

***ÅRSRAPPORT FRA HELSE- OG
OMSORGSDEPARTEMENTETS INTERIMSORGAN FOR
XENOTRANSPLANTASJON
15. DESEMBER 2005***

1. INNLEDNING	3
2. XENOTRANSPLANTASJON VERSUS SMITTEFARE	3
3. XENOTRANSPLANTASJON OG INFLUENZA	4
4. IMMUNOLOGISKE PROBLEMSTILLINGER / STATUS	5
5. TRANSPLANTASJONSOMFANG, KUNSTIGE ORGANER MV.....	5
6. REGULERING I ANDRE LAND.....	6

1. Innledning

Interimsorganet for xenotransplantasjon ble opprettet 4. juli 2003. I henhold til mandatet skal Interimsorganet ha ansvar for å følge med på utviklingen innen feltet på verdensbasis, samt holde seg oppdatert på utviklingen i andre land, herunder i forhold til retningslinjer fra internasjonale organisasjoner.

Interimsorganet ble gjenoppnevnt frem til 1. januar 2007 ved Helse- og omsorgsdepartementets brev av 30. desember 2004. I den forbindelse ble det også foretatt visse justeringer av Interimsorganets mandat. Blant annet ble det i det nye mandatet understreket at Interimsorganet i større grad enn tidligere skulle bistå departementet ved utarbeiding av permanent lovregulering av xenotransplantasjonsfeltet. Videre ble det bestemt at Interimsorganet kun skulle utarbeide en årsrapport til departementet innen 15. desember, og ikke halvårsrapporter som fulgte av tidligere mandat. Ved gjenoppnevningen ble Interimsorganet også supplert med ytterligere ett medlem, avdelingsdirektør, overlege dr. med. Ingeborg Aaberge, Folkehelseinstituttet.

Interimsorganet har i perioden 1. januar - 15. desember 2005 hatt til sammen 5 møter. For øvrig har medlemmene kommunisert pr. e-post og telefon ved ferdigstilling av årsrapport og annet arbeid. I samsvar med ovennevnte mandatendring har Interimsorganets arbeid i perioden for en stor del bestått av bistand til Helse- og omsorgsdepartementets arbeid med permanent lovregulering av xenotransplantasjonsfeltet. Dette har skjedd ved at Interimsorganet har redegjort for og diskutert problemstillinger av ulik faglig art, samt også vurdert og diskutert konkrete lovreguleringsforslag.

Interimsorganet har i 2005 bestått av Inger Lise Gjerv (leder), Odd Geiran, Espen Rimstad, Kari Mjølhus, Tom Eirik Mollnes, Tore Tennøe, Ingeborg Aaberge og Magne Roland. Helse- og omsorgsdepartementet har ivaretatt sekretariatsfunksjonen.

2. Xenotransplantasjon versus smittefare

Hovedfokus for infeksjonsrisiko ved xenotransplantasjon er fortsatt grisens endogene retrovirus, PERV, det vil si virus som man per i dag ikke har mulighet til å hindre følger med ved transplantasjon/overføring av organer, vev eller celler fra kildedyr (gris).

I cellekulturer i laboratoriet har det lenge vært kjent at PERV kan infisere humane celler. I musemodeller, hvor man har benyttet immundefekte mus som er kimære med humane beinmargceller, har man tidligere også påvist PERV infeksjon i humane celler. En har derfor tidligere konkludert med at PERV også kan infisere humane celler i en organisme, (in vivo). Dette ble også nevnt i NOU 2001:18. Imidlertid er det nå publisert et arbeid som antyder at den sistnevnte konklusjonen er trukket på sviktende grunnlag. En gruppe fra Scripps Research Institute, USA, benyttet immundefekte mus som hadde celleøyer av både grise- og humane celler, men hvor disse var fysisk separert for å se om PERV kunne infisere humane celler i en slik modell. Gruppen fant at PERV kunne danne pseudotype-virus med et endogent museretrovirus som musene har (xeotropisk murint leukemi virus, X-MLV). Pseudotype vil si

at PERV har fått noen proteiner på utsiden av viruspartikkelen som egentlig stammer fra X-MLV. Dette er altså proteiner som er overført til PERV og ikke en genetisk nedarvbar endring i PERV. X-MLV kan infisere en rekke celletyper, deriblant også humane celler. Det er ikke kjent noen analog til X-MLV i det humane genom. Gruppen antyder derfor at man ikke har grunnlag for å trekke noen mulig klinisk betydning av funn av PERV i humane celler i immundefekte mus.¹

En gruppe fra Napoli, Italia, undersøkte 14 pasienter som var behandlet med bioartifisiell lever, det vil si hvor leverceller fra gris var benyttet. Det var direkte kontakt mellom pasientenes blod og griselevercellene, altså ingen membran mellom disse. Det kunne ikke påvises infeksiose PERV i pasientenes blod etter behandlingen.²

En gruppe fra La Coruna, Spania, undersøkte 27 bavianer som hadde mottatt hjerte eller nyre transplantat fra gris, og som hadde fått en immunsuppresiv behandling for å redusere anti-alfaGal antistoffer for å motvirke akutt avstøtningsreaksjon. De kunne ikke påvise infeksiose PERV i bavianene, og konkluderte at den type immunsuppresiv behandling ikke økte faren for overføring av PERV.³

Interimsorganet har ikke funnet publikasjoner som understøtter at PERV kan utgjøre en helserisiko ved xenotransplantasjon.

3. Xenotransplantasjon og influensa

Problemstillinger rundt zoonoser (smittsomme sykdommer som overføres fra dyr til menneske) er særlig aktuelt å vurdere i forbindelse med xenotransplantasjon. I den senere tid har problemstillinger rundt humane tilfelle i Asia av det høypatogene fugleinfluensaviruset, A H5N1, vært mye omtalt nasjonalt og internasjonalt. Man frykter at dette influensaviruset skal endre seg slik at det kan smitte mellom mennesker. En mulig mekanisme kan være utveksling av genetisk materiale mellom humant influensa virus og fugleinfluensavirus, hvis et menneske er smittet samtidig med begge virus. I og med at influensavirus har et arvemateriale som foreligger i segmenter, kan utveksling av genssegmenter mellom ulike influensavirus gi opphav til nye virus med andre egenskaper. Høypatogent fugleinfluensavirus A H5N1 har imidlertid sirkulert i fuglepopulasjonen i østre deler av Asia i flere år uten at dette har skjedd.

¹ Martina Y, Kurian S, Cherqui S, Evanoff G, Wilson C, Salomon DR. Pseudotyping of porcine endogenous retrovirus by xenotropic murine leukemia virus in a pig islet xenotransplantation model. Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA. Am J Transplant. 2005 Aug;5(8):1837-47.

² Di Nicuolo G, van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Beld MG, Amoroso P, Battisti S, Starace M, di Florio E, Scuderi V, Scala S, Bracco A, Mancini A, Chamuleau RA, Calise F. No evidence of in vitro and in vivo porcine endogenous retrovirus infection after plasmapheresis through the AMC-bioartificial liver. Laboratory of Virology, D. Cotugno Hospital, Naples, Italy. Xenotransplantation. 2005 Jul;12(4):286-92.

³ Moscoso I, Hermida-Prieto M, Manez R, Lopez-Pelaez E, Centeno A, Diaz TM, Domenech N. Lack of cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in pig-to-baboon xenotransplantation with sustained depletion of anti-alphaGal antibodies. Unidad de Investigacion, C.H.U. Juan Canalejo, Xubias de Arriba, 84, 15006, La Coruna, Spain. Transplantation. 2005 Apr 15;79(7):777-82.

Det foreligger ingen parallell situasjon til fugleinfluensavirus i xenotransplantasjonssammenheng. Selv om kildedyrene, det vil si gris, vil bære med seg PERV, er det ikke funnet levedyktige analoger til PERV i det humane arvematerialet. PERV, som er et retrovirus, har heller ikke de samme mekanismene for mulig genutveksling mellom forskjellige virus som influensavirus har. En annen mulig situasjon kunne være at kildedyrene kan være smittet med fugleinfluensavirus, da gris også kan bli smittet med influensavirus. Kildedyr til bruk i xenotransplantasjon vil imidlertid avles og oppstalles i kontrollerte omgivelser, slik at slik smitte fra fugl ikke skal skje. I tillegg vil man også kunne teste kildedyr for om de har vært i kontakt med kjente smittsomme agens, herunder influensavirus.

4. Immunologiske problemstillinger / status

Interimsorganet har i tidligere halvårsrapporter redegjort for produksjon av "Gal knock-out" griser og at arbeid med disse foregår i flere laboratorier. Transplantasjon av hjerte fra disse grisene til bavianer har vist den lengste overlevelse av fungerende xeno-hjerte hittil (6 måneder). Dette var hjerter som ble implantert i tillegg til og ikke til erstatning for det eksisterende hjerte (heterotop transplantasjon).⁴ Det er derfor ingen tvil om at produksjonen av "Gal knock-out" griser er et vesentlig framskritt. Det finnes imidlertid strukturer på grisens celler som primater (aper og mennesker) kan lage antistoffer mot, som ikke er "Gal"; såkalte "non-Gal" strukturer. Det ble nylig vist at antistoffer mot disse non-Gal strukturene trolig er av vesentlig betydning for avstøtning av nyrer fra "Gal knock-out" griser til bavianer.⁵ Det gjenstår derfor betydelig arbeid for å kartlegge avstøtningsreaksjonene av organer fra disse genmodifiserte grisene. Trolig vil kombinasjoner av ulike gen-modifiseringer (f.eks. komplement-transgene griser med Gal-knock out griser) redusere avstøtningsreaksjonene og gjøre kliniske forsøk mulige innen noen år.

Videre har Interimsorganet tidligere redegjort for publisering av artikkel om oppfølging over 3 år av 8 pasienter som fikk bioartificiell (kunstig) lever basert på griseleverceller, i påvente av human levertransplantasjon. Alle pasientene hadde fungerende organ etter 3 år og det kunne ikke påvises antistoffer mot PERV hos pasientene.

5. Transplantasjonsomfang, kunstige organer mv.

Når det gjelder gjennomførte organtransplantasjoner i Norge, utførte Rikshospitalet i 2003 flere transplantasjoner enn noe tidligere år. Både antall transplantasjoner av nyre, lever, hjerte og lunge økte. Det ble gjennomført 241 nyretransplantasjoner i 2003, mot 213 i 2002. Antall levertransplantasjoner i 2003 var 39 mot 25 i 2002. Antall hjertetransplantasjoner har økt fra 26 til 45, og lungetransplantasjon fra 12 til 19.⁶

⁴ Kuwaki K et al. Nat Med 2005; 11: 29-31.

⁵ Chen G et al. Nat Med 2005; 11: 1295-1298.

⁶ Pressemelding Rikshospitalet 16. januar 2004. http://www.rikshospitalet.no/print_avdi.asp?nPubID=2774

Økningen i antall transplantasjoner fortsatte i 2004. Det ble transplantert 265 nyrer (95 pasienter fikk nyre fra en levende giver(familie)), 45 leverer, 34 hjerter, 11 lunger og 10 bukspyttkjertler. Totalt ble det transplantert 365 organer mot 359 i det tidligere besteåret 2003. Den høye transplantasjonsaktiviteten i 2004 har vist at Rikshospitalets nåværende kapasitet for transplantasjon er nær ved å overskrides. Til tross for høy aktivitet står fortsatt imidlertid 226 pasienter på venteliste for organtransplantasjon.⁷ Selv om man altså transplanterer mer enn man noensinne har gjort, er det fortsatt lange ventetider.

Tall for organtransplantasjon for 2005 er foreløpig ikke klare.

Når det gjelder forskning/utvikling i forhold til behandlingsalternativer til xenotransplantasjon, så har man ikke på disse områdene hatt store gjennombrudd i betydningen av å utvikle eller ta i bruk kunstige organer som i nær fremtid kan løse problemet med manglende humane donororganer. Etter Interimsorganets oppfatning er det derfor fortsatt grunnlag for å hevde at xenotransplantasjon kan være et, - av flere, fremtidige alternativ for å bote på organmangel.

Enkelte kunstige hjertepumper er godkjent av FDA i USA, men antall i bruk er forholdsvis stabilt. Etter Interimsorganets oppfatning kan det synes som om industrien vakler noe når det gjelder utvikling av kunstige organer. Dette kan ha sammenheng med at det er dyrt å utvikle og utprøve kunstige organer, samtidig som det for klinikerne er vanskelig å plukke ut den pasient som er best egnet for de ulike implantater.

Stamcelleforskning pågår en rekke steder, men heller ikke her har man hatt de store gjennombrudd i betydningen av at man nå ser på denne teknologien som den eneste sannsynlige i fremtiden når det gjelder transplantasjons-/implantasjonsbehandling.

6. Regulering i andre land

Det er for tiden relativt liten aktivitet rundt regulering av xenotransplantasjon internasjonalt. Eksempelvis har UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA) ikke publisert noe siden siste årsrapport ble fremlagt i september 2003.

Et unntak er USA. I mars 2005 la den amerikanske helseministerens rådgivende organ for xenotransplantasjon, SACX, frem to nye rapport-utkast til høring. Endelige versjoner er så langt ikke publisert.

Den ene rapporten gjelder informert samtykke ved klinisk xenotransplantasjon og har som hensikt å bidra med et nyansert og systematisk grunnlag for diskusjonen blant forskere og *Institutional Review Boards*. Temaer som behandles er blant annet nødvendigheten av å informere intime kontakter, helsepersonell og offentligheten om risiko og forholdsregler knyttet til xenotransplantasjon, og mulig deltakelse i xenotransplantasjonsforskning for personer som ikke er i stand til å gi sitt samtykke. Hovedregelen bør i følge utkastet være at

⁷ Pressemelding Rikshospitalet 11. januar 2005. <http://www.rikshospitalet.no/view/readnews.asp?nPubID=4381>

barn ikke skal få delta i xenotransplantasjonsforsøk. Man er imidlertid åpne for unntak under visse betingelser.⁸

Det andre rapportutkastet beskriver vitenskapelig status for xenotransplantasjon.⁹ Her vises det til at flere store firmaer (bl.a. PPL Therapeutics, GenVEC/Diacrin, Circe og Novartis/Imutran) har innstilt eller nedjustert sine satsinger på xenotransplantasjon den siste tiden. Det blir påpekt at dette, i lys av fremskrittene med aGal knockout-griser, ikke kan skyldes manglende fremskritt eller mindre tro på xenotransplantasjon som et fremtidig behandlingsalternativ. I rapporten trekkes det frem tre alternative årsaker:

- Utvikling av teknologi/behandlingsmetoder krever betydelige investeringer med en lengre tidshorisont enn det man finner i venture capital-firmaer
- Investorer er redde for å pådra seg erstatningsansvar i forhold til infeksjonsrisiko
- Den optimismen mange hadde til xenotransplantasjon for 5 – 6 år siden har vist seg å være overdrevet, både med hensyn til tid og kostnader.

I SACX' utkast til rapport argumenteres det derfor for at det offentlige bør ta et større ansvar for å bidra til grunnforskning som senere vil føre til utviklingen av en behandling som vil kunne komme publikum/skattebetalerne til gode. Det er allerede investert store private midler i xenotransplantasjonsforskning, og det antydes at offentlige midler og samarbeidsordninger må til for å bringe videre fremgang.

⁸ http://www4.od.nih.gov/oba/SACX/reports/IC_draft_030905.pdf

⁹ http://www4.od.nih.gov/oba/SACX/reports/Sci_draft_030905.pdf