

Aan de staatssecretaris van Volkshuisvesting,
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
De heer P.L.B.A. van Geel
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 13 juli 2006
KENMERK CGM/060713-02
ONDERWERP Signalerende brief aanbidding onderzoeksrapport

Hierbij bied ik u het onderzoeksrapport "*Inventarisatie van shedding data en analyses: mogelijkheden voor standaardisering*" aan. Dit rapport is in opdracht van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) opgesteld door dr. E.A.M. Schenk-Braat, drs. M.K.B. van Mierlo en dr. L.C.M. Kapteijn werkzaam bij de afdelingen Urologie en Hematologie van het Erasmus Medisch Centrum.

Het onderzoek heeft zich gericht op de problematiek rond de uitscheiding bij patiënten van toegediende virusdeeltjes bij klinische genterapeutische behandelingen. In het rapport zijn de beschikbare gegevens hierover geïnventariseerd, de testen en methoden om uitscheiding vast te stellen in kaart gebracht, en worden aanbevelingen gedaan om tot een betere standaardisering van deze testen te komen. De COGEM onderschrijft de conclusies en aanbevelingen die in het rapport worden gedaan.

Bij genterapie wordt erfelijk materiaal in cellen van een individu geïntroduceerd en tot expressie gebracht om een ziekte te genezen of de ziektesymptomen te beperken. Hierbij kan gedacht worden aan het inbrengen van een 'gezonde' kopie van een defect gen om erfelijke aandoeningen te verhelpen of het inbrengen van een transgeen 'soortvreemd' gen om therapeutisch effecten teweeg te brengen.

Voor het inbrengen van het DNA in de cel wordt veelal gebruik gemaakt van verzwakte virussen. Het gen van interesse wordt in het virus ingebouwd, waarna het genetisch gemodificeerde virus aan de mens toegediend kan worden. Virussen zijn effectieve vectoren omdat ze gespecialiseerd zijn in het overdragen van genen naar hun gastheer.

Een nadeel van het gebruik van virussen is echter hun vermogen tot verspreiding. Het is mogelijk dat het toegediende recombinante virus niet alleen terechtkomt in de doelcellen of doelorgaan maar ook in de andere cellen en organen van de behandelde patiënt. Hierbij kan het virus worden uitgescheiden via de excreta, zoals urine, ontlasting, sperma, traanvocht, speeksel etc., en op deze wijze in het milieu vrijkomen. De verspreiding buiten de patiënt wordt aangeduid met de term 'shedding'.

Shedding is een belangrijk onderdeel bij de risicobeoordeling van genterapie-experimenten. Immers het vrijkomen van de genetisch gemodificeerde virusdeeltjes zou kunnen leiden tot infecties en gen-overdracht naar mensen rondom de patiënt, zoals behandelaars, verplegend personeel en familieleden en zelfs tot verdere verspreiding onder de bevolking. Hierbij moet opgemerkt worden dat shedding



alleen een milieurisico vormt indien het vrijgekomen virus enig nadelig effect heeft op de personen die eraan blootgesteld worden. In dat geval is het van belang om te bepalen of er shedding optreedt en in welke mate. Vervolgens kunnen er risicomanagementmaatregelen getroffen worden om het risico te verkleinen.

Er zijn relatief weinig gegevens gepubliceerd over shedding. Daarnaast blijken er verschillende testen gehanteerd te worden om shedding vast te stellen. Van deze testen zijn relevante karakteristieken, zoals de gevoeligheid en specificiteit, niet altijd duidelijk omschreven.


Door het ontbreken van gestandaardiseerde testen wordt de interpretatie van gegevens afkomstig uit de verschillende studies bemoeilijkt. Het optreden van shedding is afhankelijk van vele factoren, zoals het gebruikte virussysteem, de methode van toediening, het tijdstip van meting, en de gevoeligheid van de gebruikte test. Het opstellen van richtlijnen ten aanzien van standaardisatie van sheddingtesten zal daarom de risicoanalyse bij klinische genterapiestudies ten goede komen.

De COGEM heeft daarom dit onderzoek geïnitieerd. In het onderzoeksrapport is de wijze waarop analyses van shedding worden uitgevoerd in klinische genterapiestudies met retrovirus-, adenovirus-, adeno-associated virus- en ALVAC-virusvectoren in kaart gebracht. Dit zijn de virale vectoren die het meest bij klinische studies worden toegepast. De data in het rapport zijn gebaseerd op literatuurstudie en op interviews met deskundigen uit de academische wereld, het bedrijfsleven en regelgevende instanties in binnen- en buitenland. Daarnaast is een brede inventarisatie uitgevoerd van gepubliceerde sheddingdata, waarbij ook alle Nederlandse genterapiestudies betrokken zijn.

Uit het rapport blijkt dat shedding een fenomeen is dat daadwerkelijk optreedt in klinische genterapiestudies. Echter genoverdracht naar anderen dan de betrokken patiënt is nooit vastgesteld. Er is momenteel geen uniformiteit in de uitgevoerde analyses. Sheddinganalyses blijken geen prominent onderdeel te vormen van de rapportage over klinische genterapiestudies. In wetenschappelijke publicaties zijn slechts in een beperkt aantal gevallen gegevens over shedding opgenomen. In de publicaties waar wel wordt gerapporteerd over detectiemethoden om shedding te analyseren is de informatie vaak beknopt en ontbreken vaak gegevens over de kwaliteit van de testen, zoals de specificiteit en de gevoeligheid. De interpretatie en vergelijking van de gerapporteerde sheddinggegevens wordt verder bemoeilijkt door gebrek aan uniformiteit van toedieningswijze, doseringen, tijdstippen van de analyses, geanalyseerde monsters en de wijze waarop de gevoeligheid van de detectiemethode wordt uitgedrukt.

Daarnaast lijken er geen duidelijke richtlijnen te zijn die regelgevende buitenlandse instanties hanteren voor de analyse van shedding en de testen die hierbij toegepast dienen te worden.

De COGEM deelt de conclusie van het rapport dat het opstellen van generieke gestandaardiseerde methoden voor sheddinganalyses als onmogelijk beschouwd moet worden. Bij genterapie worden verschillende virussen gebruikt, met elk hun specifieke biologische eigenschappen. Voor elke virale vector moet een specifieke test afgestemd op de eigenschappen van het virus beschikbaar zijn. Het is niet haalbaar om voor elke vector een volledig gestandaardiseerde test te ontwikkelen die door elk laboratorium op dezelfde wijze uitgevoerd kan worden.



De COGEM sluit zich aan bij het in het onderzoeksrapport opgestelde voorstel ter verbetering van de standaardisatie, door middel van aanbevelingen over de toe te passen detectiemethoden en algemene vereisten voor technische aspecten en het kwaliteitsniveau van deze methoden. Hiervoor wordt in het onderzoeksrapport een uniforme leidraad van vier stappen voorgesteld die gevolgd kan worden door onderzoekers bij het opzetten van een methode voor sheddinganalyses.

1. De eerste stap in de voorgestelde leidraad is het bepalen van de noodzaak om sheddinganalyses uit te voeren. Alleen als shedding invloed heeft op de milieurisicoanalyse, bijvoorbeeld doordat het vrijgekomen genterapeuticum een nadelig effect heeft op personen die eraan blootgesteld worden, is het van belang om shedding te monitoren.
2. De volgende stap is het bepalen in welke excreta en gedurende welke periode sheddinganalyses uitgevoerd dienen te worden. Het is van belang dat zorgvuldig wordt afgewogen via welke route met welke frequentie, en gedurende welke periode shedding moet worden gemonitord. Dit is afhankelijk van het virussysteem, de wijze van toediening van het genterapeuticum en het doseringsschema.
3. Vervolgens is van belang om te bepalen welke methode gebruikt dient te worden voor de sheddinganalyse. Om een inschatting te kunnen maken van de milieurisico's van genterapie dient sheddinganalyse een indicatie van de mate van infectiviteit van het genterapeuticum in de excreta op te leveren. In het onderzoeksrapport wordt als detectiemethode een combinatie van PCR en een biologische assay voorgesteld. Met behulp van de PCR-methode kan relatief snel en betrouwbaar worden vastgesteld of er genetisch materiaal van het genterapeuticum aanwezig is in excreta. In het geval van een positief PCR resultaat kan een biologische assay vervolgens uitsluitsel geven of er sprake is van infectieuze virusdeeltjes.
4. Als laatste stap wordt het ontwikkelen en valideren van sheddingassays voorgesteld. Hierbij vormen de zogenaamde 'International Conference on Harmonization' richtlijnen Q2A en Q2B voor de validatie van de assay een goed uitgangspunt. Daarbij beveelt het onderzoeksrapport aan om richtlijnen op te stellen betreffende het verwachte kwaliteitsniveau van sheddingassays.

De COGEM onderschrijft de aanbevelingen die in het onderzoeksrapport gedaan worden ten aanzien van het opstellen van een leidraad voor sheddinganalyses. Een dergelijke leidraad dient periodiek te worden herzien in samenspraak met de diverse belanghebbende partijen, waaronder het ministerie van VROM, COGEM en genterapie-onderzoekers. Het opstellen van een leidraad voor sheddinganalyses en eventuele implementatie in het aanvraagformulier voor klinische genterapiestudies, zal volgens de COGEM het proces en inzicht ten aanzien van de milieurisicobeoordeling ten goede komen. Het 'loket genterapie' kan een coördinerende rol spelen bij het opstellen van een dergelijke leidraad.

Hoogachtend,



Prof.dr.ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM