Instanz die Verantwortung für die korrekte Durchführung der Experimente übernimmt (COOPER 1996). Nach der Stellungnahme des WISSENSCHAFTLICHEN BEIRATS DER BUNDESÄRZTEKAMMER (1999) ist für die Bundesrepublik Deutschland geklärt, daß die ersten Xenotransplantationen der biomedizinischen Forschung zuzurechnen sind. Da diese Auffassung sich international durchzusetzen scheint, kann eine Reihe unkontrollierter Einzelexperimente – wie sie insbesondere bei der Einführung der Herztransplantation weltweit zu beobachten war – wahrscheinlich verhindert werden. Vorab festzulegen ist die Zahl der insgesamt in der Erprobungsphase beabsichtigten Xenotransplantationen, wobei verschiedene Szenarien von Lebensqualität und Überlebenszeit der Patienten zugrunde gelegt werden können (CAPLAN 1993, VANDERPOOL 1998). Gerade die jüngsten Erfahrungen mit Todesfällen bei der experimentellen Gentherapie zeigen, daß auch Kriterien für den Abbruch der Experimente bestimmt werden müssen.

Bereits häufig wurde kritisiert, daß ein striktes Monitoring der Patienten bei der gegenwärtigen rechtlichen Lage nicht durchzusetzen ist (z.B. HÜSING ET AL. 1998;83f.). Eine

Umwandlung der Einwilligung in eine vertragsähnliche Vereinbarung wurde zwar vorgeschlagen, ist allerdings nach Meinung von Juristen kaum denkbar. Da ein konkreter Umgang mit den Problemen bei der Durchführung des postoperativen Monitorings bisher nicht empfohlen wurde, muß vor der Einführung der Xenotransplantation geklärt werden, ob das Infektionsrisiko der Xenotransplantation ein Monitoring auf freiwilliger Basis erlaubt. Dies gilt insbesondere, weil auch Pflegepersonal, Familienangehörige und Kontaktpersonen in das Monitoring einzubeziehen sind. Wegen der ungewissen Risiken wird auch eher selten darauf hingewiesen, daß die Entwicklung der Xenotransplantation geboten sein könne und eine Unterlassung nicht zulässig sei (vergl. aber KIELSTEIN & SASS 1995, BECKMANN 1997). Das Argument, die Entwicklung einer Technik könne erforderlich sein, um Benachteiligten Unterstützung zukommen zu lassen, führte z.B. BARNARD 1970 an, um die Fehlschläge bei den ersten Herztransplantationen zu rechtfertigen:

„It is difficult not to conclude that any withdrawal from this new frontier would be professionally unethical.“ (BARNARD 1970 in FOX & SWAZEY 1976;79)

Diese Argumentation setzt aber voraus, daß durch die Einführung der Technik kein größerer Schaden angerichtet als verhindert wird. Eine entscheidende Rolle bei der Sicherheit der Xenotransplantation spielt die internationale Kooperation, weil das Infektionsrisiko kein nationales, sondern ein globales Problem ist. Nur durch die Harmonisierung internationaler Vorschriften können die Risiken minimiert werden. Die Verzögerungen, die durch den höheren Aufwand und die Anforderungen an die Sicherheit entstehen, werden durch die Verminderung der Risiken für Patient/Subjekt und die Öffentlichkeit mehr als gerechtfertigt. Dies gilt insbesondere deswegen, weil noch vollkommen ungeklärt ist, wer die Verantwortung für die Sicherheitslücke übernehmen soll, die zum Zeitpunkt der Einführung der Xenotransplantation möglicherweise noch existiert.

10 GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ASPEKTE DER XENOTRANSPLANTATION

Die Organtransplantation zählt zu den kostspieligsten medizinischen Einzelbehandlungen. Herz- und Lebertransplantationen waren in den USA Anfang der neunziger Jahre die beiden teuersten medizinischen Eingriffe überhaupt (INSTITUTE OF MEDICINE 1996;79). Der hohe finanzielle Aufwand wird zum einen damit gerechtfertigt, daß es keine Behandlungsalternativen zur Transplantation gebe und der monetäre Wert einer Lebensverlängerung oder -rettung nicht festzulegen sei. Zum anderen seien die Kosten für gerettete Lebensjahre sogar geringer als bei anderen medizinischen Verfahren (CAPLAN 1993)¹⁴⁸. Während die Indikation zur Transplantation bisher hauptsächlich so gestellt wird, daß ein Platz auf der Warteliste auch wirklich die Chance auf Erhalt eines Organs bedeutet¹⁴⁹, könnten durch die Xenotransplantation auch solche Patienten Zugang zur Organtransplantation erhalten, denen diese Behandlungsmethode bisher verschlossen blieb. Welches Wachstumspotential für die Transplantationsmedizin besteht, wurde in den verschiedenen nationalen und internationalen Studien zur Xenotransplantation bislang nur unzureichend untersucht. Die OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) betont zwar die Bedeutung der ökonomischen Aspekte, hat allerdings in ihrer jüngsten Veröffentlichung zur Xenotransplantation (OECD 1999) in dieser Hinsicht keine Ergebnisse vorgestellt, die nicht auch bereits in der Vorstudie von 1996 aufgeführt wurden. Die bisher umfassendste Arbeit stammt von einem Börsenanalysten und sollte den Wert und die Folgen der Innovation für Sandoz – heute Teil von Novartis – einschätzen (LAING 1996).

Doch die ökonomischen Konsequenzen der Einführung der Xenotransplantation sind nicht nur für die an ihrer Entwicklung beteiligten Unternehmen von großem Interesse, sondern auch von gesellschaftlicher und gesundheitspolitischer Relevanz. Aus diesem Grund fordert auch das Büro für Technikfolgenabschätzung (TAB) die „möglichen Auswirkungen der Implementation der Xenotransplantation auf das bestehende Transplantationssystem“ besser zu untersuchen (ANON. 1999c;29).

In diesem Kapitel sollen die Folgen der Einführung der Xenotransplantation für die Entwicklung und die Kosten der Transplantationsmedizin abgeschätzt werden. In den nächsten Abschnitten werden deshalb zunächst beide Parameter untersucht, die den finanziellen Aufwand für die Xenotransplantation bestimmen: Die Ausgaben für den einzelnen Eingriff werden mit den Aufwendungen für die Allotransplantation verglichen

¹⁴⁸ So liegen die Kosten für ein zusätzliches Lebensjahr nach einer Nierentransplantation bei 22.000 US \$, bei der Hämodialyse sind es dagegen 85.000 US \$ (SZUCS 1997;160).

¹⁴⁹ SCHMIDT (1996;55) führt in diesem Zusammenhang aus, daß bei der Transplantationsmedizin „medizinische Fragen der Indikationsstellung und allokativen Fragen der Güterzuteilung“ nicht ausreichend getrennt werden. Bereits bei der Überweisung an ein Transplantationsprogramm und der Aufnahme in die Warteliste werden Selektionsmechanismen wirksam.

und die Zahl durchzuführender Xenotransplantationen bzw. der Bedarf¹⁵⁰ für Transplantationen wird anhand medizinischer Indikationen kalkuliert. Diese Untersuchungen ermöglichen eine Prognose der Ausgabenentwicklung innerhalb der Transplantationsmedizin bei freier Verfügbarkeit von Organen, die abschließend im Hinblick auf die Folgen für das Gesundheitssystem der Bundesrepublik Deutschland diskutiert wird.

10.1 Kosten der Xenotransplantation: Vergleich mit der Allo-transplantation

Bisher existieren vor allem deshalb keine genauen Berechnungen zu den möglichen Kosten der Xenotransplantation, weil unklar ist, wann und unter welchen Bedingungen die Technik in der Klinik angewendet werden darf. Die ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION spricht deshalb davon, daß es zu dieser Frage nur sogenannte „guesstimates“ gebe (1996;83), die sich alle auf der Ebene mehr oder weniger sachkundigen Ratens bewegten. Selbst die Größenordnung der Kosten hängt in entscheidendem Maße von der zukünftigen Entwicklung ab, d.h. der Dauer und den Komplikationen bei der Realisierung der Technik sowie den erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen. Von seiten der an der Entwicklung beteiligten Unternehmen liegen bislang keine offiziellen Kostenkalkulationen und Überlegungen zur Preisbildung für Xeno-Organ vor. Bereits 1996 allerdings untersuchte der Börsenanalyst Peter LAING mögliche Auswirkungen der Xenotransplantation auf den Wert des Pharmakonzerns Sandoz bzw. Novartis. Angesichts der zu erwartenden Gewinne sprach er eine klare Kaufempfehlung für Aktien des Unternehmens aus. Seine Studie beruht zum einen auf der Schätzung eines weltweiten Bedarfs für Transplantationen (vgl. Abschnitt 10.2), zum anderen auf Kostenkalkulationen für die Bereitstellung von Schweineorganen. Die Produktionskosten wurden ausgehend von den Haltungskosten für SPF-Schweine berechnet und mit ca. 1.600 US \$ pro Xeno-Organ veranschlagt. Den Berechnungen wurde aber ein eher „spekulativer Charakter“ nachgesagt (HÜSING et al., 1998;112). Diese Kritik ist vollkommen berechtigt, da in der Studie keine genauen Vorschriften für Sicherheitsmaßnahmen bei der Haltung der Spenderschweine zugrunde gelegt werden. Bei der Berechnung der direkten Produktionskosten für die Organe verdoppelt oder verdreifacht LAING stattdessen die üblichen Kosten für Aufzuchtstationen und andere Einrichtungen. Ebenso verdoppelt er abschließend einfach die direkten Produktionskosten, um indirekte Kosten zu berücksichtigen, wie z.B. bei Qualitätskontrollen, Organentnahme, -konservierung und -transfer zum Transplantationszentrum und Entsorgung der Tierkadaver (LAING

¹⁵⁰ Bei der Allotransplantation wird durch die Zugangsbeschränkungen zu den Wartelisten bisher ein Bedarf konstruiert, der unterhalb des *tatsächlichen* Bedarfs liegt. Dieser tatsächliche Bedarf ergibt sich, wenn anhand medizinischer Indikationen die Zahl der Patienten bestimmt wird, für die eine Transplantation in Frage kommt – unabhängig von der Menge verfügbarer Organe. Die Begriffe „Bedarf“ und „tatsächlicher Bedarf“ werden deshalb im folgenden verwendet, um die Zahl der Patienten zu beschreiben, bei denen eine Indikation zur Transplantation vorliegt.

1996;39f.). Auch ein möglicher Verkaufspreis von zunächst 12,000 US \$ für Xeno-Organen wird ohne Datengrundlage veranschlagt (ebd. 93). Andere Quellen gehen von deutlich höheren Preisen aus, z.B. in der Größenordnung von 60.000 DM¹⁵¹. Auch diese Zahlen sind jedoch spekulativ; es werden keine näheren Angaben dazu gemacht, worauf diese Beträge sich beziehen und wie sie sich zusammensetzen.

Obwohl auch heute noch keine genauen Berechnungen möglich sind, lassen sich manche Kostenfaktoren inzwischen besser abschätzen als früher, weil die Grundlagen für die Durchführung der Xenotransplantation näher untersucht wurden.

10.1.1 Kostensteigerungen bei der Xenotransplantation

Bei der Einführung der Xenotransplantation kommt es einerseits zur Steigerung der Kosten einiger Bereiche, die bereits bei der Alлотransplantation von Bedeutung sind, andererseits werden aber auch neue Ausgaben erforderlich, die charakteristisch für die Xenotransplantation sind. Kostensteigerungen gegenüber der Alлотransplantation sind vor allem in den folgenden Bereichen zu erwarten:

- Bereitstellung der Organe
- Operation
- Postoperative Maßnahmen: Behandlung und Monitoring
- Organisation und Administration

10.1.1.1 Bereitstellung der Organe

Der fundamentale Unterschied zwischen der Alлотransplantation und der Xenotransplantation ist, daß der Preis von Xeno-Organen kalkuliert und beziffert werden kann. Er bestimmt die Grundkosten des Verfahrens. Anders als bei der Alлотransplantation geht es nicht länger nur um eine Refinanzierung des logistischen und technischen Aufwandes bei der Organbeschaffung. Die beteiligten Unternehmen wollen mit den Produkten Gewinne erzielen und ihre umfangreichen Investitionen in die Aufklärung und Überwindung der naturwissenschaftlichen und medizinischen Hindernisse der Xenotransplantation und die Produktion transgener SPF-Tiere abdecken. Patente bestehen bereits für zahlreiche Techniken bei der Herstellung oder Verwendung der tierischen Organe und können erhebliche Auswirkungen auf die Preisbildung bei Xeno-Organen haben¹⁵².

¹⁵¹ SCHMOECKEL im BR-alpha Forum für Wissenschaft und Technik. „Xenotransplantation - Das Schwein in mir?“ 2. September 1998: „Die Quelle, die ich habe, spricht von 60.000 Mark.“ (BR-ALPHA 1998)

¹⁵² So besitzt Novartis ein umfassendes Patent, das nicht nur ein bestimmtes Gen betrifft, sondern das gesamte Verfahren, das Komplementsystem z.B. durch genetische Veränderungen des tierischen Gewebes zu hemmen und auf diese Weise verträgliche Organe für die Xenotransplantation zu produzieren (WO 9105855). Das US-amerikanische Unternehmen Nextran dagegen – Tochter der Baxter Healthcare Corporation – hält ein Patent für transgene Tiere, die nicht nur mindestens ein Protein zur Inhibition des Komplementsystems besitzen, sondern darüber hinaus ein Enzym, das die Expression jener Oberflächenstrukturen reduziert, gegen die im menschlichen Körper präformierte Antikörper vorliegen (WO 9712035, vgl. Kapitel 4). Auch für Methoden der Toleranzinduktion (WO 9833528,

Die Produktionskosten für Xeno-Organen werden allerdings vor allem durch die Sicherheitsauflagen bestimmt. Um das Risiko zu minimieren, gemeinsam mit dem Organ auch Pathogene zu übertragen, sind bei der Aufzucht der Schweine für die Xenotransplantation umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Für den reibungslosen Ablauf ist speziell ausgebildetes Personal erforderlich, das auch selbst ärztlich überwacht werden muß, damit keine Infektionen von den Betreuern auf die Tiere übertragen werden. Bisher wurden zwar noch keine endgültigen Vorschriften erlassen, aber bereits jetzt ist klar, daß die Auflagen für Qualitätskontrollen und ein entsprechendes Hygienemanagement die Produktionskosten der Organe entscheidend beeinflussen werden¹⁵³.

Zu den Sicherheitsmaßnahmen gehören spezielle Aufzuchtanlagen, die den SPF-Status der Tiere ermöglichen sowie eine umfangreiche Überwachung der Schweine durch Veterinäre. Die Untersuchungen werden dabei auf unterschiedlichen Ebenen durchgeführt. Zufällig ausgewählte Tiere werden regelmäßig auf bestimmte Pathogene getestet. Darüber hinaus soll jedes einzelne Tier untersucht werden, das für eine Organentnahme vorgesehen ist und schließlich muß auch das entnommene und zu transplantierende Organ präoperativ untersucht werden (NASTO 1996). Bei der Transplantation humaner Organe werden zwar auch bakteriologische Untersuchungen durchgeführt und der Organspender auf verschiedene Viren wie HIV, CMV und Hepatitisviren geprüft, wobei Kosten in einer Größenordnung von etwa 2500 DM anfallen (RENNER 1993). Aufwand und Kosten werden bei der Xenotransplantation jedoch deutlich höher liegen, weil eine Vielzahl neuer und möglicherweise unbekannter Erreger für eine Übertragung auf den Menschen in Frage kommt (vgl. Kapitel 5). Ungeklärt ist bisher, welche Tests auch später im Routinebetrieb durchgeführt werden müssen bzw. ob bei einigen Erregern davon ausgegangen wird, daß sie für den Menschen nicht pathogen sind und ihre Anwesenheit deshalb keine Rolle spielt.

10.1.1.2 Operation

Die Annahme, Operationskosten wären bei Xeno- und Allotransplantation gleich (vgl. z.B. OECD 1999;63), trifft wahrscheinlich nicht zu. Zwar bleiben die Sach- und Personalkosten für Krankenhaus und chirurgischen Eingriff zunächst gleich. Aber in den Vorschlägen der FDA werden z.B. multidisziplinäre Transplantationsteams unter Beteiligung von Mikrobiologen, Infektiologen und Veterinären gefordert (FDA 1996, 2000). Die Verringerung des Aufwandes durch die Planbarkeit der Eingriffe kann so leicht durch neuen personellen Aufwand wieder verlorengehen.

vgl. Kapitel 4) oder die Detektion porciner endogener Retroviren (WO 9740167, vgl. Kapitel 5) wurden bereits Patente vergeben.

¹⁵³ Die verschiedenen Vorschläge zu detaillierten Standard Operating Procedures (SOP) für Aufzucht und Haltung der Schweine unterscheiden sich bisher noch deutlich, z.B. im Hinblick auf die Zeiträume und die Häufigkeit von Screening-Programmen bei den Tieren (vgl. auch Kapitel 5).

In den Bereich der Kosten unmittelbar nach der Transplantation fällt auch die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus, ggf. auch auf der Intensivstation. Bisher ist dies einer der wichtigsten Kostenfaktoren in der Transplantationsmedizin (vgl. z.B. KANKAANPÄÄ 1990). Schon bei der Nierentransplantation werden ca. ein Drittel der durchschnittlichen Kosten durch den Aufenthalt auf der Normalstation und weitere 20% durch die Intensivstation verursacht (NAGEL & NIECHZIAL 1999;114). Bei der Leber erfordert die postoperative intensivmedizinische Behandlung sogar mehr als die Hälfte (54%) der durchschnittlichen Kosten (ebd.116). Der klinische Verlauf nach der Operation beeinflusst die Gesamtkosten einer Transplantation in entscheidendem Maße (vgl. z.B. NAGEL et al. 1993). Gerade wegen der erhöhten Komplikationsrate infolge der starken Immunsuppression ist damit zu rechnen, daß die Patienten sich nach einer Xenotransplantation nicht so schnell erholen wie nach der Alлотransplantation und vermehrt intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich werden. Da der Pflegesatz auf der Intensivstation den auf der Normalstation meist um mehr als das zehnfache übersteigt (BACHINGER et al. 1998), können die Kosten des Eingriffs steil ansteigen, wenn der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation verlängert werden muß. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß bei freier Verfügbarkeit von Organen vermutlich zunehmend auch Patienten mit einer schlechteren Konstitution operiert werden, so daß mit einer erhöhten Komplikationsrate gerechnet werden muß¹⁵⁴.

10.1.1.3 Postoperative Maßnahmen: Behandlung und Monitoring

Nach der Operation ist der finanzielle Aufwand für die Immunsuppression von eminenter Bedeutung, weil es sich um einen Posten handelt, der nicht nur einmalig, sondern über die gesamte Lebenszeit des Patienten zu erbringen ist. Darüber hinaus wird die Immunsuppression der Patienten nach der Xenotransplantation aufgrund der verstärkten Abstoßungsreaktion gegen die tierischen Organe – zumindest in absehbarer Zeit – stärker sein als bei der Alлотransplantation. Hohe Kosten sind vor allem deshalb zu erwarten, weil eine Reihe neu entwickelter Immunsuppressiva zum Einsatz kommen werden. Diese dürften nicht nur aufgrund bestehender Patente, sondern auch wegen des begrenzten Anwendungsgebietes besonders kostspielig sein. Doch auch die Dosierungen der Immunsuppressiva spielen keine unwesentliche Rolle. Dies läßt sich z.B. an den Bemühungen erkennen, Medikamente zu finden, die den therapeutischen Effekt von Cyclosporin verstärken und auf diesem Wege eine Verringerung der Dosis ermöglichen (z.B. MARTIN et al. 1999b)¹⁵⁵. Zu erwarten sind außerdem neue Formen der Indukti-

¹⁵⁴ Diese Patienten werden derzeit häufig nicht transplantiert, um den „Verbrauch“ von Organen an Patienten zu vermeiden, die den Eingriff möglicherweise nicht oder nur kurze Zeit überleben.

¹⁵⁵ „Because of the financial demands placed on medical care in the current era, research has been directed towards developing drug combinations which potentiate the therapeutic effect of cyclosporin whereby reducing the amount of drugs administered and consequently the costs of long term immunosuppressive therapy.“ (MARTIN et al. 1999b)

onstherapie, die beispielsweise mit kostspieligen monoklonalen Antikörpern vor der Transplantation durchgeführt wird und das Immunsystem des Patienten auf den Eingriff vorbereitet.

Auch bei der Allotransplantation kommt es trotz der Immunsuppression immer noch zu Abstoßungsreaktionen, die erhebliche Kosten verursachen. Erforderlich sind in diesen Fällen Interventionen wie eine zusätzliche Immunsuppression in Form sogenannter Rescue-Therapien und Krankenhausaufenthalte. Die Behandlung einer Abstoßungsepisode mit ATG (Antithymozytenglobulin) oder OKT3 kostet fast 10.000 DM (RENNER 1993) und der Erfolg der Eingriffe muß mit diagnostischen Methoden verfolgt werden. Auf der anderen Seite kann es durch die radikale Immunsuppression, wie sie nach der Xenotransplantation erforderlich ist, auch zu Infektionen kommen, deren Behandlung die Kosten nochmals deutlich erhöhen wird. Bei der allogenen Nierentransplantation kann es durch Abstoßungsreaktionen und Infektionen zu einer Erhöhung der Kosten von 45.000 US \$ auf Summen zwischen 60.000 und 80.000 US \$ kommen (LAING 1996;137). Auch Untersuchungen in der Bundesrepublik Deutschland haben gezeigt, daß die Medikamentenkosten nicht nur der am stärksten divergierende Parameter bei den Kosten einer Transplantation sind, sondern teilweise über 50% der Gesamtkosten ausmachen können (NAGEL et al. 1991). Selbst bei normalem Verlauf sind im Anschluß an eine Nierentransplantation immer noch 10.000 bis 30.000 DM pro Jahr an Folgekosten aufzubringen (FISCHER-FRÖHLICH 1997). Für Lebertransplantationen wurden in den zwei Jahren nach der Transplantation Medikamentenkosten von 62.000 DM pro Patient festgestellt (BACHINGER et al. 1998). Mit Komplikationen in Form von Abstoßungsepisoden und Infektionen muß in absehbarer Zeit bei der Xenotransplantation insgesamt deutlich häufiger gerechnet werden als bei der Allotransplantation, so daß beträchtliche Mehrkosten zu erwarten sind.

Zu den Komplikationen sind auch Retransplantationen zu zählen, die bei Organversagen erforderlich werden können. Bisher sind etwa 15-20% der Nierentransplantationen (UK NATIONAL TRANSPLANT DATABASE 1997, CANDINAS et al. 1998), 10-20% der Lebertransplantationen (UK NATIONAL TRANSPLANT DATABASE 1997, GHOBRIAL et al. 1999) und 4% der Herztransplantationen (UK NATIONAL TRANSPLANT DATABASE 1997, JOHN et al. 1999) Retransplantationen. Diese Häufigkeit wird bei der Xenotransplantation sicherlich zunehmen, u.a. weil ethische Bedenken wegfallen, knappe Organe auch an Patienten mit schlechterer Prognose zu verteilen.

Ein aus der Allotransplantation vollkommen unbekannter Posten, der bei der Xenotransplantation mit erheblichen Summen zu Buche schlagen kann, ist das postoperative Monitoring. Je nach Aufwand und Zeitraum der Untersuchungen sowie der Zahl der Personen, die auch bei der routinemäßigen Anwendung der Xenotransplantation noch

untersucht werden müssen, können hier sehr unterschiedliche Beträge anfallen. Obwohl anzunehmen ist, daß die Aufwendungen vom Beginn der klinischen Versuche bis zur verbreiteten Anwendung der Xenotransplantation deutlich sinken werden, entstehen Kosten, die ausschließlich für die neue Technik charakteristisch sind. Hierzu zählen nicht nur die virologischen und mikrobiologischen Nachuntersuchungen von Patienten und Angehörigen, sondern auch der organisatorische und administrative Aufwand für die Archivierung der Blut- und Gewebeproben von Patienten, Angehörigen und Spendertieren (s.unten). Zu berücksichtigen sind schließlich auch indirekte Folgekosten durch die Beteiligung Dritter am Monitoring (z.B. Produktivitätsausfälle und Fahrtkosten). Diese sind schwierig zu erfassen und wurden bisher noch nicht kalkuliert.

Abhängig von der Entwicklungsphase der Xenotransplantation ist mit unterschiedlich strengen Monitoring-Protokollen zu rechnen. Voraussetzung für die Xenotransplantation als Standardtherapie beim Organversagen ist allerdings vermutlich eine deutliche Verringerung des bisher vorgesehenen Aufwands beim postoperativen Monitoring der Patienten. Die Sicherheit von seiten der Spendertiere muß die Reduktion auf eine Art „Rest-Monitoring“ (F12/4) zulassen.

Letztlich gehört zu den spezifischen Kosten der Xenotransplantation auch der Aufwand für jene Interventionen, die eine Verbreitung von Pathogenen verhindern sollen, wenn tatsächlich Infektionen auftreten. Erforderlich sind entsprechende vorbereitende Maßnahmen, wie z.B. die Etablierung von Isolierstationen, die Bereitstellung von Virustatika oder die Entwicklung von Impfstoffen.

Auf weitere unvorhersehbare postoperative Kosten weisen auch FULLBROOK & WILKINSON (1996a) hin, falls eine psychologische Betreuung von Patienten erforderlich wird, weil sie nach dem Eingriff Probleme damit haben, ein Schweineorgan zu besitzen. Fast ein Viertel der bereits transplantierten oder auf ein menschliches Organ wartenden Patienten glaubt, daß mit einer Xenotransplantation eine „deutliche oder starke emotionale Belastung“ verbunden ist (SCHLITT et al. 1999) und eine umfassende Klärung dieser Frage wird im Gespräch mit den Patienten vor dem Eingriff kaum möglich sein. Die meisten werden diesen Aspekt im Augenblick der Entscheidung für eine möglicherweise lebensrettende Therapie für unwesentlich halten:

„People may require support and counseling when faced with the option of xenografting, but, facing death, most will probably accept a transplant and decide to deal with the naturalness issue later.“ (CAPLAN 1993)

Einige der in diesem Abschnitt genannten Aspekte werden an Bedeutung verlieren, wenn die Xenotransplantation zu einem Verfahren etabliert werden kann, das keine höhere Komplikationsrate aufweist als die Alлотransplantation heute.

10.1.1.4 Organisation und Administration

Vor allem das postoperative Monitoring erfordert einen organisatorischen und administrativen Aufwand, dessen Gesamtkosten kaum abzuschätzen sind. Blut- und Gewebeproben müssen nicht nur von den Spendertieren und den Patienten, sondern auch von deren Angehörigen entnommen, untersucht und archiviert werden. Allein für das in den USA geplante zentrale Informationssystem werden die Kosten auf jährlich 250.000-300.000 US \$ geschätzt. Die Kosten der Probenarchivierung für 50 Jahre werden mit 1 Mio. US \$ pro Jahr veranschlagt (WADMAN 1998). Die Verwaltung, Analyse und Auswertung der gesammelten Daten erfordert außerdem ein bisher nicht gekanntes Ausmaß an internationaler Kooperation. Die Etablierung der Institutionen für diese Zusammenarbeit wird einen erheblichen Anteil an den Kosten der Implementation der Xenotransplantation ausmachen. Genaue Schätzungen sind vor allem deswegen schwierig, weil bisher noch nicht geklärt ist, wie Angehörige und enge Kontaktpersonen der Patienten in das Monitoring einzubeziehen sind.

Über die bisher genannten Faktoren hinaus werden Investitionen erforderlich, die nicht nur mit der Xenotransplantation, sondern generell mit der Implementation einer medizinischen Innovation verbunden sind und sich hauptsächlich auf Personal und Ausstattung der Kliniken beziehen: Sollte die Xenotransplantation tatsächlich zu einer starken Expansion der Transplantationsmedizin führen, muß eine Vielzahl neuer Transplantationszentren gebaut werden. So wurde in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE 1998;252) geschätzt, daß die in der Bundesrepublik Deutschland bisher vorhandenen 19 Lebertransplantationszentren für 550 bis 600 Transplantationen jährlich ausreichen. Darüber hinaus müssen bestehende Kapazitäten ggf. umgebaut werden, z.B. zur Konstruktion kombinierter Operationssäle, bei denen im einen die Explantation aus dem Schwein erfolgt und im anderen die Operation am Menschen vorbereitet wird. Ischämiezeiten können durch solche Maßnahmen minimiert werden. Sollte die Zahl der Transplantationen erheblich zunehmen, steigt der Bedarf an entsprechend ausgebildeten Chirurgen. Spezielle Schulungen sind auch unerlässlich für das Pflegepersonal, das mit den Xenotransplantierten umgeht. Hier geht es z.B. um die Infektionsgefährdung, die anders als bei der Allotransplantation nicht nur von den Patienten ferngehalten werden muß, sondern auch von diesen selbst ausgeht.

Die Faktoren, die zu einer Erhöhung der Kosten der Xenotransplantation gegenüber der Allotransplantation führen, sind in Tabelle 10.1 zusammengefaßt.

1. Bereitstellung der Organe		3. Postoperative Maßnahmen	
▪ Produktion des Donors	++	▪ Immunsuppression	++
▪ Patente	++	▪ Monitoring-Programme	++
▪ Qualitätskontrollen / Hygienemanagement	++	▪ Psychologische Betreuung	+
▪ Präoperative Untersuchungen	+		
2. Operation		4. Organisation und Administration	
▪ Multidisziplinäre Transplantationsteams	+	▪ Register	++
▪ Aufenthaltsdauer Krankenhaus	+	▪ Archive	++
▪ Retransplantationen	+	▪ Transplantationszentren	++

Tabelle 10.1 Neue und zusätzliche Kosten bei der Xenotransplantation. Steigerungen des finanziellen Aufwands: (+) = höhere Kosten als bei der Alлотransplantation; (++) = erheblicher Mehraufwand bzw. vollkommen neue Kosten.

10.1.2 Kostenersparnisse bei der Xenotransplantation

Es gibt jedoch auch eine Reihe von Kosten, die nur bei der Alлотransplantation anfallen bzw. Ersparnisse, die bei der Anwendung der Xenotransplantation langfristig denkbar sind. Kostenersparnisse gegenüber der Alлотransplantation sind vor allem in den folgenden Bereichen zu erwarten:

- Organisationpauschalen
- Behandlung des Organspenders
- Elektive Transplantationen
- Größendegressionseffekte
- Verminderung der Immunsuppression

Für die ersten beiden Punkte gilt jedoch, daß sie erst dann zu Einsparungen führen können, wenn die Alлотransplantation vollkommen durch die Xenotransplantation ersetzt wird. Dies ist in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

10.1.2.1 Organisationspauschalen

Das gesamte System der Organbeschaffung, die Werbemaßnahmen für die Organspende in der Bevölkerung und die Koordination aller Bemühungen sind außerordentlich kostenintensiv. Dazu kommen Transport und Konservierung der Organe, der Aufwand für Typisierungen und weitere Labortests. Bisher werden in Deutschland für die Organe sogenannte „Organisationspauschalen“ an die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) entrichtet. Für eine Niere fallen ca. 13.000 DM an, für Herzen und Lebern be-

trägt die Summe etwa 24.000 DM (DSO 1999). Hier sind im Zusammenhang mit der Xenotransplantation erhebliche Einsparungen möglich, weil es zur Rationalisierung in der Logistik und zur Standardisierung bei der Bereitstellung von „Norm-Organen“ kommen kann.

10.1.2.2 Behandlung des Organspenders

Auch in den Kliniken selbst kommt es zur Freisetzung von Ressourcen. Bei der Allotransplantation muß der Organspender bis zur Feststellung des Hirntods und der Entnahme der Organe einer Intensivbehandlung sowie speziellen organprotektiven Maßnahmen unterzogen werden. Allein der Pflegesatz auf Intensivstationen – d.h. ohne Berücksichtigung organkonservierender Vorkehrungen – beträgt etwa 3.700 DM pro Tag (BACHINGER et al. 1998). Diese Kosten würden bei der Xenotransplantation entfallen. Auch Schulungen des Personals für die Gespräche mit den Angehörigen von Hirntoten sind nicht länger nötig.

10.1.2.3 Elektive Transplantation

Durch die Möglichkeit der Wahl des Transplantationszeitpunktes, d.h. die elektive Xenotransplantation, entfallen nicht nur die ständige Bereitschaft der Transplantationsteams, sondern auch eine Reihe von Kosten, die durch Patienten auf der Warteliste entstehen. Dies sind nicht nur unmittelbare Behandlungskosten, sondern auch Produktivitätseinbußen der Patienten während der Zeit des Wartens auf ein Organ. Bei längerer Wartezeit entstehen außerdem z.T. erhebliche Kosten durch Intensivbehandlungen (COOPER 1991). Die Xenotransplantation kann nicht nur helfen, Krankenhausaufenthalte vor der Transplantation zu minimieren, sondern der Transplantationszeitpunkt kann auch so gewählt werden, daß die Patienten sich noch in einem einigermaßen stabilen Zustand befinden. Bei Allotransplantationen hat die körperliche Verfassung der Patienten einen großen Einfluß auf die Kosten des Eingriffs, besonders wenn nach der Transplantation noch längere Krankenhausaufenthalte erforderlich werden. Darüber hinaus sind auch die Erfolgsraten und damit die Effizienz der Methode beim elektiven Eingriff höher als bei Transplantationen, die aufgrund der Dringlichkeit vorgenommen werden.

10.1.2.4 Größendegressionseffekte

Die Expansion der Transplantationsmedizin durch die Xenotransplantation soll nach Meinung vieler Experten im Zuge der Größendegressionseffekte (economies of scale) mit Kostensenkungen für den einzelnen Eingriff verbunden sein. So ist mit zunehmender Erfahrung bei Xenotransplantationen z.B. mit weniger Ausfällen durch Komplikationen bei Organentnahmen, -lagerung oder -transport zu rechnen. Die Einführung von Multiorganentnahmen kann darüber hinaus die Produktionskosten je Organ senken. Am

Patienten selbst können sowohl die Optimierung der Operationstechnik als auch eine Verbesserung der Protokolle zur Immunsuppression für verminderte Komplikationsraten sorgen und die Retransplantationshäufigkeit reduzieren. Auch der Aufwand für Sicherheitsmaßnahmen kann ggf. bei zunehmender Erfahrung mit der Xenotransplantation reduziert werden.

10.1.2.5 Verminderung der Immunsuppression

Eine noch weit in der Zukunft liegende Möglichkeit ist die Züchtung besonders kompatibler Schweineorgane oder die Induktion spezifischer Toleranz, so daß die Kosten der Immunsuppression im Vergleich zur heutigen Allotransplantation reduziert werden könnten (vgl. Kapitel 4).

10.1.3 Fazit

Letztendlich sind es zwei Eigenschaften der Xeno-Organen, die darüber entscheiden, wie sich die Kosten von Allo- und Xenotransplantation zueinander verhalten: Dies sind erstens die Leistungsfähigkeit und Lebensdauer des Organs, die den Aufwand und die Komplikationsraten am Patienten nach dem Eingriff bestimmen. Denn selbst wenn die Xenotransplantation nicht teurer sein sollte als die Allotransplantation: Deutliche Kostensteigerungen entstehen dann, wenn die Qualität der Xenotransplantate so deutlich unter der humaner Organe liegt, daß sie nur zur Überbrückung bis zu einer Allotransplantation verwendet werden können. Am selben Patienten werden auf diese Weise zunächst Ausgaben für eine Xenotransplantation und schließlich Ausgaben für eine Allotransplantation fällig¹⁵⁶. Selbst wenn das Problem der Xenotransplantation „lediglich“ darin besteht, daß die Organe eine deutlich verkürzte Lebensdauer gegenüber der Allotransplantation aufweisen und deshalb häufiger Retransplantationen stattfinden müssen, steigt der finanzielle Aufwand beträchtlich. Die Verwendung der Xenotransplantation als Brückenlösung bis zur Allotransplantation oder einer erneuten Xenotransplantation führt zu einer „Kette von Operationen und eine[r] Kette von Kosten, (...) deren Umfang unabsehbar wäre.“ (U4/5f.)

Entscheidend beeinflußt werden die mit der Xenotransplantation verbundenen Kosten zweitens durch die Sicherheit der Organe. So lange Ungewißheit über die mit der Xenotransplantation verbundenen Risiken herrscht und Fragen der Langzeitentwicklung im Patienten ungeklärt sind, kann die Xenotransplantation von der Kostenseite her keinesfalls mit der Allotransplantation in Konkurrenz treten. Beim bisher vorgesehenen Auf-

¹⁵⁶ Da kein zusätzliches Leben gerettet werden kann, muß es nicht nur aus gesundheitsökonomischer, sondern auch aus ethischer Sicht als sinnvoller betrachtet werden, die Allotransplantate nach den bestehenden Regeln weiter zu verteilen, statt Xeno-Patienten zu retten und so unter Aufwendung erheblicher Mittel über die fehlende Wirksamkeit des Eingriffs hinwegzutäuschen. Dies gilt besonders, weil damit gerechnet werden muß, daß ein Allotransplantat eine geringere Funktionszeit aufweist, wenn es für einen bereits xenotransplantierten Patienten verwendet wird (vgl. Kapitel 9).

wand für Monitoring- und Archivierungsprogramme kann die Xenotransplantation nicht zu einer bezahlbaren Standardtherapie beim Organversagen werden.

Zu den längerfristig denkbaren Kostenersparnissen durch economies of scale ist zumindest anzumerken, daß bei medizinischen Innovationen häufig kein klassischer Innovationszyklus durchlaufen wird (FEENY 1985). Vielmehr wird ein Produkt normalerweise anfänglich zu einem hohen Preis angeboten, damit Entwicklungskosten amortisiert werden können. Auch bei der Xenotransplantation ist wegen der bereits erteilten Patente davon auszugehen, daß die Organpreise zunächst so festgelegt werden, daß sie die Investitionen der Unternehmen ausgleichen. Von den Experten wurde in den Interviews deshalb auch auf das Problem hingewiesen, daß monopolistische Positionen auf der Anbieterseite der Xeno-Organen dringend vermieden werden müßten (z.B. Z7/33)¹⁵⁷. Darüber hinaus werden zwar andere technologische Innovationen oder Verfahren später von anderen Anbietern und zu niedrigeren Preisen auf den Markt gebracht, in der Medizin existiert jedoch aufgrund der Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen wenig Anreiz zur Kostensenkung. Teure und günstige Anbieter können deshalb häufig koexistieren, so daß möglicherweise auch dann nur mit geringen Einsparungen zu rechnen ist, wenn die Patente bei der Xenotransplantation auslaufen. Diese Sorge wird auch durch die Überlegung LAINGS (1996;93) bestätigt, daß die Preise für Organe zunächst gesenkt und nach erfolgreicher Implementation wieder erhöht werden könnten. Zu berücksichtigen ist auch, daß einige der genannten Kostenersparnisse gegenüber der Alлотransplantation, z.B. bei der Beschaffung menschlicher Organe, erst dann wirksam werden können, wenn die Alлотransplantation vollkommen durch die Xenotransplantation ersetzt wird. Mit einer Kostenreduktion ist deshalb auch aus dieser Perspektive höchstens langfristig zu rechnen. Bis dahin ist u.a. aufgrund der Parallelexistenz und -finanzierung beider Systeme eher von einer deutlichen Steigerung auszugehen.

10.2 Bedarf für Transplantationen

Schon ein Blick auf die Wartelisten zeigt, daß transplantierbare Organe knapp sind: Ende 1998 standen in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt über 10.000 Patienten auf der Warteliste für ein Organ, über 9.000 davon warteten auf eine Niere, fast 600 auf ein Herz und ca. 350 auf eine Leber (EUROTRANSPLANT 1999). Transplantiert wurden 1998 ca. 2.000 Nieren, 600 Herzen und 350 Lebern. In den USA sind es 65.000 Patienten, die auf einer Warteliste für ein neues Organ stehen (UNOS 1999). Doch spiegeln diese Zahlen nicht die tatsächliche Zahl der Patienten wider, die von einem Organ profitieren könnten. Bevor ein Patient auf die Warteliste gelangt, muß er zunächst an ein Transplantationsprogramm überwiesen und dort als Transplantationskandidat ange-

¹⁵⁷ Monopolistische Positionen stellen nicht erst bei der Anwendung der Xenotransplantation ein Problem dar, sondern bereits bei der Entwicklung des Verfahrens (vgl. Kapitel 11).

nommen werden. Viele Patienten erscheinen demzufolge gar nicht auf den Wartelisten, z.B. weil die klinische Dringlichkeit noch nicht gegeben ist und sie noch mit anderen Therapiemethoden versorgt werden können¹⁵⁸. Aufgrund der umfassenden Erfahrungen aus der bisherigen Transplantationsmedizin und der verbesserten Protokolle zur Immunsuppression könnten mittlerweile deutlich mehr Patienten von der Transplantation profitieren. Dazu gehören Patientenkollektive, die früher aufgrund eines erhöhten Risikos von der Transplantation ausgeschlossen waren, wie z.B. Ältere und Säuglinge, aber auch Patienten, die wegen Sekundär- oder Krebserkrankungen keine so gute Prognose haben. Die Wartelisten wären deshalb deutlich länger, würde die Indikation zur Transplantation weniger streng gestellt¹⁵⁹. Die Zahl potentieller Transplantationspatienten – der „hidden pool“ (CAPLAN 1993;723) – wird erst dann in vollem Umfang erkennbar, wenn die zur Verfügung stehende Menge an Organen die Transplantationsmedizin nicht mehr beschränkt.

Die Wartelisten stellen deshalb nur eine erste Annäherung an mögliche Transplantationszahlen für den Fall dar, daß Organe unbegrenzt zur Verfügung stehen. Die Versorgung dieser Patienten wäre erst der Anfang der neuen Transplantationsmedizin, die auf tierische Organquellen zurückgreift. Unter Berücksichtigung der Indikationen zur Transplantation verschiedener Organe kann das verborgene Potential erschlossen werden, d.h. anhand epidemiologischer Daten wird der über die gegenwärtigen Wartelisten hinausgehende *tatsächliche* Organbedarf berechnet. Zwar ist eine medizinische Innovation zunächst darauf ausgerichtet, einen Mangel zu beheben. Sobald dies jedoch geschehen ist, werden in der Regel bald neue Anwendungsfelder bzw. Indikationen in den Blick genommen. Die Kalkulation dieses, durch die Verfügbarkeit der Xenotransplantation hervorgerufenen, *induzierten* Bedarfs ist allerdings mit einer Reihe von Schwierigkeiten behaftet¹⁶⁰. Grundlage für die Bedarfsschätzungen sind vor allem Daten des Statistischen Bundesamtes (StBA) sowie des Gesundheitsberichts für Deutschland (GBE 1998).

¹⁵⁸ Es wird auch vermutet, daß z.B. im Falle von Dialysepatienten finanzielle Motive der behandelnden Ärzte zu Verzögerungen bei der Aufnahme in ein Transplantationsprogramm führen. Eine Untersuchung in den USA zeigte, daß Patienten in kommerziellen Dialysezentren später als andere auf eine Warteliste für die Nierentransplantation gelangten und eine höhere Mortalität aufwiesen als andere Patienten (GARG et al. 1999). SCHMIDT erläutert darüber hinaus weitere nichtmedizinische Gründe für den Ausschluß von Patienten aus den Transplantationsprogrammen, wie „social worth“ oder Lebensalter (1996;57ff.).

¹⁵⁹ Im folgenden wird deshalb von einer Indikationserweiterung nicht erst dann gesprochen, wenn die Transplantationsmedizin neue Anwendungsgebiete erschließt, sondern bereits dann, wenn Indikationen rein nach medizinischen Kriterien, d.h. frei von allokativen Überlegungen gestellt werden.

¹⁶⁰ Im folgenden wird als *induzierter* Bedarf derjenige Bedarf bezeichnet, der erst durch die freie Verfügbarkeit von Organen und die Etablierung neuer Indikationen zur Transplantation entsteht.

10.2.1 Nierentransplantationen

Am leichtesten abzuschätzen ist der Bedarf für Nieren zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. Nach den Patienten, die bereits jetzt auf der Warteliste stehen, kommen potentiell alle bisher mit der Dialyse behandelten Personen in Frage.

In der Bundesrepublik Deutschland wurden Ende 1996 etwa 58.000 Patienten wegen chronischer Niereninsuffizienz behandelt, fast drei Viertel von ihnen mit der Dialyse. Von den Dialysepatienten standen ca. 23% auf der Warteliste für eine Transplantation, aber nur 5% erhielten eine Niere. Weil das Durchschnittsalter der Dialysepatienten bei 60 Jahren liegt, kommen auch aus medizinischen Gründen nicht alle unmittelbar für eine Organübertragung in Frage. Geschätzt wurde allerdings, daß mindestens 50-60% von ihnen von einer Transplantation profitieren könnten (N 4/41f.). Von den 41.000 Patienten, die bisher bei der Vergabe von Transplantaten nicht berücksichtigt werden können, wären es nach dieser Annahme noch bis zu 24.000 Patienten, denen eine (Xeno-) Transplantation die Unabhängigkeit von der Dialyse ermöglichen könnte (vgl. Tabelle 10.2).

	Zahl der Patienten
Chronische Niereninsuffizienz	58.000
Therapie	
▪ Nierentransplantation (insgesamt)	15.000
▪ Dialyse	43.000
- davon auf der Warteliste	10.000
- ein Allo-Organ erhielten (1998)	2.000
Potential für Xenotransplantation	Mindestens 19.500-23.800 Höchstens 41.000
Transplantationen nach Abbau der Warteliste (jährlich)	Mindestens 6.300 Höchstens 12.600 ^a

Tabelle 10.2 Geschätztes Potential für Nierentransplantationen. Datenbasis: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE 1998;254ff.)

a) dazu kommt gegenwärtig eine jährliche Steigerungsrate von 8%.

Bei freier Verfügbarkeit von Organen ist davon auszugehen, daß auch viele der Patienten transplantiert würden, bei denen man eine Nierentransplantation heute nicht als indiziert ansähe. Bei Versagen des Transplantats könnten sie an die Dialyse zurückkehren und ggf. später sogar retransplantiert werden. Das Potential für Allo- und Xenotransplantationen in Deutschland entsprechend den Patientenzahlen von 1996 läge demzufolge zwischen 21.500 und maximal 43.000. Für sinnvoll werden zunächst ca. 5.000 Transplantationen im Jahr gehalten, um die Wartelisten abzutragen (z.B. T3/39ff.). Im weiteren Verlauf wären dann jene 12.600 Patienten zu transplantieren, die mittlerweile jedes Jahr neu an die Dialyse kommen bzw. diejenigen unter ihnen, die für eine Trans-

plantation geeignet sind. Der Anteil der transplantierbaren Patienten wird vermutlich über 50% liegen, weil sie sich zu Beginn der Dialyse noch in einem relativ guten Zustand befinden. Die jährliche Zahl von Transplantationen würde sich damit gegenüber den bisherigen 2000 Eingriffen verdrei- bzw. versechsfachen.

Bei der Berechnung der Anzahl von Patienten, die der Dialyse jährlich neu zugeführt werden, muß eine Steigerungsrate berücksichtigt werden. Für Deutschland ist dieser Anstieg der Zahl chronischer Dialysepatienten schlecht dokumentiert, bewegt sich aber laut GBE vermutlich in derselben Größenordnung wie in Österreich und den Niederlanden, wo eine jährliche Zunahme um 8% verzeichnet wurde (GBE 1998;257).

Dieser Anstieg wird hauptsächlich damit begründet, daß vermehrt ältere oder mehrfach-krankte Patienten dialysiert werden und sich die Überlebenszeiten an der Dialyse verlängert haben. Darüber hinaus spiegelt der Anstieg auch die zunehmende Diabetes-Inzidenz wider. Die Entwicklung der Zahlen von Diabetes-Patienten ist von großer Bedeutung für die Zahl zukünftiger Nierentransplantationen. Das chronische Nierenversagen ist eine der häufigsten Sekundärerkrankungen des Diabetes und kann nach einer Erkrankungsdauer von acht bis zehn Jahren auftreten. Bereits jetzt machen Diabetiker ein Drittel der chronisch niereninsuffizienten Patienten aus. Von den vier Millionen Diabetikern in der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 5-7% Typ I-Diabetiker, der Rest Typ II-Diabetiker. Vor allem ältere Menschen erkranken an Diabetes vom Typ II, so daß im Zuge des demographischen Wandels mit einer weiterhin deutlich zunehmenden Prävalenz gerechnet werden muß. Diabetiker können also ein wichtiges Patientenkollektiv für die Expansion der Transplantationsmedizin darstellen – insbesondere dann, wenn zunehmend ältere Patienten transplantiert werden.

Die zunehmende Inzidenz und Prävalenz des Nierenversagens als Folge des Diabetes auf der einen sowie die Leistungsfähigkeit der Xenotransplantation und der demzufolge mehr oder weniger stark ausgeprägte Bedarf an Retransplantationen auf der anderen Seite sind demzufolge die beiden Faktoren, die trotz der guten Datenlage beim Bedarf für Nierentransplantationen noch für Unsicherheit bei den oberen Grenzwerten sorgen. Bisher kehren in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 860 Patienten an die Dialyse zurück, weil ihr Transplantat versagt hat.

In seiner Studie zum weltweiten Potential der Xenotransplantation von Nieren berechnete LAING (1996) für das Jahr 2010 einen Bedarf von ca. 300.000 Nierentransplantationen weltweit¹⁶¹.

¹⁶¹ LAING bezieht sich dabei auf eine Schätzung des schwedischen Dialyse-Herstellers Gambro und betont, daß die Kalkulationen außerordentlich konservativ seien. In den Schwellenländern sei wegen der Übernahme der westlichen Ernährungsweise ein besonders steiler Anstieg der Diabetes-Inzidenz und demzufolge auch der Dialysepflichtigkeit zu erwarten.

10.2.2 Herztransplantationen

Bei der Herztransplantation sind Aussagen über den tatsächlichen, aber auch über den induzierten Bedarf wesentlich schwieriger zu treffen als bei der Nierentransplantation. Weil weniger Organe zur Verfügung stehen, sind die Kriterien für den Zugang zur Warteliste weitaus restriktiver. Als Hauptindikation für eine Herztransplantation gilt bisher die medikamentös therapieresistente Herzinsuffizienz, z.B. im Endstadium der dilativen oder ischämischen Kardiomyopathie. Transplantationsmediziner sprechen wegen der strengen Indikationsstellung davon, daß bisher keine „ernstzunehmenden Zahlen“ (T3/44) zum tatsächlichen Bedarf an Herzen vorliegen. Dennoch besteht Konsens darüber, daß gerade bei der Herztransplantation und vor allem für ältere Patienten bei freier Verfügbarkeit von Organen deutliche Erleichterungen im Zugang zu Organen denkbar wären, die durchaus den Charakter einer „Revolution“ annehmen können (R 4/7).

Die chronische Herzinsuffizienz ist in den westlichen Industrienationen eine der Hauptursachen von Mortalität und Morbidität. Weltweit wird die Zahl der herzinsuffizienten Patienten auf 15 Millionen geschätzt (ERIKSSON 1995). Prävalenz und Inzidenz schwanken je nach diagnostischen Kriterien, sind jedoch stark altersabhängig: Während weniger als 1% der 45- bis 55-jährigen an einer Herzinsuffizienz leiden, steigt die Zahl mit zunehmendem Alter steil an, so daß 2-5% der Menschen zwischen 65 und 75 Jahren und sogar fast 10% bei den über 80-jährigen betroffen sind (KANNEL & BELANGER 1991, SCHOCKEN ET AL. 1992, RODEHEFFER ET AL. 1993, ERIKSSON 1995, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE 1999). Setzt man für Deutschland eine ähnliche Inzidenz wie in den USA voraus, wo jährlich ca. 400.000 Neuerkrankungen festgestellt werden (MASSIE & SHAH 1996), wären etwa 120.000 neue Patienten pro Jahr zu erwarten. Legt man die Bevölkerungsverteilung von 1997 zugrunde¹⁶², ergeben sich für die Bundesrepublik Deutschland mindestens 260.000 Fälle chronischer Herzinsuffizienz bei Patienten über 65 Jahren (bei einer Prävalenz von 2%) und 42.000 Fälle bei Patienten zwischen 45 und 65 Jahren (bei einer Prävalenz von 0,2%, vergl. KANNEL & BELANGER 1991). Die Mortalitätsraten hängen von der medikamentösen Behandlung und dem Schweregrad der Erkrankung ab und schwanken zwischen jährlich 15 und 50%.

Chronisches Herzversagen stellt bei älteren Patienten einen der Hauptgründe für Krankenhausaufenthalte dar (GARG et al. 1993) und ist in dieser Patientengruppe meistens auf eine koronare Herzkrankheit zurückzuführen (MAIR et al. 1996, KUPARI et al. 1997). Transplantationsmediziner betonen deshalb, daß viele der Sterbefälle Personen betreffen, bei denen „das Herzversagen (...) eigentlich in Kombination mit dem hohen Alter einer weitgehend natürlichen Todesursache entspricht.“ (T 4/1ff.) Trotzdem zeichnet

¹⁶² STATISTISCHES BUNDESAMT (1999c)

sich für den Fall der Realisierung der Xenotransplantation eine deutliche Lockerung in der Indikationsstellung ab. Dies gilt vor allem für solche Länder, in denen es klare Altersbeschränkungen beim Zugang zu Transplantaten gibt. Obwohl das Alter in Deutschland kein offizielles Ausschlusskriterium ist, gilt in den meisten Herztransplantationszentren ein Alter über 60 Jahren als Kontraindikation (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE 1999). Die gegenwärtige Situation auf den Wartelisten spiegelt deshalb den überproportional hohen tatsächlichen Bedarf an Organen in der Altersgruppe über 60 Jahren nicht wider, der durch die demographische Entwicklung der Bevölkerung noch verstärkt wird. Die Zahl chronisch herzinsuffizienter Patienten steigt auch deshalb, weil die Mortalität – z.B. nach einem Myokardinfarkt – gesenkt wurde und weil bessere Bluthochdrucktherapien zur Verfügung stehen. Infolgedessen kommen auch mehr Patienten für eine Herztransplantation in Frage.

Für eine Bedarfschätzung bezüglich der Herztransplantationen kann davon ausgegangen werden, daß bei ausreichender Verfügbarkeit von Organen schon mittelfristig ein Großteil der Patienten transplantiert wird, die im Krankenhaus an einer Herzerkrankung sterben (vgl. Tabelle 10.3). Das Statistische Bundesamt verzeichnet in der Reihe „Diagnosedaten der Krankenhauspatienten“ (1999a) allein 16.100 Todesfälle infolge eines akuten Myokardinfarkts sowie weitere 9.700 Patienten mit anderen ischämischen Herzkrankheiten. Dazu kommen 38.000 Patienten, die im Krankenhaus aufgrund von Herzinsuffizienz versterben sowie weitere 9.200 mit Herzrhythmusstörungen. Die durchschnittliche Verweildauer dieser Patienten im Krankenhaus vor Eintritt des Todes lag zwischen acht und zwölf Tagen, so daß prinzipiell ausreichend Zeit für eine Beobachtung ihres Zustandes und die Einleitung einer Transplantation vorhanden wäre.

	ICD/9 Code	Todesfälle ^a
Alle Patienten		73.000
▪ akuter Myokardinfarkt	410	16.100
▪ sonstige ischämische Herzkrankheiten	411-414	9.700
▪ Herzinsuffizienz	428	38.000
▪ Herzrhythmusstörungen	427	9.200
Patienten bis 75 Jahre		26.000
▪ akuter Myokardinfarkt	410	6.400
▪ sonstige ischämische Herzkrankheiten	411-414	4.700
▪ Herzinsuffizienz	428	10.900
▪ Herzrhythmusstörungen	427	4.000

Tabelle 10.3: Geschätztes Potential für Herztransplantationen. Datenbasis: Diagnosedaten von Krankenhauspatienten (STATISTISCHES BUNDESAMT 1999a).

a) Todesfälle im Krankenhaus

Von diesen Berechnungen ausgehend, kämen insgesamt etwa 73.000 Patienten für eine Herztransplantation in Frage. Verglichen mit den Zahlen von 1998 entspräche dies einer Ausweitung der Herztransplantationen um den Faktor 140. Würden dagegen nur Patienten unter 75 Jahren berücksichtigt, reduzierte sich der Bedarf auf 26.000 Transplantationen, das entspricht einer Steigerung auf das 50fache. Darüber hinaus muß auch damit gerechnet werden, daß die Zahl der Retransplantationen bei Einführung der Xenotransplantation deutlich zunimmt. Bisher machen Retransplantationen nur 3-5% der Herztransplantationen aus. Abbildung 10.1 stellt den Einfluß der Altersgrenzen bei der Feststellung des Bedarfs für Herztransplantationen dar.

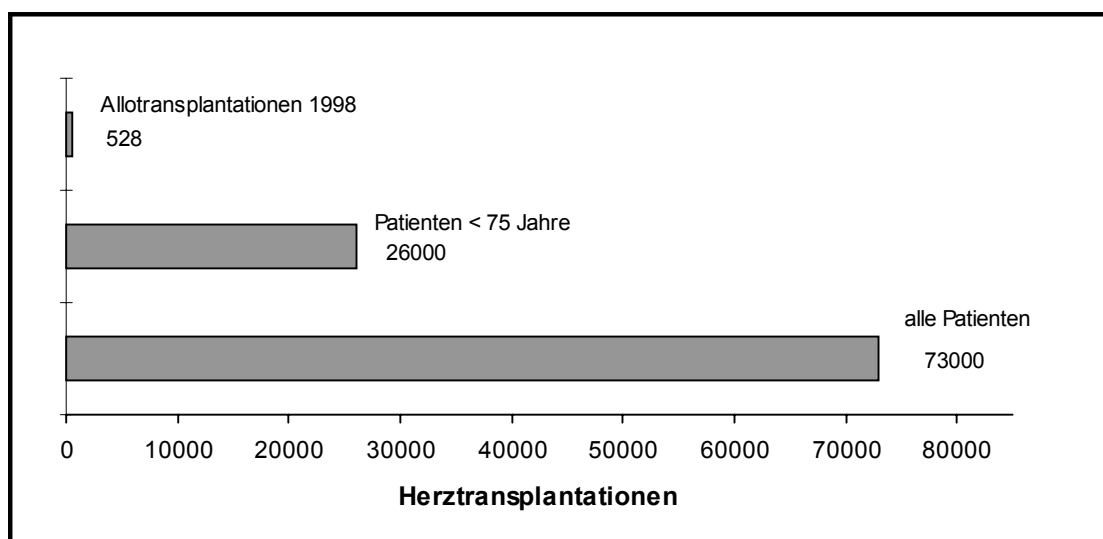


Abbildung 10.1 Einfluß der Altersgrenzen bei der Feststellung des tatsächlichen Bedarfs für Herztransplantationen. Bei Berücksichtigung aller Patienten steigt der Bedarf auf das 2,8fache der Zahl der Eingriffe, die für die Versorgung der Patienten unter 75 Jahren kalkuliert wurden.

Für die USA würden einer Schätzung der National Cooperative Transplantation Study (EVANS et al. 1991) zufolge für die Versorgung der vom Tod bedrohten und transplantierbaren Patienten bis zum Alter von 55 Jahren 16.500 Herzen benötigt, bis zum Alter von 65 Jahren könnten 40.000 Herzen transplantiert werden. Sollten alle Patienten bis zum Alter von 75 Jahren mit Herztransplantationen versorgt werden, wären 70.000 Eingriffe erforderlich. LAING (1996) rechnet weltweit mit einem Bedarf von 110.000 Herzen für das Jahr 2010¹⁶³. Diese Zahlen sind sehr niedrig angesiedelt, vergleicht man sie mit Aussagen von Forschern aus dem Bereich der Xenotransplantation wie z.B. David Sachs, der damit rechnet, daß mehr als 400.000 Patienten in den USA von einer Herztransplantation profitieren könnten (BUTLER et al. 1998).

¹⁶³ Zu Recht berücksichtigt LAING in seiner Schätzung nur die westlichen Industrienationen, weist aber trotzdem darauf hin, daß auch in lateinamerikanischen und südostasiatischen Ländern zunehmend Transplantationen durchgeführt werden. Kalkulationen eines weltweiten Bedarfs für Organe anhand der Inzidenz und Prävalenz von Erkrankungen in Industrieländern sind allerdings problematisch, da diese Zahlen z.T. starken geographischen Schwankungen unterliegen.

10.2.3 Lungentransplantationen / Herz-Lungen-Transplantationen

Lungentransplantationen kommen für Patienten mit verschiedenen chronischen vaskulären oder parenchymalen Lungenerkrankungen im Endstadium in Frage. Herz-Lungen-Transplantationen sind bei Patienten mit irreversiblen Erkrankungen beider Organe indiziert, wobei die Schädigung primär kardialen oder pulmonalen Ursprungs sein kann.

In der Bundesrepublik Deutschland liegt die Zahl der Lungentransplantationen bisher bei nur wenig über 100 Eingriffen pro Jahr; 1998 wurden nur 14 Herz-Lungen-Transplantationen vorgenommen. In den Interviews wurde das Potential für Lungentransplantationen auf jährlich maximal 1.000 Operationen geschätzt (T4/8ff.). Allerdings werden in der Bundesrepublik Deutschland bisher allein 400 Kinder jährlich mit cystischer Fibrose geboren; die Prävalenz liegt bei etwa 8.000 Patienten in Deutschland (MUKOVISZIDOSE e.V. 1999). Eine Lungentransplantation in Kindheit oder Jugend kann für viele der Betroffenen im fortgeschrittenen Stadium die einzige Möglichkeit sein, den Gesundheitszustand zu verbessern (ZUCKERMAN & KOTLOFF 1998).

Für die meisten anderen Indikationen zur Lungentransplantation steigt der Bedarf wie bei den Herztransplantationen steil mit dem Alter an. Gerade hier wird aber von den Klinikern darauf hingewiesen, daß eine Lungentransplantation ein komplizierter Eingriff ist, den vor allem ältere oder durch ihre Krankheit geschwächte Patienten häufig nicht überstehen würden (T4/11ff.). Bei Herz-Lungen-Transplantationen gilt auch deshalb ein Alter über 50 Jahren bisher noch als Kontraindikation (LARGIADER et al. 1999). Dem ist allerdings entgegenzuhalten, daß gerade bei freier Verfügbarkeit von Organen die Eingriffe elektiv durchgeführt werden könnten, bevor sich der Zustand der Patienten so weit verschlechtert hat, daß mit massiven Problemen bei der Operation zu rechnen ist. Viele der 6.600 Patienten, die aufgrund chronisch obstruktiver Lungenkrankheiten (ICD/9-490-496) im Krankenhaus nach einer durchschnittlichen Verweildauer von 15 Tagen sterben, könnten durch eine Lungentransplantation gerettet werden; die Hälfte dieser Patienten ist unter 75 Jahre alt.

Für das Jahr 2010 erwartet LAING einen weltweiten Bedarf für 30.000 Lungen- und 20.000 Herz-Lungen-Transplantationen. Die National Cooperative Transplantation Study (EVANS et al. 1991) berechnete für die USA, daß in der Altersgruppe bis 55 Jahre 3.300 Patienten für eine Lungentransplantation und 4.500 Patienten für eine Herz-Lungen-Transplantation in Frage kämen. Bei Betrachtung aller Patienten bis zum Alter von 65 Jahren, würde der Bedarf bei den Lungentransplantationen auf 11.400 steigen; von Herz-Lungen-Transplantationen könnten dann 7.500 Menschen profitieren.

10.2.4 Lebertransplantationen

Wegen der zentralen und vielfältigen Funktionen der Leber wird nicht angenommen, daß porcine Lebern in absehbarer Zeit als permanente Transplantate eingesetzt werden

können (vgl. Kapitel 6). Das Expansionspotential dieses Bereichs der Transplantationsmedizin ist deshalb zunächst stark begrenzt, da die Zahl der Lebertransplantationen die Menge zur Verfügung stehender menschlicher Organe nicht überschreiten kann¹⁶⁴. Für eine Darstellung des Organbedarfs soll dieser Eingriff – mit Blick auf eine langfristige Entwicklung – in den folgenden Berechnungen allerdings trotzdem berücksichtigt werden.

In mehr als 90% der Fälle ist eine Lebertransplantation wegen chronischen Organversagens infolge einer Leberzirrhose oder Hepatitis indiziert (vgl. z.B. WIESNER 1996). 50 bis 80% der chronischen Lebererkrankungen in Deutschland sind alkoholbedingt (STATISTISCHES BUNDESAMT 1999b bzw. GBE 1998;249). Zwischen 600.000 und 1 Million Menschen weisen eine alkoholtoxische Hepatitis oder Zirrhose auf; etwa 66.000 Fälle wurden 1995 in Krankenhäusern behandelt (GBE 1998;250ff.)

Die nach dem Alkohol zweithäufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen sind chronische Virusinfektionen, hierbei vor allem Hepatitis B und C. Die Zahl der Neuinfektionen mit HBV (Hepatitis B-Virus) liegt in Deutschland etwa bei 50.000 pro Jahr, aber nur in ca. 5 bis 10% der Fälle nimmt die Erkrankung bei Erwachsenen einen chronischen Verlauf. Dagegen entwickelt sich bei jedem zweiten HCV-Infizierten (Hepatitis C-Virus) eine chronische Hepatitis. Ausgehend von Prävalenzen bei Blutspendern geht man in Deutschland von 65.000 bis 260.000 mit HCV infizierten Personen aus. Unbehandelt gehen jeweils 20 bis 30% der Fälle chronischer viraler Hepatitis in eine Leberzirrhose über. Die Therapieansätze sind bisher eher unbefriedigend: Eine Heilung der chronischen HBV-Infektion mit Interferon-Alpha wird nur bei 25-40% der Patienten erreicht (GBE 1998;277). Deshalb sind Zirrhosen infolge chronischer Virusinfektionen in der Bundesrepublik Deutschland bisher die häufigste Indikation für Lebertransplantationen (NAGEL & NIECHZIAL 1999;50)¹⁶⁵.

Nur in weniger als 10% der Fälle wird eine Lebertransplantation wegen akuten Leberversagens erforderlich, z.B. infolge einer Medikamenten-Intoxikation (vgl. z.B. WIESNER 1996). In diesen Situationen kann ggf. auch die extrakorporale Perfusion einer Schweineleber oder eines biohybriden Leberersatzes mit porcinen Hepatocyten die Zeit

¹⁶⁴ In dieser Hinsicht ist die Studie von LAING mehr als optimistisch: Obwohl er annimmt, daß nur menschliche Transplantate für den ständigen Einsatz im Patienten in Frage kommen, geht er von einer Verdopplung der Transplantationszahlen zwischen 1994 und 2010 aus. Er rechtfertigt seine Annahme damit, daß das Organaufkommen durch umfangreiche Aufklärungsmaßnahmen in der Bevölkerung noch zu steigern sei. Allerdings ist für die Studie von LAING der Bedarf an Lebertransplantationen auch deshalb nicht von so großem Interesse, weil besonders bei der Leber die Immunsuppression häufig nicht mit Cyclosporin A von Novartis (Sandimmun, Neoral) erfolgt, sondern mit dem konkurrierenden Produkt Tacrolimus (FK 506). Porcine Lebern könnten nach LAINGs Auffassung einerseits bei akutem Leberversagen verwendet werden (3400 Fälle weltweit) und andererseits zur Überbrückung bis zur Alлотransplantation (6600 Fälle weltweit). Da die Organe jeweils nur wenige Tage halten, errechnet er einen Bedarf von 53.000 Organen.

¹⁶⁵ Die Xenotransplantation ist in dieser Hinsicht auch deshalb besonders attraktiv, weil eine Reinfektion der Schweineleber mit humanen Hepatitisviren ggf. verhindert werden kann (vgl. Kapitel 5).

bis zur Regeneration des eigenen Organs überbrücken. Allerdings ist die Inzidenz des akuten Leberversagens gering. Selbst für die USA wird die Zahl der Patienten nur auf 2000 pro Jahr geschätzt (HOOFNAGLE 1995).

Unabhängig von der Ätiologie ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) eine der wichtigsten Folgeerkrankungen der Leberzirrhose. Die jährliche Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 4.900 Fällen (BECKER & WAHRENDORF 1997). Wegen der hohen Rezidivrate ist das HCC bisher keine Indikation zur Lebertransplantation, obwohl der Austausch des betroffenen Organs trotz allem die beste aller Behandlungsmöglichkeiten darstellt. Gerade bei Tumorerkrankungen wird deshalb auch mit der zunehmenden Bedeutung interdisziplinärer Ansätze gerechnet. Eine Kooperation zwischen Transplantationsmedizin und Onkologie kann möglicherweise zur Verbesserung von Lebenserwartung und Lebensqualität der Patienten führen (NAGEL & NIECHZIAL 1999;54).

Aufgrund fehlender solider Daten zur Prävalenz des terminalen Leberversagens als Folge verschiedener Erkrankungen ist es schwierig abzuschätzen, wie viele Patienten von einer transplantierten Leber profitieren könnten. Bisher gibt es nicht einmal internationale Standards für die Indikation zur Lebertransplantation. 1997 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 18.600 Todesfälle infolge chronischer Leberkrankheiten und -zirrhose verzeichnet. Diese Todesursache ist in der Statistik allerdings unterrepräsentiert, weil die meisten Patienten vorher an einer der Komplikationen versterben, wie z.B. Lungenentzündungen. 15.600 der Betroffenen waren jünger als 75. Darüber hinaus sind 4800 (3000 unter 75 Jahren) Todesfälle infolge bösartiger Neubildungen der Leber und der in der Leber liegenden Gallenwege zu berücksichtigen.

Insgesamt ergibt sich so ein Bedarf an Lebertransplantationen in der Größenordnung von 23.400 Transplantationen bzw. 18.600, wenn nur die unter 75-jährigen Patienten berücksichtigt würden (vgl. Tabelle 10.4). Der Bedarf für Lebertransplantationen hängt nicht so stark vom Alter der Patienten ab wie bei Herz oder Niere. Die Kandidaten befinden sich größtenteils in einem Alter, das sie auch heute für eine Transplantation qualifizieren würde: Etwa 23% der im Krankenhaus wegen alkoholbedingter chronischer Lebererkrankungen behandelte Patienten war zwischen 45 und 54; insgesamt stammte etwa die Hälfte der Patienten aus der Altersgruppe unter 64 Jahren. Obwohl die alkoholtoxische Leberzirrhose heute noch eine kontroverse Indikation darstellt, müßte diese Frage sicherlich in anderer Form diskutiert werden, wenn nicht länger eine Organknappheit zu verzeichnen ist. Dies gilt insbesondere, weil Alkoholiker bei anhaltender Abstinenz bessere Erfolgsraten nach einer Transplantation aufweisen als Patienten nach einer Virushepatitis, bei denen es zum Wiederbefall des transplantierten Organs kommen kann.

	ICD/9 Code	Todesfälle
alle Patienten		23.400
▪ chronische Leberkrankheit und -zirrhose	571	18.600
davon		
– Leberzirrhose ohne Angabe von Alkohol	5712	7.300
– alkoholische Leberzirrhose	5715	9.900
– sonstige	155	1.400
▪ bösartige Neubildungen in der Leber und der in der Leber liegenden Gallenwege		4.800
Patienten bis 75 Jahre		18.600
▪ chronische Leberkrankheit und -zirrhose	571	15.600
davon		
– Leberzirrhose ohne Angabe von Alkohol	5712	5.200
– alkoholische Leberzirrhose	5715	9.300
– sonstige		1.100
▪ bösartige Neubildungen in der Leber und der in der Leber liegenden Gallenwege	155	3.000

Tabelle 10.4 Geschätztes Potential für Lebertransplantationen. Datenbasis: Mortalitätsstatistik (STATISTISCHES BUNDESAMT 1999b)

Die Diskrepanz zur Bedarfsschätzung von NAGEL und NIECHZIAL (1999), die für Deutschland pro Jahr nur etwa 3.500 Lebertransplantationen erwarten, ergibt sich vor allem aus einer unterschiedlichen Ausgangsvoraussetzung: Während NAGEL und NIECHZIAL von der Allotransplantation und der herrschenden Organknappheit ausgehen, geht es in der vorliegenden Arbeit darum, den *tatsächlichen* Bedarf losgelöst von den derzeitigen Beschränkungen abzuschätzen. NAGEL und NIECHZIAL (1999;55ff.) dagegen legten eine vor allem durch Experteninterviews bestimmte Prävalenz des terminalen Leberversagens zugrunde und bestimmten dann eine Akzeptanzrate, d.h. die Zahl der Patienten, deren Eignung zur Transplantation von den Medizinern anerkannt wird. Diese Rate überschritt nicht einmal bei den unstrittigen Indikationen 40-60%, häufig lag sie nur bei 10 bis 15%. So bleibt, wie die Autoren selbst einräumen, die Indikation weiterhin hauptsächlich Selektion (ebd. 49). Dabei gewinnen vor allem die relativen Kontraindikationen an Bedeutung, wie Alter des Patienten, sein soziales Umfeld und psychische Stabilität. Bei freier Verfügbarkeit von Organen dagegen verlieren nicht nur die relativen, sondern sogar eine Reihe der bisher als absolut geltenden Kontraindikationen an Bedeutung, wie z.B. zusätzliche Fehlfunktionen anderer Organe.

10.2.5 Parameter bei der Bedarfsentwicklung

In welchem Zeitraum und in welchem Ausmaß eine Expansion der Transplantationsmedizin stattfindet, hängt von verschiedenen Parametern ab, die nicht nur naturwissen-

schaftlicher und medizinischer, sondern auch ethischer, sozialer sowie ökonomischer Natur sind.

10.2.5.1 Leistungsfähigkeit der Organe

Von kritischer Bedeutung für das durch die Verfügbarkeit von Xeno-Organen entstehende Wachstumspotential der Transplantationsmedizin ist zunächst die Leistungsfähigkeit der Xenotransplantate, d.h. ihre Funktion im menschlichen Organismus und die Lebensqualität, die den Patienten ermöglicht wird. Sollten die Xenotransplantate der Alлотransplantation deutlich unterlegen sein, wird es vorläufig keine entscheidende Zunahme der Transplantationszahlen geben. Für eine Xenotransplantation kämen in diesem Fall nur die Patienten in Frage, deren Leben unmittelbar bedroht ist und die keine Aussicht auf ein humanes Organ haben. Allerdings kann die Selektion bei der Zulassung zu dem Eingriff verringert werden, so daß alle Patienten in terminalem Stadium einer Organerkrankung von der Technik profitieren könnten, z.B. auch in akut lebensbedrohlichen Situationen wie bei einem schweren Myokardinfarkt.

Ein systematischer Abbau der Wartelisten kann erst dann erfolgen, wenn die Erfolge der Xenotransplantation mit der Alлотransplantation zu vergleichen sind. Diese Anforderung gilt besonders bei der Nierentransplantation, weil das Leben der Patienten nicht davon abhängt, ob sie ein neues Organ bekommen. Der Einschluß aller einer Transplantation zugänglichen Dialyse-Patienten ist prinzipiell nur denkbar, wenn die Lebensqualität nach einer Xenotransplantation die Lebensqualität an der Dialyse übersteigt oder zumindest vergleichbar ist. Allerdings kann eine Xenotransplantation nach mehreren Jahren an der Dialyse möglicherweise selbst dann von Interesse für einen Patienten sein, wenn dieser nach dem Versagen des Xeno-Organs wieder an die Dialyse zurückkehren muß¹⁶⁶. Sogar wenn eine Alлотransplantation bessere Ergebnisse liefern würde, kann in einer solchen Situation eine Xenotransplantation in Erwägung gezogen werden. Da eine Transplantation mit lebenslanger Immunsuppression verbunden ist, muß immer eine Abwägung dieser Einschränkung in der Lebensqualität gegen den Nutzen der Transplantation bei verschiedenen Erkrankungen stattfinden. So können elektive Transplantationen bei Patienten, deren Erkrankung noch auf anderem Wege, z.B. pharmakologisch zu behandeln ist, erst dann stattfinden, wenn die Lebensqualität nach der Xenotransplantation mit jener vergleichbar ist, die mit der konventionellen Therapie erreicht werden kann. Muß eine erhebliche Immunsuppression in Kauf genommen werden, kommen außerdem ältere Patienten wegen ihrer ohnehin erhöhten Infektionsanfälligkeit möglicherweise nicht mehr für die Xenotransplantation in Frage.

¹⁶⁶ Dies kann z.B. der Fall sein, wenn es zu dauerhaften Komplikationen beim Gefäßzugang für die Dialyse kommt.

Wie aber bereits in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt wurde, ist das Wachstumspotential der Transplantationsmedizin gewaltig, wenn die Funktion der Xeno-Organen den Medizinern als ausreichend erscheint, um das Risiko des Eingriffs schließlich auch bei geringerer Dringlichkeit in Kauf zu nehmen.

10.2.5.2 Akzeptanz der Xenotransplantation

Die Nachfrage nach Xeno-Organen wird auch erheblich durch das Ausmaß ihrer Akzeptanz bei Patienten, in der Bevölkerung, aber auch bei Ärzten und beim medizinischem Personal beeinflusst werden.

Eine Reihe von Studien weist mittlerweile darauf hin, daß die Mehrheit der Patienten keine großen Probleme mit der Annahme eines Schweineorgans hätte. Eine der größten Umfragen zur Akzeptanz von Xenotransplantaten unter bereits transplantierten Patienten (n=722) und denen auf der Warteliste (n=327) wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt (SCHLITT et al. 1999). Die Akzeptanz hing besonders stark von der Leistungsfähigkeit ab, die den Transplantaten zugeschrieben wurde. Insgesamt 77% der bereits transplantierten und wartenden Patienten wären mit einem Xenotransplantat einverstanden, wenn es in der Funktion mit einem Alлотransplantat vergleichbar wäre. Nur noch 58% würden einem Xenotransplantat zustimmen, wenn nach dem Eingriff ein stärkeres Ausmaß an Immunsuppression erforderlich wäre als bei der Alлотransplantation. Schwerwiegende Bedenken werden vor allem ausgelöst durch unzureichende Transplantatfunktion, erhöhtes Abstoßungsrisiko und das Risiko der Krankheitsübertragung. Dies entspricht der Auffassung von DAAR (1998), der keine negative Resonanz von seiten der Patienten fürchtet, wenn die Xenotransplantation funktioniert und Virusinfektionen ausbleiben. Dennoch erwarteten in der Hannoveraner Studie 23% aller Patienten, die bereits transplantiert wurden oder noch auf ein Organ warteten, eine deutliche oder starke emotionale Belastung durch ein Xenotransplantat. Nur 3% gaben solche Bedenken bei der Alлотransplantation an. Insgesamt waren die Patienten der Wartelisten zurückhaltender, ihre Zustimmung zur Xenotransplantation war signifikant geringer als bei den bereits transplantierten Patienten. Skepsis zeigt sich insbesondere bei denjenigen Wartelistenpatienten, für die eine baldige Transplantation lebensnotwendig ist (Herz, Lunge). Diese Feststellung stimmt mit dem Ergebnis einer Untersuchung bei 188 Patienten von Wartelisten in Australien¹⁶⁷ überein. Insgesamt gaben dort nur 48% an, sie würden ein Xenotransplantat annehmen, 10% waren dagegen, der Rest unentschlossen (ARUNDELL & MCKENZIE 1997). Noch niedriger war die Zustimmung bei den Nierenpatienten, die schon einmal ein Transplantat hatten und zum zweiten Mal auf der Warteliste standen. Der Befund, daß Patienten mit schlechten Er-

¹⁶⁷ Von 277 angeschriebenen Patienten nahmen 188 an der Untersuchung teil. 137 von ihnen warteten auf eine Niere, der Rest auf Herz oder Herz-Lunge.

fahrungen skeptischer sind, wird dadurch bestätigt, daß die Zustimmung zur Xenotransplantation unter den Patienten am größten war, die in relativ gutem Zustand waren (68%). Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand waren es nur 40%, die mit einer Xenotransplantation einverstanden wären. Diese Resultate scheinen der Annahme zu widersprechen, daß gerade die Patienten in schlechtem Zustand nahezu jedes Angebot annehmen. Eine der Ursachen für die stärkere Zurückhaltung bei Patienten in lebensbedrohlichen Situationen, wie sie sich in dieser Studie und auch in den Ergebnissen aus Hannover zeigt, mag darin liegen, daß Patienten, die das Transplantat dringender benötigen, letztlich vielleicht auch befürchten, als „Versuchskaninchen“ zu dienen. In einem anderen Teil der Studie zeigt sich allerdings, daß es besonders das Fehlen von Alternativen ist, das Xenotransplantate akzeptabel macht: 55% der Befragten würden einer Xenotransplantation zustimmen, wenn keine Alлотransplantation zur Verfügung steht. Weitere 13% fanden eine Xenotransplantation angemessen, wenn ein Alлотransplantat versagt hat und 9%, wenn die Mittel der konventionellen Medizin ausgeschöpft sind. Für 4 % war die Xenotransplantation ohnehin die bevorzugte Methode. Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse so, daß sich beim Fehlen von Alternativen jene Patienten, die zunächst zu den Unentschiedenen zählten, ebenfalls für die Xenotransplantation entscheiden. Insgesamt besteht demzufolge eine Zustimmung von über 80%. Es liegt jedoch auch die Annahme nahe, daß die Patienten für sich selbst lieber auf das Alлотransplantat hoffen, mit dem es bereits gute Erfahrungen gibt, während sie aber generell die Entwicklung der Xenotransplantation befürworten würden.

Eine weitere Untersuchung aus Australien¹⁶⁸ zeigte eine deutlichere Ablehnung der Xenotransplantation. Zwar waren es auch dort etwa 42%, die ein Xenotransplantat – unabhängig von der Tierspezies – akzeptieren würden, aber eine Ablehnung erfolgte durch fast 45% der Befragten (MOHACSI et al. 1995). Die einzelnen Untersuchungen weisen demzufolge bemerkenswerte Unterschiede in der Akzeptanz von Xeno-Organen auf. Warum dies so ist und inwiefern dabei regionale, nationale oder kulturelle Unterschiede eine Rolle spielen, bedarf weitergehender Untersuchungen.

Bei Transplantationsmedizinern dagegen herrscht nach Ergebnissen einer Umfrage der National Kidney Foundation (zitiert in DAAR 1998) eine große Zustimmung zur Xenotransplantation. Dieser Eindruck bestätigte sich in den Interviews auch bei solchen Transplantationsmedizinern, die selbst nicht unmittelbar an der Entwicklung des Verfahrens beteiligt sind. Eine Umfrage unter australischem Pflegepersonal zeigt jedoch, daß auch mit ablehnenden Reaktionen gerechnet werden muß: Zwei Drittel der Befragten lehnten die Xenotransplantation ab (MOHACSI et al. 1995).

¹⁶⁸ 113 Patienten mit chronischem Nierenversagen erhielten einen Fragebogen zur Xenotransplantation. 24 der Patienten waren bereits transplantiert, 58 wurden mit der Hämodialyse und 31 mit der Peritonealdialyse behandelt.

Was die Bevölkerung betrifft, so wird die Zustimmung hauptsächlich von den Erfolgsraten abhängen, die die Technik aufweisen kann. Grundsätzliche Einwände werden selten geltend gemacht. Auch von Seiten der Hauptreligionen stehen der Xenotransplantation keine Hindernisse entgegen. Selbst im Judentum und im Islam, wo Schweine als unreine Tiere gelten, wird mehrheitlich die Auffassung vertreten, daß die Notwendigkeit der Lebensrettung auch eine Handlung erlaubt, die normalerweise verboten ist¹⁶⁹ (DAAR 1994). Einer Bevölkerungsumfrage der National Kidney Foundation zufolge würden 50% der Befragten in den USA eine Xenotransplantation akzeptieren, 75% würden sie für eine geliebte Person in Erwägung ziehen, wenn es keine Alternative gibt (zitiert in DAAR 1998). In Frankreich haben sich bei einer Umfrage allerdings 49% der Befragten explizit gegen die Entwicklung der Xenotransplantation ausgesprochen, hauptsächlich weil sie der Meinung waren, daß die Transplantationsmedizin weiterhin mit Organen als Spenden von Menschen für Menschen stattfinden sollte. Nur 42% unterstützten die Entwicklung der Xenotransplantation (MOATTI 1998). Insgesamt ist anzunehmen, daß die Verfügbarkeit bzw. das Fehlen von Alternativen zur Xenotransplantation die öffentliche Meinung erheblich beeinflussen wird.

Darüber hinaus hängt die Akzeptanz des Verfahrens in großem Umfang von den Risiken und der Wahrnehmung dieser Risiken ab. Das Vertrauen der Bevölkerung in die Xenotransplantation wird im wesentlichen dadurch beeinflußt, wie glaubhaft Wissenschaftler, Mediziner und die an der Entwicklung des Verfahrens beteiligten Firmen machen können, daß das Infektionsrisiko verschwindend gering ist. So hat die umfassende Öffentlichkeitsarbeit von Novartis im Zuge der Veröffentlichung der XEN 111-Studie¹⁷⁰ dazu geführt, daß in den Medien der Eindruck vermittelt wurde, die Frage des Infektionsrisikos bei der Xenotransplantation sei weitgehend geklärt und die verbleibende Gefährdung minimal¹⁷¹. Weder über die Tatsache, daß die Aussagekraft der Studie immer noch Gegenstand kontroverser Expertendiskussionen ist, noch über die verschiedenen Sicherheitskonzepte im Zusammenhang mit der Xenotransplantation oder die jüngsten Ergebnisse aus Mäusen, bei denen eine Übertragung porciner endogener Retroviren nach einer Gewebe-Xenotransplantation nachgewiesen werden konnte (vgl. Kapitel 5), wurde ähnlich intensiv berichtet.

¹⁶⁹ Darüber hinaus wird innerhalb der Diskussion auch darauf hingewiesen, daß das Verbot sich lediglich auf den *Verzehr* des Schweinefleisches bezieht (DAAR 1997).

¹⁷⁰ Präsentiert wurden im August 1999 die bereits seit langem erwarteten Ergebnisse der Untersuchung von 160 Patienten, die innerhalb der letzten 12 Jahre auf verschiedene Weise mit lebendem Schweinegewebe behandelt worden waren (PARADIS et al. 1999). In keinem der Patienten konnte eine Infektion mit porcinen endogenen Retroviren nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 5).

¹⁷¹ Vgl. z.B. „Transplantation manipulierter Schweineorgane rückt näher“ (FRANKFURTER RUNDSCHAU, 20. August 1999); „Schweine unbedenkliche Organspender“ (BILD DER WISSENSCHAFT NEWS-TICKER, 24. August 1999); „Schweineviren infizieren Menschen nicht“ (BERLINER ZEITUNG 25. August 1999).

Ein weiteres Beispiel für die wichtige Position der Medien im Prozeß der öffentlichen Meinungsbildung war die Transplantation eines Pavianherzens auf einen Säugling (Baby Fae) 1984: Die anfängliche Hochstimmung wich scharfer Kritik, als der Eingriff den Erwartungen der Öffentlichkeit nicht gerecht wurde (DAAR 1998). Besonders wenn sich Fehlschläge wiederholen, ist die Akzeptanz des gesamten Verfahrens stark gefährdet. Bei der Neuauflage der Xenotransplantation ist vermutlich auch wegen der maßgeblichen Rolle der Unternehmen damit zu rechnen, daß das Mißtrauen der Bevölkerung bei den ersten klinischen Versuchen leicht zu wecken ist. Die Firmen setzen deshalb auf eine Strategie der Offenheit. Aber auch aus der Gemeinschaft der Xenotransplantationsforscher heraus wird bewußt vorsichtig agiert, um die Akzeptanz der Bevölkerung nicht zu gefährden: DAAR (1998) setzt z.B. auf eine gut vorbereitete Presse und mäßigen Medienrummel bei den ersten Eingriffen, um keine überhöhten Erwartungen zu wecken. Insgesamt sind die Bemühungen groß, das Gebiet der Xenotransplantation nicht von voreilig transplantierten „Cowboys (...) zu Schande reiten“ zu lassen (N1/26ff.).

Die Akzeptanz ist mit Sicherheit und zu Recht ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Etablierung von und der Nachfrage nach einer medizinischen Innovation. Unabhängig von der Akzeptanz stellt sich jedoch die Frage nach der ethischen Akzeptabilität des Verfahrens. Letztere ist nicht Gegenstand von Abstimmungen und kann auch nicht durch Mehrheiten entschieden werden, sondern erfordert stattdessen eine sorgfältige Untersuchung von Voraussetzungen und Konsequenzen des Verfahrens (vgl. Kapitel 9).

10.2.5.3 Kostenübernahme durch das Gesundheitssystem

Auch wenn der Einfluß ökonomischer Erwägungen bei der Übernahme von Innovationen in die medizinische Praxis in Deutschland noch gering ist, werden sich die Ausgaben für die Xenotransplantation zweifelsohne auf die Verbreitung der Technik und die Erweiterung der Indikation zur Transplantation¹⁷² auswirken. Gegenwärtig können die Krankenversicherungen den Entwicklungen nach eigener Auffassung nur „hinterherlaufen“ (P 6/38), zumal der Ausschluß einer medizinischen Leistung aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufgrund finanzieller Erwägungen in Deutschland grundsätzlich systemfremd ist. Entsprechend den Vorgaben des Sozialgesetzbuches V werden im Versicherungsschutz der gesetzlichen Krankenversicherungen solche Leistungen berücksichtigt, die in Qualität und Wirksamkeit dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen sowie „zweckmäßig und wirtschaftlich“ (§12, Abs. 1 SGB V) sind. Wenn eine Transplantation lebensrettend wirkt oder helfen kann, die Lebensqualität entscheidend zu verbessern, ist deshalb unwesentlich, ob das Organ vom Menschen oder vom Schwein stammt. Ein Unterschied im finanziel-

¹⁷² Dies gilt sowohl für den Wegfall von Allokations- und Selektionsentscheidungen während der Indikationsstellung (tatsächlicher Bedarf) wie auch für die Anwendung der Transplantationsmedizin auf neue Indikationsgebiete (induzierter Bedarf).

len Aufwand kann nicht von vornherein als Argument dienen, um Allotransplantationen von den gesetzlichen Krankenversicherungen finanzieren zu lassen, Xenotransplantationen dagegen nicht. Auch ein Ausschluß der Allotransplantation aus dem System der gesetzlichen Krankenversicherung ist nicht denkbar, weil wohl kaum noch Organe gespendet würden, wenn diese nur den privat versicherten Patienten zugute kämen.

Es ist allerdings zu fragen, wie gut eine medizinische Behandlung im allgemeinen und die Xenotransplantation im besonderen sein muß, um die anfallenden Ausgaben zu rechtfertigen und das Siegel der Zweckmäßigkeit beanspruchen zu können. Wird der Eingriff nur als ultima ratio durchgeführt, ist mit einer Aufnahme in den Leistungskatalog nicht zu rechnen. Doch selbst wenn die Xenotransplantate im menschlichen Körper funktionieren, ist es denkbar, daß der Nutzen für den erforderlichen Aufwand zu gering ist (ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION 1996;82). Dabei kann nicht nur der medizinische, sondern auch der finanzielle Aufwand eine Rolle spielen. MCKINLAY (1981) fordert in einer solchen Situation sogar, daß eine Technik umso höheren Anforderungen an die Wirksamkeit genügen müsse, je teurer sie ist. Nach dieser Auffassung sind an die Effektivität der Xenotransplantation sehr hohe Ansprüche zu stellen.

Im Zuge solcher Überlegungen hat die Bedeutung von Kosten-Nutzen-Abwägungen besonders im angloamerikanischen Sprachraum stark zugenommen, so daß diese Untersuchungen mittlerweile einen Großteil der Technikfolgenabschätzungen in der Medizin ausmachen. Alle Kalkulationsverfahren sind allerdings auf die bisher noch äußerst unsicheren Schätzungen der Kosten der Xenotransplantation angewiesen (vergl. Abschnitt 10.1).

Kosten-Nutzen-Analysen sind in der Transplantationsmedizin nur in Ausnahmefällen möglich. Vor allem die Nierentransplantation avancierte deshalb zum häufig strapazierten Beispiel derer, die die Einführung der Xenotransplantation nicht nur als medizinischen, sondern auch als volkswirtschaftlichen Fortschritt propagieren möchten. Von Transplantationsmedizinern, vor allem aber von seiten der Industrie wird vorgerechnet, daß die Xenotransplantation auf jeden Fall kostengünstiger sein könne als die Dialyse (z.B. A14, 15ff.). Selbst dann noch, wenn sie vom finanziellen Aufwand her zwischen Allotransplantation und Dialyse liege, könne die Einführung der Xenotransplantation von gesundheitsökonomischem Vorteil sein¹⁷³.

¹⁷³ Weniger eindeutig wird die Situation jedoch, wenn man berücksichtigt, daß die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse mit Kosten von 66.000 DM im Jahr deutlich unter den Kosten für die Zentrumsdialyse liegt (83.500 DM im Dialysezentrum, 109.000 DM im Krankenhaus). In Deutschland werden aber weniger als 5% der Patienten mit der günstigeren Dialyseform versorgt (GBE 1998;255ff.).

Für Transplantationen ohne Behandlungsalternativen gilt allerdings, daß Kosten-Nutzen-Analysen zwar Fragen nach dem Wert für eine Lebensverlängerung oder verminderte Morbidität implizieren, diese aber nicht beantworten können, da sie nur monetäre Einheiten berücksichtigen. Kosten-Wirksamkeitsanalysen bzw. Nutzwertanalysen, bei denen der Nutzen einer Therapie in nicht-monetären Einheiten wie gewonnenen Lebensjahren oder QALYs (quality-adjusted life-years: qualitätsgewichtete Lebensjahre) ausgedrückt wird, können diesem Problem eher gerecht werden. Zu berücksichtigen sind dabei auch Ausgaben, die entstehen, wenn die Patienten keiner Transplantation unterzogen werden. So ist gerade die Behandlung von Patienten mit chronischem Herzversagen wegen der häufigen Krankenhausaufenthalte ausgesprochen kostenintensiv. Für die USA wurden die jährlichen Kosten auf 10 Mrd. \$ geschätzt (LAING 1996;52).

In der Nutzenabwägung der Xenotransplantation ist zu berücksichtigen, daß bei Rettung eines anderen Patientenkollektivs mit niedrigeren Erfolgsraten gerechnet werden muß, selbst wenn die Technik der Allotransplantation ebenbürtig ist. Bisher werden wegen der Organknappheit vor allem jüngere Patienten in guter allgemeiner Verfassung transplantiert.

Doch selbst wenn anhaltende Zweifel an der Funktionsfähigkeit und dem Nutzen der Xenotransplantation bestehen: Die Krankenversicherungen in der Bundesrepublik Deutschland können sich neuen Verfahren und der Anwendung von Medikamenten oder Therapien auf neue Indikationsgebiete nicht oder nur schwer verschließen, ohne sich dem Vorwurf auszusetzen, ihren Versicherten die neuesten Entwicklungen der Medizin vorzuenthalten (vgl. z.B. HOHLFELD 1997;51). Zwar ist bei den gesetzlichen Krankenversicherungen das Bewußtsein vorhanden, daß es bei der Anwendung neuer Techniken in der Regel zu Indikationsausweitungen kommt, die nicht nur im Fall der Xenotransplantation mit erheblichen Finanzierungsproblemen verbunden sein können (X4/22ff). Dennoch ist der Ausschluß eines von den Spezialisten für funktionstüchtig, risikoarm und therapeutisch wirksam gehaltenen Verfahrens ohne eine Umstrukturierung des gesamten Gesundheitssystems und Veränderungen im Bereich des Sozialrechts kaum möglich. Selbst wenn die Xenotransplantation für nicht zweckmäßig oder nicht wirtschaftlich gehalten wird, ist es schwierig, das potentiell lebensrettende Verfahren nicht in den Leistungskatalog aufzunehmen, weil Alternativen fehlen. Die Xenotransplantation kann sich in dieser Situation sogar dem direkten Vergleich mit der Allotransplantation entziehen (vgl. Kapitel 9).

Dieses Problem stellt sich nicht nur den gesetzlichen, sondern auch den privaten Krankenversicherungen. Gerade bei schweren Erkrankungen sind deren Versicherungsbedingungen in Deutschland weitestgehend einheitlich. Obwohl bei den nicht versicherungspflichtigen Personen theoretisch völlige Freiheit in der Vertragsgestaltung zwischen

Versicherung und Versichertem besteht, sprechen Vertreter der PKV bei lebensrettenden Eingriffen davon, daß es „wenig Spielraum“ gebe (P 7/22). Deshalb wird der Ausschluß eines Verfahrens wie der Xenotransplantation für unwahrscheinlich gehalten:

„Bei Kinderkrebs und Herz, da können sie nichts sparen, da müssen sie alles bezahlen, das ist psychologisch; genauso ist es bei Transplantationen im Grunde auch.“ (P 8/1f.)

Dennoch kann ein ungünstiges Kosten-Wirksamkeitsverhältnis einer Erweiterung der Indikation zur (Xeno-)Transplantation entgegenstehen. Auch der NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS regte in seiner Studie zur Xenotransplantation an, daß das Verfahren nur unter kontrollierten Bedingungen eingeführt werden sollte, damit frühzeitig ein Überblick über Kosten und Wirksamkeit gewonnen wird (1996;98ff.). Sinnvoll erscheint z.B. die Entwicklung von Kriterienkatalogen, in denen *ex ante* festgelegt wird, welche Anforderungen die Technik erfüllen muß, um als zweckmäßig zu gelten. Lassen sich diese Erwartungen nicht verwirklichen, könnte die Indikationsstellung zur Xenotransplantation entsprechend restriktiv festgelegt werden, so daß nur Patienten behandelt werden, deren Situation unmittelbar lebensbedrohend ist.

Allerdings ist für die an der Entwicklung der Xenotransplantation beteiligten Unternehmen klar, daß sich ihre Innovation nur dann bezahlt machen kann, wenn sie zu einer Standardmethode bei Organversagen wird. Aus der Sicht der Firmen wäre eine strikt rationierte Xenotransplantation oder eine „elitäre Technologie“ (F 12/23) nicht von Interesse, weil die Zahl der Patienten zu gering wäre, die den Eingriff selbst bezahlen können oder über Zusatzversicherungen versorgt werden.

10.2.6 Fazit

Wenn man zugrunde legt, daß epidemiologische Daten und medizinische Indikationen einen erheblichen Bedarf an Organtransplantationen anzeigen und die Zahl der verfügbaren humanen Organe stagniert, dann läßt sich ein erhebliches Wachstumspotential der Transplantationsmedizin durch die Verfügbarkeit von Xeno-Organen feststellen (vgl. Tabelle 10.5 und Abbildung 10.2).

Während bei der Nierentransplantation allerdings nur eine gemäßigte Zunahme der Eingriffe auf das drei- bis sechsfache der heutigen Transplantationszahlen zu erwarten ist, kann die freie Verfügbarkeit von Organen vor allem bei den Herztransplantationen zu einer starken Expansion führen. Die mögliche Steigerung der Operationszahlen um den Faktor 50 spiegelt vor allem die Tatsache wider, daß Herz-Kreislauf-Krankheiten die Haupttodesursache in der Bundesrepublik Deutschland sind. Da es sich bei den Todesfällen häufig um ältere Menschen handelt, zeigt sich der Effekt besonders deutlich, wenn auch die über 75-jährigen Patienten bei der Indikation zur Xenotransplantation berücksichtigt werden: Der Bedarf für Transplantationen kann unter diesen Bedingun-

gen – verglichen mit heutigen Zahlen – explosionsartig um den Faktor 140 auf 73.000 Eingriffe pro Jahr ansteigen.

	Allo- transplantationen^a	Tatsächlicher Bedarf^b	Faktor
Niere	1.997	Abbau Dialyse-Pool: 21.500 später jährlich: 6.300 -12.600	11 3-6
Herz			
alle Patienten	528	73.000	138
bis 75 Jahre		26.000	49
Lunge	117	7.000	60
Herz/Lunge	14	–	
Leber			
alle Patienten	699	23.400	33
bis 75 Jahre		18.600	27
Summe			
alle Patienten	3.355	> 109.700	33
bis 75 Jahre		> 57.900	17

Tabelle 10.5 Zusammenfassung des geschätzten Wachstumspotentials der Transplantationsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland
a) 1998 (Eurotransplant 1999)
b) Eigene Berechnungen

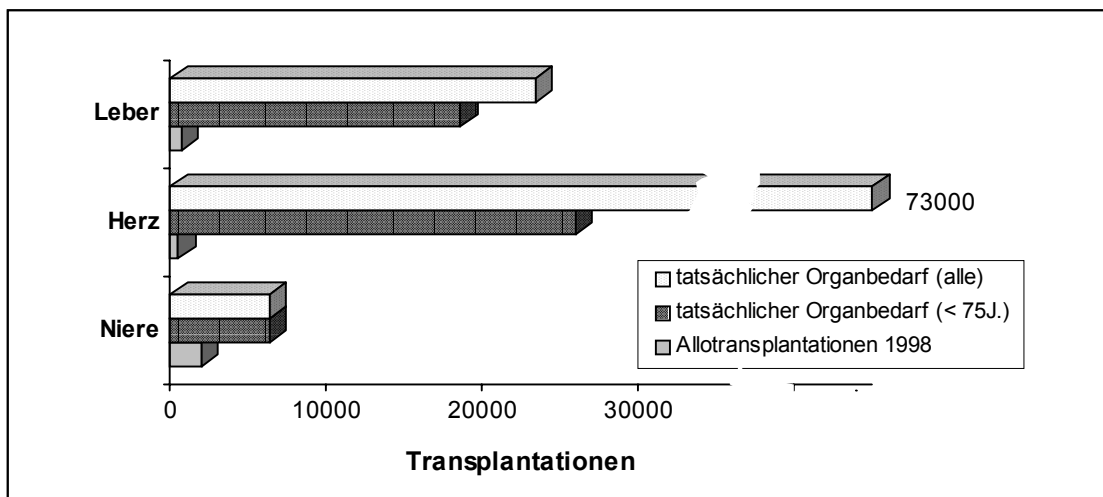


Abbildung 10.2 Mögliche Entwicklung der Transplantationsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland bei freier Verfügbarkeit von Organen.

Schätzungen aus den Experteninterviews, es kämen bei einer Altersgrenze zwischen 70 und 75 Jahren in der Bundesrepublik Deutschland 10.000 bis 20.000 Patienten für eine Herztransplantation in Frage (T 4/5ff.), erfassen deshalb das Expansionspotential der

Transplantationsmedizin nicht einmal annähernd. Auch die Ergebnisse der Studie LAINGS, in denen für das Jahr 2010 ein weltweiter Bedarf von 100.000 Herztransplantationen prognostiziert wird, erscheinen eindeutig zu konservativ. Dies gilt umso mehr, weil LAING für die weitere Zukunft auch damit rechnet, daß Herztransplantationen nach und nach die Verwendung von Herzklappen oder Bypassoperationen ersetzen können, wenn Xenotransplantationen zu sicheren Eingriffen geworden sind.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Schätzungen sind aus zwei Gründen keineswegs als obere Grenzwerte für die möglicherweise indizierte Zahl von Transplantationen zu verstehen: Zum einen erfolgten die Kalkulationen – außer bei der Nierentransplantation – ausgehend von der Mortalitätsstatistik, d.h. die berücksichtigten Patienten erfüllen das Kriterium einer unmittelbar lebensbedrohenden Situation. Zum anderen wurden bei Herz- und Lungentransplantationen nur diejenigen Todesfälle berücksichtigt, die während eines Krankenhausaufenthaltes eintraten, so daß Zeit und Gelegenheit zur Transplantation vorhanden waren.

10.3 Entwicklung der Ausgaben für die Transplantationsmedizin bei freier Verfügbarkeit von Organen

Grundsätzlich ist es äußerst schwierig, Kosten für eine zukünftige Technik zu kalkulieren, weil als Ausgangspunkte bestimmte Annahmen zugrunde gelegt werden müssen, von denen nicht sicher ist, ob sie wirklich eintreten (vgl. Abschnitt 10.1). Eine Vorstellung von der Größenordnung der Ausgaben, die sich bei Einführung der Xenotransplantation ergeben können, kann jedoch trotzdem anhand der Bedarfsentwicklung vermittelt werden, die in den vorhergehenden Abschnitten dargestellt wurde. Da es bisher keine zuverlässigen Daten über mögliche Ausgaben für die Xenotransplantation gibt, werden die von den gesetzlichen Krankenversicherungen erstatteten Fallpauschalen für Allotransplantationen als Grundlage für die Berechnung genommen¹⁷⁴. Da bei der Xenotransplantation auch mittelfristig noch mit deutlich höheren Ausgaben zu rechnen ist als bei der Allotransplantation, stellen die errechneten Werte eine überaus konservative Schätzung dar.

Um deutlich zu machen, welche Rolle die Ausgaben für das zu transplantierende Organ spielen können, wurden die Berechnungen nicht nur mit den Fallpauschalen durchgeführt, sondern außerdem für denselben Eingriff nach Abzug der Organisationspauschale für das jeweilige Organ. Die Organisationspauschalen werden mit Punktwerten berechnet. Derzeit fallen für eine Niere knapp 13.000 DM und für Herzen und Lebern 24.000

¹⁷⁴ Die gesetzlichen Krankenversicherungen leisten den größten Teil der Kostenerstattung in der Transplantationsmedizin. Der Fallpauschalenkatalog mit den Punktwerten wurde von der Website der HAMBURGISCHEN KRANKENHAUSGESELLSCHAFT e.V. (HKG) abgerufen (1999). Die Punktwerte lagen 1999 nach Auskunft der DSO zwischen 1,07 und 1,11 DM pro Punkt. Den Berechnungen wurden die Angaben der HKG zugrunde gelegt; dies sind 1,0816 DM pro Punkt beim Personalkostenanteil und 1,0843 pro Punkt für den Sachkostenanteil.

DM an (DSO 1999). Einen Überblick über die bei der Transplantation humaner Organe anfallenden Ausgaben gibt Tabelle 10.6.

Tx 1998		Einzel- ausgaben [DM]	Gesamt- ausgaben [Mio. DM]	Einzel- ausgaben [DM]	Gesamt- ausgaben [Mio. DM]
		ohne Organbereitstellung		mit Organbereitstellung	
Niere	1997	92.100	183,92	105.000	209,69
Herz	528	66.300	35,01	90.000	47,52
Leber	699	166.300	116,24	190.000	132,81

Tabelle 10.6 Ausgaben für Allotransplantationen mit bzw. ohne Organisationspauschale für die Bereitstellung des humanen Organs. Datenbasis: EUROTRANSPLANT (1999) und HAMBURGISCHE KRANKENHAUSGESELLSCHAFT e.V. Tx=Transplantation

Bei der Kalkulation der Ausgaben, die durch die unbegrenzte Verfügbarkeit von (Xeno-) Organen entstehen könnten, werden im folgenden jeweils die Kosten für das humane Organ berücksichtigt; der entsprechende Wert unter Abzug der Organkosten wird in Klammern dahinter aufgeführt. Die Lungentransplantation wurde bei den Berechnungen nicht einbezogen, weil aufgrund fehlender Routine bei diesem Eingriff bisher noch keine Fallpauschalen erstellt werden konnten.

Für die Nierentransplantation (vgl. Tabelle 10.7) wurde berücksichtigt, daß in den ersten fünf Jahren zusätzlich zu den Transplantationen der neu an chronischem Nierenversagen erkrankten Patienten 4.300 weitere Xenotransplantationen erforderlich wären, um den bestehenden Pool an transplantationsfähigen Dialysepatienten abzubauen.

	Jährliche Patientenzahlen		Gesamtausgaben pro Jahr ohne Organbereitstellung [in Mio. DM]	Gesamtausgaben pro Jahr mit Organbereitstellung [in Mio. DM]
	neu	Abbau Pool ^a		
Inzidenz Jahr 1	6300	4300	976,26	1.113,00
Inzidenz Jahr 2	6800	4300	1.022,68	1.165,92
Inzidenz Jahr 3	7350	4300	1.072,87	1.223,15
Inzidenz Jahr 4	7940	4300	1.126,94	1.284,78
Inzidenz Jahr 5	8570	4300	1.185,42	1.351,46

Tabelle 10.7 Mögliche Ausgabenentwicklung für Nierentransplantationen bei steigenden Patientenzahlen. Datenbasis: Fallpauschalen der Allotransplantation (HAMBURGISCHE KRANKENHAUSGESELLSCHAFT e.V. 1999). Erläuterungen im Text.

a) Abbau des Pools innerhalb von fünf Jahren.

Die Ausgaben für Nierentransplantationen könnten demzufolge bei jährlich 451,5 Mio. DM (396,0 Mio. DM) liegen. Bei den anfangs 6.300 neuen dialysepflichtigen und transplantierbaren Patienten wäre eine jährliche Steigerungsrate von 8% einzukalkulieren. Bereits im ersten Jahr würden damit die Ausgaben für Nierentransplantationen bereits bei 1,11 Mrd. DM (976,3 Mio. DM) liegen, verglichen mit 209,7 Mio. DM (183,9 Mio. DM) im Jahre 1998.

Bei der Herztransplantation (vgl. Tabelle 10.8) käme es in Abhängigkeit davon, wie die Indikation gehandhabt würde, zu einer Steigerung der Ausgaben auf 2,34 Mrd. DM (1,72 Mrd. DM) oder sogar auf 6,57 Mrd. DM (4,84 Mrd. DM), wenn auch die Patienten über 75 Jahren für eine Xenotransplantation berücksichtigt würden. Dem stehen Ausgaben von 47,5 Mio. DM (35,0 Mio. DM) für Herztransplantationen im Jahr 1998 gegenüber.

HERZ	Sterbefälle Krankenhaus	Gesamtausgaben pro Jahr ohne Organbereitstellung [in Mio. DM]	Gesamtausgaben pro Jahr mit Organbereitstellung [in Mio. DM]
alle Patienten	73.000	4.838,51	6.568,11
Patienten jünger als 75 Jahre	26.000	1.721,88	2.337,39

Tabelle 10.8 Mögliche Ausgabenentwicklung für Herztransplantationen bei steigenden Patientenzahlen. Datenbasis: Fallpauschalen der Allotransplantation (HAMBURGISCHE KRANKENHAUSGESELLSCHAFT e.V. 1999)

Auch bei der Lebertransplantation (vgl. Tabelle 10.9) wäre die Zunahme der Ausgaben erheblich: Statt 132,8 Mio. DM (116,2 Mio. DM) könnten bei Verwendung von Xenotransplantaten 3,53 Mrd. DM (3,09 Mrd. DM) erforderlich werden. Wenn auch die Patienten über 75 Jahren transplantiert würden, beliefen sich die Ausgaben auf 4,46 Mrd. DM (3,90 Mrd. DM).

LEBER	Sterbefälle	Gesamtausgaben pro Jahr ohne Organbereitstellung [in Mio. DM]	Gesamtausgaben pro Jahr mit Organbereitstellung [in Mio. DM]
alle Patienten	23.400	3.899,57	4.455,31
Patienten jünger als 75 Jahre	18.600	3.091,18	3.531,72

Tabelle 10.9 Mögliche Ausgabenentwicklung für Lebertransplantationen bei steigenden Patientenzahlen. Datenbasis: Fallpauschalen der Allotransplantation (HAMBURGISCHE KRANKENHAUSGESELLSCHAFT e.V. 1999)

Insgesamt könnten auf diese Weise die Ausgaben für die Transplantationsmedizin von bisher 390,0 Mio. DM (335,1 Mio. DM) auf 6,98 Mrd. DM (5,79 Mrd. DM) jährlich ansteigen, was fast dem 20fachen der Ausgaben im Jahr 1998 entspricht. Würden auch

Patienten über 75 Jahren transplantiert, stiegen die Ausgaben sogar um einen Faktor über 30 auf 12,14 Mrd. DM (9,71 Mrd. DM).

Aus Abbildung 10.3 wird deutlich, daß sich die Verteilung der Ausgaben bei unbegrenzter Verfügbarkeit von Organen gegenüber der gegenwärtigen Situation deutlich ändert. Bei Berücksichtigung aller Patienten kehren sich die Anteile der Nieren- und Herztransplantationen um: Während die Nierentransplantation 1998 mehr als die Hälfte des Gesamtvolumens von 390 Mio. DM verursacht, sind es bei freier Verfügbarkeit von Organen die Herztransplantationen, deren Ausgaben 54% der Gesamtsumme von 12,14 Mrd. DM beanspruchen. Der Anteil der Lebertransplantationen an den Ausgaben der Transplantationsmedizin bleibt ungefähr gleich.

Die Berechnungen zeigen außerdem, daß die Dimensionen des Ausgabenwachstums für die Transplantationsmedizin selbst dann bedeutend sind, wenn man von den bisher bei der Allotransplantation anfallenden Summen ausgeht. Wie in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt wurde, ist aber bei der Xenotransplantation mit erheblich höheren Ausgaben zu rechnen.

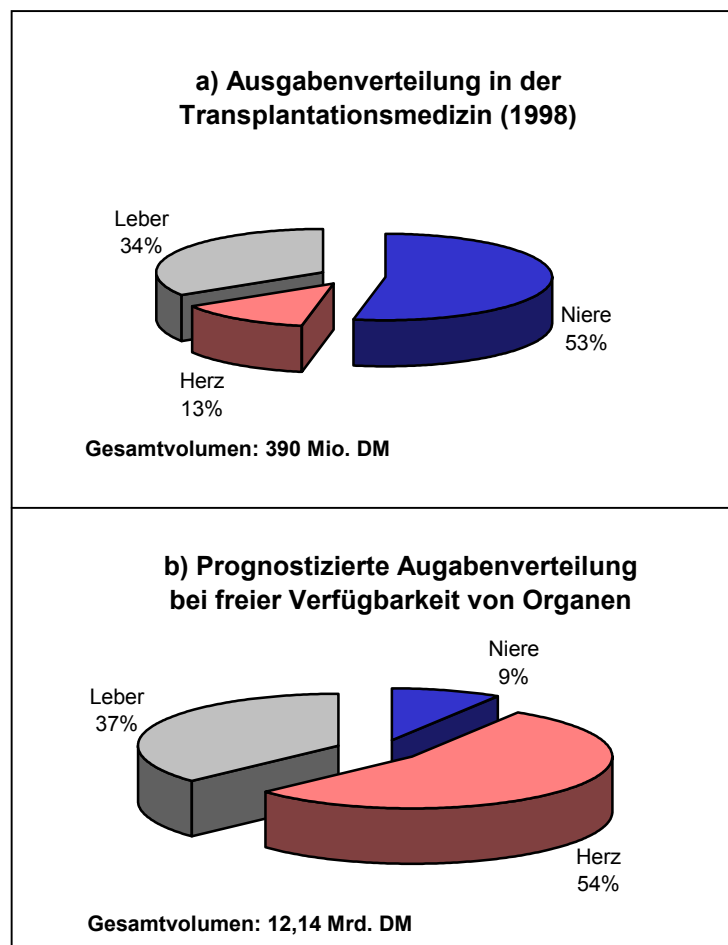


Abbildung 10.3 Heutige und prognostizierte Ausgabenverteilung in der Transplantationsmedizin. Datenbasis: Fallpauschalen der Allotransplantation (HAMBURGISCHE KRANKENHAUSGESELLSCHAFT e.V. 1999)

10.4 Diskussion

Die Frage, unter welchen Voraussetzungen ein neues Verfahren zu einer Therapie wird, deren Kosten innerhalb der nationalen Gesundheitssysteme erstattet werden, ist zweifellos für medizinische Innovationen generell von Bedeutung. Eine frühzeitige Analyse der Folgen kostenträchtiger Neuerungen in der Medizin ist daher nicht nur für die Xenotransplantation wünschenswert. Allerdings ist die Xenotransplantation ein besonders markantes Beispiel für eine neue und kostenintensive Technologie innerhalb der Maximalversorgung, eine „Luxusmedizin“ (N 11/29f.). Auch das mit der Xenotransplantation verbundene Infektionsrisiko ist aus ökonomischer Sicht interessant, weil die Gesellschaft die Risiken und die Kosten zur Reduktion dieser Risiken auf sich nimmt¹⁷⁵, während die Gewinne privatisiert werden (HÜSING et al. 1998). Bisher gibt es kaum Überlegungen zur Frage der Haftung für den Fall, daß es tatsächlich zu Infektionen und ggf. sogar Epidemien kommt. Problematisch ist bei Transplantationen außerdem, daß „die Patienten (...) Transplantationskranke in aller sich daraus ergebenden Morbidität sind“ (UNGER et al. 1995;366). Sie müssen lebenslang immunsupprimiert werden und es ist keinesfalls selbstverständlich, daß sie in ein selbständiges Leben zurückkehren.

In den vorhergehenden Abschnitten wurde erstmals eine differenzierte Schätzung des Wachstumspotentials der Transplantationsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt, der – anders als in bisherigen Untersuchungen – eine unbegrenzte Verfügbarkeit von Organen zugrunde gelegt wurde, wie sie nach der Etablierung der Xenotransplantation zu erwarten ist. Ausgehend von diesen Daten wurden erstmals die Ausgaben kalkuliert, die mit der Einführung des Verfahrens verbunden sein könnten. Die Berechnungen weisen darauf hin, daß gerade die Beseitigung des Organmangels dazu führen könnte, daß die Finanzierung der Transplantationsmedizin durch das Solidarsystem nicht länger zu gewährleisten ist.

Mit einer Steigerung der Ausgaben innerhalb der Transplantationsmedizin auf das 20- bis 30fache ist selbst bei der optimistischen Annahme zu rechnen, daß die Xenotransplantation nicht teurer wird als die Allotransplantation. Vor allem die Transplantationsmediziner bemühen sich, den Eindruck zu erwecken, beim Expansionspotential ihres Fachgebietes handele es sich um eine vernachlässigbare Größe (z.B. N 11/39ff.), z.B. weil die Ausgaben für Gesundheit in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt bei 525 Mrd. DM liegen (GBE 1998). Wenn allerdings die Ausgaben für einen Teilbereich der Medizin von 390,0 Mio. DM auf mindestens 6,98 Mrd. DM bzw. sogar auf 12,14 Mrd. DM ansteigen, sind Größenordnungen erreicht, die der Frage der Finanzierung großes Gewicht verleihen.

¹⁷⁵ So ist von seiten der Krankenversicherungen in der Bundesrepublik Deutschland unbestritten, daß auch die Kostenübernahme für das postoperative Monitoring in ihre Zuständigkeit fällt (O 4/41ff.).

Selbst wenn die Kosten für die Xenotransplantation langfristig deutlich sinken und unter denen für Alлотransplantationen liegen, z.B. weil die Komplikationsraten deutlich vermindert sind oder eine weniger starke Immunsuppression erforderlich ist, ist gleichzeitig mit einer Erhöhung der Zahl der Eingriffe zu rechnen. Denn gerade wenn das Verfahren einfacher und weniger riskant ist, können zunehmend auch Transplantationen durchgeführt werden, wie sie heute noch kaum vorstellbar sind: So könnten z.B. bei Patienten mit einer Prädisposition für bestimmte Krebserkrankungen die betroffenen Organe ausgetauscht werden.

Die Xenotransplantation wurde jedenfalls von seiten der beteiligten Pharmaunternehmen als add-on-Technologie konzipiert, d.h. das Ziel ist eine Leistungsausweitung, eine Verbreiterung der bisher durch allokativen Überlegungen beschränkten Indikationen zur Transplantation. Die Alлотransplantation soll zumindest in absehbarer Zeit nicht ersetzt, sondern ergänzt werden (A 26/1ff.). Offiziell wird eine deutliche Auflockerung der Indikation erst dann erwartet, wenn die Xenotransplantation im Outcome, d.h. nicht nur bei den Organüberlebensraten, sondern auch bei der Lebensqualität der Patienten und den Nebenwirkungsraten mit der Alлотransplantation vergleichbar ist (A 15/4ff.). Allerdings dürfte es durchaus im Sinne der beteiligten Firmen sein, wenn die Mediziner – wie es von vielen erwartet wird – bei der Indikationsstellung schon früher weniger strikt vorgehen und ggf. auch, wie ein Vertreter einer Krankenversicherung befürchtet,

„ (...) wenig darüber nachdenken, wieviel Hilfe wird es tatsächlich [bedeuten]. Wird damit ein Überleben gesichert und wie wird das Leben anschließend sein?“ (X 3/7ff.).

Viele Transplantationsmediziner weigern sich aber auch, die mit der Xenotransplantation verbundenen gesundheitspolitischen Probleme überhaupt zu registrieren. Einerseits werden die Augen davor verschlossen, in welchen Dimensionen sich die neuen Transplantationszahlen bewegen könnten (z.B. T 5/34ff.), andererseits werden Fragen nach den Kosten der Xenotransplantation mit der nicht näher definierten wiedergewonnenen Produktivität der Patienten abgewehrt: Volkswirtschaftlich gesehen sei die Xenotransplantation eher positiv zu bewerten, es müsse lediglich geklärt werden, wer die zunächst aufkommenden Kosten übernehme (R5/39ff.).

Bisher äußern sich deshalb auch nur wenige Ärzte dahingehend, daß in der Transplantationsmedizin im Zweifelsfall andere Kriterien als die des Organmangels zu einer Rationierung zwingen könnten (z.B. B 1/39ff.). Bei Forschern oder Klinikern, die das Thema aufnehmen, finden sich durchaus große Bedenken hinsichtlich der Bezahlbarkeit (z.B. B 4/30ff.). Nicht von ungefähr kam schon vor der Diskussion um die Xenotransplantation der Einwand, der Mangel an Spenderorganen sei „gesundheitspolitisch gesehen ein glücklicher Umstand“, weil deshalb noch keine andere Entscheidung über die Kapazi-

täten der Transplantationsmedizin getroffen werden mußten (GUBERNATIS in NAGEL & FUCHS 1993;244).

Deutlich wird aus den Schätzungen zum Organbedarf, daß vor allem die „jungen Alten“ von der freien Verfügbarkeit der Organe profitieren könnten. Dies gilt nicht nur für die Herztransplantation, sondern zunehmend auch für die Nierentransplantation, wenn es sich um dialysepflichtige Typ II-Diabetiker handelt. Bereits heute werden sogar Herzoperationen bei Patienten in sehr fortgeschrittenem Alter als Eingriffe mit einem „akzeptablen Risiko“ eingeschätzt (z.B. DEIWICK et al. 1997). Die Zulassung älterer und alter Patienten zur Transplantation wird somit letztlich eher zur ethisch-sozialen als zur medizinischen Frage. Ein Ausschluß alter Patienten vom Recht auf eine Transplantation aufgrund ökonomischer Erwägungen ist in der Bundesrepublik Deutschland bisher auch aus rechtlichen Gründen nicht denkbar.

Um Abstand von der Rationierung am Patienten zu nehmen und die Frage zu vermeiden, ob es ökonomisch sinnvoll ist, in einen einzelnen kranken Menschen zu investieren, fordert z.B. KRÄMER, bereits frühzeitig im Zuge der Makroallokation Entscheidungen über die medizinische Infrastruktur zu fällen (KRÄMER 1997;63; DER SPIEGEL 1998). Dieser Weg erscheint auch bei der Begrenzung der Xenotransplantation am vielversprechendsten: So könnten von den bisherigen Transplantationszentren nur wenige die Zulassung erhalten, neben Allo- auch Xenotransplantationen durchzuführen¹⁷⁶. Die mögliche Zahl der Eingriffe wird auf diese Weise beschränkt, obwohl eigentlich unbegrenzt viele Organe verfügbar wären. Für die Indikation zur Xenotransplantation würden Kriterien festgelegt, die nicht länger von der Organknappheit bestimmt würden, sondern – zumindest theoretisch – rein medizinischer Natur sein könnten. Alle Patienten, bei denen eine Xenotransplantation nach allgemein anerkannter Auffassung zweckmäßig wäre, könnten ein Xeno-Organ erhalten, nachdem in der Entwicklungsphase die Funktionsfähigkeit der Xenotransplantate nachgewiesen worden wäre. Wie strikt die Zulassungskriterien zur Transplantation letztlich blieben, hinge von den Ressourcen ab, die für diese Therapieform zur Verfügung gestellt würden. An die Stelle allokativer Entscheidungen vor dem Hintergrund eines Organmangels träten in diesem Szenario gesundheitspolitische Vereinbarungen über das Gesamtbudget der Transplantationsmedizin. Die Zulassungsbeschränkungen wären nach Möglichkeit im Vorfeld festzulegen, so daß Rationierungsentscheidungen nicht durch den behandelnden Arzt zu treffen wären und das Arzt-Patienten-Verhältnis möglichst wenig beeinträchtigt würde. Obwohl wiederum nicht von rein medizinischen Kriterien gesprochen werden könnte, böte diese Vorgehensweise die Aussicht, einigen neuen Patientengruppen den Zugang zu Transplantationen zu ermöglichen, ohne einer unkontrollierten Expansion der Transplantati-

¹⁷⁶ An diesen Zentren wäre dann ggf. für einen Ausbau der Kapazitäten zu sorgen, damit insgesamt eine größere Zahl von Transplantationen durchgeführt werden kann.

onsmedizin Vorschub zu leisten¹⁷⁷. Hinsichtlich der Entwicklungs- und Implementationsphase der Xenotransplantation wäre darüber hinaus von Vorteil, daß die Zentralisierung eine systematische Prüfung der Wirksamkeit des neuen Verfahrens erleichtern könnte. So wäre die Verbreitung der Xenotransplantation aus medizinischer, ethischer, aber auch aus gesundheitsökonomischer Sicht z.B. nur dann vertretbar, wenn sie nicht nur als Überbrückung bis zu einer Alлотransplantation, sondern als vollwertiger Ersatz dienen könnte¹⁷⁸. Aber auch im Hinblick auf das Infektionsrisiko für die Öffentlichkeit erscheint zu Beginn eine Beschränkung des Zugangs zur Xenotransplantation sinnvoll, da eine hohe Qualität des postoperativen Monitorings bei vergleichsweise wenigen Patienten eher zu gewährleisten wäre.

Die in diesem Kapitel erstmals kritisch untersuchten Folgen des Wachstumspotentials der Transplantationsmedizin erfordern einen offenen Diskurs, der stattfinden muß, bevor die Xenotransplantation als Wegbereiter dieser Expansion in die klinische Praxis gelangt. Wenn inzwischen schon offen davon geredet wird, daß es „(..) heute nicht länger die Frage [ist], ob im Gesundheitswesen rationiert wird, sondern wie.“ (FUCHS 1997;200), darf gerade die Diskussion über die Einführung einer derart kostenträchtigen Innovation wie der Xenotransplantation und mögliche Steuerungsmechanismen bei ihrer Implementation nicht tabu sein. Eine Vorreiterrolle der Xenotransplantation als Anstoß zu einer Diskussion darüber, ob die „Akzeptanzgrenzen für das Solidarsystem“ (BAUM 1997;179) nicht mit einem weiteren Meilenstein der Hochleistungsmedizin erreicht sein können, ist deshalb nicht nur vorstellbar, sondern auch zu wünschen.

¹⁷⁷ Denkbar wäre in diesem Modell auch eine Unterscheidung von Patienten, bei denen eine Indikation zur Xenotransplantation gegeben ist und anderen, für die eine Kostenbeteiligung erforderlich wäre, wenn sie – z.B. als „Vorsichtsmaßnahme“ nach einem schweren Myokardinfarkt – eine Transplantation wünschen.

¹⁷⁸ Eine ausführliche Diskussion der Probleme von Überbrückungsstrategien findet sich in Kapitel 9.

11 XENOTRANSPLANTATION: ENTWICKLUNG EINER MEDIZINTECHNOLOGIE

Im Gegensatz zum klassischen Technology Assessment betonen neuere Entwicklungen – wie z.B. das konstruktive TA (CTA) – die Notwendigkeit, TA innovationsbegleitend durchzuführen und bereits in den Prozeß der Technologieentwicklung zu integrieren. Diese TA-Ansätze sollen die Gestaltung und Steuerung neuer Technologien sowie die Wahrnehmung unterschiedlicher Handlungsoptionen und Entwicklungspfade innerhalb der Technikentwicklung ermöglichen, während das klassische, reaktive TA erst zu einem Zeitpunkt einsetzt, wenn Forschung und Entwicklung nur noch schwer in andere Richtungen zu steuern sind (vgl. Kapitel 2). Eine Voraussetzung für die effektive Integration des TA in die Entwicklung und Implementation von Technik sind aber verbesserte Kenntnisse der Abläufe innerhalb der Technikentwicklung (ROPOHL 1999).

Die modernen TA-Konzepte lassen eine enge Verbindung zur sozialwissenschaftlichen Technikgeneseforschung erkennen: Im Gegensatz zu technikdeterministischen Ansätzen, die von einer autonomen, allein aus den Gesetzmäßigkeiten der Sache heraus erklärbaren Entwicklung der Technik ausgehen, basiert die Technikgeneseforschung auf der These, daß die technische Entwicklung ein sozialer Prozeß ist, der nur im Kontext unterschiedlicher Rahmenbedingungen, z.B. der ökonomischen oder politischen Verhältnisse oder bereits vorhandener Technologien zu verstehen ist und durch diese entscheidend geprägt wird (z.B. BIJKER et al. 1987, EDGE 1995). Die Technikgeneseforschung untersucht den Entstehungsprozeß von Technik deshalb unter besonderer Berücksichtigung der sozialen Bedingungen ihrer Konstruktion und Entwicklung sowie der Entscheidungen und Interaktionen zwischen den verschiedenen an der Entwicklung beteiligten Akteuren (vgl. z.B. DIERKES & HOFFMANN 1992). Auf diesem Verständnis der Entstehungsbedingungen von Technik basiert die Überzeugung der innovationsbegleitenden TA-Konzepte, daß die technologische Entwicklung kein eigendynamischer Prozeß ist, der sich einer Kontrolle vollständig entzieht, sondern gestaltet und gesteuert werden kann (vgl. z.B. SUNDERMANN 1999).

Die meisten sozialwissenschaftlichen und ökonomischen Innovationsmodelle stimmen darin überein, daß sich bei der Entwicklung einer Technologie verschiedene Phasen unterscheiden lassen. Das klassische lineare Modell sieht eine technologische Entwicklung als Abfolge aus Grundlagenforschung und angewandter Forschung, die zu einer Innovation, ihrer Implementation¹⁷⁹ und anschließenden Verbreitung (Diffusion) führen (vgl. z.B. ROGERS 1995). Dieses Basismodell zur Erklärung von Innovationsprozessen wurde zwar inzwischen durch rückgekoppelte Modelle ergänzt (vgl. z.B. GRUPP &

¹⁷⁹ Von der Implementation einer Technologie wird gesprochen, wenn die Entscheidung getroffen wird, die Innovation anzuwenden (vgl. z.B. ROGERS 1995;20).

SCHMOCH 1995), dient jedoch immer noch als Ausgangspunkt für die meisten Untersuchungen zu den Abläufen bei der Technikentwicklung.

Hinsichtlich der Bedeutung einzelner Akteure für den Innovationsprozeß und ihrer Beziehungen untereinander werden innerhalb der Innovationsforschung unterschiedliche Auffassungen vertreten: Einige Theorien gehen von der entscheidenden Rolle einzelner Akteure bei der Technikentwicklung aus (vgl. z.B. HUGHES 1987), andere identifizieren innerhalb eines Netzwerkes einzelne oder wenige Zentralakteure (vgl. z.B. CALLON & LAW 1982, KOWOL & KROHN 1995, LATOUR 1996, DOLATA 1999). WEYER et al. (1997)¹⁸⁰ legen ihrer Theorie sozialer Netzwerke dagegen die Kooperation autonomer, gleichberechtigter Akteure bei der Entwicklung einer Technologie zugrunde.

Auch in der Medizin wird die Einführung neuer Technologien zunehmend als ein Prozeß verstanden, der über die Eigenschaften der Innovation hinaus auch die an der Einführung beteiligten Akteure und die äußeren Rahmenbedingungen berücksichtigen muß (BONAIR & PERSSON 1996). Einige Phasenmodelle zur Untersuchung der Entwicklung und Verbreitung von Medizintechnologien wurden bereits angewendet und weiterentwickelt (vgl. z.B. MCKINLEY 1981, JAUFMANN & KISTLER 1994). Allerdings wird vermutet, daß es für die Einführung medizinischer Innovationen kein allgemeingültiges Muster gibt oder zumindest eine Unterscheidung zwischen Medikamenten, Medizingeräten und Verfahren erforderlich ist (BONAIR & PERSSON 1996). Während die Rolle verschiedener Akteure oder ihrer Interaktionen innerhalb von Netzwerken im Hinblick auf die Diffusion neuer Medizintechnologien schon Gegenstand einiger Studien war (vgl. GREER 1981, ANDERSON & JAY 1985, SINGLETON & MICHAEL 1993, PROUT 1996, GARRETY 1997), wurde die Bedeutung von Netzwerken in der Entwicklung und Implementation medizinischer Innovationen bisher vernachlässigt.

Aufgrund der komplexen Anforderungen, die bei der Entwicklung der Xenotransplantation gestellt werden, ist jedoch gerade dieses Verfahren ein Beispiel für eine biomedizinische Innovation, deren Realisierung in ganz erheblichem Maße von der Kooperation verschiedenster Fachdisziplinen abhängt und die eine bemerkenswerte, aber trotzdem vergleichsweise überschaubare Anzahl von Akteuren zusammenführt. Basierend auf der Hypothese, daß es bei der Technikgenese der Xenotransplantation keine dominanten Zentralakteure gibt, erscheint vor allem WEYERS Theorie sozialer Netzwerke (1997) zweckmäßig zur Beschreibung der Entwicklung, obwohl sie nicht am Beispiel medizintechnologischer Innovationen konzipiert wurde. WEYER greift in seiner Theorie auf bestehende Phasenmodelle zurück und ergänzt diese im Hinblick auf die Rolle verschiedener Akteure und ihrer Interaktionen innerhalb der einzelnen Phasen.

¹⁸⁰ Der Ansatz wurde von WEYER und Kollegen entworfen. Aus Gründen der Lesbarkeit ist im folgenden allerdings immer nur von „WEYERS Modell“ die Rede.

Im Rahmen einer TA-Studie ist der WEYERSCHE Ansatz darüber hinaus besonders geeignet, weil er – anders als z.B. LATOUR, CALLON und LAW in der Actor-Network-Theorie (vgl. weiter unten) – an sein Modell auch den normativen Anspruch stellt, Möglichkeiten zur aktiven Technikgestaltung zu ermitteln und Erkenntnisse aus der Technikforschung mit der Entwicklung von Handlungsmöglichkeiten zu verknüpfen. Dieses Ziel steht im Einklang mit den Bemühungen der innovationsbegleitenden TA-Konzepte, schon während der Entwicklung einer Technologie gestaltend und steuernd einzugreifen.

Vor dem Hintergrund dieser Bedeutung der Technikgenese – und insbesondere des WEYERSCHEN Modells – für das TA wird im folgenden die bisherige Entwicklung der Xenotransplantation als Beispiel für eine biomedizinische Innovation skizziert. Dabei verfolgt diese Arbeit vor allem das Ziel, ein verbessertes Verständnis des Entwicklungsprozesses und seiner Dynamik zu erreichen sowie die mögliche weitere Entwicklung abzuschätzen – auch im Hinblick auf unterschiedliche Handlungs- und Steuerungsoptionen. Zu diesem Zweck wird zunächst WEYERS Theorie sozialer Netzwerke näher erläutert, bevor sie auf die Untersuchung der Entstehungsphasen der Xenotransplantation angewandt und auf Abweichungen überprüft wird. Abschließend werden Besonderheiten der Entwicklung und Verbreitung der Xenotransplantation diskutiert.

11.1 Die Theorie sozialer Netzwerke

Die zentrale Bedeutung sozialer Netzwerke bei der Entwicklung und Implementation einer Technik ergibt sich für WEYER daraus, daß mit der Einführung technischer Innovationen zumeist verschiedene Risiken verbunden sind. Diese können z.B. medizinischer, sozialer oder ökonomischer Art sein. WEYER stellt die These auf, daß der Erfolg einer Technik davon abhängt, ob es den Entwicklern gelingt, stabile Netzwerke unterschiedlicher sozialer Akteure zu konstruieren. Der Entwurf beruht zum einen auf dem Closure-Konzept, das aus der Wissenschafts- auch auf die Techniksoziologie übertragen wurde (z.B. BIJKER et al. 1987). Das Closure-Konzept besagt, daß Entscheidungen immer das Ergebnis sozialer Aushandlungsprozesse sind, in deren Verlauf es zur diskursiven Schließung strittiger Fragen kommt, weil ein Konsens die Voraussetzung für die effiziente Zusammenarbeit verschiedener Akteure ist (vgl. FELT et al. 1995). Diese Auffassung ergänzt WEYER, indem er betont, daß nicht nur ein einziger, sondern eine ganze Reihe sozialer Aushandlungsprozesse und deren Schließung für die Technikentwicklung entscheidend sind. Durch diese mehrstufige Abfolge von Schließungsprozessen wird zwar ein Pfad angelegt, aber mit jeder Verzweigung sind Rekombinationen in Form alternativer Weiterentwicklungen der Technik möglich.

Diesen Grundgedanken der sozialen Aushandlungsprozesse verbindet WEYER mit Begriffen aus den Zyklenmodellen technologischer Evolution, welche die technische Ent-

wicklung mit Hilfe evolutionstheoretischer Begriffe wie Variation und Selektion deuten (vgl. z.B. NELSON & WINTER 1977, MOKYR 1998). Ein wesentliches Element dieser Modelle sind die Trajektorien (Entwicklungspfade oder -korridore), in denen nach Lösungen für ein bestehendes Problem gesucht wird. Ihr Umfang und ihre Ausrichtung werden durch den allgemeinen Wissensstand bestimmt. Als entscheidende Eigenschaft für die Durchsetzung einer Innovation faßt WEYER letztlich – in Anlehnung an das wissenschaftstheoretische Modell von LAKATOS (1974) – die Problemlösungsfähigkeit einer Technik auf.

In Übereinstimmung mit den Begründern des innovationsbegleitenden TA (vgl. z.B. VAN BOXSEL 1991) widerspricht WEYER den sogenannten Einschließungskonzepten (Lock-in Konzepte), welche die Gestaltungsoptionen in der Technikentwicklung für sehr gering halten, weil die Richtung von Technikentwicklungen bereits in sehr frühen Phasen festgelegt werde (z.B. KNIE 1989, RAMMERT 1994). WEYER dagegen betont „(...) sowohl die Kontinuität und Eigendynamik, als auch die Variabilität, den Wandel und die soziale Gestaltbarkeit“ (1997;20) von Technikprozessen. Seine Auffassung von der Technikgenese als Abfolge von Verzweigungssituationen, in denen Wahlmöglichkeiten zwischen verschiedenen Optionen bestehen, ist besonders interessant für die Frage, zu welchen Zeitpunkten TA aktiv an der Technikgestaltung mitwirken kann.

11.1.1 Phasenmodell der Technikgenese

WEYER unterscheidet in seinem Phasenmodell die Stufen der Entstehung, Stabilisierung und Durchsetzung einer Innovation. Verglichen mit den klassischen linearen Innovationsmodellen entspricht die Entstehungsphase dem Stadium der Grundlagenforschung, die Stabilisierungsphase umfaßt die angewandte Forschung bis zur Herstellung eines Prototypen und die Durchsetzungsphase beschreibt die Diffusion einer Innovation. Ausgehend von dieser Strukturierung untersucht WEYER in seinem Modell die unterschiedlichen Akteurskonstellationen der einzelnen Phasen.

Die **Entstehungsphase** einer neuen Technik ist geprägt von unstrukturierten, informell kommunizierenden Akteurskonstellationen, deren Zusammensetzung noch wechseln kann. Weniger die Nachfrage, als vielmehr eine Reihe von Zufällen ist es, die zur Entstehung der Technik beiträgt. Entscheidend für diese Phase ist die Entstehung des „sozio-technischen Kerns“ (1997;37f.). Dieser in Anlehnung an LAKATOS gewählte Begriff bezeichnet nicht nur Ideen für die spätere Nutzung und Anwendung der zu entwickelnden Technik, sondern darüber hinaus auch ein Konstruktionsprinzip (technischer Aspekt) sowie eine mögliche zukünftige Anordnung der Akteure (sozialer Aspekt). In der Entstehungsphase werden auf diese Weise zwar wichtige Voraussetzungen für die Technik geschaffen und Perspektiven für mögliche Anwendungen formuliert, aber der weitere Verlauf der Technikentwicklung wird keineswegs festgelegt.

In der **Stabilisierungsphase** kommt es zu sozialen Schließungsprozessen, die zur Stabilisierung der informellen Netzwerke aus der Entstehungsphase führen. Die sozialen Vernetzungen entstehen, weil heterogene Akteure ein gemeinsames Interesse an der Realisierung einer Innovation entwickeln und ihre Handlungen dementsprechend aufeinander abstimmen.

Ein wichtiges Merkmal der Stabilisierungsphase ist die Strategiefähigkeit der Akteure im sozialen Netzwerk: Die Akteure haben klar definierte Interessen und längerfristige Ziele, zu deren Verwirklichung sie auch Umwege und Risiken in Kauf nehmen müssen. Während dieser Zeit erbringen sie Vorleistungen, z.B. in Form von Investitionen oder eines Verzichts auf kurzfristige Vorteile, welche bei Scheitern des Projekts als Verluste verbucht werden müssen.

Die Korridore, in denen nach Lösungsstrategien gesucht wird, werden in der Stabilisierungsphase durch Verständigungsprozesse und Kompromisse zwischen den Akteuren definiert. Das Netzwerk hilft in dieser Phase allen Beteiligten, sich auf die Schlüsselprobleme des Projekts zu konzentrieren und soziale, technische und ökonomische Unsicherheiten zu reduzieren, die mit der Realisierung einer Innovation verknüpft sind. Allerdings gewinnt das Netzwerk nach einiger Zeit auch eine Eigendynamik, die sich dem Einfluß der Akteure – zumindest teilweise – entzieht. Die Option, aus dem Netzwerk auszusteigen, wird immer weniger attraktiv, besonders wenn bereits umfangreiche Investitionen erfolgt sind. In der Stabilisierungsphase wird das soziale Netzwerk „zum Träger und Motor der Technikentwicklung“ (ebd. 45) und die Innovation wird bis zur Herstellung eines Prototyps stabilisiert.

Von einer „unvollständigen Innovation“ spricht WEYER (ebd. 45), wenn sich der zweiten Entwicklungsstufe nicht die **Durchsetzungsphase** anschließt, in der die Diffusion der Technik stattfindet. Aufgrund der Komplexität der Vorgänge wird diese Phase innerhalb der Diffusionsforschung häufig unabhängig von den anderen Phasen untersucht (BONAIR & PERSSON 1996, PETERMANN 2000). Auch WEYER betrachtet die Diffusion als „eigenständigen Innovationsakt“ (1997;46), weil zum Zeitpunkt der Einführung einer Technologie in der Regel noch keine Nachfrage vorliegt (demand-pull) und auch die Bereitstellung der Innovation allein nicht ausreichend ist, um die Durchsetzung voranzutreiben (technology-push).

Es kommt zu einer Rekonfiguration der sozialen Netzwerke, die entweder vollkommen neu gebildet oder um Akteure erweitert werden. An dieser Stelle finden die Interessen der späteren Nutzer besondere Berücksichtigung. Entscheidend ist die Lösung der Innovation aus dem Kontext ihrer Herstellung und ihre Einbettung in Verwendungskontexte. Aufgabe der Netzwerke ist es dabei, Unsicherheiten zu reduzieren, die sich aus den Risiken der Markteinführung ergeben. Außerdem müssen Gelegenheiten geschaffen wer-

den, in denen die neue Technik ihren Nutzen unter Beweis stellen kann. Dies ist besonders dann wichtig, wenn die Innovation gegen ein funktionierendes System oder eine andere, im Hinblick auf ihr Problemlösungspotential äquivalente Entwicklung konkurrieren muß, denn

„[n]ur wenn Nischen zur Verfügung stehen, in denen sich das Neue entfalten und seine Potentiale ausloten kann, in denen es zudem vorübergehend vor Konkurrenz und vergleichender Kritik geschützt ist, hat das Neue überhaupt eine Chance.“ (ebd. 1997;50)

11.1.2 Soziale Netzwerke

In den Mittelpunkt seiner Theorie stellt WEYER die unterschiedlichen sozialen Netzwerke, deren Etablierung und Stabilisierung den Innovationsprozeß ermöglicht. WEYER verweist darauf, daß die Genese und Funktion von Netzwerken in der Technikgeneseforschung bisher nicht genügend gewürdigt worden ist. Ansätze zur Erklärung der Entstehung von Netzwerken finden sich lediglich in der Actor-Network-Theorie (ANT) von LATOUR, CALLON und LAW, die sich innerhalb der Konzepte zu Translation und Enrollment¹⁸¹ mit Strategien zur Mobilisierung von Akteuren beschäftigen (vgl. z.B. CALLON & LAW 1982, LATOUR 1996). WEYERS Hauptkritik richtet sich dabei gegen die zentrale Stellung einzelner Akteure. Nur die Perspektive eines oder weniger dominanter Akteure wird in der ANT berücksichtigt, während die Strategien der peripheren Akteure keine Beachtung finden. Netzwerke werden in diesem Zusammenhang weniger als „soziale Infrastruktur“ (WEYER 1997;61) denn als Strukturen verstanden, die für die Kontrolle der peripheren durch die zentralen Akteure notwendig sind. Weder die Frage, warum Nebenakteure überhaupt am Netzwerk teilnehmen, wenn sie dafür ihre Autonomie aufgeben müssen, noch die Mechanismen der Interaktion spielen eine Rolle. Anders als die ANT orientiert sich WEYER deshalb an der Selbstorganisationstheorie, um die Genese sozialer Netzwerke zu erklären: Ein soziales Netzwerk entsteht, wenn mehrere autonome Akteure gleichzeitig versuchen, andere Akteure für ein gemeinsames Vorgehen zu gewinnen. Bei unterschiedlichen Eingangsvoraussetzungen mehrerer Akteure in ein Netzwerk kommt es dennoch zu einem Ausgleich der Machtverhältnisse, da jeder über Ressourcen verfügt, an denen die anderen Akteure Interesse haben.

Zusammengefaßt lassen sich soziale Netzwerke wie folgt definieren:

- **Zusammensetzung:** Soziale Netzwerke sind aus heterogenen Akteuren mit sehr unterschiedlichen Hintergründen zusammengesetzt. Sie müssen sich gegenseitig als autonome, gleichwertige Partner betrachten, die unterschiedliche, aber notwendige

¹⁸¹ Auch nach Auffassung der ANT muß eine technische Innovation von einer Reihe heterogener Akteure getragen werden. Die Gewinnung von anderen Akteuren zur Durchsetzung der eigenen Konzepte wird dabei als Enrollment bezeichnet. Voraussetzung dafür ist die Translation, ein Prozeß, in dem die eigenen Interessen auf die zu gewinnenden Akteure übertragen werden.

Kompetenzen mitbringen, jedoch nur „teilweise miteinander kompatible Orientierungen“ aufweisen (ebd. 65).

- **Dauer:** Soziale Netzwerke sind zwar relativ dauerhaft, können aber trotzdem zerbrechen, wenn der Interessenskonsens der Akteure nicht aufrechterhalten werden kann oder sich das innere Gleichgewicht zu stark verschiebt. Der Austritt einzelner Akteure hat meistens schwerwiegende Folgen für das ganze Netzwerk, kann aber letztlich nicht verhindert werden, da keiner der Akteure gezwungen werden kann, im Netzwerk zu bleiben.
- **Strategiefähigkeit:** Die Akteure des Netzwerks sind strategiefähig, d.h. sie handeln rational, zweckmäßig und zielorientiert und können sich diese Vorgehensweise leisten – z.B. aufgrund ökonomischer Ressourcen. Durch das Netzwerk sichern sich die Akteure gegenseitig ab und minimieren die Risiken ihres strategischen Handelns.
- **Reziprozität:** Die Interaktion zwischen den Akteuren verläuft reziprok, d.h. der subjektiven Einschätzung der Handelnden zufolge stehen Aufwand und Nutzen für die Aufrechterhaltung des Netzwerkes für alle Akteure in einem ähnlichen Verhältnis.
- **Exklusivität:** Die enge Kooperation erfordert eine exklusive Zahl von Partnern, die sich alle ernsthaft und engagiert am Netzwerk beteiligen und nicht zwischen mehreren, scheinbar gleichwertigen Optionen schwanken, wie z.B. der Beteiligung an anderen Netzwerken.
- **Nutzenmaximierung:** Ein „wechselseitig parasitäres Verhältnis“ (ebd. 98) kennzeichnet die Beziehung zwischen individueller Nutzenmaximierung und der Kooperation innerhalb des Netzwerks. Profitieren können die beteiligten Akteure vom Netzwerk nur, wenn es stabil ist. Damit das Netzwerk funktioniert, müssen alle Akteure gewisse Vorleistungen erbringen und Ressourcen zur Verfügung stellen. Die beteiligten Akteure handeln strategisch und streben längerfristig eine Nutzenmaximierung an, d.h. sie werden nicht über einen längeren Zeitraum hinweg Handlungen durchführen, die ihnen Verluste zufügen.
- **Interdependenzen:** Trotz der Autonomie sind die Akteure interdependent, d.h. durch den Austausch verschiedener Arten von Ressourcen (Geld, Macht, Wissen, Dienstleistungen, etc.) aufeinander angewiesen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Attraktivität des Netzwerks.
- **Eigendynamik:** Die Zusammenarbeit innerhalb des Netzwerks erzeugt eine Eigendynamik, so daß der Erfolg einzelner Akteure zunehmend auch vom Erfolg anderer Akteure und des Netzwerks abhängt.
- **Surplus-Effekt:** Die Kooperation soll helfen, Ziele zu realisieren, welche die Akteure allein nicht erreicht hätten.

Wichtig für den Erfolg und den Fortbestand eines Netzwerks ist ein Gleichgewicht zwischen selbstorganisierter Vernetzung und formaler Struktur. Netzwerke haben daher die Aufgabe „Ordnung aus Unordnung zu schaffen, ohne die Unordnung zu zerstören“ (ebd. 70). Die Bildung sozialer Netzwerke betrachtet WEYER als einen speziellen Fall der Selbstorganisation sozialer Systeme. Dieser Prozeß ist meistens unberechenbar, obwohl er im allgemeinen durch Angebote einzelner Akteure initiiert wird. Die Bildung eines Netzwerks kann z.B. erfolgen, weil ein Akteur in seiner Umgebung andere Akteure findet, die zu seinem Handlungsprogramm passen. Andererseits ist es auch möglich, daß ein Akteur bestimmte Handlungen in der Hoffnung vollzieht, daß diese zu den Strategien anderer Akteure passen werden. Zur Durchsetzung ihrer Interessen beobachten die Akteure die Ereignisse in ihrer Umgebung daraufhin, ob sie Chancen oder Gefährdungen für die eigenen Ziele bedeuten und streben ggf. Formen der Zusammenarbeit an. Wegen des starken Interesses aller Akteure an den zu erwartenden Surplus-Effekten liegt in den meisten Fällen eine relativ hohe Kooperationsbereitschaft vor. Durch die zunehmende Kopplung der Handlungen aller beteiligten Akteure kommt es durch Rückkopplungsmechanismen zur Stabilisierung der Strukturen. Die Entstehung des Netzwerks kann nicht vollständig kontrolliert werden und auch unbeabsichtigte Effekte mit sich bringen. Ein Netzwerk besitzt deshalb meistens auch Merkmale, die von den Akteuren nicht vorhergesehen und möglicherweise auch nicht gewollt wurden.

Für strategisch handelnde Akteure sind soziale Netzwerke als Kompromiß zwischen vollkommen ungeordneten und starren hierarchischen Strukturen optimal, um die Leistungsfähigkeit zu steigern und die Möglichkeiten zu verbessern, das eigene Ziel zu erreichen, ohne Autonomie und Strategiefähigkeit zu verlieren.

11.1.3 Zusammenfassung

Der Prozeß der Technikgenese wird von WEYER als Abfolge sozialer Schließungen beschrieben, die in die Abschnitte Entstehung, Stabilisierung und Durchsetzung zu gliedern sind. WEYER geht davon aus, daß über den ganzen Zeitraum der Technikentwicklung ein konstanter sozio-technischer Kern vorhanden ist, der die sozialen Schließungsprozesse beeinflusst, aber nicht bestimmt. Es bestehen zu jedem Zeitpunkt Alternativen, über die in sozialen Aushandlungsprozessen entschieden wird. An diesem Punkt seiner Theorie schreibt WEYER der Konstruktion sozialer Netzwerke eine Schlüsselrolle zu. Die Bemühungen der Akteure zur Kooperation entspringen weder den Strategien zur Problemlösung, noch altruistischen Motiven oder hierarchischen Gegebenheiten. Statt dessen zielen sie auf eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit der beteiligten Akteure und die Minimierung des Risikos bei der Erzeugung und Implementation von Innovationen. Durchsetzen werden sich immer jene Problemlösungen, die am ehesten sozial stabilisierbar sind, d.h. von heterogenen Akteuren und einem starken Netzwerk

getragen werden. WEYERS Anspruch an seine Theorie liegt darin, ein analytisches Vorgehen zu skizzieren, das für alle Phasen der Technikentwicklung verallgemeinert werden kann und auch den Ablauf jener Innovationen hinreichend erklärt, die sich nicht durchgesetzt haben. Darüber hinaus will er Ansatzpunkte für die aktive Technikgestaltung aufzeigen – ein Anliegen im Sinne der innovationsbegleitenden TA-Konzepte, die sich bemühen, schon während der Entwicklung einer Technologie gestaltend und steuernd einzugreifen.

11.2 Netzwerke zur Realisierung der Xenotransplantation

Die Xenotransplantation ist ein aktuelles Beispiel für die bisher häufig vernachlässigte Bedeutung von Netzwerken in der Entwicklung und Implementation biomedizinischer Innovationen. Die Realisierung des außerordentlich komplexen Verfahrens hängt in ganz erheblichem Maße von der Kooperation verschiedenster Fachdisziplinen ab und führt eine bemerkenswerte, aber dennoch überschaubare Gruppe von Akteuren zusammen.

Im folgenden soll untersucht werden, ob sich die Entwicklung der Xenotransplantation durch WEYERS Theorie sozialer Netzwerke beschreiben läßt oder ob es Abweichungen gibt. Es ist dabei erstens zu prüfen, in welchen Phasen sich die Entwicklung der Xenotransplantation bisher vollzogen hat und ob das Muster mit der Entwicklung anderer Innovationen vergleichbar ist. Zweitens sollen insbesondere die gegenwärtig vorfindbaren sozialen Netzwerke, ihre Interessen, Ziele und Kooperationsmuster untersucht werden.

Eine besondere Herausforderung stellt die Tatsache dar, daß zum Zeitpunkt dieser Untersuchung schon allein aufgrund der erheblichen naturwissenschaftlich-medizinischen Probleme noch keine klinischen Xenotransplantationen durchgeführt werden konnten. Deshalb bietet diese biomedizinische Technologie die Möglichkeit, im Sinne des modernen TA die Einführung einer Innovation zu begleiten und die mögliche weitere Entwicklung vor dem Hintergrund der existierenden Netzwerke abzuschätzen.

11.2.1 Entstehungsphase

Das Konzept der Xenotransplantation ist grundsätzlich älter als die Idee, menschliche Organe zu transplantieren. Allerdings waren die ersten Versuche Einzelexperimente, die in mehreren Schüben am Anfang des 20. Jahrhunderts, in den 1960er sowie in den frühen 1990er Jahren stattfanden und ohne theoretische Überlegungen zur Lösung der vorliegenden naturwissenschaftlich-medizinischen Probleme durchgeführt wurden. In diesem Zeitraum gab es weder Kooperationen zwischen den Akteuren, noch jene Art informeller Kommunikation, die für WEYER die Gründung von Netzwerken begleitet.

Eine Entstehungsphase im Sinne der von WEYER formulierten Netzwerktheorie läßt sich eher dem Beginn der modernen Xenotransplantation seit Mitte der 1990er Jahre zuordnen. Der technische Aspekt des sozio-technischen Kerns war bei der Entwicklung der Xenotransplantation das grundsätzliche Konzept, menschliche Organe durch tierische Organe zu ersetzen. Der soziale Aspekt dieses Kerns – die mögliche zukünftige Anordnung der Akteure – ergab sich erst, nachdem die immunologische Abstoßung als Hauptgrund für das Versagen der tierischen Organe ausgemacht war und die Frage nach der Überwindung dieser Hürde in den Vordergrund rückte: Der „Zufall“ (ebd. 1997;35), der es zu diesem Zeitpunkt ermöglichte, die Innovation auf den Weg zu bringen, war die gleichzeitige Entwicklung gentechnologischer Methoden und deren Anwendung bei Tieren. Die Möglichkeit, menschliche Gene in das tierische Genom einzuführen, wurde zunächst nur im Kontext des Gen-Pharming gesehen: Die Gentechnik schaffte die Voraussetzungen dafür, menschliche Proteine, die auf anderen Wegen nicht oder nur in kleinen Mengen herzustellen sind, im Tier zu produzieren. Darüber hinaus eröffneten die Methoden der Gentechnik aber auch die Möglichkeit, tierische Organe durch die Einführung menschlicher Gene zu „humanisieren“ und sie damit für den Menschen verträglicher zu machen.

Die Unterscheidung der Xenotransplantation in die Zeit vor und nach der Bereitstellung von Methoden zur gentechnologischen Veränderung der Spendertiere ist zumindest in konzeptioneller Hinsicht noch bedeutender als die Einführung von Cyclosporin zur Immunsuppression bei der Allotransplantation. Denn bei der gentechnisch unterstützten Xenotransplantation bot sich die Möglichkeit, einen vollkommen neuen Zugang zur Problematik der immunologischen Abstoßung zu erlangen. Ansatzweise zeichnete sich hier die zukünftige Anordnung der Akteure ab, die außer den Klinikern zumindest auch Akteure aus der Gentechnik einschließen mußte. Gleichzeitig läßt sich ausmachen, was WEYER als eine Abfolge von Schließungsprozessen beschreibt, in deren Verlauf sich der Pfad der Technikentwicklung herausbildet und eine Konzentration auf eines oder wenige Probleme stattfindet: Im Fall der Xenotransplantation war dies die Überwindung der immunologischen Abstoßung durch die Verwendung gentechnischer Methoden und die Erzeugung transgener Tiere.

Während sich in der Phase zwischen 1992 und 1996 eine Reihe akademischer Forschergruppen weltweit mit den Grundlagen der immunologischen Abstoßung beschäftigte, versuchten mehrere kleinere Biotechnologiefirmen, transgene Tiere (zunächst Mäuse, später Schweine) zu entwickeln, bei denen die Abstoßung nach Xenotransplantationen weniger heftig ausfallen sollte. Zu ihnen gehörten vor allem Imutran (Cambridge/Großbritannien), Nextran (Princeton/USA) und Alexion (New Haven/USA) sowie BresaGen (Thebarton, Australien). Eine entscheidende Veränderung in der Akteurskonstellation ergab sich durch das starke Engagement des multinationalen

Pharmakonzerns Novartis¹⁸² auf dem Gebiet der Xenotransplantation. Imutran, eine ursprünglich von David J.G. White und John Wallwork gegründete Firma, verkündete bereits 1995, klinische Versuche zur Xenotransplantation stünden im nächsten Jahr bevor (ROUSH 1995). Diese Ankündigung war nicht zuletzt von der Absicht begleitet, die Position des kleinen Biotechnologieunternehmens in den Verkaufsverhandlungen zu stärken. Der Erwerb von Imutran war ein wichtiger Schritt von Sandoz bzw. Novartis auf dem Weg zu einer Schlüsselposition bei der Entwicklung der Xenotransplantation. Nextran, seit 1995 eine Tochter der Baxter Healthcare Corporation, führte 1994 die erste Xenotransplantation eines transgenen Schweineherzens in einen nicht-menschlichen Primaten durch (MCCURRY et al. 1995). Im Juli 1995 erhielt die Firma die Genehmigung für Phase I Studien mit extrakorporal angeschlossenen transgenen Schweinelebern zur Überbrückung bei Patienten in einer lebensbedrohlichen Situation, bis ein menschliches Transplantat zur Verfügung steht oder eine Regeneration der Leber erfolgt. Eine stabile Expression eines humanen Gens auf hohem Niveau in transgenen Schweinen wurde jedoch zuerst von Imutran in Großbritannien erreicht (WHITE & COZZI 1995)¹⁸³.

Die Aussicht darauf, die Realisierung der Xenotransplantation durch gentechnologische Verfahren zu unterstützen, hat demzufolge in der Entstehungsphase zur Etablierung eines sozio-technischen Kerns und zur Formierung von Netzwerken beigetragen. Die Möglichkeit, tierische Organe zu humanisieren, stellte einen Fortschritt dar, der die Suche nach neuen Immunsuppressiva überflüssig zu machen schien – zumal deren Verwendung wegen der Nebenwirkungen für die Patienten ohnehin stärker umstritten ist als eine Steigerung der Verträglichkeit tierischer Organe. Unterstützt wurde diese Entwicklung durch die Aufbruchsstimmung und den Optimismus, der viele Verfahren begleitet, die im Zusammenhang mit der Gentechnologie stehen. Die Option auf einen künstlichen Organersatz für den Menschen und die Stabilisierung der entsprechenden Netzwerke wurde dadurch zunächst wirksam verdrängt.

11.2.2 Stabilisierungsphase

Die erfolgreiche Produktion transgener Schweine für die Xenotransplantation markiert den Übergang der Technologie von der Entstehungs- in die Stabilisierungsphase. Das Ziel der Stabilisierungsphase, in der sich die Xenotransplantation auch heute noch befindet, ist die Herstellung eines „Prototypen“. In der Medizin ist dieses Ziel mit der Durchführung erster klinischer Versuche erreicht.

¹⁸² Schon vor der Fusion mit Ciba Geigy 1996 begann Sandoz mit einer Verstärkung der Aktivitäten bei der Entwicklung der Xenotransplantation.

¹⁸³ Nextran und Imutran verwenden unterschiedliche humane Regulatorproteine, die verhindern sollen, daß die Organe der transgenen Schweine abgestoßen werden (vgl. Kapitel 4). Nicht völlig geklärt ist allerdings die Frage des Patents, das von Imutran gehalten wird (WO91/05855). Es umfaßt nicht nur das humane Gen, mit dem die Schweine versehen werden, sondern die gesamte Methode: Erzeugung verträglicher Organe für die Xenotransplantation durch die Inhibition des Komplementsystems mittels transgener Tiere.

Die Grundlage für ein umfassendes Verständnis der Abläufe in dieser Phase sowie die Abschätzung der möglichen weiteren Entwicklung ist ein Einblick in die Vernetzung der beteiligten Akteure und ihre jeweiligen Beiträge zur Realisierung der Xenotransplantation. Auch Handlungs- und Steuerungsoptionen im Rahmen der innovationsbegleitenden TA sind nur zu erkennen, wenn die Interessen der Akteure und ihre Interaktionen näher beleuchtet werden. Im folgenden werden deshalb basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten Experteninterviews zunächst die Hauptakteure bei der Entwicklung der Xenotransplantation identifiziert, bevor ihre Vernetzung untersucht wird. Dabei soll vor allem die Frage geklärt werden, ob es innerhalb der vorliegenden Strukturen lediglich zur hochspezialisierten Sicht der Professionen auf ihre jeweilige Disziplin kommt oder ob auch angrenzende oder weiterführende Schwierigkeiten der Xenotransplantation sowie Strategien zur Lösung solcher Probleme Berücksichtigung finden. Darüber hinaus soll die Hypothese überprüft werden, ob es sich beim Netzwerk zur Realisierung der Xenotransplantation tatsächlich um die Interaktion gleichberechtigter Akteure ohne dominante Zentralakteure handelt.

11.2.2.1 Identifizierung der Hauptakteure und ihrer Interessen bei der Entwicklung der Xenotransplantation

In der Stabilisierungsphase der Xenotransplantation lassen sich folgende Akteursgruppen identifizieren:

- Transplantationsmediziner
- Immunologen
- Molekularbiologen
- Tierproduzenten
- Physiologen
- Virologen und
- Akteure aus der Privatwirtschaft (Pharmaindustrie).

Ihre Argumente und Motive werden in den folgenden Abschnitten einer genaueren Betrachtung unterzogen, um ihre spezifische Rolle bei der (Weiter-)Entwicklung und ggf. der Implementation der Xenotransplantation beurteilen zu können.

Die Identifizierung und Gruppenzuordnung der Hauptakteure in der Stabilisierungsphase ist insofern problematisch, weil diese teilweise mehreren Gruppen angehören. So können Chirurgen an der Forschung zur Xenotransplantation beteiligt, aber gleichzeitig als Kliniker in der Allotransplantation tätig sein. Die Klassifizierung erfolgt daher in analytischer Absicht; empirisch ist sie nicht immer in dieser reinen Form vorzufinden. Die gleichzeitige Zugehörigkeit zu anderen Gruppen wird daher nicht von vornherein ausgeschlossen. Das Dilemma der nicht fest umrissenen Gruppenzugehörigkeit ist in diesem Fall auch auf Seiten der Akteure. Dies wurde in den Interviews besonders deut-

lich, wenn die Aussagen mit erklärenden Worten eingeleitet wurden, z.B. „als Kliniker würde ich sagen,...“ oder „als Transplantationsmediziner muß ich sagen“ (T3/11ff.). Im folgenden werden die Aussagen daher entsprechend der Perspektive berücksichtigt, welche die Akteure jeweils einnehmen. Sowohl für die Identifizierung der Hauptakteure wie auch für die Untersuchung der Akteurskonstellationen gilt, daß die Ergebnisse aus den in Deutschland geführten Interviews auf die internationale Ebene verallgemeinert werden können. Zwar ist die Forschung in Deutschland auf diesem Gebiet nicht unbedingt führend, aber sie liefert einen repräsentativen Querschnitt durch die Forschungslandschaft, wie sie auch in den USA zu finden ist. Im Gegensatz zu einigen anderen Ländern, die ihre Bemühungen stark auf einen Bereich konzentrieren (z.B. Inselzellen in Australien oder Schweden), finden sich in Deutschland sogar Aktivitäten in allen relevanten Forschungsfeldern zur Xenotransplantation.

Transplantationsmediziner

Die Mediziner waren es, die das Konzept der Xenotransplantation immer wieder aufgriffen, zuletzt wegen des wachsenden Erfolges der Transplantationsmedizin und der daraus erwachsenden Organknappheit. Die besondere Rolle von Ärzten bei der Einführung und Anwendung medizintechnologischer Innovationen wurde schon häufig diskutiert. Sie befinden sich in einer Stellung, in der sie gleichzeitig Angebot und Nachfrage kontrollieren, indem sie einerseits feststellen, für welche Therapien ein Bedarf vorhanden ist und andererseits ihren Patienten eine therapeutische Option vorstellen (OST & ANTWEILER 1986). Eine besondere Bedeutung erhält diese Position der Ärzte, wenn eine Therapie neu ist und der Arzt entscheidet, ob die Innovation seinem Patienten nützen kann. Besonders wenn die Xenotransplantation zunächst parallel zur Allotransplantation zur Verfügung stehen wird, bestimmen die Kliniker, ob diese therapeutische Innovation überhaupt verwendet wird und auch von seiten der Patienten eine Nachfrage entstehen kann. Diese kann z.B. gefördert werden, wenn Ärzte den Patienten die Möglichkeit offenlegen, durch die Bereitschaft zur Xenotransplantation die Wartezeit zu umgehen, die für Allotransplantate besteht. Ebenso wird die Nachfrage gefördert, wenn Patienten, die für eine Allotransplantation nicht in Frage kommen, auf die Option der Xenotransplantation aufmerksam gemacht werden und sich dieses Wissen z.B. auch über Selbsthilfeorganisationen verbreitet.

In den Interviews gaben mehrere Transplantationsmediziner an, unter den eigenen Patienten die Haltung zur Transplantation tierischer Organe mehr oder weniger systematisch erkundet zu haben (z.B. N 17/42ff.). Allerdings räumen auch die Chirurgen an dieser Stelle ein, daß nicht nur für die Antwort der Patienten, sondern auch für deren zukünftige Haltung zur Xenotransplantation entscheidend sein kann, in welcher Form sie über eine Technik informiert wurden, von der viele vorher nichts wußten (T 7/33f.). Die –

häufig schriftlichen – Aufklärungen der Patienten in den verschiedenen bisher durchgeführten Umfragen wurden aber weder gemeinsam mit den Ergebnissen der Untersuchung veröffentlicht, noch im Hinblick auf ihre Rolle bei der Meinungsbildung von Patienten untersucht, bzw. diskutiert. Es ist anzunehmen, daß unterschiedliche Eindrücke bezüglich der zu erwartenden Funktion und Qualität der Organe hervorgerufen werden können. Interessant ist außerdem die Frage, ob durch solche Befragungen eine Art Patientennachfrage gefördert oder in Gang gesetzt werden kann, besonders wenn Patientenorganisationen beteiligt sind, die als Multiplikatoren wirken.

Die Situation vor der Einführung der klinischen Xenotransplantation weist an vielen Stellen deutliche Parallelen zur frühen Phase der Allotransplantation auf. Dort wiesen FOX & SWAZEY (1976;7) den Ärzten eine zentrale Funktion als „gatekeeper“ zu: Sie entscheiden, ob jemand für eine Transplantation in Frage kommt oder nicht. Heute geht es bei dieser gatekeeper-Funktion in der Allotransplantation hauptsächlich darum, ob und wann ein Patient auf eine Warteliste gelangt. Im Zuge der Xenotransplantation könnten die Fragen sich mit der Eignung des Patienten für eine Allo- oder eine Xenotransplantation und der Wahl des Transplantationszeitpunkts beschäftigen.

Übereinstimmungen mit der Implementation der Allotransplantation bestehen ebenfalls hinsichtlich der Doppelrolle der Mediziner, die vielfach charakteristisch für die Einführung innovativer Medizintechniken ist. Die parallelen Aufgaben als Forscher und Ärzte führen laut FOX & SWAZEY (1976;64ff., vergl. außerdem OST & ANTWEILER 1986, GREER 1988) dazu, daß Innovationsaktivitäten in der Medizin eher parallel als linear erfolgen: Statt der Entwicklung einer Therapie von der Grundlagenforschung über angewandte Forschung, Erprobung und Diffusion werden schwerkranken Patienten ggf. auch experimentelle Therapien in Form von Heilversuchen¹⁸⁴ angeboten. Eine neue Technologie wird dementsprechend oft schon in einem frühen Entwicklungsstadium angewendet und erst bei der Anwendung auf Patienten schrittweise verbessert. In diesem Wechselspiel von Forschung und Therapie beeinflussen die Erkenntnisse aus der klinischen Anwendung auch die Grundlagenforschung und das Gleichgewicht verschiebt sich im Idealfall im Laufe der Zeit immer mehr zu Gunsten der Therapie. Dies ist eine Entwicklung, von der auch MCKINLAY (1981) spricht, wenn er auf die unsystematische Einführung neuer Technologien in der Medizin hinweist. Allerdings kommt die Doppelrolle der Mediziner besonders in einem Feld wie der Transplantationsmedizin zum Tragen, wenn Alternativen fehlen, eine hohe klinische Dringlichkeit zum Handeln besteht und das neue Verfahren die letzte Möglichkeit zur Lebensrettung darstellt.

WARNER hat am Beispiel der Anwendung der Chemotherapie bei verschiedenen leukämischen Erkrankungen ein spezielles Innovationsmodell für schwere Erkrankungen

¹⁸⁴ Zu Problemen bei der Abgrenzung von Heilversuchen vgl. Kapitel 9.

entwickelt. Das Modell der „verzweifelten Reaktion“¹⁸⁵ (1975) postuliert eine zentrale Funktion des Schweregrads einer Erkrankung bei der Übernahme und Verbreitung einer Innovation. Innovationen verbreiten sich nach diesem Modell schneller oder sogar vor-schnell, wenn eine besonders schwere Erkrankung vorliegt. Der Arzt als Entscheidungsträger muß bei einem innovativen Verfahren die Risiken des Eingriffs gegen die verschiedenen möglichen Ergebnisse und die Unsicherheit über diese Resultate abwägen (WARNER 1977). Dabei ist der Beitrag zu berücksichtigen, den eine Intervention zur Erreichung eines bestimmten Ziels leisten kann. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten muß gegen die medizinischen Risiken bzw. Nebenwirkungen und ggf. auch die Kosten des Verfahrens abgewogen werden. In einer aussichtslosen, lebensbedrohenden Situation ist die Neigung des Entscheidungsträgers, ein innovatives Verfahren anzuwenden, deutlich gesteigert – auch wenn die Folgen oft unkalkulierbar sind. Die Ärzte verspüren in dieser Situation oft einen großen moralischen Druck, den Patienten zu retten. Durch die enge Beziehung zwischen dem Arzt und seinem Patienten, den er ggf. schon über einen längeren Zeitraum betreut hat, ist es fast nicht möglich, ohne emotionale Beteiligung zu bleiben (FOX & SWAZEY 1976;61,86). In einer lebensbedrohenden Situation verlieren Risiko und Unsicherheit in Abwägungsprozessen an Bedeutung. Jede Unsicherheit über die Folgen des innovativen Verfahrens kann besser sein als die Gewißheit, welcher der Patient sonst ausgesetzt wäre. Es ist daher naheliegend, die Mortalität der Erkrankung gegen die Mortalität bei Anwendung der innovativen Therapie abzuwägen (FOX & SWAZEY 1976;66):

„From the physician’s perspective, the only ‘cost’ of using a technique that proves to be a failure is that things are not better.“ (WARNER 1977;22).

Neben dem rationalen Aspekt des geringen relativen Risikos gibt es nach Ansicht von WARNER auch emotionale Gründe für das Vorgehen der Ärzte – wie das Bestreben, „irgendetwas“ oder „alles menschenmögliche“ zu unternehmen. Neben der Verbesserung des physischen Zustandes des Patienten – dem Hauptziel der Intervention – geht es in diesem Zusammenhang auch um die psychologische Entlastung des behandelnden Arztes.

In dieser Situation befindet sich auch die heutige Transplantationsmedizin, wie in den Interviews immer wieder eindringlich geschildert wurde. Die Einschätzungen der Mediziner unterscheiden sich allerdings z.T. deutlich, wenn es um das Maß der Ausgereiftheit geht, welche die Xenotransplantation in Tierexperimenten erlangt haben muß, bevor sie am Patienten angewandt werden kann¹⁸⁶. Auch WARNER spricht von einer variablen Einschätzung des „Schwellenwerts“ (1977;26), d.h. der Überlebenszeit, die erforderlich ist, damit eine Intervention unter Ärzten als sinnvoll und angebracht eingeschätzt wird.

¹⁸⁵ Eigene Übersetzung.

¹⁸⁶ Vgl. Kapitel 8 sowie R 1/47ff., B 5/29ff., S 6/1ff., U1/46ff.

Diese Unterschiede findet er sowohl zwischen verschiedenen Ärzten, als auch bei einem Arzt bzgl. verschiedener Patienten. Die Krankheit von Kindern wird z.B. als besonders schlimm angesehen, so daß an die Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens geringere Ansprüche gestellt werden. Das prominenteste Beispiel einer Xenotransplantation in dieser Hinsicht ist die Transplantation eines Pavianherzens auf Baby Fae, einen Säugling, der 20 Tage nach dem Eingriff verstarb (BAILEY 1985, vgl. Kapitel 4). Dieser Fall illustriert eindrucksvoll, daß die in der Medizin auffallende Tendenz zugunsten eines riskanten Eingriffs in einer derart verzweifelten Situation sogar bis zum blinden, rational kaum noch zu rechtfertigenden Aktionismus führen kann (WARNER 1977).

Der therapeutische Nihilismus ist besonders dann schwierig zu akzeptieren, wenn es – wie bei der Allotransplantation – grundsätzlich eine therapeutische Möglichkeit gibt, die aber aufgrund der Organknappheit nicht allen Patienten zur Verfügung steht, die von ihr profitieren könnten. In dieser Situation liegt es für den Arzt und Forscher besonders nahe, ein innovatives Verfahren zu verwenden, das vom Ansatz her ähnlich ist und an den Erfolg der bestehenden Therapie anknüpfen könnte. Die Auffassung, daß innovative Behandlungsansätze sich schneller verbreiten könnten, wenn sie einer bereits bekannten Methode ähneln, findet sich auch schon bei WARNER (1977). An diesem Punkt ist die Anschlußfähigkeit der Technik an bestehende Netzwerke entscheidend. Auch bei der Xenotransplantation können Strukturen aus der Transplantationsmedizin übernommen und erweitert werden.

Den Ärzten kommt neben der Beeinflussung von Angebot und Nachfrage bei der Xenotransplantation noch eine weitere wichtige Funktion zu: In der Rolle als technische Experten können sie der Öffentlichkeit den Nutzen und Wert einer neuen Technologie nahebringen. Auf diese Weise üben sie einen großen Einfluß auf die öffentliche Diskussion zur Einführung neuer medizinischer Technologien aus. Dabei greifen Mediziner laut OST & ANTWEILER (1986) einerseits auf ihr Expertenwissen zurück, aber andererseits nutzen sie auch ihre „Heldenrolle“ (ebd;38) bei Lebensrettung und -verlängerung, um die Verwendung jeglicher Technologien zu diesem Zweck zu legitimieren. Eine Steuerung der Entwicklung biomedizinischer Techniken wird oft als Eingriff in den Zuständigkeitsbereich und die Autorität des Arztes verstanden, in dessen Entscheidung es liegt, jede verfügbare Technologie zu verwenden (BONAIR & PERSSON 1996). Ärzte berufen sich dabei zumeist auf die bessere Wirksamkeit des von ihnen gewählten Verfahrens, MCKINLAY (1981) weist jedoch nach, daß der Erfolg einer Innovation häufig mehr davon abhängt, welche Befürworter sie hat als von ihrer Wirksamkeit¹⁸⁷.

¹⁸⁷ Dies gilt z.B. für aufwendige bildgebende Verfahren, die nur selten therapeutische Konsequenzen haben.

Durch die Ärzte wird stets das Recht der Patienten auf die modernste Technologie eingefordert. Gesundheit wird in der Öffentlichkeit zunehmend als ein Grundrecht verstanden, für deren Erhalt oder Wiederherstellung gesorgt werden müsse (J 7f.). Diese „Ideologie“ (OST & ANTWEILER 1986;36) wird sowohl von der medizinischen Profession als auch von der Industrie zu ihren Zwecken genutzt: Die Frage, was denn ein menschliches Leben kosten dürfe, wird sogar der Kritik an neuen diagnostischen Techniken entgegeng gehalten, z.B. bei der Einführung der Computertomographie. Teilweise wird das „Grundrecht auf Gesundheit“ so weitgehend interpretiert, daß in der öffentlichen Diskussion zunehmend auch das Recht auf ein Organ thematisiert wird (FEUERSTEIN 1995;368ff.) und bereits in das Bewußtsein vieler Patienten vorgedrungen ist. Dies steht der früheren Auffassung entgegen, ein neues Organ sei als Geschenk zu betrachten – eine Sichtweise, die von Chirurgen nur noch vereinzelt vertreten wird (U 7/32).

Das Argument, die Rettung eines Menschenlebens könne nicht in monetären Einheiten gemessen werden, ist nahezu universell einsetzbar. Es tritt aber mit einer ganz besonderen Intensität und Legitimation dann auf, wenn es um eine Technologie geht, die unmittelbar lebensrettend wirken kann. Bei Grenzsituationen wie der Allotransplantation oder der Option auf eine Xenotransplantation gelten demzufolge eigene Gesetze. Auch in den Interviews mit Medizinern kam dieser Gesichtspunkt immer wieder zur Sprache und macht eines besonders deutlich: Die Verantwortung des Arztes, der in erster Linie dem individuellen Patienten gegenüber verpflichtet ist, wird an diesem Punkt vervielfacht durch die Last, die der Transplantationsmediziner verspürt, weil in seiner subjektiven Wahrnehmung er derjenige ist, der den Zugang zu einer lebensrettenden Option verwehren muß. Jede Diskussion zur Unausgereiftheit einer Technik oder möglicher Gefahren wird letztendlich nicht nur als Angriff auf die Innovation, sondern auch auf die Berufsehre und das Engagement für das Wohl des Patienten verstanden. Letztendlich kann sich die Rolle des gatekeepers bei der Xenotransplantation später aus einer anderen als der derzeitigen Perspektive darstellen: Während heute Organe fehlen, kann es in Zukunft mit Blick auf die finanziellen Grenzen des Gesundheitssystems um die Frage gehen, bei wem und zu welchem Zeitpunkt eine Xenotransplantation durchgeführt wird (vgl. Kapitel 10). Gegen Überlegungen dieser Art wehren sich die Mediziner in diesem Stadium der Forschung allerdings noch heftig:

„Ökonomische Überlegungen sind (...) zwar unvermeidlich, auch in der Medizin, was eine Folge des zunehmenden Erfolgs der Medizin ist, aber sie haben nichts zu suchen in der Beeinflussung von Forschungsrichtungen.“ (D 3/42ff.)

Darüber hinaus werden die Augen davor verschlossen, in welchen Dimensionen sich die neuen Transplantationszahlen bewegen könnten (z.B. T 5/34ff.). Nur wenige scheinen das Problem im vollen Umfang zu erkennen zu wollen und sehen die sich möglicherweise ergebenden dramatischen Konsequenzen:

„... mit irgendeinem dieser Sprünge, dieser Quantensprünge in der medizinischen Versorgung, wird man sagen: so, wir können nicht mehr alles bezahlen; wer das haben will, muß es selber zahlen, ganz einfach.“ (B4/31ff.)

Die Rolle der Transplantationsmediziner innerhalb des Netzwerks zur Realisierung der Xenotransplantation ist demzufolge aus zweierlei Sicht entscheidend: Der Bedarf an alternativen Organquellen wird von den Transplantationsmedizinern festgestellt und manifestiert sich – deutlich abgemildert (vgl. Kapitel 10) – in den Wartelisten. Vor allem aber stellen die Transplantationsmediziner das Bindeglied zwischen der Forschung und der Anwendung des neuen Verfahrens am Menschen dar und nehmen damit eine zentrale Position innerhalb des Netzwerks ein, die sich nicht nur auf die Stabilisierungs- sondern ggf. auch auf die Durchsetzungsphase und die mit ihr möglicherweise verbundenen finanziellen Beschränkungen erstreckt.

Immunologen

Da die Transplantatabstoßung schon frühzeitig als eine der zentralen Fragen bei der Realisierung der Xenotransplantation erkannt wurde, war die Beteiligung von Immunologen am Netzwerk unverzichtbar. Die Aufklärung der Abstoßungsmechanismen wird massiv verfolgt, um eventuellen Schlüsselreaktionen auf die Spur zu kommen. Deren Verständnis könnte entscheidend dazu beitragen, daß das Immunsystem des Empfängers bei einer Xenotransplantation nicht komplett ausgeschaltet werden muß, sondern lediglich an zentralen Punkten unterdrückt wird. Ein wichtiges Beispiel in dieser Richtung ist der Mechanismus der hyperakuten Abstoßungsreaktion unter Beteiligung präformierter Antikörper und des Komplementsystems. Die Kenntnis des Ablaufs ermöglichte die Intervention auf molekularer Ebene durch genetische Veränderungen der Spendertiere.

Für ihre Beteiligung an der Xenotransplantationsforschung haben die Immunologen vor allem zwei Hauptmotive¹⁸⁸: Zum einen wird durch ihren erheblichen Beitrag zum möglichen Gelingen des Verfahrens die Bedeutung der Immunologie innerhalb der Medizin unterstrichen. Darüber hinaus konnte aber auch die immunologische Grundlagenforschung in der Immunologie bereits entscheidende Fortschritte durch die Arbeit an der Xenotransplantation verzeichnen. Weitere Erfolge sind zu erwarten, denn das Interesse an der Xenotransplantation eröffnet auch die Möglichkeit zu vertieften Einsichten in das Immunsystem. So haben z.B. die umfangreichen Forschungsaktivitäten zur hyperakuten Abstoßungsreaktion zur Erweiterung des Verständnisses des Komplementsystems und der Erkenntnis geführt, daß sich dieses „zerstörerische System“ (W3/46) scheinbar durch einen einzigen, aber zentralen Eingriff außer Gefecht setzen läßt. Auf der anderen Seite bietet sich auch ein Einblick in die „Vollkommenheit“ (R5/3) des Immunsystems. Auch die Forschung an Immunsuppressiva mit möglichst wenig Nebenwirkungen hat im

¹⁸⁸ Die Motivation, Patienten zu helfen, indem der Beitrag der jeweiligen Disziplinen zur Realisierung der Xenotransplantation beiträgt, wird im folgenden vorausgesetzt und nicht mehr einzeln angesprochen.

Zuge der Xenotransplantationsforschung verstärkte Aufmerksamkeit erhalten (T4/35f.). Vor allem Transplantationsmediziner in ihrer Rolle als Forscher sind es, die verschiedene Protokolle mit den verfügbaren Immunsuppressiva auf ihre Wirksamkeit bei der Xenotransplantation im Tiermodell testen. Ein weiterer wichtiger Ansatz ist die Suche nach Substanzen, die nicht systemisch wirken, sondern gezielt an den Ort des Geschehens geleitet werden. Immunsuppressiva, die spezifisch für die Xenotransplantation sind, wurden aber bisher noch nicht vorgestellt.

Auch für das Verständnis und die Therapie von Autoimmunerkrankungen werden Fortschritte erwartet. Hierbei können nicht nur Erkenntnisse bei der Immunsuppression von Nutzen sein, sondern auch die Forschung an den Mechanismen zur Induktion der immunologischen Toleranz, die im Rahmen der Xenotransplantationsforschung verstärkt wurde. Forschung auf diesem, oft als „heiliger Gral der Transplantationsmedizin“ (vgl. z.B. WEBBER 1996) bezeichneten Gebiet findet allerdings in Deutschland kaum statt. Auch im restlichen Europa gehört die Erforschung von Mechanismen zur Toleranzinduktion nicht zu den Forschungsprioritäten. Diesem zentralen Unterschied in der Ausrichtung der Forschungsbemühungen in Europa und den USA liegen verschiedene „Philosophien“ (N 7/9) zugrunde: Die bisherigen Protokolle zur Induktion der Toleranz im Tiermodell scheinen für die Anwendung am Menschen noch zu radikal (vgl. Kapitel 4). In Europa richten sich die Bemühungen deshalb bisher nahezu ausschließlich auf die Veränderung des Tieres oder auch nur des Organs, das in den Menschen transplantiert werden soll.

Die weltweite Kooperation von Immunologen und Medizinern war bei der Aufklärung der ersten Abstoßungsstufe in der Xenotransplantation außerordentlich erfolgreich. Die Transplantationsmediziner sind gezwungen, vor dem Einsatz der Technik in der Klinik auf die Erkenntnisse der Immunologen zu warten. Durch das Verständnis der auf die hyperakute Abstoßungsreaktion folgenden Abwehrmechanismen sollen gezielte Interventionen ermöglicht werden, so daß die Hürde der Xenotransplantatabstoßung überwunden werden kann. Dieser Erfolg ist auf verschiedenen Wegen denkbar, sei es durch den Einsatz von Immunsuppressiva, die Aufklärung und Kontrolle von Schlüsselreaktionen innerhalb der Abstoßung oder die Induktion xenospezifischer Toleranz. Welche Strategien oder Entwicklungspfade tatsächlich verfolgt werden, wird letztlich vor allem im Hinblick auf die Problemlösungsfähigkeit der Ansätze bestimmt werden, d.h. die Fähigkeit zur Überwindung der immunologischen Abstoßung der Xenotransplantate¹⁸⁹.

Der Nutzen, den die Immunologie als Fachgebiet aus der Entwicklung der Xenotransplantation zieht, ist ganz erheblich. Die Akteure dieser Gruppe werden stark vom naturwissenschaftlichem Interesse geleitet, so daß die Frage, ob es tatsächlich zur Anwen-

¹⁸⁹ Zu den Erfolgsaussichten der verschiedenen Strategien vgl. Kapitel 4.

dung der Xenotransplantation im klinischen Alltag kommt, für die Beteiligung der immunologischen Forschergemeinschaft am Netzwerk letztendlich nicht entscheidend ist. Anders als für andere Akteursgruppen rentiert sich die Teilnahme am Netzwerk für die Immunologen bereits im Zeitraum der Technikentwicklung.

Molekularbiologen

Erst der Eintritt der Molekularbiologen in das Netzwerk zur Entwicklung der Xenotransplantation ermöglichte den Beginn der modernen Xenotransplantationsforschung. Nachdem selbst bei der Xenotransplantation zwischen nahe verwandten Arten festgestellt werden mußte, daß die zur Verfügung stehenden Medikamente nicht ausreichen, um die Abstoßung zu verhindern, drehten sich die Überlegungen zunächst nur um andere Wege der Immunsuppression. Erst der Ansatz, die genetische Grundausstattung des Spendertiers zu verändern, statt die Abwehrreaktion des Patienten ausschließlich durch Immunsuppressiva zu beeinflussen, ergab eine qualitativ neue Sicht des Problems. Die Strategieänderung war ein Meilenstein in der Entwicklung der Xenotransplantation und machte die Herstellung eines prototypischen Spenderschweins zum ersten Mal wahrscheinlich.

Perspektivisch verspricht die Beteiligung der Molekularbiologen in Zusammenarbeit mit den Immunologen die Konstruktion des „perfekten Spenderschweins“ (vgl. Kapitel 4). Die Mechanismen, die der jeweiligen Abstoßungsreaktion zugrunde liegen, werden von den Immunologen aufgeklärt und von den Molekularbiologen auf die genetische Basis zurückverfolgt. Mittlerweile sind bereits eine Reihe von Genen in das Visier der Molekularbiologen geraten, die unterschiedliche Phasen der Abstoßungsreaktion betreffen.

In ihrem Anspruch, die Schweineorgane für die Menschen verträglich zu machen, werden sich die Molekularbiologen vermutlich in Teilbereichen auch einem Wettstreit mit den Immunologen unterwerfen müssen, wenn diese die Entwicklung besser verträglicher Immunsuppressiva weiterhin vorantreiben. Eine Kooperation beider Disziplinen ist dann wieder erforderlich, wenn es um die Idee geht, die Immunsuppressiva so zu verwenden, daß sie nicht den ganzen Körper des Rezipienten beeinflussen, sondern lokal wirksam werden (PLATT 1998a). Der gezielte Transport von Medikamenten an den Ort, an dem sie benötigt werden (drug delivery), ist eine der großen Herausforderungen der modernen Medizin (JAIN 1998). Bei der Xenotransplantation könnten diese Bemühungen eine wichtige ergänzende Rolle spielen. An dieser Stelle werden auch die Verbindungen der Xenotransplantation zu einer weiteren aktuellen medizinischen Entwicklung sichtbar: Im Rahmen einer Gentherapie können Zellen *ex vivo* so verändert werden, daß sie an bestimmte Stellen des Körpers gelangen und dort die Substanz freisetzen, die sie tran-

sportieren. Alternativ könnten es auch die transplantierten Organe selbst sein, die Gene für immunsuppressiv wirksame Substanzen oder Immunmodulatoren enthalten.

Welche Strategie sich letztlich durchsetzen wird oder ob verschiedene Methoden koexistieren, hängt letztlich nicht nur von der Qualität des Konzepts, sondern auch von der Durchsetzungsfähigkeit der jeweiligen Akteure ab. Bisher sind die Molekularbiologen vor allem die „Dienstleister“ der anderen Disziplinen, weil es kaum eigene etablierte Strukturen gibt. Die Molekularbiologie wird mit ihren Querschnittstechniken mittlerweile in fast allen Bereichen der biomedizinischen Forschung und der Medizin eingesetzt. Da demzufolge aber auch Fürsprecher in allen Disziplinen vorhanden sind, wird die Bedeutung der Molekularbiologen innerhalb des Netzwerks zur Realisierung der Xenotransplantation zumindest bis zum Ende der Stabilisierungsphase nicht abnehmen.

Tierproduzenten

Während es die Molekularbiologen sind, die das „perfekte Spenderschwein“ entwerfen und auf molekularer und zellulärer Ebene konstruieren, sind für die praktische Umsetzung dieser Vorstellungen – insbesondere bei Nutztieren – andere Akteure notwendig. Dies sind vor allem Forscher mit Erfahrung auf dem Gebiet der Tierzucht, die einen entscheidenden Bestandteil der modernen Xenotransplantationsforschung darstellt (C7/24ff.). Eine exakte Trennung zwischen dieser Gruppe der Tierproduzenten und den Molekularbiologen ist schwierig, weil die meisten Arbeitsgruppen im jetzigen Stadium der Technikentwicklung gemischt zusammengesetzt sind. Diese interdisziplinäre Zusammenarbeit innerhalb einzelner Forschergruppen anstelle der sonst verbreiteten Kooperation von mehreren Arbeitsgruppen aus jeweils unterschiedlichen Disziplinen ist ein besonderes Merkmal innerhalb des Netzwerks zur Realisierung der Xenotransplantation. Diese Form der Zusammenarbeit ist charakteristisch für die anwendungsorientierte moderne Biotechnologie, z.B. auch dort, wo andere molekularbiologische Fragestellungen an Nutz- und Großtieren erforscht werden wie beim Klonen.

Eine Unterscheidung der Akteure aus der Molekularbiologie und der Tierzucht wurde hier trotzdem vorgenommen, um zu verdeutlichen, daß molekularbiologische Ansätze mit Methoden der Reproduktionsbiologie aus der modernen Tierzucht verbunden werden müssen, wenn Schweineorgane hergestellt werden sollen, die für den Menschen verträglich sind.

Die Kombination der Methoden ist ein entscheidender Schritt auf dem Weg zur Realisierung der Xenotransplantation. Transgene Tiere wurden vorher bereits für andere Anwendungen produziert; allerdings beschränkte sich ihre Verwendung für medizinische Zwecke lange Zeit auf Mäuse, die für die Bearbeitung von Fragen der Grundlagenforschung, z.B. in der Immunologie oder die Erstellung von Krankheitsmodellen verwendet wurden. Später ging es darum, in transgenen Großtieren wie Schafen oder Ziegen

menschliche Proteine zu produzieren. Zu den Erkrankungen, für die auf diesem Weg eine Therapie gefunden werden sollte, gehören verschiedene Hämophilien, α_1 -Antitrypsinmangel oder Antithrombin-III-Mangel (KOLLEK, HARTUNG & DE WIT 1998). Die Xenotransplantation als Anwendungsgebiet transgener Tiere wurde zunächst in geringerem Umfang verfolgt. Mittlerweile beschäftigen sich aber weltweit verschiedene Forschergruppen und Biotechnologiefirmen mit dieser Fragestellung und transgene Schweine mit verschiedenen Kombinationen humaner Gene wurden bereits hergestellt (vgl. Kapitel 4).

Ein Beispiel für die Kooperation zwischen Immunologen, Molekularbiologen und Tierzüchtern ist das Vorgehen bei der Hemmung der hyperakuten Abstoßungsreaktion. Die Reaktion wurde von Immunologen auf die Aktivierung des Komplementsystems im Empfänger zurückgeführt (vgl. Kapitel 4). Die humanen Gene, die dem Schlüsselmechanismus – Schutz körpereigener Zellen vor dem Angriff des Komplementsystems – zugrunde liegen, wurden identifiziert und in das Schweinengenom übertragen.

Durch die Zusammenarbeit in einem Netzwerk soll das „perfekte Schwein“ Realität werden: es wird von den Molekularbiologen entworfen, von den Tierzüchtern hergestellt und enthält neben einer ganzen Palette humaner Gene auch einige ausgeschaltete Gene des Schweins.

Eine zentrale Rolle könnte in diesem Zusammenhang die ebenfalls in der Reproduktionsbiologie entwickelte Technik des kerntransferbasierten Klonens übernehmen. Mehrfach transgene landwirtschaftliche Nutztiere sind heute noch eine Rarität und ausgesprochen schwierig zu züchten. Die Grenze scheint mit den heutigen Methoden bei zwei bis drei Transgenen im Schwein erreicht zu sein (C3, D'APICE et al. 1998). Das kerntransferbasierte Klonen könnte hier in zweierlei Hinsicht einen entscheidenden Durchbruch bedeuten: Zum einen wird die Erzeugung mehrfach transgener Tiere durch die *in vitro* Selektion von Tieren vereinfacht und beschleunigt. Zum anderen ist die knock-out Technologie mit der Mikroinjektion nicht möglich. Das kerntransferbasierte Klonen dagegen kann mit der homologen Rekombination *in vitro* die gezielte Ausschaltung porciner Gene ermöglichen. Durch die Anwendung und den Ausbau der Kerntransfer-technik als „Schlüsseltechnologie“ (C4/25) in der Xenotransplantation werden deshalb auch positive Rückwirkungen auf andere Bereiche der Tierzucht erwartet.

Es gibt noch ein weiteres Problem in der Xenotransplantation, bei dessen Lösung vor allem auf die Erfahrung der Tierzüchter zurückgegriffen werden muß: Die Gefährdung von Patienten und Öffentlichkeit durch Pathogene, die mit den Organen übertragen werden, soll durch die Züchtung der Tiere unter spezifisch-pathogenfreien Bedingungen minimiert werden (vgl. Kapitel 5). Besonders beim Schwein wurden bereits umfassende Erfahrungen mit der Zucht unter diesen strengen hygienischen Bedingungen gesammelt

(C3/30ff.). Die SPF-Züchtung wird nicht nur für solche Tiere durchgeführt, die in der biomedizinischen Forschung verwendet werden (MINIATS 1984), sondern auch wertvolle Kernbestände großer Züchter werden bereits jetzt unter solchen Bedingungen gehalten, um sie vor Schweinepathogenen zu schützen (C3f.). In der Landwirtschaft gibt es z.T. sogar Bemühungen, diese Art der Zucht als besonderes Qualitätsmerkmal von besonders „sauberem“ Schweinefleisch zu etablieren (S8/5ff.). Das Wissen der Tierzüchter bzgl. der SPF-Methoden ist daher von großer Bedeutung für die Entwicklung der Xenotransplantation als einer Technik, von der eine möglichst geringe Gefährdung für den Rezipienten und seine Umgebung ausgeht.

Die Rolle bestimmter Nutztierzüchter hat sich durch die Xenotransplantation deutlich verändert: Ihr Know-how wurde lange Zeit nur in der Landwirtschaft angewendet, zur Steigerung der Produktivität oder Verbesserung der Zuchteigenschaften von Tieren. Diese Form der „grünen Gentechnik“ hat immer noch große Akzeptanzprobleme in der Bevölkerung. Bei der Xenotransplantation dagegen dienen die bio- und gentechnologischen Verfahren dem Einsatz in der Medizin und damit einem Ziel, das zumindest im Grundsatz deutlich weniger umstritten ist. Zwar weist schon das Gen-Pharming auf diese neue Position transgener Nutztiere hin, doch der Markt ist nicht zu vergleichen mit dem Expansionspotential der Transplantationsmedizin (vgl. Kapitel 10). Darüber hinaus kann die Xenotransplantation als unmittelbar lebensrettendes Verfahren mit deutlich größerer Medienaufmerksamkeit rechnen als die Erzeugung von Proteinen, die wie Faktor VIII bereits aus Blutplasma gewonnen und eingesetzt wurden, als es noch keine transgenen Tiere gab.

Die Tierzüchter werden nicht nur die Tiere produzieren, deren Organe transplantiert werden können, sondern diese auch vermehren, optimieren und ggf. klonen (S8/11f.). Es darf daher mit guten Gründen angenommen werden, daß die Beteiligung an der Entwicklung der Xenotransplantation den Tierproduzenten zunächst den Zugang zu einer Reihe von Forschungsgeldern ermöglicht. Auch unabhängig von der Frage, ob die Xenotransplantation realisiert werden kann, profitiert das Fachgebiet von den Bemühungen, die Xenotransplantation verfügbar zu machen. Doch es ist vor allem die Bereitstellung der Technik und ihr Einsatz in der Klinik, die der Tierproduktion auf längere Sicht eine vielversprechende Zukunft in der Medizin eröffnen kann. Der Einsatz transgener Tiere in der „roten Gentechnik“ könnte langfristig auch die allgemeine Akzeptanz der gentechnischen Manipulation von Tieren fördern – sogar in der Landwirtschaft.

Physiologen

Die Forschungsbemühungen im Bereich der Xenotransplantation haben sich lange Zeit fast ausschließlich auf die Überwindung der immunologischen Abwehrreaktion konzentriert. Um diesen zentralen Aspekt bei der Realisierung der Xenotransplantation

gruppierten sich die bisher genannten Akteure. Mit Bezug auf WEYERS Modell der sozialen Netzwerke stellt sich daher die Frage, ob das bestehende Netzwerk aus Transplantationsmedizinern, Immunologen, Molekularbiologen und Tierzüchtern ausreichend ist, um die Technik der Xenotransplantation bis zur Entstehung eines funktionierenden „Prototyps“ zu unterstützen. Wenn sich die Strukturen eines Netzwerks zu früh verhärteten, werden möglicherweise bestimmte Akteure nicht berücksichtigt, obwohl sie zur Entwicklung der Innovation beitragen können. Es ist außerdem nicht auszuschließen, daß durch dieses Vorgehen spezifische Probleme der Technik über einen langen Zeitraum übersehen werden.

Die Physiologen beteiligten sich lange Zeit nur in sehr geringem Umfang an der Entwicklung der Xenotransplantation; Veröffentlichungen, die sich mit der Frage der physiologischen Kompatibilität von Organen verschiedener Spezies beschäftigen, waren bis etwa 1998 relativ selten. Von allen Vorträgen und Posterpräsentationen auf dem 4. Internationalen Kongreß zur Xenotransplantation 1997 behandelten gerade 7 Vorträge¹⁹⁰ und 21 Poster physiologische Aspekte der Xenotransplantation, das entspricht 5% bzw. 10%. Ein Aufwärtstrend war beim 5. Internationalen Kongreß 1999 noch nicht zu beobachten: Mit dem Themenkomplex befaßten sich auf dem nur noch 4% der Vorträge und 3% der Poster¹⁹¹. Allerdings zeigt sich die zunehmende Relevanz des Gebietes daran, daß von den insgesamt 287 Publikationen, die in der Datenbank MEDLINE bei der Suche nach physiologischen Aspekten der Xenotransplantation gefunden werden, allein 105 aus den Jahren 1998 und 1999 stammen¹⁹².

Aufgrund ihrer zu erwartenden Bedeutung für die weitere Entwicklung der Xenotransplantation sollen die Physiologen hier als Akteursgruppe innerhalb des Netzwerkes zur Realisierung der Xenotransplantation betrachtet werden. Sie vertreten den Standpunkt, daß nur die Untersuchung physiologischer Fragen zeigen kann, ob die Xenotransplantation als Therapie möglich ist. Diese Art der Forschung habe noch nicht einmal begonnen (S1/20, C 9/23). Selbst die Immunologen hegen nach Meinung einzelner Physiologen langsam Zweifel daran, ob sich nicht die wahren Probleme der Xenotransplantation erst dann zeigen, wenn die Abstoßungsreaktionen überwunden sind (S 3/15ff.).

Bisher wurde die Entwicklung der Xenotransplantation in linear aufeinanderfolgenden Schritten vorangetrieben: Zunächst konzentrierten sich alle Kräfte auf die hyperakute Abstoßungsreaktion. Nachdem mittlerweile die meisten Beteiligten davon ausgehen, daß transgene Schweine es ermöglichen, diese Form der Abstoßung zu umgehen, richtet sich das Interesse und die Forschungsaktivität verstärkt auf die späteren Formen der

¹⁹⁰ Von diesen 7 Vorträgen befassen sich 5 eindeutig mit einer immunologisch ausgerichteten Fragestellung, die besser in andere Sektionen des Kongresses gepaßt hätte.

¹⁹¹ Anders als im Jahr 1997 gab es auch keine eigene Sitzung zur Physiologie.

¹⁹² Zum Vergleich: In den Jahren 1995/1996 waren es nur 59 Veröffentlichungen.

Abstoßung. In dieser Hierarchie der Forschungsprioritäten kommt die Physiologie sicherlich eindeutig zu kurz. Die Tatsache, daß Fragen der physiologischen Kompatibilität in Tierversuchen bisher wegen der unzureichenden Überlebenszeiten nicht zu klären sind, genügt nicht zur Erklärung, warum ein Forschungsfeld vernachlässigt wird, das die Grenzen der Xenotransplantation möglicherweise frühzeitig aufzeigen könnte. Bei Beteiligung der Physiologen würde möglicherweise die entscheidende Frage nicht länger lauten: Wie kann ein tierisches Organ in den Menschen gebracht werden, ohne daß eine Abstoßung stattfindet, damit es seine Funktion aufnehmen kann, sondern: Können tierische Organe die Funktion menschlicher Organe erfüllen und unter welchen Umständen kann dies der Fall sein (S1/14ff.)? Zwar weisen auch verschiedene Wissenschaftler, z.B. aus der Immunologie darauf hin, daß alle Probleme der Xenotransplantation gleichrangig zu bewerten seien (G 11). Andererseits ist aber sowohl unter Transplantationsmedizinern als auch in der Industrie die Auffassung verbreitet, Fragen der Funktion und Aspekte der physiologischen Kompatibilität ließen sich erst klären, wenn man die Organe zunächst in größerer Zahl in Affen und schließlich auch über einen längeren Zeitraum in den Menschen transplantieren kann (z.B. A 23/22ff.).

Die Beteiligung der Physiologen am Xenotransplantationsnetzwerk mag zunächst eine Verzögerung der Entwicklung bedeuten, weil Probleme aufgezeigt werden, die vorher nicht berücksichtigt wurden und die Bemühungen aller Akteure sinnlos erscheinen lassen könnten. Letztendlich wird es jedoch für das Projekt sinnvoll sein, alle betroffenen Bereiche einzubeziehen, damit eine Technik entstehen kann, die nicht nur zur Überbrückung dient, sondern als langfristige Option zur Verfügung steht.

Unklar ist, warum erst so wenige Physiologen das Gebiet der Xenotransplantation als Forschungsfeld entdeckt haben. Der bisherige Alleinvertretungsanspruch der Transplantationsmediziner hat dabei sicherlich eine wichtige Rolle gespielt. Keiner der frühen Akteure innerhalb des Netzwerkes hat das Problem der physiologischen Kompatibilität erkannt oder für so wichtig gehalten, daß die Beteiligung von Physiologen von Interesse war und gesucht wurde. Die Physiologen selbst dagegen haben die Bedeutung der Xenotransplantation möglicherweise unterschätzt und nicht erkannt, daß eine Beteiligung an der Entwicklung der Technik mit Forschungsaufträgen und -förderung verbunden sein könnte. Die Position der Physiologen im Netzwerk wird im Laufe der Zeit wahrscheinlich gestärkt, doch scheint das trial-and-error Verfahren bzgl. der physiologischen Kompatibilität möglicherweise bis zu den ersten klinischen Versuchen am Menschen erhalten zu bleiben. Die Veränderung der zentralen Fragestellung bei der Realisierung der Xenotransplantation weg von der Frage der immunologischen Abstoßung erfolgt nur sehr langsam. Im Zweifelsfall bedarf es möglicherweise sogar zunächst des Mißerfolgs immunologisch verträglicher Organe im Menschen, um die Bedeutung der physiologi-

schen Kompatibilität von Mensch und Schwein in das Bewußtsein aller beteiligten Akteure zu bringen.

Virologen

Ebenso wie bei den Physiologen ist auch der Status der Virologen im Netzwerk der Xenotransplantation noch nicht eindeutig geklärt, denn die Bedeutung dieser Disziplin für die Entwicklung der Technik hat sich erst relativ spät herausgestellt. Die Fragen, mit denen sich die Virologen beschäftigen, gehörten zunächst nicht zu den zentralen Aspekten der Xenotransplantationsforschung. Anfang bis Mitte der 1990er Jahre waren es höchstens Einzelpersonen, die auf das Risiko hinwiesen, gemeinsam mit dem Xenotransplantat könnten auch Pathogene übertragen werden (vgl. Kapitel 5). Diese Situation hat sich seit 1997 deutlich verändert, als erstmals gezeigt wurde, daß endogene Retroviren des Schweins *in vitro* in der Lage sind, menschliche Zellen zu infizieren (PATIENCE et al. 1997). Von diesem Zeitpunkt an waren die Virologen – gewissermaßen automatisch – die „Gegner“ der Transplantationsmediziner in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung um die Xenotransplantation¹⁹³. Einige von ihnen befürworteten ein Moratorium bis zur Klärung der mit der Xenotransplantation verbundenen virologischen Probleme und eine ausreichende Beteiligung der Öffentlichkeit im Entscheidungsprozeß um die Sicherheit der Xenotransplantation (BACH et al. 1998a). Besonders die Verfechter dieser Moratoriumsforderungen sind heftigen Angriffen von seiten der Xenotransplantationsforscher ausgesetzt. Kliniker, Forscher und Vertreter der Industrie werfen den Virologen vor, die Infektionsproblematik überzubewerten, um Forschungsaufträge zu erhalten¹⁹⁴. Gesprochen wird sogar von „Überlebenstaktiken“ (N3/27), die dazu führen, daß die Probleme mit den porcinen endogenen Retroviren „hochgekocht“ (A 20/30) werden. Bei der Xenotransplantation handelt es sich um ein Thema, bei dem über einen längeren Zeitraum mit Forschungsförderung zu rechnen ist. Einer der Interviewpartner formulierte seinen Verdacht folgendermaßen:

„(...) deswegen kann es natürlich auch manchmal sein, daß es besonders interessant ist, Befunde herauszufinden, die sehr kritisch sind, weil es letztlich weiterer Forschung bedarf, um der Sache nachzugehen. (...) die Möglichkeit besteht, daß man sagt, man steigert hier das Risiko, oder man stellt das Risiko hier besonders drastisch und gefährlich und hoch dar.

(...) damit tun sich die Virologen selber natürlich in gewissem Maße (...) und Ihrer Zunft einen Gefallen, (...) um zu sagen: ‘So finanzieren wir unsere zukünftige Forschung’.“ (A 20/34ff.)

¹⁹³ Zu dieser Gruppe sind im weiteren Sinne auch jene Akteure zu zählen, die ursprünglich andere Positionen im Netzwerk besetzten, sich aber den Bedenken der Virologen anschlossen.

¹⁹⁴ Der Vorwurf, auf einen „fahrenden Zug“ (N 14/20) aufzuspringen, bleibt aber nicht auf die Virologen beschränkt, sondern trifft auch innerhalb der Gruppe der Transplantationsmediziner diejenigen, die nicht aus den „Hochburgen“ der Xenotransplantation kommen. Bei dieser Konkurrenz geht es vor allem um die Frage, ob die Forschungsförderung nicht lieber auf wenige Gruppen konzentriert werden sollte, statt nach dem „Gießkannenprinzip“ auf viele verschiedene Einrichtungen verteilt zu werden (N6/22ff., N14/39ff.).

Die Differenzen zwischen der Gruppe der Virologen und den anderen Beteiligten an der Xenotransplantation wurden in Deutschland auch daran deutlich, daß 1998 zwei unterschiedliche Gesellschaften gegründet wurden, die diese medizinische Innovation nach außen repräsentieren wollen. Die „Deutsche Arbeitsgemeinschaft Xenotransplantation“ wurde auf Initiative der Virologen vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen gegründet und zielt ausdrücklich auch auf die Beteiligung der Industrie ab, während die Sektion Xenotransplantation innerhalb der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) nur den Mitgliedern der DTG offensteht.

Dennoch scheint es für das Netzwerk langfristig sinnvoller, die Bedenken der Virologen ernst zu nehmen und Maßnahmen zu ergreifen, um das Gefährdungspotential der Xenotransplantation zu reduzieren. Die Strategiefähigkeit der Akteure zeigt sich genau an diesem Punkt, wenn es darum geht, kurzfristige Gewinne – z.B. in Form baldiger klinischer Versuche – zugunsten einer langfristigen Nutzenmaximierung zurückzustellen. Das Ziel ist neben der öffentlichen Akzeptanz der Xenotransplantation auch die Entwicklung einer relativ sicheren Technik, denn weder die Transplantationsmedizin noch die Industrie profitieren langfristig von einem Verfahren mit einem ungeklärten oder im Vergleich zur Alлотransplantation erhöhten Risikopotential. Trotzdem unterscheiden sich die Auffassungen zwischen den verschiedenen Akteuren an dieser Stelle deutlich, so daß es innerhalb des Netzwerks für alle Beteiligten schwierig ist, die Handlungsprogramme miteinander zu koppeln und Kompromisse bei der Entwicklung der Xenotransplantation einzugehen. Das Bemühen, die Virologen aus dem Netzwerk auszuschließen, kann deshalb auf Dauer nicht erfolgreich sein. Dies gilt nicht zuletzt deshalb, weil die öffentliche Aufmerksamkeit für die Risiken der Xenotransplantation einer Stabilisierung der Xenotransplantationsforschung schadet. Es wäre also ein strategischer Fehler, die Virologen nicht in das Netzwerk mit einzubeziehen. Die Notwendigkeit der Beteiligung von Virologen an der Realisierung der Xenotransplantation hat Novartis frühzeitig erkannt: An der von dem Pharmaunternehmen initiierten retrospektiven Studie an Patienten, die Schweinegewebe oder -organe erhalten hatten oder extrakorporal an Schweineorgane angeschlossen worden waren, beteiligten sich auch externe Institute und Virologen (PARADIS et al. 1999). Die Existenz eines virologischen Risikos wird darin allerdings auf die endogenen Retroviren reduziert.

Eine Folge der Aushandlungs- und Schließungsprozesse zwischen den verschiedenen Akteursgruppen ist die Verlagerung des Diskussionsschwerpunktes: Im Mittelpunkt der Überlegungen steht nicht länger die Frage nach der Notwendigkeit eines Moratoriums, sondern die Etablierung verbindlicher und ggf. international harmonisierter Richtlinien für die Einführung der Xenotransplantation durch die OECD oder WHO. Für die Virologen und Infektiologen bleibt auch während und nach der Einführung der Xenotransplantation ein umfangreiches Forschungs- und Aufsichtsgebiet, so daß es nicht grund-

sätzlich in ihrem Interesse liegen muß, die Xenotransplantation bis zur weitgehenden Klärung des Infektionsrisikos aufzuhalten bzw. zu verhindern. Dazu kommt der nicht zu unterschätzende Druck, ungewollt als Blockierer einer neuen Technik zu gelten.

Es gibt aber auch Virologen, die der Meinung sind, daß porcine endogene Retroviren letztendlich keine Gefährdung der Patienten und der Öffentlichkeit darstellen, weil Impfungen denkbar sind (z.B. ONIONS 1997). Außer diesem auf die Patienten bezogenen Ansatz ist auch eine Zusammenarbeit der Virologen mit den Tierproduzenten denkbar, um die Übertragung exogener, möglicherweise unbekannter Krankheitserreger auf den Menschen durch die Verwendung neuer Detektionsverfahren zu verhindern (vgl. Kapitel 5). Wenn auf diese Weise gleichzeitig mit der Identifikation von Problemen Lösungsansätze geliefert werden, ist die Kopplung der Interessen der Virologen mit denen der übrigen Akteure wesentlich einfacher. Die Gruppe der Virologen kann damit ihre Stellung im Netzwerk stärken. Der Erfolg der Bemühungen aller anderen Akteure hängt somit auch davon ab, ob, wann und wie die Virologen die Schwierigkeiten überwinden können, auf die sie selbst aufmerksam gemacht haben. Denkbar ist deshalb, daß es zu einer Teilung dieser Gruppe in jene kommt, die ihre Handlungsprogramme mit denen der anderen Akteure des Xeno-Netzwerks koppeln und andere, deren Haltung der Xenotransplantation gegenüber ausgesprochen kritisch bleibt. Diese erklärten Gegner der Xenotransplantation positionieren sich allerdings klar außerhalb des Netzwerks, dessen Ziel eine Implementation des Verfahrens ist. Damit verlieren sie auch die Möglichkeit zur Kooperation, z.B. beim Austausch von Untersuchungsmaterial.

Akteure aus der Privatwirtschaft (Pharmaindustrie)

Gerade die Entwicklung der Xenotransplantation ist ein Beispiel für die Bedeutung einzelner global agierender Unternehmen in den Netzwerken zur Realisierung biomedizinischer Innovationen. Die Entwicklung der Xenotransplantation bis zur Marktreife kann aufgrund der hohen Kosten nicht durch universitäre Einrichtungen oder kleine Biotechnologiefirmen erfolgen. Statt dessen können große Pharmaunternehmen eine wichtige Rolle übernehmen, indem sie Forschergruppen unterstützen, innerhalb des eigenen Unternehmens Forschungsschwerpunkte setzen und mit kleineren Biotechnologiefirmen kooperieren oder diese aufkaufen. Die Produktion von Xeno-Organen ist aus einer Reihe von Gründen aufwendig, z.B. weil die Produktion transgener Schweine teuer ist und diese dann unter extrem kostspieligen Bedingungen frei von Krankheitserregern gehalten werden müssen. Die vorklinischen Funktionstests der transgenen Organe sind kostenintensiv, weil Primaten in Anschaffung und Unterhalt teuer sind. Insgesamt werden Dimensionen erreicht, die eine normale Medikamentenentwicklung bei weitem überschreiten (A 26/12). Schätzungen zufolge wurden bisher mehr als eine Milliarde US \$ (ANON. 1996) investiert, die beim Scheitern der Entwicklung als Verluste verbucht wer-

den müssen. Obwohl der Ausstieg aus dem Netzwerk deshalb immer weniger attraktiv wird, steht die firmenpolitische Entscheidung, die Entwicklung der Xenotransplantation voranzutreiben, regelmäßig auf der Tagesordnung (A 26/12f., 25/32ff.).

Auch WEYER weist in seiner Theorie darauf hin, daß der vernunftgemäße Entschluß der Akteure, Kooperationen zu unterhalten, zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich beurteilt werden kann. Sogar der Ausstieg aus dem Netzwerk kann die Folge sein, wenn Aufwand und erwarteter Nutzen in keinem angemessenen Verhältnis mehr stehen. Der hohe Einsatz bei der Entwicklung von Hochtechnologien ist aber lohnenswert, denn oft handelt es sich später um oligopolistische Märkte mit wenig Wettbewerb, die hohe Profitraten in Aussicht stellen (OST & ANTWEILER 1986). Sollte sich allerdings langfristig kein Erfolg abzeichnen, werden sich die Unternehmen aus dem Netzwerk zurückziehen. Noch haben die industriellen Akteure beim Entschluß, dieses „Hochrisikoprojekt“ beizubehalten, eine langfristige Nutzenmaximierung und einen großen Markt im Blick. Dieser wird ihnen durch die Wartelisten, die demographische Entwicklung und Untersuchungen der Morbidität vor Augen geführt. Stehen Organe unlimitiert zur Verfügung, können nicht nur die Tierorgane verkauft werden, sondern auch der Markt für den Absatz von Immunsuppressiva wird beträchtlich erweitert, da diese vom Patienten postoperativ lebenslang einzunehmen sind. Für die Produzenten dieser Medikamente sind daher herausragende Gewinne zu erwarten (LAING 1996).

Bei der Entwicklung der Xenotransplantation hat der durch die Fusion der Pharmariesen Sandoz und Ciba Geigy 1996 entstandene Novartis-Konzern eine Schlüsselrolle, die von einer monopolistischen Position nicht weit entfernt ist (R 4/42). Das Immunsuppressivum Cyclosporin (Neoral, Sandimmun) ist das wichtigste Produkt im Pharma-Sektor von Novartis, u.a. weil es ein außerordentlich profitables Produkt ist, das für ca. 40% der Betriebsgewinne sorgt (LAING 1996;2). Nach Schätzungen von Börsenanalysten kann der Konzern mit jährlichen Umsatzzahlen von 5 Mrd. US \$ rechnen, wenn sich die Zahl der Transplantationen verzehnfacht (LAING 1996)¹⁹⁵. Zwar ist Novartis nicht die einzige Firma, die sich auf dem Gebiet der Xenotransplantation engagiert, aber durch den Erwerb von Imutran Ltd. durch Sandoz im Jahr 1995 verfügt Novartis heute über die weltweit größte Anzahl an transgenen Schweinen. Diese werden bereits seit mehreren Generationen unter speziellen Bedingungen gehalten, welche die Abwesenheit von Krankheitserregern gewährleisten sollen. Die Tiere wurden inzwischen von Großbritannien aus in mindestens sechs verschiedene Länder transportiert, wo sie entweder für Experimente verwendet werden oder dem Aufbau weiterer Zuchtstationen dienen. Durch die Verteilung der Schweine entscheidet Novartis faktisch darüber, welche Ar-

¹⁹⁵ Zum Vergleich: 1993 wurde in der Bundesrepublik Deutschland mit den 30 am häufigsten verordneten Antidiabetika in der Pharmaindustrie insgesamt ein Umsatz von ca. 990 Mio. DM erzielt (MENGEL 1994).

beitsgruppen in der Lage sind, relevante, publikationsfähige Forschung zur Xenotransplantation durchzuführen. Weitere Firmen, die transgene Schweine für die Xenotransplantation produzieren, sind in den USA Nextran und Alexion sowie in Australien BresaGen. Die Firma BioTransplant (USA) dagegen untersucht verschiedene Methoden zur Induktion immunologischer Toleranz. Exklusiven Zugang zu diesen Erkenntnissen und ihrer Nutzung hat ebenfalls Novartis.

Die Strategiefähigkeit der Akteure zeigt sich in keiner Gruppe so deutlich wie bei der Industrie. Bei der Entwicklung der Xenotransplantation wurde von vorneherein mit einem längeren Reifungsprozeß und hohen Vorleistungen gerechnet, so daß auch zeitliche Verzögerungen, die immer wieder aufgetreten sind und vermutlich weiterhin auftreten werden, bisher nicht zur Einstellung des Projekts führten. Anfangs nicht diskutierte Schwierigkeiten, wie die Frage des Gefährdungspotentials durch Viren, wurden von der Industrie aufgegriffen und in das eigene Handlungsprogramm integriert. So werden Blut- oder Gewebeproben von Primaten untersucht, die mit Schweineorganen transplantiert wurden. Auch die einzige an Menschen durchgeführte Untersuchung zur Infektionsgefährdung durch Xenotransplantate wurde von Novartis initiiert. Die retrospektive Studie umfaßte 160 Patienten, die bereits porcine Zellen oder Gewebe erhalten hatten oder übergangsweise an ein extrakorporales Schweineorgan angeschlossen worden waren (PARADIS et al. 1999). Die Proben wurden auch von zwei Laboratorien untersucht, die nicht zum Unternehmen gehören (HENEINE & CHAPMAN, Centers of Disease Control, Atlanta/USA sowie ONIONS, Q-One Biotech Ltd, Glasgow/Schottland). Das Fehlen einer Infektion mit porcinen endogenen Retroviren bei diesen Patienten wurde von vielen Beteiligten des Netzwerks als Durchbruch gewertet, so daß den Argumenten gegen baldige klinische Versuche weitgehend der Boden entzogen wurde. Neue Zweifel an der Sicherheit der Xenotransplantation wurden aber durch Versuche geweckt, in denen eine Übertragung porciner endogener Retroviren auf Mäuse nachgewiesen werden konnte, nachdem diesen Inselzellen von Schweinen transplantiert wurden (VAN DER LAAN et al. 2000).

Der Aufwand, den besonders Novartis in Kauf nimmt, um Zweifel an der Sicherheit der Xenotransplantation zu minimieren, zeugt von der strategischen Handlungsweise des Unternehmens. Angehörige der Unternehmen nehmen an Kongressen und Tagungen teil, obwohl ein Großteil der Ergebnisse aus der firmeneigenen Forschung der wissenschaftlichen Öffentlichkeit nicht präsentiert wird. Darüber hinaus sind Repräsentanten der Firmen vor allem dann immer dann anwesend, wenn es – wie z.B. beim Workshop der OECD 1998 in New York – um die Etablierung von Richtlinien und die konkreten Bedingungen der Einführung der Technik geht. Dies betrifft u.a. Fragen der Tierhaltung, der Screening-Verfahren bei den Schweinen sowie das Monitoring der Patienten nach der Xenotransplantation.

Gerade das Vorgehen von Novartis steht der Auffassung von DOLATA (1999) entgegen, daß es bisher in der Biotechnologie noch keine Unternehmen gibt, die internationale Maßstäbe setzen. Als Vorreiter und Knotenpunkt für die Verhandlungen mit Behörden verschiedener Länder etabliert Novartis seine Praktiken bewußt als Standard, an dem sich hinterher auch die Konkurrenz messen muß (A 12/36ff.). In der Xenotransplantation sind es deshalb vor allem die Pharmaunternehmen, die international einerseits durch die Verteilung finanzieller Mittel die Ausrichtung der Forschungsbemühungen beeinflussen und andererseits sogar einen erheblichen Anteil an der Gestaltung und Harmonisierung rechtlicher Bestimmungen haben, indem sie die Behörden zum Handeln zwingen und bei allen Verhandlungen gegenwärtig sind.

11.2.2.2 Vernetzung der Akteure

Die Stabilisierungsphase ist für WEYER von sozialen Schließungsprozessen gekennzeichnet, innerhalb derer die Akteure ihre Handlungen aufeinander abstimmen. Das Netzwerk soll es den Teilnehmern ermöglichen, sich ganz auf die entscheidenden Probleme der Innovation zu konzentrieren; dabei sollten aus Sicht des Netzwerkes allerdings auch möglichst jene Probleme erkannt und bearbeitet werden, die nicht auf den ersten Blick auffallen.

Durch das Vorgehen bei der Xenotransplantation, die Schwierigkeiten in der Reihenfolge der Wahrnehmung zu bearbeiten, waren Kooperationen zunächst zwischen den Transplantationsmedizinern und Immunologen naheliegend, später ausgedehnt auf die Molekularbiologen und Tierproduzenten (vgl. Abbildung 11.1 auf Seite 243). Der Kern des Netzwerkes besteht aus Transplantationsmedizinern und der Pharmaindustrie und hat sich schon im Zuge der Entwicklung und Optimierung der Allotransplantation gebildet. Im Zuge der Xenotransplantation wurde dieses Netzwerk erweitert¹⁹⁶. Die Bear-

¹⁹⁶ Zu dem Netzwerk, dessen Bildung für die Entwicklung der Xenotransplantation bezeichnend ist, gehört auch der Aufbau von Kommunikations-, Kooperations- und Organisationsstrukturen. Hierzu zählt z.B. die Etablierung regelmäßiger Kongresse, welche nicht nur dem Austausch aktueller Forschungsergebnisse dienen, sondern auch die informelle Kommunikation ermöglichen und Kooperationen fördern sollen. Ein internationaler Kongreß zur Xenotransplantation findet seit 1991 in jedem zweiten Jahr statt. Seit 1994 erscheint viermal jährlich eine eigene Zeitschrift („Xenotransplantation“), die 1998 in die Datenbank MEDLINE aufgenommen wurde. Kongresse und Veranstaltungen finden auch auf nationaler Ebene zunehmend statt. In Deutschland veranstaltete die Universität Gießen im März 1997 das erste „Symposium Xenotransplantation“. Es stand unter dem Motto „Erfahrungsaustausch der Forschung im deutschen Sprachraum“ und hatte das Ziel, wissenschaftliche Kontakte und die Bildung interdisziplinärer Arbeitsgruppen zu ermöglichen (SCHWEMMLE & GRIMM 1997). Die Interdisziplinarität begrenzte sich dabei auf die Kommunikation zwischen den Akteuren, die den Kern des Xenotransplantationsnetzwerkes ausmachen, d.h. Transplantationsmediziner, Immunologen und Molekularbiologen / Tierproduzenten. Im Februar 1998, als das Paul-Ehrlich-Institut in Langen das erste „Minisymposium“ zur Xenotransplantation organisierte, stand die Frage der Übertragung von Krankheitserregern durch die Xenotransplantation im Vordergrund. Darüber hinaus wurden auch ethische Fragestellungen erstmals thematisiert. Beide Forschungsgebiete waren dann beim zweiten Symposium der Universität Gießen im September 1998 auch mit eigenen Sitzungen vertreten. Charakteristisch für die Ausbildung von Vernetzungen und die Etablierung eines neuen Forschungsfeldes ist auch die Bildung von Fachgesellschaften oder Arbeitsgruppen, welche die Interessen der beteiligten Akteure nach außen vertreten, die Kommunikation fördern und gemeinsame Veranstaltungen

beitung der immunologischen Abstoßung als zentrale Frage bei der Entwicklung der Xenotransplantation hat allerdings dazu geführt, daß vor allem den Molekularbiologen und Tierzüchtern im Vergleich zu den Physiologen und Virologen eine zu große Bedeutung beigemessen wird. Diese Rollenverteilung ist durch den entscheidenden Impuls bedingt, der für die Realisierung der Xenotransplantation von der Herstellung transgener Tiere ausging. Darüber hinaus dominieren Molekularbiologie und Gentechnik derzeit auch viele andere Bereiche der Medizin. Wenn die Xenotransplantation zu einer erfolgreichen und sicheren Methode werden soll, ist es jedoch zwingend erforderlich, daß Physiologen und Virologen ein stärkeres Gewicht bekommen.

Das Gleichgewicht innerhalb des Netzwerks kann sich immer noch verschieben, z.B. wenn bei der Realisierung der Xenotransplantation physiologische Fragestellungen zukünftig eine größere Bedeutung erlangen. Die Rolle der Virologen hat sich bereits verändert: Dadurch, daß sie nicht nur auf ein Problem aufmerksam gemacht haben, sondern auch an seiner Lösung mitarbeiten, haben sie ihre Anschlußfähigkeit an das Netzwerk unter Beweis gestellt.

WEYER macht den Erfolg einer Innovation davon abhängig, wie stabil die sozialen Netzwerke sind, die sich während der Entwicklung der Technik bilden und deren Attraktivität für alle Beteiligten durch den gegenseitigen Austausch von Ressourcen ent-

gen organisieren. So wurde in Deutschland am 20. Februar 1998 im Anschluß an das „Minisymposium“ die „Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Xenotransplantation“ (DAX) gegründet. Besonderen Wert legen die Leiter der Arbeitsgemeinschaft darauf, daß alle an der Xenotransplantation arbeitenden Akteure der DAX beitreten können, d.h. neben Transplantationsmedizinern auch Virologen, Physiologen, Vertreter der Industrie oder Begleitforscher. Es ist anzunehmen, daß die Offenheit der DAX gegenüber der Industrie von der Intention geleitet ist, Forschungsmaterialien zu erhalten, die ihnen bisher verweigert wurden, wie z.B. Serumproben von bereits xenotransplantierten nicht-menschlichen Primaten. Die DAX sieht ihre Aufgaben in:

- der Förderung des Austauschs von Informationen und Daten aus klinischen und experimentellen Studien sowie der Analyse ethischer Fragen,
- der Förderung der wissenschaftlichen Zusammenarbeit aller Beteiligten,
- dem Austausch von Forschungsmaterialien,
- der permanenten Evaluierung der Risiken der Xenotransplantation und
- der kompetenten Beratung der zuständigen nationalen und internationalen Gremien (DEUTSCHE ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR XENOTRANSPLANTATION 1998).

Am 29. November 1998 wurde die Sektion Xenotransplantation der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) gegründet. Anders als bei der DAX können ihr nur die Mitglieder der DTG beitreten. Erklärtes Ziel ist die Unabhängigkeit gegenüber der Industrie. Auch die Virologen müssen zunächst der DTG beitreten, wenn sie sich an der Arbeit der Sektion Xenotransplantation beteiligen wollen. Von der direkten Bindung der Sektion an die DTG versprechen sich die Mediziner eine einheitliche, effizientere Außendarstellung. Es ist allerdings fraglich, ob der Ausschluß der Pharmaunternehmen Sinn macht und Unabhängigkeit bedeuten kann, wenn die Mediziner in der Forschung mit Tieren und Proben arbeiten, die ihnen von der Industrie zur Verfügung gestellt werden, z.B. weil sie selbst (noch) keine transgenen Schweine besitzen. Vielmehr scheint es sich um ein Signal nach außen zu handeln, das die zentrale Rolle der Industrie in der Xenotransplantationsforschung gerade nicht widerspiegeln soll.

Auch international wird Deutschland bisher von Vertretern beider Gesellschaften repräsentiert. An der Planung des OECD Workshops zu globalen Fragen der Xenotransplantation im März 1998 nahm als Vertreter Deutschlands Dr. Ralf Tönjes vom Paul-Ehrlich-Institut teil, während die deutsche Forschungsgemeinde in der 1998 gegründeten internationalen Xenotransplantation Association durch die Sektion der DTG repräsentiert wird.

steht. Auch bei der Xenotransplantation kann nur die Kooperation aller Akteure die Weiterentwicklung und Implementation ermöglichen (vgl. Abbildung 11.1).

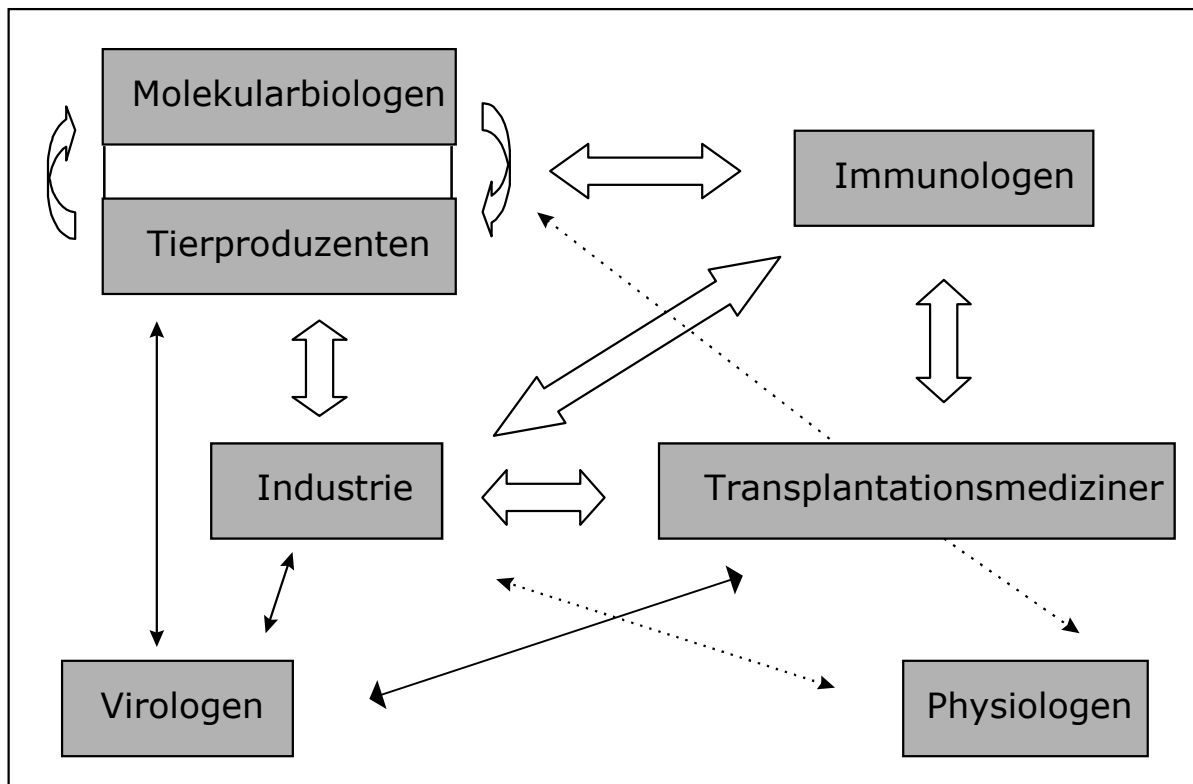
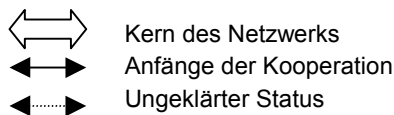


Abbildung 11.1 Akteure bei der Realisierung der Xenotransplantation und ihre Vernetzung.
Molekularbiologen und Tierproduzenten wurden wegen ihrer engen Verbindung als eine Einheit behandelt.



Dies hat für die Industrie den Vorteil, mit den weltweit renommiertesten Forschergruppen arbeiten zu können. Umgekehrt wäre es der akademischen Forschung ohne zusätzliche finanzielle Unterstützung kaum möglich, auf dem Gebiet der Xenotransplantation große Fortschritte zu erzielen¹⁹⁷. Hinzu kommt, daß die Forschergruppen Zugang zu Tieren und Proben erhalten, die ihnen sonst nicht zur Verfügung stehen würden. Hierzu zählen z.B. Organe von transgenen Tieren, Blutproben xenotransplantierte Primaten oder das im Rahmen der bereits erwähnten Studie von PARADIS et al. gesammelte Material. Gleichzeitig bietet die Kooperation die Gelegenheit für Forscher und Ärzte, neue Technologien als erste zu verwenden (OST & ANTWEILER 1986). Die Forscher können

¹⁹⁷ Die Forschungsförderung kann sogar von Unternehmen kommen, die eher indirekt von der Xenotransplantation profitieren werden, wie die Unterstützung der hauptsächlich durch Novartis geförderten spanischen Arbeitsgruppe um P. PARRILLA in Murcia durch einen Schweinefutterhersteller zeigt (BOSCH 1999).

Ergebnisse der Anwendung publizieren, ggf. bei geringerer Konkurrenz als sonst. Häufig müssen sie hierbei jedoch bestimmte Firmenaufgaben beachten.

Gerade solche konkreten Vorschriften veranlassen DOLATA (1999) dazu, diese Formen der Zusammenarbeit in der Biotechnologie weniger als Netzwerke denn als „Kooperationsnetze“ (ebd. 137, Hervorhebung im Original) zu deuten. In diesen sind die Interdependenzen der Akteure nicht besonders stark ausgeprägt, so daß es kaum zu einem Ausgleich der Machtverhältnisse kommen kann. Aufgrund der größeren Abhängigkeiten können die großen Pharmaunternehmen durch bilaterale Vereinbarungen die Handlungsspielräume der Akteure bestimmen und aus einem „Überangebot kooperationswilliger Interessenten auswählen“ (ebd. 138).

Dieses Konzept, das er im Hinblick auf die gesamte Biotechnologie entwickelt, ist aber auf die Realisierung einer konkreten Innovation wie der Xenotransplantation nur bedingt anwendbar: Die Unternehmen können ihre Kooperationspartner zwar auswählen, sind dann aber für die Dauer des Projekts durchaus an diese gebunden, um der Entwicklung der Innovation die nötige Stabilität zu verleihen. Ein häufiger Wechsel der Kooperationen zur schnellen Nutzenmaximierung zahlt sich in solchen Fällen nur selten aus (WEYER 1997) und kommt darüber hinaus höchstens für die Zusammenarbeit mit akademischen Forschergruppen in Frage. Mit der Anordnung bilateraler Beziehungen lassen sich zwar die Verbindungen zwischen internationalen Pharmaunternehmen und kleinen Biotechnologiefirmen erklären, nicht aber die Interaktionsmechanismen zwischen der Industrie und allen „Nebenakteuren“.

Auf die Kooperation mit Medizinern sind die Firmen angewiesen, weil nur diese ihnen den Zugang zu Patienten ermöglichen können und damit den Schlüssel für die Einführung der medizintechnologischen Innovation in den Händen halten. Bereits jetzt führt die Industrie deshalb Schulungen von Transplantationsmedizinern für den Umgang mit der Xenotransplantation durch, zunächst für Primatenexperimente, die der Vorbereitung der ersten klinischen Versuche dienen (A 7/22ff.). Anders als z.B. bei der Entwicklung der Computertomographie sind akademische Institutionen und große Transplantationszentren bereits an der Realisierung der Xenotransplantation selbst beteiligt, z.T. in Kooperation mit der Industrie. Dies erhöht die Bereitschaft, die selbst mitentwickelte Technologie später tatsächlich einzusetzen und schafft bereits in der Forschungs- und Entwicklungsphase die Infrastruktur, die für die Implementation und Diffusion der Innovation erforderlich ist. Durch die Beteiligung der Mediziner haben klinische und möglicherweise medizinethische Aspekte größere Chancen, ebenfalls berücksichtigt zu werden.

Um ein derart komplexes Verfahren wie die Xenotransplantation zu realisieren und die mit der Entwicklung der Innovation verbundenen Risiken zu minimieren, sind demzu-

folge eher stabile Netzwerke erforderlich als lockere Kooperationsnetze. Auffällig ist aber bei der Xenotransplantation die große Bedeutung der Pharmaunternehmen – und hier allen voran Novartis – bei der Verknüpfung von Akteuren und der Etablierung von Kooperationen zwischen Beteiligten aus der Grundlagenforschung und den eher angewandten Wissenschaften. Die Industrie übernimmt damit eine entscheidende Rolle in der Aufgabenverteilung und Koordination der Bemühungen auf dem Weg zur Realisierung der Innovation; diese Strukturierungsleistung wäre von keinem anderen Akteur des Netzwerks in derselben Form zu leisten. Die Unternehmen erweisen sich damit als zentrale Akteure im Netzwerk zur Realisierung der Xenotransplantation. Sie planen nicht nur langfristiger als die anderen Akteure, sondern agieren darüber hinaus auch auf der regulativen Ebene offensiv und kommen dort der Politik häufig zuvor. Vor allem Novartis kann derzeit als der entscheidende und strategiebestimmende Akteur angesehen werden. Da fraglich ist, ob und inwieweit das Netzwerk ohne diesen Schlüsselakteur agieren könnte, muß auch von der Ausgangshypothese dieses Kapitels Abstand genommen werden, daß es bei der Entwicklung der Xenotransplantation ausschließlich zu Interaktionen gleichberechtigter Akteure ohne dominante Zentralakteure kommt.

11.2.3 Durchsetzungsphase

Den erfolgreichen Abschluß einer Innovation bildet in den meisten Innovationsmodellen die Diffusion der Technologie. WEYER bezeichnet diese Phase als Durchsetzungsphase, weil sich die Innovation gegen möglicherweise vorhandene Konkurrenten durchsetzen und das bestehende System herausfordern bzw. ersetzen muß. WEYER geht davon aus, daß zu diesem Zeitpunkt weder die bestehende Nachfrage (demand-pull) noch die Bereitstellung der Technik (technology-push) allein ausreichen, um die Diffusion voranzutreiben. Statt dessen ist die Rekonfiguration der Netzwerke entscheidend, um die Durchsetzung der Innovation zu ermöglichen. WEYERS Theorie sozialer Netzwerke wurde aber bisher nicht auf medizinische Entwicklungen angewendet. Angesichts der Tatsache, daß es sich bei der Medizin – und erst recht bei der Transplantationsmedizin – nicht um einen freien Markt handelt, stellt sich die Frage, ob das Konzept grundsätzlich anders formuliert werden muß, wenn die Implementation und Diffusion einer Technologie innerhalb der medizinischen Praxis betrachtet wird.

Obwohl die Stabilisierungsphase bei der Realisierung der Xenotransplantation noch nicht abgeschlossen ist, soll im folgenden die weitere mögliche Entwicklung abgeschätzt werden. Zu diesem Zweck wird die Rolle von demand-pull und technology-push bei der Implementation und Diffusion der Xenotransplantation diskutiert. Anschließend wird untersucht, ob die Durchsetzung medizinischer Technologien Besonderheiten aufweist, die eine Modifikation der Theorie sozialer Netzwerke erfordern.

11.2.3.1 Xenotransplantation: demand-pull oder technology-push?

Der Mechanismus, welcher einer Entwicklung und Durchsetzung von Technologien zugrunde liegt, wird innerhalb und außerhalb der Ökonomie kontrovers entweder als demand-pull oder technology-push bzw. science-push diskutiert. Beim demand-pull ist es die Nachfrage durch potentielle Nutzer, welche die Technikentwicklung in eine bestimmte Richtung leitet, während beim technology- oder science-push vorhandene Techniken oder vorhandenes Wissen die Entstehung einer Nachfrage und eines Marktes fördern.

Die Vorstellung nachfrageinduzierter Innovationen ist auch in der Medizin bereits thematisiert worden. Beispielsweise sieht RETTIG (1978) in Bezug auf die Dialyse auf jeden Fall den klinischen Bedarf als entscheidenden Faktor bei der Einführung medizinischer Innovationen an. Diese Annahme wird vermutlich durch die Entwicklung vieler Therapien bestätigt. LOTZ (1993) weist z.B. bei Krebsmedikamenten auf die demand-pull induzierte Entwicklung hin und rückt die Frage ins Blickfeld, ob die theoretischen Modelle aus der Ökonomie für die Anwendung auf die Medizin geeignet sind. Aber auch außerhalb der Medizin ist der Begriff der Nachfrage problematisch, wenn ein Produkt noch nicht vermarktet wurde und man auch nichts über die Bereitschaft der Anwender weiß, für das Produkt zu zahlen. In der ökonomischen Literatur wird deshalb manchmal eine Unterscheidung in „needs“, „wants“, und „demands“ vorgenommen (vgl. z.B. KOTLER 1988). Auf einer Skala für Dringlichkeit und Spezifität werden die Bedürfnisse unterschieden in einen eher unspezifischen Mangel (needs) und das Verlangen nach einer bestimmten Lösung für einen tiefergehenden Bedarf (wants). Bei der Nachfrage (demand) dagegen geht man nicht nur von einem spezifischen Bedarf, sondern auch von der Zahlungsbereitschaft des Nachfragenden aus. Diese Frage stellt sich in der Medizin allerdings in ganz anderer Form als bei anderen Gütern, weil Nutzer und Zahlende nicht identisch sind. Gerade bei kostspieligen Technologien, wie in der Transplantationsmedizin sind es letztendlich gesundheitspolitische Entscheidungen, die über Möglichkeiten der Nachfrage bestimmen (vgl. Kapitel 10).

Demand-pull bei der Xenotransplantation

Der Einteilung von KOTLER folgend, kann man die Situation in der Xenotransplantation als „want“ charakterisieren: Die Nachfrage richtet sich auf ein spezifisches Produkt, i.e. Organe für die Transplantation, und der Bedarf schlägt sich deutlich in den Wartelisten nieder. Grundsätzlich gibt es noch keine genauen Angaben über eine Zahlungsbereitschaft der Krankenversicherungen¹⁹⁸. Diese weisen darauf hin, daß über die Übernahme von Techniken und Therapien in den Leistungskatalog erst entschieden werden könne,

¹⁹⁸ Der „Organtourismus“ in die Dritte Welt weist zwar auf die Zahlungsbereitschaft einiger Patienten hin. Letztlich entscheidend ist aber die Frage, ob die Krankenversicherungen zur Kostenübernahme für Xenotransplantationen bereit sind.

wenn die wissenschaftlichen Untersuchungen zu Nutzen und Risiken eines Verfahrens abgeschlossen seien (O 1/8ff., X 3/46ff.). Allotransplantationen werden bisher allerdings unbegrenzt bezahlt und auch in den Kliniken selbst sind die Transplantationen den bestehenden Budgets z.T. nicht unterworfen (N 16/18ff.). Entsprechend gehen auch die an der Entwicklung der Xenotransplantation beteiligten Unternehmen davon aus, daß sich an dieser Stelle zunächst kein Problem stellen wird (A 15/33ff.). Zwar ist die Frage, wie groß der Bedarf an Organen wirklich ist, schwierig zu beantworten (vgl. aber Kapitel 10), offensichtlich ist aber das Konzept des demand-pull zutreffend für die Transplantationsmedizin. Von Anfang an handelte es sich weder bei der Allotransplantation noch bei der Xenotransplantation um zufällige technologische Durchbrüche, sondern um die Ergebnisse gezielter Suchstrategien mit der Zielvorgabe, defekte Organe ersetzen zu können.

Eine derart klare Ausprägung des demand pull sieht WEYER in seinem Konzept grundsätzlich nicht vor, zumal er in seinen Beispielen von Innovationen ausgeht, die bestehende funktionierende Technologien ersetzen sollen (z.B. Airbus). Die Theorie sozialer Systeme erscheint demzufolge zwar geeignet, um die Stabilisierungsphase bei der Entwicklung der Xenotransplantation zu erklären, muß jedoch im Hinblick auf die Durchsetzung dieses Verfahrens – für das es keine Alternativen und einen erheblichen Bedarf gibt – möglicherweise modifiziert werden.

Technology-push bei der Xenotransplantation

Zwar spielt der Einsatz molekularbiologischer und gentechnologischer Techniken bei der Realisierung der Xenotransplantation eine entscheidende Rolle, von einem technology-push kann jedoch in Anbetracht des bestehenden Bedarfs nicht gesprochen werden.

Erst zu dem Zeitpunkt, wenn der durch die Wartelisten transparent dargestellte Bedarf an Organen abgedeckt ist, muß die Industrie neue Märkte erschließen bzw. die Technik so in neue Verwendungskontexte einbetten, wie WEYER es für die Durchsetzungsphase einer Innovation formuliert. Als Folge der zur Verfügung stehenden Xenotransplantationstechnik ist eine Erweiterung der Indikationen zur Organtransplantation zu erwarten. Diese Indikationserweiterung ist bei vielen medizinischen Technologien nach der Einführung festzustellen (D 3/18ff., X 4/22ff.). Die Professionen und Institutionen befinden sich dann in der Lage, eine Nachfrage befriedigen zu müssen – und auch befriedigen zu können – die sie selbst geweckt oder gefördert haben (MCKINLAY 1981). Die Nachfrage wurde bei medizinischen Technologien schon häufiger als manipulierbare Größe erkannt, wie z.B. OST & ANTWEILER (1986) am Beispiel des Computertomographen erläutern. HOHLFELD (1997) spricht deshalb auch von einem „in der Medizin schon seit längerem zu beobachtenden Trend der angebotsinduzierten Nachfrage“ (ebd. 51) und JAUFMANN & KISTLER halten aufgrund dieser Abfolge in Aufgriff und Annahme einer

neuen Technologie die „These von der (medien- und) patienteninduzierten Leistungsausweitung / Kostenexplosion“ für nicht gerechtfertigt (1994;107).

Die Frage, wie erfolgreich die Xenotransplantation sein muß, damit sie sich durchsetzen kann und ggf. eine Erweiterung der Indikation für die Organtransplantation in Frage kommt, wird noch kontrovers diskutiert (vgl. Kapitel 9). Überlebenszeiten von wenigen Wochen nach einer Xenotransplantation würden der von LOTZ formulierten Anforderung mit Sicherheit nicht genügen, daß eine bereitgestellte Technologie in der Lage sein muß, das vorhandene Problem zu lösen (LOTZ 1993). In der Medizin sind jedoch eine Reihe von Techniken zu finden, deren Implementation und Diffusion durch einen Mangel an Problemlösungsfähigkeit nicht beeinträchtigt wird. Dies gilt sowohl für innovative Ansätze wie die Gentherapie als auch für eine Reihe der konventionellen Ansätze, z.B. in der Kardiologie oder Onkologie.

11.2.3.2 Besonderheiten der Implementation und Diffusion medizinischer Innovationen am Beispiel der Xenotransplantation

Im vorhergehenden Abschnitt wurde gezeigt, daß bei der Einführung und Durchsetzung medizinischer Innovationen der demand-pull eine größere Rolle spielen wird als WEYER in seiner Theorie annimmt. Entsprechend verlieren einige andere Aspekte an Bedeutung, die für die Durchsetzungsphase im WEYERSCHEN Modell von besonderer Relevanz sind:

So vermutet WEYER, daß in der Durchsetzungsphase Nutzer oder Anwender der neuen Technologie stärker eingebunden werden müssen als in den vorherigen Phasen. Dieser Aspekt scheint bei der Entwicklung medizintechnologischer Innovationen, besonders auch bei der Xenotransplantation, nicht so bedeutend zu sein, weil sich die Anwender (Ärzte, Transplantationschirurgen) schon während der Stabilisierungsphase stark an der Entwicklung des Verfahrens beteiligen. Eine Erweiterung der Akteursgruppen ist für die Durchsetzung der Technik deshalb nicht mehr notwendig; die Patienten als „Endnutzer“ der Technik werden von den Medizinern eingebunden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt war für WEYER die Frage, in welchem Umfeld die Technik – nach der Lösung aus dem Herstellungskontext – ihre Problemlösungsfähigkeit unter Beweis stellen kann. Diese „Nischen“ (1997;50), in denen die neue Technologie zunächst noch ohne den großen Druck der Konkurrenz ausprobiert werden kann, sind bei der Xenotransplantation von vornherein in kaum zu überbietender Weise vorhanden: Das häufigste Argument, das als Begründung dafür angeführt wird, warum die Xenotransplantation auch dann angewendet werden kann, wenn es noch keine Einigkeit über den zu erwartenden Erfolg dieser Technik gibt, ist das Fehlen von Alternativen für die Patienten, die als erste für Xenotransplantationen in Frage kommen. Die ersten Patienten werden nach entsprechenden Kriterien ausgesucht (vgl. Kapitel 9). „Konkurrenz und vergleichende Kritik“, wie sie laut WEYER (1997;50) der Durchsetzung einer neuen

Technologie entgegenstehen, sind daher bei der Durchsetzung der Xenotransplantation nicht in großem Umfang zu befürchten. Sogar bei im Vergleich zur Alлотransplantation schlechteren Ergebnissen hat die Xenotransplantation eine Durchsetzungschance, da den Patienten die Möglichkeit einer Alлотransplantation ohnehin nicht zur Verfügung gestanden hätte. Darüber hinaus hat es auch in der Alлотransplantation zunächst Mißerfolge gegeben. Mißerfolge werden in dieser Argumentation nicht als Hinderungsgrund für die weitere Verwendung einer Technologie angesehen, sondern als unvermeidliche Begleiterscheinung eines Schrittes in die richtige Richtung (FOX & SWAZEY 1976). GREER zitiert in einer ähnlichen Situation einen Kardiologen mit der Aussage:

„For medicine to advance you have to be willing to have your patient die on the operating table.“(1988;19)

Über diese Unterschiede zwischen der von WEYER beschriebenen Durchsetzungsphase und der Einführung und Verbreitung der Xenotransplantation hinaus werden in der Literatur zu medizinischen Innovations- und Diffusionsprozessen eine Reihe von Kriterien diskutiert, die sich mit der Wahrscheinlichkeit und der Geschwindigkeit der Einführung neuer Technologien beschäftigen. Die Anwendung dieser Kriterien auf die Xenotransplantation deutet darauf hin, daß ihre Implementation und Diffusion zügig erfolgen wird. Zu diesen Kriterien gehören:

- **Dringlichkeit und Ernst der Erkrankung:** Der bedeutendste Aspekt bei Betrachtung der Xenotransplantation ist die Notsituation bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung, wie WARNER (1977) sie beschrieben hat (vgl. Abschnitt 11.2.2.1). Nach allgemeiner Auffassung ist der Arzt verpflichtet, auch in scheinbar aussichtslosen Fällen etwas zu unternehmen. Meist bestehen in dieser Situation auch geringe ökonomische Begrenzungen, da die Kosten des Eingriffs nicht direkt vom Patienten getragen werden und der Arzt eher in der Pflicht ist, seinem Patienten die bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen, als Rücksicht auf die Finanzierung zu nehmen¹⁹⁹. Da der Arzt der neuen Technologie um so aufgeschlossener gegenübersteht, je schlechter die Prognose für den Patienten ohne Anwendung der Innovation ist, scheint eine zügige Verbreitung der Xenotransplantation möglich, sobald das Verfahren zur Verfügung steht. Dies gilt besonders, wenn es um die Transplantation von Herz, Lunge oder Leber geht²⁰⁰. Ein Behandlungsabbruch scheint in solchen Situa-

¹⁹⁹ In dieser Hinsicht hat sich die Situation seit der Zeit, in der WARNER seine Theorie aufstellte, sicherlich verändert. In Zeiten der Budgetierung haben Ärzte diesen Freiraum schon lange nicht mehr. Die Anzahl von Alлотransplantationen wird aber in den meisten Bundesländern bisher nicht aus ökonomischen Gründen begrenzt.

²⁰⁰ Die Niere nimmt aufgrund der Möglichkeit zur Dialyse grundsätzlich eine andere, weniger dringliche Stellung ein. Legt man allerdings die Auffassung der Mehrheit der Transplantationsmediziner zugrunde, kann man die Einschränkung der Lebensqualität an der Dialyse zum Anlaß nehmen, die Gesamtheit der Transplantationen solider Organe WARNERS „catastrophic illness“ zuzuordnen. Es soll aber an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß in den Interviews auch kontroverse Ansichten dazu geäußert wurden, ob die Lebensqualität von Dialyse-Patienten grundsätzlich derjenigen von Transplantierten unterlegen ist.

tionen keine Alternative zu sein, auch wenn es für die Wirksamkeit eines neuen Verfahrens keinen Nachweis gibt bzw. selbst dann nicht, wenn gezeigt wurde, daß das Verfahren (noch) nicht hilft (WARNER 1977).

- **Verfügbarkeit von Alternativen:** Das Fehlen von Alternativen (WARNER 1977) kann den Arzt dazu veranlassen, eine Innovation anzuwenden, auch wenn sie keine vielversprechenden Aussichten hat. Dieser Aspekt wirkt synergistisch mit dem oben genannten Kriterium der schweren Erkrankung, so daß die Xenotransplantation ein Musterbeispiel für eine im Rahmen solcher Heilversuche eingeführte Innovation sein könnte. Eine Veränderung der Situation ergibt sich, wenn bis zum Zeitpunkt der Einführung der Xenotransplantation auch Alternativen – z.B. artifizielle Organe oder der Organersatz aus Stammzellen – verfügbar sind oder deren Entwicklung absehbar ist. Denkbar wäre für diesen Fall eine eher zögerliche Aufnahme der Xenotransplantation, die in erheblichem Maße von der Stabilität der konkurrierenden Netzwerke abhängt, die eine alternative Problemlösung anstreben.
- **„Pioneer Syndrome“ und Publikationsfähigkeit:** Publicity und Reputation für die Pioniere sind besonders bei spektakulären Verfahren zu erwarten („pioneer syndrome“ FOX & SWAZEY 1976;111f.). Selten wird ein neues Verfahren mit so viel Aufmerksamkeit und öffentlichem Interesse bedacht, wie es bei der Xenotransplantation der Fall ist – dies zeichnet sich schon jetzt während der Forschungs- und Entwicklungsphase im Fernsehen und den Printmedien ab²⁰¹. Trotz der Unausgereiftheit der Technik häufen sich auch solche Berichte in den Medien, die den Eindruck erwecken, der Durchbruch in der Entwicklung der Xenotransplantation stehe kurz bevor oder sei sogar bereits mit der Überwindung der hyperakuten Abstoßungsreaktion erfolgt (vgl. Kapitel 4). Wirkliche „Pionierleistungen“ mit der entsprechenden medialen Aufmerksamkeit sind selten geworden, denn oft sind Durchbrüche in der Medizin für den Laien nicht mehr nachzuvollziehen, weil sie zu stark auf molekularen Details beruhen. Der Tod des Patienten wird dabei den ersten Xenotransplantateuren wahrscheinlich genauso wenig von ihrer Pionierleistung nehmen, wie dies bei der ersten allogenen Herztransplantation durch Christian Barnard 1967 der Fall war. Erst lang anhaltende Mißerfolge könnten dazu führen, daß der Ruf der beteiligten Akteure und der Xenotransplantation leidet.

Sowohl in der Industrie als auch bei einigen der Transplantationsmediziner zeichnet sich allerdings bereits die Sorge ab, daß das Vorpreschen Einzelner der Entwicklung insgesamt großen Schaden zufügen könnte (z.B. N 1/26ff.). Viele der Eigenschaften,

²⁰¹ „Affenhorden als Organbank“ DER SPIEGEL 29/1992; „Schwein gehabt“ FRANKFURTER ALLGEMEINE ZEITUNG 5. Februar 1997; „Ersatzteillager Schwein“ SÜDDEUTSCHE ZEITUNG 24. Juni 1997; „Kein Herz von Tieren“ DIE ZEIT 29. Januar 1998; „Bedrohliche Mischwesen aus Mensch und Schwein“ SÜDDEUTSCHE ZEITUNG 5. März 1998; „Hinter jedem Spital eine Schweinefarm“ NEUE ZÜRCHER ZEITUNG 2. April 1998; „Schweineherz bald in Menschen implantiert?“ BERLINER MORGENPOST 14. April 1998; „Das Schwein im Menschen wird Leben retten“ DIE WELT 1. Dezember 1999.

welche die Xenotransplantation für eine umfassende Berichterstattung in den Medien qualifizieren, treffen auch für die Alлотransplantation zu und erklären, warum auch dieses Verfahren immer noch regelmäßig die Fernsehprogramme und Illustrierten füllt: Dies ist zum einen die Behandlung oder Heilung lebensbedrohender Erkrankungen durch einen einzelnen Arzt, den Chirurgen. Zum anderen ist es die Situation auf den Wartelisten, die der Transplantationsmedizin eine besondere Dramatik verleiht. Darüber hinaus war in Deutschland besonders im Zuge der Diskussionen um die Hirntoddefinition und das Transplantationsgesetz von 1997 eine erhebliche Steigerung des öffentlichen Interesses an den Problemen der Organtransplantation zu verzeichnen.

Auch Akteure, die weniger im Vordergrund agieren als die Chirurgen, profitieren von der Entwicklung und Einführung der Xenotransplantation. Die Zahl der möglichen Publikationen ist in Zeiten des „publish or perish“ („veröffentlichen oder vergehen“) ein wichtiges Kriterium für den aktiven Aufgriff einer Innovation. Die Zahl der Publikationen, die die beteiligten Arbeitsgruppen aus der Anwendung der Xenotransplantation erzielen können, wird auch durch Mißerfolge zunächst nicht geschmälert, da auch geringe Überlebenszeiten des Patienten schon Messungen verschiedener publikationsfähiger biochemischer und immunologischer Parameter erlauben (z.B. BAILEY 1985). Publikationen wiederum bedeuten Reputationsgewinn und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, Forschungsgelder und -aufträge zu akquirieren.

- **Erwartungen in die Wirksamkeit der Behandlung** (WARNER 1977): Mit der Einführung der Xenotransplantation ist die Hoffnung verbunden, Wartelisten für Organe zu reduzieren bzw. überflüssig zu machen und den Tod von Patienten aufgrund von Organversagen zu verhindern. Es sind diese hohen Erwartungen, die die schnelle Aufnahme und Diffusion der Xenotransplantation wahrscheinlich machen. Andere Wege, dem Problem des Organdefizits zu begegnen, wie z.B. Erhöhung der Spendebereitschaft durch aufwendige Werbekampagnen, aber auch die Diskussion um die sogenannte Widerspruchslösung in der Entstehungsphase des Transplantationsgesetzes haben zu einem gewissen Maß an Frustration und der Überzeugung geführt, daß nur über alternative Organquellen eine Lösung für das Problem der Organknappheit zu finden ist. Die Unterstützung für eine Innovation kann jedoch dann sinken, wenn sich zeigt, daß sie nicht so universell einsetzbar oder leistungsfähig ist wie erwartet. Zu dieser Entwicklung kann es auch bei der Xenotransplantation kommen, wenn sie dauerhaft nur als Brückenlösung in Frage kommt.
- **Übereinstimmung mit dem gegenwärtigen Vorgehen in der medizinischen Praxis:** Dieser von FEENY (1985) aufgegriffene Aspekt trifft auf die Xenotransplantation zu, weil diese als Fortführung und Ausweitung der Alлотransplantation auf bereits etablierte Strukturen trifft. In der gegenwärtigen Praxis wird eher ein „einfacher“

Austausch der Organe bevorzugt als andere Lösungsmuster, wie beispielsweise ein an der Prävention oder kurativ²⁰² orientierter Ansatz. Die Suche nach anderen Wegen des Organersatzes umfaßt neben der Xenotransplantation auch die Entwicklung artifiziieller Organe. Es ist daher zu fragen, ob die Konzentration der Transplantationsmedizin auf den Organersatz die Entwicklung präventiver bzw. kurativer Maßnahmen nicht vielleicht sogar behindert.

Eine Studie von COFFMAN et al. (1998) legt nahe, daß die Bevölkerung artifiziielle Organe in ähnlicher Weise akzeptieren würde wie tierische Organe: Allotransplantierte Patienten²⁰³ befürworteten in einer Umfrage an erster Stelle menschliche Organe (96%). Primatenorgane (44%) wurden als gleichwertig mit mechanischem Organersatz (43%) sowie Schweineorganen (42%) betrachtet. Organe von Hunden, ähnlich wie von anderen eng mit Menschen zusammenlebenden Haustieren wurden deutlich weniger akzeptiert (34%).

Modeerscheinungen können die Forschung stark beeinflussen²⁰⁴ und möglicherweise kann die Entwicklung künstlicher Organe durch die Aussicht auf die Verwendung von Tierorganen in den Hintergrund gedrängt werden. Ob hierbei ausschließlich Fragen der Realisierbarkeit eine Rolle spielen, ist angesichts der enormen Probleme, mit denen die Xenotransplantation immer noch konfrontiert ist, zu bezweifeln. Vielmehr scheint es, daß die Einführung tierischer Organe mit der gegenwärtigen Praxis und den bestehenden Netzwerken in der Allotransplantation besser kompatibel ist als die Entwicklung künstlicher Organe, die das ganze Transplantationssystem verändern würde (vgl. zum Transplantationssystem FEUERSTEIN 1995). Darüber hinaus erfordern künstliche Organe die Bearbeitung ganz anderer Fragestellungen, allen voran die der Energieversorgung²⁰⁵. Dagegen sind sowohl das Problem der immunologischen Abstoßung als auch die Übertragung von Pathogenen mit dem Transplantat bereits aus der Allotransplantation zumindest grundsätzlich bekannt und vertraut.

- **Behandlung nahe an einer bekannten, erfolgreichen Methode:** In eine ähnliche Richtung argumentiert KALUZNY (1974), wenn er davon ausgeht, daß sich eine Innovation schneller verbreitet, wenn sie einer bereits bekannten Methode ähnelt. Der add-on-Charakter²⁰⁶ der Xenotransplantation läßt sie vielen Beteiligten und auch Laien nicht als eine grundlegende Innovation, sondern vielmehr als eine Ausweitung

²⁰² So beseitigt z.B. die Transplantation einer Leber nach einer virusbedingten chronischen Hepatitis nicht die Krankheitsursache; die transplantierte Leber wird erneut infiziert und geschädigt.

²⁰³ Befragt wurden 50 Leber-, 29 Herz- und 14 Nierentransplantierte sowie 7 mehrfach Transplantierte nach einer Rangliste der von ihnen bevorzugten Organherkunft.

²⁰⁴ „Die Forschung ist wie bei den Damen (...): Wir unterliegen Modeerscheinungen. (...) da haben ein oder zwei Leute eine gute Idee und dann marschieren die anderen hinterher wie die Lemminge. (...) Dann erkennt der Politiker, da ist eine wichtige Sache und dann geht es.“ (K 6/31 ff.)

²⁰⁵ Zu den Möglichkeiten und Grenzen alternativer Organersatzverfahren vgl. Kapitel 7.

²⁰⁶ Zur add-on Technologie vgl. Kapitel 10: Das Ziel einer add-on-Technologie ist eine Leistungsausweitung, nicht der Ersatz eines bestehenden Verfahrens.

und Ergänzung der bestehenden Technik erscheinen. Hinzu kommt der Aspekt der Verbesserung gegenüber alten Methoden (WARNER 1977): Die Xenotransplantation bietet einige Vorteile gegenüber der bestehenden Technik der Allotransplantation, z.B. die freie Verfügbarkeit von Organen, Planbarkeit der Operationen, etc. Diese können allerdings erst voll zum Tragen kommen, wenn die Funktion der xenogenen Organe mit der Allotransplantation vergleichbar sein sollte.

Die beiden zuletzt genannten Aspekte sind nicht nur von entscheidender Bedeutung für die Fähigkeit der Xenotransplantation, zügig in die bestehende Transplantationsmedizin integriert zu werden, sondern können auch für eine reibungslose Aufnahme der Xenotransplantation in die bestehende medizinische Praxis sorgen. Während beim Beginn der Transplantationsmedizin eine allgemeine Fortschrittsstimmung auszumachen war, die den „Neubeginn“ feierte, sollen durch die vermeintliche Nähe zur Allotransplantation Besonderheiten der Xenotransplantation bestritten und möglicherweise vorhandene diffuse Vorbehalte gegenüber der Technik abgewehrt werden.

Gerade wegen der zu erwartenden Geschwindigkeit bei der Einführung der Xenotransplantation ist es wahrscheinlich, daß die Diffusion der Xenotransplantation dem von GREER (1988) entworfenen Modell der dynamischen Innovation folgt: Eine dynamische Innovation entwickelt sich noch während der Diffusion weiter und wird zu diesem Zeitpunkt nach wie vor kontrovers diskutiert. Die Verbreitung der Innovation ist zunächst eng an die Entwickler und Pioniere gekoppelt, deren Fähigkeiten erforderlich sind, um z.B. Weiterbildungen durchzuführen. Für die Xenotransplantation ist aufgrund der Nähe zur Allotransplantation bzw. ihrer vermeintlichen Eigenschaft als „Nachfolgetechnologie“ eine Diffusion über die bereits bestehenden Transplantationszentren wahrscheinlich, bevor es wegen des add-on-Charakters der Technologie infolge von Indikationserweiterungen zu einem Ausbau der Kapazitäten kommen muß.

11.3 Diskussion

Die Untersuchung der verschiedenen Phasen bei der Technikgenese der Xenotransplantation hat gezeigt, daß sich zur Realisierung dieses Verfahrens ein Netzwerk von Akteuren aus unterschiedlichen Bereichen der Klinik, Industrie sowie der akademischen und industriellen Forschung formiert hat. Der gegenwärtige Entwicklungsstand der Technologie läßt sich mit Hilfe der Theorie sozialer Netzwerke von WEYER als Stabilisierungsphase beschreiben; das Ziel ist die Herstellung tierischer Organe, die für den Menschen verträglich sind.

Ob es zur Implementation der Xenotransplantation kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab, welche die Stabilität der Kooperationen innerhalb des Netzwerks herausfordern. So haben die teilweise aus der klassischen Transplantationsmedizin übernommenen Strukturen dazu geführt, daß einige charakteristische Probleme der Xenotrans-

plantation – z.B. aus der Virologie oder Physiologie – zunächst übersehen wurden. Eine Erweiterung des bestehenden Netzwerks um die Akteure, die zur Bearbeitung solcher Probleme beitragen können, ist eine notwendige Voraussetzung für die erfolgreiche und sichere Durchführung von Xenotransplantationen. Die Frage der Gefährdung von Patienten und Öffentlichkeit durch Pathogene, die mit dem Transplantat übertragen werden, kann immer noch eine starke Belastungsprobe für das Netzwerk darstellen. Darüber hinaus kann die Realisierung der Xenotransplantation auf diesem Wege grundsätzlich verhindert oder zumindest so lange verzögert werden, daß für bestimmte Akteure – vor allem für die Industrie – der Aufwand für die Weiterentwicklung der Innovation den zu erwartenden Nutzen übersteigt²⁰⁷. Besonders die zentrale Rolle von Novartis bei der Entwicklung bzw. Finanzierung der Xenotransplantation berechtigt zu der Frage, inwiefern der Konzern mittlerweile die Rolle eines „primus inter pares“ übernommen hat. Zwar hat der Ausstieg von Akteuren immer gravierende Folgen für das ganze Netzwerk, aber sollte Novartis beschließen, das Gebiet der Xenotransplantation zu verlassen, wird die Realisierung des gesamten Konzepts sehr unwahrscheinlich. Mit Sicherheit hat das große Engagement dieses Unternehmens bei der Xenotransplantation schon jetzt dazu geführt, daß sich der Spielraum zur Entwicklung von Alternativen für die anderen Akteure verringert hat. Dies gilt nicht nur für die Konstruktion anderer Organersatzsysteme, sondern auch für die Xenotransplantationsforschung selbst, z.B. die Induktion immunologischer Toleranz betreffend.

Die Entwicklung der Xenotransplantation wurde jedoch in dieser Arbeit nicht nur mit dem Ziel skizziert, ein verbessertes Verständnis des Entwicklungsprozesses zu erreichen, sondern darüber hinaus wurde auch die mögliche zukünftige Entwicklung abgeschätzt. Dabei zeigten sich Unterschiede zur Theorie sozialer Netzwerke, die vor allem auf zwei Eigenschaften der Xenotransplantation beruhen: Zum einen ist aufgrund der Wartelisten für Allotransplantationen schon vor Bereitstellung der Technologie ein transparenter Absatzmarkt vorhanden und zum anderen sind bisher keine Alternativen verfügbar. Aufgrund dieser enormen Bedeutung des demand-pull stützt sich die gesamte Entwicklung der Xenotransplantation nicht auf eine Reihe von Zufällen, sondern ist vielmehr das Ergebnis nachfrageinduzierter Suchstrategien, die sich unter Zuhilfenahme neuer Techniken – z.B. der Gentechnologie und des Klonens – um Lösungen für ein vorhandenes medizinisches Problem bemühen. Demzufolge ist der Durchsetzungsphase ein anderer Stellenwert beizumessen als in WEYERS Modell. Die Annahme, daß der demand-pull nicht ausreichend ist, um einer Innovation zum Durchbruch zu verhelfen,

²⁰⁷ Aus Sicht des Xenotransplantationsnetzwerkes ist es deshalb erforderlich, zunehmend Akteure aus der Politik zu gewinnen, die eine Realisierung des Verfahrens befürworten. Eine erhebliche Bedeutung kann in diesem Zusammenhang auch die Integration von Ethikern, Juristen, Gesundheitsökonominnen und Sozialwissenschaftlerinnen erlangen, weil diese das Netzwerk stabilisieren und als „Akzeptanzbeschaffer“ für die Xenotransplantation agieren könnten.

mag in der Medizin bei der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren oder bei Alternativen zu bestehenden Methoden möglicherweise zutreffen²⁰⁸, anders verhält sich die Situation aber mit Sicherheit, wenn die Entwicklung von Therapien für bisher nicht oder nur unzureichend behandelbare Erkrankungen betrachtet wird. WARNER zeigt in seinem Innovationsmodell zur „verzweifelten Reaktion“ (1977), daß der demand-pull sogar so ausgeprägt sein kann, daß sich Innovationen vorschnell verbreiten. In der Durchsetzungsphase wird die entscheidende Rolle der Ärzte bei der Einführung medizinischer Innovationen erkennbar: In keinem anderen Technikfeld wird die Implementation einer Innovation von einer so klar definierten Gruppe ermöglicht oder verhindert wie in der Medizin. Gerade weil die Ärzte auf diese Weise als gatekeeper wirken, kann die Industrie ihre Vermarktungs- und Werbestrategien auf die Mediziner beschränken, um die Implementation der von ihnen entwickelten Innovation zu fördern (OST & ANTWEILER 1986). Auch der innerhalb der Ärztegemeinschaft herrschende Druck (peer pressure) nimmt bei der Aufnahme von Innovationen eine entscheidende Rolle ein und geht mit dem Bemühen einher, die Behandlung stets zu verbessern und möglichst auf dem neuesten Stand zu sein (MCKINLAY 1981).

Im Gegensatz zu den Annahmen WEYERS weisen die Erfahrungen bei der Implementation medizintechnologischer Innovationen deshalb eher auf eine unkontrollierte Einführung unzureichend evaluierter Techniken in die medizinische Praxis hin, denn auf die Notwendigkeit eines „eigenständigen Innovationsakts“ (WEYER 1997;46) in der Durchsetzungsphase. Wie anhand der verschiedenen Charakteristika der Xenotransplantation aufgezeigt wurde, ist eine solche Entwicklung mit guten Gründen auch für dieses Verfahren zu erwarten. In einem ähnlichen Zusammenhang macht WARNER (1977) zwei Probleme besonders deutlich: Erstens werden Ressourcen verschwendet, wenn die Therapie sich nach ihrer Implementation als unnützlich erweist und zweitens – selbst wenn die Innovation sich als sinnvoll herausstellt – ist sie doch im frühen Stadium noch weniger wirkungsvoll als später, wenn ein zufriedenstellendes Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen und Folgen eines Verfahrens vorhanden ist. Eine verfrühte Anwendung ist aus diesem Grund nicht wünschenswert und erhöht ggf. die iatrogene Morbidität oder Mortalität. Eine besondere Bedeutung erlangen in diesem Zusammenhang deshalb Zulassungsverfahren und Wirksamkeitsnachweise, wie sie mittlerweile verstärkt für eine Übernahme neuer Technologien in den Leistungskatalog der Krankenversicherungen verlangt werden.

Die Entwicklung der Xenotransplantation ist ein Beispiel dafür, daß die frühzeitige Untersuchung von Technikgeneseprozessen in der Medizin – neben dem akademischen

²⁰⁸ In diesem Zusammenhang kann diskutiert werden, ob aufgrund der speziellen Marktsituation im Gesundheitssektor nicht auch der technology-push ein ausreichendes Konzept ist, um die Durchsetzung von Technologien wie z.B. neuen bildgebenden Verfahren zu erklären (vgl. z.B. BANTA 1980).

Interesse der Entwicklung und Überprüfung von Innovationsmodellen – auch eine Reihe praxisrelevanter Erkenntnisse liefern kann.

So erklärt die Anordnung der Akteure um die Kernfrage der immunologischen Abstimmung einerseits die Entwicklungsdynamik bei der Xenotransplantation und verdeutlicht andererseits, warum weitere wichtige Aspekte im Zusammenhang mit dieser Technik lange Zeit übersehen wurden. Die Identifizierung von Akteuren und ihren Interessen eröffnet die Möglichkeit, frühzeitig weitere entscheidende Akteursgruppen in die Entwicklung einer Technologie einzubeziehen und so auch Innovationshemmnisse zu beseitigen.

Darüber hinaus können alternative Entwicklungen frühzeitig wahrgenommen und die Stabilität der konkurrierenden Netzwerke eingeschätzt werden, um ggf. bestimmte Entwicklungspfade zu unterstützen. Dieses Vorgehen kommt auch bei der Entwicklung von Organersatzsystemen in Frage, wenn beispielsweise die Herstellung artifizieller Herzen als vielversprechender eingeschätzt wird als die Transplantation von Schweineherzen, das Netzwerk zur Entwicklung künstlicher Organe aber derzeit schwächer ist als das zur Realisierung der Xenotransplantation.

Erst ein grundlegendes Verständnis der Prozesse medizintechnologischer Innovation schafft demzufolge die Voraussetzungen dafür, Phasen des Handlungsbedarfs zu identifizieren und Handlungsoptionen zu überprüfen. Vor allem im Rahmen eines Umbruchs, wie er sich im Netzwerk zur Realisierung der Xenotransplantation derzeit ankündigt, können die Einflußmöglichkeiten des TA im Sinne eines innovationsbegleitenden TA verstärkt werden. Das Ziel dieses Vorgehens ist es, eine unsystematische Einführung neuer (bio-)medizinischer Techniken zu verhindern, weil diese nicht nur mit gesundheitspolitischen, sondern auch mit naturwissenschaftlich-medizinischen, ethischen und sozialen Risiken einhergehen können.

12 ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG UND AUSBLICK

Die Einführung und Anwendung der Xenotransplantation ist nicht nur mit einer Reihe naturwissenschaftlich-medizinischer Risiken verbunden, sondern wirft auch eine Fülle ethischer, sozialer, (gesundheits-)ökonomischer und rechtlicher Fragen auf. Durch die Untersuchung dieser Fragen im Rahmen einer Technologiefolgenabschätzung und –bewertung konnten Forschungsbedarf, Forschungsziele und verschiedene Handlungsmöglichkeiten identifiziert werden. Das Ziel des innovationsbegleitenden TA ist eine Optimierung der Technikentwicklung in Bezug auf bestehende gesellschaftliche Probleme oder Bedarfe. Hinsichtlich der Xenotransplantation bedeutet dies einerseits, daß aus naturwissenschaftlich-medizinischer und ethischer Sicht Kriterien entwickelt werden müssen, die zu erfüllen sind, bevor das Verfahren in der Klinik an Patienten erprobt bzw. zu einem späteren Zeitpunkt als Standardtherapie angewendet werden darf. Andererseits ist jedoch auch zu überprüfen, ob und unter welchen Bedingungen die Einführung der Xenotransplantation aus gesellschaftlicher Sicht vertretbar ist.

Die Untersuchung und Bewertung der naturwissenschaftlich-medizinischen Aspekte der Xenotransplantation zeigt, daß die Bedingungen für erste klinische Versuche derzeit noch nicht erfüllt sind. Es gibt bisher noch keine funktionierenden Strategien zur dauerhaften Unterdrückung der immunologischen Abstoßungsreaktionen, die nach der Übertragung porciner Organe in nicht-menschliche Primaten auftreten. Aus diesem Grund kann eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Erprobung der Xenotransplantation in der Klinik gegenwärtig nicht erfüllt werden: Langzeitexperimente in xenotransplantierten nicht-menschlichen Primaten. Diese sind zum einen zwingend erforderlich für eine umfassende Klärung des Infektionsrisikos für den Transplantatempfänger und seine Umgebung und stellen zum anderen die einzige Möglichkeit dar, die dauerhafte Funktion der xenotransplantierten Organe zu überprüfen. Ein tieferes Verständnis der Abläufe nach einer Xenotransplantation erfordert deshalb Untersuchungen an nicht-menschlichen Primaten, die mindestens ein Jahr mit porcinen Organen überlebt haben (vgl. Kapitel 8). Vor allem im Hinblick auf das Infektionsrisiko erscheinen die klinischen Versuche verfrüht, in denen bereits jetzt Patienten mit akutem Leberversagen durch extrakorporale Perfusion von Schweinelebern für einige Stunden bis zu einer allogenen Lebertransplantation überbrückt werden (vgl. z.B. LEVY et al. 2000, FOLEY et al. 2000).

Zu den Kriterien, die vor Beginn klinischer Xenotransplantationen zu erfüllen sind, zählen demnach neben der Überwindung der immunologischen Abstoßungsreaktion vor allem weitere Erkenntnisse über die Sicherheit von Xenotransplantationen, das Infektionsrisiko durch porcine endogene Retroviren, die Identifizierung unbekannter Schweinepathogene sowie die Aufklärung von Aktivierungsmechanismen und Evolutionsab-

läufen bei Viren. Außerdem müssen physiologische und molekulare Inkompatibilitäten zwischen Primaten und Schweinen und ihre Auswirkungen auf die Organfunktion näher untersucht werden.

Der Zeitpunkt der ersten klinischen Xenotransplantationen wird letztlich durch die Genehmigungsverfahren und die darin enthaltenen Auflagen bestimmt. Über die genannten Voraussetzungen aus naturwissenschaftlich-medizinischer Sicht sind noch weitere Rahmenbedingungen zu vereinbaren, bevor eine klinische Erprobung der Xenotransplantation gerechtfertigt ist.

Festzulegen ist, wie viele Xenotransplantationen in der Erprobungsphase durchgeführt werden sollen, bevor eine erste Evaluation stattfindet. Zwar dürfen anfängliche Mißerfolge nicht sofort zum Anlaß genommen werden, das gesamte Verfahren für nutzlos zu halten, dennoch ist ggf. eine Verbesserung der Technologie im Tierexperiment erforderlich, bevor sie an weiteren Patienten erprobt und möglicherweise schrittweise verbessert wird. Eine klar begrenzte Zahl von Eingriffen in der Erprobungsphase schützt die Patienten deshalb auch vor einer übereilten Einführung der Xenotransplantation: Je größer die Bedeutung ist, die den ersten Eingriffen von seiten der Zulassungsbehörden beigemessen wird, umso sorgfältiger werden diese vorbereitet werden. Dabei müssen nicht nur für die Weiterführung, sondern auch für den Abbruch der Experimente klare Vorgaben gemacht werden. Die entscheidende Rolle spielt dabei – neben einem möglichen Infektionsereignis, das zur sofortigen Einstellung der Versuche führen muß – nicht nur die Überlebenszeit, sondern auch die Lebensqualität der Patienten nach dem Eingriff. Darüber hinaus sind ebenfalls vorab Kriterien festzulegen, die erfolgreiche Xenotransplantationen definieren und ggf. eine Ausdehnung der Anwendung erlauben.

Die Untersuchung medizinethischer Aspekte in dieser Arbeit hat gezeigt, daß an die informierte Zustimmung der Patienten zu den ersten Xenotransplantationen besonders hohe Anforderungen zu stellen sind – zum einen wegen der lebensbedrohlichen Situation der Patienten und zum anderen wegen der mit dem Infektionsrisiko verbundenen Vorsichts- und Monitoringmaßnahmen. Die informierte Zustimmung erfordert deshalb die Erstellung einheitlicher Kriterien für die Aufklärung der Patienten.

Eine streng kontrollierte Einführung der Xenotransplantation ist aber nicht nur zum Schutz der Patienten erforderlich, sondern wegen des Infektionsrisikos auch im Interesse der Öffentlichkeit. In Kapitel 9 konnte gezeigt werden, daß ein lückenloses Monitoring der Patienten und ihrer Angehörigen – mit Blick auf das Infektionsrisiko wären mindestens Zeiträume von zehn bis fünfzehn Jahren zu veranschlagen – nicht zu gewährleisten ist. Die Untersuchung möglicher Betroffener auf Infektionsereignisse wird immer auf eine freiwillige Teilnahme angewiesen sein. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse aus Teil B der Dissertation sind noch höhere Anforderungen an die Virus- und Sicher-

heitsforschung zu stellen, als dies in Teil A der Arbeit bereits herausgestellt wurde: Eine Risikominimierung ist im Rahmen der vorklinischen Forschung zwingend erforderlich.

Die mit der Xenotransplantation verbundenen Infektionsrisiken wären kein nationales sondern ein globales Problem. Eine internationale Harmonisierung der Rahmenbedingungen hinsichtlich der Monitoring-Programme für Patienten und ihre Angehörigen sowie der Etablierung von Registern und Archiven ist deshalb notwendig. Die enorme Bedeutung der internationalen Kooperation bei der Gewährleistung sicherer klinischer Versuche wird jedoch selbst in den Empfehlungen des TA häufig nicht ausreichend berücksichtigt (vgl. z.B. PETERMANN & SAUTER 1999, 93ff.). Die zusätzliche Sicherheit, die durch die Etablierung internationaler Richtlinien – sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die Öffentlichkeit – gewonnen werden kann, rechtfertigt die zeitliche Verzögerung, die mit einer solchen Harmonisierung der Vorschriften verbunden ist. Für ein wirksames Risikomanagement in dieser Form sind noch eine Reihe offener Fragen zu klären, vor allem in Bezug auf die Weitergabe medizinischer Informationen und die beschriebenen Probleme bei der Durchführung von Langzeitmonitoring-Programmen. Erste Ansätze zu einer Vereinheitlichung der europäischen Vorgehensweise sind möglicherweise von einer Arbeitsgruppe des Europarates zu erwarten, die im April 1999 eingesetzt wurde und bis Ende 2001 einen Abschlußbericht verfassen muß, in dem verbindliche Richtlinien für die Xenotransplantation vorgeschlagen werden (COUNCIL OF EUROPE 1999).

Da aber auch ein umfassendes Risikomanagement immer auf die Kooperationsbereitschaft von Patienten und Angehörigen angewiesen sein wird, müssen die Anforderungen an das Monitoring und die Erwartungen in das durch diese Maßnahmen gewährleistete Maß an Sicherheit für Patienten und Öffentlichkeit der Realität angepaßt werden. Nach den ersten Xenotransplantationen beim Menschen müssen nicht nur umfassende Monitoring-Programme durchgeführt werden, sondern es dürfen während dieser Zeit auch keine weiteren Xenotransplantationen stattfinden. Für die weitere Prüfung des Verfahrens ist darüber hinaus festzulegen, wie lange diese „frühen“ Patienten frei von Infektionen bleiben müssen, bis das Verfahren eine breitere Verwendung finden darf. Zeiträume unterhalb eines Jahres erscheinen in dieser Hinsicht mit Sicherheit zu kurz. Selbst wenn die Patienten eine gute Lebensqualität aufweisen, muß an dieser Stelle die Sicht der Gesellschaft von der Sicht einzelner Patienten unterschieden werden. Zwar kann die Xenotransplantation in der individuellen Situation einzelner Patienten schon sinnvoll sein, für eine Diffusion der Technologie ist es aber aus Sicht der Allgemeinheit zu diesem Zeitpunkt noch zu früh, weil die Sicherheit des Verfahrens noch nicht ausreichend unter Beweis gestellt wurde.

Die verbleibende Unsicherheit erfordert die grundsätzliche Bereitschaft der Gesellschaft, die mit der Xenotransplantation verbundenen Risiken in Kauf zu nehmen, um zunächst die klinische Erprobung und schließlich ggf. die Einführung des Verfahrens zu ermöglichen. Eine Konkretisierung der bestehenden Risiken kann z.B. anhand des in Kapitel 5 entwickelten Stufenmodells der von Viren ausgehenden Risiken durchgeführt werden. Letztlich wird es eine politische Entscheidung darüber geben müssen, ob der zu erwartende Nutzen der Xenotransplantation aus Sicht der Öffentlichkeit das verbleibende Restrisiko übersteigt. Bevor diese Entscheidung jedoch getroffen werden kann, muß die Xenotransplantationsforschung das bestehende Risiko näher charakterisieren.

Da die klinische Erprobung der Xenotransplantation nicht zwangsläufig zu ihrer therapeutischen Anwendung führen sollte, sind auch die Kriterien vorab festzulegen, die eine Xenotransplantation zu einer medizinisch sinnvollen Maßnahme machen können, welche für eine weiter verbreitete Anwendung in Frage kommt. Von Beginn an sollten deshalb die Ergebnisse der Xenotransplantationen für die Patienten (Outcome) in die Forschungsprogramme, sowie die Erwägungen diese fortzuführen, mit einbezogen werden. Bei dieser Evaluation der Erprobung und klinischen Prüfung der Xenotransplantation können die Register genutzt werden, die zur Kontrolle des Infektionsrisikos ohnehin etabliert werden müssen. Müssen die Patienten nach einer Xenotransplantation z.B. permanent im Krankenhaus oder sogar auf der Intensivstation behandelt werden, ist – unter Berücksichtigung der jeweiligen Ursachen – möglicherweise die Rückkehr zum Experiment an nicht-menschlichen Primaten erforderlich. Die Argumentation, auch bei der Alлотransplantation seien zu Beginn die meisten Patienten sehr früh nach dem Eingriff verstorben, läßt außer acht, daß dieses Vorgehen schon damals heftig kritisiert wurde. Die frühen Herztransplantationen, die dem ersten Eingriff weltweit folgten, waren von zahlreichen Mißerfolgen begleitet und werden heute eher als ein verzögernder Faktor bei der erfolgreichen Etablierung des Verfahrens betrachtet (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS 1996;84).

Es ist allerdings ohnehin zu fragen, wie gut eine medizinische Behandlung im allgemeinen und die Xenotransplantation im besonderen sein muß, um die anfallenden Kosten zu rechtfertigen und das Siegel der Zweckmäßigkeit beanspruchen zu können, das für eine Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen erforderlich ist. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der Alлотransplantation²⁰⁹ ist wegen der fehlenden Alternativen – außer bei der Nierentransplantation – an dieser Stelle sicherlich nicht sinnvoll. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings gezeigt, daß eine Einführung der

²⁰⁹ Die 1-Jahres-Überlebensraten nach der Transplantation von Herzen, Lebern und Nieren (Organüberleben) liegen bei etwa 80%, nach fünf Jahren bei 60-70% für Herzen und Lebern bzw. immer noch fast 80% für Nieren (LARGIADER et al. 1999).

Xenotransplantation als Überbrückung zur Allotransplantation aus medizinischer, ethischer und gesundheitsökonomischer Sicht nicht vertretbar ist.

Kann die Xenotransplantation jedoch als Ergänzung zur Allotransplantation etabliert werden, kann es – wie in Kapitel 10 gezeigt wurde – zu einer erheblichen Expansion der Transplantationsmedizin kommen. Diese Entwicklung würde neue ethische Fragen z.B. hinsichtlich der Zulassung älterer Patienten zur Xenotransplantation oder der Ressourcenverteilung innerhalb des Gesundheitssystems aufwerfen. Letztlich sind politische Entscheidungen über den zukünftigen Umfang der Transplantationsmedizin zu treffen.

Bei der Erprobung und Einführung der Xenotransplantation ist es aus verschiedenen Gründen sinnvoll, eine Zulassung zunächst nur einigen ausgewählten Transplantationszentren zu erteilen: Erstens erleichtert diese Vorgehensweise eine systematische Prüfung bei der Einführung des Verfahrens. Zweitens kann einer massiven Expansion der Xenotransplantation durch eine Verknappung der Transplantationskapazitäten entgegengesteuert werden. Und drittens ist eine Rückholbarkeit der Technologie – falls das Verfahren den Erwartungen nicht gerecht wird – auf diesem Wege deutlich leichter zu gewährleisten als bei einer dezentralisierten Implementation.

Die Zeiträume bis zur klinischen Realisierung der Xenotransplantation sind schwierig einzuschätzen und haben sich entgegen den Annahmen vieler Experten – erste klinische Versuche waren schon für 1996 angekündigt worden – immer weiter nach hinten verschoben. Legt man die in dieser Arbeit entwickelten Forderungen an die Voraussetzungen und Rahmenbedingungen für die klinische Erprobung zugrunde, sind erste Xenotransplantationen am Menschen vor Ablauf weiterer zwei Jahre nicht zu rechtfertigen. Dieser Zeitraum wird mindestens erforderlich sein, um ein einjähriges Überleben von nicht-menschlichen Primaten mit porcinen Organen zu erreichen und die Tiere zu untersuchen.

Gerade weil die Xenotransplantation noch keine klaren Vor- oder Nachteile gegenüber einigen der alternativen Organersatzverfahren aufweist, ist auch die Entwicklung von Alternativen weiterhin zu fördern. Es ist dann zu prüfen, welches der Verfahren sich als am vielversprechendsten erweist oder ob sich die verschiedenen Organersatzverfahren – z.B. artifizielle Herzen, porcine Nieren, bioartifizielle Leber-Organoiden – komplementär einsetzen lassen. Die Tatsache, daß durch die Xenotransplantation wahrscheinlich nie funktionierende Lebern bereitgestellt werden können, obwohl der Bedarf ganz besonders groß ist, ist demnach kein Argument, das Verfahren von vornherein nicht zu entwickeln. Sollte jedoch nur eine Xenotransplantation von Herzen in Frage kommen und könnten diese auch durch die Produktion artifizieller Herzen bereitgestellt werden, stellt sich die Frage, ob das verbleibende Infektionsrisiko der Xenotransplantation von der Öffentlichkeit überhaupt in Kauf genommen werden muß.

Die Xenotransplantation ist aus Sicht des TA eine sogenannte „moving target technology“ (vgl. z.B. SZCZEPURA & KANKAANPÄÄ 1996;8): Die Fortschritte in der Forschung machen ein begleitendes TA erforderlich, das die Ergebnisse der aktuellen Forschung berücksichtigt und vor allem auf bestehenden Forschungsbedarf hinweist. Gegenwärtig sind die Voraussetzungen für eine klinische Erprobung des Verfahrens weder aus naturwissenschaftlich-medizinischer noch aus ethisch-sozialer Sicht hinreichend erfüllt. Über den in dieser Arbeit herausgestellten Forschungsbedarf hinaus sind jedoch auch politische Entscheidungen erforderlich – z.B. hinsichtlich des Infektionsrisikos, das die Öffentlichkeit für die Bereitstellung der Xenotransplantation in Kauf zu nehmen bereit ist und der allgemeinen Zukunft der Transplantationsmedizin. In der Bundesrepublik Deutschland beschäftigt sich u.a. die im März 2000 eingesetzte Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages mit diesen Fragen. Aber auch die Öffentlichkeit ist in stärkerem Umfang an der Diskussion um die Zulassung des Verfahrens zu beteiligen als dies bisher geschehen ist. Eine verfrühte Anwendung der Xenotransplantation – von MORGAN umschrieben als „Xenotransplantation: Ready or not – here it comes.“ (1997;137) – ist vor allem im Hinblick auf das Infektionsrisiko wegen der möglicherweise weit reichenden Folgen in jedem Fall zu verhindern. Die Sicherheit der Allgemeinheit hat nicht nur Vorrang vor den Interessen derjenigen, die das Verfahren weiterentwickeln und erproben möchten, sondern auch vor den berechtigten Anliegen der Patienten, die auf ein Ersatzorgan angewiesen sind.

13 ZUSAMMENFASSUNG

Die Xenotransplantation beim Menschen, d.h. die Transplantation tierischer Organe, wird als eines der aussichtsreichsten Verfahren betrachtet, um die bestehende Knappheit an transplantierbaren Organen zu verringern oder sogar zu beheben. Mit dem Ziel einer Einschätzung der Entwicklungspotentiale und möglicher Folgen der Xenotransplantation sowie der Voraussetzungen für die Anwendung am Menschen wurden in dieser Arbeit die naturwissenschaftlich-medizinischen Probleme sowie ausgewählte ethische, soziale und ökonomische Aspekte des Verfahrens mit Hilfe von Literaturanalysen, Experteninterviews und Bedarfsanalysen untersucht.

In Teil A der vorliegenden Arbeit – der Untersuchung der naturwissenschaftlichen und medizinischen Hindernisse und Risiken der Xenotransplantation sowie der Strategien zu ihrer Überwindung – konnte gezeigt werden, daß im Hinblick auf jedes der drei Hauptprobleme des Verfahrens noch erheblicher Forschungsbedarf besteht und eine Reihe offener Fragen zu klären sind:

1. Die immunologische Abstoßung porciner Xenotransplantate durch Primaten ist möglicherweise durch die Produktion vielfach transgener Schweine zu beherrschen – wie z.B. das in dieser Arbeit vorgestellte „perfekte Schwein“. Von den vier bekannten Abstoßungsstufen kann aber bisher nur die erste, die hyperakute Abstoßung, verhindert werden. Die Mechanismen für die anderen Abstoßungsformen müssen aufgeklärt werden, damit ähnlich gezielte Inhibitionsstrategien eingesetzt werden können wie bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion. Ein vielversprechenderer Weg zur Ausschaltung der Immunreaktion sind wahrscheinlich Fortschritte im Verständnis der Toleranzinduktion.

2. Das Infektionsrisiko für die Patienten, ihre Angehörigen und die Öffentlichkeit durch Pathogene, die mit dem Xenotransplantat übertragen werden können, muß dringend näher charakterisiert werden. Dazu müssen einerseits relevante Schweinepathogene identifiziert werden – vor allem auch solche, die latent vorliegen oder bisher noch nicht hinreichend bekannt sind. Andererseits muß die Bedeutung der porcinen endogenen Retroviren gründlicher analysiert werden. Dies gilt umso mehr im Licht des jüngsten Nachweises von PERV-Infektionen in Mäusen nach der Xenotransplantation porciner Inselzellen. Darüber hinaus ist die Bearbeitung grundlegender Fragen zur Virusaktivierung und -evolution notwendig.

3. Von einer physiologischen Kompatibilität porciner und menschlicher Organe, d.h. der Fähigkeit des Xenotransplantats, dauerhaft lebenserhaltende Funktionen im Menschen aufrechtzuerhalten, kann nicht ohne nähere Untersuchungen ausgegangen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig detailliert dargestellt, daß sich die Erfolgsaussichten im Hinblick auf molekulare Inkompatibilitäten für die verschiedenen Organe unterscheiden: Die xenogene Herztransplantation ist am erfolgversprechendsten, während schon bei der Nierentransplantation Probleme in der Interaktion von Hormonen

und Enzymen zu erwarten sind. Bei der Lunge bestehen Zweifel vor allem hinsichtlich der Leistungsfähigkeit porciner Organe. Die Leber dagegen kommt wegen ihrer zahlreichen Stoffwechsel- und Synthesefunktionen für eine Xenotransplantation vermutlich überhaupt nicht in Frage. Über diese organspezifischen Schwierigkeiten hinaus betreffen grundsätzliche Probleme, z.B. in der Mikrozirkulation oder als Folge der unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen bei Mensch und Schwein, alle Organe gleichermaßen.

In Teil B der Arbeit – der Untersuchung ausgewählter ethischer, ökonomischer und techniksoziologischer Aspekte der Xenotransplantation – wurde zunächst herausgestellt, daß die Einführung der Xenotransplantation aus ethischer Sicht nicht als Brücke zu einer Allotransplantation erfolgen sollte. Die ersten Patienten bzw. der Zeitpunkt der ersten Xenotransplantationen muß so gewählt werden, daß ein therapeutischer Nutzen für die Patienten auch dann zu erwarten ist, wenn sie nach dem Xenotransplantat nicht noch ein Allotransplantat erhalten. Außerdem wurde gezeigt, daß die Patienten nicht verpflichtet werden können, an einem Monitoring auf möglicherweise mit dem Xenotransplantat übertragene Pathogene teilzunehmen – ganz zu schweigen von ihren Angehörigen und anderen Kontaktpersonen. Aufgrund der freiwilligen Teilnahme bleibt eine Sicherheitslücke, über deren Akzeptanz ein gesellschaftlicher Konsens bestehen muß. Darüber hinaus erfordert die globale Dimension des Infektionsrisikos ein international abgestimmtes Vorgehen beim Risikomanagement.

Die Untersuchung gesundheitsökonomischer Aspekte der Xenotransplantation zeigte, daß bei unbegrenzter Verfügbarkeit transplantierbarer Organe mit einer Expansion der Transplantationsmedizin um den Faktor 20 bis 30 gerechnet werden muß. Eine Finanzierung der Ausgaben in Höhe von 7 bis 12 Mrd. DM durch das Solidarsystem ist möglicherweise nicht zu gewährleisten.

Abschließend wurde die Entwicklung der Xenotransplantation aus techniksoziologischer Sicht skizziert. Dabei wurde deutlich, daß der Erfolg bei der Umsetzung des Konzeptes nicht zuletzt davon abhängt, ob und in welchem Umfang sich neben den Transplantationsmedizinern, Immunologen, Molekularbiologen und Tierproduzenten auch Akteure wie die Virologen und Physiologen stärker an der Entwicklung beteiligen, als es bisher der Fall war.

Sowohl in Teil A als auch in Teil B konnte gezeigt werden, daß einer klinischen Erprobung der Xenotransplantation bisher noch eine Reihe von Hindernissen entgegenstehen. Erst wenn die in dieser Arbeit geforderten Hinweise auf die Sicherheit und den Erfolg der Xenotransplantation aus Langzeit-Tierexperimenten (Überlebenszeit mindestens ein Jahr) vorliegen und darüber hinaus die genannten offenen Fragen hinsichtlich der ethisch-sozialen, aber auch der gesundheitsökonomischen und der – hier nicht explizit abgehandelten – rechtlichen Rahmenbedingungen geklärt wurden, erscheint es gerechtfertigt, die Xenotransplantation am Menschen zu erproben.

14 ABSTRACT

Xenotransplantation is the transfer of organs, tissues or cells between species. The transplantation of animal organs into human recipients is considered as one of the most promising procedures to reduce or even to solve the problem of solid organ donor shortage. The objective of the present analysis was to assess the potential for development and the possible consequences of xenotransplantation. Moreover, prerequisites for the application of xenotransplantation to humans were defined. To this end the scientific and medical as well as selected ethical, social and economic aspects of xenotransplantation were examined using the methods of literature analysis, expert interviews and an analysis of the potential demand for xenografts.

Part A deals with the scientific and medical risks of xenotransplantation and the strategies to overcome these problems. It was shown that there is a considerable need for further research in order to answer open questions regarding each of the three main scientific problems in xenotransplantation:

1. To overcome the immunological rejection of porcine xenografts in primates it is necessary to produce pigs with a multitude of primate genes. The concept of such a „perfect pig“ is discussed in this study. There are four mechanisms of graft rejection, the first of which – hyperacute rejection – is the only one that can be prevented to date. It is essential to elucidate the underlying mechanisms of the other steps in the immune response to enable selective inhibition similar to the approach used in hyperacute rejection. A possibly more promising way to inhibit the immune response to xenografts is further progress in our understanding of the induction of immunological tolerance.
2. The risk of infection for xenograft recipients, their relatives and the public has to be determined in more detail. Relevant pathogens which may be transferred in xenotransplantation must be identified. Special attention is necessary with regard to latent or unknown viruses. The role of porcine endogenous retroviruses remains to be clarified as well. This is all the more important considering recent evidence for PERV-infection in mice following xenotransplantation of porcine islets. Furthermore basic research is required as to the activation and adaptation of porcine viruses in humans.
3. It is not acceptable to presuppose physiological compatibility of porcine and human organs or the capability of xenografts to sustain their function in humans. This study has shown that the chances of success in xenotransplantation differ between the organs with respect to molecular incompatibilities: Xenotransplantation of porcine hearts is most promising, whereas xenotransplantation of kidneys might be followed by problems with the necessary interaction of porcine and human hormones and enzymes. With regard to lung transplantation it is questionable if porcine organs can ensure an adequate oxygen supply in humans. Due to the numerous functions of the liver in metabolism and protein secretion, xenotransplantation of porcine livers seems not possible at all. Apart from these organ-specific difficulties, problems arising from different electrolyte concentra-

tions in pig and human and complications in microcirculation affect each type of xenograft.

In part B selected ethical, social and economic aspects of xenotransplantation were discussed. It was concluded that, from the ethical point of view, it is not acceptable to introduce xenotransplantation as a bridge to allotransplantation. The early patients have to benefit from xenotransplantation even if they do not receive an allograft after xenograft failure. Moreover it was demonstrated that it is not possible to enforce the patients' participation in programmes which monitor the risk of pathogen transmission in xenotransplantation. It is even more difficult to include the patients' relatives and social contacts. Due to voluntary participation in monitoring programmes an element of risk remains after introduction of xenotransplantation which requires a social consensus. The global dimension of infectious risk calls for international cooperation with regard to risk management.

The analysis of health economic aspects has shown that unlimited availability of organs may lead to a 20 to 30 fold increase in the number of transplantations. Financing an increased expense as high as 7 to 12 billion DM will not be possible within the existing German health care system.

Finally, an outline of the development of xenotransplantation from the technosociological point of view has made it clear that progress in the implementation of xenotransplantation not least depends on the contribution of virologists and physiologists. Apart from transplant surgeons, immunologists, molecular biologists and animal breeders they have to participate in research to a greater extent than up to now.

Considering the discussions in part A and B it is evident that there are still a lot of barriers to clinical trials in xenotransplantation. Before xenografting patients it is necessary to provide evidence for safety and efficacy of xenotransplantation in long-term experiments in non-human primates (one-year survival at least). Furthermore, only after the ethical, social, economic and legal framework has been thoroughly discussed, xenotransplantation should be tried in humans.

LITERATUR

- Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation. (1996). *Animal Tissue into Humans*. Norwich: Copyright Unit, Her Majesty's Stationary Office.
- Akasu, M. et al. (1998). Differences in tissue angiotensin II-forming pathways by species and organs in vitro. *Hypertension*, 32, 514-20.
- Akhter, S. A. et al. (1997). Restoration of beta-adrenergic signaling in failing cardiac ventricular myocytes via adenoviral-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 12100-05.
- Akiyoshi, D. E. et al. (1998). Identification of a full-length cDNA for an endogenous retrovirus of miniature swine. *J Virol*, 72, 4503-7.
- Alexandre, G. P. J. et al. (1987). Present experience in a series of 26 AB0-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*, 19, 4538.
- Allan, G. M. & Ellis, J. A. (2000). Porcine circoviruses: a review. *J Vet Diagn Invest*, 12, 3-14.
- Allan, J. S. et al. (1998). Amplification of simian retroviral sequences from human recipients of baboon liver transplants. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 14, 821-4.
- Allan, J. S. (1995). Xenograft transplantation and the infectious disease conundrum. *ILAR Journal*, 37, 37-48.
- Allan, J. S. (1996). Xenotransplantation at a crossroads: Prevention versus progress. *Nat Med*, 2, 18-21.
- Altner, G. (1998). *Leben in der Hand des Menschen: die Brisanz des biotechnischen Fortschritts*. Darmstadt: Primus-Verlag.
- Alwayn, I. P., Basker, M., Buhler, L., & Cooper, D. K. (1999). The problem of anti-pig antibodies in pig-to-primate xenografting: current and novel methods of depletion and/or suppression of production of anti-pig antibodies. *Xenotransplantation*, 6, 157-68.
- Annas, G. J. (1986). Made in the U.S.A.: legal and ethical issues in artificial heart experimentation. *Law, Medicine and Health Care*, 14, 164-171.
- Anon. (1996). Transplantationen: Nur mit Schwein eine Chance? *Geo*, (7); 139-141.
- Anon. (1999a). Xenotransplantation: time to leave the laboratory. *Lancet*, 354, 1657.
- Anon. (1999b). Outbreak of Hendra-like Virus. Malaysia and Singapore 1998-1999. *MMWR*, 48, 265-69.
- Anon. (1999c). Xenotransplantation: Eine öffentliche Diskussion anstoßen. *TAB-Brief*, 17, 29.
- Anon. (2000). The trials of xenotransplantation. *Nature*, 406, 661.
- Arras, J. D. & Steinbock, B. (1995). *Ethical issues in modern medicine* (4. Aufl.). London/Toronto: Mayfield Publishing Company.
- Artrip, J. H., et al. (1999). Target cell susceptibility to lysis by human natural killer cells is augmented by alpha(1,3)-galactosyltransferase and reduced by alpha(1, 2)-fucosyltransferase. *J Biol Chem*, 274, 10717-22.
- Arundell, M. A., & McKenzie I. F. C. (1997). The acceptability of pig organ xenografts to patients awaiting a transplant. *Xenotransplantation*, 4, 62.
- Arya, S. C. (2000). Human contact with cattle, dogs and monkeys and genetic diversity of measles viruses. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 23, 125-27.
- Auchincloss, H. (1995). Why is cell-mediated xenograft rejection so strong? *Xenotransplantation*, 3, 19.
- Auchincloss, H., & Sachs, D. H. (1998). Xenogeneic transplantation. *Annu Rev Immunol*, 16, 433-70.
- Azimzadeh, A. et al. (1998). Removal of primate xenoreactive natural antibodies by extracorporeal perfusion of pig kidneys and livers. *Transpl Immunol*, 6, 13-22.
- Bach, F. H., et al. (1995). Barriers to xenotransplantation. *Nat Med*, 1, 869-873.
- Bach, F. H. et al. (1997). Modification of vascular responses in xenotransplantation: Inflammation and apoptosis. *Nat Med*, 3, 944-948.
- Bach, F. H. et al. (1998a). Uncertainty in xenotransplantation: individual benefit versus collective risk. *Nat Med*, 4, 141-4.
- Bach, F. H. (1998b). Xenotransplantation: problems and prospects. *Annu Rev Med*, 49, 301-10.
- Bach, F. H., Turman, M. A., Vercelotti, G. M., Platt, J. L., & Dalmasso, A. P. (1991). Accomodation: A working paradigm for progressing toward clinical discordant xenografting. *Transplant Proc*, 23, 205-207.
- Bachinger, A., Kirchoff, D. & Rychlik, R. (1998). Immunsuppression mit Tacrolimus (FK 506) und Cyclosporin A zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation. *Chirurg*, 69, 957-962.
- Baer, G. M. (1989). Japan encephalitis virus. In M. B. Pensaert (Hrsg.), *Virus Infections of Porcines* (S. 219-222). Amsterdam: Elsevier publishers.

- Bailey, L. L. (1990). Another look at cardiac xenotransplantation. *J Card Surg*, 5, 210-8.
- Bailey, L. L., Nehlsen-Canarella, S. L., Concepcion, W., & Jolley, W. B. (1985). Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA*, 254, 3321-24.
- Banse, G. (Hrsg.) (1997). *Allgemeine Technologie zwischen Aufklärung und Metatheorie. Johann Beckmann und die Folgen*. Berlin: Edition Sigma, Rainer Bohn Verlag.
- Banta, H. D. (1980). The diffusion of the computed tomography (CT) scanner in the United States. *Internat J Health Serv*, 10, 251-269.
- Barnard, C. (1969). *One life* (S. 348). New York: Macmillan.
- Baron, W. (1992). *Aspekte und Perspektiven der Technikfolgenforschung*. Düsseldorf: VDI-Technologiezentrum, Physikalische Technologien.
- Bartholomew, A. M., Powelson, J., Sachs, D. H., Bailin, M., Boskovic, S., Colvin, R., Hong, H. Z., Johnson, M., Kimikawa, M., LeGuern, A., Meehan, S., Sablinski, T., Wee, S. L., & Cosimi, A. B. (1999). Tolerance in a concordant nonhuman primate model. *Transplantation*, 68, 1708-16.
- Basch, S. H. (1973). The intrapsychic integration of a new organ: A clinical study of kidney transplantation. *Psychoanal Q*, 42, 364-384.
- Bataillard, A., Schiavi, P., & Sassard, J. (1999). Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* (Abstract), 37, Supp 1;7-12.
- Baudinette R. V., Gannon B. J., Runciman W. B., Wells S., & Love J. B. (1987). Do cardiorespiratory frequencies show entrainment with hopping in the tammar wallaby? *J Exp Biol*, 129, 251-63.
- Baum, G. (1997). Gesundheitspolitisches Resümee. In J. Köbberling (Hrsg.), *Zeitfragen der Medizin* (S. 179-184). Berlin u.a.: Springer.
- Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (1994). *Principles of biomedical ethics* (4. Aufl.). Oxford u.a.: Oxford University Press.
- Bechmann, G. (Hrsg.). (1996). *Praxisfelder der Technikfolgenforschung. Konzepte, Methoden, Optionen*. Frankfurt am Main: Campus.
- Bechmann, G. & Petermann, T. (Hrsg.). (1994). *Interdisziplinäre Technikforschung. Genese, Folgen, Diskurs*. Frankfurt am Main: Campus.
- Becker, N. & Wahrendorf, J. (Hrsg.) (1997). *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990*. Berlin u.a.: Springer.
- Beckmann, J. P. (1997). Xenotransplantation und Ethik: Über die Notwendigkeit einer Vergleichzeitigung wissenschaftlicher Entwicklungen und ethischer Analyse. In L. Honnefelder & Streffer, C. (Hrsg.), *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* (Bd. 3, S. 97-111). Berlin, New York: de Gruyter.
- Behncken, S. N., et al. (1997). Aspartate 171 is the major primate-specific determinant of human growth hormone. Engineering porcine growth hormone to activate the human receptor. *J Biol Chem*, 272, 27077-83.
- Belardinelli, L., Shryock, J. C., Song, Y., Wang, D., & Srinivas, M. (1995). Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J*, 9, 359-65.
- Benveniste, R. E. & Todaro, G. J. (1975). Evolution of type C viral genes: preservation of ancestral murine type C viral sequences in pig cellular DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* (Abstract), 72, 4091-94.
- Bergelson, J. M. et al. (1995). Coxsackievirus B3 adapted to growth in RD cells binds to decay-accelerating factor (CD55). *J Virol*, 69, 1903-1906.
- Berliner Morgenpost. (1998, 14. April). *Schweineherz bald in Menschen implantiert?*
- Berliner Zeitung. (1999, 16. Februar). *Leber-Patient nach acht Tagen gestorben*.
- Berliner Zeitung. (1999, 25. August). *Schweineviren infizieren Menschen nicht*.
- Berloznik, R., & Van Langenhove, L. (1998). Integration of Technology Assessment in R & D Management Practices. *Technological Forecasting and Social Change*, 58, 23-33.
- Bhatti, F. N., et al. (1998). Survival of life-supporting hDAF transgenic kidneys in primates is enhanced by splenectomy. *Transplant Proc*, 30, 2467.
- Bhatti, F. N. et al. (1999). Three-month survival of hDAF transgenic pig hearts transplanted into primates. *Transplant Proc*, 31, 958.
- Bijker, W. E., Hughes, T. E., & Pinch, T. (1987). *The social construction of technological systems. New directions in the sociology and history of technology*. Cambridge/MA: MIT Press.
- Bild der Wissenschaft (News-Ticker). (1999, 24. August). *Schweine unbedenkliche Organspender*. <http://www.wissenschaft.de/bdw/ticker>.
- Biotransplant Inc. (1997, 7.10.). BioTransplant and Novartis sign agreement to expand xenotransplantation collaboration. *BioTransplant Incorporated Investor Relations*. <http://www.corporate-ir.net> (Zugriff am 26.05.1999).
- Bitzer, E. (1998). Health Technology Assessment. In E. Bitzer et al. (Hrsg.), *Health Technology Assessment ; Band 1: Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Daten-*

- sammlung. "Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien" in der Bundesrepublik (S. 1-14). Baden-Baden: NOMOS.
- Boeke, J. D., & Stoye, J. P. (1997). Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements. In J. M. Coffin, S. H. Hughes, & H. E. Varmus (Hrsg.), *Retroviruses*. Cold Spring Harbour, NY: Cold Spring Harbour Press.
 - Bonair, A., & Persson, J. (1996). Innovation and diffusion of health care technologies. In A. Szepura, A., & J. Kankaanpää (Hrsg.), *Assessment of Health Care Technologies: Case studies, key concepts and strategic issues* (S. 17-28). Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons.
 - Borie, D. C. et al. (1998). Microbiological hazards related to xenotransplantation of porcine organs into man. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 19, 355-65.
 - Bortz, J., & Döring, N. (1995). *Forschungsmethoden und Evaluation* (2. Aufl.). Berlin u.a.: Springer-Verlag.
 - Bosch, X. (1999). Spanish researchers reject moratorium. *Nat Med*, 5, 316.
 - Boschetti, F., Perlman, C. E., Cook, K. E., & Mockros, L. F. (2000). Hemodynamic effects of attachment modes and device design of a thoracic artificial lung. *ASAIO J*, 46, 42-8.
 - BR-alpha Forum für Wissenschaft und Technik. (1998). Xenotransplantation - Das Schwein in mir? http://turnfest.br-online.de/alpha/forum/vor9809/19980902_i.html (Zugriff am 10.11.1999).
 - Bratanich, A. et al. (1999). Lack of evidence of conserved lentiviral sequences in pigs with post weaning multisystemic wasting syndrome. *Can J Vet Res*, 63, 207-11.
 - Bravery, C. A., Rose, M. L., & Yacoub, M. H. (1994). Proliferative responses of highly purified human CD4+ T cells to porcine endothelial cells. *Transplant Proc*, 26, 1157-8.
 - Breimer, M. E., et al. (1995). Extracorporeal ("ex vivo") connection of pig kidneys to humans. I. Clinical data and studies of platelet destruction. *Xenotransplantation*, 3, 328-329.
 - Breimer, M. E. (1999). Physiologic incompatibilities in discordant xenotransplantation. *Transplant Proc*, 31, 905-908.
 - Brennecke, V. M. (1991). Technikbewertung- Begriffe und Grundlagen. Erläuterungen und Hinweise zur VDI-Richtlinie 3780. In VDI, Verein Deutscher Ingenieure (Hrsg.), *VDI Report 15*. Düsseldorf: VDI.
 - Bristow, M. R. (1998). Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet*, 352, Suppl.I; 8-14.
 - Brorsson, B. (1985). *Assessment of medical technology. Problems and methods*. Stockholm: Medicinska Forskningsradet.
 - Brouard, S., Gagne, K., Blanco, G., & Soullillou, J. P. (1999). T cell response in xenorecognition and xenografts: a review. *Hum Immunol*, 60, 455-68.
 - Büllingen, F. (1999). Das Office of Technology Assessment (OTA). In S. Bröchler, G. Simonis, & K. Sundermann (Hrsg.), *Handbuch Technikfolgenabschätzung* (Bd. 2, S. 411-416). Berlin: Edition Sigma, Rainer Bohn Verlag.
 - Bunzel, B., Schmidl-Mohl, B., Grundböck, A., & Wollenek G. (1992). Does changing the heart mean changing personality? A retrospective inquiry on 47 heart transplant patients. *Qual life res*, 1, 251-256.
 - Bustad, L. K., & McClellan, R. O. (eds.). (1966). *Swine in Biomedical Research*. Pacific Northwest Laboratory; Seattle, Washington: Batelle Memorial Institute.
 - Busuttil, R. W., & Goss, J. A. (1999). Split liver transplantation. *Ann Surg*, 229, 313-21.
 - Butler, D. (1998). Last chance to stop and think on the risks of xenotransplantation. *Nature*, 391, 320-325.
 - Butler, D. (1999). Europe is urged to hold back on xenotransplant clinical trials. *Nature*, 397, 281-82.
 - Buxton, M. (1997). Economic evaluation early in the life cycle of a medical technology. *European Workshop: Scanning the horizon for emerging health technologies. Abstract. Kopenhagen, September 12-13, 1997*.
 - Byrne, G. W., et al. (1997). Transgenic pigs expressing human CD59 and decay-accelerating factor produce an intrinsic barrier to complement-mediated damage. *Transplantation*, 63, 149-155.
 - Cahill, C. M., Holder, A. T., Lawton, T. L., Butcher, G. W., & Taussig, M. J. (1997). Recognition of porcine growth hormone by a panel of antibodies. *Hybridoma*, 16, 371-9.
 - Callon, M. & Law, J. (1982). On interests and their transformation: Enrollment and counter-enrollment. *Social Studies of Science*, 12, 615-625.
 - Calne, R. Y. (1970). Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc*, 2, 550.
 - Campbell, K. (1998). Look on the bright side of cloning. *Nat Med*, 4, 557-558.
 - Campbell, K. H. S., & Wilmut, I. (1998). Nuclear transfer. In Clark, A. J. (Hrsg.), *Animal Breeding. Technology for the 21st Century* (Modern Genetics ; 4, S. 47-62). Amsterdam: Harwood Academic Publishers.

- Candinas, D., Weber, M., Inderbitzin, D., Schlumpf, R., & Largiader, F. (1998). [Kidney retransplantation in relation to organ shortage]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 115, 1571-3.
- Cao, S., Esquivel, C. O., & Keeffe, E. B. (1998). New approaches to supporting the failing liver. *Annu Rev Med*, 49, 85-94.
- Caplan, A. L. (1992). Ethical issues raised by research involving xenografts. In A. L. Caplan (Hrsg.), *If I were a rich man, could I buy a pancreas? And other essays on the ethics of health care* (S. 178-191). Bloomington, Indianapolis: Indiana University Press.
- Caplan, A. L. (1993). Is xenografting morally wrong? *Transpl Proc*, 24, 722-27.
- Castelnovo-Tedesco, P. (1973). Organ transplant, body image, psychosis. *Psychoanal Q*, 42, 349-363.
- Chandraker, A. et al. (1998). Late blockade of T cell costimulation interrupts progression of experimental chronic allograft rejection. *J Clin Invest* (Abstract), 101, 2309-2318.
- Chapman, L. E. et al. (1995). Xenotransplantation and xenogeneic infections. *N Engl J Med*, 333, 1498-1501.
- Chapman, L. E., Heneine, W., Switzer, W., Sandstrom, P., & Folks, T. M. (1999). Xenotransplantation: the potential for xenogeneic infections. *Transplant Proc*, 31, 909-10.
- Chapman, L. E. & Khabbaz, R. F. (1994). Etiology and epidemiology of the four corners hantavirus outbreak. *Infect Agents Dis*, 3, 234-44.
- Chapman, M. J., & Goldstein, S. (1976). Comparison of the serum low density lipoprotein and of its apoprotein in the pig, rhesus monkey and baboon with that in man. *Atherosclerosis*, 25, 267-91.
- Chen, R. H., Naficy, S., Logan, J. S., Diamond, L. E., & Adams, D. H. (1999). Hearts from transgenic pigs constructed with CD59/DAF genomic clones demonstrate improved survival in primates. *Xenotransplantation*, 6, 194-200.
- Chen, S. C. et al. (1996). Clinical experience with a porcine hepatocyte-based liver support system. *Artif Organs*, 19, 664-9.
- Chen, S. C. et al. (1997). Treatment of severe liver failure with a bioartificial liver. *Ann N Y Acad Sci*, 831, 350-60.
- Chen, X. B., Orskov, E. R., & Hovell, F. D. (1990). Excretion of purine derivatives by ruminants: endogenous excretion, differences between cattle and sheep. *Br J Nutr*, 63, 121-29.
- Chiche, L. (1993). Xenotransplantation: Baboons as potential liver donors? Scientific and Ethical issues. *Transplantation*, 55, 1418-1421.
- Chong, A. S., et al. (1996). Delayed xenograft rejection in the concordant hamster heart into Lewis rat model. *Transplantation*, 62, 90-96.
- Choo, J. K. et al. (1997). Species differences in the expression of major histocompatibility complex class II antigens on coronary artery endothelium: implications for cell-mediated xenoreactivity. *Transplantation*, 64, 1315-22.
- Chuah, K. B. et al. (1999). Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet*, 354, 1257-59.
- Cioffi, J. A., Wang, X., & Kopchick, J. J. (1990). Porcine growth hormone receptor cDNA sequence. *Nucleic Acids Res*, 18, 6451.
- Clark A. J. (1998). Animal breeding. Technology for the 21st century. In *Modern Genetics; 4*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Coffin, J. M. (1985). Endogenous retroviruses. In R. A. Weiss, H. E. Varmus, N. M. Teich, & J. M. Coffin (Hrsg.), *RNA Tumor Viruses*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Coffman, K. L. (1998). Survey results of transplant patients' attitudes on xenografting. *Psychosomatics*, 39, 379-383.
- Collins, B. H., et al. (1995). Cardiac xenografts between primate species provide evidence for the importance of the alpha-galactosyl determinant in hyperacute rejection. *J Immunol*, 154, 5500.
- Colton, C. (1999). Engineering a bioartificial kidney. *Nat Biotechnol*, 17, 422-423.
- Conrad, S. A., Eggerstedt, J. M., Morris, V. F., & Romero, M. D. (1993). Prolonged intracorporeal support of gas exchange with an intravenacaval oxygenator. *Chest*, 103, 158-61.
- Cook, D. J., Mulrow, C. D., & Haynes, R. B. (1997). Systematic Reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*, 126, 376-80.
- Cook, K. E., et al. (1996). Testing of an intrathoracic artificial lung in a pig model. *ASAIO J*, 42, 604-9.
- Cooper, D. K. C. et al. (1988). Effects of cyclosporine and antibody adsorption on pig cardiac xenograft survival in the baboon. *J Heart Transplant*, 7, 238-246.
- Cooper, D. K. C. (1992). Depletion of natural antibodies in nonhuman primates- a step towards successful discordant xenografting in humans. *Clin Transplantation*, 6, 178-183.
- Cooper, D. K. C. (1996). Ethical aspects of xenotransplantation of current importance. *Xenotransplan-*

- tation, 3, 264-274.
- Cooper, D. K. C., Kemp, E., & White, D. J. G. (1991). Introduction. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, K. Reemtsma, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (1. Aufl., S. 3-7). Berlin: Springer-Verlag.
 - Copeland, J. G., et al. (1999). Arizona experience with CardioWest Total Artificial Heart bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg*, 68, 756-60.
 - Cornetta, K, Morga, R. A., & Anderson, W. F. (1991). Safety issues related to retroviral-mediated gene transfer in humans. *Hum Gene Ther*, 2, 5-14.
 - Costa, C., et al. (1999a). Expression of the human alpha1,2-fucosyltransferase in transgenic pigs modifies the cell surface carbohydrate phenotype and confers resistance to human serum-mediated cytolysis. *FASEB J*, 13, 1762-73.
 - Costa, C., Zhao, L., Decesare, S., & Fodor, W. L. (1999b). Comparative analysis of three genetic modifications designed to inhibit human serum-mediated cytolysis. *Xenotransplantation*, 6, 6-16.
 - Cotterell, A. H., Collins, B. H., Parker, W., Harland, R. C., & Platt, J. L. (1995). The humoral immune response in humans following cross-perfusion of porcine organs. *Transplantation*, 60, 861-68.
 - Council of Europe. (1999). *Xenotransplantation: Reply from the Committee of Ministers (Recommendation 1399, Doc. 8363)*.
 - Courgnaud, V. et al. (1992). Genetic differences accounting for evolution and pathogenicity of simian immunodeficiency virus from a sooty mangabey monkey after cross-species transmission to a pig-tailed macaque. *J Virol*, 66, 414-19.
 - Cowan, P. J., et al. (1998). Knock out of alpha1,3-galactosyltransferase or expression of alpha1,2-fucosyltransferase further protects CD55- and CD59-expressing mouse hearts in an ex vivo model of xenograft rejection. *Transplantation*, 65, 1599-604.
 - Cozzi, E. et al. (1997). Effect of transgenic expression of human decay accelerating factor on the inhibition of hyperacute rejection of pig organs. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation* (2. Aufl., S. 665-682). Berlin, New York, Heidelberg: Springer.
 - Creange, A. et al. (1995). Creutzfeld-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol*, 38, 269-72.
 - Crick, S. J., Sheppard, M. N., Ho, S. Y., Gebstein, L., & Anderson, R. H. (1998). Anatomy of the pig heart: comparisons with the normal human cardiac structure. *J Anat*, 193, 105-119.
 - d'Apice, A. J. F. et al. (1998). Transgenic manipulation to prevent hyperacute rejection of xenografts: Triple transgenic mice and pigs. Additive effects of complement regulators and suppression/elimination of the alpha-Gal Epitope. *American Society of Transplant Physicians* (Abstractband). <http://www-astp.org/abstracts98/abs79.htm> (Zugriff am 29.06.1999).
 - Daar, A. S. (1994). Xenotransplantation and religion: the major monotheistic religions. *Xenotransplantation*, 2, 61.
 - Daar, A. S. (1997). Ethics of xenotransplantation: Animal issues, consent, and likely transformation of transplant ethics. *World J Surg*, 21, 975-982.
 - Daar, A. S. (1998). Analysis of factors for the prediction of the response to xenotransplantation. *Ann N Y Acad Sci*, 862, 223-33.
 - Daele, W. van den & Müller-Salomon, H. (1990). Die Kontrolle der Forschung am Menschen durch Ethikkommissionen. In A. Eser & E. Seidler (Hrsg.), *Medizin in Recht und Ethik*
 - Daggett, C. W. et al. (1998). Total respiratory support from swine lungs in primate recipients. *Thorac Cardiovasc Surg*.
 - Dai, Z., & Lakkis, F. G. (1999). The role of cytokines, CTLA-4 and costimulation in transplant tolerance and rejection. *Curr Opin Immunol*, 11, 504-8.
 - Dalmaso, A. P., Vercelotti, G. M., Platt, J. L., & Bach, F. H. (1991). Inhibition of complement-mediated endothelial cell cytotoxicity by decay-accelerating factor: potential for prevention of xenograft hyperacute rejection. *Transplantation*, 52, 530.
 - Dangler, C. A., Henderson, L. M. Deaver, R. E., & Bowman, L. A. (1994). Recovery of Aujeszky's disease virus recombinants from experimentally co-infected swine. *Acta Vet Hung* (Abstract).
 - Danish Board of Technology. (1995). Profile of the Danish Board of Technology. <http://www.tekno.dk> (Zugriff am 28.9.2000).
 - Daugherty, C. K. Siegler, M., Ratain, M. J. & Zimmer, G. (1997). Learning from our patients: one participant's impact on clinical trial research and informed consent. *Ann Intern Med*, 126, 892-897.
 - Davis, S. L., Graf, M., Morrison, C. A., Hall, T. R., & Swift, P. J. (1992). Identification and partial purification of serum growth hormone binding protein in domestic animal species. *J Anim Sci*, 70, 773-80.
 - de Wit, C. (1999). OECD Proceedings: Xenotransplantation. International policy issues. Emphasis on the increasing importance of international cooperation. *Biomedical Ethics*, 4, 114-115.
 - de Wit, C. (in Druck). Ökonomische Aspekte der Xenotransplantation. In H. Grimm (Hrsg.), *Xe-*

- notransplantation: Grundlagen, Chancen, Risiken*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag (erscheint 2001).
- Deiwick, M., et al. (1997). Heart surgery in patients aged eighty years and above: determinants of morbidity and mortality. *Thorac Cardiovasc Surg*, 45, 119-26.
 - Del Nery, E., Chagas, J. R., Juliano, M. A., Juliano, L., & Prado, E. S. (1999). Comparison of human and porcine tissue kallikrein substrate specificities. *Immunopharmacology*, 45, 151-57.
 - Demetriou, A. A. et al. (1995). Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 208, 111-7.
 - Denner, J. (1998). Immunosuppression by retroviruses: implications for xenotransplantation. *Ann N Y Acad Sci*, 862, 75-86.
 - Denner, J. (2000). PERV: Diagnostika, biologische Eigenschaften und Tiermodelle. *Vortrag auf dem 3. Minisymposium Xenotransplantation, Paul-Ehrlich-Institut Langen, 5. Mai 2000*.
 - Der Spiegel. (1992/29). *Affenhorden als Organbank*" 29/1992.
 - Der Spiegel. (1998). Medizin erzeugt Kranke. *Der Spiegel*, 19, 224-226.
 - Der Spiegel. (1999). *Das kalte Herz*.
 - Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Xenotransplantation. (1998). <http://www.pei.de/pm/1999/dax2.htm> (Zugriff am 15. 4. 1999).
 - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. (1999). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. <http://www.dgkardiol.de/> (Zugriff am 3.11.1999).
 - DFG. (1999). DFG-Stellungnahme zum Problemkreis "Humane embryonale Stammzellen". http://www.dfg.de/aktuelle/eszell_d.html (Zugriff am 13.10.1999).
 - Die Welt. (1999, 1. Dezember). *Das Schwein im Menschen wird Leben retten*.
 - Die Zeit. (1998, 29. Januar). *Kein Herz von Tieren*.
 - Dierkes, M., & Hoffmann, U. (Hrsg.) (1992). *New Technology at the outset. Social forces in the shaping of technological innovations*. Frankfurt/M., New York: Campus.
 - Dörig R. E., Marcil A., Chopra A., & Richardson C. D. (1993). The human CD46 molecule is a receptor for measles virus. *Cell*, 75, 295-305.
 - Dolata, U. (1999). Innovationsnetzwerke in der Biotechnologie? *WSI Mitteilungen*, 52, 132-141.
 - Dorling, A., & Lechler, R. I. (1998). T cell-mediated xenograft rejection: specific tolerance is probably required for long term xenograft survival. *Xenotransplantation*, 5, 234-45.
 - Douglas, W. R. (1972). Of pigs and men and research: A review of applications and analogies of the pig, *sus scrofa*, in human medical research. *Space Life Sci*, 3, 223-34.
 - Dowdle, W. R. et al. (1997). Pandemic influenza: confronting a re-emergent threat. The 1976 experience. *J Infect Dis*, 176, Suppl1:S69-72.
 - Downie, R. (1997). Xenotransplantation. *J Med Ethics*, 23, 205-206.
 - DSO. (1999). *Persönliche Mitteilung September 1999*.
 - Dummer, J. S. et al. (1985). Morbidity of cytomegalovirus infection in recipients of heart or heart-lung transplants who received cyclosporin. *J Infect Dis* (Abstract), 152, 1182-1184.
 - Dworkin, G. (1972). Paternalism. *The Monist*, 56, 64-84.
 - Ebert, D. L., et al. (1988). Primary structure comparison of the proposed low density receptor binding domain of human and pig apolipoprotein B: implications for LDL-receptor interactions. *J Lipid Res*, 29, 1501-09.
 - Edge, A. S., Gosse, M. E., & Dinsmore, J. (1998). Xenogeneic cell therapy: current progress and future developments in porcine cell transplantation. *Cell Transplant*, 7, 525-39.
 - Edge, D. (1995). The social shaping of technology. In N. Heap et al. (Hrsg.), *Information, Technology and Society*. London: Sage.
 - Ehlers B., Ulrich S., & Goltz M. (1999). Detection of two novel porcine herpesviruses with high similarity to gammaherpesviruses. *J Gen Virol*, 80, 971-978.
 - Elwood, E. T. et al. (1998). Prolonged acceptance of concordant and discordant xenografts with combined CD40 and CD28 pathway blockade. *Transplantation*, 65, 1422-28.
 - Emmans, G. C., & Kyriazakis, I. (1999). Growth and body composition. In I. Kyriazakis (Hrsg.), *A quantitative biology of the pig* (S. 181-197). New York, Wallingford: CABI Publishing.
 - Engstrom, G. W., Horst, R. L., Reinhardt, T. A., Littledike, E. T. (1985). Effect of dietary phosphorus levels on porcine renal 25-hydroxyvitamin D-1 alpha- and 24R-hydroxylase activities and plasma 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *J Anim Sci*, 60, 1005-11.
 - Erickson, H. H., Faraci, F. M., & Olsen, S. C. (1985). *Effect of exercise on cardiopulmonary function in domestic pigs* (Bd. II, S. 709-718). New York, London: Plenum Press.
 - Eriksson, H. (1995). Heart failure: A growing public health problem. *J Intern Med*, 237, 135-141.
 - Eser, A. (1979). Heilver such und Humanexperiment. *Chirurg*, 50, 215-221.

- Etherton, T. D. et al. (1986). Stimulation of pig growth performance by porcine growth hormone and growth hormone-releasing factor. *J Anim Sci*, 63, 1389-99.
- Eurotransplant. (1999). <http://www.eurotransplant.nl> (Zugriff am 15. Juni 1999).
- Eurotransplant. (2000). <http://www.eurotransplant.nl> (Zugriff am 19. August 2000).
- Evans, R. W., Manninen, D. L., & Dong, F. B. (Hrsg.) (1991). *The National Cooperative Transplantation Study. Final Report*. Seattle, WA: Battelle Seattle Research Center.
- Faden, R. R. (1996). Human-subjects research today: final report of the Advisory Committee on Human Radiation Experiments. *Acad Med*, 71, 482-3.
- Fazzalari, F. et al. (1994). The development of an implantable artificial lung. *ASAIO J*, 40, 728-31.
- FDA. (1996). Draft: PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation. <http://www.fda.gov> (Zugriff am 15.5.1997).
- FDA. (1999). Guidance for industry. Public health issues posed by the use of nonhuman primates xenografts in humans. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenoprim.txt> (Zugriff am 20.4.1999).
- FDA. (2000). Draft: PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation. <http://www.fda.gov> (Zugriff am 17.8.2000).
- Feeny, D. (1985). Neglected issues in the diffusion of health care technologies: The role of skills and learning. *Int J Technol Assess Health Care*, 1, 681-692.
- Felt, U., Nowotny, H. & Taschwer K. (1995). *Wissenschaftsforschung*. Frankfurt/Main; New York: Campus.
- Fenton, K. et al. (1998). An evaluation of partner notification for HIV infection in genitourinary medicine clinics in England. *AIDS*, 12, 95-102.
- Feuerstein, G. (1995). *Das Transplantationssystem: Dynamik, Konflikte und ethisch-moralische Grenzgänge*. Weinheim und München: Juventa.
- Feuerstein, G. & Kollek, R. (1999). DNA-Chips: medizinische, soziale und ethische Konsequenzen der Automatisierung von Gentests und Digitalisierung genetischer Informationen. *FORUM DKG*, 14, 1-5.
- Fiame, A. E., Videm, V., Johansen, H. T., Mellbye, O. J., Nielsen, E. W., & Mollnes, T. E. (1999). C1-inhibitor attenuates hyperacute rejection and inhibits complement, leukocyte and platelet activation in an ex vivo pig-to-human perfusion model. *Immunopharmacology*, 42, 231-43.
- Fischer-Fröhlich, C. L. (1997). Die Situation der Organtransplantation in der Bundesrepublik Deutschland und im europäischen Ausland aus medizinischer Sicht - eine Bestandsaufnahme. *Landeszentrale für politische Bildung Baden-Württemberg. Bad Urach/Stuttgart*.
- Fishman, J. A. (1994). Miniature swine as organ donors for man: Strategies for prevention of xenotransplant-associated infections. *Xenotransplantation*, 1, 47-57.
- Fishman, J. A. (1997). Xenosis and xenotransplantation: Addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney Int*, 51, Supp 58; 541-545.
- Fishman, J. A. (1998). The risk of infection in xenotransplantation. Introduction. *Ann N Y Acad Sci*, 862, 45-51.
- Fishman, J. A. (1999). Infection in xenotransplantation: a clinical approach. *Transplant Proc*, 31, 2225-7.
- Flick, U. (1998). *Qualitative Forschung in den Sozialwissenschaften: Theorie, Methoden, Anwendung in Psychologie und Sozialwissenschaften* (3. Aufl.). Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch.
- Fodor, W. L., et al. (1994). Expression of a functional human complement inhibitor in a transgenic pig as a model for the prevention of xenogeneic hyperacute organ rejection. *Proc Natl Acad Sci*, 91, 11153-11157.
- Foley, D. P. et al. (2000). Bile acids in xenogeneic ex-vivo liver perfusion: function of xenoperfused livers and compatibility with human bile salts and porcine livers. *Transplantation*, 69, 242-8.
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., & Starke, K. (Hrsg.) (1998). *Pharmakologie und Toxikologie* (7. Aufl.). Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Fox, R. C. & Swazey, J. P. (1976). *The Courage to fail : A social view of organ transplants and dialysis* (2. Aufl.). Chicago: Chicago University Press.
- Fox, R. C., & Swazey, J. P. (1976). The experimental-therapy dilemma. In *The courage to fail* (2. Aufl., S. 60-83). Chicago: University of Chicago.
- Frandson, R. D. & Spurgeon, T. L. (1992). *Anatomy and physiology of farm animals* (5. Aufl.). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Frankfurter Allgemeine Zeitung. (1997, 5. Februar). *Schwein gehabt*.
- Frankfurter Rundschau. (1999, 20. August). *Transplantation manipulierter Schweineorgane rückt näher*.
- Friend, P. (1999). Physiological compatibility - what molecules do we need to consider? *The 5th Congress of the International Xenotransplantation Association* (24-28.10.1999), Abstracts, O 017.

- Fuchs, C. (1997). Ethische Zwänge angesichts ökonomisch bedingter Verteilungszwänge in der Medizin. In J. Köbberling (Hrsg.), *Zeitfragen der Medizin* (S. 197-204). Berlin, New York: Springer.
- Fuchs, V. R., & Garber, A. M. (1990). The new technology assessment. *N Engl J Med*, 323, 673-677.
- Fullbrook, S. D., & Wilkinson, M. B. (1996a). Animal to human transplants: the ethics of xenotransplantation (1). *Br J Theatre Nurs*, 6, 28-30,32.
- Fullbrook, S. D., & Wilkinson, M. B. (1996b). Animal to human transplants: the ethics of xenotransplantation (2). *Br J Theatre Nurs*, 6, 13-5, 18.
- Fung, J., Rao, A., & Starzl, T. (1997). Clinical trials and projected future of liver xenotransplantation. *World J Surg*, 21, 956-61.
- Galili, U. (1997). Anti-alpha-galactosyl antibody damage beyond hyperacute rejection. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (2. Aufl., S. 95-103). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Galili, U., Clark, M. R., Shohet, S. B., Buehler, J., & Macher, B. A. (1987). Evolutionary relationship between the natural anti-gal antibody and the gal-alpha-1,3-epitope in primates. *Proc Natl Acad Sci*, 84, 1369-1373.
- Garg, P. P., Frick, K. D., Diener-West M. & Powe, N. R. (1999). Effect of the ownership of dialysis facilities on patients' survival and referral for transplantation. *N Engl J Med*, 341, 1653-60.
- Garg R. et al. (1993). Heart failure in the 1990s: Evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *JACC*, 22, Suppl. A;3A-5A.
- Garrety, K. (1997). Social worlds, actor-networks, and controversy: The case of cholesterol, dietary fat and heart disease. *Social Studies of Science*, 27, 727-773.
- GBE (Gesundheitsberichterstattung des Bundes)/Statistisches Bundesamt. (1998). *Gesundheitsbericht für Deutschland*. Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Gert, B., Culver, C. M & Clouser, K. D. (1997). *Bioethics: A return to fundamentals*. New York/Oxford: Oxford University Press.
- Ghobrial, R. M. et al. (1999). Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-year single center experience. *Ann Surg*, 229, 824-31.
- Gianello, P. (1997). Is there a place for gene therapy in organ transplantation? *Ann Chir*, 51, 593-604.
- Gill, R. G., Wolf, L., Daniel, D. & Coulombe, M. (1994). CD4+ T cells are both necessary and sufficient for islet xenograft rejection. *Transplant Proc*, 26, 1203.
- Gloede, F., & Paschen H. (1992). Technikfolgenabschätzung und Technikfolgenforschung. In VDI-Technologiezentrum, Physikalische Technologien (Hrsg.), *Aspekte und Perspektiven der Technikfolgenforschung* (S. 12-30). Düsseldorf: VDI-Technologiezentrum, Physikalische Technologien.
- Goldie, R. G., Paterson, J. W., & Whale, J. L. (1982). A comparative study of beta-adrenoreceptors in human and porcine lung parenchyma strip. *Br J Pharmacol*, 76, 523-6.
- Goltzman, D. (1982). Examination of interspecies differences in renal and skeletal receptor binding and adenylate cyclase stimulation with human calcitonin. *Endocrinology*, 106, 510-18.
- Good, A. H. et al. (1992). Identification of carbohydrate structures that bind human antiporcine antibodies: implications for discordant xenografting in humans. *Transplant Proc*, 24, 559-562.
- Goodman, C. (1996). A basic methodology toolkit. In A. Szczepura & J. Kankaanpää (Hrsg.), *Assessment of health care technologies. Case studies, key concepts and strategic issues* (S. 29-65). Chichester/New York/Brisbane/Toronto: John Wiley & Sons.
- Goodman, D. J., von Albertini, M. A., McShea, A., Wrighton, C. J., & Bach, F. H. (1996). Adenoviral-mediated overexpression of I(kappa)B(alpha) in endothelial cells inhibits natural killer cell-mediated endothelial cell activation. *Transplantation*, 62, 967-72.
- Greer, A. L. (1981). Medical technology: assessment, adoption, and utilization. *J Med Syst*, 15, 129-45.
- Greer, A. L. (1988). The state of the art versus the state of the science. *Int J Technol Assess Health Care*, 4, 5-26.
- Groschup, M. H., Langeveld, J. & Pfaff, E. (1994). The major species specific epitope in prion proteins of ruminants. *Arch Virol*, 136, 423-31.
- Grupp, H., & Schmoch U. (1995). Beschreibung und Erklärung innovationsgerichteter Vorgänge. Ein Forschungsprogramm zwischen Ökonomie und Soziologie. In W. Rammert (Hrsg.), *Technik und Gesellschaft, Jahrbuch 8* (S. 77-105). Frankfurt/M.: Campus.
- Gundlach, B. R., et al. (2000). Evidence for recombination of live, attenuated immunodeficiency virus vaccine with challenge virus to a more virulent strain. *J Virol*, 74, 3537-42.
- Gustafsson, B. E. (1984). The Germ-free animal: its potential and its problems. In M. E. Coates & B. E. Gustafsson (Hrsg.), *The germ-free animal in biomedical research*. London: Laboratory Animals Ltd.
- Gustavsson, M. L., & Steen, L. M. (1998). Transmission of carbohydrate-compatible viruses from xe-

- nografts. *Transplantation*, 66, 939.
- Guy, T. S. (1998). Evolution and current status of the total artificial heart: the search continues. *ASAIO J*, 44, 28-33.
 - Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S. H. E. (Hrsg.). (1999). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (3. Aufl.). Berlin u.a.: Springer Verlag.
 - Haller, G. W., et al. (1999). Thymic transplantation across an MHC class I barrier in swine. *J Immunol*, 163, 3785-92.
 - Hamburgische Krankenhausgesellschaft e. V. (1999). <http://www.hkgev.de/service/service.htm> Zugriff am 30.10.1999).
 - Hammer, C. (1991). Evolutionary, physiological, and immunological considerations in defining a suitable donor for man. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, K. Reemtsma, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (1. Aufl., S. 429-438). Berlin u.a.: Springer-Verlag.
 - Hammer, C. (1997). Immunological Monitoring Following Xenotransplantation (1997) *TxMed* 2:87. *Transplantationsmedizin*, 2, 87-91.
 - Hammer, C. (1998). Physiological obstacles after xenotransplantation. *Ann N Y Acad Sci*, 862, 19-27.
 - Hancock, W. W. (1997). Delayed xenograft rejection. *World J Surg*, 21, 917-23.
 - Hannon, J. P., Bossone, C. A., & Wade, C. E. (1990). Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci*, 40, 293-8.
 - Hansen A. K. (1997). Health status of experimental pigs. *Pharmacol Toxicol*, 80, Supp.2, 10-5.
 - Hansen, K. T., & Stentoft, K. (1995). Characterization of benzazepine UDP-glucuronosyl-transferases in laboratory animals and man. *Xenobiotika*, 25, 611-22.
 - Harcourt, B. H., et al. (2000). Molecular characterization of Nipah Virus, a newly emergent paramyxovirus. *Virology*, 271, 224-349.
 - Hardy, J. D., Kurrus, F. E., Chavez, C. M., et al. (1964). Heart transplantation in man: Developmental studies and report of a case. *JAMA*, 188, 1132.
 - Hartmann H., & Meyer, H. (Hrsg.) (1994). *Klinische Pathologie der Haustiere*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
 - Hastings, A. B., White, F. C., Sanders, T. M., & Bloor, C. M. (1982). Comparative physiological responses to exercise stress. *J Appl Physiol*, 52, 1077-83.
 - Hayashi, S., et al. (1997). Adenovirus-mediated gene transfer of antisense ribozyme for alpha (1,3)galactosyltransferase gene and alpha (1,2)fucosyltransferase gene in xenotransplantation. *Transplant Proc*, 29, 2213.
 - Hayry, P., Aavik, E., & Savolainen, H. (1999). Mechanisms of chronic rejection. *Transplant Proc*, 31, 5S-8S.
 - Health Council of the Netherlands: Committee on Xenotransplantation. (1998). *Xenotransplantation* (Bd. 1998/01E). Rijswijk: Health Council of the Netherlands.
 - Heinemann, L. & Richter, B. (1993). Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care*, 16, Suppl.3; 90-100.
 - Helderman, J. H., & Goral, S. (2000). Transplantation for the millenium: attaining tolerance in our time - the Holy Grail. *Semin Nephrol*, 20, 83-86.
 - Henderson, L. W. (2000). Future developments in the treatment of end-stage renal disease: a North American perspective. *Am J Kidney Dis*, 35(4 Suppl 1), S106-16.
 - Heneine, W. et al. (1998b). Identification of a human population infected with simian foamy viruses. *Nat Med*, 4, 403-04.
 - Heneine, W., et al. (1998a). No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet*, 352, 695-9.
 - Hilhorst, M. (1996). Will the xenografting imperative become an issue in public debate? In R. von Schomberg & P. Wheale; Tilburg University. Faculty of Philosophy (Hrsg.), *The social management of biotechnology*
 - Hirsch, M. S. et al. (1975). Activation of C-type viruses during skin graft rejection in the mouse. Interrelationships between immunostimulation and immunosuppression. *Int J Cancer*, 15, 493-502.
 - Hohlfeld, R. (1997). Wissenschaftliche Leitvorstellungen für die Medizin. In G. Kaiser, E. Rosenfeld, K. Wetzel-Vandai (Hrsg.), *Bio- und Gentechnologie- Anwendungsfelder und wirtschaftliche Perspektiven* (S. 45-59). Frankfurt/New York: Campus.
 - Holmes, G. P., et al. (1995). Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. *Clin Infect Dis*, 20, 421-39.
 - Holmes, R. S., Masters, C. J., & Webb, E. C. (1968). A comparative study of vertebrate esterase multiplicity. *Comp Biochem Physiol*, 26, 837-52.

- Hoofnagle, J. H., Carithers, R. L., Shapiro, C., & Ascher, N. (1995). Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*, *21*, 240-52.
- Hooper, P. T. et al. (1999). Immunohistochemistry in the identification of a number of new diseases in Australia. *Vet Microbiol* (Abstract), *68*, 89-93.
- Hsieh S. Y. et al. (1999). Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* (Abstract).
- Hüsing, B., Engels, E.-M., Frick, T., Menrad, K. & Reiß T. (1998). Xenotransplantation. *Schweizerischer Wissenschaftsrat: Programm TA.TA 30/1998*.
- Hughes, H. C. (1986). Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci*, *36*, 348-350.
- Hughes, J. (1998). Xenografting: ethical issues. *J Med Ethics*, *24*, 18-24.
- Hughes, T. P. (1987). The evolution of large technological systems. In W. E. Bijker, T. P. Hughes, & T. J. Pinch (Hrsg.), *The social construction of technological systems. New directions in the sociology and history of technology*. Cambridge/MA: Cambridge University Press.
- Humes, D., Buffington, D. A., MacKay, S. M., Funke, A. J., & Weitzel W. F. (1999). Replacement of renal function in uremic animals with a tissue-engineered kidney. *Nat Biotechnol*, *17*, 451-55.
- Hunt, B. J., & Rosenberg, R. D. (1993). The essential role of haemostasis in hyperacute rejection. *Xenotransplantation*, *1*, 16-19.
- Id, M. et al. (1999). Produktive PERV Infektion primärer humaner Endothelzellen. 3. *Symposium Xenotransplantation, Schloss Rauischholzhausen 20./21.11.1999*.
- Ildstad, S. (1996). Xenotransplantation for AIDS. *Lancet*, *347*, 761.
- Infektionsschutzgesetz (Entwurf). (o. Jahr). http://www.gesundheitsamt.de/gesetze_behoerden/gesetze/infektionsschutzgesetz/index.htm (Zugriff am 10.02.2000).
- Institute of Medicine. (1996). *Xenotransplantation: Science, Ethics, and Public Policy*. Washington D.C.: National Academy Press.
- Inverardi, L. et al. (1997). Human natural killer lymphocytes directly recognize evolutionarily conserved oligosaccharide ligands expressed by xenogeneic tissues. *Transplantation*, *63*, 1318-30.
- Inverardi, L., Samaja, M., Marelli, F., Bender, J. R., & Pardi, R. (1992). Cellular early immune recognition of xenogeneic vascular endothelium. *Transplant Proc*, *24*, 459-61.
- Irrgang, B. (1995). *Grundriß der medizinischen Ethik*. München, Basel: Ernst Reinhardt Verlag.
- Isacson, O., & Breakfield, X., O. (1997). Benefits and risks of hosting animal cells in the human brain. *Nat Med*, *3*, 964-969.
- Isner, J. M. & Losordo, D. W. (1999). Therapeutic angiogenesis for heart failure. *Nat Med*, *5*, 491-92.
- Itescu, S., et al. (1997). Lysis of pig endothelium by IL-2 activated human natural killer cells is inhibited by swine and human major histocompatibility complex (MHC) class I gene products. *Ann Transplant*, *2*, 14-20.
- Iverson, W. O., & Talbot, T. (1998). Definition of a production specification for xenotransplantation. A European perspective. *Ann N Y Acad Sci*, *862*, 121-4.
- Jain, R. K. (1998). The next frontier of molecular medicine: delivery of therapeutics. *Nat Med*, *4*, 655-7.
- Janeway, C. A. & Travers, P. (1995). *Immunologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Jaufmann, D. & Kistler, E. (1994). Genese, Diffusion und Folgen von Medizintechnologien. In IfS-Frankfurt a. M., INEFES-Stadtbergen, ISF München, SOFI Göttingen (Hrsg.), *Jahrbuch Sozialwissenschaftliche Technikberichterstattung, Schwerpunkt: Technik und Medizin*. Berlin: Edition sigma.
- Javier, R. T., Sedarati, F., & Stevens J. G. (1986). Two avirulent herpes simplex viruses generate lethal recombinants in vivo. *Science*, *234*, 746.
- Johansen, K. L. (1999). Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Ren Replace Ther*, *6*, 141-8.
- John, R., et al. (1999). Long-term survival after cardiac retransplantation: a twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *117*, 543-55.
- Jones, D., Brunovskis, P., Witter, R. & Kung, H. J. (1996). Retroviral insertional activation in a herpesvirus: transcriptional activation of US genes by an integrated long terminal repeat in a Marek's disease virus clone. *J Virol*, *70*, 2460-67.
- Joo, H. S. (1989). Japan encephalitis virus. In M. B. Pensaert (Hrsg.), *Virus Infections of Porcines* (S. 131-136). Amsterdam: Elsevier publishers.
- Joziase, D. H., Shaper, J. H., Jabs, E. W., & Shaper, N. L. (1991). Characterization of an alpha 1-3-galactosyltransferase homologue on human chromosome 12 that is organized as a processed pseudogene. *J Biol Chem*, *266*, 6991-8.
- Kabelitz, D. (1998). Apoptosis, graft rejection, and transplantation tolerance. *Transplantation*, *65*, 869-

- 75.
- Kaihara, S., & Vacanti, J. P. (1999). Tissue engineering: toward new solutions for transplantation and reconstructive surgery. *Arch Surg*, 134, 1184-8.
 - Kalter, S. S. (1991). The nonhuman primate as potential organ donor for man: virological considerations. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, K. Reemtsma, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (1. Aufl., S. 457-479). Berlin: Springer-Verlag.
 - Kaluzny, A. D. (1974). Innovation in health services: Theoretical framework and review of research. *Health Serv Res*, 9, 101-20.
 - Kanaka-Gantenbein, C., et al. (1999). Human insulin induces a higher glucagon response to induced hypoglycemia in short normal children, compared to porcine insulin. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12, 39-46.
 - Kankaanpää, J. (1990). Cost-effectiveness of liver transplantations. How to apply the results in resource allocation. *Prevent Med*, 19, 700-704.
 - Kannel, B. & Belanger, A. J. (1991). Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*, 121, 951-957.
 - Karlsson-Parra, A., et al. (1996). Xenograft rejection of porcine islet-like clusters in normal and natural-killer depleted mice. *Transplantation*, 61, 1313-20.
 - Karoff, M. (1998). Herz-Kreislauf-Erkrankungen am Beispiel der koronaren Herzkrankheit und des akuten Myokardinfarktes. In F. W. Schwartz, B. Badura, R. Leidl, H. Raspe, & J. Siegrist, J. (Hrsg.), *Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen* (S. 430-440). München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
 - Kass, N. E., Sugarman, J., Faden, R., & Schoch-Spana, M. (1996). Trust, The fragile foundation of contemporary biomedical research. *Hastings Cent Rep*, 26, 25-9.
 - Katcher, B. S. (1999). *Medline. A guide to effective searching*. San Francisco: Ashbury Press.
 - Kato, Y. et al. (1998). Eight calves cloned from somatic cells of a single adult. *Science*, 282, 2095-98.
 - Katz, B. A., Liu, B., Barnes, M., & Springman, E. B. (1998). Crystal structure of recombinant human tissue kallikrein at 2.0 Å resolution. *Protein Sci*, 7, 875-85.
 - Katz, R. A., & Skalka, A. M. (1990). Generation of diversity in retroviruses. *Ann Rev Gen*, 24, 409-45.
 - Kaumann, A. J. (1983). Cardiac beta-receptors. Experimental aspects. *Z Kardiol*, 72, 63-82.
 - Kawai, T., et al. (1999a). Long-term outcome and alloantibody production in a non-myeloablative regimen for induction of renal allograft tolerance. *Transplantation*, 68, 1767-75.
 - Kawai, T., Sachs, D. H., & Cosimi, A. B. (1999b). Tolerance to vascularized organ allografts in large-animal models. *Curr Opin Immunol*, 11, 516-20.
 - Keller, G., & Snodgrass, H. R. (1999). Human embryonic stem cells: the future is now. *Nat Med*, 5, 151-2.
 - Kenyon, N. S., et al. (1999). Long-term survival and function of intrahepatic islet allografts in rhesus monkeys treated with humanized anti-CD154. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 8132-7.
 - Kerr, S. R. et al. (1999). Mouse-to-rabbit xenotransplantation: a new small animal model of hyperacute rejection mediated by the classical complement pathway. *Transplantation*, 67, 360-65.
 - Khabbaz, R. F., et al. (1994). Brief report: Infection of a laboratory worker with simian immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 330, 172-177.
 - Khan, A, et al. (1997). Discordant xenogeneic neonatal thymic transplantation can induce donor-specific tolerance. *Transplant Proc*, 63, 124-131.
 - Kielstein, R., & Sass, H. M. (1995). From wooden limbs to biomaterial organs: The ethics of organ replacement and artificial organs. *Artif Organs*, 19, 475-480.
 - Kim, S. et al. (1998). Survival and function of hepatocytes on a novel three-dimensional synthetic biodegradable polymer scaffold with an intrinsic network of channel. *Ann Surg*, 228, 8-13.
 - Kimata, J. T. et al. (1999). Emerging cytopathic and antigenic SIV variants influence AIDS progression. *Nat Med*, 5, 535-41.
 - Kimikawa, M., et al. (1997). Modifications of the conditioning regimen for achieving mixed chimerism and donor-specific tolerance in cynomolgus monkeys. *Transplantation*, 64, 709-16.
 - King, N. M. P., & Henderson, G. (1991). Treatments of last resort: informed consent and the diffusion of new technology. *Mercer Law Review*, 42, 1007-1050.
 - Kirk, A. D. et al. (1999). Treatment with humanized monoclonal antibody against CD 154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med*, 5, 686-693.
 - Kirkman, R. L. (1989). Of swine and men: organ physiology in different species. In M. A. Hardy (Hrsg.), *Xenograft 25*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier.
 - Klug, M. G., Soonpaa, M. H., Koh, G. Y., & Field, L. J. (1996). Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest*, 98, 216-24.
 - Knechtle, S. J. et al. (1999). Inducing unresponsiveness by the use of anti-CD3 immunotoxin, CTLA4-

- Ig, and anti-CD40 ligand. *Transplant Proc*, 31(3B Suppl):27S-28S.
- Knie, A. (1989). Das Konservative des "technischen Fortschritts": Überlegungen zu einer sozialwissenschaftlichen Technikgeneseforschung. In Wissenschaftszentrum Berlin (Hrsg.), *WZB FS II*
 - Kobayashi, T., Kemp, E., & Cooper, D. K. C. (1997). Prolongation of discordant xenograft survival by cobra venom factor. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (2. Aufl., S. 425-436). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
 - Koike, C. et al. (1996). Introduction of a alpha-(1,2)-fucosyltransferase and its effect on alpha-Gal epitopes in transgenic pig. *Xenotransplantation*, 3, 81-86.
 - Kollek, R. (1986). Retroviren: Struktur, Funktion und Gefahrenpotential. *Öko-Mitteilungen*, 1, 22-23.
 - Kollek, R. & Feuerstein, G. (1998). *BMTA- BioMedical Technology Assessment. Technologiefolgenbewertung in Molekularer Medizin und Neurobiologie.*
 - Kollek, R., Hartung, S., & de Wit C. (1998). Klonen in der biomedizinischen Forschung: Möglichkeiten und Perspektiven, Grenzen und Risiken. *Gutachten im Auftrag des Ausschusses für Bildung, Wissenschaft, Forschung, Technologie und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages im Rahmen des TA-Projekts "Klonen von Tieren"*.
 - Koolwijk v., J. (1974). Die Befragungsmethode. In J. v. Koolwijk & M. Wieken-Mayser (Hrsg.), *Techniken der empirischen Sozialforschung, Bd. 4 Erhebungsmethoden: Die Befragung*. München, Wien: Oldenbourg.
 - Kopp, C. W. et al. (1997). Effect of porcine endothelial tissue factor pathway inhibitor on human coagulation factors. *Transplantation*, 63, 749-58.
 - Koren, E., Milotic, F., Neethling, F. A., & Cooper, D. K. C. (1997). Neutralization of the cytotoxic effect of anti-alpha-gal antibodies with monoclonal anti-idiotypic antibodies. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (2. Aufl., S. 377-386). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
 - Kornwachs, K. (Hrsg.). (1991). *Reichweite und Potential der Technikfolgenabschätzung*. Stuttgart: E.C. Poeschel.
 - Korsgren, O. (1997). Acute cellular xenograft rejection. *Xenotransplantation*, 4, 11-19.
 - Kotler, P. (1988). *Marketing management*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
 - Kowol, U., & Krohn, W. (1995). Innovationsnetzwerke: Ein Modell der Technikgenese. In W. Rammert (Hrsg.), *Technik und Gesellschaft, Jahrbuch 8* (S. 77-105). Frankfurt/M.: Campus.
 - Kozłowski, T. et al. (1999). Porcine kidney and heart transplantation in baboons undergoing a tolerance induction regimen and antibody adsorption. *Transplantation*, 67, 18-30.
 - Krämer, W. (1997). *Wir kurieren uns zu Tode. Rationierung und die Zukunft der modernen Medizin*. aktualisierte Ausgabe. Berlin: Ullstein.
 - Kroneman, A. et al. (1998). Identification and characterization of a porcine torovirus. *J Virol*, 72, 3507-3511.
 - Kroshus, T. J. et al. (1995). Complement inhibition with an anti-CD5 monoclonal antibody prevents acute cardiac tissue injury in an ex vivo model of pig-to-human xenotransplantation. *Transplantation*, 60, 1194-202.
 - Kumagai-Braesch, M., Satake, M., Qian, Y., Holgersson, J., & Moller, E. (1998). Human NK cell and ADCC reactivity against xenogeneic porcine target cells including fetal porcine islet cells. *Xenotransplantation*, 5, 132-45.
 - Kunkle, G. C. (1995). New challenge or the past revisited? The Office of Technology Assessment in historical context. *Technology in Society*, 17, 175-96.
 - Kunst, G., Martin, E., Graf, B. M., Hagl, S., & Vahl, C. F. (1999). Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium. *Anesthesiol*, 90, 1363-71.
 - Kupari, M., Lindroos, M., Iivanainen, A. M., Heikkila, J., & Tilvis, R. (1997). Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med*, 241, 387-94.
 - Kypson, A. P. et al. (1998). Ex vivo adenovirus-mediated gene transfer to the adult rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 115, 623-30.
 - Laing, P. (1996). *Sandoz: The unrecognized potential of xenotransplantation*. London: Salomon Brothers.
 - Lakatos, I. (1974). Falsifikation und die Methodologie wissenschaftlicher Forschungsprogramme. In I. Lakatos, & A. Musgrave (Hrsg.), *Kritik und Erkenntnisfortschritt* (S. 89-189). Braunschweig: Vieweg Verlag.
 - Lamnek, S. (1995). Das qualitative Interview. In *Qualitative Sozialforschung Band 2: Methoden und Techniken* (3. Aufl., S. 35-120). München: Psychologie Verlags Union.

- Langer, R. & Vacanti, J. P. (1993). Tissue Engineering. *Science*, 260, 920-26.
- Langford, G. (2000). Viral safety of first clinical xenotransplantations. *Vortrag auf dem 3. Minisymposium Xenotransplantation, Paul-Ehrlich-Institut Langen, 5. Mai 2000.*
- Lanier L. L., & Phillips J. H. (1996). Inhibitory MHC class I receptors on NK cells and T cells. *Immunol Today*, 17, 86-91.
- Lanza, R. P., & Cooper, D. K. C. (1998). Xenotransplantation of cells and tissues: Application to a range of diseases, from diabetes to Alzheimer's. *Mol Med Today*, 4, 39ff.
- Lanza, R. P., Cooper, D. K. C., & Chick, W. L. (1997). Xenotransplantation. *Sci Am*, 7, 40-45.
- Largiadèr, F. (1999). *Checkliste Organtransplantation*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Latour, B. (1996). On actor-network theory. A few clarifications. *Soziale Welt*, 47, 369ff.
- Law, A., & Scott, J. (1990). A cross-species comparison of the apolipoprotein B domain that binds to the LDL receptor. *J Lipid Res*, 31, 1109-20.
- Lawson, J. H., Daniels, L. J., & Platt, J. L. (1997). The evaluation of thrombomodulin activity in porcine to human xenotransplantation. *Transplant Proc*, 29, 884-5.
- Lawson, J. H., & Platt J. L. (1996). Molecular barriers to xenotransplantation. *Transplantation*, 62, 303-310.
- Le Tissier, P., Stoye, J. P., Takeuchi, Y., Patience, C., & Weiss, R. Y. (1997). Two sets of human-tropic retrovirus. *Nature*, 389, 681-682.
- Lechler, R., & Bluestone, J. A. (1997). Transplantation tolerance -putting the pieces together. *Curr Opin Immunol*, 9, 631-3.
- Legendre, C., & Thervet, E. (2000). Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients: the issues. *Transplant Proc*, 32, 377-8.
- Lehrman, S. (1995). Trans-species transplant raise virus fears. *Nature*, 376, 8.
- Leidl, R. (1998). Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In F. W. Schwartz, B. Badura, R. Leidl, H. Raspe & J. Siegrist (Hrsg.), *Das Public Health Buch* (S. 346-69). München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Levy, M. F. et al. (2000). Liver allotransplantation after extracorporeal hepatic support with transgenic (hCD55/hCD59) porcine livers: clinical results and lack of pig-to-human transmission of the porcine endogenous retrovirus. *Transplantation*, 69, 272-80.
- Lexer G. et al. (1986). Hyperacute rejection in a discordant (pig to baboon) cardiac xenograft model. *J Heart Transplant*, 5, 411-18.
- Liberatore, D. et al. (1998). Troublesome diagnosis in two children born to HIV-1 infected mothers. *Rev Argent Microbiol* (Abstract), 30, 146-46.
- Lieber, M. M., Sherr, C. J., Benveniste, R. E. & Todaro, G. J. (1975). Biologic and immunologic properties of porcine type C viruses. *Virology*, 66, 616-19.
- Lin, S. S., et al. (1998). The role of antibodies in acute vascular xenograft rejection in pig-to-baboon cardiac transplants. *J Clin Invest*, 101, 1745-56.
- Ljunggren, H. G., & Kärre, K. (1985). Host resistance directed selectively against H-2-deficient lymphoma variants. Analysis of the mechanism. *J Exp Med*, 162, 1745-59.
- Lo-Cascio, V. et al. (1984). Response of Paget's disease to human calcitonin in patients resistant to porcine calcitonin. *J Endocrinol Invest*, 36, 383-93.
- Logan, J. S., & Sharma, A. (1999). Potential use of genetically modified pigs as organ donors for transplantation into humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26, 1020-5.
- Lotz, P. (1993). Demand as a driving force in medical innovation. *Int J Technol Assess Health Care*, 9, 189-201.
- Mair, F. S., Crowley, T. S., & Bundred, P. E. (1996). Prevalence, aetiology, and management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract*, 46, 77-79.
- Malyguine, A. M., et al. (1997). Induction of procoagulant function in porcine endothelial cells by human NK cells. *J Immunol*, 159, 4659-4664.
- Mancini, D. M. et al. (1998). Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 98, 2383-89.
- Mankertz, A., & Ehlers, B. (1998). Untersuchungen am porcinen Circovirus. *Vortrag auf dem Symposium Xenotransplantation, Schloß Rauischholzhausen 26./27. September 1998.*
- Mann, J. A., & Sellers, R. F. (1989). Foot-and-mouth-disease virus. In M. B. Pensaert (Hrsg.), *Virus Infections of Porcines* (S. 251-258). Amsterdam: Elsevier publishers.
- Markert, C. L., Shaklee, J. B. & Whitt, G. S. (1975). Evolution of a gene. Multiple genes for LDH isozymes provide a model of the evolution of gene structure, function and regulation. *Science*, 189, 102-14.
- Marsh, H. C., & Ryan, U. S. (1997). The therapeutic effect of soluble complement receptor 1 (sCR1) in

- xenotransplantation. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation* (2. Aufl., S. 437-455). Berlin, New York, Heidelberg: Springer.
- Martin, J. E., Daoud, A. J., Schroeder, T. J., & First M. R. (1999b). The clinical and economic potential of cyclosporin drug interactions. *Pharmacoeconomics*, *15*, 317-37.
 - Martin, J., Herniou, E., Cook, J., O'Neill, R. W., & Tristem, M. (1999a). Interclass transmission and phyletic host tracking in murine leukemia virus-related retroviruses. *J Virol*, *73*, 2442-9.
 - Martin, U., et al. (1998). Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *Lancet*, *352*, 692-4.
 - Massie, B. M. & Shah, N. B. (1996). The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches [editorial]. *Curr Opin Cardiol*, *11*, 221-6.
 - Matas, A. J. al. (1999). Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann Surg*, *230*, 493-8; discussion 498-500.
 - McCarthy, C. R. (1995). Ethical aspects of animal-to-human-xenografts. *ILAR Journal*, *37*, 3-9.
 - McCarthy, P. M. et al. (1998). Cardiopulmonary support and physiology: One hundred patients with the HeartMate left ventricular device: Evolving concepts and technology. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *115*, 904-12.
 - McClure, M. A., Johnson, M. S., Feng, D. F., & Doolittle, R. F. (1988). Sequence comparisons of retroviral proteins: relative rates of change and general phylogeny. *Proc Natl Acad Sci USA*, *85*, 2469-2473.
 - McCreath, K. J. et al. (2000). Production of gene-targeted sheep by nuclear transfer from cultured somatic cells. *Nature*, *405*, 1066-69.
 - McCurry, K., et al. (1995). Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from humoral injury. *Nat Med*, *1*, 423-427.
 - McKibbin, K. A., & Walker-Dilks, C. J. (1995). The quality and impact of MEDLINE searches performed by end users. *Health Libr Rev*, *12*, 191-200.
 - McKinley, J. (1981). From "promising report" to "standard procedure": Seven stages in the career of a medical innovation. *Health Soc*, *59*, 374-411.
 - Meng, X. J. et al. (1997). A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, *94*, 9860-65.
 - Mengel, K. (1994). Antidiabetika. In U. Schwabe & D. Paffrath (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report*. Stuttgart, Jena: Fischer.
 - Mertsching, H., Frühauf, J. H., Herden, T., Haverich, A., & Bader, A. (1999). Infektion primärer, humaner Leberzellen durch porcine endogene Retroviren produziert durch eine porcine bioartifizielle Leber. *Vortrag auf dem 3. Symposium Xenotransplantation, Schloß Rauischholzhausen, 20./21.11.1999*.
 - Mettenleiter, T. C. (1991). Molecular biology of pseudorabies (Aujeszky's disease) virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, *14*, 151-63.
 - Meyer, R. (1999). Das Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB). In S. Bröchler, G. Simonis & K. Sundermann (Hrsg.), *Handbuch Technikfolgenabschätzung* (Bd. 2, S. 459-469). Berlin: Edition Sigma, Rainer Bohn Verlag.
 - Michaels, M. (1998). Xenozoonoses and the xenotransplant recipient. *Ann N Y Acad Sci*, *862*, 100-4.
 - Michaels, M. G., & Simmons, R. L. (1994). Xenotransplant-associated zoonoses: Strategies for prevention. *Transplantation*, *57*, 1-7.
 - Michalopoulos, G. K., & DeFrances, M. C. (1997). Liver regeneration. *Science*, *276*, 60-6.
 - Miniats, O. P. (1984). Production of germ-free animals. Part II. Farm animals. In Coates, M. E., & Gustafsson, B. E. (Hrsg.), *The germ-free animal in biomedical research*. London: Laboratory Animals Ltd.
 - Ministerio de Sanidad y Consumo. (1998). *Recommendations for the regulation of xenotransplantation activities in Spain*.
 - Miyagawa, S. et al. (1988). The mechanism of discordant rejection. *Transplantation*, *46*, 825-30.
 - Miyagawa, S. et al. (1999). Regulation of natural killer cell-mediated swine endothelial cell lysis through genetic remodeling of a glycoantigen. *J Biochem Tokyo* (Abstract), *126*, 1067-73.
 - Moatti, J. P. (1998). Researcher-driven versus policy-driven economic appraisal. The case of xenotransplantation. *Ann N Y Acad Sci*, *862*, 188-201.
 - Modrow, S., & Falke, D. (1997). *Molekulare Virologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
 - Mohacsi, P. J., Blumer, C. E., Quine, S., & Thompson, J. F. (1995). Aversion to xenotransplantation. *Nature*, *378*, 434.
 - Mokyry, J. (1998). Induced technical innovation and medical history: An evolutionary approach. *J evol econ*, *8*, 119ff.
 - Moore, W. V., Draper, S., & Hung, C. H. (1985). Species variation in the binding of hGH to hepatic

- membranes. *Horm Res*, 21, 33-45.
- Morgall, J. M. (1993). *Technology Assessment: A feminist perspective* (S. 55-73). Philadelphia: Temple University Press.
 - Morgan, F. (1997). Babe the magnificent donor? The perils and promises surrounding xenotransplantation. *J Contemp Health Law Pol*, 14, 127-160.
 - Mortensen, J. D. (1994). Afterword: bottom-line status report: CAN current trends in membrane gas transfer technology lead to an implantable intrathoracic artificial lung? *Artif Organs*, 18, 864-9.
 - Mowatt, G. et al. (1998). When is the "right" time to initiate an assessment of a health technology. *Int J Technol Assess Health Care*, 14, 372-86.
 - Müller, J. et al. (1997). Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 96, 542-49.
 - Mukoviszidose e. V. (1999). <http://www.meb.uni-bonn.de/mukoviszidose> (Zugriff am 7.12.1999).
 - Mulligan, M. S. et al. (1999). Endothelial targeting and enhanced antiinflammatory effects of complement inhibitors possessing sialyl Lewisx moieties. *J Immunol*, 162, 4952-59.
 - Munz, C., et al. (1997). Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G molecules inhibit NKAT3 expressing natural killer cells. *J Exp Med*, 185, 385.
 - Murphy, F. A. (1996, 9. Aug). The public health risk of animal organ and tissue transplantation into humans. *Science*, 273, 746-747.
 - Murray, A. G., Khodadoust, J. S., Pober, J. S., & Bothwell, A. L. M. (1994). Porcine aortic endothelial cells activate human T cells: Direct presentation of MHC antigens and costimulation by ligands for human CD2 and CD28. *Immunity*, 1, 57-63.
 - Murthy, G., & McGarry, E. E. (1971). Antibodies to porcine growth hormone induced by treatment with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 32, 641-46.
 - Nagel, E., Berger, H.-E. & Pichlmayr, R. (1991). Zur Bedeutung der Kostenrechnung im Gesundheitswesen am Beispiel der Transplantationsmedizin. *Ethik Med*, 3, 13.
 - Nagel, E. & Fuchs, C. (Hrsg.) (1993). *Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin*. Berlin, New York: Springer.
 - Nagel, E., Henke, K. D., Graf v. Schulenburg, J. M., Schwartz, F. W., & Pichlmayr R. (1993). Probleme ökonomischer Bewertung medizinischer Therapieverfahren am Beispiel der Transplantationschirurgie. *Langenbecks Arch Surg, Suppl*, 521-524.
 - Nagel, E. & Niechzial, M. (1999). *Bewertung chirurgischer Therapien. Angemessen, notwendig, zweckmäßig*. Berlin, New York: Springer.
 - Nasto, B. (1996). Xenotransplantation: proceed with caution. *Nat Biotechnol*, 14, 424.
 - Neethling, F. A., et al. (1997). Roles of anti-alpha-gal-antibody and oligosaccharide therapy in xenotransplantation. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (2. Aufl., S. 340-359). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
 - Neitzke, G. (1998). Fortschrittssprünge in der Medizin. Loccumer medizinethisches Kolloquium zur (Un-) Verträglichkeit der Innovationslawine in der Medizin. *Ethik Med*, 10, 119-123.
 - Nelson, R. R., & Winter, S. G. (1977). In search of a useful theory of innovation. *Research Policy*, 6, 36-76.
 - Neue Züricher Zeitung. (1998, 2. April). *Hinter jedem Spital eine Schweinefarm*.
 - Nicholson-Weller, A., & Burge, J. (1982). Isolation of a human erythrocyte membrane glycoprotein with decay-accelerating activity for C3 Convertases of the C system. *J Immunol*, 129, 184-189.
 - Nishimura, Y. et al. (1999). Interspecies transmission of feline immunodeficiency virus from the domestic cat to the Tsushima cat (*Felis bengalis euphilura*). *J Virol*, 73, 7916-21.
 - Norrby, E., Kovamees, J., Blixenkrone-Moller, M., Sharma, B., & Orvell, C. (1992). Humanized animal viruses with special reference to the primate adaptation of morbillivirus. *Vet Microbiol*, 33, 275-86.
 - Nuffield Council on Bioethics. (1996). *Animal to human transplants: The ethics of xenotransplantation*. London: Nuffield Council on Bioethics.
 - Nyberg, S. L. et al. (2000). Influence of human fulminant hepatic failure sera on endogenous retroviral expression in pig hepatocytes. *Liver Transpl*, 6, 76-84.
 - Nyberg, S. L., Hibbs, J. R., Hardin, J. A., Germer, J. J., & Persing, D. H. (1999). Transfer of porcine endogenous retrovirus across hollow fiber membranes: significance to a bioartificial liver. *Transplantation*, 67, 1251-5.
 - O'Sullivan, J. D., et al. (1997). Fatal encephalitis due to novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet*, 349, 93-95.
 - OECD. (1999). *Xenotransplantation. International Policy Issues*. Paris: OECD Publications.
 - Ohlinger, V. (1989). Porcine Cytomegalievirus. In G. Wittmann (Hrsg.), *Herpesvirus Diseases of cattle*,

- horses and pigs*
- Onions, D., Hart, D., Mahoney, C., Galbraith, D., & Smith, K. (1998). Endogenous retroviruses and the safety of porcine xenotransplantation. *Trends Microbiol*, 6, 430-1.
 - Onishi, A. et al. (2000). Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei. *Science*, 289, 1188-90.
 - Oriol, R., Ye, Y., Koren, E., & Cooper, D. K. C. (1993). Carbohydrate antigens of pig tissues reacting with natural human antibodies as potential targets for hyperacute vascular rejection in pig-to-man organ xenotransplantation. *Transplantation*, 56, 1433-1442.
 - Orloff, J. J., Goumas, D., Wu, T. L., & Stewart, A. F. (1991). Interspecies comparison of renal cortical receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *J Bone Miner Res*, 6, 279-87.
 - Osman, N., et al. (1997). Combined transgenic expression of alpha-galactosidase and alpha1,2-fucosyltransferase leads to optimal reduction in the major xenoepitope Galalpha(1,3)Gal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 14677-82.
 - Ost, J., & Antweiler, P. (1986). The social impact of high cost medical technology: Issues and conflicts surrounding the decision to adopt CAT scanners. In J. A. Roth, & S. B. Ruzek (Hrsg.), *Research in the sociology of health care. A research annual* (Bd. 4). Greenwich, Connecticut; London, England: JAI Press.
 - Otte, K. E. et al. (1990). Xenoperfusion of pig kidney with human AB or 0 whole blood. *Transplant Proc*, 22, 1091-92.
 - Papageorgiou, C. et al. (1998). Pyrazole bioisosteres of leflunomide as B-cell immunosuppressants for xenotransplantation and chronic rejection: scope and limitations. *J Med Chem*, 41, 3530-8.
 - Paradis, K. et al. (1999). Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science*, 285, 1236-1241.
 - Parker, L. et al. (1990). Ethical factors in the allocation of experimental medical therapies: the chronic left ventricular assist system. *Clin Res*, 38, 537-544.
 - Parker, W. Bruno, D., Holzknacht, Z. E., & Platt J. L. (1995). Characterization and affinity isolation of xenoreactive human natural antibodies. *J Immunol*, 153, 3791-803.
 - Paschen, H., Bechmann, G. & Wingert, B. (1990). Funktion und Leistungsfähigkeit des Technology Assessment (TA) im Rahmen der Technologiepolitik. In G. Ropohl, W. Schuchardt, & R. Wolf (Hrsg.), *ILS Schriften: Schlüsseltexzte zur Technikbewertung* (S. 51-62). Dortmund: ILS.
 - Paslack, R. (1999). Technikfolgenabschätzung in der Medizin. In S. Bröchler, G. Simonis, & K. Sundermann (Hrsg.), *Handbuch Technikfolgenabschätzung* (Bd. 3, S. 837-56). Berlin: Edition Sigma, Rainer Bohn Verlag.
 - Patience, C., Takeuchi, Y., & Weiss, R. A. (1997). Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med*, 3, 282-286.
 - Patience, C., et al. (1998a). No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet*, 352, 699-701.
 - Patience, C., Takeuchi, Y., & Weiss, R. A. (1998b). Zoonosis in xenotransplantation. *Curr Opin Immunol*, 10, 539-42.
 - Patience, C. (2000). Induction of tolerance, microchimerism and PERV in minipigs. *Vortrag auf dem 3. Minisymposium Xenotransplantation, Paul-Ehrlich-Institut Langen, 5. Mai 2000*.
 - Paya, C. V. et al. (1999). Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation*, 68, 1517-25.
 - Penman, D. T. et al. (1984). Informed consent for investigational chemotherapy: patients' and physicians' perceptions. *J Clin Oncol*, 2, 849-55.
 - Petermann, T. (2000). Technikfolgenabschätzung und Diffusionsforschung. Ein Diskussionsbeitrag. In Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (Hrsg.), *TAB-Diskussionspapier Nr.8*
 - Petermann, T., & Sauter, A. (1996). TA-Monitoring "Stand der Technikfolgenabschätzung im Bereich der Medizintechnik". *Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag: TAB-Arbeitsbericht Nr. 39*.
 - Petermann, T., & Sauter, A. (1999). TA-Monitoring "Xenotransplantation". Sachstandsbericht. *Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag. TAB-Arbeitsbericht Nr. 64*.
 - Phillips, S. M. et al. (1975). Cellular immunity in the mouse. IV. Altered thymic-dependent lymphocyte reactivity in the chronic graft vs host reaction and leukemia virus activation. *Cell Immunol*, 15, 152-68.
 - Pierson, R. N. jr., White, D. J., & Wallwork, J. (1993). Ethical considerations in clinical xenografting. *J Heart Lung Transplant*, 12, 876-88.
 - Platt, J. L. et al. (1991). Immunopathology of hyperacute xenograft rejection. *Transplantation*, 52, 214-20.

- Platt, J. L. (1998). New directions for organ transplantation. *Nature*, 392(Supp) 11-17.
- Platt, J. L., & Parker, W. (1995). Another step towards xenotransplantation. *Nat Med*, 1, 1248-1250.
- Polejaeva, A. et al. (2000). Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature*, 407, 505-09.
- Polejaeva, I. A., & Campbell, K. H. (2000). New advances in somatic cell nuclear transfer: application in transgenesis. *Theriogenology*, 53, 117-26.
- Powell, W. W. (1990). Neither market nor hierarchy. *Research in Organizational Behaviour*, 12, 295-336.
- Prout, A. (1996). Actor-network theory, technology and medical sociology: an illustrative analysis of the metered dose inhaler. *Sociology of Health and Illness*, 18, 198-219.
- Pruitt, S. K., et al. (1994). The effect of soluble complement receptor 1 on hyperacute rejection of porcine xenografts. *Transplantation*, 57, 363-370.
- Pruitt, S. K., et al. (1997). Effect of continuous complement inhibition using soluble complement receptor type 1 on survival of pig-to-primate cardiac xenografts. *Transplantation*, 63, 900-905.
- Prusiner, S. (1995). The prion diseases. *Sci Am*, 272, 30-37.
- Pschyrembel. (1994). *Klinisches Wörterbuch* (257. Aufl.). New York: Walter de Gruyter.
- Pursel, V. G., Hammer, R. E., Bolt, D. J., Palmiter, R. D., & Brinster R. L. (1990). Integration, expression, and germ-line transmission of growth-related genes in pigs. *J Reprod Fertil Suppl*, 41, 77-87.
- Quesniaux, V. et al. (1999). A novel immunosuppressant, FTY720, induces peripheral lymphodepletion of both T- and B cells and immunosuppression in baboons. *Transpl Immunol*, 7, 149-57.
- Rajagopal, S., Goodman, P. J., & Tannock, I. F. (1994). Adjuvant chemotherapy for breast cancer: discordance between physicians' perception of benefit and the results of clinical trials. *J Clin Oncol*, 12, 1296-304.
- Rammert, W. (1989). Techniksoziologie. In G. Endruweit & G. Trommsdorf (Hrsg.), *Wörterbuch der Soziologie* (Bd. 3, S. 724-735). Stuttgart:
- Rammert, W. (1994). Vom Nutzen der Technikgeneseforschung für die Technikfolgenabschätzung. In G. Bechmann & T. Petermann (Hrsg.), *Interdisziplinäre Technikforschung. Genese, Folgen, Diskurs* (S. 15-33). Frankfurt/M.: Campus.
- Ratcliffe, J. & Buxton, M. (1999). Patients' preferences regarding the process and outcomes of life-saving technology. An application of conjoint-analysis to liver transplantation. *Int J Technol Assess Health Care*, 15, 340-351.
- Rawls, J. (1971). *A theory of justice*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Reed, D. J. et al. (1997). Alteration of glycosylation renders HIV sensitive to inactivation by normal human serum. *J Immunol* (Abstract), 159, 4356-61.
- Reemstma, K. (1990). Ethical Aspects of Xenotransplantation. *Transplant Proc*, 22, 1042-43.
- Reemtsma, K. (1991). Xenotransplantation - a brief history of clinical experiences: 1900-1965. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, K. Reemtsma, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (1. Aufl., S. 9-22). Berlin: Springer-Verlag.
- Regan, T. (1983). *The case for animal rights*. Berkeley: University of California Press.
- Regan, T. (1985, Feb.). The other victim. *Hastings Cent Rep*, 9-10.
- Reiprich, S., Gundlach, B. R., Fleckenstein, B., & Uberla, K. (1997). Replication-competent chimeric lenti-oncovirus with expanded host cell tropism. *J Virol*, 71, 3328-31.
- Renner, E. (1993). Kostenaspekte bei Organtransplantationen. *Zentr Chir*, 118, 13-16.
- Rettig R. (1978). Lessons learned from the end-stage renal disease experience. In R. Egdahl & P. Gertman (Hrsg.), *Technology and the quality of health care*. Germantown: Aspen Systems Corporation.
- Rieben, R., et al. (2000). Xenotransplantation: in vitro analysis of synthetic alpha-galactosyl inhibitors of human anti-Galalpha1-3Gal IgM and IgG antibodies. *Glycobiology*, 10, 141-48.
- Rinaldo, C. R. Jr, Hirsch, M. S., & Black, P. H. (1976). Activation of latent viruses following bone marrow transplantation. *Transplant Proc*, 8, 669-72.
- Ritz, E. (1999). Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med*, 245, 111-26.
- Robson S. C., et al. (1995). Role of endothelial cells in transplantation.. *Int Arch Allerg Immunol*, 106, 305-322.
- Rodeheffer, R. J., et al. (1993). The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 68, 1143-50.
- Rogers, E. M. (1995). *Diffusion of innovations* (4. Aufl.). New York: The Free Press.
- Rollins, S. A., et al. (1994). Evidence that activation of human T cells by porcine endothelium involves direct recognition of porcine SLA and costimulation by porcine ligands for LFA-1 and CD2. *Transplantation*, 57, 1709-16.
- Romano, E. et al. (1999). Intravenous synthetic alphaGal saccharides delay hyperacute rejection follo-

- wing pig-to-baboon heart transplantation. *Xenotransplantation*, 6, 36-42.
- Ropohl, G. (1990). Technikbewertung als gesellschaftlicher Lernprozeß. In G. Ropohl, W. Schuchardt & R. Wolf (Hrsg.), *ILS Schriften: Schlüsseltexte zur Technikbewertung* (S. 187-210). Dortmund: ILS.
 - Ropohl, G. (1997). Methoden der Technikbewertung. In R. Graf von Westphalen (Hrsg.), *Technikfolgenabschätzung als politische Aufgabe* (S. 177-202). München/Wien: R. Oldenbourg.
 - Ropohl, G. (1999). Innovative Technikbewertung. In S. Bröchler, G. Simonis & K. Sundermann (Hrsg.), *Handbuch Technikfolgenabschätzung* (Bd. 1, S. 83-94). Berlin: Edition Sigma, Rainer Bohn Verlag.
 - Ropohl, G., Schuchardt, W. & Wolf, R. (1990). Schlüsseltexte zur Technikbewertung. In *ILS Schriften*. Dortmund: ILS.
 - Rose, M. L. (1998). Endothelial cells as antigen-presenting cells: role in human transplant rejection. *Cell Mol Life Sci*, 54, 965-78.
 - Rosengard, A. M., et al. (1995). Tissue-expression of human complement inhibitor, decay-accelerating factor, in transgenic pigs. *Transplantation*, 59, 1325-1333.
 - Rossini, A. A., Greiner, D. L., & Mordes, J. P. (1999). Induction of immunologic tolerance for transplantation. *Physiol Rev*, 79, 99-141.
 - Rother, R. P. et al. (1995). A novel mechanism of retrovirus inactivation in human serum mediated by anti-alpha-galactosyl natural antibody. *J Exp Med*, 182, 1345-1355.
 - Roush, W. (1995). New Ways to avoid organ rejection bouy hopes. *Science*, 270, 234-235.
 - Rozga, J. et al. (1994). A bioartificial liver to treat severe acute liver failure. *Ann Surg*, 219, 538-44; discussion 544-6.
 - Sablinski, T. et al. (1999). Long-term discordant xenogeneic (porcine-to-primate) bone marrow engraftment in a monkey treated with porcine-specific growth factors. *Transplantation*, 67, 972-7.
 - Sachs, D. H. (1998). Transplantation tolerance. *Transplant Proc*, 30, 1627-1629.
 - Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. (1992). *Ausbau in Deutschland und Aufbruch nach Europa*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
 - Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. (1994). *Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000. Eigenverantwortung, Subsidiarität und Solidarität bei sich ändernden Rahmenbedingungen. Sachstandsbericht 1994*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
 - Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. (1995). *Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000. Mehr Ergebnisorientierung, mehr Qualität und mehr Wirtschaftlichkeit. Sondergutachten 1995*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
 - Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. (1996). *Gesundheitswesen in Deutschland. Kostenfaktor und Zukunftsbranche. Band I: Demographie, Morbidität, Wirtschaftlichreserven und Beschäftigung. Sondergutachten 1996* (Bd. 1). Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
 - Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. (1998). *Gesundheitswesen in Deutschland. Kostenfaktor und Zukunftsbranche. Band II: Fortschritt und Wachstumsmärkte, Finanzierung und Vergütung. Sondergutachten 1997* (Bd. 2). Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
 - Sampaio, F. J., Pereira-Sampaio, M. A., & Favorito, L. A. (1998). The pig kidney as an endourologic model: anatomic contribution. *J Endourol*, 12, 45-50.
 - Sanders, M., Rasmussen, S., Cooper D., & Bloor, C. (1976). Renal and intrarenal blood flow distribution in swine during severe exercise. *J Applied Physiol*, 40, 932-6.
 - Sandrin, M. S., et al. (1995). Enzymatic remodelling of the carbohydrate surface of a xenogenic cell substantially reduces human antibody binding and complement-mediated cytolysis. *Nat Med*, 1, 1261-1267.
 - Sandrin, M. S., Cohney, S., Osman, N., McKenzie, I. F. C. (1997). Overcoming the Anti-Gal-alpha (1,3)Gal reaction to avoid hyperacute rejection: Molecular genetic approaches. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation* (2. Aufl., S. 683-700). Berlin, New York, Heidelberg: Springer.
 - Sandstrom, P. A., & Chapman, L. E. (1998). Response from Sandstrom and Chapman. *Trends Microbiol*, 6, 432.
 - Savage, E. B., et al. (1999). The AB-180 circulatory support system: summary of development and plans for phase I clinical trial. *Ann Thorac Surg*, 68, 768-74.
 - Schilfgaard, R., & Vos, P. de. (1999). Factors influencing the properties and performance of microcapsules for immunoprotection of pancreatic islets. *J Mol Med*, 77, 199-205.
 - Schilling, A., Land, W., Pilesticker, K., Aldenhoff, J., & Brendel, W. (1975). Experimental xenografting in widely divergent species: Interaction of humoral factors in hyperacute xenograft rejection in the rat-dog system. *Res Exp Med Berl*, 165, 79-92.
 - Schlitt, H. J. et al. (1999). Attitude of patients toward transplantation of xenogeneic organs. *Langen-*

- becks Arch Surg*, 384, 384-391.
- Schmidt, R. F., & Thews, G. (Hrsg.) (1995). *Physiologie des Menschen* (26. Aufl.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
 - Schmidt, V. H. (1996). *Politik der Organverteilung: Eine Untersuchung über Empfängerenauswahl in der Transplantationsmedizin*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
 - Schmoeckel, M., et al. (1998). Orthotopic heart transplantation in a transgenic pig-to-primate model. *Transplantation*, 65, 1570-7.
 - Schmoeckel, M., et al. (1999). Splenectomy improves survival of hDAF transgenic pig kidneys in primates. *Transplant Proc*, 31, 961.
 - Schnieke, A. E. et al. (1997). Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science*, 278, 2130-33.
 - Schocken, D. D., Arrieta, M. I., Leaverton, P. E. & Ross, E. A. (1992). Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*, 20, 301-306.
 - Schön, M. et al. (1999a). Treatment of fulminant hepatic failure with extracorporeal pig liver perfusion for 24 and 36 hours. *Abstract O155. Fifth International Congress on Xenotransplantation*.
 - Schön, M. et al. (1999b). Behandlung des fulminanten Leberversagens mit extrakorporaler Schweineleberperfusion über 24 und 36 Stunden. 3. *Symposium Xenotransplantation, Schloss Rauischholzhausen 20./21.11.1999*.
 - Schöne-Seifert, B. (1996). Medizinethik. In J. Nida-Rümelin (Hrsg.), *Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung* (S. 552-649). Stuttgart: Kröner Verlag.
 - Schraa, E. O., Marquet, R. L., & Ijzermans, J. N. M. (1999). The fourth barrier. *Curr Med Res Opin*, 15, 327-338.
 - Schuchardt, W. & Wolf, R. (1990). Technikfolgenabschätzung und Technikbewertung: Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Technikkontrolle und Technikregulierung. In G. Ropohl, W. Schuchardt, & R. Wolf (Hrsg.), *ILS Schriften* (S. 9-38). Dortmund: ILS.
 - Schulte am Esch, J. II., Cruz, M. A., Siegel, J. B., Anrather, J., & Robson, S. C. (1997). Activation of human platelets by the membrane-expressed A1 domain of von Willebrand factor. *Blood*, 90, 4425-37.
 - Schulz, T. G., Neubert, D., Davies, D. S., & Edwards, R. J. (1996). Inducibility of cytochromes P-450 by dioxin in liver and extrahepatic tissues of the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Biochim Biophys Acta*, 1298, 131-40.
 - Schulze-Osthoff, K., Ferrari, D., Los, M., Wesselborg, S., & Peter, M. E. (1998). Apoptosis signaling by death receptors. *Eur J Biochem*, 254, 439-59.
 - Schuster, H. P. (2000). *Harrisons Kompendium Innere Medizin* (14. Aufl.). London, Frankfurt/Main u.a.: McGraw-Hill International.
 - Schwemmler, K., & Grimm, H. (1997). Grußwort. 1. *Symposium Xenotransplantation, Schloss Rauischholzhausen 24./25.3.1997*.
 - Seebach, J. D., et al. (1997). HLA-Cw3 expression on porcine endothelial cells protects against xenogeneic cytotoxicity mediated by a subset of human NK cells. *J Immunol*, 159, 3655-61.
 - Seebach, J. D., Yamada, K., McMorrow, I., Sachs, D. H., & Dersimonian, H. (1996). Xenogeneic human anti-pig cytotoxicity mediated by activated natural killer cells. *Xenotransplantation*, 3, 188-97.
 - Segrest, J. P. et al. (1998). Apolipoprotein B-100: Conservation of lipid-associating amphipathic secondary structural motifs in nine species of vertebrates. *J Lipid Res*, 39, 85-102.
 - Sen, S., Hirawawa, K., Smeby, R. R., & Bumpus, F. M. (1971). Measurement of plasma renin substrate using homologous and heterologous renin. *Am J Physiol*, 251, 1476-80.
 - Shah, A. S. et al. (2000). Intracoronary adenovirus-mediated delivery and overexpression of the beta(2)-adrenergic receptor in the heart : prospects for molecular ventricular assistance. *Circulation*, 101, 408-14.
 - Sharma, A. et al. (1996). Reduction in the level of Gal-(alpha1,3) Gal in transgenic mice and pigs by the expression of an alpha(1,2)fucosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 7190-7195.
 - Sheldon, R. (1985). The IRB's responsibility to itself. *Hastings Cent Rep*, 11-12.
 - Shinkel, T. A., et al. (1997). Changes in cell surface glycosylation in alpha1,3-galactosyltransferase knockout and alpha1,2-fucosyltransferase transgenic mice. *Transplantation*, 64, 197-204.
 - Siegel, J. B. (1997). Xenogeneic endothelial cells activate human prothrombin. *Transplantation*, 64, 888-96.
 - Simon, P. M. et al. (1998). Intravenous infusion of Galalpha1-3Gal oligosaccharides in baboons delays hyperacute rejection of porcine heart xenografts. *Transplantation*, 65, 346-53.
 - Singer, P. (1992). Xenotransplantation and speciesism. *Transplant Proc*, 24, 728-32.
 - Singer, P. (1994). *Praktische Ethik* (2. Aufl.). rev. und erw. Stuttgart: Reclam.
 - Singh, N. K. (1999). Nephroprotection in diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens*, 21, 85-94.

- Singleton, V., & Michael, M. (1993). Actor-network and ambivalence: General practitioners in UK cervical screening programme. *Social Studies of Science*, 23, 227-364.
- Snyder, A. J., et al. (1993). In vivo testing of a completely implanted total artificial heart system. *ASAIO J*, 39, M177-84.
- Soares, M. P. et al. (1998). Adenovirus-mediated expression of a dominant negative mutant of p65/RelA inhibits proinflammatory gene expression in endothelial cells without sensitizing to apoptosis. *J Immunol* (Abstract), 161, 4572-82.
- Soares, M. P., Lin, Y., Sato, K., Stuhlmeier, K. M., & Bach, F. H. (1999). Accomodation. *Immunol Today*, 20, 434-37.
- Spirgatis, M. (1997). *Leben im Fadenkreuz : Transplantationsmedizin zwischen Machbarkeit, Menschlichkeit und Macht* (S. SUB: A/424722). Hamburg: Konkret-Literatur-Verlag.
- Squinto, S. (1997). Genetically modified animal organs for human transplantation. *World J Surg*, 21, 939-942.
- Starzl, T. E. et al. (1992). Cell migration, chimerism, and graft-acceptance. *Lancet*, 339, 1579-1582.
- Starzl, T. E., et al. (1993). Baboon-to-human liver transplantatioin. *Lancet*, 341, 65-71.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.). (1999c). Bevölkerungsstatistik. <http://www.statistik-bund.de/basis/d/bevoe/bevoetab2.htm> (Zugriff am 1. 11. 1999).
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (Hrsg.). (1999a). Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 1997. In *Fachserie 12: Gesundheitswesen*. Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (Hrsg.). (1999b). Todesursachen in Deutschland 1997. In *Fachserie 12: Gesundheitswesen*. Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Steele, D. J. R., & Auchincloss, H. jr. (1995). Xenotransplantation. *Ann Rev Med*, 46, 345-360.
- Steinmüller, K., Tacke, K., & Tschiedel, R. (1999). Innovationsorientierte Technikfolgenabschätzung. In S. Bröchler, G. Simonis & K. Sundermann (Hrsg.), *Handbuch Technikfolgenabschätzung* (Bd. 1, S. 129-146). Berlin: Edition Sigma, Rainer Bohn Verlag.
- Stoiber, H., Pinter, C., Siccardi, A. G., Clivio, A. & Dierich, M. P. (1996). Efficient destruction of human immunodeficiency virus in human serum by inhibiting the protective action of complement factor H and decay accelerating factor (DAF, CD55). *J Exp Med* (Abstract), 183, 307-10.
- Stoye, J. (1998). No dear answers on safety of pigs as tissue donor source . *Lancet*, 352, 666-667.
- Stoye, J. P., Le-Tissier, P., Takeuchi, Y., Patience, C., & Weiss, R. A. (1998). Endogenous retroviruses: a potential problem for xenotransplantation? *Ann N Y Acad Sci*, 862, 67-74.
- Strahan K. M., Gu F., Andersson L., & Gustafsson K. (1995). Pig alpha-1, 3-galactosyltransferase: sequence of a full-length cDNA clone, chromosomal localisation of the corresponding gene, and inhibition of expression in cultured pig endothelial cells. *Transplant Proc*, 27, 245-246.
- Stralin, P., Karlsson, K., Johansson, B. O., & Marklund, S. L. (1995). The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide dismutase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15, 2032-6.
- Strokan, V., Molne, J., Svalander, C. T., & Breimer, M. E. (1999). Ultrastructural localization of Gal alpha 1-3Gal in the pig kidney. *Transplant Proceed*, 31, 949-50.
- Strom, S. C., Chowdhury, J. R., & Fox, I. J. (1999). Hepatocyte transplantation for the treatment of human disease. *Semin Liver Dis*, 19, 39-48.
- Stryer, L. (1999). *Biochemie* (4. Aufl.). korr.Nachdruck Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Subbotin, V. et al. (1998). Combined blockade of CD28/B7 and CD40/CD40L costimulatory pathways prevents the onset of chronic rejection. *Transplant Proc*, 30, 941-2.
- Sudoh, T. et al. (1989). Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun*, 159, 1427-34.
- Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K., & Matsuo, H. (1990). C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 168, 863-70.
- Süddeutsche Zeitung. (1997, 24.Juni). *Ersatzteillager Schwein*.
- Süddeutsche Zeitung. (1998, 5. März). *Bedrohliche Mischwesen aus Mensch und Schwein*.
- Süddeutsche Zeitung. (2000, 21. März). *Nachwuchs im Zoo der Klontiere*.
- Süddeutsche Zeitung. (2000, 22. März). *Viel Lärm um fünf Ferkel*.
- Sundback, C. A., & Vacanti, J. P. (2000). Alternatives to liver transplantation: from hepatocyte transplantation to tissue-engineered organs. *Gastroenterology*, 118, 438-42.
- Sundermann, K. (1999). Constructive Technology Assessment. In S. Bröchler, G. Simonis & K. Sundermann (Hrsg.), *Handbuch Technikfolgenabschätzung* (Bd. 1, S. 119-128). Berlin: Edition Sigma, Rainer Bohn Verlag.

- Swiss Prot Library. (2000). . <http://www.expasy.ch/sprot> (Zugriff am 8.6.2000).
- Sykes, M. (1996). Chimerism and central tolerance. *Curr Opin Immunol*, 8, 694-703.
- Sykes, M. & Sachs, D. H. (1997). Xenogeneic tolerance through hematopoietic cell and thymic transplantation. In D. K. C. Cooper, E. Kemp, J. L. Platt, & D. J. G. White (Hrsg.), *Xenotransplantation* (2. Aufl., S. 496-518). Berlin, New York, Heidelberg: Springer.
- Sykes, M., Szot, G. L., Swenson, K. A., & Pearson, D. A. (1997). Induction of allogeneic hematopoietic reconstitution and donor-specific tolerance without myelosuppressive conditioning. *Nat Med*, 3, 783-87.
- Szczepura, A. & Kankaanpää, J. (1996). An introduction to Health Technology Assessment. In *Assessment of health care technologies. Case studies, key concepts and strategic issues* (S. 3-16). Chichester/New York/Brisbane/Toronto: John Wiley & Sons.
- Szucs, T. (1997). Medizinische Ökonomie - Eine neue Herausforderung für die Ärzteschaft. In J. Köbberling (Hrsg.), *Zeitfragen der Medizin* (S. 151-178). Berlin u.a.: Springer.
- Takenaga, N. et al. (1999). In vitro metabolism of a new anticancer agent, 6-N-formylamino-12, 13-dihydro-1,11-dihydroxy-13-(beta-D-glucopyranosil)5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione (NB-506), in mice, rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos*, 27, 213-20.
- Takeuchi, Y. et al. (1997). Sensitization of rhabdo-, lenti-, and spumaviruses to human serum by galactosyl(alpha1-3)galactosylation. *J Virol*, 71, 6174-78.
- Takeuchi, Y. et al. (1998). Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus. *J Virol*, 72, 9986-9991.
- Tanemura, M., et al. (1998). Reduction of the major swine xenoantigen, the alpha-galactosyl epitope by transfection of the alpha2,3-sialyltransferase gene. *J Biol Chem*, 273, 16421-5.
- Taniguchi, S., & Cooper, D. K. C. (1997). Clinical xenotransplantation: Past, present and future. *Ann R Coll Surg Engl*, 79, 13-19.
- Taubenberger, J. K., Reid, A. H., Krafft, A. E., Bijwaard, K. E., & Fanning, T. G. (1997). Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*, 275, 1793-6.
- Tearle, R. G. et al. (1996). The alpha-1,3-Galactosyltransferase knockout mouse: Implications for xenotransplantation. *Transplantation*, 61, 13-19.
- Temin, H. D. (1990). Safety considerations in somatic gene therapy of human disease with retrovirus vectors. *Hum Gene Ther*, 1, 111-23.
- Terris, J. M. (1985). *Swine as a model in renal physiology and nephrology* (Bd. II, S. 1673-1690). New York, London: Plenum Press.
- Thall, A. D., Murphy, H. S., Lower, J. B. (1996). alpha-1,3-Galactosyltransferase-deficient mice produce naturally occurring cytotoxic anti-Gal antibodies. *Transplant Proc*, 28, 556-57.
- Theise, N. D. et al. (2000). Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology*, 31, 235-40.
- Thomas, F. T. et al. (1999). Reversal of naturally occurring diabetes in primates by unmodified islet xenografts without chronic immunosuppression. *Transplantation*, 67, 846-54.
- Tibell, A., & Groth, C. G. (1998). No viral disease after xenotransplantation. *Nature*, 392, 646.
- Tönjes, R. R. (2000). PERV: Virusgenetik und Adaptation. *Vortrag auf dem 3. Minisymposium Xenotransplantation, Paul-Ehrlich-Institut Langen, 5. Mai 2000*.
- Tucker, A. W., Galbraith, D., McEwan, P., & Onions, D. (1999). Evaluation of porcine cytomegalovirus as a potential zoonotic agent in xenotransplantation. *Transplant Proc*, 31, 915.
- Tyson, J. (1995). The boundary between therapeutic and non-therapeutic research. A. Dubious distinctions between research and clinical practice using experimental therapies: have patients been well served? In A. Goldworth, W. Silverman, D. K. Stevenson, E. W. D. Young, & R. Rivers (Hrsg.), *Ethics and Perinatology* (S. 214-230). New York: Oxford University Press.
- U. S. Congress, Office of Technology Assessment. (1976). *Development of medical technologies. Opportunities for assessment*. Washington/D.C.:
- Ubel, P. A., Arnold, R. M., & Caplan A. L. (1994). Rationing failure. The ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs. *JAMA*, 271, 1157.
- Ueki, T. et al. (1999). Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med*, 5, 226-30.
- Ueno, K. (1982). Species differences in hypocalcemia induced by acetyl-salicylic acid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 36, 383-93.
- UK National Transplant Database retransplantation in the UK and Republic of Ireland, 1987-1996. UKTSSA National Transplant Database. (1997). *Clin Transplant*, 81-6.
- UKXIRA (United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority). (1999a). Draft Report of the infection surveillance steering group of the UKXIRA. www.doh.gov.uk/ukxira.htm (Zugriff am 10.11.1999).

- UKXIRA (United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority). (1999b). Guidance notes on biosecurity considerations in relation to xenotransplantation. www.doh.gov.uk/ukxira.htm (Zugriff am 10.11.1999).
- Unger, F., Mörl, H., & Dieterich, H. A. (Hrsg.) (1995). *Interventionen am Herzen*. Berlin, u.a.: Springer.
- United States Congress. Office of Technology Assessment. (1974). *Development of medical technology. Opportunities for assessment*. Washington: U.S. Government Printing Office.
- UNOS. (1999). <http://www.unos.org> (Zugriff am 19. August 1999).
- Uribarri, J. (1999). Past, present and future of end-stage renal disease therapy in the United States. *Mt Sinai J Med*, 66, 14-9.
- Vacanti, J. P., & Langer, R. (1999). Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet*, 354 Suppl 1, 32-4.
- Vagianos, C., Sjöberg, T., Andersson, K. E., & Steen, S. (1990). Effects of alpha-adrenoceptor active drugs, prostaglandin F2 alpha and vasopressin on cystic and hepatic arteries of pig and man. *Pharmacol Toxicol*, 66, 77-82.
- van Boxsel, J. A. M. (1991). Konstruktive Technikfolgenabschätzung in den Niederlanden: Brückenschlag zwischen Forschungs- und Entwicklungspolitik und Technikfolgenabschätzung. In K. Kornwachs (Hrsg.), *Reichweite und Potential der Technikfolgenabschätzung* (S. 137-54). Stuttgart: E.C. Poeschel.
- van der Laan, L. J. W. et al. (2000). Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature*, 407, 501-04.
- van Schilfgaarde, R., & de Vos, P. (1999). Factors influencing the properties and performance of microcapsules for immunoprotection of pancreatic islets. *J Mol Med*, 77, 199-205.
- Vanderpool H. Y. (1998). Critical ethical issues in clinical trials with xenotransplants. *Lancet*, 351, 1347-1350.
- Vanderslice, R. R., Domin, B. A., Carver, G. T., & Philpot, R. M. (1987). Species-dependent expression and induction of homologues of rabbit cytochrome P-450 isozyme 5 in liver and lung. *Mol Pharmacol*, 31, 320-5.
- VDI (Verein Deutscher Ingenieure). (1991a). Technikbewertung. Begriffe und Grundlagen. *VDI-Richtlinie 3780*.
- VDI (Verein Deutscher Ingenieure). (1991b). Technikbewertung. Begriffe und Grundlagen. Erläuterungen und Hinweise zur VDI-Richtlinie 3780. *VDI-Report 15*.
- Verdouw, P. D., Wolfenbittel, B. H. R., van der Giessen, W. J. (1983). Domestic pigs in the study of myocardial ischemia. *Eur Heart J*, 4, 61-67.
- Vial, C. M., et al. (1999). Enhanced survival of orthotopic cardiac xenografts in an hDAF transgenic pig-to-baboon model. *The 5th Congress of the International Xenotransplantation Association* (24-28.10.1999), Abstracts, O 134.
- Vial, C. M., et al. (2000). Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon. *J Heart Lung Transplant*, 19, 224-9.
- Vize, P. D., & Wells, J. R. (1987). Isolation and characterization of the porcine growth hormone gene. *Gene*, 55, 339-44.
- von Engelhardt, W. (1966). Swine cardiovascular physiology - a review. In L. K. Bustad, R. O. McClellan (Hrsg.), *Swine in Biomedical Research* (S. 307-329). Seattle, WA: Frayn Printing.
- von Segesser, L. K., et al. (1992). Extended (29 days) use of intravascular gas exchanger. *Lancet*, 339, 1536.
- Wadman, M. (1998). FDA turns down moratorium demand on xenotransplants. *Nature*, 391, 423.
- Waiser, J., et al. (1998). The quality of life in end stage renal disease care. *Transpl Int*, 11 Suppl 1, 42-5.
- Wang, H. et al. (1999). Complement inhibition with an anti-C5 monoclonal antibody prevents hyperacute rejection in a xenograft heart transplantation model. *Transplantation*, 68, 1643-51.
- Wang, W., & Liang, T. C. (1994). Substrate specificity of porcine renin: P1', P1, and P3 residues of renin substrates are crucial for activity. *Biochemistry*, 33, 14636-41.
- Wanke, R. et al. (1992). The GH-transgenic mouse as an experimental model for growth research: clinical and pathological studies. *Horm Res*, 37, Suppl.3; 74-87.
- Ward, T. et al. (1994). Decay-accelerating factor CD55 is identified as the receptor for echovirus 7 using CELICS, a rapid immunofocal cloning method. *EMBO*, 13, 5070-5074.
- Warner, K. E. (1977). Treatment decision making in catastrophic illness. *Med Care*, 15, 19-33.
- Watier, H., et al. (1996). Human NK cell-mediated direct and IgG-dependent cytotoxicity against xenogeneic porcine endothelial cells. *Transplant Immunol*, 4, 293-9.
- Watier, H., Vallee, I., & Thibault, G. (1994). Human NK cell-mediated direct and IgG-dependent cyto-

- toxicity against xenogeneic porcine endothelial cells. *Transplant Proc*, 26, 1152-55.
- Weaver, M. E., Pantely, G. A., Bristow, J. D., & Ladley H. D. (1986). A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardio-vasc Res*, 20, 907-917.
 - Webber, S. A. (1996). Newborn and infant heart transplantation. *Curr Opin Cardiol*, 11, 68-74.
 - Weinhold, C. et al. (1986). In vivo investigation of kangaroo aortic valve xenoprostheses: An experimental animal model. In E. Bodnar (Hrsg.), *Biologic and bioprosthetic valves : Proceedings of the Third International Symposium on cardiac bioprostheses* (S. 669-676). Stoneham, Mass.: Yorke Medical Books.
 - Weinhold C. et al. (1986). Kangaroo bioprostheses- an advantage in heart valve replacement. *Z Kardiol*, 75, Supp 2 (251-3).
 - Weisman H. F. et al. (1990). Soluble complement receptor type 1: In vivo inhibitor of complement suppressing post ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science*, 249, 146-151.
 - Weiss, R. A. (1982). The search for human RNA Tumor viruses. In R. Weiss, N. Teich, H. Varmus, & J. Coffin (Hrsg.), *Molecular biology of RNA tumor viruses*. Cold Spring Harbor NY: Cold Spring Harbor Press.
 - Weiss, R. A. (1998). Transgenic pigs and virus adaptation. *Nature*, 391, 327-328.
 - Weiss, R. A. (1999). Xenografts and retroviruses. *Science*, 285, 1221-22.
 - Weiss, W. J., et al. (1999). Steady state hemodynamic and energetic characterization of the Penn State/3M Health Care Total Artificial Heart. *ASAIO J*, 45, 189-93.
 - Wekerle, T. et al. (1999). Anti-CD154 or CTLA4Ig obviates the need for thymic irradiation in a non-myeloablative conditioning regimen for the induction of mixed hematopoietic chimerism and tolerance. *Transplantation*, 68, 1348-55.
 - Wells, D. L., et al. (1991). Swine influenza infection. Transmission from ill pigs to humans at a Wisconsin agricultural fair and subsequent probable person-to-person transmission. *JAMA*, 265, 478-81.
 - Wells, D. N., Misica, P. M., Tervit, H. R. (1999). Production of cloned calves following nuclear transfer with cultured adult mural granulosa cells. *Biol Reprod*, 60, 996-1005.
 - Wen, D. et al. (1993). Erythropoietin structure-function relationships: high degree of sequence homology among mammals. *Blood*, 82, 1507-16.
 - Weyer, J. (1994). Perspektiven der sozialwissenschaftlichen Technikfolgenabschätzung. *Mitteilungsblatt der Deutschen Gesellschaft für Soziologie*, 4/94, 36-49.
 - Weyer, J. (Hrsg.). (1994). Theorien und Praktiken der Technikfolgenabschätzung. In *Technik und Wissenschaftsforschung*, Bd. 23. München: Profil.
 - Weyer, J., Kirchner, U., Riedl, L. & Schmidt, J. F. K. (1997). *Technik, die Gesellschaft schafft*. Berlin: edition sigma.
 - White, D. J. G., & Cozzi, E. (1995). The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat Med*, 1, 964-966.
 - Whitehead, J. M., Patterson, A. P., & Moulton, A. (1998). Development of databases and registries. International issues. *Ann N Y Acad Sci*, 862, 217-21.
 - WHO. (1998a). Xenotransplantation: Guidance on infectious disease. Prevention and management (WHO/EMC/ZOO/98.1). <http://www.who.int> (Zugriff am 15.9.1998).
 - WHO. (1998b). Report of WHO consultation on xenotransplantation (WHO/EMC/ZOO/98.2). <http://www.who.int> (Zugriff am 15.9.1998).
 - Wiesner, R. H. (1996). Current indications, contraindications and timing for liver transplantation. In R. W. Busuttil & G. B. Klintmalm (Hrsg.), *Transplantation of the liver* (S. 71-84). Philadelphia [u.a.]: Saunders.
 - Will, R. G. (1999). The transmission of prions to humans. *Acta Paediatr Suppl*, 88, 28-32.
 - Wilmut, I., Schnieke, A., McWhir, J., Kind, A. & Campbell, K. H. S. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385, 810-13.
 - Wilson, C. A., et al. (1998). Type C retrovirus released from porcine primary peripheral blood mononuclear cells infects human cells. *J Virol*, 72, 3082-7.
 - Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. (1999). Stellungnahme des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*, 96, A-1920-1926.
 - WO 9105855. *Modified biological material*.
 - WO 9712035. *Transgenic animals for xenotransplantation with reduced antibody-mediated rejection*.
 - WO 9740167. *Porcine Retrovirus*.
 - WO 9833528. *Induction of B cell tolerance*.
 - Wobus, A. M., et al. (1997). Retinoic acid accelerates embryonic stem cell-derived cardiac differentiation and enhances development of ventricular cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 29, 1525-39.

- Wood, K. J. (1997). Gene therapy and allotransplantation. *Curr Opin Immunol*, 9, 662-68.
- Xu, Y. et al. (1998). Removal of anti-porcine natural antibodies from human and nonhuman primate plasma in vitro and in vivo by a Gal-alpha-1-3-Gal-beta-1-4-beta-Glc-X immunoaffinity column. *Transplantation*, 65, 172-179.
- Yahoo Dailynews. (1999,30. März). Malaysia to kill pigs over virus. <http://dailynews.yahoo.com/headlines> (Zugriff am 31.03.1999).
- Yamada, K. et al. (2000). Thymic transplantation in miniature swine. II. Induction of tolerance by transplantation of composite thymokidneys to thymectomized recipients. *J Immunol*, 164, 3079-86.
- Yamada, K., Sachs, D. H., & Dersimonian, H. (1995). Human anti-porcine xenogeneic T cell response. Evidence for allelic specificity of mixed leukocyte reaction and for both direct and indirect pathways of recognition. *J Immunol*, 155, 5249.
- Yang H. T., Zhu, Y., & Endoh, M. (1997). Species-dependent differences in inotropic effects and phosphoinositide hydrolysis induced by endothelin-3 in mammalian ventricular myocardium. *Br J Pharmacol*, 120, 1497-504.
- Yang, Y. G. et al. (1998). Tolerization of anti-Gal-alpha1-3Gal natural antibody-forming B cells by induction of mixed chimerism. *J Exp Med* (Abstract), 187, 1335-42.
- Ylä-Herttuala, S., & Martin, J. F. (2000). Cardiovascular gene therapy. *Lancet*, 355, 213-22.
- Zaidi, A., et al. (1998a). Life-supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. *Transplantation*, 65, 1584-90.
- Zaidi, A. (1998b). Kidneys from hDAF transgenic pigs are physiologically compatible with primates. *Transplant Proc*, 30, 2465-56.
- Zanelli, J. M., Gaines, Das, R. E., & Corran, P. (1993). Establishment of the second international standards for porcine and human calcitonins: report of the international collaborative study. *Acta Endocrinol Copenh*, 128, 443-50.
- Zhang, J. P. et al. (1999). Immunohistologic evaluation of mechanisms mediating hyperacute lung rejection, and the effect of treatment with K76-COOH, FUT-175, and anti-Gal column immunoadsorption. *Xenotransplantation*, 6, 249-61.
- Zoulim, F. (1999). Hepatitis C virus infection in special groups. *J Hepatol*, 31 Suppl 1, 130-5.
- Zuckerman, J. B. & Kotloff, R. M. (1998). Lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*, 19, 535-554.

INTERVIEW-LEITFADEN

1. *Wissenschaftlich-technische Realisierbarkeit*

- Welche naturwissenschaftlichen, medizinischen und technischen Probleme der Xenotransplantation sind als die größten Hürden für ihre Durchführung anzusehen?
 - Welches sind die vielversprechendsten Ansätze zur Überwindung dieser Probleme?
 - Was bedeutet die Technik des Klonens für den Fortschritt der Xenotransplantation?
 - Welches sind die entscheidenden Unterschiede zwischen der Transplantation solider Organe und der Zell- oder Gewebetransplantation?
- Welche Voraussetzungen müssen für klinische Versuche erfüllt sein?
 - Welche Tierexperimente müssen gelingen, bevor die Xenotransplantation am Menschen durchgeführt werden darf?
- Wie erfolgreich müssen die klinischen Experimente sein, damit die Anwendung der Xenotransplantation im klinischen Alltag erfolgen darf?
 - Welche Überlebensrate ist als Ausgangspunkt für die Anwendung der Xenotransplantation erforderlich?
 - Welche Einbußen in der Lebensqualität sind hinzunehmen (Organfunktion, Immunsuppression)?
 - Ist die Nutzung der Xenotransplantation als Überbrückungstechnologie zu erwarten (wie beim künstlichen Herzen als Unterstützung vor der Herztransplantation)?
 - Wann ist mit der Einführung der Technik zu rechnen (klinische Versuche, Erprobungs-/ Implementationsphase, Diffusionsphase)?
- Welche Patientengruppen können von der Einführung der Xenotransplantation profitieren?
 - Wie viele Patienten in Deutschland kommen für eine Xenotransplantation in Frage?
 - Inwiefern erfolgt bei freier Verfügbarkeit von Xenotransplantaten eine Erweiterung der Indikation zur Transplantation? Welche Patientengruppen, die heute nicht für Transplantationen in Betracht gezogen werden, werden bei Verfügbarkeit von Xenotransplantaten transplantiert?
 - Zu welchem Zeitpunkt sollen Xenotransplantationen durchgeführt werden (elektives Verfahren)?
- Welche Tierart ist als Organquelle am besten geeignet?
 - Stellt das Schwein die optimale Wahl dar?

2. *Risiken*

- Welche Gefährdungen sind bei der Durchführung von Xenotransplantationen im Hinblick auf den einzelnen Transplantationspatienten und die Allgemeinheit zu vermuten?
 - Wird die Xenotransplantation eine stärkere Immunsuppression als die Allotransplantation erfordern? Welche Folgen wären für die Patienten denkbar?
 - Wie groß ist die Gefahr durch die Aktivierung endogener Retroviren?
 - Wird die Gefährdung durch die Verwendung transgener Tiere verstärkt?
 - Wie groß ist die Gefahr durch andere Viren (poCMV, po Hepatitis E, ...) oder andere Pathogene?
 - Kann es zu einer Auswanderung von Zellen des Spendertiers kommen und welche Bedeutung wäre diesem Ereignis beizumessen?
 - Inwiefern ist mit einer Funktion des Organs zu rechnen?
- Wie groß muß die gewährleistete Sicherheit sein (für das Individuum und für die Allgemeinheit)? „Wie sicher ist sicher genug“?
 - Müssen die als Organquellen verwendeten Tiere als SPF-Tiere (specific pathogen-free) oder als Gnotobionten aufgezogen werden?
 - Muß die Freiheit von (endogenen, replikationsfähigen?) Retroviren vor der Xenotransplantation gewährleistet sein?
 - Ist eine vollständige Erfassung und Katalogisierung von Schweinepathogenen notwendig und realisierbar?
 - Welche Monitoring-Maßnahmen sind nach einer Xenotransplantation erforderlich?

3. *Ökonomische Aspekte*

- Wann rechnen die kommerziellen Entwickler damit, die Xenotransplantation zur „Marktreife“ gebracht zu haben ?
 - Gibt es einen Grenzwert beim zeitlichen und finanziellen Aufwand, der es für die Firmen erforderlich machen könnte, die Technik entweder einzuführen oder das Interesse wieder auf andere Forschungsfelder zu konzentrieren?
 - Wie wirken sich bestehende Patente (z.B. Neoral: 2012) auf die Abwägungen innerhalb eines Unternehmens wie Novartis aus, bis zu welchem Zeitpunkt die Xenotransplantation eingeführt werden muß? Gibt es dazu Kalkulationen?
- Welche Zielgruppe soll mit dem Angebot der Xenotransplantation angesprochen werden und wie soll das Produkt vermarktet werden?
 - Werden die Kalkulationen auf der Basis durchgeführt, daß die Kosten der Transplantation von den Krankenkassen getragen werden oder wird bewußt an Patienten gedacht, die bereit und in der Lage sind, die anfallenden Kosten selbst zu tragen?
- In welchen Feldern und in welchem Umfang sind „spin-offs“ aus der Forschung an der Xenotransplantation zu erwarten oder schon erfolgt? (z.B. neue Methoden der Immunsuppression)
- Inwiefern wird an eine auf ganz neue Gebiete erweiterte Anwendung bei der Xenotransplantation gedacht, z.B. zum Transport physiologisch erwünschter Gene als Form der Gentherapie oder zur Ausrottung viraler Erkrankungen, für die tierische Organe nicht empfänglich sind?
- In welchem Umfang wird die Entwicklung der Xenotransplantation in Deutschland durch öffentliche Mittel gefördert?
 - Ist die Förderung eher grundlagen- oder anwendungsorientiert?
 - Werden alternative Methoden in ähnlichem Umfang gefördert?
- Was wird/darf ein Xeno-Organ kosten? In welchem Rahmen können sich die Gesamtkosten für eine Xenotransplantation mit der Operation, dem Organ und den Folgekosten z.B. für Immunsuppressiva bewegen?
 - In welcher Größenordnung sind Kosteneinsparungen durch economies of scale (Größendegressionseffekte) zu erwarten?
 - Wer übernimmt bei erweiterter Indikation aufgrund freier Verfügbarkeit von Xenotransplantaten die Kosten für die Vielzahl zusätzlicher Transplantationen?

4. *Ethische und soziale Fragestellungen*

- Welche ethische Fragestellung ist in Bezug auf Durchführbarkeit und Durchführung der Xenotransplantation von größter Bedeutung?
- Aus welchen Patientengruppen sollten die ersten Kandidaten für die Xenotransplantation stammen?
 - Sollten eher die Patienten zu den ersten gehören, bei denen keine konventionellen Alternativen bestehen oder jene, die sich noch in besserer körperlicher Verfassung befinden?
- Unter welchen Bedingungen kann bei einem Eingriff dieser Art von „informed consent“ des Patienten gesprochen werden?
- Ist aufgrund des Infektionsrisikos auch die informierte Zustimmung dritter Parteien, z.B. der Familienmitglieder und der sogenannten „close contacts“ des Patienten erforderlich?
- Wie stark darf nach der Xenotransplantation zu Zwecken des Monitoring über das Leben des Rezipienten (und ggf. seiner „close contacts“) verfügt werden?
- Nach welchen Kriterien sollen die Patienten ausgewählt werden, bei denen trotz knapper Ressourcen eine Xenotransplantation vorgenommen wird?
 - Wer entscheidet über die Zulassung und den Zeitpunkt der Transplantation?
 - Gibt es, abgesehen von der medizinischen Indikation, bestimmte Voraussetzungen, die die Patienten erfüllen müssen, bevor sie zur Xenotransplantation zugelassen werden? (z.B. in Bezug auf compliance und coping)
- Nach welchen Kriterien sollen die vorhandenen menschlichen Organe verteilt werden?
 - Wie kann die Spendebereitschaft der Bevölkerung aufrechterhalten werden?

- Welche Kriterien sind für die Akzeptanz der Xenotransplantation in der Bevölkerung von Bedeutung?
 - Werden die Patienten ein Tierorgan als Alternative zum menschlichen Spenderorgan akzeptieren? Gibt es Patienten, die Herzklappen von Schweinen oder andere aus Tieren gewonnene Produkte ablehnen?
 - Kann es bei der Akzeptanz der Xenotransplantation zu abweichenden Einschätzungen bei unterschiedlichen Organen kommen?
 - Wird es für die Patienten eine Rolle spielen, von welcher Tierart das Organ stammt, in welchem Ausmaß eine genetische Veränderung der Spendertiere notwendig ist und unter welchen Bedingungen die Tiere gezüchtet werden?
 - Ist durch die Einführung der Xenotransplantation eine Veränderung des Verhältnisses zwischen Mensch und Tier denkbar?
- Unter welchen Bedingungen dürfen Tiere als Organquelle für den Menschen benutzt werden?
 - Ist die Produktion gnotobiotischer, unter keimfreien Bedingungen aufzogener Tiere vertretbar?
- Sind im Hinblick auf die psychische Integration der Organe Unterschiede zwischen der Xenotransplantation und der Allotransplantation zu erwarten?
 - Welchen Einfluß hat dabei das Bild anderer von den Transplantierten? Wird sich das Fremdbild von der Vorstellung unterscheiden, die man von Allotransplantierten hat?

5. Alternativen

- Welche Bedeutung ist alternativen Entwicklungsstrategien zur Xenotransplantation beizumessen?
 - Wie groß ist der Anteil an Organen einzuschätzen, die durch Prävention hätten gerettet werden können?
 - Welche Position nimmt die Entwicklung artifizierender oder sogenannter bioartifizierender Organe ein?
 - Ist die *in vitro* Herstellung von Geweben oder Organen aus (embryonalen) Stammzellen denkbar, z.B. in einer aus menschlichen Zellen bestehenden Umgebung („Organsäcke“)?
 - Können möglicherweise humane Organe in der Umgebung eines entsprechend transgenen Tieres mit humanen Wachstumsfaktoren gezüchtet werden?
- Werden die Alternativen in gleichem Maße unterstützt und verfolgt wie die Xenotransplantation?
 - Welche Aufmerksamkeit sollte der Entwicklung von Methoden gelten, die anders als Xenotransplantation keine lebenslange Immunsuppression erfordern?
- Würden die Patienten bei gleicher Funktionsfähigkeit eher ein tierisches Organ, ein *in vitro* gezüchtetes Organ oder ein vollkommen artifizielles Organ bevorzugen?
 - Könnte eine Präferenz Auswirkungen auf die Suche nach Alternativen haben?

Ausblick

- Welchen Problemen im Zusammenhang mit der Xenotransplantation ist die größte Bedeutung beizumessen?
- Wie kann die Zukunft im Hinblick auf die Xenotransplantation im besten oder im schlechtesten Fall aussehen?
- Abfragen der individuellen Wertvorstellungen „Wie würden Sie in einer solchen Situation entscheiden?“ „Was würden Sie sich für ein Familienmitglied vorstellen?“