

SAG - STUDIENPAPIERE

Basisdokumente

Expertisen

Argumentationen

A1 – September 99

**Kritische Bemerkungen zur
Xenotransplantations-Studie von Novartis**

Florianne Koechlin
SAG-Vorstand

PD Dr. Daniel Ammann
SAG-Geschäftsstelle

Kritische Bemerkungen zur Xenotransplantations-Studie von Novartis

1. Vorbemerkung

In der Herbstsession debattiert der Nationalrat erneut über die Xenotransplantation¹: Soll das Verbot mit strenger Ausnahmeregelung, so wie es der Bundes- und Nationalrat vorschlagen, aufrecht erhalten werden oder soll auf die „weiche“ Linie des Ständerates, die lediglich eine Bewilligungspflicht verlangt, eingeschwenkt werden? Neuer Diskussionsstoff bringt eine von Novartis mitfinanzierte Studie, die im August 1999 in der renommierten Zeitschrift 'Science' publiziert wurde.² Sie relativiert weit verbreitete Sicherheitsbedenken gegenüber Xenotransplantationen und fordert, dass erste Experimente an Menschen ohne Verzögerung angegangen werden sollen. Doch die Studie und ihre Schlussfolgerungen sind umstritten. Es wäre fahrlässig, die vorgelegten Resultate der Studie als Freipass für klinische Experimente zu verwenden.

Die Xenotransplantation geriet in den letzten Jahren oft in die Schlagzeilen. Viele WissenschaftlerInnen befürchten, dass bei Xenotransplantationen im schlimmsten Fall neue tödliche Krankheitserreger mit ungeahntem Verbreitungspotential unter Menschen entstehen könnten. Denn wenn Tierorgane in Menschen transplantiert werden, können die Krankheitserreger des Tieres auf den Menschen übertragen werden und verbleiben auf lange Zeit im menschlichen Körper. Sie erhalten auf diese Weise möglicherweise ideale Voraussetzungen, um die Artengrenze zu durchbrechen und vom Tier auf den Menschen überzuspringen.³

Beunruhigendes Beispiel hierfür ist das Schweinevirus PERV (porciner endogener Retrovirus). Das Erbgut von PERV ist über Tausende von Jahren fest im Erbgut von Schweinen integriert. Biologische Abwehrmechanismen von Schweinezellen halten PERV unter strikter Kontrolle: PERV ist für Schweine harmlos. Doch das Schweinevirus kann im Reagenzglas menschliche Zellen infizieren.⁴ Viele WissenschaftlerInnen befürchten, dass bei der Übertragung von Schweineorganen in den Menschen die biologischen Kontrollen der Schweinezellen über PERV verloren gehen und sich das Virus mit Viren im menschlichen Erbgut zu einem potentiell tödlichen Virus rekombiniert, der eine weltweite Epidemie auslösen könnte.

¹ Die Übertragung von tierischen Organen in den Menschen.

² Paradis, K., Langford, G., Long, Z., Heneine, W., Sandstrom, P., Switzer, W. M., Chapman, L. E., Lockey, Ch., Onions, D., The XEN 111 Study Group und Otto, E. (1999). Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science*, Vol. 285, 20.8.99, S. 1236.

³ Solche, Zoonosen genannte Ereignisse, sind für viele Erkrankungen verantwortlich: Dem Ebola-Virus scheint der Sprung vom Affen auf den Menschen gelungen zu sein, dem BSE-Erreger (Rinderwahnsinn) der Sprung vom Schaf zum Rind und dann wahrscheinlich vom Rind zum Menschen.

⁴ Patience, C., Takeuchi, Y. und Weiss, R. A. (1997). Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine*, Vol. 3, Nr. 3, März 1997, S. 282; Martin, U., Kiessig, V., Blusch, J. H., Haverich, A., von der Heim, K., Herden, T. und Steinhoff, G. (1998). Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *The Lancet*, Vol. 352, August 1998, S. 692.

2. Kritik der Studie

Im August 1999 erschien eine neue experimentelle Studie⁵ zu den Risiken der Xenotransplantation, die von Novartis mitfinanziert wurde. Die Autoren legen den Schluss nahe, dass die Gefahren geringer als befürchtet ausfallen und klinische Experimente zur Xenotransplantation nun voranzutreiben seien.

In der Studie wurden 160 PatientInnen aus 9 Ländern untersucht, die in der Vergangenheit mit lebenden Schweinezellen oder -organen behandelt wurden: Bei 131 Menschen wurde das Blut kurze Zeit durch Milz, Nieren oder Lebern von Schweinen sowie durch Vorrichtungen mit Schweine-Leberzellen gespült. 15 PatientInnen erhielten Schweinehaut nach einer Verbrennung, 14 erhielten Schweine-Pankreaszellen zur Linderung ihrer Zuckerkrankheit. Von allen PatientInnen wurden Blutproben genommen und diese auf das Vorhandensein des Schweine-Virus PERV untersucht. Die Schlussfolgerung der AutorInnen lautet: "Wir haben keinen überzeugenden Beweis gefunden, dass PERV-Viren von Schwein auf Mensch oder von Mensch auf Mensch übertragen werden können. Diese Resultate unterstützen die Durchführung von genau kontrollierten klinischen Versuchen, um die Sicherheit und die Effizienz beim Gebrauch von Schweine-Zellen, -Gewebe oder -Organen in Menschen zu überprüfen."

Doch eine sorgfältige Überprüfung der Versuchsergebnisse lässt starke Zweifel aufkommen, ob der Freipass für klinische Experimente angebracht ist. Einige PatientInnen der Studie beklagten sich über Hautausschläge oder unerklärliche Fieberschübe. Die Daten weiterer Personen wurden als „uninterpretierbar“ aufgeführt, wegen fehlender DNA für die Analyse oder wegen technologischer Grenzen. Überraschend war aber vor allem, dass 23 PatientInnen immer noch Schweinezellen in ihrem Blut enthielten, obwohl die Behandlung mit Schweinezellen bis zu achteinhalb Jahren zurücklag und obwohl diese Behandlung damals höchstens eine Stunde gedauert hatte. Das hatten auch die ForscherInnen nicht erwartet. Vier weitere PatientInnen, denen Schweinezellen injiziert wurden, hatten Antikörper gegen den Schweinevirus PERV gebildet, was zumindest eine potentielle aktive Infektion durch die Schweineviren nicht ausschließt.

Wie die 'Coalition for Responsible Transplantation' in den USA bekannt gab, wurde die Studie weltweit von ExpertInnen vehement kritisiert:⁶

- Es ist nicht sicher, ob die Schweine-Viren PERV überhaupt mit den Bluttests erfasst werden können. Das liegt zum einen daran, dass die in der Studie verwendete Analyseverfahren PCR auch nach Aussagen der AutorInnen keine sicheren Aussagen erlaubt.⁷ Zum anderen ist bekannt, dass sich manche Viren z.B. in Gehirn- oder Leberzellen der PatientInnen „verstecken“ (so wie dies von Herpes Simplex Viren bekannt ist), so dass auch ein negatives Testresultat keine Sicherheit für die Absenz von PERV-Viren gibt. „Ich denke deshalb, diese Studie kann uns keineswegs beruhigen“, meint der Mikrobiologe Peter Collignon (Canberra Hospital, Australien).

⁵ siehe Fussnote 2.

⁶ siehe dazu: <http://www.crt-online.org>.

⁷ Zitat aus der Studie: „... wenn PERV-DNA entdeckt wurde, wurde eine zweite PCR-Analyse durchgeführt, um festzustellen, ob die Probe Schweine-spezifische Sequenzen enthält. ...Wenn keine Schweine-spezifischen Sequenzen entdeckt wurden, wurde der Patient als „infiziert“ gemeldet. Wenn hingegen Schweine-spezifische DNA entdeckt wurde, dann wurde „Mikrochimärismus“ (also das Vorhandensein von Schweinezellen im Blut [SAG]) gemeldet, obwohl eine PERV-Infektion nicht ausgeschlossen werden konnte.“ Fussnote 2, S. 1237.

- Neben dem Schweine-Virus PERV gibt es noch viele weitere Viren, die mit Schweinegewebe unbemerkt in den Menschen gelangen und dort zu einem menschlichen Krankheitserreger mutieren könnten. Beispiele hierfür sind Schweine-Parvoviren oder Schweine Circoviren.⁸ Auch Adenoviren, Papovaviren, Papillomaviren, Morbilliviren, Hantaviren und viele weitere Viren, die im Schwein vorkommen, könnten beim Menschen zu einer Gefahr werden.^{9,10} Die neue Studie hat sich ausschliesslich auf die Auffindung des Schweinevirus PERV beschränkt.
- Eine grosse Mehrheit aller Proben stammt von PatientInnen, deren Blut nur für sehr kurze Zeit - meist nur einige Minuten oder Stunden - durch Schweinegewebe gespült wurde. „Daten von solchen Experimenten sind kaum relevant für die Bedingungen, die nach der Transplantation ganzer Organe entstehen“, bemerkte Emanuel Goldman, Professor für Mikrobiologie und Molekulargenetik an der New Jersey Medical School in Newark (USA). Nach einer Xenotransplantation verbleiben die Schweineorgane jahrelang, und nicht bloss einige Minuten, im Menschen. Nur bei 23 PatientInnen sind Schweinezellen noch jahrelang nach der Behandlung im Blut zirkuliert. „Die relevante Versuchszahl ist deshalb nicht 160 sondern nur 23, eine viel zu kleine Anzahl“, bemerkt Dr. Maewan Ho (Institute of Science of Society, UK).
- Bei einer Xenotransplantation können nicht normale Schweineorgane verwendet werden, weil diese sofort und heftig vom menschlichen Immunsystem angegriffen werden. Gentechnisch veränderte Schweine, deren Organe dank der Integration menschlicher Gene „vermenschlicht“ wurden, sollen dieses Problem lösen helfen und quasi das menschliche Immunsystem „austricksen“.¹¹ Doch es ist genau diese gentechnische Veränderung, diese „Vermenschlichung“ des Schweines, die möglicherweise ideale Voraussetzungen dafür schafft, dass die tierischen Krankheitserreger die Artengrenze überspringen und sich an das menschliche Immunsystem anpassen können. Gerade das „Austricksen“ des menschlichen Immunsystems durch die genmanipulierten Schweineorgane könnte zur Erzeugung von neuen, tödlichen menschlichen Krankheitserregern führen. Das Risiko einer gefährlichen Zoonose ist also bei der Verwendung von transgenen Schweinen grösser als bei der Verwendung von 'normalen' Schweinen. In der Studie werden diese Probleme nicht angesprochen.

Robin Weiss, ein bekannter Virologe am Institute for Cancer Research in London, kommentiert die Studie in der gleichen Science-Ausgabe und mahnt zur Vorsicht.¹² Er weist darauf hin, dass sich selbst ein einziger und seltener Fall von Zoonose, bei dem ein Krankheitserreger die Artengrenze überspringt, unter Umständen verheerend auswirken kann. „Wir sollten in Erinnerung behalten, dass HIV1 als Zoonose begann, wahrscheinlich vom Schimpansen, und dass die weltweite Pandemie AIDS möglicherweise einem einzigen Vorfall, bei dem ein Virus die Artengrenze vom Schimpansen zum Menschen übersprang, zugeschrieben werden muss. Auch können wir nicht sicher sein, dass AIDS nicht menschengemacht ist, als Schimpansen-

⁸ Weiss, R. A. (1999). Xenografts and retroviruses. *Science*, Vol. 285, 20.8.99, S. 1221.

⁹ Murphy, F. A. (1996). The public health risk of animal organ and tissue transplantation into humans. *Science*, Vol. 273, 9.8.96, S. 746.

¹⁰ Zu erwähnen ist auch der neue „Nipah viral encephalitis Virus, der kürzlich über 250 Menschen infizierte, 111 Menschen tötete und in Malaysia zu einer Massenschlachtung von rund einer Million Schweinen und tausenden von Hunden, Ziegen und Schafen führte. *Science* (1999). New virus fingered in Malaysian epidemic. *Science*, Vol. 284, 16.4.99, S. 407.

¹¹ Die Organe der transgenen Schweine exprimieren auf ihrer Oberfläche menschengemachte Proteine. Das menschliche Immunsystem soll dadurch die Schweineorgane als „eigen“ erkennen.

¹² Siehe Fussnote 2.

Nieren in Afrika zur Vermehrung von gewissen Polioviren zur Impfstoffherstellung verwendet wurden."

Die Firma Novartis ist führend im Bereich der Xenotransplantation.¹³ Die von ihr und den 'Centers for Disease Control' gesponserte Studie darf nun keinesfalls als Rechtfertigung dazu verwendet werden, um klinische Experimente mit Xenotransplantationen zu forcieren. Jedes einzelne klinische Experiment, bei dem ein genmanipuliertes Schweineorgan in einen Menschen transplantiert wird, kann nach dem heutigen Stand der Kenntnisse eine gefährliche Zoonose provozieren.

Nach dem Vorsorgeprinzip drängt sich in dieser Situation ein Moratorium auf, das sich auch auf die klinische Forschung erstreckt. Das gäbe uns zudem die Zeit, die anstehenden ethischen Fragen anzugehen. So beispielsweise diejenige, ob die Herstellung transgener Schweine als „Organlager“ für Menschen nicht eine Instrumentalisierung tierischen Lebens beinhaltet, die sich mit der in der Schweizer Verfassung verankerten Norm der Achtung der „Würde der Kreatur“ nicht vereinbaren lässt. Oder die Frage, ob wir überhaupt bereit sind, Grenzen zu akzeptieren, nicht nur für die Wissenschaft, sondern auch für uns selber.

3. Gesetzlicher Umgang mit der Xenotransplantation

Heute wird weltweit nach einer gesetzlichen Regulierung der Xenotransplantation gesucht. So auch in der Schweiz (vgl. Kapitel 1). Die laufenden Debatten um Gesetzgebungen zur Xenotransplantation zeigen deutlich wie kontrovers die wissenschaftlichen, ethischen und gesellschaftspolitischen Einschätzungen ausfallen. Die ökonomischen Aussichten der Xenotransplantation sind aber ausserordentlich lukrativ und der wirtschaftliche Druck gegen ein Moratorium und für eine Gesetzgebung mit Bewilligungsverfahren ist entsprechend gross.

Ein Moratorium für klinische Versuche hat aber in den Regulierungsverhandlungen eine starke Position:

Europarat (Januar 99)

Der Europarat hat sich am 29.1.99 für ein internationales Moratorium für klinische Versuche der Xenotransplantation ausgesprochen.¹⁴ Die parlamentarische Vereinigung des Rates, welche 40 Länder repräsentiert, stimmte einstimmig für diese Moratoriumsempfehlung.¹⁵ Das Hauptargument des Europarates ist das Risiko neuer Virenepidemien. Xenotransplantation wird zudem als unethisch bewertet. Das Moratorium soll gelten bis Sicherheitsrichtlinien erarbeitet sind und die gesellschaftliche Diskussion geführt ist. In der Empfehlung 1399 des Rates heisst es:¹⁶

„...“

3. The transmission of animal retroviruses and prions into human through xenotransplants may cause diseases, which is transmitted to other humans, may cause major pandemics.

¹³ Corinne Savill, Chief operating officer bei der britischen Novartis-Tochter Imutran, bemerkt: wenn alles gut gehe, „hoffen wir, eine klinische Studie mit Transplantaten von Schweine-Nieren oder Herzen in etwa zwei Jahren zu beginnen.“ Wall Street Journal, 20.8.99.

¹⁴ Butler, D. (1999). Europe is urged to hold back on xenotransplant clinical trials. Nature, Vol. 397, 28.1.99, S. 281.

¹⁵ Nature (1999). Council of Europe votes to halt xenotransplantation. Nature, Vol. 397, 4.2.99, S. 380.

¹⁶ Empfehlung abgedruckt in Fussnote 21.

4. The public health risks must therefore be evaluated against the estimated benefits of the xenotransplantations and methods must be found to eliminate any risk to public health.

...

6. The Assembly ... recommends that...
 - i. work for the rapid introduction in all Member States of a legally binding moratorium on all clinical xenotransplantations and consider the feasibility of elaborating a second protocol to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS 164) on xenotransplantation.
 - ii. take steps to make this moratorium a world-wide legal agreement

...“

UK Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation (Kennedy-Report, 1997)

Der Kennedy-Report in England schlägt ein Moratorium für die Xenotransplantation vor.¹⁷ Die Bewertung des Infektionsrisikos spielte für den Moratoriumsvorschlag eine wesentliche Rolle. Der Chairman des UK AGEX, Ian Kennedy, schrieb dazu:¹⁸

„Regarding risk of infection, we concluded that there was insufficient knowledge about the known viruses to make it safe to proceed to clinical trials at the current time and we stated that that was particularly relevant to the porcine endogenous retroviruses. Indeed, since the publication of our report this conclusion has been further justified by additional peer-reviewed published reports pertaining to the potential risk of porcine retroviruses.“

US Departement of Health and Human Services (Mai 99)

Die US-Gesundheitsbehörde hat ein De-facto-Verbot für klinische Versuche von Xenotransplantationen mit Primaten angekündigt.¹⁹ Das FDA bemerkt dabei, dass die Bevölkerung einem signifikanten Infektionsrisiko ausgesetzt wäre. Die Richtlinie wendet sich an die Industrie. Sie verbietet klinische Versuche nicht explizit, weist aber unmissverständlich darauf hin, dass Anträge den Zulassungskriterien zur Zeit nicht genügen werden:

„Clinical protocols proposing the use of non-human primate xenografts should not be submitted to the FDA.“

Die US-Behörde muss nun noch beschliessen, wie sie Xenotransplantationen mit Nicht-Primaten regelt.

BATS-Studie (Dezember 97)

Die Studie „Risiko von Zoonosen bei Xenotransplantationen“ der BATS (Fachstelle für Biosicherheitsforschung und Abschätzung von Technikfolgen des Schwerpunktprogrammes Biotechnologie) kommt zu folgender Empfehlung:²⁰

¹⁷ The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, Animal Tissue into Humans. London, Departement of Health, 1997.

¹⁸ Kennedy, I. und Sewell, H. (1998). Xenotransplantation moratorium. Nature Biotechnology, Vol. 16, Februar 1998, S. 120.

¹⁹ Nature Medicine (1999). US guidelines on xenotransplantation. Nature Medicine, Vol. 5, Nr. 5, Mai 1999, S. 465.

²⁰ Maeschli, C. (1997). Risiko von Zoonosen bei Xenotransplantationen. BATS (Hrsg.). Materialien zur Technikbewertung 1/98, Dezember 97.

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

- Das Verhalten von 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).
- ...

TA-Studie des Schweizerischen Wissenschaftsrates (August 98)

In der Schweiz hat der Schweizerische Wissenschaftsrat eine TA-Studie „Xenotransplantation“ dem Fraunhofer-Institut in Auftrag gegeben. Die VerfasserInnen des 1998 erschienenen Berichts kommen unter anderem zum Schluss, dass wegen der ungeklärten Risiken ein generelles Moratorium für Xenotransplantationen, das auch klinische Versuche mit einschliesst, abgeklärt werden soll.²¹ Neben der Risikofrage spielten auch tier- und humanethische Überlegungen eine massgebende Rolle. In den Empfehlungen der TA heisst es:²²

„... Ausserdem empfehlen wir zu erwägen, ob ein Moratorium für klinische Versuche, wie in den USA vorgeschlagen, für die Schweiz angemessen wäre, um ein Signal für den Stellenwert eines entsprechenden gesellschaftlichen Diskurses zu setzen.“

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (Juni 99)

Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) hat im Juni 99 eine Stellungnahme zu medizinisch-ethischen Grundsätzen zur Xenotransplantation veröffentlicht.²³ Die Stellungnahme soll in der Schweiz als Richtlinie ohne gesetzliche Befugnisse bis zur Inkraftsetzung des Transplantationsmedizin-Gesetzes gelten. Die Auflagen der SAMW sind allerdings für die Ärzteschaft verbindlich. Die Richtlinie setzt Kriterien bezüglich der Achtung des Menschen, der Würde des Tieres und der Auswahl von Patienten. Die Akademie fordert zudem, intensiv nach Alternativen zu suchen, die öffentliche Debatte zu fördern und die wirtschaftlichen Gesichtspunkte zu untersuchen.²⁴ Zum Risiko der Übertragung ganzer Organe aus genmanipulierten Tieren schreibt die SAMW:

„Mehr Anlass zur Sorge geben endogene Retroviren des Schweins, die nachweislich auf menschliche Zellen übertragen werden können und die eine hohe Mutations- und Rekombinationsrate aufweisen. Die bis heute durchgeführten Untersuchungen liessen zwar keine Pathogenität dieser Retroviren erkennen, doch es lässt sich nicht ausschliessen, dass eine solche spät nach der Infektion auftreten könnte. Seit kurzem stehen Nachweistests zur Verfügung, mit denen sich eine Infektion mit bestimmten Viren dieser Art feststellen lässt. Die meisten dieser Viren können jedoch nach wie vor nicht identifiziert werden und bedeuten deshalb ein ernstzunehmendes Krankheitsrisiko, vor allem bei Patienten, die nach einer Xenotransplantation immunsupprimiert sind. Die Möglichkeit, dass ein solcher Patient Menschen seiner Umgebung anstecken könnte, ist nicht von der Hand zu weisen und weckt bei einigen Menschen bereits Horrorvorstellungen.“

²¹ Hüsing, B., Engels, E.-M., Frick, T., Menrad, K. und Reiss, T. (1998). Xenotransplantation. Schweizerischer Wissenschaftsrat (Hrsg.). Technology Assessment, TA 30/1998.

²² Fussnote 12, S. 207.

²³ SAMW (1999). Medizinisch-ethische Grundsätze zur Xenotransplantation. Stellungnahme der SAMW. Genehmigt am 3.6.99.

²⁴ Waldner, R. (1999). Nach Alternativen zu Tierorganen suchen. Tages-Anzeiger, 10.6.99.

4. Forderungen SAG

- Angesichts des Risikos neuartiger Epidemien bei Menschen durch die Xenotransplantation,
- angesichts der weltweit ausgesprochenen Mahnung nach Vorsicht,
- angesichts der verschiedenen Moratoriumsforderungen, namentlich derjenigen nach einem weltweit vereinbartem Moratorium durch den Europarat,
- angesichts der ausserordentlich tiefen Akzeptanz der Xenotransplantation in der Bevölkerung,
- angesichts der noch gänzlich fehlenden gesellschaftlichen Diskussion und
- angesichts der ungeklärten ethischen Bewertung der Xenotransplantation anhand der Verfassungsnorm der kreatürlichen Würde und in Bezug auf den Menschen,

kommt die SAG zu folgendem Schluss:

- **die SAG fordert ein Verbot der Xenotransplantation**

Im Sinne eines Kompromisses ist die Minimalforderung der SAG:

- ein 10-jähriges Moratorium für klinische Versuche der Xenotransplantation.