



Aktenzeichen: BAFU-621.2-7/30

Protokoll der 197. Sitzung der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich

vom 23. Juni 2023

in Bern

Vorsitz:	K. P. Rippe
Weitere teilnehmende Mitglieder:	S. Camenzind, C. Clavien, G. Guarda, G. Hess (Trakt. 1-3), M. Mahlmann, P. Pelczar, O. Schäfer
Entschuldigt:	M. Betzler, E. Gelinsky, G. Hess (Trakt. 4-5), P. Kirchschräger, J.-M. Neuhaus
Gäste:	L. H. Bühler (Trakt. 2); alle Trakt.: A. Bachmann (BAFU)
Sekretariat/Protokoll:	A. Willemsen

Traktanden

1. Begrüssung
Traktanden
Protokoll der letzten Sitzung
Hinweise
2. Prospects, opportunities and risks of xenotransplantation; presentation and discussion
Gastreferent: Prof. Leo Hans Bühler, Université de Fribourg, Hôpital cantonal
3. Der Umgang mit Versuchstieren: Bericht aus der Forschungspraxis und anschliessende Diskussion
Referentin: Greta Guarda
Gast: Prof. Leo H. Bühler
4. Xenotransplantation: Diskussion von Zielsetzung und Elementen eines Kommissionsberichts
5. Varia



1. Begrüssung, Traktanden, Protokoll der letzten Sitzung, Hinweise

Der Präsident begrüsst die Kommissionsmitglieder.

Für die Sitzung entschuldigt haben sich M. Betzler, E. Gelinsky, P. Kirchschräger und J.-M. Neuhaus. G. Hess muss die Sitzung früher verlassen und entschuldigt sich für die Traktanden 4 und 5.

Traktanden

Die Mitglieder sind mit der Traktandenordnung einverstanden.

Protokoll der letzten Sitzung

Das Protokoll der Sitzung vom 5. Mai 2023 wird genehmigt und verdankt.

Hinweise

- Art. 37a Abs. 2 GTG/Stellungnahme der EKAH: Die Stellungnahme wurde nach der Verabschiedung an die zuständigen Stellen des BAFU und des BLW gesandt. Am 19. Juni 2023 wurde die Stellungnahme auf Wunsch des BAFU auf der EKAH-Website publiziert.
- Themengruppe Landwirtschaft der SP: Die EKAH wurde angefragt, im September ein Kurzreferat zur Regulierung der neuen Gentechnik zu halten. M. Mahlmann ist bereit, diese Aufgabe zu übernehmen.
- 31. NEC Forum in Stockholm: Der Präsident präsentierte auf Einladung den EKAH-Bericht «Klimawandel, Landwirtschaft und die Rolle der Biotechnologie». Es gab viele positive Rückmeldungen. Zudem nahmen der Präsident und die Geschäftsführerin an einem Workshop zum Thema Xenotransplantation teil. Der Workshop zeigte den derzeitigen Stand der (ethischen) Diskussion auf und auch, wo noch Bedarf für Vertiefung besteht. Erste Überlegungen dazu sind ins Diskussionspapier eingeflossen, das den Mitgliedern für Traktandum 4 vorgelegt wird. Der Präsident erachtet es als Vorteil, vor Ort teilgenommen zu haben und nicht nur online dabei zu sein, da man viele neue Kontakte knüpfen oder alte wieder aufnehmen konnte. Auch habe der Austausch mit den anderen Kommissionen gezeigt, dass die EKAH gute Arbeit leiste.
- 32. NEC Forum in Madrid. Das nächste Treffen der Nationalen Ethikkommission findet am 27./28. November 2023 in Madrid statt. Gastgeberin sind die spanische Bioethikkommission, wie immer gemeinsam mit der EU. Wie in Stockholm sollen neben Plenarsessions auch wieder Workshops angeboten werden. Die Nationalen Ethikkommissionen sind eingeladen, Themenwünsche einzusenden. Von Seite der EKAH sollen folgende Themenvertiefungen vorgeschlagen werden: «Klimagerechtigkeit» und «Xenotransplantation».
- Umfrage zur Krisenrelevanz. Gemäss Bundesratsbeschluss vom 23. November 2022 wurden die Departemente beauftragt zu eruieren, welche bei ihnen angesiedelten ausserparlamentarischen Kommissionen in einer Krise eine beratende oder entscheidende Rolle ha-

ben. Das GS UVEK legte den APKs in ihrem administrativen Zuständigkeitsbereich eine entsprechende Umfrage vor. Für die EKAH wurde geantwortet, dass der Kommission eine beratende Funktion zukomme bei allen Anträgen um Notrechtserlasse und Gesuche für Anwendungen der Biotechnologie (Notzulassungen) an Tieren und Pflanzen im Kontext von Klimawandel in der Landwirtschaft und in der Umwelt und zur Bekämpfung von übertragbaren Krankheiten (Zoonose, Invasive). Die Mitglieder seien sich dieser Funktion (eher) bewusst und die EKAH auch in der Lage, rechtzeitig zu reagieren. Die Bundeskanzlei koordiniert die Arbeiten zur Umsetzung des Bundesratsbeschlusses und erstattet bis Ende 2023 Bericht an den Bundesrat.

- Gutachten/Studien:

- (1) Das Thema «Künstliche Intelligenz und Pflanzenzüchtung» war zurückgestellt worden, weil es nicht gelang, den Auftrag zu vergeben. Entweder fehlten die Kapazitäten bei den angefragten Gutachtern oder die finanziellen Erwartungen überstiegen das EKAH-Budget.
- (2) Die Mitglieder bekräftigen im Nachgang zur Sitzung vom 5. Mai, sich eingehender mit dem Thema «Metaphern im Bereich der ausserhumanen Biotechnologie» befassen zu wollen. Es soll ein grösseres Gutachten werden, das auch das Budgetjahr 2024 miteinbezieht.
- (3) Eine Frage, die sich durch alle Bereiche hindurch zieht, ist jene, wann unter dem Aspekt der Krise und der Dringlichkeit Risiko- und Vorsorgeüberlegungen überschrieben werden dürfen und sollen. Die Kommission will sich dem Thema in einem ersten Schritt über eine historische Auslegeordnung von Beispielen nähern.
- (4) Das Gutachten zum Thema «Staatliche Verantwortung für die Herstellung von Veterinärimpfstoffen, wenn wirtschaftliche Anreize fehlen» ist, wie schon bekannt, vergeben und liegt im Frühjahr 2024 vor.
- (5) Ebenfalls schon bekannt: Anne Eckhardt wird ihren Bericht über die Alternativen zur Xenotransplantation an der Sitzung vom 25. August 2023 präsentieren.

- Band 16 der EKAH-Buchreihe: Der nächste Band mit dem Titel «Xenotransplantation», verfasst von Samuel Camenzind wird in der zweiten Augushälfte verschickt.

- Hinweise von Mitgliedern:

- Eva Gelinsky hatte einige Links mit Informationen zu den aktuellen Entwicklungen betreffend Regulierung der neuen gentechnischen Verfahren in der EU zusammengestellt. Diese haben die Mitglieder vor der Sitzung per Mail erhalten.

2. Prospects, opportunities and risks of xenotransplantation; presentation and discussion

Gastreferent: Prof. Leo Hans Bühler

Der Präsident begrüsst Prof. Leo Hans Bühler und dankt ihm für seine Bereitschaft und seine Zeit, nach Bern zu kommen. Wie man dem Lebenslauf im Internet entnehmen könne, befasste sich L. Bühler schon sehr lange mit dem Thema. 1999 habe er einen Preis der Internationalen Xenotransplantation Association (IXA) gewonnen. Derzeit sei er Chirurg in Fribourg, vorher war er in Genf und Boston tätig.

L. Bühler dankt für die Einladung; sie sei ihm eine Ehre. Auf Bitte des Präsidenten ergänzt er seinen Hintergrund. Nach seiner Ausbildung in allgemeiner Chirurgie habe er in Genf gearbeitet. Anschliessend war er mit einem Stipendium einmal vier und dann zwei Jahre in Boston tätig, wo er hauptsächlich an der Organtransplantation geforscht habe. In den 80er- und 90er-Jahren habe die Organtransplantation aufgrund bahnbrechender Erfolge in der Immunsuppression rasant an Geschwindigkeit aufgenommen und es sei rasch deutlich geworden, dass der Bedarf an Organen nicht gedeckt werden konnte. In den 90er-Jahren seien mehr und mehr PatientInnen verstorben, während sie auf der Warteliste für ein neues Organ standen. Man suchte deshalb nach Alternativen zur Alлотransplantation insbesondere von Leber, Herz und Lunge, da ein Versagen dieser Organe nicht mit mechanischer Unterstützung überbrückt werden kann. Während seiner Jahre in Boston habe er an der Xenotransplantation von Organen und Zellen geforscht. Später habe er in Genf eine Professur angenommen, in der er halb klinisch, halb in der Forschung tätig sein konnte. Auch nach seiner Rückkehr in die Schweiz habe er die Xenotransplantation als Forschungsprojekt beibehalten. Heute lehre er an der Universität Fribourg und forsche weiterhin im Bereich der Xenotransplantation.

Die *International Xenotransplantation Association* (IXA), deren Präsident er von 2017-2019 war, sei eine der Tochtervereinigungen der *International Transplantation Society* und habe rund 300 Mitglieder. Die IXA verbinde die Forschungszentren für Xenotransplantation über die ganze Welt. Der Transplantation Society gehörten weltweit 4'000-5'000 Mitglieder an. Innerhalb dieser gebe es auch eine Gruppe, die für Ethik verantwortlich sei und u.a. Artikel in der einzigen wissenschaftlichen Zeitschrift für Xenotransplantation publiziere, deren Herausgeber er sei.

Präsentation

Siehe Präsentation in der Beilage.

Ein von Sandoz (später Novartis) auf den Markt gebrachtes Immunsuppressivum erlaubte der Organtransplantation in den 1980er-Jahren eine starke Entwicklung. Wie in fast allen europäischen Ländern hatte sich in den 1990er-Jahren die Verfügbarkeit von Organen für die Transplantation stabilisiert, doch der Bedarf stieg an. Heute werden in der Schweiz pro Jahr ca. 500 Transplantationen durchgeführt, während ca. 1'500 PatientInnen auf der Warteliste stehen. Menschen, die eine Nierentransplantation benötigen, können diese Wartezeit mit einer Dialyse überbrücken. In den USA sterben aber dennoch 50% der Dialyse-PatientInnen innert 5 Jahren, während derer sie auf eine neue Niere warten. Für Leber- und Lungenpatienten gibt es zudem keine mechanischen Unterstützungsgeräte.

Insgesamt sterben pro Jahr etwa 20% der PatientInnen, die eine neue Leber oder Lunge benötigen. 2007 trat in der Schweiz das Transplantationsgesetz in Kraft, das die Zuteilung der Organe reguliert. Swisstransplant, die Schweizerische Nationale Stiftung für Organspende und Transplantation, ist für die Allokation der Organe zuständig. Die Zuteilung erfolgt transparent und unabhängig, nach vorgegebenen Kriterien via ein Computerprogramm.

Zu den Alternativen zur Xenotransplantation: s. Folie 3.

Wenn Xenotransplantation funktioniert, hätte dies mehrere Vorteile (s. Folie 4)

- Die Xenotransplantation könnte eine unlimitierte Quelle von Organen gewährleisten.
- Die Transplantationen könnten besser geplant werden. Transplantationen sind heute mit disruptiven Arbeitsprozessen und Stress für das Operationsteam verbunden. In der Regel müsse man alles stehen und liegen lassen, wenn ein Organ zugeteilt wird; die Operationen

finden auch oft nachts statt, an einem anderen Ort, mit neuem Team, das vor Ort zusammengestellt werden müsse.

- Die Transplantation könnte früher angesetzt werden, bevor die Patienten zu krank und zu fragil werden.
- Die Verfügbarkeit von Organen würde erlauben, die Indikatoren für eine Transplantation zu erhöhen.

Zur Geschichte der Xenotransplantation (s. Folie 5 ff)

- Die ersten Xenotransplantationen, bei denen Nieren von Schafen und Schweinen transplantiert wurden, funktionierten nicht. Diese Transplantationen erfolgten zudem, noch bevor man die unterschiedlichen Blutgruppen kannte, die eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Antigenen spielen. (Dennoch erhielt Alexis Carrel für seine Forschung den Nobelpreis.)
- 1981/82 brachte Sandoz ein Immunsuppressivum auf den Markt, das die ganze Situation für Transplantationen veränderte. Während das Operationsteam in Pittsburgh in den 1970er-Jahren rund 10 bis 20 Patienten pro Jahr eine Leber transplantierte mit einer Mortalitätsrate von 80%, operierte das Team nach Einführung des Immunsuppressivum rund 700 PatientInnen pro Jahr in den USA und Kanada mit einer Überlebensrate von 80%.
- 1984 wurde dem «Baby Fae» aufgrund eines hypoplastischen linken Ventrikels ein Pavianherz eingesetzt. Das Baby überlebte die Transplantation 20 Tage, da das Xenotransplantat abgestossen wurde. Die Abstossung bei Xenotransplantaten ist sehr viel stärker als bei Alлотransplantaten.

Neue Entwicklungen? (s. Folie 8 ff)

- Anstatt den Empfänger weiter zu beeinflussen, der aufgrund seiner Krankheit bereits sehr fragil ist und sich auch wegen dieser Fragilität weitere Komplikationen bei einer Transplantation entwickeln, begann man, den Fokus weg vom Empfänger hin zum Organspender zu richten.
- In den 1990er-Jahren entwickelte man in Cambridge, UK, transgene Schweine, denen menschliche Gene eingefügt worden waren. Auch hier spielte Novartis eine wichtige Rolle. Die Firma war interessiert daran, die Xenotransplantation weiterzuentwickeln. Sie gründete hierfür in Cambridge ein Start-up. Dieses hatte aber keinen Erfolg, als klar wurde, dass Xenotransplantationen nicht mehr als 3 Monate Lebenszeitverlängerung ermöglichten. Man wollte dieses Risiko nicht nehmen und beendete das Projekt.
- Im Jahr 2002 entwickelte dasselbe Team, das schon das Schaf Dolly hervorgebracht hatte, das GT-KO Miniatur-Schwein. Man kombinierte hierfür Verfahren der Transgenese mit dem Klonen. Die wichtigsten Antigene konnten auf diese Weise im Schwein eliminiert werden. Zu Beginn des Jahrtausends waren aus den 3 Monaten Lebensverlängerungszeit 9 bis 12 Monate geworden. Dies bestärkte die Forschenden in ihrem gewählten Ansatz, nicht auf den Empfänger, sondern auf die Manipulation des Schweins als Organspender zu fokussieren. Dies war aber erst der Anfang dieser Entwicklung.
- Der nächste grosse Schritt erfolgte mit der Entwicklung des Verfahrens CRISPR/Cas 9 (*siehe Folien 11 ff*). Patienten, die aufgrund der chronischen Abstossung einer ersten transplantierten Niere weitere erhalten, müssen immer stärkere Immunsuppressiva einnehmen, da sie mit jedem neuen Transplantat mehr Antigene entwickeln. Die gentechnische Veränderung der Spenderorgane ermöglichte nun in wenigen Jahren eine Überlebenszeit in Primatenversuchen von wenigen Tagen zu fast drei Jahren.
- 2017/18 diskutierten die Regulatoren der WHO und FDA die Voraussetzungen für eine Xenotransplantation an Menschen. Ein wichtiges Thema waren die Risiken der Übertragung von Infektionskrankheiten. Dies ist auch bei Alлотransplantationen ein Problem. Bei der Xenotransplantation kommen jedoch neue Infektionskrankheiten dazu, die beim Spendertier (beim Schwein) vorkommen, bei Menschen bisher aber unbekannt sind. SARS sei

- ein Beispiel einer solchen Infektionskrankheit, die von Schweinen auf Menschen übersprang. Auch Covid sei eine Zoonose, deren Ursprünge aber nicht bei Schweinen liege.
- Schon 1997 habe man über das Porcine endogenous Retrovirus (PERV) diskutiert, das im Genom von Schweinen vorkommt. In einem wissenschaftlichen Journal sei darauf hingewiesen worden, dass *in vitro* eine Infektion von menschlichen Zellen möglich sei. Daraufhin untersagte die britische Regierung die Entwicklung und Anwendung umgehend. Novartis erlebte in diesem Zusammenhang einen weiteren Rückschlag: Novartis hatte eben gerade das Unternehmen aufgekauft, das in diese Entwicklung involviert war. 1999 zeigte eine weitere wissenschaftliche Publikation, dass auch wenn *in vitro* eine Infektion möglich sei, *in vivo* bisher keine Infektionen bei Empfängern von Schweinetransplantaten entdeckt worden waren. Die Zellen hätten im menschlichen Körper nicht lange genug überlebt. Die Forschung wurde daraufhin wieder aufgenommen und Schweineorgane in Affen eingesetzt. Es gab seither keine Anzeichen von Infektionen, auch wenn man nie absolute Sicherheit habe.

WHO (s. Folie 16 f)

Die Gesundheitsministerien der Welt treffen sich an der WHO jährlich zu einer zwei- bis dreiwöchigen Generalversammlung in Genf, um Empfehlungen zu verabschieden. 2004 sprach sich die Generalversammlung *nicht* gegen Xenotransplantationen aus. Der Grund war, dass man den Organhandel fürchtete und hoffte, ihn mit Xenotransplantationen unterbinden zu können. Auch in 2005 und 2011 wurden im Rahmen von WHO-Konsultationen die Entwicklungen der Xenotransplantation unterstützt. Man sprach sich aber für eine strenge Regulierung aus, die Entwicklung von ethischen Vorschriften sowohl für die Seite der Organspender als auch der Organempfänger sowie für eine Langzeitüberwachung der Organempfänger.

Liste von Aktivitäten im Bereich de Xenotransplantation (Folie 18)

Bis 2010 waren viele dieser aufgelisteten Aktivitäten noch nicht reguliert. Auch in der Schweiz bot die Clinique La Prairie im Kanton Waadt eine «Verjüngungsbehandlung» mit embryonalen Schafszellen an. Bei einer Nachfrage stellte sich heraus, dass diese Zellen, die via Injektionen verabreicht wurden, nicht auf virale Infektionen getestet wurden. Selbst nach Inkrafttreten des Schweizer Transplantationsgesetzes (SR 810.21), das 10 Artikel zur Xenotransplantation enthält, bot die Klinik weiterhin Behandlungen mit Schafföten an, verabreichte die Behandlung aber neu oral, in Pillen. Für diese Behandlung gebe es immerhin keine wissenschaftliche Evidenz, dass dies irgendeinen Effekt habe.

Xenotransplantationen am Menschen in den USA (s. Folie 20)

- 2021 beantragte ein Transplantationszentrum in den USA, Schweinenieren in hirntote Personen zu transplantieren, mit dem Zweck, die klinische Logistik zu testen. Die IXA äusserte sich gegenüber diesem Ansinnen kritisch. Es werfe ethische Fragen auf. Einzig das Ziel, die Logistik zu testen, sei kein ausreichender Grund, um an hirntoten Menschen solche Versuche durchzuführen. Ein darüberhinausgehender Lerneffekt werde zudem nicht ersichtlich. Man sei jedoch positiv überrascht worden, dass die öffentliche Wahrnehmung gegenüber diesem Vorhaben positiv gesinnt war.
- Im Januar 2022 wurde in Baltimore eine Xenotransplantation an einem Menschen, der an schwerer Herzinsuffizienz litt, durchgeführt. Dem Patienten war ein Humanorgan verweigert worden, weil er sich während der vorhergehenden 10 Jahre den Anweisungen der Ärzte widersetzt und die verschriebenen Medikamente nicht eingenommen hatte. Auch hier unterstützte die IXA die Operation nicht, dies vor allem mit der Begründung, dass von einer Person, die sich nicht an medizinische Anweisungen hielt, ein grosses Risiko mit Blick auf die notwendige Langzeitüberwachung ausgehe. Die FDA bewilligte jedoch die Operation. Eingesetzt wurde ein Herz eines Schweines, bei dem 10 Gene modifiziert worden waren; vier Schweinegene waren entfernt und 6 andere Gene hinzugefügt worden. Dazu wurden dem Patienten die optimalen Suppressiva verabreicht. Nach zwei bis drei Wochen stellte sich jedoch heraus, dass der Patient positiv auf das porcine Cytomegalovirus (CMV)

testete. Das Operationsteam dachte, dass sie solche Viren ausgeschlossen hatten. (Jede Spezies hat ihre eigenen Viren.) Während solche humanen Viren auf gesunde Menschen nur kleine Effekte haben, können sie für die fragilen Patienten, zudem mit einem unterdrückten Immunsystem, lebensbedrohlich werden. Der Patient starb vermutlich an einer solchen viralen Infektion des transplantierten Herzens. Er überlebte die Operation um zwei Monate, ohne die Intensivstation je zu verlassen. Diese Xenotransplantation war kein Erfolg, aber auch kein völliger Misserfolg. Das Team habe das falsche Schwein ausgewählt.

Weiterentwicklungen der Nieren-Xenotransplantation (s. Folien 25 ff)

Das Transplantationszentrum in Baltimore konzentriert sich auf die Transplantation von Nieren. In den USA wird man ab einem Alter von 70 Jahren oft nicht mehr auf die Warteliste aufgenommen, um ein neues Humanorgan zu erhalten. Die Überlebensrate von Patienten an der Dialyse beträgt nur ungefähr 50% nach 5 Jahren. Xenotransplantation könnte deshalb eine Alternative für diese Altersgruppe sein. Die Frage ist, um wieviel die Lebenszeit dank eines Xenotransplantats verlängert sein müsste, damit es interessant werde. Es könne sicher gesagt werden, dass zwei Monate nicht ausreichen, dass aber möglicherweise zwei bis drei Jahre Lebenszeitgewinn relevant wären.

Zum Abschluss seines Referats verweist Prof. L. Bühler auf einen Kongress, den die *International Xenotransplantation Association (IXA)* vom 7.-10. Oktober 2025 in Genf organisiert. An diesem Kongress würden alle Aspekte der Xenotransplantation thematisiert – auch ethische.

Rückfragen und Diskussion

Die Entwicklungen der Gentechnik und gentechnisch veränderter Schweine für Xenotransplantationen hätten ein grosses Potential, um die gesamte Organtransplantation zu revolutionieren. Sie könnten Allotransplantationen, die ein Beispiel für Altruismus und Solidarität seien, verdrängen, und einer Entwicklung Platz machen, die von starken finanziellen Interessen gekennzeichnet sei. Wer sei in die Entwicklung der für die Xenotransplantation verwendeten Schweine involviert, seien dies vor allem Universitäten oder private Unternehmen? – L. Bühler: Ursprünglich stammten sie aus akademischen Institutionen. Wenn man sie aber zu klinischer Anwendung weiterentwickeln wolle, brauche es private Investoren. Insgesamt seien vier Unternehmen involviert. In den USA hätten sich zwei Unternehmen in grossem Umfang eingekauft. Zwei weitere Unternehmen seien im «Rest der Welt» involviert. Schon das Unternehmen in UK, das das Schaf Dolly erzeugt hatte, musste aus finanziellen Gründen schliessen. Es gründete vor rund 20 Jahren ein neues Start-up in den USA, das auf die Herstellung von Schweinen für die Xenotransplantation fokussierte. Die Forschung kam voran, aber es fehlte auch dort an der Finanzierung. Das Start-up wurde vom Unternehmen United Therapeutics übernommen, das heute das führende Unternehmen in den USA sei. Es verfüge über ein immenses finanzielles Potential. Eine Gruppe am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Boston gründete 2017 das Unternehmen eGenesis. (eGenesis habe als erstes Unternehmen ein Schwein ohne Retroviren entwickelt. Das Schwein, das man für die Operation in Baltimore 2022 verwendet hatte, stammte jedoch von United Therapeutics.) Ein gewöhnlicher Versuch koste pro Monat rund USD 20'000. Für Weiterentwicklungen brauche es viele Millionen. Das ist ohne private Unternehmen nicht zu schaffen.

Ein Mitglied spricht die Validität der Versuche an. Kann man aus Versuchen an Primaten Fortschritte erkennen, was die Verträglichkeit der Organe betrifft? Es gibt auch immer noch Komplikationen bei Primatenversuchen. Was bedeuten diese für die klinische Anwendung am Menschen? – L. Bühler: Dieser Aspekt der Validität der Ergebnisse werde regelmässig diskutiert, auch mit der FDA. Die Resultate aus den Primatenversuchen lägen auf jeden Fall unter jenen, die man bei der klinischen Anwendung am Menschen erwarten könne. Dies liege daran, dass

Tiere nicht sprechen könnten und sich anders als Menschen verhielten. Alle Medikamente müssten intravenös oder intramuskulär verabreicht werden, was für die Tiere mit Stress verbunden sei. Auch die Blutentnahme sei für die Paviane ein riesiger Stress; man führe sie deshalb weniger häufig durch als beim Menschen. Eine weitere Schwierigkeit liege darin, dass man für die Versuche eine homogene Gruppe von Pavianen benötige. Verlangt würden Versuche von mindestens 6, manchmal auch 12 Monaten. Über die 12 Monate hinaus sei es schwierig, die Tiere zu halten und sie zu testen. Die Resultate der Pavianversuche und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen seien vor diesem Hintergrund zu bewerten. Die FDA werde für die Xenotransplantation weiterhin Primatenversuche fordern, während man in der Onkologie von Tierversuchen an Mäusen direkt zum Menschen gehen kann. In UK seien jedoch Primatenversuche fast nicht mehr möglich, auch in der Schweiz seien nur noch beobachtende Versuche, etwa in den Neurowissenschaften, erlaubt.

Im Referat sei in einem Beispiel die Anzahl der gentechnischen Veränderungen beim Schwein genannt worden. Wie sei das einzuschätzen: Seien mehr oder weniger Veränderungen besser?
– L. Bühler: Um diese Frage zu beantworten, müsse er etwas ausholen. Menschen würden sich von «niederen» Tieren u.a. in den Antigenen unterscheiden. Das erste Antigen, das Säugetiere entwickelt hätten, sei ein Zucker, der mit den Blutgruppen korreliere. Beim Menschen finde man folgende Antigen-Varianten: A, B, 0 und AB. Diese entsprächen unseren Blutgruppen. Alle niederen Tiere bis hin zu Affen würden positiv auf C-Zucker testen. Nur die Primaten in Afrika hätten dieses Antigen C verloren. Man gehe davon aus, dass dies aufgrund einer Epidemie passiert sei. Jene, die keine Antigene hatten und dann gegen C Antikörper entwickelten, hätten überlebt. Der Mensch habe das C auch nicht mehr. Menschen der Blutgruppe 0 würden Antikörper gegen A und B entwickeln und könnten deshalb nur Organe der Blutgruppe 0 erhalten. Wenn man alle Antigene aus den Spendertieren entferne, erreiche man *in vitro* die besten Ergebnisse für die menschliche Transplantation. Die Versuche fänden aber an Affen statt, die nicht über alle Zucker verfügten. Während es für Menschen ein Trippel-Knockout brauche, damit sie keine Antigene entwickeln, sei es bei Pavianen besser, ein Doppel-Knockout zu verwenden, weil sie bei einem Trippel-Knockout Antikörper entwickeln. Diesen Umstand müssten wir und müsse die FDA akzeptieren, wenn sie Primatenversuche verlange. Die Anzahl der genetischen Veränderungen korreliere nicht mit besseren oder schlechteren Ergebnissen. Man wisse es nicht im Voraus. Was man wisse, sei, dass es für Menschen ein Trippel-Knockout brauche. Was es darüber hinaus brauche, sei offen.

Welche Interessen stünden hinter der Xenotransplantation und wie transparent seien sie?
– L. Bühler: Die Xenotransplantation sei von der FDA stark reguliert und der Vollzug sei sehr streng. Es sei für die FDA ein grosser Schock gewesen, dass sie das Schweineherz des Unternehmens United Therapeutics für die Operation von Januar 2022 in Baltimore akzeptiert hatten. Das Schweineherz sei nur mit einem PCR getestet worden. Das genüge aber nicht. Für Serologen sei hier Grundlegendes übersehen worden. Die FDA hätte eingreifen und das Unternehmen dazu zwingen müssen, aufzuzeigen, dass das Spenderorgan sicher (ohne Retroviren) sei. Was die finanziellen Interessen anbelangt, sei dies schwierig abzuschätzen. Eine humane Lebertransplantation am Universitätsspital koste CHF 100'000. Die Operation werde von der Krankenkasse übernommen. Die Angehörigen des Organspenders würden nicht entschädigt. Er gehe davon aus, dass die Xenotransplantation von Lebern und Nieren von Schweinen die Kosten für die Operation nicht verdoppeln würden. Eine Dialyse koste in der Schweiz CHF 100'000 pro Jahr. Eine Nierentransplantation koste CHF 60'000. Dazu kämen Überwachung und Suppressiva gegen die chronische Abstossung von rund CHF 20'000 pro Jahr. Eine Transplantation sei unter dem Strich ein Gewinn für die öffentlichen Gesundheitskosten.

Welches seien die Kriterien, die darüber bestimmten, ob Xenotransplantation als Erfolg gewertet werde? Was sei das Ziel: 2 bis 3 Jahre oder 10 Jahre Lebensverlängerung? Und wie seien die mittelfristigen Prognosen, d.h. die innert ca. 10 Jahren erreichbaren Ziele? – L. Bühler: Was als Erfolg zu werten sei, sei nicht ganz klar. Zwei Monate genügte sicher nicht. Wenn man in den USA über 70 Jahre alt sei, werde man oft auf keine Warteliste mehr aufgenommen. Für diese Patienten gebe es keine Alternativen. Ein Jahr würde wohl auch dann nicht ausreichen, da eine Transplantation auch mit Belastungen und möglichen Komplikationen verbunden sei. Es müssten mindestens zwei bis drei Jahre sein. Eine mögliche Nischenanwendung sei die Xenotransplantation von Herzen bei Neugeborenen. Die Idee wäre, dass das Schweineherz die Zeit – vielleicht ein Jahr – überbrücke, bis ein Spenderherz für das Baby zur Verfügung stehe. Mechanische Geräte zur Unterstützung bei Herzinsuffizienz gebe es nur für Erwachsene, nicht für Kinder. Das Ziel wäre in diesem Fall ein Jahr.

Xenotransplantation sei mit dem Risiko von Zoonosen verbunden. Gebe es weitere Viren, die bisher nicht bekannt seien? Welches seien katastrophale Szenarien und wie wahrscheinlich seien sie? – L. Bühler: Es gebe Dutzende von Agenzien. Die Tiere würden jedoch in einer komplett sterilen Umgebung gehalten. Auch ihre Nahrung sei steril. Man könne alle Bakterien und Umweltviren in wenigen Generationen eliminieren. Im Prinzip seien alle Viren bekannt, aber nicht alle Retroviren, da diese im Genom integriert seien. eGenesis sei es gelungen, das PERV zu entfernen; die Tiere von United Therapeutics seien nicht frei davon. Das Risiko einer Pandemie aufgrund einer Zoonose sei nicht Null, aber aus Sicht der FDA akzeptabel. Wenn sich die EKAH vertiefter über die Zoonose-Risiken informieren wolle, könne er Prof. Nicolas Müller vom Transplantationszentrum der Universität Zürich empfehlen.

Bei der Alлотransplantation gehe es auch darum, dass ein Organempfänger ein fremdes Organ eines Verstorbenen integrieren müsse. Unterscheide sich die Wahrnehmung gegenüber einem Xenotransplantat? – L. Bühler: Dazu gebe es viel Literatur. Die Wahrnehmung sei individuell und kulturell unterschiedlich. Jeder Organempfänger, jede Organempfängerin werde psychiatrisch untersucht. Oft seien es nicht die technischen und physischen Voraussetzungen, sondern die Wahrnehmungen der KandidatInnen gegenüber dem Transplantat, die den Ausschlag gäben, ob jemand als Organempfänger in Frage komme.

Der Präsident dankt Prof. Bühler für die Präsentation und allen für die Diskussion.

3. Der Umgang mit Versuchstieren: Bericht aus der Forschungspraxis und anschliessende Diskussion

Referentin: Greta Guarda

Gast: Prof. Leo Bühler

Präsentation

Siehe Präsentation in der Beilage.

Ein Mitglied verweist auf Folie 14 und fragt, ob die Forschenden diese Frage nach der Belastung der verwendeten Linie selber evaluieren müssten. – G. Guarda ist grundsätzlich einverstanden, weist aber darauf hin, dass die Belastung nicht allgemein bewertet werden könne, sondern von verschiedenen Faktoren abhängig sei, so zum Beispiel vom Alter der Tiere. Eine Linie zeige etwa im Alter zwischen zwei bis vier Monaten keine Belastung und entwickle diese vielleicht erst ab 20 Monaten. Würde diese Tierlinie – etwas für eine Forschung zur Alterung – zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt, wären die Tiere belastet. Verwende man sie in einem jüngeren Alter, hätten sie keine Belastungen.

Dies bedeute, so das Mitglied, dass man betreffend Belastungen für dieselbe Tierlinie zu unterschiedlichen Einschätzungen kommen könne. – G. Guarda: Das könne sie nicht beantworten; da müssten die hierfür zuständigen Stellen konsultiert werden. In der Praxis sei es so, dass man die Dokumentation erfrage, wenn man Tiere von einem anderen Institut oder einem anderen Kollegen erhalte. Diese Informationen nütze man als Referenz, um die Frage nach der Belastung der Linie zu beantworten. – Ob sie mit der Beurteilung der Kollegen immer einverstanden sei? – G. Guarda: Würden Tiere innerhalb des Labors übernommen, diskutiere man über diese Frage. Übernehme man Tiere von anderen Labors, müsse man sich in der Praxis im Grunde auf die Einschätzung und Dokumentation der KollegInnen verlassen. – Dies wird von einem anderen Mitglied bestätigt. Es gebe ein klares Protokoll, wenn man Tierlinien mit neuen Belastungen züchte. Die Bewertung der Belastung sei keine willkürliche Entscheidung. Eine Linie könne in jungem Alter unbelastet sein oder die Belastung betreffe nur einen spezifischen Aspekt, den man mittels Mitigation aufheben könne. Beispielsweise hab eine Tierlinie Schwierigkeiten zu trinken, weil sie die Trinkgeräte nicht erreichen könne. Dies lasse sich durch eine Anpassung der Haltungsbedingungen verändern. Dann seien die Tiere unbelastet. Die Belastungen seien nicht absolut, sondern immer auch von den Umständen abhängig. – G. Guarda: Ein anderes solches Beispiel von Mitigation sei, dass Linien, die eine Immundefizienz hätten, in einem entsprechend sterilen Umfeld keine Probleme hätten und nicht krank würden. In der Immunologieforschung könnten unter den entsprechenden Haltungsbedingungen die meisten allgemeinen Belastungen vermieden werden.

Der Präsident und die Anwesenden danken G. Guarda herzlich für ihre Präsentation und den Einblick, den sie der Kommission in ihre Arbeit gewährte.

4. Xenotransplantation: Diskussion von Zielsetzung und Elementen eines Kommissionsberichts

Diskussionsgrundlage: «Xenotransplantation. Neue Möglichkeiten, neue ethische Fragen? Überlegungen zuhanden der EKAH-Sitzung vom 23. Juni 2023.

Der Präsident verweist auf die Diskussionsgrundlage, die die Geschäftsleitung im Nachgang zum Workshop zur Xenotransplantation am NEC Forum in Stockholm skizziert hatte, um jene Aspekte aufzugreifen, die in der dortigen Diskussion nicht oder kaum zur Sprache kamen. Er bittet die Mitglieder darum, die Überlegungen zu ergänzen.

Folgende Aspekte sollen in das Diskussionspapier eingefügt werden:

Für die Güterabwägung seien folgende weiteren Punkte relevant oder zu vertiefen:

- Wie relevant sei Xenotransplantation aus gesundheitsökonomischer Sicht?
- Welche finanziellen Interessen stecken hinter der Forschung und Entwicklung der Xenotransplantation? Wenn Xenotransplantation erfolgreich wäre, könnte dies unterschiedliche Szenarien zur Folge haben, deren Wahrscheinlichkeiten zu prüfen wären. Kämen die Möglichkeiten der Xenotransplantation nur in die Nähe dessen, was mit Allotransplantation bewirkt werden kann, dann könnte dies unter Umständen disruptive Auswirkungen auf die Allotransplantation haben. In einem ersten Schritt könnte die Allotransplantation über Dumpingpreise vom Markt gedrückt werden, um dann die Kosten für Organtransplantationen zu erhöhen. Oder die Xenotransplantation generiere ihren ganz eigenen Markt. Die Verfügbarkeit von Tierorganen habe gegenüber humanen Organen auch Vorteile. Die Xenotransplantation müsse deshalb nur in die Nähe der Möglichkeiten der Allotransplantation kommen, um finanziell interessant zu werden.
- Heute sei das anvisierte Ziel der Xenotransplantation nicht, an die Möglichkeiten der Allotransplantation heranzukommen. Das Ziel beschränke sich darauf, ein bis zwei Jahre Lebenszeit zu gewinnen. Die Rechtfertigung dieses Ziels müsse diskutiert werden. – Möglicherweise würden Nischenanwendungen wie etwa die Transplantation von Schweineherzen in herzinsuffiziente Neugeborene zum Hauptfokus der Xenotransplantation. Vielleicht liege das Ziel auch in einer kürzeren Zeitspanne. Die gewonnene Lebenszeit spiele für die Güterabwägung eine Rolle.
- Wie wahrscheinlich sind die Hoffnungsszenarien, dass die Organknappheit beendet und der Zugang zu Organen gewährleistet wird?
- Erwähnt werden soll, dass mit Blick auf die Organtransplantation wesentliche Gemeingüter zur Debatte stehen, die man nicht der Kommerzialisierung überlassen sollte. Was wären die Folgen wachsender Monopolstrukturen in diesem Bereich? Diese könnten disruptiv sein. Auch wenn der Bericht nicht alle Bereiche abdecken könne, sollte dieser Aspekt mindestens angesprochen werden.
- Die Humanorganspende sei ein Beispiel für Altruismus. Mit einer Kommerzialisierung der Xenotransplantation könnte dieser Altruismus zunichte gemacht werden. Dies könnte für die Gesellschaft eine Herausforderung darstellen.
- Im Kontext der Xenotransplantation auch zu erwähnen wäre der humanethische Aspekt der Selbstwahrnehmung von OrganempfängerInnen. Schon bei der Allotransplantation sei die Akzeptanz eines fremden Organs eines Verstorbenen für viele nicht einfach. Wie verhalte es sich gegenüber Xenotransplantaten?
- Interessant wäre, mehr darüber zu erfahren, wie die Forschenden und Unternehmen einerseits zusammenarbeiteten, dann bei den Patenten aber zu Konkurrenten würden. Wie funktionieren und welche Auswirkungen habe dies auf die Xenotransplantation?
- Sei es richtig, dass Tiere für die Xenotransplantation patentiert und privatisiert würden, wie Medikamente kategorisiert würden. Oder müssten sie Allgemeingut sein?
- Wie realistisch seien Weiterentwicklungen, die nicht auf Organe zielten, etwa die Blutspende?
- Zoonose-Risiken müssten gebannt sein.
- Welche Alternativen gibt es zur Xenotransplantation? – In diesem Zusammenhang wird auch die Herstellung von sogenannten Chimären genannt, die dazu genutzt werden sollen, Humanorgane in Tieren wachsen zu lassen. Sei dies ein realistisches Szenario?

Weiteres Vorgehen

- Das Sekretariat ergänzt das Diskussionspapier zuhanden der nächsten Sitzung.
- Die Kommission nimmt weiter den Vorschlag von L. Bühler auf, Prof. Nicolas Müller für ein Referat über die Zoonose-Risiken bei der Xenotransplantation einzuladen. (*Anmerkung der Protokollführerin: Prof. N. Müller hat für die Sitzung vom 25. August 2023 zugesagt.*)
- An der Sitzung vom 25. August 2023 wird Anne Eckhardt zudem ihre im Auftrag der Kommission verfasste Studie zu Alternativen der Xenotransplantation präsentieren.
- Anschliessend wird die EKAH die Diskussion der Güterabwägung vertiefen.

5. Varia

Es liegen keine Varia vor.

17.. Juli 2023

Für das Protokoll:



Ariane Willemsen

Beilagen:

- L. Bühler, Xenotransplantation, a possible solution for the shortage of human organ donors?, Präsentation.
- G. Guarda, Der Umgang mit Versuchstieren: Bericht aus der Forschungspraxis, Präsentation.
- Diskussionspapier: Xenotransplantation. Neue Möglichkeiten, neue ethische Fragen? Überlegungen zuhanden der EKAH-Sitzung vom 23. Juni 2023

Verteiler:

GS-UVEK, BAFU, BAG, BLW, BJ, BVET, DEZA, EFBS, EKTU, IGE, IVI, NEK, SBFI, SECO, Swissmedic, TA-Swiss