

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 En-

zymen 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 Alлотransplantation 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 Alлотransplantat 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.