

Xenotransplantation - med exempel från njurtransplantation

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 99-03-26
Reviderad 01-12-10
Version 3

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Många patienter som pga sjukdom har förstörda organ kan idag genom transplantation få nya organ. Antalet transplantationer som kan göras är dock begränsat pga att tillgången till organ är otillräcklig. Ett sätt att avhjälpa bristen på organ skulle vara att använda organ från djur, så kallad xenotransplantation. Exempel på organ som i första hand kan komma ifråga är njure, hjärta och lunga. I mars 1999 väntade cirka 450 patienter med kronisk njursvikt på transplantation. De utgör den största gruppen av patienter som skulle kunna bli föremål för xenotransplantation.

Patientnytta: Patienter med kronisk njursvikt behandlas idag med dialys eller njurtransplantation. Väntan på tillgängliga organ kan uppgå till månader och år. Ännu har ingen njure från en transgen gris transplanterats till människa, däremot från gris till apa. Resultaten tyder på att den immunologiska barriären kan komma att övervinnas. Detta innebär att risken för hyperakut avstötning, som tidigare omöjliggjort xenotransplantation, minskar. Det finns ingen kunskap om effekterna på lång sikt. Särskild uppmärksamhet riktas mot den eventuella risken för virusmitta orsakad av sk endogena virus.

Ekonomiska aspekter: Det går i dagsläget inte att med säkerhet beräkna kostnadseffektivitet eller de ekonomiska konsekvenserna av xenotransplantation för hälso- och sjukvården eller andra samhällssektorer. En modellanalys har dock gjorts som tyder på att under gynnsamma villkor kan metoden leda till kostnadsbesparingar.

Etiska aspekter: Metoden har betydande etiska konsekvenser som kräver fortsatt belysning och diskussion.

Kunskapsläge: För närvarande är kunskaperna om metodens risker ofullständiga. Det finns ingen* dokumentation om patientnytta på kort och lång sikt.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läke-medelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Ett begränsat antal försök att transplantera organ från apa till människa har tidigare genomförts. Till att börja med valdes apa som donator, pga den immunologiska likheten med människa. Djuretiska överväganden talar dock emot omfattande användning av apor som donatorer. Transplantation av organ från andra djurarter än apa har tidigare omöjliggjorts pga hyperakut avstötning. Hyperakut avstötning beror på att människans blod innehåller antikroppar mot artfrämmande vävnader. Dessa antikroppar gör att blodet koagulerar i det främmande organet. Om t ex en njure från en vanlig gris transplanteras till en apa (i detta fall används apan som en modell för människan) uppkommer en hyperakut avstötning. Sedan några år tillbaka finns transgena grisar som har en mänsklig gen i sin arvs massa. Vid transplantation av njurar från transgena grisar till apor uppkom ingen hyperakut avstötning [10].

De organ som i första hand skulle kunna transplanteras från gris till människa är njure, hjärta och lunga. Levern tillverkar ett stort antal äggviteämnen som har specifika funktioner, och det är för närvarande oklart om grisens äggviteämne kan fungera hos människa.

Det kirurgiska ingreppet vid xenotransplantation skiljer sig inte nämnvärt från motsvarande ingrepp vid organtransplantation från människa till människa.

Målgrupp

Den största gruppen patienter som skulle kunna bli föremål för transplantation av organ från grisar, är patienter med kronisk njursvikt som är i behov av njurtransplantation men där donator saknas. Antalet njurtransplantationer i Sverige har varierat mellan 280 och 380 stycken under de senaste tio åren. I mars 1999 väntade cirka 450 patienter på njurtransplantation.

Andra organ som skulle kunna komma ifråga att transplantera från transgena grisar till människor, är hjärtan och lungor.

Relation till andra metoder

I dag behandlas patienter med kronisk njursvikt med dialys eller transplantation av njurar från levande eller avlidna mänskliga donatorer. I det senare fallet får patienten ofta vänta i månader eller år på transplantation. För den aktuella målgruppen, dvs patienter som är i behov av transplantation men där det inte finns någon donator, är dialys det enda behandlingsalternativet. Diskussioner har förts om att även använda mänskliga njurar som delvis är skadade av ålder eller sjukdom.

Om xenotransplantation blev ett tänkbart alternativ för de patienter som saknar donator, skulle dessa kunna transplanteras utan dröjsmål och under planerade former på dagtid, vilket skulle innebära stora sociala och ekonomiska fördelar för patienterna och samhället.

Patientnytta

Transplantation av njure från en transgen gris till människa har ännu inte utförts. De resultat som uppnåtts vid transplantation av njurar från transgen gris till apa [10] talar för att den immunologiska barriären kommer att kunna övervinnas också vid transplantation till människa. Det finns dock ännu ingen vetenskaplig dokumentation som visar detta.

Komplikationer och biverkningar

Vid xenotransplantation kan bakterier eller virus överföras från djur till människa. Risken för sådan smitta kan dock minimeras genom noggrann mikrobiologisk kontroll av djuren. Ett speciellt problem är de endogena retrovirus som finns i arvs massan hos alla däggdjur. Endogena virus har troligen funnits i arvs massan sedan mycket lång tid och har så vitt man vet aldrig framkallat sjukdom. Man kan dock inte utesluta att dessa virus skulle kunna aktiveras i samband med att grisorgan överförs till människa. En "ny" virussjukdom skulle då kunna uppkomma och eventuellt leda till epidemier.

Nyligen har man visat att endogena retrovirus från gris kan infektera mänskliga celler i vävnadsodling [2]. Den viktiga frågan är nu om dessa virus också skulle kunna infektera patienten efter en transplantation. Nyligen undersöktes blodprover från ett sextiotal patienter som exponerats för levande grislavvud utan att man kunde finna några tecken på endogena grislavvud. Patienterna hade behandlats för Parkinsons sjukdom eller diabetes med celler från gris, eller haft ett grisorgan kopplat till blodloppet under kort tid [2,4,6]. För närvarande pågår en internationell studie som omfattar ytterligare ett hundratal patienter som exponerats för levande grislavvud i syfte att finna eventuella tecken på virusöverföring.

Kostnader och kostnadseffektivitet

De totala direkta och indirekta kostnaderna i Sverige för patienter med kronisk njursvikt beräknas till 2,2 miljarder kronor per år [8]. Xenotransplantation har tilldragit sig ett kommersiellt intresse och ett tiotal företag runt om i världen bedriver forsknings- och utvecklingsarbete inom området. I dag går det inte att utifrån kliniska data beräkna de ekonomiska konsekvenserna av xenotransplantation för hälso- och sjukvården och andra samhällssektorer.

Redan nu kan emellertid de framtida ekonomiska konsekvenserna skattas med hjälp av modeller baserade på vissa antaganden [8]. Den förväntade totala kostnaden under fem år för behandling av kronisk njursvikt med dagens behandlingsmetoder (dialys och transplantation) kan då tas som utgångspunkt. Kostnaden varierar för olika åldersgrupper pga olika överlevnadstider och behov av vård, se tabell 1.

Tabell 1. Förväntad kostnad under fem år vid behandling av kronisk njursvikt i olika åldersgrupper [8]

Åldersgrupp	Kostnad
0-40 år	1,72 mkr
41-60 år	2,12 mkr
>61 år	1,97 mkr

I en jämförelsemodell har följande antaganden gjorts: Alla transplantationer görs med grislavvud, indikationerna för transplantation är oförändrade men tidigareläggs till det första året, läkemedels- och kontrollkostnaderna är oförändrade, patienternas arbetsförmåga är 75 procent, risken för smittspridning är noll och priset för en transgen gris är 50 000 kronor. Detta skulle leda till en genomsnittlig kostnadsminskning per patient på mellan 40 000 och 470 000 kronor i olika åldersgrupper. Om indikationerna för transplantation vidgas blir kostnadsminskningen större eftersom färre patienter skulle kräva dialys. Om däremot kostnaden för en transgen gris blir betydligt högre än 50 000 kronor, och om det krävs långvariga kontroller pga virusrisken så uppkommer ingen kostnadsminskning.

Sjukvårdens struktur och organisation

Om transplantation av organ från djur blev möjlig skulle merparten av de resurser som nu används för att ta tillvara organ från avlidna kunna omorganiseras. Resurser för att föda upp eller köpa transgena grisar skulle behöva skapas. Vidare skulle särskilda operationssalar för operation av grisar behöva inrättas. Det ökade antalet transplantationer skulle kräva ökade resurser i fråga om vårdplatser och andra kringresurser. Behovet av dialysvård och intensivvård skulle minska.

Etiska aspekter

Xenotransplantation väcker en rad etiska frågor [7]. Att använda organ från apor innebär immunologiska fördelar, men att avliva apor för att ta deras organ uppfattas av många som stötande. Sådana djuretiska problem anses inte föreligga i samma utsträckning beträffande grisorgan. Ett stort antal grisar slaktas varje år för livsmedelsproduktion, och att använda grisar för att rädda människoliv borde därför vara acceptabelt.

Ytterligare en rad etiska frågor kan ställas. Är det rätt att framställa transgena djur för detta syfte? Är det rätt att transplantera organ från djur till människa, och hur påverkar detta människans självuppfattning? Kan risken för epidemier helt uteslutas? Dessa och andra frågor belyses i ett betänkande från Xenotransplantationskommittén men bör debatteras ytterligare [9].

Utredningar om xenotransplantation har gjorts i USA och Storbritannien och pågår i flera andra länder, liksom inom Europarådet, EU, OECD och WHO. Det är angeläget att skapa enhetliga internationella bestämmelser, bl a för att undvika så kallad xenoturism, dvs att patienter söker sig till länder med ett svagt eller obefintligt regelverk kring xenotransplantationer, för att där genomgå behandling.

Utbredning i Sverige

I början av 1990-talet gjordes försök att transplantera insulinproducerande celler från gris till tio patienter med diabetes i Sverige. Hos några av patienterna överlevde cellerna under flera månader och producerade små mängder insulin [3]. För några år sedan kopplades grisnjurar till blodomloppet hos två patienter vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, vilket möjliggjorde viktiga immunologiska observationer [1].

Pågående forskning

Detta dokument avhandlar främst transplantation av grisnjurar. I framtiden kan xenotransplantation komma att omfatta transplantation även av andra organ, samt vävnader och celler. Gemensamt för de olika tillämpningarna är den eventuella risken för virusmitta. Forskning beträffande xenotransplantation pågår vid Huddinge Sjukhus (insulinproducerande celler), vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset (njure), vid Akademiska sjukhuset, Uppsala (xenoimmunologi) samt vid neurocentrum i Lund (nervceller). Xenotransplantationskommittén föreslog i ett betänkande från november 1999 att välkontrollerade kliniska försök med överförande av organ och vävnad från djur till människa tillåts efter särskild prövning i en ny nämnd, Xenotransplantationsnämnden.

Sakkunnig

Carl-Gustav Groth, Professor, Transplantationskirurgiska kliniken, Huddinge Sjukhus, Huddinge.

Granskare

Nils H Persson, Docent, Käril- och njursjukdomar, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Referenser

1. Breimer M, Björck E, Svalander CT et al. Extracorporeal ("ex vivo") connection of pig kidneys to humans I: clinical data and studies of platelet destruction. *Xenotransplantation* 1996;3:328-329.
2. Coghlan A. So far, so good. *New Scientist* 1998;159:4.
3. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollemar J, Möller E, Bolinder J, Östman J, Reinholt FP, Hellerström C, Andersson A. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994;344:1402-04.
4. Heneine W, Tibell A, Switzer M, Sandstrom P, Vazquez Rosales G, Mathews A, Korsgren O, Chapman LE, Folks TM, Groth CG. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet* 1998;352:695-698.
5. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine* 1997;3:282-286.
6. Patience C, Patton GS, Takeuchi Y, et al. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extra-corporeal connection to pig kidneys. *Lancet* 1998;352:699-701.
7. Persson A. Att överskrida gränser. Om xenotransplantation, risker, värderingar, och människouppfattning. *Vest* 1998;11:31.
8. Sennfält K. Ekonomiska aspekter på xenotransplantation av njurar. *ArbetsPM 2, SBU* 1998.
9. Socialdepartementet. Från en art till en annan - transplantation från djur till människa. Betänkande av Xenotransplantations-kommittén. *SOU* 1999:20.
10. Zaidi A, Schmoeckel M, Bratti F, Waterworth P, Tolan M, Cozzi E, Chavez G, Langford G, Thiru S, Wallwork J, White D, Friend P. Life-supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. *Transplantation* 1998;65:1584-90.