

Materialien zur Technikbewertung

Risiko von Zoonosen bei Xenotransplantationen

Corinne Maeschli

Semesterarbeit an der Abteilung für Umweltnaturwissenschaften,
ETH Zürich

Fachliche Betreuung durch PD Dr. Othmar Käppeli, Fachstelle BATS

Dezember 1997

Dank

Zum Gelingen dieser Arbeit haben Daniel Candinas, Chirurg am Universitätsspital Zürich, Jörg Schüpbach, Retrovirologe am Schweizerischen Nationalen Zentrum für Retroviren, und Ernst Peterhans, Tiervirologe am Tierspital Bern, entscheidend beigetragen. Dafür möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Corinne Maeschli

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
1. Xenotransplantation — eine Alternative zur Allotransplantation?	7
1.1 Einführung und Methoden	7
1.2 Hauptproblem der Transplantationsmedizin: der Organmangel.....	7
1.3 Geschichte der Xenotransplantation.....	10
1.4 Herzklappen und ‚verpackte‘ Zellen.....	11
1.5 Das Schwein als Organspendertier	12
2. Neue Krankheiten durch tierische Pathogene.....	14
2.1 Zoonotische Krankheiten.....	14
2.1.1 Ebola-, Marburg-, Seoul- und Junin-Viren	14
2.1.2 Das Grippevirus.....	15
2.1.3 Das Aids-Virus.....	15
2.2 Viren als Bedrohung für die öffentlichen Gesundheit.....	16
2.3 Zoonosen auf dem Vormarsch	16
3. Organspender als potentielle Krankheitsüberträger.....	19
3.1 Pathogene in Spendertieren.....	19
3.2 Gefahr durch Viren.....	19
3.2.1 Herpes- und Retroviren	20
3.2.2 Primaten-Viren	22
3.2.3 Porcine Viren.....	23
3.3 Transgene Schweine.....	25
3.4 Keimfreie und SPF Aufzucht	26
4. Zusammenfassende Risikoabschätzung	28
4.1 Primäres Risiko	28
4.1.1 Wahrscheinlichkeit für Zoonosen bei Interspezies- Transplantationen.....	28
4.1.2 Auswirkungen (Schadensausmass)	31
4.2 Sekundäres Risiko	31
4.2.1 Wahrscheinlichkeit der Übertragung eines neuen Humanpathogens	32
4.2.2 Schadensausmass	32
5. Der Richtlinienentwurf der amerikanischen Gesundheitsbehörde.....	34
5.1 Inhalt	34
5.2 Kritikpunkte	35

6. Schlussfolgerungen	37
7. Ausblick	39
Literatur.....	40

Überarbeitetes Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung

Die Transplantation von tierischen Organen in den Menschen soll in nächster Zukunft das Leben von Patienten mit Organversagen im Endstadium retten. Als Spendertiere stehen Primaten und Schweine zur Diskussion. Bei Xenotransplantationen besteht die Gefahr, dass tierische Krankheitserreger mitverpflanzt werden und auf diese Weise neue Humanpathogene entstehen. Die Hauptgefährdung geht von endogenen Retroviren aus, die schlecht detektiert werden können und deren Verhalten vor allem auch im immunsupprimierten Organismus noch weitgehend unbekannt ist.

Es zeigt sich, dass das Risiko von Zoonosen bei Xenotransplantationen nicht unterschätzt werden darf. Zwar ist das primäre Risiko aus der Sicht der Patienten, für die eine Transplantation die letzte Rettung bedeutet, eher klein. Das sekundäre Risiko, welches das mögliche Auftreten von neuen (Virus-)Krankheiten betrifft, ist schwer abzuschätzen und bedarf der Erarbeitung weiterer Grundlagenkenntnisse.

1. Xenotransplantation – eine Alternative zur Alлотransplantation?

1.1 Einführung und Methoden

Organtransplantationen gehören heute zum medizinischen Alltag. Während der letzten zwei Jahrzehnte sind die Überlebensraten von Transplantationspatienten für das erste Jahr nach der Operation sukzessive auf 70% (Lunge) bis auf über 90% (Niere) gestiegen [1]. Wirkungsvolle Immunsuppressiva beeinflussen das Immunsystem des Transplantierten soweit, dass das Transplantat nicht abgestossen wird und der Patient oder die Patientin wieder ein fast normales Leben führen kann. Leider besteht weltweit ein chronischer Mangel an Spenderorganen, so dass nur einem Teil der Patienten mit Organversagen im Endstadium das dringend benötigte Transplantat eingepflanzt werden kann. Die medizinische Forschung setzt deshalb grosse Hoffnung in die Xenotransplantation, die Transplantation tierischer Organe.

Die Verwendung von tierischen Organen im menschlichen Körper wirft sowohl medizinische (Problem der verstärkten Abstossungsreaktion und der Funktion) als auch ethische und gesellschaftliche Fragen auf. Im folgenden sollen Materialien für eine öffentliche Diskussion über die Xenotransplantation erarbeitet werden. Die Arbeit beschränkt sich auf den Aspekt der Krankheitsübertragung vom Tier auf den Menschen und versucht eine Abschätzung des potentiellen Risikos für die öffentliche Gesundheit vorzunehmen.

Die in dieser Arbeit enthaltenen Informationen wurden mit Hilfe von Literaturrecherchen via Medline und Internet zusammengestellt. Gespräche mit Fachleuten aus den Bereichen Tiervirologie, Retrovirologie und Transplantationschirurgie ergänzten die Erkenntnisse und erlaubten entsprechende Schlussfolgerungen.

1.2 Hauptproblem der Transplantationsmedizin: der Organmangel

In der Schweiz warten rund 500 Menschen auf eine neue Niere, eine neue Leber, ein neues Herz. Ihr eigenes Organ droht den Dienst jederzeit zu versagen. Doch obwohl die Transplantationsmedizin heute zur Routine geworden ist und die Lebenserwartung nach einer erfolgreichen Transplantation hoch ist, starben 1996 43 Menschen an akutem Organversagen [1]. Ihnen wurde der herrschende Mangel an menschlichen Spenderorganen zum Verhängnis (Abb. 1).

Ähnlich wie in der Schweiz präsentiert sich die Situation im übrigen Europa und in den USA: Aufgrund des chronischen Organmangels wachsen die Wartelisten für Spenderorgane stetig um 10-15% pro Jahr an [2], währenddem die Zahl der Spender und Spenderinnen stagniert oder gar abnimmt (Abb. 2). Verschiedene Faktoren zeigen sich für die gravierende Organknappheit verantwortlich: Unter anderem reduzierten verstärkte Sicherheitsmassnah-

men im Strassenverkehr, wie Sicherheitsgurte und Airbags in Fahrzeugen und das Helmobligatorium für Motorradfahrer und -fahrerinnen, die Zahl der Verkehrsoffer und damit die Zahl an möglichen Organspendern. Zusätzlich hat auch die kontroverse Debatte zum Thema Hirntod zu einem allgemeinen Misstrauen der Bevölkerung gegenüber der Organentnahme geführt. So lehnten 1996 in fast 20% aller Fälle Familienangehörige eine Organspende ab [1].

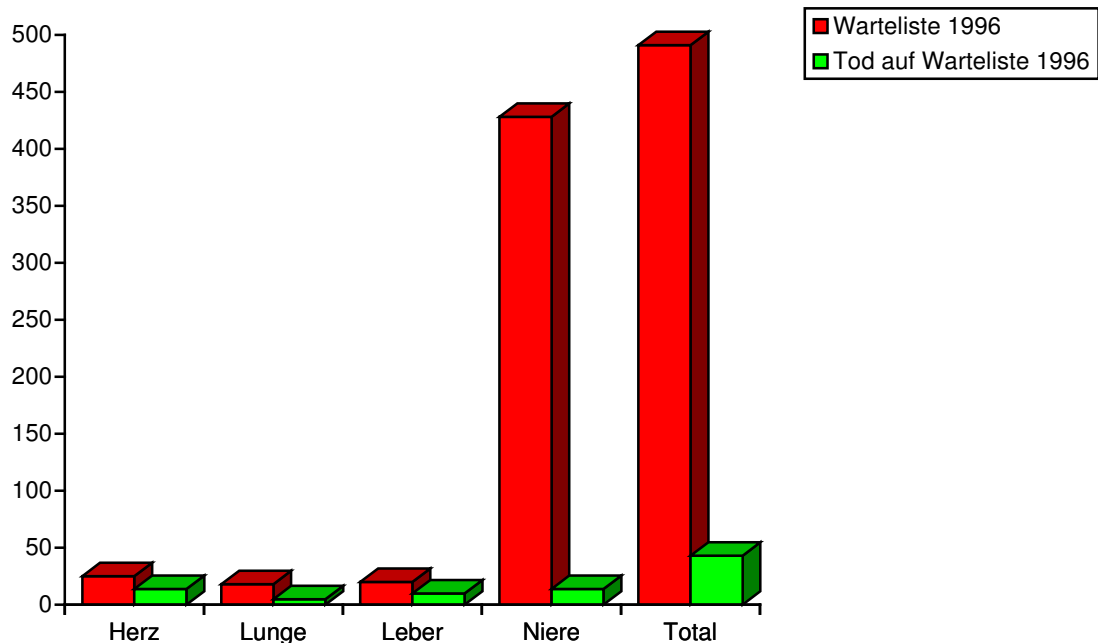


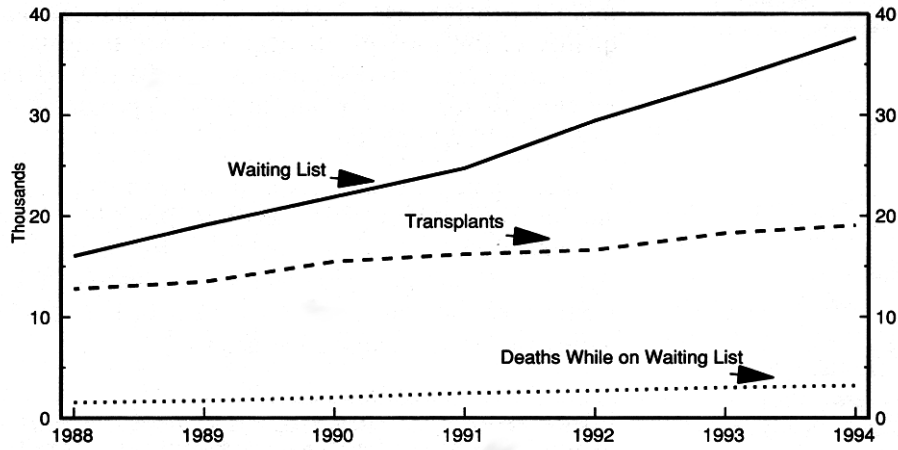
Abb. 1: Warteliste Anfang 1996 und Anzahl Patienten auf der Warteliste, die im Laufe des Jahres aufgrund des Organmangels starben. (Quelle [1])

Als Resultat dieser Umstände werden vermehrt Organe von Spendern, die als nicht unbedingt ideal gelten, transplantiert. Mit «nicht ideal» sind hier medizinische Kontraindikationen (u. a. Alter, Kreislauf, Vorerkrankungen) und Daten, wie Blutgruppe, Grösse, Gewicht und Gewebestruktur, gemeint. «Wir transplantieren heute Organe, die wir noch vor ein paar Jahren nicht verwendet hätten», erklärt etwa Daniel Candinas, Transplantationschirurg am Universitätsspital Zürich.

Durch den Organmangel entsteht die Notwendigkeit zur Selektion: Menschen, die direkt vom Tod bedroht und deren Überlebenschance mit einem neuen Organ hoch sind, stehen zuoberst auf der Prioritätenliste. Für Ärzte bedeutet die Entscheidung, welcher Fall als besonders dringend angesehen werden muss und welcher weniger, ein fast unlösbares Problem.

Der Mangel an menschlichen Spenderorganen ist zum zentralen Problem in der Transplantationsmedizin geworden. Trotz Informationskampagnen und gesteigener Akzeptanz in der Bevölkerung nimmt die Zahl an Organspenden nicht zu, Fachleute befürchten sogar eher eine weitere Verschärfung der Situation [1]. Um diese Entwicklung aufzuhalten, müssen Alternativen gefunden werden. Eine naheliegende Lösung des Problems bietet die Xenotransplantation: Anstatt der knapp gewordenen menschlichen Organe sollen speziell vorbe-

reitet und ausgesuchte, tierische Organe transplantiert werden. Die Xenotransplantation könnte die Organknappheit beheben.



Source: United Network for Organ Sharing.

Abb. 2: Zwischen der Anzahl Menschen auf der Warteliste und der Anzahl Transplantationen klafft eine immer grösser werdende Lücke. Die Zahl der Personen, die sterben währenddem sie auf ein neues Organ warten, nimmt zu. (Grafik aus [3])

1.3 Geschichte der Xenotransplantation

Die Menschheit hat seit jeher Tiere für ihre Zwecke, als Nahrungslieferanten und Hilfskräfte, gezüchtet, und auch die Idee, deren Organe im eigenen Körper zu verwenden, ist nicht neu. Berichte von ersten Versuchen stammen aus dem Jahre 1905. Damals verpflanzte der französische Arzt Princetau einem Kind mit Niereninsuffizienz Gewebeteile von Kaninchennieren [2]. Das Kind starb 16 Tage später.

Bis Mitte der zwanziger Jahre folgten weitere Versuche. Da man jedoch noch keine Erkenntnisse über das Immunsystem und dessen Funktionsweise hatte, waren alle diese ersten Versuche zum Scheitern verurteilt. Erst als 1958 die erste Nierenallotransplantation (Transplantation einer menschlichen Niere) gelang und Anfang der sechziger Jahre Schwierigkeiten auftraten, zu menschlichen Spendernieren zu gelangen, wandte sich die Forscherwelt erneut der Xenotransplantation zu.

Hatte man Anfang dieses Jahrhunderts noch wahllos Organe von irgendwelchen Spezies verwendet, so war nun einiges mehr über die Unterschiede zwischen phylogenetisch nahe verwandten und weit entfernten Arten bekannt. Eine Xenotransplantation zwischen zwei nahe verwandten Spezies (konkordante Transplantate), wie es beispielsweise Hund und Fuchs sind, gleicht einer Allotransplantation. In diesem Falle bewirkt die Organverpflanzung eine Abstoßung des fremden Gewebes, die heute mit Hilfe von Immunosuppressiva grösstenteils unter Kontrolle gehalten werden kann. Im Gegensatz dazu kommt es bei Transplantationen zwischen phylogenetisch weit entfernten Arten (diskordante Transplantate), beispielsweise zwischen Schwein und Mensch, zu einer sogenannten hyperakuten Abstoßung. Diese ist um vieles komplexer und wird weit weniger gut verstanden, als die Abstoßung bei konkordanten Geweben [2].

In den sechziger Jahren wandte sich die Forschung deshalb der Xenotransplantation von möglichst menschenähnlichem Gewebe zu: dem Gewebe von Primaten. Allein in den späten sechziger und den siebziger Jahren wurden rund 30 Xenotransplantationen durchgeführt [4] (Tab. 1). Die Spender waren Schimpansen oder Paviane, die Empfänger Menschen, für die es keine Rettung mehr gab. Obwohl keiner der Patienten und Patientinnen länger als ein paar Monate mit dem tierischen Transplantat überlebte, fühlten sich die jeweiligen Autoren durch ihre Ergebnisse ermutigt und verstärkten ihre Bemühungen.

1984 setzte der amerikanische Arzt Leonard Bailey einem neugeborenen Mädchen mit einem schweren Herzfehler ein Pavianherz ein. Die kleine Baby Fae starb 21 Tage nach der Operation. Inzwischen war die Allotransplantation zur klinischen Routine avanciert und der Mangel an geeigneten, menschlichen Spenderorganen machte sich zunehmend bemerkbar. Es wurde fieberhaft nach Alternativen gesucht. Die Xenotransplantation, als eine der vielversprechendsten Möglichkeiten, stand daher im Mittelpunkt des öffentlichen Interesses und wurde anhand von Baby Fae zum ersten Mal weltweit diskutiert [5].

Weitere klinische Versuche und entsprechende wissenschaftliche Publikationen folgten Schlag auf Schlag, und als 1991 der erste Internationale Kongress für Xenotransplantation statt fand, nahmen entgegen allen Erwartungen mehr als 400 Interessierte aus über 20 Nationen teil [2].

Jahr	Transplantat	Spendertier	Anzahl	Überleben
1963 - 1964	Niere	Pavian	7	4 - 98 Tage
1963 - 1964	Niere	Schimpanse	13	1 Tag bis 9 Monate (in einem Fall)
1964	Niere	Affe	1	10 Tage
1969 - 1974	Leber	Schimpanse	3 Kinder	1 - 14 Tage
1977	Herz	Pavian	1	6 Stunden
1977	Herz	Schimpanse	1	4 Tage

Tab. 1: Klinische Versuche zur Xenotransplantation in den sechziger und siebziger Jahren. (Quelle [4])

1.4 Herzklappen und ‹verpackte› Zellen

Heute wird im Bereich Xenotransplantation intensiv geforscht. Inzwischen zur Routine geworden ist die Verpflanzung von Schweineherzklappen in Menschenherzen und die Isolierung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse von Schweinen [6]. Zudem werden hybride Gefässprothesen von Schafen hergestellt, die dann beispielsweise bei Dialysen Verwendung finden. Diese Gewebe sind inaktiviert, sie haben ausschliesslich Gerüstfunktion und rufen daher keine Immunantwort hervor. Hyperakute Abstossungsreaktionen treten deshalb nicht auf.

Vor rund zwei Jahren wurden dem aidskranken Jeff Getty Knochenmarkszellen eines Pavians injiziert. Paviane sind resistent gegenüber dem HI-Virus und es bestand daher die Hoffnung, die Pavianzellen würden dem menschlichen Körper im Kampf gegen das Virus unterstützen. Obwohl die Immunzellen schnell abgestossen und zerstört wurden, geht es dem Patienten heute aus unbekanntem Gründen besser [6].

Jüngste klinische Versuche, Parkinsonkranke mit fetalen Schweinezellen zu behandeln, verliefen erfolgversprechend. Im Hirn mindestens einer Versuchsperson wurden auch nach sieben Monaten noch lebende Schweinezellen gefunden.

Des Weiteren sind Studien mit inkapsulierten (‹eingepackten›) Geweben und Zellen im Gange. Bei dieser Technik werden tierische Zellen und Gewebe in eine Membran verpackt, die nur für kleine Moleküle (Nährstoffe, Sauerstoff und bestimmte therapeutische Zusätze) durchlässig ist. Grosse Moleküle, wie etwa Antikörper, und weisse Blutzellen können die Membran nicht passieren und daher das fremde Gewebe nicht attackieren. Beispielsweise in Lausanne arbeitet eine Forschungsgruppe um Patrick Aebischer mit inkapsulierten Kälberzellen, die Krebspatienten ins Rückenmark verpflanzt werden sollen. Die Zellen aus Kälbern produzieren eine Art natürliches Schmerzmittel, das unheilbar kranken Patienten Linderung bringen könnte [5]. Ein weiterer Anwendungsbereich für inkapsulierte Zellen ist Diabetes: eingepackte Schweine-Inselzellen sollen in nächster Zukunft zuckerkranken Menschen mit Insulin versorgen [6].

Von primärem Interesse ist allerdings nach wie vor die Verpflanzung von ganzen Tierorganen auf den Menschen. An zahlreichen Instituten rund um die Welt werden Möglichkeiten zur Umgehung der hyperakuten Abstossung erforscht. Obwohl Fortschritte gemacht wurden, ist es bis heute jedoch nicht gelungen, die ausgeprägte Immunabwehr, die das fremde Organ innert weniger Minuten bis Stunden [6] zerstören kann, unter Kontrolle zu bringen.

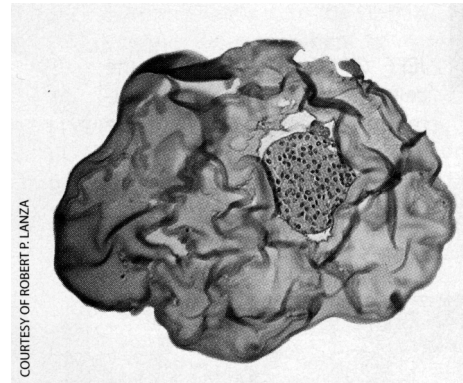


Abb. 3: Inkapsulierte Zellen.
(Bild aus [7])

1.5 Das Schwein als Organspender

Die klinischen Versuche der achtziger und neunziger Jahre haben das öffentliche Interesse an der Xenotransplantation geweckt und zu einer weltweiten ethischen Debatte geführt. Besonders kritisiert wurde die Verwendung von Primaten. Da Primaten dem Menschen phylogenetisch sehr ähnlich sind, ist die von einem Transplantat hervorgerufene Abstossungsreaktion leichter zu unterdrücken als etwa bei einem Schweinetransplantat. Doch gerade aufgrund dieser grossen Menschenähnlichkeit sind Affen aus ethischen Gründen als Spendertiere inakzeptabel. Viele Primaten sind zudem vom Aussterben bedroht und können in Gefangenschaft nur schlecht gezüchtet werden. Hinzu kommt, dass die Gefahr einer Krankheitsübertragung sehr gross ist, da die Erreger, die mit einem Organ verpflanzt werden, im Menschen ähnliche Bedingungen vorfinden, wie in ihrem ursprünglichen Wirt.

Bei der Suche nach einem geeigneten, phylogenetisch weiter vom Menschen entfernten Spendertier, stiess man schliesslich auf das Schwein. Schweine sind uns Menschen in mancher Hinsicht sehr ähnlich: sie sind Allesfresser, und sie gleichen uns bezüglich Anatomie, Physiologie, Organgrösse und Gewicht. Besonders die in den letzten 20 Jahren gezüchteten sogenannten Miniatur-Schweine werden nur etwa 100 bis 150 Kilogramm schwer, im Gegensatz zu den bis zu 500 Kilogramm wiegenden Hausschweinen [6]. Sie sind zudem leicht zu züchten, haben häufig und viele Nachkommen und sind im allgemeinen sehr gesund. Auch ethische Bedenken sind zu relativieren, denn schliesslich werden Schweine schon seit jeher zu Nahrungszwecken gezüchtet. Viele Forscher und Forscherinnen favori-

sieren daher das Schwein als Spendertier für eine zukünftige Routinanwendung der Interspezies- Transplantation.

Bleibt das Problem der hyperakuten Abstossung. Um damit fertig zu werden, versuchen Forscher verschiedener Biotechnologie-Firmen gentechnisch veränderte Schweine zu ziehen, deren Zelloberflächen-Antigene so verändert sind, dass sie vom menschlichen Immunsystem nicht mehr als fremd angesehen und daher nicht abgestossen werden. Mehrere Firmen melden bereits erste Erfolge mit gentechnisch veränderten Schweineorganen, die Affen eingesetzt wurden.

Bis zu einer klinischen Anwendung am Menschen ist jedoch noch ein weiter Weg. Die Abläufe im menschlichen Körper sind hochkomplex, und zu viele Faktoren sind noch ungeklärt. «So wie wir im Augenblick stehen, bedeutet die Übertragung eines Schweineorgans für die Patienten den Tod», so Claus Hammer, Chirurg am Münchner Klinikum Grosshadern [8].

2. Neue Krankheiten durch tierische Pathogene

2.1 Zoonotische Krankheiten

Während der achtziger Jahre sind vermehrt neue Viruskrankheiten aufgetaucht. Zu diesen sogenannten «emerging diseases» gehören Ebola-, Marburg-, Junin-, Seoul-, Lassa-, aber auch das HI-Virus. Ihnen allen ist eines gemeinsam: Es handelte sich meist um zoonotische Krankheiten, d.h. um ursprünglich tierische Erreger, die den Speziesprung auf den Menschen geschafft haben. Beunruhigt unter anderem durch diese Entwicklung haben in jüngster Zeit immer mehr Fachleute Bedenken zur Xenotransplantation geäußert. Bei einer Organtransplantation werden allfällige Krankheitserreger mitverpflanzt und erhalten die Möglichkeit, sich in einem neuen Wirt anzusiedeln. Es ist durchaus denkbar, dass gewissen Erregern auf diese Weise ein Speziesprung vereinfacht wird und dadurch die Entstehung neuer Humanpathogene gefördert wird.

Im folgenden soll ein Überblick über zoonotische Krankheiten gegeben werden und die Bedeutung der Interspezies- Organverpflanzung im Hinblick auf das Auftreten solcher Krankheiten diskutiert werden.

2.1.1 Ebola-, Marburg-, Seoul- und Junin-Viren

Ebola ist wohl als das «Killervirus» schlechthin bekannt. Vor rund zwei Jahren brach die Krankheit in der zairischen Provinz Kikwit aus und wütete unter der einheimischen Bevölkerung. Gegen 100 Personen starben innert kürzester Zeit [9]. Einige Jahre früher, gegen Ende 1989, waren mehrere Affen, die von den Philippinen nach Virginia geflogen worden waren, an Ebola gestorben. Es war das erste Mal, dass das Virus in den USA auftrat, und seine Herkunft war völlig unbekannt. Glücklicherweise wurde keine der Personen, die die Affen betreuten, infiziert. Warum sie von der höchst infektiösen Krankheit verschont wurden, bleibt ein Rätsel. Noch frühere Ebola-Ausbrüche, 1976 im Sudan und 1976 und 1979 in Zaire, führten im allgemeinen zu Epidemien. Meist infizierten Krankenhauspatienten das Personal, und dieses verbreitete das Virus unter Familienmitgliedern [10]. Möglicherweise haben die hygienischeren Arbeitsbedingungen in den USA das Betreuungspersonal vor einer Infektion geschützt.

Zu ähnlich dramatischen Krankheitsverläufen führen auch Infektionen mit Marburg-, Seoul- oder Junin-Viren. Das Marburg-Virus war 1967 von Affen auf den Menschen übertragen worden und tötete rund 10 Personen [11]. Seoul- und Junin-Viren sind latent in Nagetieren und führen im Menschen zu einem meist tödlichen Krankheitsverlauf.

2.1.2 Das Grippevirus

Das am besten untersuchte Virus ist zweifellos das recht häufig auftretende Influenza-Virus. Normalerweise verläuft eine Influenza-Epidemie relativ harmlos. Die Erkrankten leiden unter einer tropfenden Nase, Husten und etwas Fieber. Nur in ganz seltenen Fällen, etwa bei älteren oder besonders empfindlichen Personen, kommt es zu einem tödlichen Verlauf. In unregelmässigen Abständen treten jedoch Influenza-Pandemien auf, das heisst Epidemien, die sich über die Kontinente hinweg auf der ganzen Welt ausbreiten. Solche Pandemien haben 1890, 1918, 1933, 1957 und 1968 mehrere Millionen Todesopfer gefordert [2].

Der Grund dafür, dass wir alle paar Jahre wieder an einer Grippe erkranken, liegt in der Eigenschaft des Virus, sich jedes Jahr eine leicht veränderte Hülle zuzulegen. Man nennt diese genetische Veränderung ‹Drift›. Einer neu auftretenden Pandemie geht jedoch eine radikale genetische Veränderung des Virus voran, das Virus macht einen ‹Shift› durch [2]. Solche Shifts werden durch die Lebensumstände von Tier und Mensch vor allem im asiatischen Raum begünstigt: Da Influenza auch in Vögeln auftritt und in Asien Enten, Schweine und Menschen sehr nahe zusammenleben, können das Vogel- und das menschliche Virus auf Schweine übertragen werden. Im Schwein rekombinieren die beiden Virus-Subtypen und bilden unter gewissen Umständen einen stark veränderten Erreger, der dem menschlichen Immunsystem weitgehend unbekannt ist. Die Folge ist, dass sehr viele Menschen erkranken und sich das Virus, solange bis das Immunsystem eine Abwehrstrategie entwickelt hat, weiter verbreiten kann. Die so entstehende Grippewelle kann sich über Kontinente hinweg ausbreiten und wird als Pandemie bezeichnet [10].

2.1.3 Das Aids-Virus

Im Gegensatz zur Influenza führte die Entstehung des HI-Virus lange Zeit zu Kontroversen in der Fachwelt: währenddem etwa für Jonathan Allen, Wissenschaftler an der Southwest Foundation for Biomedical Research, HIV neben HTLV (ein Retrovirus, das im Menschen Krebs auslösen kann und aus dem Affenvirus STLV entstanden sein soll) ein weiteres Beispiel für eine Zoonose ist [12], waren sich andere dessen gar nicht sicher. Inzwischen häufen sich jedoch die Hinweise dafür, dass es sich bei HIV um ein zoonotisches Virus handelt, das vom Affen auf den Menschen übertragen worden ist.

Fest steht, dass Primaten von einem Virus befallen werden können, das HIV sehr ähnlich ist. Dieses Virus, SIV, kann auch zwischen verschiedenen Affenstämmen übertragen werden und ändert dann jeweils seinen Phänotyp und seine Virulenz [11]. Auch in Menschen, die viel mit infizierten Primaten zu tun hatten, konnten Antikörper gegen SIV nachgewiesen werden. Obwohl diese Menschen mit SIV infiziert sind, hat der Kontakt mit dem Affenvirus bisher noch nicht zu Krankheitssymptomen geführt [9]. Die Tatsache, dass einzelne HIV-Stämme ihrem Gegenstück im Affen ähnlicher sind als allen anderen HIV-Stämmen, legt den Schluss nahe, dass es sich bei SIV und HIV um Primatenviren handelt, die zu verschiedenen Gelegenheiten auf den Menschen übertragen wurden [34].

2.2 Viren als Bedrohung für die öffentliche Gesundheit

Die Grippeviren, HIV und die sogenannten Killerviren (Ebola etc.) sind in ihrem Verhalten, Infektiosität und Verbreitungsweise sehr unterschiedlich. Sie stellen daher auch unterschiedlich grosse Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit dar. Influenza ist durch Tröpfcheninfektion leicht übertragbar und führt bei vielen Infizierten zu einer leichten bis mittelschweren Erkrankung. Eine infizierte Person ist unter Umständen durchaus fähig zu arbeiten, wodurch das Virus mit vielen potentiellen Wirten in Kontakt kommt. So erklärt sich, dass ganze Kontinente oder sogar fast die gesamte Weltbevölkerung von einer Grippepandemie betroffen werden kann. Die Wahrscheinlichkeit, an einer Grippe zu sterben, ist allerdings eher gering. Der Grund dafür, dass bei Pandemien mehrere Millionen Todesopfer zu beklagen sind, ist nicht so sehr in der Gefährlichkeit des Virus zu suchen, als vielmehr in der Menge an erkrankten Personen. Auch eine ‹geringe Letalität› von vielleicht einem Todesfall auf tausend Grippepatienten (0.1%), kann bei einer Milliarde Erkrankten zu einer Million Todesopfer führen [12].

Anders als Influenza verhalten sich Filoviren, wie beispielsweise der Ebola-Erreger, äusserst aggressiv. Ebola kann einen Erkrankten innert kürzester Zeit töten, die Krankheit tritt jedoch nur örtlich begrenzt auf und verschwindet nach kurzem Aufflackern wieder. Da der ursprüngliche Wirt des Ebola-Erregers aus dem Tierreich stammt, ist das menschliche Immunsystem evolutionär nicht auf das Virus vorbereitet. Der menschliche Wirt kann den Attacken des Virus daher standhalten. Eine Infektion führt zu einer akuten Erkrankung, auf die entweder die Genesung oder der Tod folgt. Dem Virus bleibt wenig bis keine Zeit, sich weiter in der menschlichen Population zu verbreiten [11]. Zudem führt die schwere der Krankheitssymptome dazu, dass der Kranke gemieden wird, wodurch die Chancen für das Virus, sich zu verbreiten, weiter vermindert werden.

Die beiden erwähnten Krankheitsbilder und -verbreitungsarten unterscheiden sich stark von der schleichenden, pandemischen Verbreitung des Aidsvirus. Die Grippe verbreitet sich explosionsartig über grosse Teile einer Bevölkerung, besitzt jedoch eine relativ geringe Letalität. Ebola wirkt ausgeprägt unter sehr begrenzten Bevölkerungsgruppen, führt jedoch bei Opfer zu schnell zum Tod, um sich weiter auszubreiten. Das Aids-Virus hingegen, das hauptsächlich bei sexuellem Kontakt übertragen wird, verhält sich über Jahre hinweg ruhig und kann aufgrund dieser langen Latenzzeit von anscheinend gesunden Menschen weiter übertragen werden, ohne dass der Träger oder die Trägerin etwas von der eigenen Infektion weiss. Einmal ausgebrochen, verläuft Aids ohne Therapie fast ausnahmslos tödlich. Die plötzlichen und heftigen Ausbrüche der ‹Killerviren› sind zwar erschreckend, bedrohen die öffentliche Gesundheit jedoch weit weniger als HIV [14].

2.3 Zoonosen auf dem Vormarsch

Virologen und Spezialisten für infektiöse Krankheiten sind überzeugt, dass in Zukunft immer häufiger mit neuen Krankheiten zu rechnen ist. Durch die stark erhöhte Mobilität, das Vordringen des Menschen in bisher unbewohnte Gebiete und dessen Angewohnheit, die eigene Umgebung nach speziellen Wünschen zu gestalten, erhalten potentielle Krankheitserreger die Gelegenheit, sich in der menschlichen Population zu verbreiten. Ein gutes

Beispiel ist das Junin-Virus (Tab. 2), der Erreger von argentinischem hämorrhagischem Fieber. Das Virus gedeiht in einer Maus, die von Mais lebt. Als die argentinischen Bauern nach dem zweiten Weltkrieg anfangen, die Pampa zu roden und Mais zu pflanzen, vermehren sich die Mäuse und damit das Virus rasant [10]. Praktisch gleich erklärt sich auch die Herkunft des Machupo-Virus (Tab. 2), welches das bolivianische hämorrhagische Fieber verursacht. Auch hier wurde Mais angepflanzt, nachdem der Dschungel gerodet worden war, worauf sich auch hier die Mäuse und mit ihnen das Machupo-Virus stark vermehrten.

Virus	Wirt	Übertragungsart auf den Menschen
B Virus	Affe	Biss
Rinderpocken Virus	Nagetiere, Rinder, Katzen	Kontakt, über Schürfwunden
Affenpocken Virus	Eichhörnchen, Affen	Kontakt, oral und über Schürfwunden
Pseudo-Rinderpocken Virus	Rinder	Kontakt, über Schürfwunden
Orf Virus	Schafe, Ziegen	Kontakt, über Schürfwunden
Tollwut Virus	Landlebende Säuger und Fledermäuse	Biss, Kratzer
Vesiculäres Stomatitis Virus	Rinder	Kontakt mit Gefäßflüssigkeit
Ebola und Marburg Viren	Affen	Kontakt, Mensch-zu-Mensch Übertragung
SIV	Affen	Biss
Influenza A Virus	Schwein, Vögel	Tröpfchenübertragung
Hantaan Virus	Nagetiere	Kontakt mit Nagerurin
Lymphozytisches Choriomeningitis Virus	Nagetiere	Kontakt mit Nagerurin
Junin Virus	Nagetiere	Kontakt mit Nagerurin
Guanarito Virus	Nagetiere	Kontakt mit Nagerurin
Lassa Virus	Nagetiere	Kontakt mit Nagerurin
Machupo Virus	Nagetiere	Kontakt mit Nagerurin

Tab. 2: Virale Zoonosen, die vom Tier direkt auf den Menschen übertragen werden können. (nach [15])

Die Tatsache, dass heutzutage viele Menschen auf engem Raum in Städten zusammenleben, macht es einem Krankheitserreger zusätzlich einfacher, sich weiter auszubreiten (Tab. 3). In den letzten Jahrzehnten ist es zwar möglich geworden, viele früher tödliche

Krankheiten zu heilen oder sie gar zu vermeiden, gleichzeitig verhält sich der Mensch jedoch so, dass die Chancen für die Entstehung neuer Erreger vergrößert werden [6].

Die Xenotransplantation ist eine weitere Möglichkeit, welche die Entwicklung eines Humanpathogens begünstigen könnte. Die Bedingungen, die dabei geschaffen werden, sind für einen potentiellen Erreger geradezu ideal. Alle natürlichen Schranken (Haut, Schleimhäute, saures Milieu im Magen), die sonst zu überwinden wären, um einen Menschen zu infizieren, muss das Pathogen gar nicht erst passieren. Selbst das Immunsystem ist durch Immunsuppressiva weitgehend lahmgelegt, so dass sich ein zoonotischer Erreger ungestört einnisten und vermehren kann. Was unter diesen Umständen passieren könnte und inwiefern eine Übertragung von tierischen Erregern auf den Menschen verhindert werden muss oder kann, soll im folgenden diskutiert werden.

-
- Populationsverschiebungen und -wachstum
 - Änderung im menschlichen Verhalten
 - Veränderte Anbau- und Ernährungsgewohnheiten
 - Verstädterung
 - Veränderung von Ökosystemen und des Klimas
 - Mikrobiologische Evolution (bspw. Selektionsdruck durch Antibiotika)
 - Moderne Medizin (bspw. Immunsuppression)
 - Modernes Reiseverhalten und Handel
 - Grosstierzucht (Stress durch Platzmangel erhöht Anfälligkeit)
 - Umsiedlung von Tieren
 - Unzureichende Infrastruktur zur Überwachung von Krankheiten
-

Tab. 3: Gründe für das vermehrte Auftreten von neuen oder als erloschen geltenden Krankheiten.
(abgeändert nach Vidaver [6])

3. Organspender als potentielle Krankheitsüberträger

3.1 Pathogene in Spendertieren

Mögliche Spenderspezies, seien es nun Primaten oder Schweine, beherbergen unter Umständen nicht nur Viren sondern auch andere Erreger, wie Bakterien, endogene Parasiten und Pilze, die bei einer Organtransplantation in den Menschen mitverpflanzt würden. Erfahrungen aus der Allotransplantation zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit einem bestimmten Erreger nach einer Transplantation abhängig ist von der Zeit, die seit der Operation verstrichen ist, und von der Menge an verabreichten Immunsuppressiva. Im ersten Monat nach der Transplantation kommt es vor allem zu bakteriellen und parasitären Infektionen und zu Pilzbefall, währenddem ein bis sechs Monate nach der Operation hauptsächlich Viruserkrankungen auftreten. Dazu gehören Viren, die das Immunsystem modulieren, wie Cytomegaloviren, Herpes simplex, Hepatitis B und C, Epstein-Barr und grosse DNA Viren. Diese Erreger sind immunsuppressiv und begünstigen das Auftreten von opportunistischen Infekten wie Pneumocystis Lungenentzündung und Toxoplasma Gehirnhautentzündung [17].

Im Prinzip sind alle tierischen Erreger für den immunsupprimierten Patienten gefährlich. Bakterien, Parasiten und Pilze können jedoch leichter erkannt, behandelt und ausgeschlossen werden. Mögliche Spendertiere müssten auf Pathogene hin untersucht und behandelt werden, was relativ problemlos mittels Breitbandantibiotika möglich ist. Fishman [18] warnt allerdings eindringlich vor der Verwendung von Breitbandantibiotika. Dadurch würden innerhalb kürzester Zeit neue antibiotikaresistente Varianten eines bestimmten Organismus gezüchtet, die sich sehr schnell weiter verbreiten. Antibiotika dürfen nach seiner Erfahrung nur sehr dosiert und spezifisch eingesetzt werden.

Die Erkennung und Behandlung eines Bakterien-, Pilz- oder Parasitenbefalls ist äusserst heikel, bereitet jedoch insgesamt andere Schwierigkeiten als eine Vireninfektion. Ganz allgemein werden in der Xenotransplantation die Viren als das Hauptproblem betrachtet.

3.2 Gefahr durch Viren

Viren sind schwierig nachzuweisen und können medizinisch schlecht bekämpft werden. Um eine Übertragung von Viren bei einer Xenotransplantation zu verhindern, müsste das Spendertier auf mögliche Erreger hin überprüft werden. Virusinfektionen können mittels Nachweis von Viruskomponenten (Nukleinsäuren, Proteine) oder Antikörper gegen das Virus eruiert werden. Mit diesen Methoden ist es zwar möglich, ein Spendertier nach bekannten Viren und grösseren Virengruppen hin zu überprüfen, völlig unbekannte Viren können jedoch nicht detektiert werden. Weil aber auch Viren durchaus nicht in jedem Fall ein Krankheitsbild

auslösen, sondern unter Umständen latent vorhanden sind, ist es unmöglich, alle Erreger in einem Spendertier bei einer Routineuntersuchung zu identifizieren.

Gewisse Viren können ihre Oberfläche fast beliebig verändern und mit anderen Viren oder Virusteilchen rekombinieren. Daher besteht nicht nur die Gefahr, dass ein bekanntes tierisches Virus in die menschliche Population getragen wird, sondern in einem Organempfänger könnte unter gewissen Umständen ein komplett neuer Erreger entstehen. Zusammenfassend begünstigen bei der Xenotransplantation folgende Faktoren die Entstehung von Zoonosen (nach [17]):

1. Der Erreger wird direkt in den neuen Wirt <eingepflanzt>.
2. Der Erreger und der neue Wirt stehen kontinuierlich in direktem Kontakt miteinander. Organismen können sich im Transplantat vermehren und diejenigen, die sich an den Organempfänger angepasst haben, verteilen sich im Wirt.
3. Abstoßungsreaktionen des Körpers und Immunsuppression wirken als Aktivatoren für viele Organismen.
4. Neu auftretende Pathogene bleiben unentdeckt, wenn das Krankheitsbild erst spät (wie etwa bei Aids) auftritt, eher unspezifisch ist und/oder kein angemessener Test vorhanden ist.
5. Rekombinationen oder Co-Infektionen verbergen oder verändern Krankheitsbilder.
6. Zellen des Transplantates verteilen sich im Körper des Transplantierten (Chimärismus). Dadurch können zellassoziierte Pathogene im Wirt verteilt werden.

3.2.1 Herpes- und Retroviren

Manche Virenstämme sind für die Xenotransplantation von besonderer Bedeutung: Cytomegaloviren und die meisten anderen Herpesviren sind speziesspezifisch (d.h. praktisch jede Spezies besitzt ihre eigenen Varianten) und bekannt dafür, dass sie Zoonosen verursachen. Andere, wie etwa die Reoviren, haben einen grossen Wirtsbereich, d.h. sie können viele verschiedenen Spezies infizieren.

Viele bekannte Herpesviren (Cytomegalo-, Epstein-Barr und andere tierische Viren) stehen in direkter Beziehung zum Auftreten von Organabstossungen und -verletzungen und zum Vorkommen von opportunistischen Infektionen. Fishman [17] beschreibt als Beispiel das Verhalten vom Cytomegalovirus des Schweines: Das Virus ist in normalen Tieren harmlos, kann jedoch mittels Corticostereoiden (die auch bei Transplantationen verwendet werden) reaktiviert werden und wächst unter diesen Bedingungen in verschiedenen Schweinezelllinien.

Die grösste Gefahr geht jedoch nach Meinung von Fachleuten von unbekanntem und unidentifizierten Viren aus. Besonders die Retroviren, zu denen auch HIV und viele onkogene (krebserzeugende) Viren gehören, bieten Anlass zur Besorgnis. Das Genom der Retroviren besteht aus einem RNA-Einzelstrang, der vom Enzym Reverse Transkriptase in doppelsträngige DNA umgeschrieben wird. Diese integriert sich in die chromosomale DNA des Wirtes und liegt dort als Provirus vor. Dieses Provirus kann jahrzehntelang latent bleiben, um dann plötzlich aktiv zu werden. Einmal aktiviert, werden die retroviralen Gene abgelesen und Viruspartikel gebildet. Die Bedrohung durch Retroviren ist durch die

Immunseuche Aids bestens dokumentiert. Da die Krankheit erst viele Jahre nach der Ansteckung ausbricht, ist eine Früherkennung nur durch systematische Kontrolle möglich.

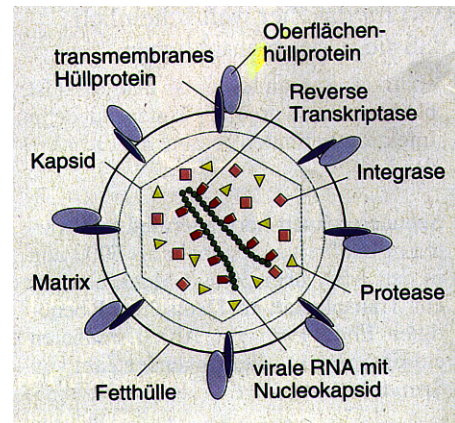


Abb. 4: Schematische Darstellung eines Retroviruses. (Bild aus [6])

Im Erbgut aller Säuger inklusive dem des Menschen sind zudem Retroviren oder Retrovirenteile permanent integriert – die endogenen Retroviren. Dabei handelt es sich um Retroviren, denen es im Laufe der Evolution gelungen ist, sich in die DNA der Keimbahn (Stammzellen von Eizellen bzw. Spermien) zu integrieren. Dadurch werden sie bei der Fortpflanzung an die Nachkommen weitergegeben. Meist weisen endogene Retroviren einen Defekt auf und sind funktionsunfähig. Es ist jedoch bekannt, dass Retroviren unter Transplantationsbedingungen, wie Immunsuppression, Transplantat-Abstossung, virale Co-Infektion und zytotoxischer Therapie, bevorzugt aktiviert werden. Immerhin haben versehentliche Infektionen mit HIV bei Transplantationen zu einem beschleunigten Ausbruch der Krankheit innerhalb von sechs Monaten geführt [17]. Durch Rekombination könnte zudem aus harmlosen Virusbruchstücken, die im Erbgut des Spendertieres oder auch des Transplantatempfänger schon seit langem vorhanden sind, ein gefährlicher Erreger entstehen.

Ein Beispiel hierfür zeigen die Ergebnisse einer Gruppe von Forscherinnen und Forschern an der Harvard School of Public Health in Boston [20]. Die Gruppe untersuchte ein Katzenretrovirus (FeLV = feline leukaemia virus), das in unterschiedlicher Ausführung vorkommt: FeLV-A ist sehr häufig und normalerweise relativ harmlos, FeLV-B hingegen wird in Katzen mit Leukämie, aplastischer Anämie und einer aidsähnlichen Krankheit gefunden. Wenn man nun FeLV-A in Zellkulturen inkubiert, rekombiniert das Virus mit einer endogenen FeLV-verwandten Sequenz, und es entsteht ein Virus mit den Eigenschaften von FeLV-B. Das neue Virus konnte nicht nur Katzen, sondern neu auch Hunde infizieren.

Ein weiteres Beispiel für eine mögliche Rekombination von endogenen Retroviren ist BaEV (baboon endogenous retrovirus). Seine provirale DNA kann im Gewebe vom Pavian nachgewiesen werden. In Cokulturen mit menschlichen Zellen wurde das Virus aktiviert und konnte menschliches Gewebe infizieren und sich darin vermehren. Sequenzierungen der viralen DNA weisen auf ein chimäres Virus hin. BaEV scheint aus der Rekombinationen zwischen einem Typ C und einem Typ D Retrovirus im Pavian hervorgegangen zu sein [14].

Andere Versuche haben gezeigt, dass eine Infektion von Mäusen mit zwei avirulenten Herpes Simplex Viren zu tödlichen Kombinationen führen kann, dass ein Vogel-Retrovirus in ein Vogel-Herpesvirus integrieren kann und dass die Herstellung von Pseudotypen aus Rous Sarcoma Virus mit Vogel- und Murin-Tumor Viren möglich ist [17].

Diese alarmierenden Ergebnisse wurden alle *in vitro* erzielt. Über das Verhalten der Viren *in vivo* kann nur spekuliert werden. Immerhin etwas relativierend wirken die Untersuchungen einer Forschungsgruppe um Jörg Schüpbach am Schweizerischen Nationalen Zentrum für Retroviren [21]. Mit einem neu entwickelten hoch empfindlichen Reverse Transkriptase Test (PERT Assay = product-enhanced reverse transcriptase assay) wurden verschiedene Impfstoffe, alles attenuierte Vakzinen, auf RT-Aktivität getestet. Das Retrovirus braucht das Enzym Reverse Transkriptase um sich ins Wirtszellgenom einzuschleusen. Die Aktivität dieses Enzyms gibt Auskunft über das Vorhandensein von Retroviren und kann gemessen werden. Die Forscher fanden, dass alle Impfstoffe, die in Hühnerzellen produziert wurden, tatsächlich RT-Aktivität aufweisen. In den untersuchten Impfstoffen konnten geringe Mengen von Hühner-Retroviruspartikeln nachgewiesen werden [32]. Vor der Entwicklung des PERT-Assay konnten diese Partikel nicht detektiert werden, da die konventionellen RT-Tests viel weniger empfindlich sind. Unter den RT-positiven Impfstoffen befanden sich so verbreitete Vakzine, wie Masern und Mumps, die schon seit Jahrzehnten für routinemässige Impfungen breiter Bevölkerungsteile verwendet werden. In all den Jahren ist jedoch nie etwas über die Entstehung eines neuen Humanpathogens bekannt geworden, die mit den Impfungen in Zusammenhang stehen könnte.

Die oben erwähnten Beispiele zeigen jedoch, wie unberechenbar und wandlungsfähig Retroviren sind. Das Verhalten der Retroviren in der Transplantation wurde bisher *in vivo* noch wenig untersucht. Eine Reihe von Interspezies-Übertragungen von Retroviren oder einzelnen retroviralen Genen sind jedoch bekannt [17]:

- Infektion von Menschen mit SIV
- menschliche Foamy-Virus Gene induzieren Encephalopathie in Mäusen
- HIV-Infektion von Affenzellen
- SA 8 in Pavianen

3.2.2 Primaten-Viren

Primaten sind Träger vieler Krankheiten, die für den Menschen gefährlich sein könnten. Dazu gehören einige Herpes- und Retroviren (Tab. 4). Viele dieser Erreger verursachen in ihrem natürlichen Wirt keine oder nur leichte Krankheiten, sind für den Menschen jedoch gefährlich. Und umgekehrt: Herpes simplex, für den Menschen mit unangenehmem Hautausschlag verbunden ansonsten jedoch relativ harmlos, kann einen Affen töten. Ebenso führt eine Infektion mit dem menschliche Masernvirus in Primaten zu einer tödlichen Krankheit [22]. Seit der Entdeckung der Immunschwäche Aids und dem Aufkommen des Verdachts, dass es sich bei dem Erreger um ein mutiertes Primatenvirus handelt, hat sich die Forschung intensiv mit Affenviren, vor allem den Retroviren, auseinandergesetzt. Seither sind über 30 Stämme von Lentiviren (HIV-artige Retroviren) in Primaten beschrieben worden [17]. Der Tiervirologe Allan [13] warnt mit Nachdruck vor einem Einsatz von Primaten als Organspendertier. Er hält das Risiko für die Entstehung von neuen Krankheiten aus

Affenviren, vor allem unter den Bedingungen, wie sie während und nach einer Transplantation herrschen, für zu hoch.

Viren in Primaten	Effekt im Menschen
Rous Sarcoma Virus	Induktion von Tumoren
Epstein Barr-Virus	Induktion von Leukämie
Cytomegalovirus	Leber- und Nierenschäden
Herpes-Virus Saimiri	Induktion von Leukämie
Herpes-Virus Ateles	Induktion von Leukämie und Tumoren
Herpes-Virus Hominis	Induktion von Leukämie
Pavian Herpes Virus	Blastoide Zelllinien
C-Typ Viren	Genomexpression
Hepatitis A	?
Hepatitis B	Gehirnhautentzündung
Marburg-Virus	Hämorrhagisches Fieber
SIV (simian immunodeficiency virus)	Aids ?
SV40	Tumoren im Nager; Mensch ?
SA8	Analog zu Herpes simplex im Menschen
Masern-Virus	Masern
Affenpocken-Virus	Hautausschlag

Tab. 4: Eine Auswahl von bekannten Primatenviren, die im Menschen zu einer Erkrankung führen.
(Quelle [15])

3.2.3 Porcine Viren

Im Gegensatz zu Primaten gelten Schweine als äusserst gesund. Schon seit Jahrhunderten leben der Mensch und das Borstentier zusammen, ohne dass es, abgesehen von Influenza, je zu Zoonosen gekommen wäre. Ihre Pathogene gelten daher für den Menschen als ungefährlich. Nun mögen Schweine zwar selten Anzeichen einer Krankheit zeigen, allerdings muss man sich bewusst sein, dass Schweine auch viel weniger lange leben als beispielsweise Primaten oder eben der Mensch. Erreger, wie etwa Herpes- oder Retroviren,

manifestieren sich jedoch erst nach Jahren. Das kurze Leben eines Schweines reicht für die Manifestation eines Krankheitsbildes möglicherweise gar nicht aus.

Die potentielle Verwendung von Schweinen in der Xenotransplantation hat zu einem vermehrten Interesse an Schweinepathogenen geführt (Tab. 5). Auch Schweine sind Träger von verschiedenen Herpes- und Retroviren. Bis vor kurzem war man überzeugt, dass Schweine-Retroviren ecotropisch sind, d.h. nur Schweinezellen infizieren können. Eine Forschergruppe um Weiss [23] widerlegte kürzlich diese Annahme. Die Forscher untersuchten endogene Retroviren, porcine endogene Retroviren kurz PERV (Typ C Retroviren), in zwei Schweinezelllinien: die Nierenzelllinien MPK und PK-15. Sie zeigten, dass MPK Zellen tatsächlich ecotropische, infektiöse Viruspartikel (Virionen) erzeugen. PK-15 Zellen jedoch produzierten ein Virus, das sowohl Schweine- als auch menschliche Zellen infizieren und darin replizieren konnte. Von Schweinezellen produzierte Viren würden im menschlichen Körper rasch vom Komplementsystem, der ersten immunologischen Verteidigungslinie, zerstört. Viruspartikel hingegen, die in menschlichen Zellen entstanden, waren fast völlig resistent gegenüber dem Komplementsystem. Für die Aktivierung des Komplementsystems durch Typ C Retroviren sind Galaktosyl-alpha-1-3-Galaktosyl-Reste (α Gal-Zucker) exprimierende Zellen verantwortlich. Schweinezellen exprimieren α Gal-Zucker, menschliche Zellen nicht. Daher wird das menschliche Komplementsystem durch die porcinen Viruspartikel, die in Schweinezellen produziert wurden alarmiert, nicht jedoch durch Partikel, die in menschlichen Zellen entstanden sind.

Aufgrund dieses *in vitro* Versuches kann zwar noch nichts über das Verhalten des Retrovirus *in vivo* ausgesagt werden, es wurde jedoch gezeigt, dass die Möglichkeit einer Infektion von menschlichen Zellen mit Schweineviren existiert.

Virus	Krankheitsbild im Schwein
Adenoviren	milde Erkrankung der oberen Atemwege
Cytomegalovirus	meist latent ohne Krankheitsbild, starke Erkältung bei Ferkeln
Encephalomyocarditis Virus	Fehlgeburt, Krankheit im Neugeborenen
Schweine-Influenza	Erkrankung der oberen Atemwege
Parvovirus	Fehlgeburt, Absterben des Fötus, Unfruchtbarkeit
Tollwut-Virus	Encephalitis
Rotavirus	Diarrhöe
Schweine-Herpesvirus I («Pseudorabies»)	meist latent ohne Krankheitsbild, bei Erstkontakt schwere Erkrankung

Tab. 5: Einige andere Schweineviren, die bei der Xenotransplantation von Bedeutung sein könnten. (Quelle [17], [15])

3.3 Transgene Schweine

Um die hyperakute Abstossung zu verhindern, versuchen verschiedene Firmen gentechnisch veränderte Schweine zu züchten. Das Erbgut der transgenen Schweine soll so verändert werden, dass das menschliche System das fremde Organ als ‹eigen› akzeptiert. Um dies zu erreichen, verfolgen Gentechnologie-Firmen zwei Strategien [17],[7]:

1. Gene, die Schweinezellen für das menschliche Immunsystem als ‹eigen› auszeichnen, werden eingeführt. Beispielsweise die Komplementinhibitoren ‹decay accelerating factor› (DAF, CD55), ‹membran cofactor protein› (MCP, CD46), Protectin (CD59).
2. Gene, die für schweinespezifische Zelloberflächen-Antigene kodieren, werden ausgeschossen oder ersetzt (beispielsweise α Gal-Epitope). Dadurch sind die Schweinezellen nicht mehr als ‹fremd› gekennzeichnet und werden vom menschlichen Immunsystem nicht mehr angegriffen. Ein gezielter Knockout ist bisher allerdings erst in Mäusen gelungen.

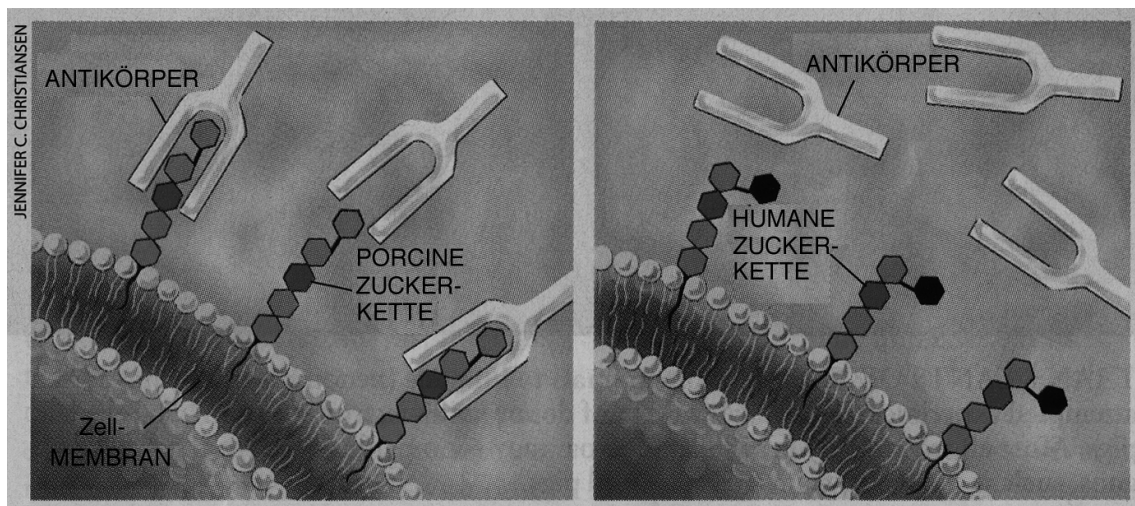


Abb. 5: Schweinespezifische Antigene werden durch menschliche Zuckerketten ersetzt. Dadurch wird das tierische Gewebe nicht mehr von menschlichen Antikörpern zerstört. (Bild aus [17])

Diese Veränderungen am Organspendertier könnten Auswirkungen auf das Risiko der Krankheitsübertragung haben. So ist beispielsweise DAF der Rezeptor für das menschliche Masernvirus. Durch die Einführung von DAF hätten transgene Schweine neu einen Rezeptor für Masern. Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass menschliche Antikörper gegen Gal α 1-Epitope und andere Glycoproteine am Abwehrmechanismus gegen exogene Retroviren beteiligt sind. Dass die α Gal-Zucker im Schwein an der Erkennung und Elimination von Typ C Retroviren beteiligt sind, wurde schon im Kapitel 3.2.3 erwähnt. Die gegen α Gal-Zucker gerichteten Antikörper im Menschen sind auch mitverantwortlich für die hyperakute Abstossung. Die Entfernung dieser Zelloberflächen-Antigene im Schwein oder Strategien zur Unterdrückung einer Antikörperbindung könnte das Risiko einer Aktivierung von Retroviren (Bsp. PERV, Kapitel 3.2.3) erhöhen [17],[6].

3.4. Keimfreie und SPF-Aufzucht

Um die Gefahr einer Krankheitsübertragung von Tier auf den Menschen zu vermindern, müsste man Spendertiere in keimfreier (GF = germ-free) oder SPF (specific pathogen-free) Umgebung aufziehen. Bisherige Erfahrungen stammen vor allem aus der SPF- und GF-Aufzucht von kleinen Labortieren (Nagetieren).

Um GF-Tiere aufzuziehen, werden die trächtigen Tiere mittels chirurgischem Eingriff unter sterilen Bedingungen entbunden und die Neugeborenen sofort in einer keimfreien Umgebung isoliert (Isolator). Die Aufzucht von Schweinen unter diesen Bedingungen ist bereits gelungen. Fast unmöglich ist hingegen die Aufzucht von Primaten unter keimfreien Bedingungen. Affen haben unterschiedliche Tragzeiten und bringen im Normalfall nur ein Junges zur Welt. Das Neugeborene ist anders als ein Ferkel völlig von seiner Mutter abhängig und müsste von Hand aufgezogen werden [19].

Die Realisation von SPF-Haltungen für Spendertiere ist einfacher aber dennoch sehr aufwendig. In einer SPF-Kolonie werden nur bestimmte Erreger bewusst ausgeschlossen und alle Tiere regelmässig kontrolliert. Die Tiere werden nicht unter vollständig keimfreien Bedingungen gehalten und die Kolonisation durch verschiedene Mikroorganismen wird in Kauf genommen. Wichtig ist allein, dass keine unerwünschten Erreger in die Kolonie gelangen. Dies kann auch durch den Kontakt mit dem Pflegepersonal geschehen. Die Anzahl der Personen mit Zutritt zu den Tierställen muss daher strikt bei einem absoluten Minimum gehalten werden und strenge Sicherheitsvorschriften (z. Bsp. Dusche vor Eintritt zu den Tierräumen, sterilisierte Kleidung, Mundschutz, Handschuhe) müssen eingehalten werden [19]. Fishman [18] schlägt zusätzlich vor, die Gesundheit des Pflegepersonals von SPF-Kolonien für die Xenotransplantation genauestens zu überwachen. Für die Aufzucht einer genügend grossen SPF-Paviankolonie rechnen Fachleute mit fünf bis zehn Jahren. Die Zucht von Schweineherden unter den selben Bedingungen wäre in relativ kurzer Zeit möglich [18]. Die SPF-Haltung ist der völlig keimfreien Aufzucht auch insofern vorzuziehen, als sie tiergerechter ist (auch im Hinblick auf den Tierschutz), sich die Tiere daher besser entwickeln und weniger anfällig für opportunistische Infektionen sind.

Viele Mikroorganismen sind in gesunden Tieren sehr schwer oder nicht zu detektieren. Labormethoden, wie die in Tabelle 6 erwähnten, zeigen zudem oft eine grosse Variabilität und die Ergebnisse verschiedener Methoden können nur bedingt verglichen werden. Dennoch würde die Verwendung von Spendertieren aus SPF-Kolonien das Risiko einer Übertragung von bekannten Pathogenen drastisch reduzieren. In dieser Hinsicht hat die Xenotransplantation der Alлотransplantation voraus, dass der Organspender bezüglich bestimmten Krankheitserregern genauestens untersucht und überwacht werden kann.

Die Gefahr, die von unbekanntem Erregern und endogenen Retroviren ausgeht, kann allerdings auch mit SPF- und GF-Haltung nicht beseitigt werden. Hierfür sind weitere Erkenntnisse notwendig.

Mikroorganismen	Material	Screening	Diagnostik
Viren	Serum	Plasma	Komplement-Fixierung (CF), Hämagglutination-Inhibitions- Test (HAI), Serum-Neutralisa- tions-Test (SN), Immunofluo- reszenz Test (IF), Enzymge- bundener Immunosorbations- Assay (ELISA), Genomamplifikation
	Organe		
Mycoplasmen	Serum	ELISA	
	Organe	Selektive Kultivierung	Kultivierung
Bakterien	Serum	Mikro-Agglutinations-Test (MA), IF, ELISA	
	Organe	Selektive Kultivierung	Kultivierung
Parasiten	Serum	IF, ELISA	
	Organe, Fäkalien	Mikroskopie	Mikroskopie

Tab. 6: Methoden für Diagnose und Screening von Labortieren. (Quelle [19])

4. Zusammenfassende Risikoabschätzung

Der Risikobegriff wird definiert als die Beurteilung eines Schadensereignisses mittels der Elemente Ausmass und Wahrscheinlichkeit. So setzt sich auch das Risiko von Zoonosen bei Xenotransplantationen zusammen aus der Eintrittswahrscheinlichkeit eines solchen Ereignisses und dem Schadensausmass, das erreicht würde.

Zusätzlich kann eine Unterscheidung in ein persönliches (primäres) und ein gesellschaftliches (sekundäres) Risiko vorgenommen werden. Das primäre Risiko besteht in erster Linie für den Patienten, dem ein tierisches Organ transplantiert wird, das sekundäre Risiko hingegen beschreibt eine zusätzliche, potentielle Gefährdung der Gesellschaft.

4.1 Primäres Risiko

Zur Abschätzung des persönlichen Risikos für den Patienten stellen sich folgende Fragen: Wie gross ist die Wahrscheinlichkeit, dass es bei der Verpflanzung tierischer Organe zu Zoonosen kommt? Was sind die Folgen? Was für ein Schaden entsteht für den Betroffenen?

4.1.1 Wahrscheinlichkeit für Zoonosen bei Interspezies-Transplantationen

Die Wahrscheinlichkeit für Zoonosen bei Xenotransplantationen wird durch verschiedene Faktoren bedingt. So ist etwa die Art des Transplantates entscheidend. Weiter ausschlaggebend sind die Art des Erregers, der mit dem Transplantat übertragen wird, der Grad der Immunsuppression, unter der sich der Patient befindet, bereits vorhandene Erreger und sekundäre Infektionen.

Art des Transplantates

Bei der Verpflanzung von tierischen Gefässprothesen und Herzklappen können Zoonosen ausgeschlossen werden. Die Gewebe sind allesamt inaktiviert und völlig frei von lebendem Material. Sie haben lediglich Gerüstfunktion.

Die Verpflanzung inkapsulierter Zellen und Gewebe reduziert das Risiko einer Krankheitsübertragung. Die Zellen wie auch Viruspartikel werden daran gehindert, sich im ganzen Körper zu verteilen, dadurch haben auch zellabhängige Pathogene keine Gelegenheit sich einzunisten. Der Grad der Immunsuppression kann tief gehalten werden, da Antikörper und weisse Blutzellen die Membran nicht passieren können. Es besteht zudem die Möglichkeit,

Zellen zu kultivieren, die Kulturen auf mikrobiologische Kontaminationen hin zu untersuchen und kontaminierte Kulturen auszuschliessen.

Die Transplantation ganzer Organe hingegen erfordert einen hohen Grad an Immunsuppression und es kommt zum Chimärismus, d.h. die tierischen Zellen verteilen sich im menschlichen Körper. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von tierischen Erregern und der Entstehung eines neuen Humanpathogens ist in diesem Fall am höchsten.

Art des Erregers

Es kann davon ausgegangen werden, dass bei Xenotransplantationen ähnliche Erreger zu Komplikationen führen, die auch bei Allotransplantationen Probleme verursachen. Krankheitsübertragungen vom Organspender auf den Empfänger bei Allotransplantationen sind ein bekanntes Phänomen und keineswegs selten. Meist handelt es sich um Erreger, die im Spender latent oder intrazellulär vorhanden sind, ohne zu einer Krankheit zu führen. In einem immunsupprimierten Wirt werden die Pathogene aktiviert und es kann zu ernsthaften Erkrankungen oder gar zum Tod des Patienten kommen. Anlass zur Besorgnis bereiten auch hier vor allem Herpes- und Retroviren sowie Parasiten. In Tabelle 7 sind einige Pathogene aufgelistet, deren potentielle Gefährlichkeit für Transplantationspatienten bekannt sind.

Pathogene		Risiko einer Übertragung
Herpesviren:	Cytomegalovirus (CMV)	Führt oft zu schweren Erkrankungen nach Transplantationen.
	Epstein-Barr-Virus (EBV)	Infektion im Zusammenhang mit Transplantation vorgekommen.
	Herpes Simplex Virus (HSV)	Übertragung vorgekommen, ist jedoch eher selten.
Retroviren:	Human Immunodeficiency Virus (HIV)	Infektion durch Transplantation oder Bluttransfusion vorgekommen.
	Hepatitis B und C Viren	Möglichkeit einer Übertragung bei Transplantationen vorhanden.
Parasiten:	Toxoplasma Gondii	Übertragung vor allem bei Herztransplantationen, Fälle bei Nieren- und Lebertransplantationen vorgekommen.
Pilze und Bakterien		Pilz- und Bakterienkolonisationen der Tracheen nach Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantationen dokumentiert.

Tab. 7: Krankheitsübertragung bei Allotransplantationen. (Quelle [24])

Sowohl Primaten als auch Schweine beherbergen Erreger, die für den Menschen pathogen sind oder im Falle einer Transplantation pathogen sein könnten. Dazu gehören, wie bei

Allotransplantationen, vor allem Retro- und Herpesviren, aber auch Parasiten, Bakterien und Pilze (Tab. 8).

Verschiedene Wege könnten zu einer Übertragung von tierischen Pathogenen oder zur Entstehung neuer Krankheiten führen [25]. Die Art des Erregers spielt bei allen Übertragungswegen eine entscheidende Rolle:

1. Der Erreger ist sowohl für den tierischen Spender als auch für den Organempfänger oder die Organempfängerin pathogen (Bakterien und Parasiten).
2. Sogenannt speziesspezifische Pathogene sind dem menschlichen Analogon so ähnlich, dass sie auch Menschen infizieren können.
3. Von Natur aus resistente menschliche Zellen werden durch Immunsuppression anfällig auf tierische Pathogene.
4. Rekombinationen zwischen zwei Erregern bei doppelter Infektion oder zwischen tierischen und menschlichen Erregern könnten zur Entstehung eines neuen, replikationsfähigen Pathogens führen.
5. Möglicherweise behält ein bestimmter tierischer Erreger seine Speziespezifität, wird jedoch lokal reaktiviert und führt zur Erkrankung des fremden Organes.

Immunsuppression

Bei Xenotransplantationen muss das Immunsystem weitgehend lahmgelegt werden. Der Organismus hat dadurch keine Möglichkeit, sich gegen Eindringlinge zu wehren. Dabei kann es sich um Erreger, die mit dem tierischen Organ verpflanzt werden oder um sekundäre Infektionen handeln. Ganz allgemein ist das Verhalten von tierischen Pathogenen in einem immunsupprimierten Menschen äusserst schwierig abzuschätzen. Verschiedene wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen auch, dass Immunsuppression zur Aktivierung von Erregern, zur Beschleunigung und Dramatisierung von Krankheitsverläufen führen kann.

Ein weiterer Faktor kommt durch die Verwendung von gentechnisch veränderten Tieren hinzu. Mit der Einführung von menschlichen Komplementinhibitoren werden im Spendertier eventuell Rezeptoren für Humanpathogene bereitgestellt (DAF für menschliche Masern) und durch Veränderungen an der α Gal-Antigen-abhängigen Komplementaktivierung könnte es zu einer Resistenz von Retroviren gegenüber dem menschlichen Komplementsystem kommen.

Bereits vorhandene Erreger

Das Zusammentreffen eines tierischen Pathogens, das mit einem Transplantat in den menschlichen Organismus gelangt, mit einem bereits im Empfänger vorhandenen Erreger, kann verschiedene Folgen haben: Ein Rekombinationsereignis zwischen dem tierischen und dem menschlichen Erreger wäre denkbar. Vor allem aufgrund der ungehemmten Replikation des artfremden Erregers (keine immunologischen Schranken) ist die Gefahr einer Rekombination erhöht. Auch könnte ein latenter Erreger durch das zoonotische Pathogen aktiviert werden.

Wenig diskutiert wurde bisher die Reaktion eines tierischen Transplantates auf einen unter normalen Umständen harmlosen menschlichen Erreger. Möglicherweise führt eine solche Infektion zu einem Funktionsausfall des Organes.

Sekundäre Infektionen

Das unterdrückte Immunsystem macht den Transplantationspatienten oder die Transplantationspatientin besonders anfällig für sekundäre Infektionen. Die möglichen Folgen sind ähnlich wie bereits oben beschrieben. Es besteht auch hier die Gefahr, dass es zu Rekombinationen mit einem transplantierten, tierischen Erreger kommt.

Eine sekundäre Infektion könnte auch von einem tierischen Erreger ausgehen, der nicht mit dem Transplantat eingeführt wurde. Ein solches Pathogen ist vielleicht für den menschlichen Organismus unter normalen Umständen ungefährlich, könnte jedoch das tierische Transplantat angreifen.

4.1.2 Auswirkungen (Schadensausmass)

Der Schaden, den ein zoonotischer Erreger anrichtet, hängt ebenfalls stark von der Art des Pathogens ab. Je nach dem führt eine Infektion zu keinem Krankheitsbild, einer leichten Erkrankung, zu einer schweren Erkrankung oder zum Tod.

Für das persönliche Risiko wichtig ist der Faktor Zeit. Ein Erreger, der sein Opfer sofort tötet, richtet aus der Sicht des Betroffenen einen grösseren Schaden an, als ein Erreger, der erst nach Jahren zu einer Erkrankung führt. Im Falle der Xenotransplantation gilt es zusätzlich zu bedenken, dass es sich bei den Betroffenen um Todgeweihte handelt, die durch die Transplantation eines tierischen Organes die Chance erhalten, das eigene Leben um ein paar Jahre zu verlängern. Ob der Tod durch ein Organversagen oder durch einen zoonotischen Erreger eintritt, ist für den Einzelnen letztlich unwichtig. Unter diesen Umständen erscheint die Aussicht, zehn bis zwanzig Jahren nach einer gelungenen Transplantation aufgrund eines zoonotischen Erregers zu erkranken, nicht besonders beängstigend. Ein neu entstehendes Humanpathogen richtet aus der Sicht des Betroffenen keinen grossen Schaden an.

4.2 Sekundäres Risiko

Das Risiko für die Gesellschaft wird bedingt, durch die Wahrscheinlichkeit, dass ein neues Humanpathogen weitere Personen infizieren kann und durch den Schaden, der dadurch entsteht.

4.2.1 Wahrscheinlichkeit der Übertragung eines neuen Humanpathogens

Ein neues Humanpathogen, das ausser seinem Wirt noch weitere Individuen infizieren kann, muss folgende Eigenschaften aufweisen:

1. Der Erreger muss in genügend grosser Zahl replizieren können.
2. Mindestens ein Lebensstadium des Erregers muss in ein anderes Individuum übertragen werden. Dies kann über Ausscheidungen, Blut, Samenflüssigkeit oder Absonderungen der Schleimhäute geschehen.
3. Der Erreger muss die natürlichen Schranken, wie Haut, saures Milieu im Magen, Schleimhäute, umgehen können.
4. Der Erreger muss in der Lage sein, auch in einem nicht immunsupprimierten Organismus zu überleben und zu replizieren.

4.2.2 Schadensausmass

Das Ausmass definiert sich durch die Menge der betroffenen Personen und der Konsequenz einer Infektion. Somit ist das Schadensausmass bedingt durch die Art des neuen Pathogenes. Ein Erreger, der lediglich ein leichtes Krankheitsbild ohne bleibende Folgen hervorruft, richtet keinen grossen Schaden an.

Ein Virus in der Art des Influenza Erregers, der eine Epidemie oder gar eine Pandemie verursachen kann, schädigt das Gesundheitswesen und somit die Gesellschaft weit mehr. Der Schaden jedoch, den ein Retrovirus wie das Aidsvirus anrichtet – das zahllose Menschen infizieren kann und das nach schwerer Krankheit zum Tod führt – ist bedeutend höher. Das sekundäre Risiko hängt somit von der Wahrscheinlichkeit für die Übertragung oder die Entstehung eines neuen, für Menschen gefährlichen, Retrovirus ab. Diese Möglichkeit ist vorhanden, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignisses äusserst schwer abzuschätzen.

Erreger	Primaten	Schweine	Gefährdung für den Menschen
Bakterien	Yersinia Salmonella Campylobacter	Yersinia Salmonella Campylobacter	Verursachen Diarrhöe in Menschen und Tieren. Zoonosen zwischen Primaten und Menschen sind bekannt. Übertragung vor allem während Bakteriämie.
	Mycobacterium Tuberculosis	Mycobacterium Tuberculosis	Übertragung zwischen Primaten und Menschen bekannt. Vor allem problematisch, da antibiotikaresistente Erreger vorhanden.
Parasiten	Schistosomas u.a.	Schistosomas u.a. Toxoplasma gondii	Reaktivierung unter immunsupprimierten Bedingungen möglich und gefährlich
	Toxoplasma gondii		Ähnlich wie bei Allotransplantationen
Herpesviren	Herpes B (Herpes simiae)		Analog zu Herpes simplex, führt zu akuter Hirnhautentzündung
	Simian agent 8 (SA 8)		Analog zu Herpes simplex, über Zoonosen ist nichts bekannt.
	Pavian-Cytomegalovirus (CMV)	Schweine-Cytomegalovirus (CMV)	Speziesspezifisch in vivo, zoonotisch in vitro. Risiko unter immunsupprimierten Bedingungen unbekannt.
	Pavian-Epstein-Barr Virus (EBV)	Schweine-Epstein-Barr Virus (EBV)	
Picornaviren	Encephalomyocarditis Virus	Encephalomyocarditis Virus	Breite Wirtsspezifität (auch Mensch).
Filoviren	Marburg-Virus Ebola-Virus Lassa-Virus Rift Valley-Virus Crimean-Congo-Virus Hantaan-Virus		Übertragungen auf den Menschen bekannt. Da Primaten nicht der natürliche Wirt dieser Erreger sind, erkranken sie an einer Infektion. Das Reservoir der Erreger ist noch immer unbekannt.
Retroviren	SIV-Gruppe		Für die Entstehung von HIV verantwortlich. Antikörper gegen SIV sind kürzlich bei Tierpflegern nachgewiesen worden. Bis jetzt hat sich noch keine Krankheit manifestiert.
	Simian T Lymphotropic Virus (STLV)		Analog zu HTLV, das T-Zellen Leukämie hervorrufen kann. Bei Primaten mit Lymphomen und lymphoproliferativen Krankheiten wurden Antikörper gegen HTLV nachgewiesen. STLV und HTLV sind zu 95% identisch.
	Hepatitis-Viren		Übertragung möglich.
	Spumaviren		Häufig bei Primaten, seltener beim Menschen vorhanden. Bisher sind keine Krankheitsbilder bekannt. Ihre Bedeutung in der Xenotransplantation ist unklar.
	endogene Retroviren	Porcine endogene Retroviren (PERV)	

Tab. 8: Schweine- und Primatenpathogene, die bei Xenotransplantationen zu Komplikationen führen könnten. (Quelle [27])

5. Der Richtlinienentwurf der amerikanischen Gesundheitsbehörde

Gegen Ende 1994 vermehrten sich die Anfragen bei der Food and Drug Administration (FDA), der amerikanischen Gesundheitsbehörde, betreffend des Risikos von Krankheitsübertragungen bei Xenotransplantationen. Verschiedene amerikanische Institute, die Xenotransplantationsversuche planten, äusserten Besorgnis über die Sicherheit von tierischem Gewebe. Anfang 1995 wurde beschlossen, Richtlinien für Xenotransplantationen zu erarbeiten. Diese Richtlinien sollten das Risiko für die öffentliche Gesundheit reduzieren, ohne jedoch die medizinische Forschung zu behindern.

Eine Arbeitsgruppe bestehend aus Spezialisten für Epidemiologie, öffentliche Gesundheit und Mikrobiologie der FDA, den Centers of Disease Control (CDC) und den National Institutes of Health (NIH) erstellte in Zusammenarbeit mit anderen Fachleuten den «Draft Public Health Service Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation». Im September 1996 veröffentlichte der Public Health Service (PHS) des U.S Department of Health and Human Services (HHS) den Richtlinienentwurf. Die Öffentlichkeit war angehalten innerhalb von 90 Tagen Kommentare und Anregungen an die FDA zu richten. Basierend auf den Kommentaren soll zu einem späteren Zeitpunkt (voraussichtlich Anfang 1998) eine überarbeitete Fassung herausgegeben werden.

Der PHS weist darauf hin, dass der Richtlinienentwurf keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Die darin beschriebenen Methoden und Prozeduren seien nicht bindend, sondern es handle sich lediglich um Empfehlungen. Das Dokument soll zukünftigen Fortschritten in der Xenotransplantation angepasst werden [26].

5.1 Inhalt

Die wichtigsten Empfehlungen aus den Richtlinien zum Schutz der öffentlichen Gesundheit schliessen folgende Punkte ein:

- Die Überprüfung der Spendertiere nach potentiell infektiösen Agentien vor der Transplantation um die Möglichkeit von Zoonosen zu minimieren.
- Das Archivieren von biologischen Proben (Serum, Plasma, Leukozyten und Gewebe) von Spendertier und Transplantatempfänger für eventuelle Nachforschungen.
- Die Zusammensetzung des Xenotransplantations-Teams.
- Das Vorhandensein lokaler Prüfungsgremien, die das Vorgehen zur Risikoabschätzung festsetzen.
- Die Überwachung der Patienten nach Xenotransplantationen zur frühzeitigen Erkennung von infektiösen Erregern, einschliesslich noch unbekannter oder latent in Tieren vorhandenen Organismen, die in immunsupprimierten Menschen zu Krankheiten führen könnten.

5.2 Kritikpunkte

Der Richtlinienentwurf ist vor allem vom Tiervirologen Allen und der American Society of Transplant Physicians (ASTP) heftig kritisiert worden. Obwohl nach dem in den USA geltenden Haftpflichtrecht den Richtlinien in zukünftigen Haftpflichtprozessen rund um die Xenotransplantation bestimmt eine gewisse Bedeutung zukommt, bemängeln Kritiker vor allem ihren freiwilligen Charakter.

Im folgenden sind die Hauptkritikpunkte am Richtlinienentwurf der FDA aufgelistet:

1. Bei den Richtlinien zur Xenotransplantation handelt es sich um Empfehlungen. Es wurde darauf verzichtet, die weitere Forschung und zukünftige klinische Anwendungen auf diesem Gebiet bundesweit zu regulieren. Dies steht im Gegensatz zu der strikten Regulation der Gentherapie und anderer neuen therapeutischen Methoden. Ein wichtiger Grund für die Entwicklung von derart strengen Vorschriften war die Befürchtung, dass irgendwelche Präparationen, wie die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern oder Gen-Vektoren, replikationskompetente Retroviren enthalten könnten [13].
2. Die Richtlinien sollen auf lokaler Ebene durchgesetzt werden. Eine Kontrolle wird nicht angestrebt [13].
3. Die Richtlinien beschränken sich auf die Vereinigten Staaten. Eine internationale Zusammenarbeit auf diesem Gebiet wird nicht ins Auge gefasst.
4. Die Richtlinien lassen sowohl Primaten als auch andere Spezies als Spendertiere zu. Es ist jedoch bekannt, dass von Primatenpathogenen ein grosses Risiko für die öffentliche Gesundheit ausgeht. Die Richtlinien schreiben zwar vor, dass nur Tiere, die über lange Zeit in Gefangenschaft gezüchtet, überwacht und nach Pathogenen hin untersucht worden waren, verwendet werden sollen, doch sie erlauben Ausnahmen: Falls für eine bestimmte Verwendung keine adäquaten Tiere, die diese Vorschriften erfüllen, in den USA vorhanden sind, dürfen auch importierte Tiere der ersten Generation von Nachkommen wild gefangener Primaten verwendet werden. Dieses Hintertürchen ermöglicht die generelle Verwendung von Primaten, deren Krankheitsgeschichte nicht bekannt ist.
Hinzu kommt, dass die Aufzucht von Primaten in Gefangenschaft und unter möglichst sterilen Verhältnissen äusserst aufwendig und teuer ist [27].
5. Die Richtlinien beinhalten Empfehlungen über die Zusammensetzung des Transplantationsteams, die anzufertigenden Expertisen und die durchzuführenden Untersuchungen. Alle diese Studien sind ausschliesslich von institutseigenen Kommissionen zu überprüfen. Da die Xenotransplantation ein relativ neuer Forschungszweig ist und insbesondere über die Gefahr der Krankheitsübertragung noch sehr wenig bekannt ist, sind wenig bis keine Vergleichsmöglichkeiten vorhanden. Ein Review Board eines Institutes hat keine Anhaltspunkte, die die Überprüfung eines Protokolles erleichtern. Die PHS nimmt mit ihren Guidelines keinerlei Regulierung vor. Dadurch besteht auch die Gefahr, dass wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse nicht bekannt gemacht und gewisse Studien und Versuche mehrfach durchgeführt werden.

Jonathan Allan bemängelt ganz allgemein, dass die Arbeitsgruppe mit der Erarbeitung von freiwilligen Richtlinien, die auf lokaler Ebene kontrolliert werden sollen, die schwächste

und seiner Meinung nach erfolgloseste Massnahme gewählt hatte [13]. Allan's Kritik wird durch die Kommentare der ASTP ergänzt. Die ASTP spricht sich klar für eine nationale Regelung der Xenotransplantation aus. Sie plädiert dafür, dass eine Zusammenarbeit mit anderen Staaten, die im Bereich der Xenotransplantation Forschung betreiben, angestrebt wird. Alles in allem seien die Draft Guidelines zu vage [27].

In den USA wird zudem die Verzahnung der akademischen Forschung mit der Privatwirtschaft zunehmend zu einem Problem. Viele Wissenschaftler arbeiten mit der Industrie zusammen und sind daher zur Zurückhaltung in ihren Publikationen gezwungen [28]. Dass die Xenotransplantation für bestimmte Firmen zum ganz grossen Geschäft werden könnte ist ein offenes Geheimnis. Es besteht die Gefahr, dass wichtige Forschungsergebnisse aus Eigeninteresse zurückgehalten werden. Auch hier wäre eine Regulierung, soweit möglich, notwendig.

Im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten hat Grossbritannien die Konsequenzen aus dem Bericht eines Regierungsgremiums zum Thema Xenotransplantation gezogen und klinisch Versuche in der Xenotransplantation bis auf weiteres untersagt. Zuerst sollen die Risiken, die mit Interspezies-Transplantationen verbunden sind, besser untersucht und verstanden werden. Gesundheitsminister Stephen Dorrel setzte eine Nationale Aufsichtsbehörde, die U.K. Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, ein. Deren Aufgabe ist es, für die Einhaltung des Verbotes zu sorgen und rechtliche Grundlage für die Xenotransplantation zu erarbeiten [29][30].

6. Schlussfolgerungen

Das Risiko, dass es bei einer klinischen Anwendung der Xenotransplantation zur Entstehung neuer Humanpathogene kommt, muss gründlich untersucht werden. Zwar ist das primäre Risiko aus der Sicht der Patienten, für die eine Transplantation die letzte Rettung bedeutet, eher klein. Das sekundäre Risiko, das die öffentliche Gesundheit betrifft, könnte sich – vor allem auch in Anbetracht der «emerging diseases» (Aids-Epidemie) – als bedeutend erweisen.

Mittel um das Risiko weiter einzuschränken sind jedoch durchaus vorhanden. In jüngster Zeit sind immer bessere und sensitivere Methoden zur Erkennung von Viren und exogenen Retroviren entwickelt worden. So ist etwa der von Jörg Schüpbach und Mitarbeiter entwickelte PERT-Assay zur Erkennung von Retroviren 10^6 - 10^7 mal empfindlicher als konventionelle RT-Tests [31].

Weitere Massnahmen, die helfen, die Übertragung von bekannten Erregern zu vermeiden, sind der spezifische Einsatz von Antibiotika und das Screening der Tiere mittels verschiedener Untersuchungsmethoden (z. Bsp. Zellkulturen, Antikörperbildung, ELISA, Immunfärbung, in-situ Hybridisierung, PCR; siehe auch Kapitel 3.4).

Mit Hilfe dieser Methoden ist es laut Expertenmeinung durchaus möglich, den Eintrag potentiell gefährliche Erreger in eine Spendertier-Kolonie zu vermeiden oder vorhandene Pathogene zumindest zu detektieren. Die Aufzucht einer Kolonie, die frei von bestimmten Pathogenen ist, ist demzufolge zwar aufwendig, aber machbar.

Weiter abzuklären ist das Verhalten von Pathogenen unter Bedingungen, wie sie bei Xenotransplantationen herrschen. Vor allem die Eigenschaften von endogenen Retroviren sind besorgniserregend und erfordern weitergehende Untersuchungen. Die mögliche Verwendung von gentechnisch veränderten Spendertieren und die dadurch entstehenden neuen Risiken müssen bei der Forschung miteinbezogen werden.

Um die Übertragung eines unbekanntes Erregers oder die Entstehung eines neuen Pathogens möglichst schnell festzustellen, muss auch der Gesundheitszustand der Transplantatempfänger sowie dessen Angehörigen, wie das auch die Draft Guidelines vorschlagen, ständig überwacht werden. Um die Entstehung eines neuen Pathogens zurückzuverfolgen und seine Eigenschaften aufzuspüren, müssen auch Jahre nach der Transplantation Blut-, Urin-, Serum- und Gewebeproben des Spendertieres zur Verfügung stehen, die eine genaue Analyse erlauben.

Die Forschung und Anwendung der Xenotransplantation bedarf einer international koordinierten gesetzlichen Regulation. Krankheiten kennen keine Landesgrenzen – lokale Bestimmungen, die die öffentliche Gesundheit schützen sollen, sind ungenügend. Ebenso sind freiwillige Richtlinien, wie sie die Vereinigten Staaten vorsehen, etwas vage. Sie lassen zuviel Spielraum, um einen bestmöglichen Schutz zu garantieren. Zwar könnten die Verantwortlichen für eine neue Seuche durch Xenose (Zoonose bei Xenotransplantation) bei einem amerikanischen Haftpflichtverfahren aufgrund der Richtlinien zur Rechenschaft gezogen werden, wichtig wäre es jedoch, die Entstehung neuer Krankheiten zu vermeiden! Dies ist mit bindenden gesetzlichen Regelungen eher möglich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Xenotransplantation als medizinische Technik der Zukunft aufgrund des Risikos von Zoonosen nicht generell abzulehnen ist. Die Erkenntnisse von Weiss [23] und anderen haben jedoch gezeigt, dass die Unterlassung von gewissen Abklärungen und Vorsichtsmassnahmen als grob fahrlässig zu werten wäre.

Folgende Punkte müssten vor der Weiterführung von klinischen Versuchen abgeklärt werden:

- Das Verhalten der Retro- und Herpesviren, insbesondere der endogenen Retroviren, unter immunsupprimierten Bedingungen.
- Das Risiko einer Erkrankung von tierischen Transplantaten im menschlichen Körper aufgrund von normalerweise harmlosen Humanpathogenen (Test mittels Übertragung von Humanpathogenen auf Schweine).
- Die Reaktion von tierischen Transplantaten auf Erreger der Spenderspezies.
- Die Reaktion von gentechnisch veränderten Tierorganismen auf Humanpathogene und Retroviren.

Durch die oben genannten Massnahmen würde das Risiko einer Krankheitsübertragung bei Xenotransplantationen kalkulierbarer und Strategien zur weiteren Minimierung der Gefahr könnten entwickelt werden. Für die klinische Anwendung von Interspezies- Transplantationen sollten im Hinblick auf Zoonosen folgende Massnahmen ins Auge gefasst werden:

- Ausschluss der Verwendung von Primaten als Spendertiere.
- Überwachung des Gesundheitszustandes der Transplantatempfänger und -empfängerinnen und deren Angehörigen während längerer Zeit.
- Überwachung des Gesundheitszustandes des Tierpflegepersonals.
- Ausschluss aller potentiell gefährlicher Erreger (keimfreie und SPF Aufzucht, spezifischer Einsatz von Antibiotika, Screening der Tiere mittels verschiedener Untersuchungsmethoden).
- Ausarbeitung und Einführung international geltender, gesetzlicher Regelungen.
- Standardisierung von Tests zur Überwachung von Spendertieren und Patienten.

7. Ausblick

Die Xenotransplantation könnte die Lösung für das Problem der Organknappheit bringen. Die Organe speziell gezüchteter Tiere wären jederzeit verfügbar und könnten bei Bedarf transplantiert werden. Das Problem der hyperakuten Abstossung ist nach Meinung von Fachleuten lösbar und das Risiko von Zoonosen kann mit grosser Wahrscheinlichkeit auf ein vertretbares Mass minimiert werden. Dennoch ist eine Anwendung der Xenotransplantation noch immer reine Fiktion. Es liegt völlig im Dunkeln, ob ein tierisches Organ im menschlichen Körper jemals die Funktion seines menschlichen Vorgängers aufnehmen kann. Denn selbst wenn ein tierisches Organ in einem menschlichen Körper zum funktionieren gebracht würde, stellte sich immer noch die Frage, ob denn dieses Organ mit dem ‹restlichen› Körper zusammenarbeiten kann. Wie reagiert etwa der Organempfänger einer Schweineleber auf die verschiedenen Produkte (Proteine, Fette, Peptide und Enzyme) des neuen Organes? Claus Hammer stellte in seinen Versuchen fest, dass die Gerinnung von menschlichem Blut, das durch Tierherzen gepumpt wurde, nicht mehr normal funktionierte, dass Wachstumshormone falsch reagierten und Enzyme unterschiedlich arbeiteten [5]. Als besonders anschauliches Beispiel sei hier der Fall eines Mannes erwähnt, dem in den sechziger Jahren Schimpansennieren eingepflanzt worden waren: Die Organe produzierten rund 53 Liter innerhalb von 24 Stunden [32]!

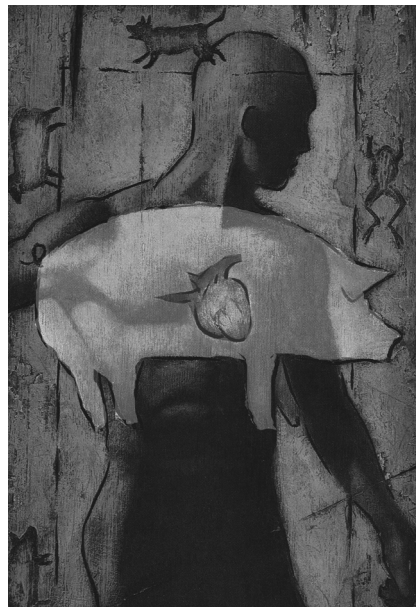


Abb. 6: Mensch-Schwein-Chimärismus, die Zukunft der Transplantationsmedizin?
(Bild aus [7])

Literatur

1. SwissTransplant, *Jahresbericht*. 1996, SwissTransplant, Nationale Tansplantationskoordinationszentrale.
2. Candinas, D., *Immunbiologie von Xenotransplantaten; Habilitationsschrift Universtät Zürich*. 1997.
3. Laing, P., *Sandoz – the unrecognised potential of xenotranplantation*. 1996, Salomon Brothers.
4. *Background information: clinical history of xenotranplantation*, in *Download Information*. 1996, University of Pittsburgh Medical Center. p. <http://www.upmc.edu/News/xenhisbg.htm>
5. *Transplantationen – Nur mit Schwein eine Chance?*, GEO 07/96 (download article). 1996. p. <http://www.geo.de/wissen/96/07/NurSchweinChance.htm>
6. Tönjes, T.T., *Transplantation von Organen aus Schweinen - Gefahren durch endogene Retroviren*, Spektrum der Wissenschaft. 1997. p. 15-21.
7. Lanza, R.P.; Cooper, D.K.C.; Chick, W.L., *Xenotransplantation*. Scientific American, 1997. **277**: p. 40-45.
8. Koch, K., *Ein Schweineherz für den Menschen?*, in *Süddeutsche Zeitung vom 08.03.1996 (online)*. 1996. p. <http://www.sueddeutsche.de>
9. Koechlin, F., *Die neuen Killerviren*. in *Herz vom Schwein? Risiken der Xenotransplantation beim Menschen*. 1996, Basel: Basler Appell gegen Gentechnologie. p. 12-20.
10. Culliton, B.J., *Emerging viruses emerging threat*. Science, 1990. **24**: p.279-280.
11. Chapman, L.E; Folks, T.M.; Salomon, D.R.; Patterson, A.P.; Eggerman, T.E.; Noguchi, P.D., *Sounding board: xenotransplantation and xenogeneic infections*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**: p. 1498-1501.
12. Lindenmann, J., *Alte Seuche – bald wieder neu?*, in *Neue Zürcher Zeitung*. 1997: Zürich. **11** p. 61.
13. Allan, J. *Infectious risks in using baboons*. in *4th National Symposium on Biosafety*. 1996. Atlanta, GA: Office of Health and Safety Information System, CDC.
14. Chapman, L. *PHS perspective on xenograft transplantation*. in *4th National Symposium on Biosafety*. 1996. Atlanta, GA: Office of Health and Safety Information System, CDC.
15. Fenner, F.J; Gibbs, E.P.J.; Murphy, F.A.; Rott, R.; Studdert, M.J.; White, D.O., *Veterinary Virology*. 2nd Edition ed. 1993: Academic Press, Inc.666.
16. Vidaver, A.K., *Emerging and reemerging infectious diseases*. ASM News, 1996. **62**(11): p.583-585.
17. Fishman, J.A., *Xenosis and xenotransplantation: addressing the infectious risks posed by an emerging technology*. Kidney International, 1997. **51, Suppl. 58**: p.S41-S45.
18. Fishmann, J.A.; *Xenosis from swine: assessing the infectious risks of xenotransplantation*. in *4th National Symposium on Biosafety*. 1996. Atlanta, GA.

19. Principles of laboratory animal science – a contribution to the humane use and cure of animals and to the quality of experimental results, ed. L.F.M. Zutphen, A.C. Beynen and V. Baumans. 1993.
20. Overbaug, J.; Riedel, N.; Hoover, E.A.; Mullins, J.I., *Transduction of endogenous envelope genes by feline leukaemia virus in vitro*. Nature, 1988. **332**.
21. Böni, J.; Stalder, J.; Reigel, F.; Schüpbach, J., *Detection of reverse transcriptase activity in live attenuated virus vaccines*. Clinical and Diagnostic Virology, 1996. **5**: p. 43-53.
22. Michler, R.E., *Xenotransplantation: risks, clinical potential, and future prospects*. EID, Download Article, 1996. **2**(1, January-March): p. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol2no1/michler.htm>.
23. Patience, C.; Takeuchi, Y.; Weiss, R.A., *Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs*. Nature Medicine, 1997. **3**: 282-286.
24. Michaels, M.; Simmons, R.L., *Xenotransplant-associated zoonoses*. Transplantation, 1994. **57**: p.1-7.
25. Michaels, M. *Defining the risks and the risk reduction strategies*. in *4th National Symposium on Biosafety*. 1996. Atlanta, GA: Office of Health and Safety Information System, CDC.
26. *Draft Public Health Service (PHS) guideline on infectious disease issues in xenotransplantation*. 1996: Department of Health and Human Services.
27. *Draft Public Health Service (PHS) guideline on infectious disease issues in xenotransplantation; comments from the xenotransplantation committee of the American Society of Transplant Physicians*. Download Article. 1996: p. <http://astp.org/xeno/xenocmte.htm>
28. Sanides, S., *Teure Plaudereien aus dem Universitätslabor*, in *Die Weltwoche*. 1997: **32** p.43.
29. Wise, J., *New authority to monitor xenotransplantation experiments*. British Medical Journal, 1997. **314**: p.247.
30. Williams, N., *Pig-human transplants barred for now*. Science, 1997. **275**: p.473.
31. Pyra, H.; Böni, J.; Schüpbach, J., *Ultrasensitive retrovirus detection by a reverse transcriptase assay based on product enhancement*. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1994. **91**: p.1544-1548.
32. Hume, D.M., *Discussion of Reemtsma, K. Renal heterotransplantation in man*. Ann. Surg., 1964, **160**: p.409.
33. Weissmahr, R.N.; Schüpbach, J.; Böni, J., *Reverse transcriptase activity in chicken embryo fibroblast culture supernatants is associated with particles containing endogenous avian retrovirus EAV-0 RNA*. Journal of Virology, 1997. **71**: p. 3005-3012.
34. Schüpbach, J., *persönliche Mitteilung*, 19.12.1997.