

NOU

Norges offentlige utredninger **2001: 18**

Xenotransplantasjon

Medisinsk bruk av levende celler, vev og organer fra dyr

Innstilling fra et utvalg oppnevnt ved kongelig resolusjon 3. desember 1999.

Avgitt til Kirke-, utdannings- og forskningsdepartementet 20. juni 2001.

Statens forvaltningstjeneste
Informasjonsforvaltning

Oslo 2000

Til Sosial- og helsedepartementet

Utvalget for vurdering av overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker ble oppnevnt ved kongelig resolusjon 3. desember 1999. Utvalget legger med dette frem sin innstilling. Innstillingen er enstemmig.

Oslo, den 20. juni 2001

Inger Lise Gjørv Utvalgets leder
Grethe Brundtland
Bergljot Børresen
Odd Geiran
Gunnar Heiene
Matthias Kaiser
Tore Midtvedt
Tom Eirik Mollnes
Espen Rimstad
Nina Mår Tapper
Tore Tennøe sekretariatsleder

Kapittel 1

Innledning

1.1 Oppnevning og bakgrunn

Kliniske forsøk med xenotransplantasjon fra dyr til mennesker begynte midt på 1960-tallet, men resultatene har vært skuffende. Imidlertid har genteknologi og nye legemidler på nytt gjort xenotransplantasjon aktuelt.

I St. meld. nr. 25 (1992-93) *Om mennesker og bioteknologi*, s. 141, ble det pekt på nødvendigheten av «en bred utredning av etiske, medisinske og dyreværnemessige spørsmål dersom (. . .) transplantasjon av organer fra genmodifiserte dyr til mennesker blir aktuelt.» Sosialkomitéen sa seg i Innst. S. nr. 214 (1992-93), s. 25, enig med regjeringen i at muligheten for slike inngrep ville kreve en større utredning og drøfting. Komitéen anså det som særdeles viktig at «lovgivningen her ligger i forkant av forskningen og trekker klare grenser for denne».

16. august 1999 sendte Sosial- og helsedepartementet ut høringsnotat om endringer i transplantasjonsloven. Notatet omhandlet blant annet kliniske forsøk på mennesker med bruk av levende celler, vev eller organer fra dyr (xenotransplantasjon). Det ble foreslått en «tenkepause» (moratorium) i form av et midlertidig forbud mot xenotransplantasjon frem til 1. januar 2003. Det ble i denne forbindelse foreslått nedsettelse av et bredt sammensatt utvalg for å vurdere alle sider ved xenotransplantasjon. På bakgrunn av utvalgets innstilling og påfølgende høringsuttalelser ville departementet fremlegge forslag til lovregulering av xenotransplantasjon. Departementet viste blant annet til at Parlamentarikerforsamlingen i Europarådet i januar 1999 anbefalte Ministerkomitéen å arbeide for en rask innføring av et midlertidig forbud mot kliniske forsøk med xenotransplantasjon i alle medlemsland.

I tråd med dette ble herværende utvalg ved kgl. res. 3. desember 1999 oppnevnt for å vurdere overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker (xenotransplantasjon). Utvalget skulle ifølge oppnevningen levere sin innstilling 1. januar 2001.

Regjeringen Bondevik la 17. desember 1999 frem Ot.prp. nr. 24 (1999-2000) Om lov om endringer i lov av 9. februar 1973 nr. 6 om transplantasjon, sykehusobduksjon, og avgivelse av lik m.m. Her foreslo Regjeringen et midlertidig forbud mot enhver form for medisinsk behandling med levende biologisk materiale fra dyr (xenotransplantasjon). Det ble foreslått at forbudet skulle opphøre å gjelde 1. januar 2003, så fremt et endelig lovforslag om regulering av xenotransplantasjon kunne tre i kraft senest denne dato. Det ble vist til behovet for en omfattende analyse av de samfunnsmessige og etiske problemstillinger som xenotransplantasjon reiser, samt behovet for ytterligere forskning. Utvalget ble i denne sammenheng tillagt en viktig rolle for å sikre en omfattende vurdering av xenotransplantasjon, og for å stimulere til en bred offentlig debatt.

Ot.prp. nr. 24 (1999-2000) ble trukket tilbake av Regjeringen Stoltenberg i Ot.meld. 2 (1999-2000). Nytt forslag til transplantasjonslov ble fremlagt 7. juli 2000 i Ot.prp. 77 (1999-2000). Forslaget som gjaldt xenotransplantasjon ble beholdt uten endringer.

1.2 Sammensetning

Utvalgets sammensetning reflekterer bredden i dets mandat, med spørsmål om risikohåndtering, etikk, jus og dyrevelferd i tillegg til medisinske og veterinærmedisinske spørsmål.

Utvalget har vært ledet av fylkesmann i Nord-Trøndelag, Inger Lise Gjørsv.

Utvalget har for øvrig bestått av pasientombud Grethe Brundtland, Hordaland, dr. med. vet. Bergljot Børresen, Oslo, professor dr. med. Odd Geiran, Rikshospitalet, professor dr. theol. Gunnar Heiene, Det teologiske menighetsfakultet, professor dr. phil. Matthias Kaiser, Den nasjonale forskningsetiske komite for vitenskap og teknologi, professor dr. med. Tore Midtvedt, Karolinska Institutet, Stockholm, professor dr. scient. Espen Rimstad, Norges veterinærhøgskole, lagdommer Nina Mår Tapper, Frostating lagmannsrett, professor dr. med. Tom Eirik Mollnes, Universitetet i Tromsø.

Professor dr. med. Erik Thorsby, Rikshospitalet, deltok i utvalgets arbeid fra mars til august 2000, da han fratradte etter eget ønske. Som nytt medlem ble professor Tom Eirik Mollnes oppnevnt 5. september 2000.

Utredningsleder Tore Tennøe, Sosial- og helsedepartementet, har vært sekretær for utvalget.

1.3 Mandat

Utvalget ble gitt følgende mandat:

« Mandat for offentlig utvalg for vurdering av overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker (xenotransplantasjoner)

Utvalget skal gjøre rede for hvilke potensielle medisinske muligheter som er eller som kan bli aktuelle innen overskuelig fremtid for kliniske forsøk med overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker. Utvalget skal gi oversikt over lovforslag og utredninger i andre land som det er naturlig å sammenlikne seg med, samt over anbefalinger og retningslinjer fra internasjonale organisasjoner som WHO, OECD og Europarådet.

På denne bakgrunn skal utvalget vurdere følgende:

1. Vurdere alternativer til transplantasjon av levende biologisk materiale fra dyr som er eller kan bli aktuelle, herunder tiltak for å øke tilgangen på humane organer til transplantasjoner.
2. Gi tilråding hvorvidt det bør startes kliniske forsøk med overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker i Norge.

Dersom utvalget finner tilrådelig at det settes i gang kliniske forsøk, skal utvalget vurdere følgende:

1. Risikomomenter for overføring av smittsom sykdom som knytter seg til denne type klinisk forskning. Utvalget skal foreslå sikkerhetstiltak for å hindre slik risiko, herunder oppfølging og kontroll

av personer som har mottatt levende biologisk materiale fra dyr. Risiko skal vurderes i et langsiktig perspektiv.

2. Retningslinjer for kontroll og innsyn i kliniske forsøk, samt vurdering av sikkerhet og kvalitet på organer og celler fra dyr som tenkes anvendt til kliniske forsøk i mennesker.

Utvalget skal videre gjøre rede for problemer knyttet til samtykke, etikk og dyrevern som knytter seg til bruk av levende biologisk materiale fra dyr i klinisk forskning, og som er av en slik art at utvalget ser et begrunnet behov for kontroll/styring /regulering av etisk eller juridisk art. Utvalget kan foreslå utkast til lovregulering.

Dersom levende biologisk materiale fra dyr etter utvalgets vurdering kan tas i klinisk bruk innen overskuelig fremtid, skal utvalget vurdere hvilke kriterier som skal legges til grunn for valg av hvilke pasienter som får organer/vev/celler fra dyr og hvilke pasienter skal få organer/vev/celler fra mennesker.

Utvalget skal vurdere økonomiske og administrative konsekvenser av foreslåtte tiltak, herunder helseøkonomiske vurderinger av levende biologisk materiale fra dyr i klinisk bruk.

Minst ett av utvalgets forslag skal, så langt det er mulig, baseres på uendret eller redusert ressursbruk.

Utvalget kan dersom utviklingen skulle tilsi dette, ta opp med Sosial- og helsedepartementet en justering av mandatet. Utvalget skal levere innstilling innen 1 januar 2001.»

Utvalget har valgt ikke å gi en nærmere definisjon av «overskuelig fremtid», og generelt funnet det lite hensiktsmessig å gi konkret tidsangivelse for forventet utvikling av xenotransplantasjon. Et generelt trekk ved utviklingen av behandlingsformer som bygger på medisinsk bioteknologi, er at utviklingen går fort, men ofte trinnvis og ujevnt. Det er dermed mer nærliggende å snakke om en «uoverskuelig» enn en «overskuelig» fremtid. Dersom behandlingsformer likevel kan anses som helt uaktuelle i løpet av de nærmeste årene, vil dette bli påpekt.

1.4 Møter og arbeidsform

Som følge av at utvalget ikke ble konstituert før 1. mars, ble ny frist for levering satt til 1. mai. I forståelse med departementet ble fristen utvidet videre til 20. juni for å ferdigstille forslaget til eget regime for xenotransplantasjon.

Utvalget har hatt 15 møter, hvorav 3 har gått over to dager.

Innledningsvis ble mye tid brukt til å presentere status for xenotransplantasjon på ulike områder. I tillegg til utvalgets egne medlemmer, har følgende personer holdt innlegg på møter i utvalget:

- riksdagsledamot Bertil Persson, leder for det svenske xenotransplantasjonsutvalget,
- overlege Annika Tibell, Huddinge sjukhus
- dr. med. Arnt Fiane, Rikshospitalet
- professor Steinar Funderud, Radiumhospitalet
- dosent Stellan Welin, Centrum för forskningsetik ved Universitetet i Göteborg
- professor Svein Aage Christoffersen, Det teologiske fakultetet ved Univer-

- sitetet i Oslo og Rådet for dyreetikk
- seksjonsoverlege Inge Brekke, Rikshospitalet
 - Sekretariatsleder Knut Ruyter, Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin
 - Rådgiver Grete Gjertsen, Sosial- og helsedepartementet

25-29. september 2000 gjennomførte utvalget en studietur til Storbritannia. Turen ble innledet med et møte i London med representanter fra United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulation Authority (UKXIRA), som er rådgivende for den britiske helseministeren i saker som gjelder xenotransplantasjon. Utvalget besøkte videre bioteknologiselskapene Novartis Imutran, som har gjennomført omfattende prekliniske forsøk med xenotransplantasjon fra genmodifiserte dyr og PPL Therapeutics, som blant annet har stått for den første kloningen av gris, samt John Radcliff-hospitalet i Oxford, hvor det gjøres utprøvende forsøk med kunstige hjertepumper. Bioetikeren dr. Michael Reiss ved Universitetet i Cambridge, Dan Lyons fra dyrevernsorganisasjonen Uncaged Campaigns og Dr. Donald Bruce fra «Society, Religion and Technology Project» ved Church of Scotland ble også invitert til å drøfte xenotransplantasjon med utvalget.

Utvalgets leder, enkelte medlemmer og sekretæren har videre deltatt på diverse faglige møter og seminarer av relevans for arbeidet.

Kapittel 2

Sammendrag og anbefalinger

2.1 Sammendrag

I denne utredningen defineres xenotransplantasjon som transplantasjon, implantasjon eller infusjon til mennesker av

a) levende celler, vev eller organer fra dyr
eller

b) menneskelige kroppsvæsker, celler, vev eller organer som utenfor kroppen har hatt kontakt med levende celler, vev eller organer fra dyr.

Utredningen tar for seg en rekke forhold som må belyses nærmere, før kliniske forsøk med xenotransplantasjon kan settes i gang i Norge. Dette gjelder først og fremst risiko knyttet til overføring av smitte fra dyr til mennesker, men også vurderinger av behov og klinisk effekt, etikk og dyrevelferd.

I kapittel 3 gjennomgås grunnleggende begreper og forhold ved transplantasjon og immunologi.

Kapittel 4 omhandler status og aktuelle muligheter ved klinisk xenotransplantasjon. Det skilles mellom tre hovedtyper av xenotransplantasjon: Xenotransplantasjon av hele organer, xenotransplantasjon av celler, og bruk av bioartifisielle organer.

For personer med livstruende og irreversibel organsvikt er transplantasjon den beste og ofte eneste gjenværende behandlingsmuligheten. Det er imidlertid et utbredt problem at tilgangen på organer ikke kan dekke behovet. Xenotransplantasjon vil kunne gi en tilnærmet ubegrenset tilgang til *hele organer* for transplantasjon. Ved xenotransplantasjon kan organene i prinsippet også tilpasses den enkelte mottaker, og man kan velge tid og sted for operasjonen langt friere enn ved allotransplantasjon fra nylig avdød giver.

Selv om mye forskning gjenstår, er det holdepunkter for at hjerte og nyre fra gris fysiologisk vil kunne fungere i menneskekroppen. Imidlertid har problemer med immunologisk avstøtning av organer i dyremodeller vært større enn tidligere antatt. Selv om man ved transplantasjon av hjerter og nyrer fra genmodifiserte griser til aper har kommet forbi den første immunologiske barrieren, hyperakutt avstøtning, er forventningene til overlevelsestid ikke innfridd. Det har vist seg at den akutte vaskulære avstøtningen ved xenotransplantasjon av organer fra gris til primater kun har latt seg utsette, men ikke eliminere, ved hjelp av tilgjengelige immundempende midler. Nye metoder for å komme forbi de immunologiske hindringene vil derfor måtte utvikles. Det er følgelig liten grunn til å tro at xenotransplantasjon av hele organer vil være aktuelt for klinisk utprøving i større skala i løpet av de nærmeste årene.

Xenotransplantasjon av celler kan utgjøre en ny behandlingsform ved sykdommer som insulinkrevende sukkersyke, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom og epilepsi. Det er sannsynligvis lettere å unngå immunologisk avstøtning med xenotransplantasjon av celler enn med organer, og en rekke kliniske forsøk er allerede i gang.

Kunstige organer som er basert på levende celler kalles *bioartifisielle organer*. Det er utviklet søyler som består av griseleverceller dekket med en membran. Ved å føre blodet fra pasienten gjennom en slik søyle (bioartifisiell lever) vil levercellene kunne ivareta leverens avgiftningsfunksjon inntil pasientens egen lever er restituert, eller til annen human lever er tilgjengelig. Bioartifisiell lever er allerede under klinisk utprøving. Det antas at smitтерisiko ved denne behandlingen er minimal fordi membranen som dekker cellene ikke slipper virus gjennom.

Kapittel 5 tar for seg *alternativer til xenotransplantasjon*. Det fremtidige behovet for xenotransplantasjon påvirkes av forebygging eller utvikling av andre behandlingsformer. Tiltak for å øke antallet av humane givere har størst umiddelbart potensiale for å redusere ventelistene for organtransplantasjon. Erfaring fra andre land viser at tiltak rettet mot sykehuspersonell og sykehus kan være effektive. Potensialet for organdonasjon er likevel ikke tilstrekkelig til helt å kunne dekke behovet for organer til transplantasjon.

Som alternativ til grisehjerter har *kunstige hjerter* den fordelen at de verken provoserer frem immunologisk avstøtning eller medfører risiko for overføring av infeksjonssykdommer fra dyr. Et hjerte fra gris vil på sin side ha biologiske egenskaper som ikke kan erstattes av mekaniske hjerter, inkludert fysiologisk tilpasningsevne. Risiko for lokal infeksjon, blødninger og blodpropp vil ventelig også være mindre ved xenotransplantasjon.

Stamcelleterapi vil kunne gi mindre problemer med immunologisk avstøtning enn xenotransplantasjon og representerer trolig heller ingen risiko for nye infeksjonssykdommer. Hvis pasientens egne stamceller kan anvendes, vil avstøtning ikke representere noe problem. Stamcelleforskningen har gjort store fremskritt de siste årene. Veien frem til klinisk anvendelse av stamcelleterapi kan likevel vise seg å bli lang, ikke minst som et reelt alternativ til transplantasjon av hele organer.

Kapittel 6 omhandler *risiko for folkehelsen ved xenotransplantasjon*. Med xenotransplantasjon overskrides artsgrensene, med direkte og som oftest langvarig vevskontakt mellom kildedyr og mottaker. Risiko for overføring av smittestoffer fra dyr til mennesker er derfor et viktig aspekt ved vurderingen av xenotransplantasjon. Mens avstøtning og infeksjon ved transplantasjon av humane organer medfører en risiko som pasienten i hovedsak må bære selv, kan infeksjoner etter xenotransplantasjon teoretisk være et problem for befolkningen for øvrig. Enkeltpasientenes nytte av xenotransplantasjon må med andre ord veies opp mot den kollektive risiko for folkehelsen.

Griser som skal være kildedyr ved xenotransplantasjon, må ales opp under spesielle betingelser og være fri for de fleste smittestoffer som vi vet kan infisere gris. Tiltak for å kontrollere mikroben hos kildedyrene inkluderer jevnlig screening av grisepopulasjonen og omfattende bruk av fysiske barrierer og hygieniske tiltak på produksjonssted, under transport og ved transplantasjon.

Det er med dagens kunnskap likevel vanskelig å garantere at sykdomsfremkallende mikroorganismer ikke vil bli overført. Det kan finnes flere mikrober som kan infisere gris, enn de som i dag er kjent. Videre kan virus som er ufarlige hos en art, gi sykdom hos en annen. *Porcine endogene retrovirus* (PERV) er spesielt viktige fordi de foreligger som en del av grisens arvemate-

riale og dermed normalt ikke kan elimineres. Det er påvist ved laboratorieforsøk at PERV kan skilles ut fra transplanterte griseceller og infisere vev hos mus som mangler immunforsvar. Videre kan PERV infisere menneskeceller. For å representere en fare for folkehelsen, må imidlertid viruset også kunne formere seg hos mennesker, overføres til andre mennesker og dessuten føre til sykdom. Det er foreløpig ingen indikasjoner for dette.

For å minimalisere følgene av en eventuell smitteoverføring, er det viktig med et effektivt system for å oppdage og kontrollere smitte så tidlig som mulig. Kapittelet beskriver nødvendige tiltak for effektiv *smitteovervåkning*. For å muliggjøre tidlig identifikasjon av smittebærere er helseregister over alle mottakere av xenotransplantater (xenoregister) og biobank med blod- og vevsprøver fra disse pasientene og kildedyrene (xenobiobank) egnede verktøy.

Internasjonalt samarbeid om smitteovervåkning er av grunnleggende betydning ved xenotransplantasjon. Virus retter seg ikke etter nasjonale grenser, og myndighetene vil også måtte forholde seg til personer som har mottatt xenotransplantater i utlandet, og som ønsker å oppholde seg i Norge.

Usikkerheten vedrørende smitterisiko gjør det påkrevet å anvende *føre-var-prinsippet* ved xenotransplantasjon. Et tidsbegrenset moratorium, en skritt-for-skritt-strategi, en gå-sakte-strategi og en overvåkingsstrategi er alle aktuelle strategier ved en eventuell innføring av xenotransplantasjon, men det synes utelukkert at én av de ovenfor nevnte strategiene er tilstrekkelig for en eventuell forsvarlig innføring av xenotransplantasjon. Da det allerede foregår kliniske forsøk i utlandet, må samtlige av disse strategiene kombineres med en streng overvåkingsstrategi med tanke på eventuelle skadevirkninger. Gjeldende moratorium (opphør 1. januar 2003) gir tid til å bygge opp et system for regulering og kontroll av xenotransplantasjon, men gir ikke mulighet til innhenting av nødvendig risiko-informasjon gjennom kliniske forsøk. En skritt-for-skritt-strategi vil kunne ta hensyn til at ulike behandlingsformer medfører ulik risiko.

Identifikasjon av relevante faktorer som graden og varigheten av eksponering av humant til animalsk vev, graden av immundemping og hvor mange typer celler som er involvert, gjør det mulig å rangere behandlingsformene ved xenotransplantasjon etter stigende risiko.

I kapittel 7 diskuteres *etiske spørsmål* som er knyttet til xenotransplantasjon. Utvalget har tatt utgangspunkt i tre ulike etiske grunnverdier - velferd, verdighet og rettferdighet.

De genetiske endringene av griser som hittil er gjort eller er planlagt i forbindelse med xenotransplantasjon kan ikke sies å true grisens *artsintegritet*. Disse grisene er ikke, og vil antageligvis heller ikke bli, vesensforskjellige fra tilsvarende, ikke-genmanipulerte griser. Den etiske grensen for genmodifisering av kildedyr bør likevel være gjenstand for løpende debatt.

Utvalget anser ikke at *menneskeverdet* blir påvirket av xenotransplantasjon. Den psykologiske effekten for den enkelte pasienten vil kunne variere, og det bør derfor være opp til pasienten selv om vedkommende vil motta organer, vev eller celler fra dyr.

Et press på offentlige helsesystemer vil lett oppstå dersom xenotransplantasjon viser seg å bli en vellykket terapi, fordi antall organer til transplantasjon

da ikke lenger er begrenset. Xenotransplantasjon vil kunne gi håp om forlenget liv og forbedret helse og livskvalitet for alvorlig syke mennesker.

Kapittelet går videre inn på hvilke prinsipper som bør legges til grunn for utvelgelse av de pasientene som først skal tilbys muligheten for xenotransplantasjon.

Det diskuteres også hvilke restriksjoner som kan pålegges livsførselen til den xenotransplanterte pasienten.

Bruken av dyr i xenotransplantasjon faller i to faser: Preklinisk forskning og produksjon av kildedyr. I kapittelet vurderes prinsipper for å sikre hensynet til dyrevelferd i begge faser.

Kapittel 8 redegjør for *gjeldende nasjonale og internasjonale regelverk* som er relevante for xenotransplantasjon.

I kapittel 9 fremlegges utvalgets *forslag til regulering av xenotransplantasjon* i Norge. Dette oppsummeres nedenfor.

I kapittel 10 vurderes *økonomiske og administrative konsekvenser* av de foreslåtte tiltakene.

2.2 Anbefalinger

Føre-var-prinsippet må anvendes ved xenotransplantasjon

Usikkerheten vedrørende smitterisiko gjør det påkrevet å anvende føre-var-prinsippet som en grunnleggende norm ved xenotransplantasjon.

Xenotransplantasjon er allerede aktuelt og må løpende vurderes

Utvalget anser en kombinasjon av ulike føre-var-strategier som mest fornuftig i forbindelse med xenotransplantasjon. Det vedtatte moratoriet vil gi tid til å bygge opp nødvendig kompetanse og infrastruktur. I forlengelsen av dette bør det kunne åpnes for behandlingsformer med lav risiko, for eksempel bioartifisielle organer med virus-tett membran, i den grad de gir god effekt. Det er i andre land allerede igangsatt kliniske forsøk med bruk av dyreceller i celleterapi og i bioartifisielle organer.

Dersom økende kunnskap om risiko indikerer at muligheten for overføring av xenoser er lav, bør også andre behandlingsformer med xenotransplantasjon kunne tilbys.

Xenotransplantasjon må reguleres nasjonalt og internasjonalt

I henhold til føre-var-prinsippet er det nødvendig med streng regulering av xenotransplantasjon for å ivareta sikkerheten for samfunnet. Videre må hensynet til pasientenes rettigheter og dyrenes velferd ivaretas.

Xenotransplantasjon bør i tråd med dette være forbudt uten etter uttalelse fra en egen xenotransplantasjonsnemnd og godkjenning fra Sosial- og helsedepartementet

Et permanent nasjonalt system for regulering av xenotransplantasjon bør bygges opp relativt raskt. Inntil dette er etablert, bør departementet opprette et rådgivende interimsorgan. Xenotransplantasjon er allerede under klinisk utprøving i andre land, og verken virus eller pasienter lar seg stoppe av lande-

grenser. Det er derfor nødvendig med et omfattende internasjonalt samarbeid i tillegg til regulering på nasjonalt nivå. Norske myndigheter har en forpliktelse til å delta i utformingen av internasjonale retningslinjer og reguleringer av xenotransplantasjon.

Det bør utformes en egen xenotransplantasjonslov

Behovet for til dels omfattende regulering og kravene til det nærmere innholdet i bestemmelsene tilsier at xenotransplantasjon reguleres ved en egen lov, Xenotransplantasjonsloven. Dette gjelder ikke minst fordi det i dag ikke finnes lovregler som naturlig ville omfatte bestemmelser om xenotransplantasjon.

Formålet med loven skal være å sikre at all xenotransplantasjon foretas på bakgrunn av en betryggende vurdering av risiko for mulig skade som utbrudd av allmennfarlige sykdommer, og med respekt for pasienten og kildeddyrene. Loven bør i tråd med dette omfatte både klinisk forskning og behandling.

Sammen med forskrifter bør loven i utgangspunktet utgjøre et samlet lovgrunnlag for xenotransplantasjon, slik at reglene også omfatter tiltak som det kan bli behov for, inkludert hjemmel for mulige tvangstiltak i forbindelse med den løpende overvåkingen av en pasients helsestatus.

Det bør opprettes en særskilt Xenotransplantasjonsnemnd

Xenotransplantasjon berører en rekke fagfelt og problemområder som sannsynligvis er lite oversiktlige for de nåværende organer som helsemyndighetene kan støtte seg på. Det bør derfor opprettes en særskilt Xenotransplantasjonsnemnd som skal følge utviklingen internasjonalt, og gi departementet råd i saker som angår xenotransplantasjon. Alle søknader om kliniske forsøk eller etablering av medisinsk behandling som involverer xenotransplantasjon, skal forelegges Xenotransplantasjonsnemnda for uttalelse. Videre skal Xenotransplantasjonsnemnda holde seg løpende orientert om xenotransplantasjonsvirksomheten ved den enkelte utførende institusjon og dessuten stimulere til bred offentlig diskusjon omkring sentrale aspekter ved xenotransplantasjon.

Xenotransplantasjonsnemndas medlemmer skal utnevnes av departementet, men nemnda bør være et frittstående organ som ikke er underlagt instruksjonsmyndighet fra forvaltningen. Dens oppgaver krever kompetanse på en rekke fagområder, men også lekfolksrepresentasjon.

Xenotransplantasjon stiller store krav til åpenhet

Siden xenotransplantasjon teoretisk kan ha skadeeffekt for andre enn pasienten, bør kravene til åpenhet og innsyn være store. I utgangspunktet bør derfor saksbehandlingen ved xenotransplantasjon være åpen for offentligheten også på nemnds nivå, utenom der tungtveiende hensyn tilsier at innsynet begrenses.

Xenotransplantasjonsnemnda skal påse at resultater fra alle forsøk som involverer xenotransplantasjon blir offentlig tilgjengelige. Nemnda skal også informere publikum gjennom en egen årsrapport og ved eventuelt å arrangere åpne møter.

Det bør opprettes et eget Xenoregister

Klinisk og laboratoriebasert overvåkning av mottakerne av xenotransplantater er nødvendig for tidligst mulig å oppdage og kontrollere enhver introduksjon av smittestoffer som kan lede til xenoser. Det bør opprettes et eget helseregister for pasienter som har mottatt xenotransplantater (Xenoregisteret) for slik å muliggjøre tidlig registrering og oppfølging av symptomer og funn som tyder på at smitteoverføring har foregått, samt å utføre retrospektiv smitteanalyse.

Gjennom Xenoregisteret skal det være mulig å kunne koble mellom pasientens identitet, pasientjournal og arkivert biologisk materiale. Utvalget legger til grunn at registeret vil omfattes av reglene i helseregisterloven, dog slik at retten til å forske på registret i annen hensikt enn å øke kunnskapene om og forebygge mulige skadelige og overførbare virkninger av xenotransplantasjon, ikke bør være tillatt. I tillegg vil en pasient som har deltatt i forsøk eller behandling med xenotransplantasjon, ikke ha rett til å få slettet registreringen eller endret innholdet av opplysningene om egen person fra registeret, så fremt opplysningene ikke er uriktige.

Xenotransplantasjonsnemnda skal ha innsynsrett i registeret. Andre skal bare ha innsyn dersom det er klart i samsvar med registerets formål.

Ansvarlig helsepersonell og forskere som utfører virksomhet som omfattes av Xenotransplantasjonsloven, plikter å gi opplysninger til registeret. Ved mistanke om xenose må behandlende lege melde fra til helsemyndighetene.

Det bør opprettes en egen Xenobiobank

En egen biobank med blod- og vevsprøver, mikroorganismer og annet biologisk materiale fra kildedyr, pasienter som har gjennomgått xenotransplantasjon, og eventuelt deres nære kontakter, må opprettes for å kunne anvendes ved retrospektive analyser og smittesporing i forbindelse med xenotransplantasjon. Internasjonalt er det anbefalt at prøvene oppbevares i minst 50 år.

Den som er ansvarlig for virksomhet som omfattes av loven, plikter å sørge for at relevant biologisk materiale blir avgitt til Xenobiobanken.

Behandlende lege som ved undersøkelse av en xenotransplantantert pasient eller dennes nære kontakter konstaterer symptom eller funn som kan tyde på at smitteoverføring fra xenotransplantatet har funnet sted, plikter å melde fra til Xenobiobanken.

Mikrobiologiske, patologisk-anatomiske eller andre laboratorier som gjør funn som kan tyde på at smitteoverføring har funnet sted, plikter å melde fra og sende relevant biologisk materiale til Xenobiobanken. Xenobiobanken kan sende slikt materiale til spesiallaboratorier for nærmere undersøkelse.

Xenotransplantasjonsnemnda skal ha tilgang til det biologiske materialet i biobanken i henhold til formålet. Prøver som gis ut skal være anonymiserte eller aidentifiserte. Før bruk av materiale fra biobanken for forskningsformål, skal tilråding innhentes fra regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Xenoregisteret og Xenobiobanken bør opprettes ved Rikshospitalet.

Pasienter må si seg villig til å delta i livslang oppfølging

For å kunne motta tilbud om behandling med xenotransplantasjon, må pasientene si seg villig til å delta i livslang oppfølging med hensyn til smitterisiko. Oppfølgingen inkluderer jevnlig helsekontroller, innlemmelse av pasienten i Xenoregisteret og innhenting av prøver fra pasienten og lagring av disse i Xenobiobanken. I tillegg må pasienten godta obduksjon.

Det vil ikke være anledning til å trekke seg fra smitteovervåkingen etter xenotransplantasjon

Ved kliniske forsøk med xenotransplantasjon regnes ikke den påfølgende smitteovervåkingen som en del av forsøket.

Xenotransplantasjon setter særlige vilkår for det informerte samtykket

Den ukjente risikoen for xenoser setter særlige krav til innholdet og omfanget av det informerte samtykket ved xenotransplantasjon, ikke minst fordi det ikke vil være mulig å trekke seg fra smitteovervåkingen. Videre skal informasjonen ikke bare ha som siktemål å verne om pasientens integritet, men også å gjøre xenotransplantasjon til en sikrere prosedyre for andre samfunnsmedlemmer.

Av disse grunnene vil det være aktuelt å gi omfattende informasjon også etter at forsøksfasen er over.

Ved samtykke på vegne av pasienter med redusert autonomi, for eksempel foreldre for barn, må det tas spesielt hensyn til mulig fremtidig belastning for pasienten i form av restriksjoner og livslange kontrolltiltak.

Pasientens nære kontakter bør gis skriftlig informasjon om xenotransplantasjon

Nære kontakter av xenotransplanterte pasienter kan bli omfattet av smitteovervåkingen. De bør derfor få skriftlig informasjon om hvorledes de berøres av xenotransplantasjon. Informasjonen inkluderer blant annet at de ikke får gi blod eller annet biologisk materiale for medisinsk bruk til andre mennesker. De skal også få tilbud om veiledning for å minske smitterisikoen.

Bare visse pasientgrupper bør få ta del i utprøvende behandling.

På grunn av risikoen for eventuell skade, vil alle forsøk med xenotransplantasjon av hele organer måtte være av vesentlig terapeutisk verdi for forsøkspersonen. Dersom forsøkene ikke er livreddende, men gjelder en potensiell forbedring av livskvaliteten, bør trolig de pasientene som er tyngst rammet eller har kortest forventet levetid prioriteres, siden disse har minst å tape. Yngre pasienter bør få humane organer så lenge disse er bedre enn xenotransplantater, siden disse pasientene presumptivt vil beholde organene lengst.

Ventelisten for transplantater i Norge er hovedsakelig organisert ut fra medisinske forhold. Bare de personer som ut fra disse kriteriene ikke kan motta humane organer, celler eller vev, bør inkluderes i den tidlige utprøvningsfasen for xenotransplantasjon. Innenfor denne gruppen bør forskningsmessige hensyn bestemme hvem som skal være med. Det kan ikke regnes

som en rettighet å få være med i medisinske forsøk. Dersom en pasient nekter å motta xenotransplantater, må dette ikke endre hans eller hennes mulighet til å motta organer eller vev fra mennesker.

Spørsmålet om hvorvidt personer med redusert autonomi skal få delta i utprøvende behandling er ikke unikt for xenotransplantasjon, og må i siste instans være en sak for legens etiske vurdering og den regionale komiteen for medisinsk forskningsetikk.

Pasientenes motivasjon og evne til å følge opp de anbefalinger og pålegg som gjelder ved xenotransplantasjon, må nøye vurderes. Pasienter som ikke antas å kunne følge opp kravene som gjelder etter transplantasjon må utelukkes fra behandlingen.

Det må settes strenge krav til biosikkerhet ved produksjon av kildedyr

For å sikre maksimal sikkerhet mot smitte, er det nødvendig å kontrollere kildedyrenes helse og mikrobielle status i alle ledd av produksjonen. Prosjektansvarlig må dokumentere at slik kontroll er gjennomført.

Generelt skal celler, vev og organer som skal brukes i xenotransplantasjon bare hentes fra dyr som har blitt oppdrettet under kontrollerte forhold og som har en godt dokumentert opphavs- og helsehistorie.

Xenotransplantasjonsnemnda bør legge frem en liste over smittestoffer som det skal kontrolleres for. Søkeren skal fremlegge dokumentasjon på at og på hvilket tidspunkt en slik kontroll har funnet sted, og resultatet av denne. Prosjektansvarlig plikter å sende videre til Xenotransplantasjonsnemnda all informasjon om eventuelt annet relevant smittestoff som ikke står på listen.

Alle kildedyr må holdes og transporteres i et system med strenge barrierer for å redusere risikoen for at smitekilder fra miljøet kommer til. Dette må dokumenteres av søkeren.

Dersom produksjon av kildedyr blir aktuelt i Norge, bør prinsipper for dette fastsettes ved forskrift. Det skal utpekes en ansvarlig person på hvert sted hvor det produseres kildedyr.

Dyrevern må vies spesiell oppmerksomhet

Kravene til minimal smitterisiko kan medføre spesielt krevende vilkår for kildedyrene. Ved produksjon eller oppstalling av kildedyr skal det dokumenteres tilfredsstillende velferd for dyrene.

Når det gjelder behandling av forsøksdyr, forutsetter utvalget at etablerte normer for behandling av forsøksdyr i det norske samfunnet følges. Utvalget finner det uakseptabelt å anvende villfangede primater i vitenskapelige forsøk. Selv om forsøk med primater ikke er aktuelle i Norge, forutsetter utvalget at norske myndigheter og forskningsmiljøer arbeider for et internasjonalt opphør i bruken av villfangede primater som forsøksdyr.

Nødvendig kompetanse om xenoser må bygges opp

I og med at visse former for xenotransplantasjon allerede er under klinisk utprøving eller vil kunne bli aktuelle innen nær fremtid, hviler det en forpliktelse på det offentlige til å bygge opp miljøer med tilstrekkelig kompetanse,

utstyr og øvrig infrastruktur slik at hensiktsmessige forholdsregler kan tas med hensyn til smittefare.

Norske kompetansemiljøer for zoonoser bør bygge opp et miljø med fokus også på xenoser. Disse sentra bør drive aktiv forskning innen dette området og sikres gode forbindelser til tilsvarende kompetansemiljøer i andre land.

De mikrobiologiske undersøkelsene som er nødvendig ved overvåkning av pasienten, bør utføres av et mikrobiologisk laboratorium med erfaring fra lignende undersøkelser ved allotransplantasjon. Nærhet til det nasjonale miljøet som gjennomfører transplantasjonsbehandling er nødvendig. Utvalget foreslår derfor at Xenoregisteret og Xenobiobanken legges til Rikshospitalet. Dette vil også ha den fordel at opplysninger og materiale er tilgjengelig 24 timer i døgnet. De nødvendige økonomiske midler til dette formålet må bevilges.

Regulerende myndigheter må ta stilling til ved hvilket tidspunkt prekliniske forsøk på dyr har kommet langt nok til at utprøvende behandling på mennesker kan settes igang. Det kan være grunn til å kreve tilnærmet konsensus og en tilfredsstillende medisinsk metodevurdering av teknologien før dette blir aktuelt. Dette innebærer blant annet at forsøk er publisert i fagfelleverderte tidsskrifter, og at kliniske forsøk er godkjent og resultatene kontrollert av helsemyndighetene i det aktuelle landet. Kompetanse til slik vurdering må bygges opp.

De innledende forsøkene med xenotransplantasjon av organer bør bare utføres ved sentre med betydelig erfaring og ekspertise i klinisk allotransplantasjon og relaterte problemstillinger. Det ville være en styrke om kliniske protokoller godkjennes av en internasjonal komité.

Det bør satses på utvikling av alternativer til xenotransplantasjon.

Felles for de aller fleste nye medisinske teknologier er at en viss grad av usikkerhet er knyttet til dem. En prioritering mellom xenotransplantasjon og alternative behandlingsmetoder basert på effekt, risiko, kostnad og resultater bør avvendes til et senere stadium av forskningen. Det er også en generell erfaring at alternative teknologier kan være komplementære, slik som tilfellet har vært med nyretransplantasjon og dialyse i en årrekke.

Innsatsen for å øke organdonasjon må styrkes

Ansvarliggjøring av helsepersonell og det enkelte donorsykehus, samt tilførsel av ressurser for opplæring og gjennomføring av organdonasjon er nødvendige virkemidler. I tillegg bør Rikshospitalet tilføres ressurser for å optimalisere bruken av alle norske organgivere.

Det bør bygges opp nasjonal kompetanse for kunstige organer

I Sverige har man ved de to transplantasjonssentrene relativt store programmer for behandling med både allment tilgjengelige og nye typer hjertepumper. Den teknologiske utviklingen kan føre til at slike pumper blir mer aktuelle for permanent behandling, noe som også kan gjelde bioartifisielle organer med humane celler. Rikshospitalet bør som nasjonalt trans-

plantasjonssenter tildeles ressurser for å bygge opp kompetanse og følge denne utviklingen i praksis.

Kapittel 3

Transplantasjon

Transplantasjon er overføring av celler, vev eller organer mellom kroppsdeler eller individer. Den viktigste barrieren mot organtransplantasjon i stor skala er at en fremmed mottakers kropp støter fra seg det overførte organet. Styrken i avstøtningen vil variere fra svært lav, som ved genetisk identitet mellom giver og mottaker, til svært sterk, som når giver og mottaker er av fjernstående arter. Det felles grunnlaget for avstøtning finnes i immunsystemet. I det følgende beskrives noen grunnleggende begreper og mekanismer for alle typer transplantasjoner.

3.1 Ulike typer transplantasjon

Transplantasjonsbehandling kan inndeles på ulik måte basert på genetiske og tekniske forhold. Dette medfører at man for de enkelte transplantasjonstyper vil ha forskjellige problemstillinger når det gjelder immunologiske og mer praktiske forhold.

3.1.1 Genetiske forhold

Det genetiske forholdet mellom giver og mottaker av et transplantat er av stor betydning for hva som i dag kan transplanteres og transplantatets skjebne. Det er vanlig å skille mellom fire hovedkategorier av transplantasjoner.

Autotransplantasjon

Giver og mottaker er samme individ. Et organ eller del av et organ blir transplantert fra en kroppsregion til en annen. Ved slike transplantasjoner vil transplantatet ikke bli immunologisk avstøtt.

Isotransplantasjon

Giver og mottaker er eneggede tvillinger, og derfor genetisk identiske. Heller ikke ved slike transplantasjoner vil avstøtning være et problem.

Allotransplantasjon

Giver og mottaker er forskjellige, men tilhører samme art. Ved allotransplantasjoner vil transplantatet bli avstøtt av mottakeren med mindre medisinske tiltak blir truffet for å hindre dette.

Xenotransplantasjon

Giver og mottaker tilhører forskjellige arter. Avstøtningsreaksjonen skjer som oftest hurtig og med stor kraft.

Mens de tre første former for transplantasjon anvendes i dagens medisin, er xenotransplantasjon foreløpig under utvikling. Denne behandlingsformen

med overføring av levende materiale fra dyr til menneske kan imidlertid ha et stort potensiale.

3.1.2 Tekniske forhold

Organtransplantasjon

Dette er oftest synonymt med transplantasjon av vaskulariserte organer. Et organ, for eksempel et hjerte, flyttes til et nytt sted ved at blodårene som organet er avhengig av, forbindes til blodårer på det nye stedet. Samtidig vil et eventuelt gangsystem i transplantatet, som luftrørsgrener, galleganger eller urinledere, knyttes til et gangsystem på mottakerstedet. Dette er tilfelle ved klinisk lunge-, lever- eller nyretransplantasjon.

Vevstransplantasjon

Her vil en del av en anatomisk struktur, som for eksempel hud, sene eller muskel, transplanteres. Man vil i mange tilfeller anvende kirurgisk teknikk som etablerer blodsirkulasjonen på ny. Vevstransplantasjon utføres i dag først og fremst innen samme individ ved at hud- eller muskellapper forflyttes. Hornhinnetransplantasjon er et annet eksempel. Benmargstransplantasjon er imidlertid et eksempel på at flere typer celler som samlet sett utgjør et vev eller et «flytende» organ også transplanteres mellom to genetisk ulike individer.

Celletransplantasjon

Ved denne typen inngrep er siktemålet å transplantere som ved transplantasjon av øyceller fra bukspyttkjertelen ved diabetes, eller dopaminproduserende celler ved Parkinsons sykdom. Andre eksempler er dyrking av hudceller fra en brannskadepasient for senere å kunne dekke pasientens hud-defekter, og stamcellestøtte ved kreftbehandling.

Disse tre teknikkene anvendes i forskjellig utstrekning. Utvikling av nye medisinske teknologier som genteknologi og xenotransplantasjon, kan tenkes å gi større muligheter for transplantasjon som behandlingsform ved alvorlig sykdom enn tilfellet er i dag.

3.2 Immunsystemet

Det er umulig og heller ikke ønskelig for et menneske å unngå kontakt med mikrober. Mange milliarder mikrober (bakterier, virus, sopp etc) lever i fredelig sameksistens med kroppen på hud og slimhinner. Noen mikrober er imidlertid skadelige. Immunsystemets funksjon er å hindre at skadelige mikrober trenger inn i kroppen og forårsaker infeksjon. Immunsystemet består av medfødt immunitet, som er uspesifikk, og ervervet immunitet, som er spesifikk.

3.2.1 Medfødt immunitet

Den medfødte immuniteten består av en rekke komponenter som er uspesifikke slik at de kan virke mot mange ulike typer mikrober. Hud og slimhinner er den første, fysiske barrieren mot infeksjon. Disse hindrer mikrober i å trenge inn i kroppen. Videre inneholder de forskjellige kroppsvæskene stoffer som hindrer bakteriene i å formere seg og i å fremkalle sykdom. Spesielle

typer av hvite blodlegemer (granulocytter, makrofager) kan ødelegge eventuelle inntrengere som har kommet forbi de fysiske barrierene ved å ta opp i seg de fremmede mikrobenes og uskadeliggjøre dem. En annen type hvite blodlegemer, naturlige dreperceller (NK-celler) deltar også i den naturlige immuniteten og kan angripe virusinfiserte celler eller kreftceller direkte. Noen proteinmolekyler som kalles komplementfaktorer deltar også i den uspesifikke immuniteten. Etter aktivering kan komplementfaktorene føre til drap av fremmede inntrengere. En del av våre antistoffer er naturlig forekommende, det vil si at de er tilstede uten at det foreligger noen kjent immunisering mot mikrober som disse antistoffene kan reagere med. Slike antistoffer er spesielt viktige i forkastelsen av xenotransplantater.

3.2.2 Ervervet immunitet

Den medfødte immuniteten er normalt ikke tilstrekkelig til å hindre infeksjon. Ervervet, spesifikk immunitet er av grunnleggende betydning for et velfungerende immunforsvar.

Første ledd i det spesifikke immunforsvaret er overvåkingen. Uvedkommende mikrober må identifiseres før de kan angripes. De viktigste komponentene her er to typer hvite blodlegemer, kalt T- og B-lymfocytter. De lymfocytene som oppdager spesielle molekyler - *antigener* - på overflaten av mikroben, vil bli aktivert. Etter aktiveringen deler de seg og blir til mange flere lymfocytter, som kan reagere med den fremmede inntrengeren. Lymfocytene benytter seg av en rekke forskjellige mekanismer for å tilintetgjøre inntrengeren. T-lymfocytene produserer stoffer som kalles cytokiner, som bl. a kan drepe de infiserte cellene. B-lymfocytene produserer *antistoffer*. Antistoffer er proteinmolekyler som bindes til mikroben og på ulike måter destruerer den, først og fremst ved å aktivere komplementfaktorer eller ved å binde mikroben til makrofager.

Den ervervede immuniteten er spesifikk fordi den enkelte lymfocytt eller det enkelte antistoffmolekylet bare kan reagere med ett antigen og dermed bare med én type mikrobe. T-lymfocytene overvåker våre celler. De har reseptorer for komplekser av cellenes normale vevstypemolekyler (også kalt HLA-molekyler) og små fragmenter av antigener. Dersom det dukker opp fragmenter av antigener fra et virus som har infisert en celle, vil T-lymfocytter som har reseptorer som passer som hånd i hanske til dette komplekset av HLA-molekyler og virusfragment oftest bli aktivert. Ulike T-lymfocytter har imidlertid forskjellige reseptorer. Noen har reseptorer som for eksempel passer med et bestemt fragment fra et antigen på en bestemt type influensavirus, mens andre T-lymfocytter har reseptorer som passer med et bestemt fragment fra et antigen fra en bestemt type tuberkelbakterier. Fordi vi har mange milliarder T-lymfocytter med forskjellige reseptorer, vil det spesifikke immunsystemet kunne beskytte oss mot de aller fleste inntrengere. Det samme gjelder for B-lymfocytene, som er spesielt viktige for overvåkingen av kroppens ekstracellulære områder (blod, kroppsvæsker etc). De har reseptorer som passer direkte med deler av antigener på bestemte mikrober. Vi har mange milliarder forskjellige B-lymfocytter, og tilsvarende har vi mange milliarder forskjellige antistoffmolekyler som B-lymfocytene produserer etter aktivering.

Det spesifikke immunsvaret består av en primær og en sekundær respons. Det primære immunsvaret kommer etter første gangs kontakt med en fremmed inntrenger. Det tar noen dager å utvikle et immunsvare som fører til eliminasjon av den fremmede inntrengeren. Etter et primært immunsvare «husker» immunsystemet den fremmede inntrengeren, fordi det er dannet mange flere lymfocytter og antistoffer som passer til antigener på akkurat den mikrobe. En ny infeksjon med samme inntrenger vil derfor gi en sekundær immunrespons som er mye raskere og sterkere enn den primære.

Immunsystemet reagerer vanligvis bare mot fremmede molekyler. Overfor kroppens egne molekyler har individet utviklet en immunologisk toleranse fordi de fleste lymfocytter som har reseptorer for kroppens egne molekyler er eliminert under fosterutviklingen. Unntaksvis kan man imidlertid se et immunsvare også mot individets eget vev som kan gi opphav til såkalt autoimmune sykdom, for eksempel kan sukkersyke være forårsaket av ødeleggelse av de insulinproduserende øycellene i bukspyttkjertelen. Immunsystemet kan også ha uheldige effekter på en annen måte. Allergier oppstår når immunsvaret overreagerer, for eks. mot antigener på ellers ufarlige substanser som pollen, støv eller mat.

3.3 Avstøtning ved transplantasjon

Immunsvaret skiller ikke mellom sykdomsfremkallende mikrober og fremmede celler i et transplantat fra en genetisk forskjellig giver. Begge blir oppfattet som fremmedlegemer i kroppen og dermed utsatt for angrep fra immunsystemet. Transplantasjon av organer mellom genetisk ulike individer resulterer i en immunologisk avstøtningsreaksjon som, om den ikke behandles, ødelegger det transplanterte organet.

I prinsippet skjer det samme ved avstøtning etter transplantasjon som ved andre immunologiske reaksjoner. Ved allotransplantasjon er avstøtningsreaksjonen i alt vesentlig rettet mot fremmede HLA-molekyler i cellemembranen på de transplanterte cellene. Det finnes mange forskjellige varianter av HLA-molekyler («vevstyper»), og forskjellige mennesker har oftest ulike kombinasjoner av HLA-molekyler.

En avstøtningsreaksjon er vanligvis rettet mot transplantatet. Det motsatte kan imidlertid også være tilfellet, det vil si at det oppstår en transplantat-motvert-reaksjon. Ved benmargstransplantasjoner kan T-lymfocytene i transplantatet starte en avstøtningsreaksjon rettet mot mottakeren.

Ved allotransplantasjon og xenotransplantasjon er det av vesentlig betydning å hemme kroppens immunsystem, eller å stoppe den immunologiske prosessen når den først er kommet i gang.

3.3.1 Ulike typer avstøtningsreaksjoner

Immunreaksjonens styrke og karakter avhenger av hvor ulik giver og mottaker er. De ulike avstøtningsreaksjonene kan deles inn i følgende grupper, etter tidspunktet for avstøtningen og hvilke immunologiske mekanismer som dominerer.

Hyperakutt avstøtningsreaksjon

Den hyperakutte avstøtningsreaksjonen inntreffer i løpet av minutter eller timer etter transplantasjonen. Ved allotransplantasjon skyldes denne typen avstøtning sirkulerende antistoffer som er rettet mot fremmede HLA-molekyler eller ABO-blodtypeantigener i transplantatets blodkarceller. Ved xenotransplantasjon sees hyperakutt avstøtningsreaksjon fordi mennesker har «naturlige» antistoffer mot spesielle molekyler i dyrets blodkarceller.

Akutt vaskulær avstøtningsreaksjon

Dette er en avstøtning som kommer senere enn den hyperakutte, men som er relativt lik denne med tanke på skaden av blodkarene som oppstår. Den skiller seg fra den akutte cellulære avstøtningen ved at lymfocytter ikke er vesentlige i utløsningen av reaksjonen. Ved xenotransplantasjon er denne avstøtningen i stor grad betinget av antistoffer, men trolig også av komplementsystemet og celler fra det uspesifikke immunforsvaret.

Akutt cellulær avstøtningsreaksjon

Den akutte cellulære avstøtningsreaksjonen skjer i løpet av 5-7 dager etter transplantasjonen, og skyldes aktivering av T- og B-lymfocytter. Dersom man etter avstøtning av et allotransplantat forsøker en ny transplantasjon fra samme giver, eller giver med lignende utrustning av HLA-molekyler, vil i tillegg en sekundær avstøtning finne sted. På grunn av den immunologiske hukommelsen vil en slik akselerert akutt avstøtningsreaksjon komme raskere og være sterkere. Det samme gjelder ved xenotransplantasjoner.

Kronisk avstøtningsreaksjon

Den kroniske avstøtningsreaksjonen finner sted fra måneder til år etter transplantasjonen, og skyldes antageligvis et samspill av immunologiske og andre faktorer. Denne typen avstøtning er vanskelig å behandle og karakteriseres av en gradvis ødeleggelse av transplantatets blodkar.

3.3.2 Tiltak mot avstøtningsreaksjoner etter allotransplantasjon

Forlikelighetsprøver og vevstyping

Hyperakutte avstøtningsreaksjoner kan forebygges ved å utføre forlikelighetsprøver før transplantasjonen. Det undersøkes i første omgang om mottaker har antistoffer mot giverens ABO-blodtypeantigener og HLA-molekyler.

Fordi avstøtningsreaksjonen er rettet mot fremmede HLA-molekyler i transplantatet, prøver man å finne frem til en kombinasjon av giver og mottaker som, i tillegg til å ha forlikelig blodtype, har så like HLA-molekyler som mulig. Giver fra nær familie utnyttes ved nyretransplantasjon med levende giver og ved benmargstransplantasjon fordi det her er lettest å finne en som er forlikelig. Arvegangen er slik at statistisk sett vil 25% av søsken ha samme HLA-molekyler.

Når det gjelder nylig avdøde givere er det også rasjonelt å finne frem til en kombinasjon av giver og mottaker som har tilnærmet like HLA-molekyler. Fordi det er så mange forskjellige kombinasjoner av slike molekyler blant

mennesker, krever dette et internasjonalt samarbeide. Norge samarbeider med andre land i Norden i organisasjonen Scandiatransplant, som bl.a. utveksler nyrer mellom de nordiske landene fra nylig avdøde givere til mottakere med like HLA-molekyler. Transplantasjon av andre organer enn nyre har i prinsippet de samme fordeler av god vevsforlikelighet, men her er slik tilpasning mellom transplantat og mottaker mindre realistisk. Dette skyldes kritisk sykdom hos ventende pasienter, et mindre antall givere og uforsvarlig tidsforbruk ved transport av organer over lange avstander.

Immundempende behandling

Behandling med immundempende medikamenter tar sikte på å hemme den immunologiske avstøtningsreaksjonen. Selv om avstøtningsreaksjonene er svakere når giver og mottaker er HLA identiske eller har tilnærmet de samme HLA-molekyler, vil det alltid være behov for immundempende behandling når de to individene er genetisk ulike.

De fleste pasienter som får et allotransplantat starter med en kombinasjon av forskjellige immundempende medikamenter. De vanligste medikamentene til nå har vært ciclosporin A, azathioprin og kortikosteroider, men nye medikamenter er i stadig utvikling og allerede i klinisk bruk. De fleste immundempende midlene er imidlertid uspesifikke, det vil si at *alle* immunologiske reaksjoner hemmes. Problemet med dette er at de også demper de normale, ønskelige immunreaksjonene. Behandling med immundempende legemidler vil derfor gjøre pasienten mer utsatt for å få infeksjoner, spesielt etter store doser, og kreft, spesielt etter langvarig bruk. De ulike immundempende medikamentene har også mange andre uheldige bivirkninger.

Den første tiden etter en transplantasjon settes mye inn på å beskytte pasienten mot infeksjon ved strenge hygieniske forholdsregler. Etter at tilstanden er stabilisert og det riktige nivået av immundempende behandling er funnet, kan de fleste pasientene leve et tilnærmet normalt liv. Livslang bruk av immundempende legemidler og regelmessige kontroller er likevel en nødvendig del av oppfølgingen etter en transplantasjon. Det er derfor viktig at pasienten har evne og vilje til å samarbeide om en komplisert og livslang behandling. Dette er noen av de faktorer som må vurderes før en eventuell transplantasjon.

Sammen med forlikelighetsprøver og vevstyping for HLA-molekyler har moderne medikamentell immundemping gjort allotransplantasjon til en meget effektiv behandling av pasienter med organsvikt i endestadium. I Norge blir det i dag utført allogene nyre-, hjerte-, lunge-, lever-, bukspyttkjertel- og benmargstransplantasjoner. Mange transplanterte pasienter lever i mange år med en normal funksjon av sitt transplanterte organ. De gode resultatene som er oppnådd med allotransplantasjon fører til at indikasjonene kan utvides og at behovet for organer stadig øker.

I enkelte tilfeller har man sett at et allotransplantat, særlig av lever, ikke blir støtt vekk selv om den immundempende behandlingen er stoppet. I slike tilfeller har det skjedd en gjensidig tilpasning mellom transplantat og vert ved at det er utviklet en spesifikk immunologisk toleranse mot transplantatet. Det foregår en intens forskning for å prøve å indusere en slik spesifikk immunologisk toleranse både ved allo- og xenotransplantasjoner, fordi man da kan

unngå bivirkningene ved bruk av immundempende medikamenter. Dyreforsøk har gitt positive resultater ved allotransplantasjon, men det er foreløpig langt fram til klinisk anvendelse. Hvis toleranse kan oppnås ved xenotransplantasjon på mennesker, vil dette føre til bedre overlevelse og mindre sykdom.

Kapittel 4

Xenotransplantasjon: Transplantasjon fra dyr til mennesker

4.1 Xenotransplantasjon

4.1.1 Definisjon

Begrepet xenotransplantasjon er satt sammen av *xeno*, som er utledet fra det greske ordet for fremmed, og *transplantasjon*. Xenotransplantasjon er dermed en betegnelse på overføring av celler, vev eller organer mellom arts-fremmede individer.

Fokus for denne utredningen er xenotransplantasjon for å lindre eller kurere sykdom hos mennesker, selv om man for å utvikle denne metoden må utføre transplantasjon også mellom andre dyrearter. Nye bioteknologiske muligheter og nye anvendelsesområder for levende animalsk vev i behandling av sykdom krever en definisjon av begrepet som inkluderer *kontakt mellom* så vel som overføring av celler, vev eller organer fra dyr til mennesker. Dette må også ses i sammenheng med økt oppmerksomhet på alvorlig infeksjonssykdom.

Utvalget har lagt til grunn følgende definisjon: Xenotransplantasjon er transplantasjon, implantasjon eller infusjon til mennesker av

a) levende celler, vev eller organer fra dyr
eller

b) menneskelige kroppsvæsker, celler, vev eller organer som utenfor kroppen har hatt kontakt med levende celler, vev eller organer fra dyr.

Denne definisjonen av xenotransplantasjon er i samsvar med de oppdaterte definisjoner som blir benyttet av blant andre de amerikanske helsemyndighetene og Europarådet og innebærer en viss utvidelse av definisjonen slik den er formulert i Ot.prp. nr. 77 (1999-2000). Her defineres xenotransplantasjon som overføring av biologisk materiale i form av levende celler, vev og hele organer fra dyr til mennesker, inkludert bruk av biologisk materiale som er koplet til mennesket utenfor kroppen (såkalt ekstrakorporeal perfusjon). Utvalgets definisjon omfatter i tillegg overføring av levende celler og vev som ikke har hatt kontakt med kroppen, men som for eksempel har vært dyrket i kultur i kontakt med levende dyreceller. Slik teknikk anvendes i enkelte land ved kultivering av ny hud til pasienter med alvorlige brannskader og i forbindelse med andre former for plastisk kirurgi. Den utvidede definisjonen er primært relevant i forhold til smittefare, som vil bli diskutert nærmere i ([Link til](#)) kapittel 6.

4.1.2 Hvorfor xenotransplantasjon?

4.1.2.1 Tilgangen på organer

Et viktig argument for å utvikle xenotransplantasjon, er at denne metoden kan sørge for en tilnærmet ubegrenset tilgang til organer for transplantasjon. For

personer med livstruende og irreversibel organsvikt er transplantasjon den beste og ofte eneste gjenværende behandlingsmuligheten. Ved organtransplantasjon er 60-90 prosent av pasientene i live etter fem år, noe som innebærer en stor helsegevinst for disse pasientene i forhold til pasienter som aldri fikk sjansen til transplantasjon. De fleste pasientene oppnår også en klar gevinst i livskvalitet. Dette er spesielt relevant for nyretransplantasjon, som ofte ikke er nødvendig for å redde liv, men hvor kronisk dialysebehandling er et langt dårligere alternativ.

Det er et vanlig problem at tilgangen på organer ikke kan dekke behovet for allotransplantasjon. På verdensbasis står det anslagsvis 150 000 pasienter på venteliste for organer. Mindre enn en tredjedel av det totale antallet pasienter vil få det organet de trenger, og opp mot 50 prosent dør mens de venter på et donorhjerne. I Norge stod 220 pasienter på venteliste ved inngangen til 2001, og av disse ventet 177 på nyrer. Mest kritisk er imidlertid mangelen på hjerte- og lungetransplantater, og i tidsrommet 1993-2000 døde årlig 12-20 prosent av de aktuelle hjertepasientene før de fikk tilbud om et organ. Avstanden mellom behov og tilbud har tiltatt de siste årene, særlig har ventelistene for nyretransplantasjon og lungetransplantasjon økt. Dette har sammenheng med at behandlingstilbudet er blitt mer kjent og at nye, mer effektive immundempende legemidler og bedre prosedyrer for testing av forlikelighet har gitt bedre resultater og dermed senket terskelen for transplantasjon.

Ventelistetallene er ikke et endelig uttrykk for behovet for organer. Kriteriene for å få organer er strenge. Siden det i dag er stor mangel på hjerter, må de pasientene prioriteres som etter all sannsynlighet vil få mest nytte av hjertet. Dersom transplantasjon for eksempel skulle tilbys alle terminale hjertesviktpasienter i aldersgruppen 60-65 år, ville dette alene doble behovet for donorhjerter i Norge. Annen samtidig sykdom er også en risikofaktor som kan gjøre en pasient uaktuell for ventelisten. Ethiske dilemmaer som følger av slik seleksjon vil kunne unngås ved xenotransplantasjon.

4.1.2.2 Bedre transplantasjoner

Ved xenotransplantasjon kan organene i prinsippet tilpasses den enkelte mottaker. Målsetningen er at riktig organstørrelse enkelt skal kunne finnes til for eksempel barn. Dyrene vil dessuten potensielt kunne avles eller genmodifiseres slik at organene tilpasses mottakerens immunapparat.

Videre vil xenotransplantasjon kunne utføres elektivt, det vil si at man kan velge tid og sted for operasjonen langt friere enn ved allotransplantasjon fra nylig avdøde donorer. Som man har erfart ved nyretransplantasjon fra levende donorer, kan dette innebære en lang rekke fordeler for pasienten og det kirurgiske teamet. Ved elektiv transplantasjon kan immundempende medikamenter gis på det gunstigste tidspunktet for pasienten, og logistikken vil kunne forberedes i god tid før operasjonen. Ved kritisk organsvikt kan xenotransplantasjon gjøre det mulig å behandle pasienten innen svært kort tid. Dette kan være både livsforlengende og hindre komplikasjoner som ellers ville gjøre allotransplantasjon på en kritisk syk pasient mer risikabel og kostbar. Xenotransplantater kan også kontrolleres bedre før operasjonen med hensyn til både funksjon og infeksjon med kjente mikroorganismer.

4.1.2.3 Nye behandlingsformer

Xenotransplantasjon kan utgjøre en ny behandlingsform ved enkelte sykdommer. Et eksempel er insulinkrevende sukkersyke der den vanlige behandlingen er daglige insulininjeksjoner. Ved vellykket transplantasjon av insulinproduserende celler fra grisens bukspyttkjertel, vil pasienten kunne få langt bedre kontroll over sitt blodsukker og få færre komplikasjoner knyttet til sykdommen.

Parkinsons sykdom skyldes manglende dopamin-produksjon i pasientens hjerne, og det finnes i dag ingen effektiv behandling for dette. For tiden gjøres det terapeutiske forsøk med å transplantere dopaminproduserende hjerneceller fra gris til pasienter med denne sykdommen.

4.1.3 Historisk bakgrunn

Ideen om xenotransplantasjon har en lang historie, men seriøs forskning innen feltet begynte først på 1960-tallet. Transplantasjon mellom mennesker hadde da blitt etablert ved hjelp av det immundempende medikamentet azathioprin, og mangelen på allo-organer var allerede blitt merkbar. Ved Tulane-universitetet i Louisiana gjennomførte man mellom 1963 og 1965 13 nyretransplantasjoner med sjimpanser som donorer. De fleste nyrene fungerte mellom 9 og 60 dager, men én pasient overlevde i hele 9 måneder. Denne pasienten kunne til og med gå tilbake til sitt arbeide. Dette skapte en viss optimisme, og i de følgende årene ble det gjort en rekke andre xenotransplantasjoner med hjerte, lever og nyre fra ulike kildedyr. Imidlertid overlevde ingen av disse pasienter over 70 dager, og av dem som mottok organer fra andre dyr enn aper, var det ikke en eneste som overlevde operasjonsdagen. Resultatene fra de første kliniske forsøkene med xenotransplantasjon av organer var med andre ord skuffende, og aktiviteten har derfor vært liten inntil begynnelsen av 1990-tallet. Økt forståelse av immunresponsen, nye immundempende midler og ikke minst genteknologi har gitt fornyet håp om at xenotransplantasjon en gang vil komme til klinisk anvendelse.

Fra et medisinsk ståsted er det flere viktige hindringer som må forseres før xenotransplantasjon kan bli en realitet. Risikoen for at farlig og smittsom sykdom skal overføres fra dyr til mennesker er i dag én hovedårsak til at det ikke utføres nye kliniske forsøk med xenotransplantasjon av solide organer (se kapittel 6). Dette kapittelet tar for seg andre forhold, nemlig de immunologiske reaksjonene som fører til avstøtning av xenotransplantatet, og de anatomiske, fysiologiske og molekylære ulikhetene mellom dyr og mennesker.

4.2 Valg av kildedyr

Hvilket dyr som benyttes som kilde for transplantatene er av stor betydning for muligheter og risiko ved xenotransplantasjon.

4.2.1 Primater

Mennesket deler omlag 98 prosent av sitt arvestoff med de store apene: sjimpanse, gorilla og orangutang. I likhet med mennesket mangler disse artene et spesielt suktermolekyl (Gal1,3Gal), som finnes hos alle andre pattedyr, og som setter igang den hyperakutte avstøtningsreaksjonen ved organtransplantasjon fra slike dyr til menneske. En logisk måte å unngå den hyperakutte

reaksjonen, ville derfor være å bruke organer fra for eksempel sjimpanse til all xenotransplantasjon til menneske.

Det er imidlertid mange forhold som gjør bruk av menneskeaper som kildedyr uaktuell. Det nære slektskapet øker risikoen for overføring av nye farlige mikrober fra viltlevende aper til mennesker (se kapittel 6). Samtlige menneskeaper er dessuten utrydningstruet, de formerer seg langsomt både i frihet og fangenskap, og vil ikke kunne skaffes i tilstrekkelig antall til å utgjøre en stabil ressurs som kildedyr. Disse artenes nære slektskap med mennesket betyr at de deler mange av menneskets sosiale, emosjonelle og mentale egenskaper. Det er derfor etisk betenkelig å benytte dem som organprodusenter selv om det ellers hadde vært mulig.

Blant de mer fjerntstående primatene, dyreapene, er bavianen en mulig kandidat som kildedyr. Den er immunologisk relativt forlikelig med mennesket, og fins fremdeles i tilstrekkelig antall i naturen til å bli vurdert som potensielt kildedyr. Dens nære slektskap med mennesket gjør imidlertid risikoen for overføring av farlige mikrober mellom artene av samme størrelsesorden som for menneskeapenes vedkommende.

Bavianenes reproduksjonsrate er dessuten ganske langsom, slik at det ville bli svært dyrt og tidkrevende å drive bavianoppdrett med tanke på xenotransplantasjon. Bavianen når fruktbarhetsalderen etter 3-6 år. Den får vanligvis bare en unge av gangen etter en drektighetstid på seks måneder, og det er omtrent tre år mellom fødslene. Det tar ca 9-12 år før bavianen er fullt utvokst, og den blir maksimalt 20-40 kilo tung. Derfor vil organer som bavianhjerne og -lunger vanskelig kunne fungere i en stor menneskekropp. Bavianens store atferdsmessige og mentale likhet med menneskeapene gjør at de samme etiske betenkelighetene gjelder, som ved bruk av sjimpanser som kildedyr.

Den immunologiske og fysiologiske likheten mellom mennesker og andre primater gjør imidlertid primatene velegnet som forsøksdyr i prekliniske forsøk, der for eksempel bavianer kan brukes som mottakere av organer fra gris. Likevel vil kliniske forsøk på mennesker være nødvendige for å skaffe definitiv kunnskap om effektene av xenotransplantasjon på menneske.

4.2.2 Griser

På grunn av de fundamentale problemene som er forbundet med å bruke aper som kildedyr, har den mer fjerntstående grisen av flere grunner blitt oppfattet som det mest aktuelle kildedyret for xenotransplantasjon. Grisen har levd sammen med mennesker i 9000 år, og deler derfor mange mikroorganismer med oss. I senere år har dessuten grisestammer som er kontrollert for spesifikke patogene mikroorganismer blitt etablert. Grisen egner seg også godt til avl under sterile forhold.

Grisen får store kull med unger, som oftest rundt ti unger per fødsel, og er drektig i mindre enn fire måneder. I tillegg er griser billige å holde og vokser raskt til den størrelsen som må til for å gi organer til et voksent menneske. Innen seks måneder vil en gris ofte ha samme kroppsvekt som et voksent menneske.

Grisen har også visse anatomiske og fysiologiske likheter med mennesket som kan være nyttige ved xenotransplantasjon. Griser er omnivore, det vil si at de som menneskene er egnet til å spise både plante- og dyrefor. Fordøyels-

esfysiologien er dermed relativt lik for griser og mennesker. Det er likheter også i nyrestruktur og -funksjoner, lungefysiologi, koronararterieforløp og hemodynamikk. I tillegg er grisens fysiologi relativt godt utforsket, i medisinsk sammenheng gjelder dette spesielt dens hjerte- og karsystem. Et stort antall griseraser med spesifikke egenskaper (for eksempel lav fettprosent, høy tilvekst, effektiv forutnyttelse eller lav disposisjon for visse sykdommer) har blitt fremavlet. Det har tidligere vært et problem at man ikke har vært i stand til å klonе griser. I mars 2000 kom imidlertid den første rapporten om vellykket kloning av gris, med fem genetisk identiske og friske grisunger som resultat.

4.3 Immunologiske problemer ved xenotransplantasjon

4.3.1 Hyperakutt avstøtning

Den første immunologiske hindringen ved transplantasjon av et organ fra gris til menneske er den hyperakutte avstøtningen som skjer i løpet av noen minutter. Avstøtningen skyldes antistoffer hovedsakelig rettet mot ett antigen som finnes hos grisen og alle andre pattedyr enn mennesket og dets nærmeste slektninger blant apene (den gamle verdens aper). Antigenet er et galaktose sukker som kalles Gal α 1,3Gal (forkortes gjerne til Gal) der de to endemolekylene er spleiset på et bestemt sted og benevnt som en alfa-1-3 kobling.

Grunnen til at reaksjonen kan skje så hurtig er at antistoffene allerede sirkulerer i blodet hos mennesket. De kalles naturlig forekommende antistoffer og utvikles trolig tidlig etter fødselen som resultat av normal bakteriekolonisering i tarmen. Dette spesielle antigenet finnes nemlig også på overflaten hos mange bakterier, virus og parasitter og det antas at antistoffene mot dette antigenet bidrar i forsvaret mot visse mikrober.

Hos grisen finnes Gal-sukkeret på endotelcellene, det vil si i innerkledningene i blodårene. Etter transplantasjon av et organ fra gris til menneske vil først antistoffene i blodet binde seg til Gal-sukkeret på innsiden av griseblodårene. Dette setter i gang en kaskadereaksjon med proteiner som kalles komplementfaktorer. Komplementangrepet kan forårsake forandringer i endotelcellenes form og til tap av heparansulfat, slik at de mister evnen til å hindre at blodet koagulerer. Dette vil ofte føre til tetting av blodårene (trombose) i de transplanterte organene. Dessuten vil endotelcellene trekke seg sammen, noe som medfører blødning og væskeansamling i vevet. Videre blir det frigjort en rekke betennelsesfaktorer som gir skade i vevet. Resultatet er at organet blir ute av stand til å fungere i løpet av kort tid. Ingen av de eksisterende immundempende legemidlene kan forebygge den hyperakutte avstøtningen ved xenotransplantasjon.

4.3.1.1 Griser genmodifisert for Gal-sukker

Ved xenotransplantasjon kan det være nødvendig å gå et stort steg videre i transplantasjonsimmunologien, ved å gjøre en genetisk endring på kildeorganet før transplantasjon. Genteknologien har gjort det mulig å slå ut et eksisterende gen (såkalt «knock-out») eller introdusere nye gener hos dyret. I sistnevnte tilfelle karakteriseres dyret som «transgen». Man har lyktes i å frem-

stille og klonede transgene griser, mens «knock-out» teknologi foreløpig er begrenset til mus.

Forskningen for å modifisere kildedyrets organer er konsentrert om to strategier. Den ene går ut på å unngå bindingen mellom antigen og antistoff og den andre retter seg mot den påfølgende aktiveringen av komplementsystemet.

Den mest effektive måten å unngå at antistoffene binder seg til Gal på, er enten å endre den kjemiske sammensetningen til dette sukkeret eller å fjerne det fra dyret eller organet. Gal-sukkeret fremstilles av et enzym som heter α 1,3 galactosyltransferase (gal α 1,3 gal), som er styrt av kun ett enkelt gen. Teoretisk skulle det derfor være mulig å slå av dette genet ved hjelp av genteknologi, uten at grisens levedyktighet påvirkes. Det er laget «knock-out» mus hvor genet for gal α 1,3 gal er blitt slått av. Erfaringene med «knock-out»-mus viser imidlertid at problemet med hyperakutt avstøtning ikke vil være løst bare ved å eliminere Gal. De Gal-negative museorganene er fortsatt utsatt for en viss skade når de blir akutt eksponert for humant serum. Man vet i dag at det også finnes andre antigener hos grisen som mennesket har naturlig forekommende antistoffer mot, selv om disse er av mindre betydning enn Gal.

Problemet med å slå ut genet for Gal har stimulert utviklingen av en annen teknikk for å passivisere genet. Det er nemlig mulig å legge til gener i grisens genom, og en strategi har derfor vært å fremstille en gris som uttrykker et sukker som kan konkurrere med, og fortrenge, Gal-sukkeret. Det har vært gjort forsøk med å introdusere i griseceller et gen som koder for et sukkerproduserende enzym som finnes hos mennesker og som syntetiserer substans H, som er en del ABO blodgruppesystemet (α -1, 2-fucosyltransferase). Resultatet har vært at bare omtrent 10-50 prosent av Gal-sukkeret da blir uttrykt. Dette er likevel for mye, i og med at antallet Gal-molekyler på overflaten av hver enkelt grisecelle er svært stort (10-30 millioner) og at mer enn 95% reduksjon av Gal sukkeret er nødvendig for å unngå avstøtning. Dersom det lykkes å lage «knock-out» gris vil man helt kunne fjerne Gal-epitopen fra grisen. Alternative metoder for å hindre binding av antistoff er å enzymatisk fjerne Gal-epitopen fra organet ved å gjennomspyle det med et enzym som spalter av Gal. Videre har man fjernet antistoffene fra giveren ved ulike absorpsjonsteknikker, men problemet er at de kommer meget raskt tilbake igjen. Nye forsøk gjøres nå for spesifikt å slå ut bare de B-cellene som lager anti-Gal antistoffer.

4.3.1.2 Griser transgene for komplementregulatorer

Den foreløpig mest suksessrike strategien for å unngå hyperakutt avstøtning retter seg mot komplementaktiveringen. De forskjellige dyr er beskyttet mot komplement fra deres egen art fordi det finnes ulike komplement reguleringsproteiner på overflaten av cellene. De viktigste er DAF (*decay accelerating factor*), MCP (*membrane cofactor protein*), CD59 (*protectin*) og CR1 (komplement reseptor 1, som nå finnes i en løselig form: sCR1). Flere ulike forskergrupper har laget transgene griser for en eller flere av disse humane (h) regulatorene. Den mest anvendte så langt er «hDAF-grisen». Det har nylig vist seg at ved å uttrykke grise-DAF i høy konsentrasjon på grisens egne endotelcelle, hvor den vanligvis ikke finnes, får man trolig en like god effekt som ved å introdusere human DAF. Andre transgene griser er under utprøving i andre

grupper, spesielt i USA og Australia (MCP, CD59). For å teste den immunologiske effekten, har organer fra hDAF-griser blitt transplantert til aper. Disse forsøkene har gitt gode resultater. I 309 av 314 forsøk unngikk man hyperakutt avstøtning.

4.3.2 Akutt vaskulær avstøtning

Immunreaksjonen ved xenotransplantasjon har vært sammenlignet med en løk; så snart man har kommet forbi ett lag, åpenbarer det neste seg. Som nevnt ovenfor har man klart å komme ganske langt når det gjelder den hyperakutte avstøtningen, selv om det nok også her gjenstår en del arbeid. Foreløpig har ingen forskningsgrupper kunnet rapportere om overlevelsestider ved livsoppholdende transplantasjon av xenoorganer henimot det en anser som nødvendig for å kunne starte med kliniske forsøk. Foreløpig er den lengste rapporterte overlevelse 39 dager for bavianer med livsoppholdende hjertetransplanter og 78 dager for makakaper med livsoppholdende nyretransplantater. Siden det har vært relativt mange komplikasjoner forårsaket av immundempende legemidler i disse forsøkene, har de også reist nye problemstillinger.

Problemene er i hovedsak knyttet til den akutte vaskulære avstøtningen, som inntreffer i løpet av få dager etter transplantasjonen. Den skyldes delvis antistoffer som blir formet av organmottakerens immunsystem etter at det har kommet i kontakt med xeno-organet og delvis de naturlig forekommende antistoffene som forårsaker den hyperakutte avstøtningen. Mekanismen for denne reaksjonen er imidlertid ikke helt klarlagt. Det er nylig vist at de naturlig forekommende anti-Gal antistoffene er av vesentlig betydning, men også makrofager og naturlige drepeceller kan ha betydning. Komplementsystemets rolle i den akutte vaskulære avstøtning er ikke klarlagt. Avstøtningen er karakterisert ved skader i endotelcellene, væskeansamling og manglende blodtilførsel. Kun svært høye doser med immundempende legemidler har kunnet forlenget levetiden til forsøksdyrene til uker i stedet for dager.

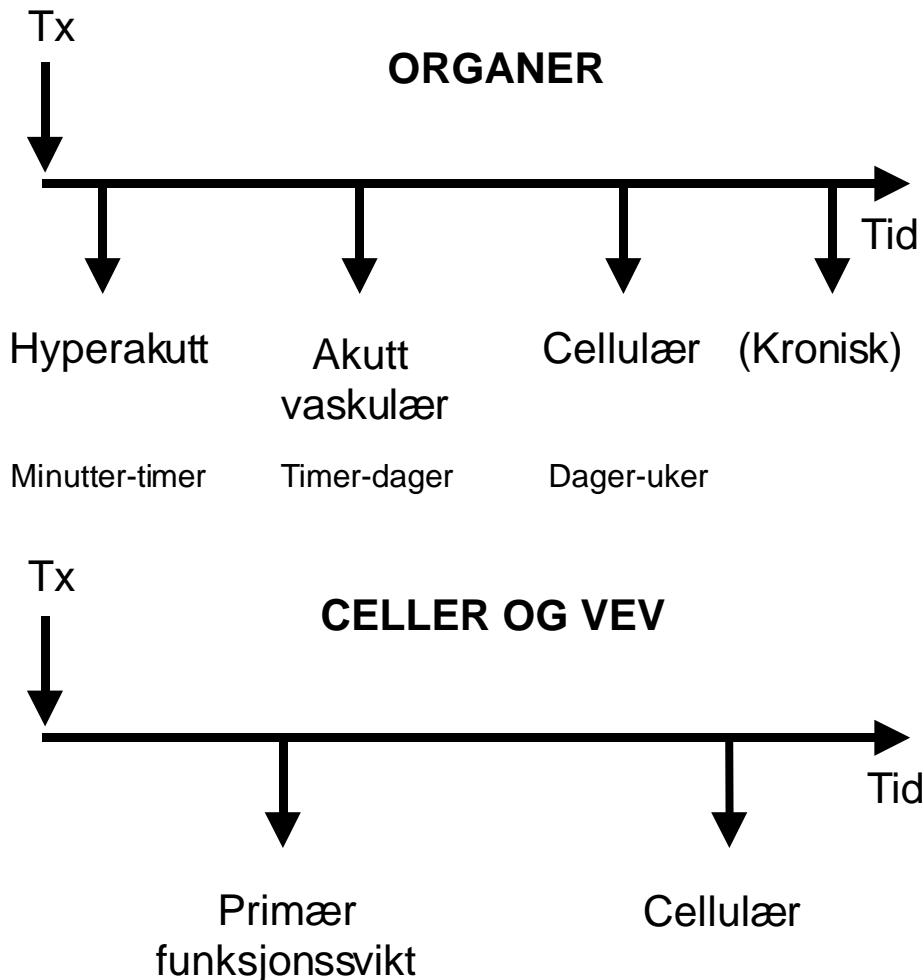
4.3.3 Cellulær avstøtning

Hvis problemene omkring den akutte vaskulære avstøtningen løses, vil den neste immunologiske utfordringen bli den cellulære avstøttingsreaksjonen. Den analoge tilstanden ved allotransplantasjon kalles akutt cellulær avstøtning og er forårsaket av aktiverte T-lymfocytter som angriper organet. Det er holdepunkter for at den cellulære avstøtningen av et griseorgan vil være minst like kraftig som avstøtningen av et allotransplantat. Det er håp om at nye immundempende medikamenter og eventuell induksjon av toleranse hos mottakeren i framtiden vil kunne løse problemene omkring cellulær avstøtning.

4.3.4 Kronisk avstøtning

Ved allotransplantasjon ser man også en kronisk avstøttingsreaksjon som gjerne kommer etter flere år og som er vanskelig å behandle. Årsaken til denne form for avstøtning er ikke klarlagt. Det er sannsynligvis mange faktorer som hver for seg eller i kombinasjon kan være utløsende. Selv om det er ikke er påvist at en tilsvarende reaksjon vil kunne komme etter xentransplantasjon, er det sannsynlig at kronisk avstøtning vil være et like stort problem som ved allotransplantasjon.

Avstøttingsreaksjoner ved xenotransplantasjon



Tx = tidspunkt for transplantasjon

Figur 4.1 De immunologiske avstøttingsreaksjonene ved xenotransplantasjon av hele organer skiller seg i prinsipp ikke særlig fra de vi kan se ved allotransplantasjon. De utløses av reaksjoner mellom mottakerens blod og cellene som dekker innsiden av blodkarene i det transplanterte organ. De ulike reaksjonene er nærmere beskrevet i teksten. Celler skiller seg fra hele organer ved at de ikke har blodkar. De avstøtes derfor ikke umiddelbart, men gradvis av det cellulære immunapparatet. De kan imidlertid svikte allerede fra transplantasjonstidspunktet fordi funksjonen avtar i forbindelse med transplantasjonen.

4.3.5 Tilpasning av mottakeren

Induksjon av immunologisk toleranse er en av de fremste målsetningene innenfor transplantasjonsimmunologien. Hovedmålet er å manipulere mottakerens immunsystem til å betrakte det nye organet som eget («selv») istedenfor fremmed («ikke-selv»). Dette kan i teorien oppnås ved at man setter immunsystemet ut av spill for en kortere periode, for eksempel ved bestråling av hele kroppen. Immunsystemet mister «hukommelsen» i forbindelse med bestrålingen, og må reetablere minnet om hvilke vev det skal beskytte. Alle

celler og organer som finnes i kroppen vil nå bli betraktet som en del av kroppen.

I forsøk med allotransplantasjon, både hos dyr og mennesker, har man delvis lyktes med å indusere slik toleranse for mottakeren ved å overføre lymfoide celler fra giverens benmarg eller thymus i tillegg til organet. Metoden har vært prøvd ved xenotransplantasjon mellom nær beslektede apearter, men det ser ut til å være vanskeligere å oppnå effektiv toleranse ved xeno- enn ved allotransplantasjon.

Vellykket induksjon av toleranse ville være å foretrekke fremfor langvarig bruk av immundempende legemidler. Toleransen vil bare gjelde det nye organet i tillegg til pasientens egen kropp, slik at immunsystemet kan virke normalt mot fiendtlige organismer etter behandlingen. Slik ville pasienten være like godt beskyttet mot infeksjoner og kreft som før behandlingen, og unngå den betydelig høyere risikoen for slike sykdommer som man ser hos pasienter som får immundempende legemidler over lengre tid. De mange andre bivirkningene av slike legemidler vil også kunne unngås. Problemet med kronisk avstøtning etter flere år, som er det største problemet ved allotransplantasjon i dag, vil kanskje også kunne løses ved indusert toleranse.

Det gjøres for tiden forskning med å skape toleranse for griseorganer hos bavianer. Den viktigste barrieren har foreløpig vist seg å være antistoffer mot gris som sirkulerer i blodet hos bavianen. Disse forårsaker avstøtning før toleranse kan bli indusert. Selv om stråling kan eliminere kroppens T-lymfocytter, stanser det ikke produksjonen av antistoffer hos B-lymfocytene og plasmacellene. Et annet problem ved overføring av benmargsceller som ledd i toleranseutvikling er såkalt molekylær inkompatibilitet. Det vil si at cellene fra kildedyret ikke kommuniserer fullgodt med cellene hos mottaker. Kommunikasjon mellom cellenes overflatemolekyler er av vesentlig betydning for at benmargceller fra kildedyret skal passere over til benmargen hos mottaker. Det arbeides intenst for å finne hvilke molekyler som kommuniserer og hvilke som ikke gjøre det, slik at man for eksempel kan tilføre fra kildedyret de faktorer som trengs for å opprette kommunikasjonen. Det antas imidlertid at det enda vil ta lang tid å utvikle et anvendbart regime for induksjon av toleranse for klinisk bruk.

4.4 Xenotransplantasjon av organer

4.4.1 Generelle fysiologiske faktorer

Det fysiologiske samspillet mellom kroppens ulike organer skjer hovedsakelig gjennom nervesystemet og gjennom blodsirkulasjonen. Selv om alle nervegrener skjæres av under en transplantasjon, har erfaringen med allotransplantasjoner vist at organet likevel kan fungere godt. Sannsynligvis har dette sammenheng med at nervesystemets kjemiske budbringere, som for eksempel adrenalin og noradrenalin, kan utskilles direkte fra binyremargen og via blodet påvirke organene direkte.

Når det gjelder andre hormoner er situasjonen mer usikker. Den ene hovedtypen hormoner, steroidhormonene, har stort sett samme kjemiske oppbygning hos dyr som hos mennesker. Den andre type hormoner, som

består av proteiner, er artsspesifikke. Dette innebærer at et hormon fra kildedyret kanskje ikke vil klare å binde seg til hormonreseptoren hos mottakeren eller at hormoner fra mottaker ikke kan binde seg til hormoner fra kildedyret og vice versa. Bruken av griseinsulin for å behandle diabetes, har imidlertid vist at også denne typen hormoner kan fungere godt over artsgrensene.

Andre forhold som ikke er helt klarlagt er effekten av ulik kroppstemperatur mellom kildedyr og mottaker (grisen har ca. 39 grader Celsius som normaltemperatur) og eventuelle fysiologiske forskjeller relatert til vekst og differensiering. Det er for eksempel uklart om griseorgan kommer til å fortsette å vokse etter å ha blitt transplantert til mennesker. Nye studier på aper tyder på at grisenyre raskt tilpasser seg verten når det gjelder vekst og fysiologi. De endelige svar på disse spørsmålene vil imidlertid neppe bli avklart før eventuelle kliniske forsøk på mennesker blir utført.

4.4.2 Aktuelle organer

4.4.2.1 Nyre

Nyrene er ett av de organene som er livsnødvendige for å opprettholde kroppens homeostase, dvs. dens indre likevekt. Nyren regulerer kroppens totale væskemengde samt blodets surhetsgrad, pH, og sørger for normal konsentrasjon av oppløste stoffer, deriblant ulike salter, glukose, urea etc. Den kontrollerer blodtrykket, dels ved å holde blodvolumet optimalt, dels ved å produsere blodtrykksregulerende hormoner.

En menneskenyre filtrerer mellom 1000 og 2000 liter blod i døgnet, og produserer omkring 1,5 liter urin, mens en grisenyre har enda litt større kapasitet. Urinens konsentrasjon og pH er lik hos de to artene. I motsetning til menneskenyren skiller imidlertid grisenyren ut praktisk talt all urinsyre. Dette kan være en fordel, i og med at urinsyregikt som skyldes opphopning av urinsyre i leddene er vanlig forekommende etter allotransplantasjon.

Nyren produserer forskjellige hormoner og enzymer som dels påvirker organets egen funksjon, dels andre systemer i kroppen. Ved fall i blodtrykket frisetter nyrene for eksempel hormonet renin, som stimulerer dannelsen av angiotensin II. Angiotensinet får kroppens blodkar til å trekke seg sammen slik at blodtrykket øker samtidig som filtrasjonshastigheten i nyren reduseres. Angiotensinet stimulerer dessuten binyrene til å frisette hormonet aldosteron, som får nyrene til å holde natrium (og dermed vann) tilbake i kroppen slik at blodtrykket opprettholdes. Sammensetningen av aminosyrene til grisens renin og angiotensin er foreløpig ikke kjent. Man vet derfor ikke hvorvidt de er forskjellig fra menneskets eller om systemet vil fungere som det skal etter en xenotransplantasjon. Eventuelle forskjeller i aminosyresammensetningen kan utløse immunreaksjoner hos pasienten.

Dersom blodvolumet blir for stort, for eksempel på grunn av for stor aktivitet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, utskiller hjertets forkamre visse proteinhormoner som transporteres via blodet til nyrene. Det viktigste av disse er antinatriuretisk faktor (ANF), som har lik struktur hos gris og menneske. Man må derfor anta at en transplantert grisenyre vil kunne reagere normalt på ANF fra pasienten.

Nyrene påvirkes også av et spesielt vannsparende hormon, ADH, som utskilles i hjernens hypothalamus. ADH fra gris virker godt hos mennesker,

så man kan regne med at en grisenyre vil reagere normalt på menneske-ADH. Væskebalanse og blodtrykk reguleres normalt i et samspill mellom renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ANF og ADH. Det sympatiske nervesystemet er også viktig i dette samspillet, men direkte nerveforsyning av nyrene er ikke strengt nødvendig, siden lignende effekter oppnås via noradrenalin og adrenalin som sirkulerer i blodet.

Nyren lager også hormonet erythropoetin (EPO), som stimulerer produksjonen av røde blodlegemer i benmargen. Den kjemiske sammensetningen av EPO fra gris skiller seg så mye fra menneskets EPO at man ikke kan vente å få effekt etter en xenotransplantasjon. Pasienten vil derfor måtte få tilført humant EPO medikamentelt (en behandling som i dag gis til dialysepasienter) resten av livet. Det er uavklart om grisenyren vil fortsette å produsere sitt eget EPO etter transplantasjon, og om dette vil skape kliniske problemer, for eksempel i form av immunisering.

Nyrene produserer dessuten kalcitrol, som regulerer kalsium-fosfat-stoffskiftet, kallikrein, som styrer den lokale proteinsyntesen, og prostaglandiner, som blant mye annet regulerer den lokale blodforsyningen i organet. Det er til dels store ulikheter mellom artene for disse stoffenes vedkommende, og deres effekt og funksjon etter en xenotransplantasjon er foreløpig uavklart.

Selv om det hittil ikke har vært gjort forsøk med xenotransplantasjon av grisenyre til menneske, har det vært gjort andre forsøk som viser at en slik transplantasjon ville kunne ha klinisk effekt. Grisenyre som har vært koplet til pasientens blodomløp via plastslanger (ekstrakorporeal perfusjon), produserte urin, men forsøket varte så kort at det ikke var mulig å observere andre fysiologiske effekter. I dyreforsøk har grisenyre fungert i opp til tre uker hos bavianer som fikk høye doser immundempende medikamenter for å hindre avstøtning. Nyre fra transgene griser har dessuten produsert normal urin i inntil tre måneder hos makakaper. Apene utviklet imidlertid endringer i kalsium-fosfat-balansen, som ville fordre medikamentell behandling hos et menneske. I tillegg fikk dyrene anemi, et tegn på at grisens EPO ikke hadde effekt hos mottaker. Når man ga humant EPO til apene, ble blodverdiene normalisert.

Som vi har sett, eksisterer det en rekke uavklarte fysiologiske spørsmål som bare kan besvares gjennom kliniske forsøk på mennesker.

4.4.2.2 Hjerte

Hjertet kan på grunnlag av fysiologiske og biokjemiske betraktninger være det mest aktuelle organet for xenotransplantasjon. Hjertets hovedfunksjon er å pumpe blod som det mottar fra kroppens ulike vev videre til lungene, der blodet tar opp oksygen og avgir karbondioksid. Karbondioksid utåndes, mens blodet fortsetter tilbake fra lungene til hjertet for å pumpes videre ut i kroppen.

Hjertets størrelse og den mengde blod som pumpes ut per minutt er proporsjonal med kroppsvekten. Grisens størrelse er derfor av betydning ved xenotransplantasjon. Grisens normale kroppsstilling er horisontal, og det gjenstår å avklare om grisens hjerte vil ha de samme mekanismene som menneskehjertet for å opprettholde blodforsyningen til hjernen i stående stilling. Også hjerteklaffene har et noe annerledes utseende hos de to artene. Det sistnevnte skal likevel ikke ha noen betydning, siden denaturerte hjerteklaffer fra

gris, som ikke inneholder levende celler, allerede brukes for å erstatte skadede klaffer hos mennesket.

På grunn av hyperakutt avstøtning, finnes ingen gode data om hvordan et grisehjerne vil fungere i mennesket. Hjerter fra transgene griser har imidlertid blitt transplantert til bavian og opprettholdt blodsirkulasjonen til dette halvt oppreiste dyret i over en måned.

Senere års forskning har vist at hjertet ikke bare er en blodpumpe, men at det også produserer hormoner. Kunnskapen om hvordan disse vil fungere etter xenotransplantasjon, og hvordan samspillet med menneskenyren vil foregå, er ennå ufullstendig.

4.4.2.3 Lunge

Lunge regnes foreløpig som lite aktuelt for xenotransplantasjon. Prekliniske forsøk har hittil vært skuffende uten rapporter om organoverlevelse utover første døgn. Det har hittil ikke vært utført noen forsøk med klinisk xenotransplantasjon av lunge. Blant annet tyder forskningsresultater på at det er høyere lungekarmotstand i gris sammenlignet med menneske.

4.4.2.4 Lever

Leveren er kroppens biokjemisentrum, den fremstiller proteiner og en mengde andre kjemiske stoffer, og bryter ned avfalls- og giftstoffer. Sammen med nyrene er den kroppens viktigste renses- og avgiftningsorgan. Mange av stoffene leveren produserer er artsspesifikke, noe som vanskeliggjør permanent organtransplantasjon av lever over artsgrensene. Likevel har det vært gjort flere forsøk med å utnytte griseleverens rensesfunksjon under en forbigående leversvikt hos mennesket, ved å kople pasienten til en lever-dialysemaskin, der enten celler fra griselever eller hele organet fungerer som filter.

Tabell 4.1: Xenotransplantasjon av hjerte til menneske

År	Kirurg	Land	Kildedyr	Transplantatets overlevelsestid
1964	Hardy	USA	Sjimpanse	2 timer
1968	Ross	England	Gris	4 minutter
1968	Cooley	USA	Sau	0 minutter
1969	Marion	Frankrike	Sjimpanse	2 minutter
1977	Barnard	Sør-Afrika	Bavian	5 timer
1977	Barnard	Sør-Afrika	Sjimpanse	4 dager
1984	Bailey	USA	Bavian	20 dager

Tabellen gir en oversikt over kliniske forsøk med transplantasjon av hjerte fra dyr til menneske. Overlevelsestiden refererer til organets, og ikke pasientens, overlevelse.

Tabell 4.2: : Xenotransplantasjon av nyre til menneske

År	Kirurg	Land	Kildedyr	Transplantatets overlevelsestid
1963	Reemtsma	USA	13 sjimpanser	Fra 9 dager til
				9 måneder
1964	Starzl	USA	6 bavianer	19-60 dager

Tabellen gir en oversikt over kliniske forsøk med transplantasjon av nyre fra dyr til menneske. Overlevelsestiden refererer til organets, og ikke pasientens, overlevelse. Tabellen er ikke uttømmende, i den forstand at enkelte andre, isolerte forsøk ble gjennomført på 1960-tallet. De siste 30 årene er det ikke xenotransplantert nyre til menneske.

Tabell 4.3: : Kliniske forsøk med transplantasjon av lever fra dyr til menneske

År	Kirurg	Land	Kildedyr	Transplantatets overlevelsestid
1966-1973	Starzl	USA	5 sjimpanser	Opp til 14 dager
1992	Starzl	USA	Bavian	70 dager
1993	Starzl	USA	Bavian	27 dager
1993	Makowka	USA	Gris	Få timer

Tabellen gir en oversikt over kliniske forsøk med transplantasjon av lever fra dyr til menneske. Overlevelsestiden refererer til organets, og ikke pasientens, overlevelse. Tabellen er ikke uttømmende, i den forstand at enkelte andre, isolerte forsøk ble gjennomført på slutten av 1960-tallet.

4.5 Xenotransplantasjon av celler

Det er sannsynligvis mindre problematisk å oppnå gode resultater med xenotransplantasjon av celler enn med organer. Cellevev og enkeltceller kan bli transplantert uten blodårer eller funksjonell blodtilførsel, og nye blodårer kan vokse inn i transplantatet fra verten. En viktig fysiologisk forskjell er at organer inneholder mange forskjellige celletyper og har et komplisert samspill med kroppens øvrige vev. Det er dessuten lettere å biologisk manipulere celler enn organer, og de kan oppbevares utenfor kroppen i lengre perioder. Enda viktigere er den immunologiske forskjellen mellom organ og celle. Den hyperakutte avstøtningen som inntreffer ved xenotransplantasjon av griseorganer, sees ikke ved celletransplantasjon, men en primær funksjonssvikt som følge av at cellene av ulike årsaker ikke fungerer som de skal etter transplantasjonen er ikke uvanlig. Det er nylig vist at øyceller fra bukspyttkjertelen hos gris kan angripes av komplementsystemet direkte, uten at antistoffer forårsaker aktiveringen. Det kan derfor være viktig å beskytte disse cellene mot komplementangrep.

Celler vil imidlertid kunne sette i gang akutt cellulær avstøtningsreaksjon, siden det også finnes en rekke antigener som ikke nødvendigvis er uttrykt på endotelcellene, og som vil aktivere mottakerens T-lymfocytter. Denne reaksjonen er langt kraftigere enn tilsvarende ved allotransplantasjon. En måte å unngå cellemediert avstøtning på, er å anvende såkalte immunisoleringsystemer. Grunnprinsippet er at de transplanterte cellene blir fysisk adskilt fra vertens immunologiske miljø ved innkapsling i en syntetisk, semi-permeabel membran. Små molekyler, som næringsstoffer, oksygen og visse terapeutiske midler, kan trenge gjennom membranen, mens antistoffer og hvite blodceller ikke trenger gjennom. Kliniske forsøk med denne teknikken er på begynnerstadiet.

4.5.1 Aktuelle celletyper

4.5.1.1 Celler for produksjon av hormonet insulin

Disse cellene har en sentral funksjon i stoffskiftet. Insulin lages i de 1-2 millioner betacellene i Langerhanscelleøyer i bukspyttkjertelen. Som nevnt ovenfor, fungerer griseinsulin godt i mennesket, og har vært brukt mot diabetes med godt resultat i en årrekke. Hos begge artene stimuleres insulinutskillelse av glukose, og det normale blodsukkernivået hos artene er det samme. Transplantasjon av Langerhans' celleøyer fra gris har hatt god effekt ved eksperimentell diabetes hos mus, rotte og hund. I Sverige har kliniske forsøk med xenotransplantasjon av øyceller til mennesker vært utført, og indirekte tegn på insulinproduksjon ble observert. I og med at pasientene fortsatte med insulin-sprøyter, kunne imidlertid effekten ikke måles nøyaktig.

4.5.1.2 Nerveceller i hjernen

Ved Parkinsons sykdom slutter de hjernecellene som produserer stoffet dopamin å fungere, uten at man kjenner årsaken til dette. Pasienter rammes av skjelvinger, nedsatt bevegelsesevne og manglende mimikk. I dag finnes legemidler som kan utsette sykdommens forløp, men bare for noen år. De eneste forsøk som har kunnet påvirke sykdomsutviklingen hos noen pasienter, har vært allotransplantasjon av celler fra aborterte foster. Dette har gitt håp om at xenotransplantasjon kan bli et terapeutisk tilbud til disse pasientene i og med at strukturen til dopamin er lik hos et stort antall dyrearter og mennesket.

Forsøk som har vært gjort med transplantasjon til rotter og aper med kjemisk fremkalt Parkinsonisme, viser at føtale dopaminproduserende celler fra gris gir forbedringer i symptomene. Avanserte kliniske forsøk med transplantasjon av slike celler til menneske pågår for tiden i USA. For å unngå avstøtning får pasientene immundempende legemidler eller blir behandlet med fragmenter av antistoffer som maskerer implantasjon av cellene. Foreløpige rapporter fra den første studien tyder på at man ennå ikke har kunnet oppnå god effekt med denne typen terapi, men det er for tidlig å dra sikre konklusjoner.

Andre nevrologiske lidelser som Huntingtons sykdom, Alzheimers sykdom, slag og epilepsi, er også aktuelle i forbindelse med xenotransplantasjon.

4.6 Bioartifisielle organer

Kunstige organer som er basert på levende celler kalles bioartifisielle organer. En kunstig nyre (dialysemaskin) og et kunstig (mekanisk) hjerte er laget av syntetiske materialer. De kan over en viss tid erstatte funksjonen til de respektive levende organene. Mange organer kan på grunn av sin biologiske funksjon ikke erstattes av syntetisk materiale. Det kreves levende celler for å utføre organets oppgaver. Leveren er et slikt organ. Ved kronisk leversvikt i endestadium eller ved akutt alvorlig leversikt har allotransplantasjon fra avdød donor til nå vært eneste livreddende behandling. Nylig har man startet forsøk med transplantasjon av en del av leveren fra levende giver, spesielt ved transplantasjon til barn. Risikoen for giver er imidlertid ikke ubetydelig og denne virksomheten vil trolig forbli begrenset (se kapittel 5).

Xenotransplantasjon av lever fra gris til menneske som permanent behandling ansees som lite realistisk på grunn av leverens mangfoldige biologiske funksjoner. Imidlertid vil bruk av griselever som midlertidig behandling i påvente av tilgjengelig lever for transplantasjon være aktuelt. Ved akutt leversvikt, som for eksempel ved overdosering av medikamenter eller visse leverbetennelser, vil leveren kunne normaliseres igjen etter en tid dersom dens funksjoner kunne opprettholdes midlertidig ved perfusjon av blodet gjennom en griselever. Som et alternativ til å bruke griselever til disse formål, har man utviklet søyler som består av dyrkede griseleverceller komplett dekket med en membran. Ved å føre blodet fra pasienten gjennom en slik søyle (bioartifisiell lever) kan levercellene ivareta leverfunksjonen inntil pasientens lever er restituert eller til human lever er tilgjengelig.

Bioartifisiell lever er allerede under klinisk utprøving i fase II og III. Det antas at smitterisikoen ved denne behandlingen er minimal fordi membranen som dekker cellene ikke slipper virus gjennom. Det er imidlertid ikke avklart enda om denne prosedyren vil kunne føre til immunisering av pasienten eller om kontakten mellom grisecellene og vevsvæsken fra pasienten vil kunne føre til en slags avstøtningsreaksjon og dermed ødelegge levercellene. Dersom resultatene som etter hvert kommer er lovende, vil man forvente at denne type behandling raskt kan bli etablert ved de sentra som driver levertransplantasjon.

4.7 Sammenfatning

Det kan skilles mellom tre hovedtyper av xenotransplantasjon: transplantasjon av hele organer, transplantasjon av celler, og bruk av bioartifisielle organer.

Xenotransplantasjon vil kunne gi en tilnærmet ubegrenset tilgang til hele organer for transplantasjon. For personer med livstruende og irreversibel organsvikt er transplantasjon den beste og ofte eneste gjenværende behandlingsmuligheten. Det er imidlertid et utbredt problem at tilgangen på organer ikke kan dekke behovet. Ved xenotransplantasjon kan organene i prinsippet også tilpasses den enkelte mottaker, og man kan velge tid og sted for operasjonen langt friere enn ved allotransplantasjon fra nylig avdød giver.

Selv om mye forskning gjenstår, er det holdepunkter for at hjerte og nyre fra gris fysiologisk vil kunne fungere i mennesket. Imidlertid har problemer med immunologisk avstøtning av organer i dyremodeller vært større enn tidligere antatt. Selv om man ved transplantasjon av hjerter og nyrer fra genmodifiserte griser til aper har kommet forbi den første immunologiske barrieren, hyperakutt avstøtning, er forventningene til overlevelsestid ikke innfridd. Det har vist seg at den akutte vaskulære avstøtningen ved xenotransplantasjon av organer fra gris til primater kun har latt seg utsette, men ikke eliminere, ved hjelp av tilgjengelige immundempende midler. Nye metoder for å komme forbi de immunologiske hindringene vil derfor måtte utvikles. Det er følgelig liten grunn til å tro at xenotransplantasjon av hele organer vil være aktuelt for klinisk utprøving i større skala i løpet av de nærmeste årene.

Nyretransplantasjon med griseorganer vil trolig først bli aktuelt når prognosen for transplantatoverlevelse anses som god, da pasienter med kronisk nyresvikt som oftest har permanent dialyse som alternativ til transplantasjon. På den annen side kan dialysepasienter være egnet for forsøk med xenotransplantasjon fordi de kan gå tilbake til dialyse dersom transplantatet svikter. Langvarig dialyse er dessuten en kostnadskrevenende behandlingsform som kan være meget belastende for pasienten.

Hjertetransplantasjon med gris som donor, kan ha et stort anvendelsesområde hvis de immunologiske hindringene kan kontrolleres, da mangelen på humane transplantater er særlig stor. Selv om kunstige hjerter kan være et alternativ, kan slike pumper også være en nødvendig forutsetning ved klinisk xenotransplantasjon hvis transplantatene svikter.

Organtransplantasjon av *hel lever* fra gris kan ikke anses som realistisk på grunn av de store forskjellene mellom gris og menneske, blant annet når det gjelder leverens biokjemi.

Det er et betydelig større behov for *lungetransplantasjoner* enn det som er mulig i dag med tilgang fra humane givere. De eksperimentelle resultatene man har oppnådd med xenotransplantasjon av lunge har imidlertid vært så svake at klinisk utprøving foreløpig anses som uaktuell.

Xenotransplantasjon av celler kan utgjøre en ny behandlingsform ved en rekke sykdommer. Et eksempel er insulinkrevende sukkersyke der den vanlige behandlingen er daglige insulininjeksjoner. Ved vellykket transplantasjon av insulinproduserende celler fra grisens bukspyttkjertel, vil pasienten kunne få langt bedre kontroll over sitt blodsukker og få færre komplikasjoner knyttet til sykdommen.

Et annet eksempel er Parkinsons sykdom, som skyldes manglende dopamin-produksjon i hjernen. For tiden gjøres det avanserte kliniske forsøk med å transplantere dopaminproduserende hjerneceller fra gris til pasienter med denne sykdommen. Forskning med transplantasjon av føtale nerveceller fra gris til slagpasienter og pasienter med Huntingtons sykdom og epilepsi er også i gang.

Det er sannsynligvis mindre problematisk å unngå avstøtning med xenotransplantasjon av celler enn med organer. En viktig forskjell er at organer inneholder mange forskjellige celletyper og har et komplisert samspill med kroppens øvrige vev. Transplanterte organer må tilkobles mottakerens karsystem slik at organet med sine blodkar møter mottakers blod og

dermed direkte utsettes for avstøtningsreaksjoner. Det er videre lettere å biologisk manipulere celler enn organer, og de kan oppbevares utenfor kroppen i lengre perioder. Endelig er den immunologiske reaksjonen mot organer og celler forskjellig. Den hyperakutte avstøtningen som inntreffer ved xenotransplantasjon av griseorganer, er betinget av blodgjennomstrømningen av organet, og tilsvarende sees ikke ved celletransplantasjon. Cellevev og enkeltceller kan bli transplantert uten blodårer eller funksjonell blodtilførsel, og nye blodårer kan vokse inn i transplantatet fra verten. Celler vil imidlertid kunne utløse andre typer avstøtningsreaksjoner. I noen tilfeller vil man kunne hindre dette ved at de transplanterte cellene blir fysisk adskilt fra vertens immunologiske miljø ved innkapsling i en membran.

Kunstige organer som er basert på levende celler kalles bioartifisielle organer. Ved akutt leversvikt som for eksempel ved overdosering av medikamenter eller visse leverbetennelser, vil leveren kunne normaliseres igjen etter en tid dersom dens funksjoner kunne opprettholdes midlertidig ved perfusjon av blodet gjennom en griselever. Som et alternativ til å bruke intakt griselever, har man utviklet søyler som består av dyrkede griseleverceller komplett dekket med en membran. Ved å føre blodet fra pasienten gjennom en slik søyle (bioartifisiell lever) vil levercellene kunne ivareta leverens avgiftningsfunksjon inntil pasientens egen lever er restituert eller til annen human lever er tilgjengelig.

De umiddelbare kliniske problemene for pasienten synes overkommelige når det gjelder bruk av bioartifisielle organer. Bioartifisiell lever er allerede under klinisk utprøving. Det antas at smitterisikoen ved denne behandlingen er minimal fordi membranen som dekker cellene ikke slipper virus gjennom. Det er imidlertid ennå ikke avklart om denne prosedyren vil føre til immunisering eller skade av cellene. Dersom resultatene som etter hvert kommer er lovende, vil man forvente at denne type behandling raskt kan bli etablert ved de sentra som driver levertransplantasjon.

Kapittel 5

Alternativer til xenotransplantasjon

Xenotransplantasjon kan innebære stor nytte for syke mennesker. Utviklingen av denne behandlingsformen er imidlertid ressurskrevende og fordrer ny medisinsk teknologi. Xenotransplantasjon kan medføre risiko for overføring av sykdommer fra dyr til menneske eller utvikling av nye sykdommer. Den fremtidige nytten av xenotransplantasjon må derfor vurderes ut fra hvilke alternativer som foreligger, eller sannsynligvis vil foreligge, i overskuelig fremtid.

I henhold til mandatet skal tiltak for å øke tilgangen på humane organer også inngå i denne vurderingen. Øvrige behandlingsalternativer vil først og fremst være kunstige organer og stamceller.

5.1 Forebygging

Livsstilsfaktorer som røyking, alkoholkonsum, kosthold og mosjon påvirker helse og sykkelighet generelt, inkludert en del av sykdommene som fører til organsvikt. Forebyggende tiltak er derfor av vesentlig betydning for å hindre utvikling av behandlingstrengende sykdom. Effekten av forebyggende tiltak oppnås imidlertid først på lang sikt. Forebygging alene vil kunne redusere, men ikke stanse, utvikling av livsstilssykdommer. Økt andel eldre med god livskvalitet på tross av organsvikt vil føre til utvidelse av indikasjonene for transplantasjon. For pasienter som har transplantasjonstrengende organsvikt, er forebyggende tiltak ikke tilstrekkelige. Det er derfor ingen grunn til å tro at forebygging alene vil redusere transplantasjonsbehovet i overskuelig fremtid.

5.2 Eksisterende medisinske behandlingsalternativer

Før organtransplantasjon skal annen behandling være forsøkt eller vurdert med henblikk på bedret overlevelse eller livskvalitet. Nye medikamenter og nye operasjonsmetoder har vist seg å kunne utsette eller forhindre utviklingen av livstruende organsvikt. Kirurgisk behandling av hjertesykdom er effektiv ved hjertesvikt som skyldes medfødte hjertefeil eller ervervede klaffefeil, men er i mindre grad effektiv hvor hjertesvikten skyldes hjertemuskelsykdom som følge av kranpulsåresykdom. På den annen side har moderne behandling av hjertesvikt med en kombinasjon av eldre og nye medikamenter vist seg å være meget effektiv. Supplert med implantasjon av automatiske hjertestartere (ICD) har hjertesviktbehandlingen blitt revolusjonert i de senere år, med lindring av symptomer og bedret overlevelse. Redusert dødelighet av akutt hjerteinfarkt kan imidlertid øke antallet av pasienter som utvikler kronisk hjertesvikt slik at behovet for transplantasjon ikke påvirkes vesentlig.

For pasienter med lungesykdom er nye operasjonsmetoder for lungeemfysem og kroniske blodpropper i lungene under utprøving. Medikamentell

behandling av forhøyet blodtrykk i lungene er en annen form for terapi som også undergår større kliniske studier.

5.3 Økt tilgang på organer

Norge ligger i verdenstoppen når det gjelder organdonasjon fra levende givere. Omtrent 40 prosent av nyretransplantasjonene i Norge utføres med nyre fra levende giver, mens den tilsvarende andelen i den europeiske samarbeidsorganisasjonen Eurotransplant bare var seks prosent. Dette innebærer at behovet for nyrer fra avdøde givere er mindre presserende i Norge enn i andre land, selv om ventelisten for nyretransplantasjon øker også i Norge. Potensialet for donasjon av nyrer fra levende donor er imidlertid fortsatt ikke uttømt, da friske personer kun trenger en av sine to nyrer.

Organ fra levende giver kan også benyttes ved lever- og lungetransplantasjon til barn eller småvokste individer fordi man da kan fjerne en del av leveren eller en lungelapp fra henholdsvis en eller to voksne givere. Disse metodene er imidlertid lite anvendt, da behandlingsresultatene foreløpig ikke er gode nok, og risikoen for komplikasjoner hos organgiverne også er vesentlig større enn ved nyredonasjon.

Organutveksling mellom forskjellige land er i noen grad knyttet til formelle avtaler som i hovedsak omfatter tre forhold. For kritisk syke pasienter er det utarbeidet medisinske kriterier som skal kople et transplantat til en sterkt trengende pasient. Videre foretar man organutveksling for å få best mulig tilpasning av vevstyper mellom et transplantat og mottaker. Endelig vil organer man ikke finner mottaker til kunne eksporteres til sentra hvor passende mottaker finnes. Organutveksling vil derfor bare løse organmangelen for enkeltpasienter, da alle transplantasjonssentra har færre organer enn behovet tilsier.

Tidligere erfaringer har vist at gode resultater ved organtransplantasjon blant annet forutsetter solide kriterier for organgivere og transplantatfunksjon. Anvendelse av såkalte marginale organgivere er en mulighet som stadig vurderes og det forskes på metoder for restitusjon av dårlig fungerende transplantater. I tillegg til fysiologiske mål er kronologisk alder ofte knyttet til begrepet marginal organgiver, da det i praksis ofte er vanskelig å undersøke et organtransplantat i detalj før det anvendes. Selv om bruk av marginale organgivere kan gi flere kritisk syke en mulighet til transplantasjon, kan det også medføre en større ressursbruk i forbindelse med transplantasjon i tillegg til dårligere resultater.

5.3.1 Potensiale for flere organdonasjoner

Et grunnleggende krav før organdonasjon er at donor har en total hjerneskade, og at de aktuelle organer for transplantasjon ikke er skadet. Døden regnes som inntrådt når det foreligger total ødeleggelse av hjernen med komplett og varig opphør av alle funksjoner i storhjerne, lillehjerne og hjernestamme, uansett døds måte. Hvis avdøde ligger i respirator, kan hjerte- og lungefunksjonen likevel opprettholdes noen dager og ivareta blodsirkulasjonen til de aktuelle organene.

Hvis organdonasjon er aktuelt, kreves det at alle kliniske og målbare tegn på hjerneaktivitet er borte og at blodforsyningen til hjernen er opphørt. Dette påvises ved hjelp av røntgenundersøkelse med kontrastvæske.

Med opprettholdt organfunksjon kan mange som dør av sykdom eller skade i hjernen bli organgivere. I perioden 1991-2000 var dødsårsaken for 23-40 prosent av organgiverne en følge av skader, 46-57 prosent døde av hjerneblødninger og 13-19 prosent av andre årsaker som drukning, kvelning eller annen sykdom som ga akutt sirkulasjons- eller respirasjonsstans. Personer som har ukontrollerbar infeksjon, inkludert seropositivitet for HIV, eller er behandlet for eller har ondartede svulster, blir ikke brukt som donorer. Funksjonsreduksjon i aktuelle organer er også kontraindikasjon.

Det maksimale antallet avdøde organgivere i en populasjon, kan beregnes ut fra statistikk over dødsårsaker. Flere studier viser at donorpotensialet ligger rundt 50 per million innbyggere per år. ([Link til](#)) Tabell 5.1 viser antall gjennomførte donasjoner fra avdøde givere per million innbyggere i en del vestlige land i 1999 og 2000.

Tabell 5.1:

<i>Land</i>	<i>Donasjoner 1999</i>	<i>Donasjoner 2000</i>
Sverige	12,1	10,9
Danmark	14,5	12,5
Storbritannia	13,0	13,1
Frankrike	16,2	16,9
Norge	15,5	17,6
Finland	16,4	20,0
Belgia	23,8	25,6
Østerrike	24,9	24,3
Spania	33,6	33,9

Som det fremgår av tabellen, ligger organdonasjonen fra avdøde givere i Norge omtrent på samme nivå som de landene det er vanlig å sammenligne seg med. I Norden har Finland tradisjonelt den høyeste donorraten. Østerrike, Belgia og Spania har imidlertid etablert seg på et langt høyere nivå enn andre europeiske land. Dette er dels forklart med kulturelle, men også organisatoriske forskjeller. Dette kan tyde på at vi har et potensial for flere organdonasjoner også i Norge. Hvis antallet donasjoner økes til Spanias nivå, vil det i Norge kunne utføres ca 150 flere transplantasjoner per år, siden det i gjennomsnitt benyttes tre organer fra hver donor.

Bruk av avdøde organgivere hvor døden skyldes varig hjertestillstand har fått økende oppmerksomhet i de senere år. Behovet for gode lungetransplantater er særlig presserende og basert på gode resultater i dyreeksperimenter, er det flere steder i verden utviklet strategier som kan gi et større antall organgivere. Ved universitetet i Lund har man fått tillatelse til et begrenset klinisk forsøk med lungetransplantasjon fra pasienter som er døde av akutt hjertestans.

5.3.2 Tiltak for å øke organdonasjon

Det er vanlig å kategorisere tiltakene etter om de bygger på lovgivning, er rettet mot befolkningen eller er rettet mot helsepersonell og sykehus.

5.3.2.1 Lovgivning

Organdonasjon er i Norge blant annet regulert av *lov om transplantasjon, sykehusobduksjon og avgivelse av lik m.m. av 9. februar 1973 nr. 6* og *forskrift om dødsdefinisjonen av 10. juni 1977 nr. 2*. Uttak av organer kan i følge loven bare skje ved sykehus som er godkjent av Sosial- og helsedepartementet. Sykehuse- sene har adgang til å benytte avdødes organer «med mindre avdøde eller hans nærmeste har uttalt seg mot det, eller det er grunn til å anta at inngrepet vil være i strid med avdødes eller hans nærmestes livssyn, eller andre særlige grunner taler mot inngrepet. Avdødes nærmeste skal så vidt mulig underrettes om dødsfallet før inngrepet finner sted.»

Selv om loven legger antatt (presumert) samtykke til grunn, er det praksis at pårørende spørres før donasjon finner sted. Det er lite aktuelt å endre loven på dette punkt og heller ingen grunn til å anta at en lovendring vil kunne føre til økt tilgang på organer.

5.3.2.2 Tiltak rettet mot befolkningen

Registrering kan gjøres i sentrale registre enten basert på at personer melder seg som organgivere («opting in») eller at de melder fra at de er imot organdonasjon («opting out»).

I land hvor «opting in» har vært utprøvd, har man ikke sett den ønskede effekt. I Danmark var eksempelvis bare 2,5 prosent av befolkningen registrert etter fem år med donorregister.

En variant av «opting in» er registrering ved donorkort. Personer som ønsker å gi organer blir bedt om alltid å bære med seg et utfylt kort. I Nederland hadde 21 prosent av befolkningen donorkort i 1994. Imidlertid gikk bare 60 prosent av disse med kortet på seg. I Canada og enkelte stater i USA har førerkortet fungert som donorkort siden de fleste voksne vanligvis bærer dette med seg. Erfaringene fra USA er imidlertid lite oppmuntrende, med mindre enn to prosent registrerte organgivere i enkelte stater.

I Sverige ble det i 1996 opprettet et statlig register der man enten kan reservere seg mot organdonasjon eller melde seg som organgiver. Etter 6 måneder hadde rundt 15 prosent av befolkningen registrert seg, hvorav vel halvparten som organgivere. Østerrike og Belgia har innført registre basert på «opting out», med kraftig vekst i donortilgangen som resultat. Alle som ikke står i registeret vil her automatisk bli regnet som potensielle organgivere. Etter åtte år hadde bare 1,75 prosent reservert seg mot organdonasjon, noe som er langt lavere enn andelen som normalt reserverer seg ved direkte forespørsel. En slik praksis kan dermed ikke uten videre anbefales, og er heller ikke anbefalt av norske fagmiljøer.

Opplysningskampanjer om transplantasjon og behovet for organdonasjon har vært gjennomført i en rekke land, deriblant Norge. Det har imidlertid vist seg vanskelig å påvirke befolkningens holdninger i særlig grad. Våren 1997 ble det gjennomført en mediakampanje for økt organdonasjon i Norge. En

spørreundersøkelse etter denne kampanjen viste at andelen som hadde informert sine pårørende om at de var positive til organdonasjon økte fra 26 prosent til 34 prosent, mens den totale andelen av de spurte som var positive til donasjon falt fra 81 til 74 prosent. I hele perioden 1995-2000 svarte 22-35 prosent av de pårørende negativt når spørsmålet om organdonasjon ble reist.

5.3.2.3 Tiltak rettet mot sykehuspersonell og sykehus

Det faktum at det er vesentlige forskjeller i donasjonsrate mellom de ulike helseregionene, tyder på at andre faktorer enn lovgivning, nasjonale registre og opplysningskampanjer har stor betydning.

De spanske tiltakene for økt organdonasjon har fått mye oppmerksomhet de siste årene på grunn av de gode resultatene som er oppnådd. Mens donasjonsraten i Spania var blant de laveste i Europa for 1988, er de i dag høyest i verden, med ca dobbelt så mange donorer per million innbyggere som i Norge. Den spanske modellen går ut på å satse sterkt på donorsykehusene, med legeutdannede koordinatorene på hvert enkelt av disse sykehusene. Disse identifiserer potensielle organgivere blant sykehusets innlagte pasienter, etablerer rutiner for håndtering av donasjonsprosessen og holder løpende kontakt med transplantasjonssenteret.

En prosjektgruppe nedsatt av Statens helsetilsyn for å kartlegge om tilgangen på organer til transplantasjon kunne forbedres, kom våren 1995 med fire hovedanbefalinger som følger opp erfaringene fra Spania:

1. Opprettelse av stillinger som transplantasjonskoordinatorene ved Rikshospitalet.
2. Målrettet opplæring av personalet ved de godkjente donorsykehusene.
3. Informasjon til allmennheten om viktigheten av å ta stilling til organdonasjon.
4. Styrking av ressurstilgangen for denne virksomheten, både ved Rikshospitalet og donorsykehusene.

De to første punktene er blitt fulgt opp. Tilbud om faglig råd og bistand har vist seg å kunne gi spesielt stor effekt for små sykehus, der donasjon ikke forekommer så ofte. Norsk rådgivningsgruppe for organdonasjon (NOROD) har drevet kursvirksomhet fra 1993. Det har årlig vært gjennomført fire seminarer for helsepersonell som er involvert ved organdonasjon. Målsetningen er å tilrettelegge for gode rutiner ved donorsykehusene og å sikre mulige organgivere og deres pårørende best mulig medisinsk og menneskelig behandling.

For å oppnå resultater på linje med de spanske, må spesielt forholdene legges bedre til rette for donorsykehusene, med oppnevning av lokale ansvarshavende personer. Videre må sykehuset få økonomisk kompensasjon for sine utgifter. I 1999 kostnadsberegnet Ullevål Sykehus en flerorgandonasjon til 77 600 kroner. Beløpet inkluderer bl.a. intensivbehandling i respirator, diagnostikk av død i henhold til lov og forskrift, samt bruk av operasjonsstue- og anestesipersonell i forbindelse med organuttaket. Særlig i en intensivavdeling med knappe ressurser, vil organdonasjon derfor lett kunne bli nedprioritert dersom direkte kompensasjon ikke blir gitt.

Stortinget vedtok våren 2001 en anbefaling til Regjeringen om at det i budsjettet for 2002 skal legges frem forslag om at det ved alle godkjente

donorsykehus skal utpekes en ansvarlig koordinator ved akuttavdelingene, og at donorsykehusene sikres økonomisk kompensasjon for den innsatsen som må gjøres for å ivareta disse oppgavene.

Utvalget anser en ansvarliggjøring av helsepersonell og det enkelte donorsykehus med tilførsel av ressurser for opplæring og gjennomføring av organdonasjon som meget nødvendige virkemidler. I tillegg bør det etter utvalgets mening tilføres ressurser for optimal utnyttelse av alle norske organ-givere for transplantasjon ved Rikshospitalet.

5.4 Kunstige organer

Det er hittil ikke utviklet kunstige organer i form av mekaniske innretninger som kan erstatte funksjonen av et defekt organ og opprettholde liv. Det ideelle kunstige organ er implantert i kroppen, virker kontinuerlig og tillater at pasienten kan bevege seg fritt omkring uten til å være knyttet til større medisinske installasjoner.

Behandling med dialysemaskiner, såkalte kunstige nyrer, har imidlertid opprettholdt liv i mange pasienter, selv om disse maskinene er lokalisert i særskilte behandlingsenheter og brukes periodisk. Kunstige hjertepumper er det som i dag mest er å regne som et kunstig organ. Det er utviklet pumper som er mer driftssikre enn de første modellene, noen pumper kan opereres inn i pasientens kropp og i mange tilfelle er pasientene blitt utskrevet fra sykehus slik at pasientene også tar et vesentlig ansvar for driften av pumpen.

5.4.1 Dialyse

Ved hjelp av dialyse er pasienter med akutt eller kronisk nyresvikt i de siste 30 årene gitt mulighet til effektiv behandling. Pasientene behandles flere ganger i uken i sesjoner over flere timer, som oftest i spesielle dialyseavdelinger lokalisert til større sykehus. Behandlingen er mer kostbar og gir mindre effektiv rehabilitering enn en vellykket nyretransplantasjon, og brukes derfor i Norge først og fremst som en livsforlengende og symptomlindrende behandling inntil pasienten kan nyretransplanteres.

5.4.2 Humane bioartifiselle organer

Bioartificielle organer er kunstige organer laget av levende celler. Humane leverceller er nylig forsøkt som alternativ til levertransplantasjon, enten ved å injisere cellene i leveren eller ved å lage en søyle som pasientens blod føres gjennom. Noen rapporter har vist lovende resultater, men mangelen på humane leverceller har begrenset mulighetene til å utvikle denne teknikken. Imidlertid er levercellelinjer som kan dyrkes i kultur, under utvikling og vil kunne løse dette problemet i framtiden. I så fall vil en human bioartifisiell lever være et alternativ til en tilsvarende laget av griseceller.

5.4.3 Kunstige hjerter

Det er vanlig å skille mellom kunstige hjertepumper og kunstige hjerter. *En kunstig hjertepumpe* er en mekanisk blodpumpe som pumper hele eller en del av hjerteminuttvolumet. Pumpen kan benyttes i det store eller det lille kretsløp, eventuelt i begge. Pumpene kobles i serie eller parallelt med det

hertekammeret som skal avlastes og understøttes. *Et kunstig hjerte* er en mekanisk blodpumpe for hele hjerterminuttvolumet for begge kretsløp.

Kunstige hjerter og hjertepumper kan brukes ved endestadium hjertesvikt inntil et passende donorhjerne kan skaffes. Dette kalles «bro til transplantasjon». Ved forbigående hjertesvikt kan adekvat blodsirkulasjon opprettholdes inntil hjerdefunksjonen er restituert. Dette kalles «bro til restitusjon».

Det er imidlertid bruk av en kunstig hjertepumpe som permanent behandling, som representerer et alternativ til xenotransplanterte hjerter. Hjertepumper som fungerer som bro vil endog kunne øke behovet for xenohjerter, i og med at antallet overlevende hertepasienter med behov for et nytt, biologisk hjerte vil øke.

Det kunstige hjertet kan plasseres på hjertets normale plass etter at pasientens hjerte er fjernet, mens kunstige hjertepumper kobles til pasientens hjerte og hjertenære blodårer og plasseres i bryst- eller bukhulen, eller plasseres på kroppsoverflaten eller utenfor kroppen. For permanent bruk er målet å utvikle fullstendig implanterbar apparatur.

5.4.3.1 Problemer og utfordringer

Det er mange biologiske og teknologiske utfordringer forbundet med utvikling av kunstige organer. Det naturlige hjerte er en selvoppholdende Pumpe som tar opp energi og næringsstoffer fra blodet og som er i stand til å variere sin kapasitet etter behov. Utfordringene ved utvikling av en kunstig hjertepumpe ligger dermed i å oppnå tilstrekkelig kapasitet og holdbarhet, å skaffe tilstrekkelig og kontinuerlig energitilførsel, og å lage den så liten og lett at pasienten kan være mobil. I tillegg til å oppnå anatomisk og fysiologisk tilpasning av en hjertepumpe, må man også hindre komplikasjoner som ofte er forbundet med implantasjon av kunstige materialer, for eksempel blodpropp, blødninger og infeksjoner.

Blodpropp (tromboembolisme)

En hovedutfordring ved utviklingen av kunstige hjerter er å unngå at kontakten mellom blodet og den kunstige overflaten fører til dannelse av blodpropper (tromber). Disse kan løsne (embolisering) og eventuelt føre til hjerneslag. Optimalisering av pumpedesign vil redusere faren for tromboembolisme. Det vil sannsynligvis likevel være nødvendig å anvende medikamenter som påvirker blodplatene og blodets evne til koagulering, men som samtidig øker risikoen for blødninger.

Blødninger

Blødningsrisiko knyttet til bruk av kunstige hjerter skyldes dels svikt i lever og bloddannende organer, dels omfattende kirurgiske inngrep og dels de medikamenter som anvendes for å hindre tromboembolisme. Blødning er en relativt hyppig komplikasjon ved implantasjon av alle typer hjertepumper og kan i verste fall være dødelig. Store blødninger kan nødvendiggjøre blodoverføring, og dette gir også økt risiko for mekanisk hemolyse av de røde

blodlegemene fra det kunstige hjertet og økt risiko for nyresvikt. Hittil har rundt en tredel av pasientene som mottar et kunstig hjerte fått blødninger den første tiden etter operasjonen. I senforløpet er blødningsrisikoen særlig knyttet til bruken av medikamenter.

Infeksjon

Infeksjon er fortsatt en viktig årsak til sykdom og død hos pasienter som mottar kunstig hjerte. Over en tredel av pasientene får infeksjon, mange allerede i løpet av de først uker etter operasjonen. Infeksjonene er relatert til svekket allmenntilstand, de kirurgiske inngrep og implantasjon av kunstige materialer. Lokalt kan det bli infeksjon i eller rundt selve hjertepumpen og langs de ledningene som går gjennom huden for å knytte det kunstige organet til den ytre energikilden. Dannelse av blodpropper i pumpen øker også risikoen for bakterievekst.

Det arbeides for tiden i flere retninger for å redusere infeksjonsrisikoen. Implantasjon av energikilden uten ytre ledninger og med energitilførsel gjennom intakt hud er en mulighet. En annen mulighet er å føre ledningene gjennom hudområder som har vist seg særlig resistente mot infeksjon.

Mekanisk svikt

Mekanisk svikt i det kunstige hjertet er som oftest knyttet til kontrollfunksjonene, men kan også skyldes ødeleggelse av ventiler eller forbindelsen til energikilden. Teknologisk utvikling og ny pumpedesign har redusert risikoen for mekanisk svikt til omkring 4 prosent av pasientene. De fleste pasientene har imidlertid bare brukt hjertet en begrenset periode som bro til transplantasjon, og mekanisk risiko for permanente kunstige hjerter er ikke klarlagt.

5.4.3.2 Kliniske erfaringer

Den første implantasjonen av et kunstig hjerte til et menneske fant sted i 1969. Intensjonen var å holde en pasient i live mens han ventet på et nytt donorhjerne etter en mislykket hjertetransplantasjon. Implantasjonen lot seg gjennomføre, men pasienten døde etter 32 timer av blodforgiftning og multiorgansvikt. Ved det andre forsøket med implantasjon av et kunstig hjerte i 1981 overlevde pasienten i åtte dager.

Den første systematiske undersøkelsen med å implantere kunstige hjerter (av typen Jarvik-7) som en permanent løsning på kronisk hjertesvikt ble satt i gang i Kentucky i 1982. Fem pasienter som fikk operert inn kunstige hjerter overlevde 112 -620 dager. På grunn av alvorlige komplikasjoner og store lidelser ble det konkludert at de kunstige hjertene trengte flere utbedringer før videre forsøk kunne foretas. Sterkere vekt ble derfor lagt på å videreutvikle kunstige hjertepumper som bro til transplantasjon.

I 1992 ble de internasjonale erfaringene med kunstige hjerter summert opp i en større rapport. 11 forskjellige typer hjerter hadde blitt implantert i 207 pasienter. 66 pasienter døde mens de bar det kunstige hjertet, mens 135 gjennomgikk en påfølgende hjertetransplantasjon. 73 av disse døde i forbindelse med transplantasjonen. Overlevelsestallene har blitt gradvis forbedret i løpet

av 1990-tallet. Det amerikanske National Heart, Blood and Lung Institute (NHBLI), anser imidlertid klinisk effektive kunstige hjerter som et fullt oppnåelig mål innen overskuelig fremtid. Et ekspertpanel oppnevnt av NHBLI slo i november 1999 fast at forsøkene med kunstige hjerter har vist gode og lovende resultater når det gjelder å fungere som bro til transplantasjon for pasienter som ellers ikke kan behandles. Når det gjelder permanent behandling ved kunstige hjertepumper er data langt mer begrenset. De studiene som finnes har ofte mangler hva gjelder rapportering eller oppfølging. Det største problemet er imidlertid å definere de pasientgruppene som har stor gevinst av slik behandling, i forhold til de problemer som de eksisterende kunstige hjertepumpene medfører.

5.4.3.3 Nye modeller

En ny type pumper, såkalt «aksial blodstrømpumpe» er under begrenset klinisk utprøving. I pumpene er det en roterende skrue og ingen ventiler, og blodet strømmer dermed uten puls. Disse pumpene er lette (laget av titanium), små av størrelse, lydløse og har en ekstern energikilde og kontrollenhet som kobles til implantatet fra buken eller halsen. Pumpen kobles opp mot venstre hjertekammer, mens høyre hjertekammer fortsatt slår. De foreløpige rapportene er optimistiske, med svært begrenset erfaring. Slike pumper er nå under utprøving både i USA, i flere europeiske land, inkludert Sverige. Ved hjertesenteret i Oxford er det satt i gang forsøk på pasienter som har terminal hjertesvikt, og som ikke kan eller vil få hjertetransplantasjon. I de andre studiene anvendes pumpen som «bro til transplantasjon». Pr. 1 mai 2001 var likevel færre enn 40 pasienter behandlet, men de første resultatene gir grunn til en betinget optimisme.

For første gang har i det siste året ved utprøving på menneske lykket i å anvende en pumpe hvor alle mekaniske deler er implantert i pasienten og hvor energitilførselen skjer gjennom intakt hud. Systemet er komplisert, men også her er de foreløpige resultater oppmuntrende.

Uansett er det behov for lengre tids observasjoner, og tidlige resultater fra større serier kan tidligst ventes i 2002.

5.4.3.4 Kunstige hjerter som alternativ til xenotransplantasjon

Dersom de kliniske forsøkene med kunstige hjerter på permanent basis blir vellykkede, vil de kunstige hjertepumpene representere et alternativ til xenotransplantasjon av hjerter fra gris, som sannsynligvis ikke vil kunne nå klinisk utprøving de første årene. Kunstige hjerter vil ikke medføre de samme immunologiske problemene med avstøtning som det grisehjerter gjør. De fleste fremmedlegemer vil likevel kunne gi en viss vevsreaksjon, og særlig én type hjertepumpe har vist seg å gi alvorlige immunreaksjoner etter noen måneders bruk og skapt betydelige problemer for en senere allotransplantasjon. Infeksjonsrisikoen ved kunstige hjerter kan reduseres, men ikke elimineres. En stor fordel ved kunstige hjerter er at infeksjonsrisikoen ikke gjøres større av immundepende medikamenter, slik tilfellet er ved transplantasjon av biologiske hjerter. Kunstige hjerter vil heller ikke medføre risiko for sykdommer som ikke allerede er kjent hos mennesket.

Imidlertid vil et biologisk hjerte fra gris i mange henseender kunne fungere bedre enn det kunstige, med bedre fysiologisk tilpasningsevne og mer dynamisk respons på økte behov. Dessuten vil faren for blodpropp sannsynligvis være langt mindre enn ved kunstige hjerter.

Erfaringer fra pasienter med kronisk og livstruende nyresvikt viser at nyretransplantasjon gir bedre rehabilitering enn kronisk hemodialyse og at transplantasjon er kostnadseffektivt i forhold til dialysebehandling på relativt kort sikt. Hvorvidt de samme forbedringer av rehabilitering og kostnadseffektivitet vil gjøre seg gjeldende når det gjelder kunstige hjerter i forhold til transplantasjon, er foreløpig uavklart. På samme måte som ved utviklingen av xenotransplantasjon hefter det mange usikkerhetsmomenter ved kunstige hjerter, og disse kan i lengden kun avklares etter omfattende kliniske forsøk.

I Sverige har man ved de to transplantasjonssentrene relativt store programmer for behandling med både allment tilgjengelige og nye typer hjertepumper. Den teknologiske utviklingen kan føre til at slike pumper blir mer aktuelle for permanent behandling. Rikshospitalet bør som nasjonalt transplantasjonssenter tildeles ressurser for å bygge opp kompetanse og følge denne utviklingen i praksis. Selv om kunstige hjertepumper foreløpig er et supplement til transplantasjon, ikke et alternativ, er det nå mulig at man står overfor flere teknologiske gjennombrudd som kan endre dette.

5.5 Genterapi

Kunnskap om gener, genprodukter og biologiske funksjoner av disse har vært brukt til framstilling av genprodukter til forskning, diagnostiske formål og til medikamentell bruk. Genterapi er å tilføre et friskt gen i arvemassen for å erstatte et skadet gen slik at pasientens celler selv kan produsere sin egen medisin. Den genetiske modifiseringen skjer i somatiske celler, altså ikke i kjønnsceller, slik at den tilførte egenskapen ikke er arvbar. Genterapi har likhetspunkter med transplantasjon, men forskjellen er at man bare transplanterer et gen i stedet for en gruppe celler eller et helt organ. Terapien kan bestå i å tilføre virksomme gener hvor pasienten har defekte eller ikke-funksjonelle gener, eller å undertrykke gener hvis produkter kan ha uønskede effekter. Det er teoretisk mange måter å tilføre ekstra gener til celler på, men kliniske forsøk har foreløpig ikke gitt gode resultater. Et hovedproblem er at man teknisk ikke behersker å fjerne det uønskede genet og erstatte det med et nytt fungerende gen på samme sted. Det vil si at man ikke vet hvor det tilførte genet havner og hvorvidt det vil forstyrre andre gener eller i hvor stor grad det tilførte genet vil uttrykkes.

Genterapi kan ha et stort potensiale i å forebygge og lindre sykdom før livstruende organsvikt har inntrådt. Dette gjelder blant annet ved sykdommer som cystisk fibrose og alfa-1-antitrypsinmangel hvor det kan være behov for lungetransplantasjon. Et annet moment er at genterapien sannsynligvis må starte tidlig for å ha effekt, kanskje allerede når den arvelige disposisjonen er kjent og før pasienten har alvorlige sykdomstegn. Hvorvidt barn og unge bør behandles for å oppnå best mulig langtidseffekt, reiser prinsipielle etiske, juridiske og medisinske problemstillinger. Det er derfor langt frem før genter-

api blir et alternativ til tradisjonelle transplantasjonsmetoder og xenotransplantasjon.

5.6 Stamceller

5.6.1 Hva er stamceller?

Stamceller skiller seg fra andre typer celler ved at de både kan fornye seg selv ved å gi opphav til identiske celler etter celledeling, og utvikle seg til spesialiserte celler som for eksempel muskel-, blod-, hud-, eller nerveceller. Det finnes forskjellige typer stamceller.

Totipotente stamceller kan gi opphav til alle typer celler i menneskekroppen. I de første timene etter befruktning deler cellene seg i identiske totipotente celler. Ved implantasjon i en livmor vil en totipotent stamcelle kunne gi opphav til et helt nytt individ. Eneggede tvillinger blir utviklet når to totipotente celler skiller lag og utvikler seg til to individuelle, men genetisk identiske mennesker.

Pluripotente stamceller kan gi opphav til alle celletyper i menneskekroppen, bortsett fra de cellene som utvikler seg til morkake. En pluripotent celle vil altså ikke gi opphav til et nytt individ dersom den ble plassert i en livmor. Pluripotente stamceller dannes når et befruktet egg har nådd 16-cellestadiet. De kan også isoleres fra aborterte fostre.

Multipotente stamceller har et mer begrenset utviklingspotensial enn toti- og pluripotente stamceller. Et eksempel på disse mer spesialiserte stamcellene er bloddannende stamceller i benmargen, som kan utvikle seg til røde blodlegemer, alle typer hvite blodlegemer og til blodplater. Multipotente stamceller finnes altså hos fødte individer.

5.6.2 Stamcellekilder

5.6.2.1 Befruktede egg og fostervev

I november 1998 rapporterte to amerikanske forskergrupper at de hadde isolert pluripotente stamceller fra mennesker. En forskningsgruppe ved Universitetet i Wisconsin hadde isolert pluripotente stamceller fra blastocyster som var dannet fra overtallige prøverørsbefruktede egg, mens en gruppe fra Johns Hopkins Universitetssykehuset hadde isolert tilsvarende celler fra 5-9 uker gamle aborterte fostre. Disse kildene til stamceller innebærer spesielle etiske problemer som krever avklaring. Dessuten er tilgangen til fostervev og befruktete egg relativt begrenset.

5.6.2.2 Terapeutisk kloning

Ved kjernetransplantasjon blir kjernen fra en kroppscelle satt inn i et ubefruktet egg som har fått sin kjerne fjernet. Arvestoffer er dermed også fjernet, med unntak av det som finnes i de såkalte mitokondriene i cellen. Den nye cellen oppfører seg som et vanlig befruktet egg og kan gi opphav til et nytt individ som er genetisk likt det som kjernen kom fra. Denne teknikken, som kalles reprodutiv kloning, ble brukt for å unnfange sauen Dolly, som er en klon av sin biologiske mor. Ved terapeutisk kloning vil man benytte teknikken til å isolere pluripotente stamceller fra et egg som er fremstilt ved overføring av

kjernen fra en celle som tilhører pasienten. Pasientens immunforsvar vil trolig ikke reagere med avstøtning av disse cellene fordi de er tilnærmet like pasientens egne celler. Terapeutisk kloning vil kunne redusere behovet for befruktete egg og aborterte fostre til disse formål. Denne teknikken er imidlertid også etisk omstridt, og det knytter seg en rekke ubesvarte spørsmål til den, blant annet om cellenes biologiske alder siden kjernen tas fra en celle hos et voksent individ.

5.6.2.3 Stamceller fra voksne individer

Den ideelle stamcellekilden vil av flere årsaker være pasienten selv. Det vil neppe være verken etiske eller immunologiske problemstillinger knyttet til bruk av normale celler fra pasienten selv og til vedkommendes egen fordel.

Mennesket har en rekke multipotente stamceller. Allerede i dag brukes bloddannende stamceller fra benmargen til behandling av kreftpasienter. Det er imidlertid flere begrensninger knyttet til bruk av voksne stamceller. For enkelte vev er det ennå ikke isolert stamceller. Videre finnes voksne stamceller ofte i små mengder og kan være vanskelig å lokalisere og isolere. For akutte lidelser vil det kanskje heller ikke være nok tid til å dyrke fram cellene for behandling. Dersom lidelsen som skal behandles er genetisk betinget, vil dessuten det genetiske avviket sannsynligvis også være tilstede i pasientens stamceller. Det er også mulig at stamceller fra voksne mennesker vil være av dårligere kvalitet enn yngre celler fordi de kanskje ikke har samme evne til å reproducere seg, eller fordi de kan ha utviklet endringer i arvestoffet over tid.

Det er flere holdepunkter for at man ved å snu celleutviklingen av multipotente stamceller kan «reprogrammere» dem til å danne pluripotente stamceller. Disse cellene kan igjen stimuleres til å utvikle mer spesialiserte stamcellelinjer. Det kan for eksempel være aktuelt å reprogrammere stamceller fra hud, som er lett tilgjengelige og vokser og deler seg i kultur, til mindre tilgjengelige multipotente stamceller, som kan gi opphav til bukspyttkjertelceller eller nerveceller. Det er imidlertid svært vanskelig å si noe om hvorvidt og i tilfelle når dette vil bli en realitet.

5.6.3 Bruksområde

Bruk av stamceller vil i første omgang være aktuelt for å erstatte celler med gitte funksjoner til behandling av for eksempel diabetes og Parkinsons sykdom. Det vil være meget vanskelig å dyrke frem et helt organ som for eksempel et nyre eller et hjerte og følgelig kan vi ikke anta at stamceller vil kunne utgjøre et reelt alternativ til xenotransplantasjon for hele organer. Stamceller kan eventuelt være et alternativ ved delvis defekte organer. Transplantasjon av friske hjertemuskelceller kan i teorien hjelpe pasienter med kronisk hjertelidelse. Målsetningen er å utvikle slike celler fra pluripotente stamceller og så implantere dem i hjertet. Forsøk med mus og andre dyr har vist at de implanterte hjertemuskelcellene tas opp i hjertevevet og fungerer sammen med vertscellene

Det foreligger bare svært begrensede resultater fra kliniske forsøk med transplantasjon av stamceller.

Transplantasjon av stamceller fra benmarg til skadet hjertemuskelvev hos mus har vist at stamcellene kan utvikle seg til hjertemuskelceller og blodkar-

celler, og at de kan være i stand til å gjenoppta funksjonen til det skadede området. Tilsvarende er for øvrig vist med transplantasjon av forstadier til skjelettmuskelceller til skadet hjertemuskelvev hos mus. Kliniske behandlingsforsøk er også rapportert.

Nervevev fra provosert aborterte fostre har i Sverige blitt implantert i hjernen til pasienter med Parkinsons sykdom. Enkelte pasienter har etter denne behandlingen opplevd opptil 50 prosent varig reduksjon i sine symptomer. Resultater fra andre sentra har ikke vært like oppløftende, men resultatene kan sies å være et prinsipielt bevis for at celler fra nervevev vil kunne utvikle seg til funksjonelle celler som bedrer symptomene ved Parkinsons sykdom. Tilsvarende forsøk med stamceller er ennå ikke utført.

Selv om det er knyttet store forventninger til stamcelleteknologien, må det forventes at veien fram til nye behandlingsmetoder vil være lang. For det første må man finne ut hvordan stamceller kan holdes i kultur i mange generasjoner uten å starte spesialiseringen. For det andre må forståelsen av de cellulære prosessene som fører fram til cellespesialisering hos mennesker utvikles, slik at man kan produsere de celletypene man ønsker. For det tredje må man også her finne måter å unngå eller dempe den immunologisk avstøtningen. Med mulig unntak av erstatning av spesielle celler er det ingen grunn til å tro at stamceller vil kunne bli et alternativ til xenotransplantasjon de nærmeste årene.

5.7 Sammenfatning

Det fremtidige behovet for xenotransplantasjon påvirkes av utviklingen av gode alternativer. Ett alternativ alene kan ikke erstatte xenotransplantasjon. Til det omfatter xenotransplantasjon for mange ulike former for terapi, fra transplantasjon av forskjellige organer via bruk av bioartificielle organer til celleterapi for ulike lidelser.

Av tiltak som bygger på dagens medisinske teknologi, er forebygging, alternativ medisinsk behandling og økt organdonasjon de mest aktuelle. Det er liten grunn til å tro at forebyggende tiltak alene vil kunne redusere behovet for transplantasjoner i overskuelig fremtid. Klassiske forebyggende tiltak vil kunne utsette, men ikke eliminere transplantasjonsbehovet, og sykdom med organsvikt er i mange tilfelle uavhengig av livsstil.

Nye former for medisinsk behandling er mest aktuelt i behandlingen av hjertesvikt, som har blitt langt mer effektiv de senere årene. Redusert dødelighet av akutt hjerteinfarkt kan imidlertid øke antallet som utvikler kronisk hjertesvikt og dermed trenger transplantasjon.

Størst umiddelbart potensiale når det gjelder å redusere ventelistene for organtransplantasjon har tiltak for å øke antall organer som blir donert. Erfaringer fra andre land viser at det eksisterer et forbedringspotensiale, spesielt viktig er tiltak rettet mot sykehuspersonell og sykehus, inkludert tilførsel av ressurser som muliggjør et større antall organdonasjoner og transplantasjoner. På lengre sikt kan organdonasjon alene likevel ikke en gang teoretisk dekke behovet for organer til transplantasjon, siden det uansett vil være et utilstrekkelig antall mennesker som har en dødsårsak som gjør dem aktuelle som donorer. Økt bruk av allotransplantasjon i de nærmeste årene kan imidlertid

gi tid til en forsvarlig utvikling av alternative metoder som xenotransplantasjon.

Kunstige hjerter, genterapi og stamcelleterapi bygger som xenotransplantasjon på videreutvikling av ny medisinsk teknologi. Kunstige hjerter er igjen blitt aktuelt, etter en tid med få kliniske forsøk. Nye modeller gir mulighet for å overvinne vanskene med infeksjoner, blodpropp og mekanisk svikt. Som alternativ til grisehjerter har kunstige hjerter den fordel at de ikke fremprovoserer immunologisk avstøtning eller medfører risiko for overføring av nye infeksjonssykdommer fra dyr. Et biologisk hjerte fra gris vil på sin side kunne ha en bedre fysiologisk tilpasningsevne og en mer dynamisk respons på biologiske behov enn et kunstige hjerte, og vil dessuten medføre mindre fare for blodpropp. Uansett er det foreløpig gjennomført for få kliniske forsøk for å kunne lage gode prognoser for hvor godt kunstige hjerter vil fungere, og hvilke ressurser denne behandlingen vil kreve. Det er nødvendig at Rikshospitalet som nasjonalt transplantasjonssenter bygger opp kompetanse og deltar i denne utviklingen i praksis.

Genterapi har i utgangspunktet et svært bredt anvendelsesområde i medisinen, men har som alternativ til allo- og xenotransplantasjon et meget begrenset potensiale. Hvorvidt genterapi ved arvelig disposisjon eller tidlig i et sykdomsforløp kan redusere behovet for transplantasjon i fremtiden, er også et åpent spørsmål. Genterapien må i så fall utvikles i betydelig grad, og slik behandling må også ha et betydelig tidsperspektiv. I likhet med tiltak for å endre livsstil, vil en få effekt først på lang sikt. Det er fortsatt mye usikkerhet knyttet til utviklingen av genterapi.

Stamcelleterapi vil kunne gi mindre problemer med immunologisk avstøtning enn xenotransplantasjon og representerer dessuten ingen risiko for nye infeksjonssykdommer. Bruk av stamceller vil primært være aktuelt for å erstatte celler med gitte funksjoner til behandling av for eksempel diabetes og Parkinsons sykdom. Når det gjelder hele organer, er stamceller ikke et reelt alternativ til xenotransplantasjon. Stamcelleforskningen har gjort store fremskritt de siste årene. Pluripotente celler hos mennesker er blitt isolert, og i forsøk med dyreceller har man klart å reprogrammere celletyper og vist at implanterte stamceller kan fungere sammen med vertscellene. Veien frem til nye behandlingsmetoder må likevel forventes å være lang.

Felles for de aller fleste nye medisinske teknologier er at en viss grad av usikkerhet er knyttet til dem. Det vil derfor være uklokt å satse bare på utvikling av ett fagfelt og én metode. En prioritering mellom xenotransplantasjon og andre behandlingsmetoder basert på effekt, risiko, kostnad og resultater bør avvendes til et senere stadium av forskningen. Det er også en generell erfaring at ulike teknologier kan være komplementære, slik som tilfellet har vært med nyretransplantasjon og dialyse i en årrekke.

Kapittel 6

Risiko

Inntil midten av 1990-tallet var de medisinske betenkelighetene ved xenotransplantasjon hovedsakelig knyttet til avstøtningsreaksjonene og dermed til organmottakerens liv og helse. De siste årene har fokus i stadig større grad blitt rettet mot risikoen for smitteoverføring fra kildedyret til organmottakeren og videre til andre mennesker. Risikoen ved xenotransplantasjon må derfor vurderes i et større og samfunnsmessig perspektiv.

6.1 Xenotransplantasjon og smittefare

Alle dyrearter lever sammen med mange mikrober (virus, bakterier, sopp og protozoer). Disse mikrobene kan noen ganger føre til sykdom, enten hos bærer, individ av samme art eller hos andre arter. Med innføring av husdyrhold for ca. 10 000 år siden, begynte mennesker og diverse pattedyr- og fuglearter å leve tett sammen, med nye muligheter for smitte over artsgrensene. Mikrober kan danne nye kombinasjoner og mutasjoner, og det er blitt antatt at slike endringer har ligget til grunn for historiske epidemier med stor dødelighet. Dagens menneskehet og produksjonsdyr er å betrakte som én global populasjon, og epidemirisikoen overvåkes med blant annet internasjonale meldeprogrammer.

Med xenotransplantasjon overskrides artsgrensene på en ny måte. Xenotransplantasjon vil gi direkte og som oftest langvarig vevskontakt mellom kildedyr og mottaker. Muligheten for overføring av nye typer mikroorganismer som kan forårsake sykdom hos mennesket, må derfor vurderes.

6.1.1 Zoonoser: Smitte fra dyr til menneske

Smittsomme sykdommer som overføres fra dyr til menneske kalles *zoonoser*. Overføringen kan skje gjennom direkte kontakt med dyr, via mellomverter som for eksempel insekter, eller gjennom mat og drikke.

Styrken på avstøtningsreaksjonen mot et xenotransplantat er proporsjonal med den utviklingsmessige avstanden mellom kildedyret og mottakeren. Teoretisk kunne derfor ikke-humane primater være mest egnet som kildedyr. På den annen side antar man at nært slektskap mellom artene øker risikoen for overføring av sykdom fordi de molekyler som mikroorganismer gjenkjenner og benytter ved infeksjon er relativt like. En og samme mikroorganisme kan likevel forårsake svært ulike sykdommer hos nært beslektede arter. HIV-1, som er årsak til en av de mest alvorlige pandemier som menneskeheten står overfor i dag, antas å skrive seg fra sjimpanser, men gir vanligvis bare en mild infeksjon hos denne dyrearten.

Nye sykdommer med lang latenstid vil medføre en spesielt stor risiko for samfunnet fordi de kan bli oppdaget for sent med tanke på den nødvendige forebygging. Dette vil også gjelde utvikling av nye sykdommer hvor diagnosen forsinkes på grunn av uklare symptomer og funn. Mye taler for at HIV-1 ble utviklet gjennom overføring av SIV (simian immunsvikt virus) fra sjim-

panse til menneske allerede før 1960, og at det dermed tok minst tjue år før HIV ble identifisert som årsak til AIDS.

6.1.2 Xenoser: Smitte ved xenotransplantasjon

Infeksjoner som overføres fra dyr til mennesker via xenotransplantater kalles xenozyonoser, eller *xenoser*. Det er flere grunner til at xenoser kan oppstå og spres.

Xenotransplantasjon medfører langvarig og intim kontakt med arts-fremmede celler. Eventuelle mikroorganismer vil da kunne formere seg lokalt i og omkring organet, eller spres til andre deler av kroppen som måtte være mottagelige for infeksjon.

For at kroppen skal kunne akseptere fremmede organer og celler må man i de fleste tilfeller bruke medikamenter som svekker immunforsvaret. Ved xenotransplantasjon vil man i startfasen trolig måtte bruke kraftigere immundempende behandling enn ved allotransplantasjon for at det transplanterte organ ikke skal avstøtes. Dette øker risikoen for infeksjon både på kort og lang sikt. Dersom induksjon av immunologisk toleranse mot xenotransplantatet blir mulig, vil man kunne redusere eller unngå immundempende behandling, og infeksjonsrisikoen vil bli tilsvarende mindre.

Genmodifisering av kildedyret for å begrense organmottakers immunrespons kan endre mottakeligheten for smittsomme mikroorganismer. Så langt har griser blitt tilført humane gener som regulerer komplementaktivitet for dermed å hemme den hyperakutte avstøtningen (jf. kapittel 4). To av disse regulatorene er reseptorer for virus. Membrane cofactor protein (MCP, CD46) er reseptor for meslingevirus og decay accelerating factor (DAF, CD55) for echovirus og coxsackie B virus. Det er uklart om dette vil kunne øke risikoen for virusinfeksjon da mennesket allerede har disse reseptorene normalt uttrykt.

En annen type genmodifisering som imidlertid kan tenkes å øke faren for virusinfeksjon, er undertrykkingen av genet som lager Gal-epitopen. Mennesket har naturlige antistoffer mot Gal. Ikke bare griseceller, men også grisens virus uttrykker Gal i den membranen som viruset «låner» fra vertscellen. Det er mulig at menneskets og de andre primatenes Gal-antistoffer gjennom utviklingshistorien har beskyttet mot mange av de virusene fra dyr som har Gal i membranen. Griser med redusert mengde Gal i cellemembranen er allerede fremstilt ved transgen teknikk. Hvis «knock-out»-teknikk blir utviklet også for griser, vil griser uten Gal kunne fremstilles. Det kan ikke utelukkes at risikoen for virusmitte til mennesket vil øke dersom virus kommer fra en gris uten Gal.

Ved xenotransplantasjon kan det fremmede organet bære med seg mikrober som først blir sykdomsfremkallende når de opptrer i menneskekroppen (xenotrope mikrober). Selv om mikroben skulle være kjent, vil sykdommen i et slikt tilfelle være uforutsigbar. Dersom mikroben er ukjent, vil den først kunne oppdages og identifiseres etter at den har forårsaket sykdom.

Den eneste kjente sikre overføringen av virus til menneske ved xenotransplantasjon, er et tilfelle av overføring av cytomegalovirus (BCMV) ved transplantasjon av lever fra bavian som ble utført i 1992. ¹Viruset kunne dyrkes fra pasientens blodceller i en prøve som ble tatt 29 dager etter operasjonen. Pasienten døde 70 dager etter operasjonen, men post mortem det ble ikke fun-

net tegn til at BCMV infeksjonen hadde gitt sykdom eller bidratt til pasientens død. Det er ikke rapportert at BCMV infeksjonen ble overført fra pasienten til andre mennesker. Retrospektive studier har vist at BCMV fra pasienten var mer følsomt for medikamentell behandling enn tilsvarende humane CMV.

6.1.3 Smittestoffer

Gris er i dag det mest sannsynlige kildedyr for xenotransplantasjon. Vi vil i det følgende konsentrere oss om mulig overføring av smittestoff fra denne dyrearten.

Både mot bakterielle og parasittære infeksjoner hos gris finnes det effektive legemidler. I forbindelse med xenotransplantasjon har disse infeksjonene derfor vært tillagt mindre betydning enn virusinfeksjoner. Potensielle virusinfeksjoner oppfattes som en betydelig større risiko, da det finnes få virksomme medikamenter mot virus. I tillegg har det vist seg vanskelig å lage effektive vaksiner mot enkelte typer virusinfeksjoner.

Gris og menneske har levd tett sammen i rundt 9 000 år. Biologiske produkter fra gris, som insulin, faktor VIII og denaturerte hjerteklaffer, har i flere tiår vært brukt til behandling av pasienter uten at det er registrert overføring av smittestoff. Men fremdeles spiller grisen, sammen med fjærkre, en sentral rolle i fremveksten av nye varianter av influensavirus. Grisen kan fungere som «blande­kar», der influensavirus fra fugl og menneske utveksler deler av genmaterialet. Slike nye varianter kan spre seg fort i befolkningen fordi det ikke finnes immunitet mot dem.

Man vet ikke hvilke virus som potensielt kan utgjøre den største faren ved xenotransplantasjon. Det kan likevel angis hvilke kjente virus som teoretisk medfører størst risiko. Kriteriene for en slik vurdering er i hvilken grad man kan garantere at en grisepopulasjon er absolutt fri for det aktuelle virus, hvorvidt grisen kan være bærer av viruset i lengre tid uten at det gir sykdom og om viruset finnes innebygget i arvematerialet og dermed ikke kan fjernes fra populasjonen. Griser som skal være kildedyr ved xenotransplantasjon vil kunne avles opp under spesielle betingelser og være fri for de fleste virus som vi vet kan infisere gris. Det kan likevel ikke utelukkes at det finnes flere virus som kan infisere gris enn de som i dag er kjent.

Porcine endogene retrovirus (PERV)

Porcine endogene retrovirus (PERV) er spesielt viktige i forbindelse med xenotransplantasjon. Endogene retrovirus foreligger som en del av grisens arvemateriale. Når genene til disse virusene uttrykkes, settes genproduktene sammen til virus som kan utskilles fra cellen. Endogene retrovirus nedarves fra generasjon til generasjon og kan ikke bekjempes ved å holde dyrene isolert i sterilt miljø. PERV finnes hos alle griser, og i alle organer eller vev som kan være aktuelle å transplantere. Denne typen virus er imidlertid ikke satt i sammenheng med sykdommer hos gris.

Endogene retrovirus hos gris ble først oppdaget i laboratoriecellelinjer på 1970-tallet. I de siste årene har det vært gjort en rekke studier for å kartlegge

1. Michaels MG, Jenkins FJ, St George K, Nalesnik MA, Starzl TE, Rinaldo CR Jr: Detection of infectious baboon cytomegalovirus after baboon-to-human liver xenotransplantation. *J Virol* 2001 Mar;75(6):2825-8.

disse virusene. Det er vist at PERV fra cellelinjen PK15 (pig kidney 15) kan infisere cellelinjer fra gris, katt, mink og menneske,² mens PERV fra MPK (miniature pig kidney)-celler kun infiserer grisecellelinjer. Ved å dyrke PK15 celler sammen med cellelinjer fra humane fibroblaster, B-, eller T-celler, ble de humane cellelinjene infisert. Noen av disse (293 celler og HT1080 celler) ble ikke bare infisert, men startet selv å produserte PERV, til dels i større mengder enn PK15-cellelinjen. Hvite blodlegemer isolert fra humant blod lar seg også direkte infisere, men produserer ikke PERV. Det er også vist at PERV fra sirkulerende hvite blodlegemer hos gris kan infisere humane cellelinjer.

Det er til nå ikke publisert studier som viser overføring av PERV fra primære griseceller, det vil si celler som enten ikke har vært dyrket eller kun har vært dyrket i laboratoriet i kort tid, til primære humane celler. Det er denne form for overføring av virus som vil utgjøre en risiko ved xenotransplantasjon.

PERV fra PK15-celler er delt inn i PERV-A og PERV-B på grunnlag av variasjon i overflatemolekylene. Begge varianter er funnet å kunne infisere humane 293-celler.³ PERV fra MPK celler kalles PERV-C og er altså ikke funnet å kunne infisere humane celler. Både PERV-A og PERV-B er funnet i alle griseraser som er undersøkt og i de organer som er blitt testet, inkludert hjerte, milt og nyre. Ved å uttrykke den delen av viruset som gjenkjenner den virusinfiserte cellen i spesielle molekylærbiologiske systemer, fant man at cellelinjer fra gris, menneske, mink, rotte, mus og hund hadde reseptorer for PERV, i motsetning til cellelinjer fra ikke-humane primater. Dette kan bety at ikke-humane primater ikke er tilfredsstillende dyremodeller for å studere PERV-infeksjoner.

Det er vist at PERV kan overføres og gi infeksjon ved transplantasjon av bukspyttkjertelens øy-celler fra gris til SCID-mus (severe combined immunodeficiency, dvs. mus som genetisk mangler immunsystem).⁴ PERV ble påvist i begrenset omfang, men det var ingen symptomer som følge av infeksjonen. Den manglende immunfunksjonen hos disse musene og det at mus mangler naturlige antistoffer mot Gal-epitopen, antas å være viktige betingelser for infeksjon av disse musene. Det kan tenkes at de tallrike eksperimentelle xenotransplantasjonene som utføres på laboratoriedyr, også kan utgjøre en risiko for mennesker.

I tillegg til risikoen for mennesker, kan det ikke utelukkes at de ulike artene av laboratoriedyr som er i bruk i xenotransplantasjonsforskningen (gnagere, griser, primater), kan fungere som blandekar for nye varianter av endogene retrovirus som vil kunne infisere angjeldende arter også utenfor laboratoriet.

Kliniske studier hvor mennesker har blitt eksponert for vev eller celler fra gris, har ikke kunnet påvise infeksjon med PERV. Hos to pasienter som kort-

2. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med.* 1997 Mar;3(3):282-6.
3. Le Tissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, Patience C, Weiss RA Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* . 1997 Oct 16;389(6652):681-2.
4. van der Laan LJ, Lockey C, Griffeth BC, Frasier FS, Wilson CA, Onions DE, Hering BJ, Long Z, Otto E, Torbett BE, Salomon DR Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature* . 2000 Sep 7;407(6800):90-4.

varig var koblet til grisenyrer utenfor kroppen ble det ikke funnet tegn til PERV-infeksjon. Hos 10 diabetespasienter som mottok øy-celler fra bukspyttkjertelen til grisefoster, ble det heller ikke funnet tegn til PERV-infeksjon selv om de fikk immundempende behandling og cellene overlevde i inntil ett år hos fire av dem. I en stor studie ble 160 pasienter som hadde vært eksponert for celler eller vev fra gris, undersøkt med tanke på PERV infeksjon.⁵ For 100 av pasientene hadde kontakten skjedd ved at blodet til pasienten ble ledet gjennom griseorganet utenfor kroppen. Hos 23 av disse ble det påvist griseceller i blodet mange år etter eksponeringen. Likevel kunne man med de anvendte metodene ikke finne tegn til PERV-infeksjon i serum eller hvite blodlegemer hos noen av disse pasientene. Studien var retrospektiv og fant i mange tilfeller sted 4 til 7 år etter eksponeringen. Man kan dermed ha oversett infeksjon tidligere i forløpet, men i så fall har immunapparatet da nedkjempet denne.

Som en oppsummering av nåværende status for infeksjonsstudier for porcine endogene retrovirus kan man konstatere at cellelinjer fra gris og visse primære griseceller kan frigi denne typen virus under laboratorieforhold. PERV fra slike celler kan infisere cellelinjer fra flere dyrearter, blant annet fra mennesket. Hvite blodlegemer isolert fra humant blod lar seg også infisere, men disse produserer ikke PERV. Det er til nå ikke publisert funn som viser overføring av PERV fra primære griseceller til primære humane celler. Det er heller ikke funnet bevis for overføring av PERV til pasienter som har vært eksponert for vev fra gris.

Dersom PERV skal kunne etablere seg i mottakeren og deretter utgjøre en helserisiko for befolkningen, er det en rekke betingelser som må oppfylles: 1) PERV må være tilstede i celler fra gris som benyttes som kildedyr; 2) Infeksiøse PERV må kunne infisere humane celler; 3) PERV må utskilles fra det transplanterte organ eller vev; 4) PERV som er utskilt må kunne infisere vev hos mottaker; 5) PERV må kunne formere seg i mottaker; 6) PERV må kunne skilles ut og overføres til andre mennesker; 7) PERV-infeksjon må i tillegg føre til sykdom. De to første kriteriene er oppfylt. De to neste er oppfylt, men begrenset til immundefekte mus, mens det hittil ikke finnes holdepunkter for de tre siste kriteriene.

Enkelte virus er svært motstandsdyktige, og det har vært hevdet at det kan bli vanskelig å lage en grisefarm fri for slike. Dette gjelder i første rekke følgende virus:

Parvovirus

Parvovirus hos katt (felint parvovirus) har i moderne tid krysset artsgrensene til hund og mink etter små endringer i arvematerialet. Evnen til å krysse artsgrenser kan være en generell egenskap ved parvovirus, og man kan derfor ikke se bort fra at dette også kan være tilfelle for parvoviruset fra gris. Hos gris kan denne infeksjonen forårsake abort og dødfødsler, men det finnes effektiv vaksine. Infeksjonen er ikke en zoonose under vanlige forhold.

5. Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM, Chapman LE, Lockey C, Onions D, Otto E Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science*. 1999 Aug 20;285(5431):1236-41.

Adenovirus

Det finnes 7 kjente varianter av disse. De fremkaller vanligvis ikke sykdom hos gris, men er vanlig forekommende i de fleste grisepopulasjoner. Det er ikke holdepunkter for at infeksjonen er en zoonose under vanlige forhold.

Circovirus

Det finnes 2 kjente varianter av disse. Undersøkelser viser at circovirus er meget utbredt hos gris. Infeksjon med circovirus er sannsynligvis innblandet i flere ulike sykdomskomplekser hos gris, men sykdom finnes hovedsakelig kun ved intensive (dvs «fabrikkmessige») driftsforhold. Det er ikke holdpunkter for at infeksjonen er en zoonose under vanlige forhold. Mennesket er bærere av egne circovirus, men disse er ikke kjent å være sykdomsfremkallende.

Overførbare spongiform encefalopati (TSE)

Overførbare spongiforme encefalopati (TSE; transmissible spongiform encephalopathy) er ikke forårsaket av virus, men av prioner som utelukkende består av proteiner. TSE har gitt grunn til bekymring på grunn av overføringen av kugalskap (bovin spongiform encefalopati, BSE) til mennesker. Det har vært antatt at griser er motstandsdyktige mot TSE, siden det ikke har vært rapportert utbrudd til tross for at de ble foret med beinmel fra storfe i en periode med mange tilfeller av BSE. Svin har imidlertid så kort levetid som produksjonsdyr at det er mulig at sykdommen ikke rekker å utvikle seg i løpet av dyrets levetid. Forsøk med å overføre hjerneceller fra mennesker med Kuru, en annen form for TSE, til gris har ikke fremkalt sykdom. Imidlertid utviklet en av ti griser BSE ved et forsøk med overføring av hjerneceller fra BSE-infisert storfe. Det kan tenkes at grisen kan være bærer av BSE smittestoff uten at den selv blir syk før slakting. Det er imidlertid ikke mistanke om at TSE-sykdommer kan overføres mellom mennesker, annet enn i de helt spesielle tilfellene der organer eller vev fra individer med TSE har vært brukt til behandling av andre mennesker. I den grad det er mulig at gris kan ha TSE, vil de derfor kun utgjøre en individuell risiko for organmottaker, men ingen kollektiv risiko for befolkningen.

6.2 Smitte fra mottaker til transplantat

Det er bare noen få mikrober som kan gi sykdom hos alle dyrearter. De fleste har en uttalt artsspesifisitet, det vil si at de kan fremkalle sykdom hos noen, men ikke alle dyrearter. Hos friske, immunkompetente dyr er dette relativt godt klarlagt.

Ved xenotransplantasjon er mottakerens immunforsvar sterkt svekket. Det at de vanlige forsvarsmekanismene er ute av funksjon, medfører at også transplantatet har et sterkt redusert forsvar.

Vi vet egentlig meget lite om hvorvidt de mikroberne som kan gi sykdom hos mottaker eller er en del av vedkommendes såkalte normalflora, vil kunne gi infeksjon av transplantatet og hvorledes denne vil arte seg. Siden mottake-

rens flora delvis er spesifikk for arten, vil dyreforsøk være av begrenset verdi. Vi må derfor være forberedt på at vanlige sykdomsfremkallende mikrober og andre som inngår i mottakerens normalflora vil kunne gi infeksjon i transplantatet.

Siden smittestoffet kommer fra pasienten, vil vi imidlertid ha metoder til å kunne påvise mikroben og til å finne ut hvilke midler som eventuelt vil kunne ha effekt mot infeksjonen. Videre vil infeksjonen bare ramme mottaker og dermed ikke utgjøre noen trussel for folkehelsen. Utfordringene er således først og fremst av diagnostisk og overvåkningsmessig art.

6.3 Tiltak som kan redusere smitterisikoen

6.3.1 Før transplantasjon

For å sikre maksimal sikkerhet mot smitte, er det nødvendig å kontrollere kildedirenes helsestatus og patogener i alle ledd av produksjonen. Generelt bør celler, vev og organer som skal brukes i xenotransplantasjon bare hentes fra dyr som har blitt avlet og oppdrettet under kontrollerte forhold og som har en godt dokumentert opphavs- og helsehistorie.

Graden av kontroll over dyrenes mikrobeflora kan grovt deles inn i 2 kategorier:

a. *Gnotobiotiske dyr* er enten helt frie for mikrober, eller de har bare enkelte, definerte mikrober (i tillegg til eventuelle endogene retrovirus, som jo følger arvestoffet). Det største problemet, å få fram det første paret av gnotobiotiske griser, ble løst teknisk for over 30 år siden, og det finnes i dag flere sentra hvor man driver aktiv forskning på helt bakteriefrie griser.

Ved etablering av transgene griser som avlsdyr, og senere kildedyr, til xenotransplantasjon, vil fullgatte fostre fjernes sterilt fra purka. Ammende gnotobiotiske purker vil bli anvendt som fostermødre til denne første generasjonen av gnotobiotiske xenogriser. Disse vil senere bli holdt i sterile rom og få tilført steril mat, vann og luft. Med unntak av størrelsen, vil slike avlsenheter ikke skille seg fra allerede eksisterende avlsenheter for bakteriefrie griser.

b. *Spesifikt patogenfrie dyr* (SPF-dyr) er garantert fri for visse, definerte sykdomsfremkallende mikrober (patogener). Etablering av kolonier med SPF-dyr er en vel etablert teknologi for gris. Grisene holdes strengt isolert fra andre dyr og undersøkes regelmessig for patogener. Forskjellen mellom gnotobiotiske og SPF-dyr er at hos de første vet man hvilke mikrober de eventuelt måtte ha mens man hos de sistnevnte vet hvilke mikrober som de ikke har.

Prisen på organer fra gnotobiotiske xenogriser vil antagelig bli høyere enn på tilsvarende SPF-griser. På grunn av den økte sikkerheten som følger kjennskapen til mikrobefloraen hos kildedirene, er det sannsynlig at man i alle fall ved de første transplantasjonene til menneske vil anvende organer fra gnotobiotiske griser.

Listen over de smittestoffene som skal være eliminert fra kildedirene, må være gjenstand for kontinuerlig evaluering og oppdatering. Følgende kategorier av mikrober bør undersøkes: 1) Kjente patogene mikrober hos kildediret; 2) Smittestoffer som gir zoonoser; 3) Smittestoffer som man vet krysser artsgrensene, men som ikke har fremkalt zoonoser; 4) Mikrober fra gris som tils-

varer de som er kjent for å gi sykdom hos allo-transplanterte pasienter eller andre personer med nedsatt immunforsvar; 5) Virus med antatt høyt potensiale for genetisk rekombinasjon eller mutasjon; 6) Smittestoffer med kreftfremkallende potensial.

Det kan tenkes at man kan eliminere PERV fra kildeddyrene ved å benytte seg av «knock-out»-teknologi med påfølgende kloning. Det er imidlertid foreløpig ikke teknologisk mulig å slå ut definerte deler av grisens arveanlegg.

6.3.1.1 Barriereisolasjon

Alle gnotobiotiske dyr og SPF-dyr må holdes i et system med strenge barrierer for å redusere risikoen for at smitekilder fra miljøet kommer til. Alt materiale som skal forbi barrierene skal være sterilisert eller dekontaminert. Luft og vann må filtreres, og bygningene må designes slik at ingen dyr eller insekter slipper inn. Kun autorisert og kompetent personell får slippe inn på produksjonsområdet. Videre bør produksjonsfasilitetene ikke lokaliseres i nærheten av landbruksaktiviteter som kan berøre biosikkerheten.

Transport av kildeddyr representerer en fare for den mikrobiologiske beskyttelsen av dyrene. Mikrobiologisk isolasjon under transport er derfor viktig, og karantene kan være aktuelt mens nødvendige undersøkelser gjøres.

6.3.1.2 Dyrehelseregister

For å minimalisere smitterisikoen må helsestatusen til alle kildeddyr og produksjonsdyr nøye overvåkes. Videre må det etableres et register over alle kildeddyr, med helsehistorien til dyret og dets besetning og informasjon om produksjonsforholdene. Som en del av overvåkingen av kildeddyrenes helsestatus, skal serumprøver fra et randomisert utvalg av kildeddyrpopulasjonen undersøkes og lagres. Kildeddyrene skal underlegges obduksjon.

6.3.2 Etter transplantasjon

For å minimalisere følgene av en smitteoverføring er det viktig med et effektivt system for å oppdage og begrense smitte så tidlig som mulig. Både klinisk og laboratoriebasert overvåking er nødvendig. Mottakere av xenotransplantater må forplikte seg til å delta i livslang oppfølging. Alle tegn til unormale og uforklarte symptomer eller funn må rapporteres umiddelbart til relevante lokale instanser og nasjonale myndigheter.

På bakgrunn av det vi i dag vet om risiko for smitte, vil det være naturlig å konsentrere de forebyggende tiltak om smitte via blod og andre kroppsvæsker. Dette innebærer at overvåkingen i første omgang begrenses til pasienten og de som kan være utsatt for slik smitte fra vedkommende. Disse betegnes i denne utredningen som pasientens «nære kontakter» og er definert slik:

1. Personer som pasienten har eller har hatt ubeskyttet seksuell kontakt med etter xenotransplantasjonen.
2. Barn av pasienten som er unnfanget etter transplantasjonen og barn som får morsmelk fra pasienten.
3. Helsepersonell eller andre hvor pasientens blod eller andre kroppsvæsker har kommet i kontakt med slimhinner eller åpne sår, eller hvor sprøyter

brukt på pasienten trenger gjennom huden.

Det kan være aktuelt å legge begrensninger på handlefriheten og livsutfoldelsen til pasienten og vedkommendes nære kontakter. Disse bør utelukkes fra å gi blod, vev eller organer. Ved mistanke om smitte hos en mottaker av et xenotransplantat, er det aktuelt å kalle inn også de nære kontaktene for prøvetaking og registrering. Mottakeren må være villig til å identifisere disse. Ved konstatert smitte må behovet for karantene vurderes.

6.3.2.1 Register og biobank

For å muliggjøre tidlig identifikasjon av smittebærere er helseregister over alle mottakere av xenotransplantater (xenoregister) og biobank med blod- og vevsprøver fra disse pasientene og kildedyrene (xenobiobank) egnede verktøy. I registeret føres det inn opplysninger om pasienten og om kildedyret. Ved mistanke om smitteoverføring kan det hurtig oppnås kontakt med samtlige berørte pasienter. Xenoregisteret kobles til xenobiobanken, som skal kunne brukes til retrospektiv smitteanalyse og smitteoppsporing.

6.3.2.2 Internasjonale tiltak

Internasjonalt samarbeid om smitteovervåkning er av grunnleggende betydning ved xenotransplantasjon. Virus retter seg ikke etter nasjonale grenser, og myndighetene vil også måtte forholde seg til personer som har mottatt xenotransplantater i utlandet, og som ønsker å oppholde seg i Norge.

6.4 Vurdering av infeksjonsrisiko ved xenotransplantasjon

I en standard risikoanalyse av xenotransplantasjon vil to hovedfaktorer måtte identifiseres. Det må beregnes en *sannsynlighet* for at en infeksjon skal oppstå, og man må kunne forutsi de potensielle *konsekvensene* av en slik infeksjon.

Som gjort rede for ovenfor, er det forhold ved xenotransplantasjon som gjør en standard risikoanalyse vanskelig å foreta. For det første er det i utgangspunktet umulig å tallfeste risikoen for individuell smitte og en derpå følgende epidemi. Tidligere erfaringer med zoonoser og eksistensen av virus som foreløpig ikke kan elimineres, tilsier imidlertid at en risiko eksisterer. For det andre er det vanskelig å vurdere konsekvensene av eventuelle xenoser, fordi disse også kan inkludere nye og ukjente sykdommer. En kostnad-nytte modell for evaluering av xenotransplantasjon har derfor sine klare begrensninger.

6.4.1 Førre-var-prinsippet

En grundig vurdering av risiko består ikke kun i analyse av forventede uønskede konsekvenser, men også av de mulige, men ikke nødvendigvis forventede, konsekvenser. Førre-var-prinsippet er en måte å behandle risikospørsmål, der man prøver å ta høyde for den vitenskapelige usikkerheten som kan foreligge. Prinsippet ble utviklet i tysk miljøpolitikk på 1970-tallet og fikk sitt internasjonale gjennombrudd med den store Rio-konferansen om miljø og utvikling i 1992. Det har i økende grad blitt anerkjent både i norsk og europeisk politikk i forhold til miljø, genteknologi, matvaresikkerhet og helse.

Føre-var-prinsippet tar utgangspunkt i de problemene som man står overfor i forbindelse med miljøspørsmål, men er relevant ved enhver inngripen i naturen som kan få uforutsette konsekvenser. Det kan derfor også være aktuelt i forbindelse med xenotransplantasjon. Prinsippet innebærer at man skal søke å unngå risiko for alvorlig skade *før* man har presis kunnskap om den, spesielt i de tilfeller der senere tiltak står i fare for å være ineffektive. Bevisbyrden skal prinsipielt ikke ligge hos kritikerne av den nye teknologien. Derimot skal de som utvikler teknologien fremføre gode belegg for at den ikke vil føre til alvorlig skade på mennesker eller miljø.

I Norge har føre-var-prinsippet etter hvert blitt inkorporert i nasjonal lovgivning, bl.a. i genteknologiloven fra 1993. Genteknologiloven regulerer bruken av dyr, planter og andre organismer som har gjennomgått genteknisk endring og som kan formere seg eller på annen måte overføre det modifiserte genetiske materiale. Fra miljøverndepartementet ble det presisert at føre-var-prinsippet skulle legges til grunn for saksbehandlingen, og Stortingets kommunal og miljøvernkomité understreket at «der det er rimelig grad av tvil om bruk av bioteknologi kan ha negative virkninger for miljø og helse, bør tvilen komme natur og samfunn til gode.»⁶ Utsetting av genetisk modifiserte organismer er dermed strengt regulert i Norge for å unngå uforutsette negative effekter før de opptrer.

Føre-var-prinsippet er som navnet tilsier et generelt prinsipp for handling, og ikke en detaljert oppskrift for hvordan man skal forholde seg. Det åpner for flere fortolkninger, spesielt når man står overfor nye og ennå ikke regulerte anvendelser. En ytterst restriktiv fortolkning vil kunne tilsi at man i forbindelse med xenotransplantasjon måtte stanse alle videre forsøk på grunn av at man ikke kan godtgjøre at risikoen for alvorlige xenoser ikke eksisterer. Problemet er at dette vil innebære et svært konservativt regime fordi det i utgangspunktet er umulig å bevise at en risiko faktisk ikke eksisterer. All ny teknologi medfører en viss risiko. Følgelig vil en for restriktiv fortolkning hindre utviklingen av ny teknologi med potensielt stor nytte for ulike pasientgrupper. Føre-var-prinsippet bør derfor ikke oppfattes som forsøk på å eliminere all tenkelig risiko. Prinsippet tar høyde for at man i noen tilfeller må handle på bakgrunn av betydelig vitenskapelig usikkerhet. Ikke all politisk handling kan underbygges med tilstrekkelig vitenskapelig kunnskap.

Både i norsk og i europeisk sammenheng synes det nå å foreligge en konsensus om visse generelle kriterier for bruken av føre-var-prinsippet.

Følgende kriterier blir som regel fremsatt for *når* føre-var-prinsippet skal anvendes:

- Det foreligger betydelig vitenskapelig usikkerhet vedrørende konsekvenser av en handling.
- Det finnes vitenskapelig teorier for at handlingen kan medføre skade.
- De skadescenariene som teoriene beskriver, er potensielt omfattende, vanskelig å begrense og muligens irreversible.
- De potensielle skadene truer viktige allmenne verdier slik som helse eller miljø, enten nå eller i fremtiden.
- Det er ikke praktisk mulig å redusere den vitenskapelige usikkerheten

6. Se Ot. prp. 8 (1992-93) s. 28-29 og 46 og Innst. O. 66 (1992-93), s. 5.

betydelig uten samtidig å øke faren for at den potensielle skaden inntreffer eller å gjøre en effektiv bekjempelse av skaden senere vanskelig.

For xenotransplantasjon foreligger det tilstrekkelig kunnskap til å kunne besvare alle fem kriterier. I det foregående ble det konstatert at det foreligger betydelige usikkerhetsmomenter for flere aspekter av mulige xenoser. Eksempelvis ble det påvist at PERV fra sirkulerende hvite blodlegemer hos gris kan infisere humane cellelinjer, men det er usikkert hvilke konklusjoner man kan trekke fra det med hensyn til allmenn smitterisiko. Det ble også gjort rede for at visse typer skader har en rimelig forankring i vitenskapelig baserte modeller, for eksempel kan utviklingen av HIV-smitte anses som en modell for mulig smittedannelse. Det ble også påpekt at av 7 ulike forutsetninger for at PERV skal utgjøre en smitterisiko for alvorlig sykdom hos menneske var det usikkerhet om de siste tre, mens de første fire ble påvist enten hos menneske eller dyr. Disse faktorene danner det vitenskapelige grunnlaget for et konkret scenario om potensielle skadevirkninger av xenotransplantasjon. Det er videre på det rene at de verst tenkelige skadene, dvs. lett overførbare infeksjoner med lang inkubasjonstid og høy sykkelighet eller dødelighet, vil kunne være vanskelig å begrense eller bekjempe når de først har oppstått. En vente-og-se-holdning synes derfor utelukket. Det er opplagt at menneskelig helse utgjør en viktig og høyt prioritert verdi i denne sammenhengen, og at den enkelte pasientens eventuelle forbedrede helse ikke kan tilsidesette hensynet til folkehelsen. Til slutt synes det av flere grunner praktisk umulig å redusere den grunnleggende usikkerheten betraktelig, uten samtidig å øke faren for at den potensielle skaden kan inntreffe. Eksperimenter med primater har antakelig begrenset verdi i denne sammenheng. Tiden det tar før eventuelle nye virus oppstår eller kommer til uttrykk lar seg heller ikke forsere, og det er derfor prinsipielt uklart når man vil kunne nå et tilstrekkelig erfaringsgrunnlag for i praksis å kunne utelukke de potensielle skadene man frykter.

Ut fra dette synes det rimelig å konkludere med at de vanlige kriteriene for å ta i bruk føre-var-prinsippet foreligger ved xenotransplantasjon.

Det neste spørsmålet er da hvilken strategi man bør velge for å håndtere denne usikkerheten. Føre-var-prinsippet åpner for ulike typer tiltak som egner seg til å forebygge de eventuelle skadene man frykter. Valg av strategi er avhengig av i hvor stor grad samfunnet er villig til å akseptere en risiko. Dette er igjen knyttet til grunnleggende verdiholdninger. Alle strategier skal imidlertid være egnet til å redusere risikoen betydelig, om enn ikke i samme grad. Følgende strategier er særlig relevante i forhold til xenotransplantasjon :

1. En *overvåkings-strategi* der den enkelte pasient kontrolleres for smittestoffer i større grad enn det som er vanlig etter allotransplantasjon. Dette kombineres med et system for rask iverksetting av epidemiologiske tiltak, noe som forutsetter oppbygging av pasientregister og biobank. Det vil også måtte bygges opp et internasjonalt varslingsystem. Dette er den minst omfattende føre-var-strategien, og den legger ingen begrensninger på antall pasienter eller behandlingsformer. Dens innhold vil også inngå som en naturlig del av de andre strategiene.
2. En *gå-sakte-strategi* der begrenset klinisk forskning på få pasienter følges opp langsiktig. Risikoen reduseres her ved å redusere antallet pasienter

som blir eksponert for animalsk vev eller celler. Det begrensede antallet vil også gjøre det enklere å kontrollere et eventuelt utbrudd av en xenose. Ved langsiktig oppfølging vil det fremkomme informasjon som gjør det mulig å evaluere risikoen nærmere.

3. En *skritt-for-skritt-strategi* der det på forhånd settes opp veldefinerte milepæler som må nås før man tillater overgangen fra grunnforskning og dyreforsøk til klinisk forskning og eventuelt allmenn anvendelse. Milepælene kan også tjene som egnete indikasjoner for hvor sikker teknologien er. En skritt-for-skritt-strategi vil innebære at forsøk med antatt minst risiko utføres og evalueres før nye forsøk tillates.
4. Et *moratorium* (midlertidig forbud) mot all klinisk forskning som involverer xenotransplantasjon, supplert med intensiv grunnforskning for å avklare mulige skadevirkninger og for å kunne bekjempe disse dersom de oppstår. Et moratorium for xenotransplantasjon kan videre gi tid til å bygge opp den kompetansen og de kontrollorganene som trengs.

Etter utvalgets mening vil ingen av de ovenfor nevnte strategiene alene være tilstrekkelig for en forsvarlig innføring i behandlingen av xenotransplantasjon. En strategi som utelukkende består av overvåking tar ikke tilstrekkelig hensyn til usikkerheten knyttet til xenotransplantasjon.

Heller ikke et moratorium vil være tilfredsstillende som føre-var-strategi. Fordi det allerede foregår kliniske forsøk med xenotransplantasjon i utlandet, vil et moratorium måtte kombineres med en strategi for nøye overvåking. Dette forutsetter oppbygging av den nødvendige kompetansen og de organene som trengs også i Norge, kombinert med internasjonalt samarbeid. Et problem ved et langvarig moratorium er at man ikke vil få nødvendig risikoinformasjon gjennom kliniske forsøk.

En skritt-for-skritt-strategi vil være mer hensiktsmessig i denne sammenhengen. Fordelen med denne strategien er at den tar hensyn til at ulike behandlingsformer medfører ulik risiko. Identifikasjon av relevante faktorer som graden og varigheten av eksponering av humant til animalsk vev, graden av immundemping og hvor mange typer celler som er involvert, gjør det mulig å rangere behandlingsformene ved xenotransplantasjon etter stigende risiko. I tråd med dette bør for eksempel bioartifisielle organer med virus-tett membran behandles forskjellig fra xenotransplantasjon av hele organer.

Samtidig vil det være nødvendig med et kortsiktig moratorium for å bygge opp et system for regulering og kontroll av xenotransplantasjon, i tillegg til å bygge opp kompetanse og forutsetninger for smitteovervåking.

En kombinasjon av de ulike strategiene vil derfor være mest rasjonelt ved xenotransplantasjon. Et tidsbegrenset moratorium med en samtidig internasjonal overvåking og etablering av en solid vitenskapelig og politisk plattform, bør følges av en skritt-for-skritt-strategi, en gå-sakte-strategi, og eventuelt en overvåkingsstrategi.

Det er viktig å presisere at føre-var-tiltak ikke skal hindre all forskning på området, men kun begrense den delen som i seg selv kan utgjøre en risiko. I den grad det vil utvikles mindre risikofylte teknologier med potensial til å dekke samme behov som xenotransplantasjon, vil det være fornuftig å

redusere innsatsen på xenotransplantasjon eller velge mer restriktive strategier.

Valg av gode føre-var-strategier er knyttet til grad av risikovillighet, og dermed til grunnleggende verdier. For å ha demokratisk legitimitet bør derfor slike valg ikke utelukkende baseres på vurderinger fra ekspertgrupper eller myndigheter, men være kjennetegnet av stor åpenhet om alle relevante vurderinger, samt bred og saklig informasjon om de potensielle farene. Media er en viktig partner i slik sammenheng. Videre bør beslutningsprosessen forberedes ved tiltak der man i størst mulig grad kan danne seg et inntrykk av holdninger i befolkningen og stiller seg åpen for innspill fra ulike grupper. Lekfolkskonferanser eller fokusgrupper er blant de arrangementer som øker folks deltakelse i beslutningsprosessen og som gir økt demokratisk legitimitet for det regimet man til slutt velger.

6.5 Sammenfatning

Med xenotransplantasjon overskrides artsgrensene på en ny måte, med direkte og som oftest langvarig vevskontakt mellom kildedyr og mottaker. Risiko for overføring av nye typer smittestoffer som kan forårsake sykdom er derfor et viktig aspekt ved vurderingen av xenotransplantasjon. Enkelt-pasientenes nytte av xenotransplantasjon må veies opp mot den kollektive risiko for folkehelsen.

Infeksjoner som overføres fra dyr til mennesker via xenotransplantater kalles xenoser. Immundempende legemidler kan bidra til at xenoser lettere kan etablere seg.

Griser som skal være kildedyr ved xenotransplantasjon vil kunne avles opp under spesielle betingelser og være fri for de fleste virus som vi vet kan infisere gris. Tiltak for å kontrollere mikroben hos kildedyrene inkluderer jevnlig screening av grisepopulasjonen, fødsel ved keisersnitt, medisiner og omfattende bruk av fysiske barrierer og sterilisering på produksjonsstedet, under transport og ved transplantasjon.

Det er med nåværende kunnskap, likevel vanskelig å garantere at sykdomsfremkallende mikroorganismer ikke vil bli overført. Det kan finnes flere mikrober som kan infisere gris, enn de som i dag er kjent. Videre kan virus som er ufarlige hos en art, gi sykdom hos en annen. Porcine endogene retrovirus (PERV) er spesielt viktige fordi de foreligger som en del av grisens arvemateriale og dermed normalt ikke kan elimineres. Dersom PERV skal utgjøre en helserisiko for befolkningen, er det en rekke betingelser som må oppfylles. Det er påvist ved laboratorieforsøk at PERV kan infisere menneskeceller, og at slike virus kan skilles ut fra transplantatet og infisere vev hos mus som mangler immunforsvar. For å representere en fare for folkehelsen, må imidlertid viruset også kunne formere seg hos mennesker, overføres til andre mennesker og dessuten føre til sykdom. Det er foreløpig ingen indikasjoner for dette.

For å minimalisere følgene av en eventuell smitteoverføring, er det viktig med et effektivt system for å oppdage og begrense smitte så tidlig som mulig. Både klinisk og laboratoriebasert overvåkning er nødvendig. Mottakere av xenotransplantater må forplikte seg til å delta i livslang oppfølging. Alle tegn

til unormale og uforklarte symptomer eller funn må rapporteres umiddelbart til relevante lokale instanser og nasjonale myndigheter.

Det kan være aktuelt å legge begrensninger på handlefriheten til pasienten og vedkommendes nære kontakter. Disse bør blant annet utelukkes fra å gi blod, vev eller organer. Ved konstatert smitte må behovet for karantene vurderes.

For å muliggjøre tidlig identifikasjon av smittebærere er helseregister over alle mottakere av xenotransplantater (xenoregister) og biobank med blod- og vevsprøver fra disse pasientene og kildedyrerne (xenobiobank) egnede verktøy. I registeret føres det inn opplysninger om pasienten og om kildedyret. Ved mistanke om smitteoverføring kan det hurtig oppnås kontakt med samtlige berørte pasienter. Xenoregisteret kobles til xenobiobanken, som skal kunne brukes til retrospektiv smitteanalyse og smitteoppsporing.

Internasjonalt samarbeid om smitteovervåking er av grunnleggende betydning ved xenotransplantasjon. Virus retter seg ikke etter nasjonale grenser, og myndighetene vil også måtte forholde seg til personer som har mottatt xenotransplantater i utlandet, og som ønsker å oppholde seg i Norge.

Usikkerheten vedrørende smitterisiko gjør det påkrevet å anvende føre-var-prinsippet ved xenotransplantasjon. Et tidsbegrenset moratorium, en skritt-for-skritt-strategi, en gå-sakte-strategi og en overvåkingsstrategi er alle aktuelle strategier ved en eventuell innføring av xenotransplantasjon. Det synes utelukket at én av de ovenfor nevnte strategiene alene er tilstrekkelig for en eventuell forsvarlig innføring av xenotransplantasjon. Da det allerede foregår kliniske forsøk i utlandet, må samtlige av disse strategiene kombineres med en streng overvåkingsstrategi med tanke på eventuelle skadevirkninger. Et langvarig moratorium vil bare kunne føre til begrenset risikoinformasjon, og tar heller ikke hensyn til at ulike behandlingsformer som bioartifisielle organer, celletransplantasjon og transplantasjon av solide organer antas å medføre ulik grad av risiko. En kombinasjon av de ulike strategiene vil derfor være rasjonell. Et tidsbegrenset moratorium med en samtidig internasjonal overvåking synes å være en nødvendig forutsetning for å kunne etablere en solid vitenskapelig og politisk plattform for videre beslutning. Dette kan gi grunnlag for en skritt-for-skritt-strategi for prosedyrer som har antatt lavest risiko, kombinert med moratorium for transplantasjon av solide organer, som kan følges av en gå-sakte-strategi og eventuelt en overvåkingsstrategi. I alle tilfeller må så utstrakte reguleringstiltak ledsages av åpenhet og bred samfunnsdebatt.

Kapittel 7

Etikk

Utvalget skal ifølge mandatet «gjøre rede for problemer knyttet til samtykke, etikk og dyrevern som knytter seg til bruk av levende biologisk materiale fra dyr i klinisk forskning, og som er av en slik art at utvalget ser et begrunnet behov for kontroll/styring/regulering av etisk eller juridisk art. [. . .] Dersom xenotransplantasjon er aktuelt for klinisk bruk innen overskuelig fremtid, skal utvalget også vurdere hvilke kriterier som skal legges til grunn for valg av hvilke pasienter som skal få xenotransplantater og hvilke som skal få humane transplantater.»

Utvalget må med andre ord forholde seg til en rekke ulike etiske problemstillinger knyttet til arten, samfunnet, pasientene og kildedyrene. Først må det vurderes om det overhodet er etisk akseptabelt å overføre levende biologisk materiale over artsgrensene fra dyr til menneske. I forlengelsen av dette må det avklares hvilke inngrep i kildedyrenes arvestoff som er etisk forsvarlig.

Hensynet til dem som eventuelt blir berørt av xenotransplantasjon må vurderes på etisk grunnlag. Dette gjelder ikke bare den enkelte pasient som skal motta organer eller celler fra dyr, men også samfunnet forøvrig. Først og fremst er dette knyttet til risikoen for overføring av infeksjoner fra dyr til mennesker, men også ressursbruk og prioritering i helsesektoren vil måtte tas i betraktning.

Til slutt må hensynet til dem som må avgi organer - kildedyrene - vurderes. Risikoen for overføring av xenoser nødvendiggjør streng kontroll med kildedyrenes mikroorganismer, noe som vil sette dyrevelferden under press. I tillegg vil den etiske tålegrensen for lidelser hos de dyrene som brukes i den prekliniske forsøksfasen måtte vurderes.

7.1 Etiske verdier og prinsipper

Det finnes flere normative etiske teorier som kan danne utgangspunkt for vurdering av konkrete etiske problemstillinger. Xenotransplantasjon berører mange ulike problemstillinger, og utvalget vil derfor ikke ta utgangspunkt i én bestemt teori, men trekke inn etiske verdier med basis i ulike normative teorier, først og fremst nytteetikk, pliktetikk og rettighetsetikk. Vi har valgt å ta utgangspunkt i tre ulike etiske grunnverdier - *velferd*, *verdighet* og *rettferdighet* - og vil deretter diskutere etiske problemer for de ulike berørte parter i forhold til disse verdiene.

De tre grunnverdiene er ikke tilfeldig valgt, men står sentralt i mange nyere etiske fremstillinger av medisinsk etikk. Til sammen dekker de sentrale aspekter ved de viktigste normative etiske teorier, og de lar seg begrunne ut fra ulike religiøse og livssynsmessige ståsted. Begrepene kan defineres på ulike måter, men vi har valgt å ta utgangspunkt i en forståelse som korresponderer med sentrale trekk i vår kulturtradisjon.

7.1.1 Velferd

Velferd dreier seg om at et individ har krav på visse grunnleggende goder, og at det ikke skal utsettes for skade. Velferdsbegrepet er knyttet til nytteetikken. Ifølge en nytteetisk synsmåte skal ny teknologi vurderes ut fra sine konsekvenser, det vil si ut fra hvor mye nytte den kan forventes å bringe, vurdert opp mot hvor mye skade den kan risikere å medføre. For en nytteetiker er noe ønskelig i den grad det bidrar til å høyne livskvaliteten hos mennesker og dyr, og uønsket i den grad det skaper sykdom, lidelse eller på annen måte reduserer livskvaliteten. De positive og negative effekter legges i hver sin vektiskål og veies. Ideelt sett tar man også hensyn til sannsynligheten for at effektene inntreffer. Ved xenotransplantasjon medfører dette blant annet å vurdere den enkelte pasients økte livskvalitet opp mot den kollektive risiko for smitteoverføring og mot eventuell lidelse og skade hos forsøks- og kildedyr.

7.1.2 Verdighet

Menneskelig verdighet, forstått som uttrykk for menneskeverdet, er en grunnleggende etisk verdi. Den krever av oss at vi har respekt for hverandre og oss selv som mennesker og medmennesker. Tanken om menneskeverdet har dype røtter i vår kultur og går tilbake både til antikkens filosofi, især stoikernes filosofi, og til den jødisk-kristne tradisjon. En klassisk formulering av tanken om menneskets verdighet finner vi hos filosofen Immanuel Kant, som formulerte seg slik: «Du skal alltid handle slik at du betrakter både deg selv og enhver annen person som et formål i seg selv og ikke bare som et middel».

Kants hovedpoeng er at menneskeverdet overstiger alle relative verdier og alle forsøk på å sette en bestemt verdi eller pris på mennesket. Mennesket er ikke bare en «verdi» på linje med andre verdier, men står hevet over den verdirangeringen som ellers hersker i samfunnet. Menneskets verdighet er i den humanistiske tradisjonen fra Kant begrunnet i menneskets særstilling som det eneste vesen som har frihet og evne til å være sin egen lovgiver, og er forankret i et menneskesyn som legger avgjørende vekt på menneskets frihet og integritet, selvrealisering og selvbestemmelsesrett. Menneskeverdet kan også begrunnes ut fra et religiøst helhetssyn, for eksempel kristendommens tro på at mennesket er skapt i Guds bilde.

Menneskelig verdighet krever av oss at vi har respekt for hverandre og oss selv som mennesker og medmennesker. Autonomi, eller selvbestemmelse, er blitt etablert som et viktig prinsipp i medisinsk etikk. Å frata en pasient retten til selvbestemmelse er å krenke vedkommendes integritet; det tilsidesetter menneskets verdighet. Autonomi innebærer at en har rett til å være med på å ta beslutninger som angår egen velferd. Graden av selvbestemmelse er imidlertid avhengig av hvorvidt andre berøres av en beslutning. Autonomi kan slik også innebære medbestemmelse i saker som angår en selv.

I forbindelse med medisinske forsøk står samtykke fra forsøkspersonen eller pasienten sentralt for å sikre vedkommendes autonomi. Pasientens selv- eller medbestemmelse er imidlertid meningsløs uten tilstrekkelig og objektiv informasjon fra den medisinske ansvarlige. Pasienten skal vite hva det gis samtykke til. Informert samtykke er derfor blitt et viktig begrep i den medisinske praksis. Det informerte samtykket skal være basert på frivillighet, og forholdene må legges til rette for at denne frivilligheten faktisk er reell.

Integritet og verdighet finnes ikke bare hos den sterke personlighet som har styrke og viten til selv å ta stilling og gi sitt informerte samtykke, men også hos barnet, hos den syke eller den gamle, og hos andre arter. Verdighet dreier seg om en iboende verdi, i utgangspunktet i mennesker, i en utvidet forstand også i dyr og i naturen. Prinsippet om å respektere verdighet setter slik grenser for innblanding som tilkommer noen eller noe i kraft av dets iboende verdi. Manglende respekt for verdigheten hos dyr og planter kan for eksempel bestå i at man betrakter naturen kun som råstoff eller ren kapital for utnyttelse og produksjon. På samme måten som vi respekterer et menneske for dets menneskelighet, kan vi respekterer dyret for dets «dyrhet», det vil si for dyrets egen skyld.

7.1.3 Rettferdighet

Rettferdighet dreier seg om fordeling av goder og byrder. Rettferdighetsprinsippet kan vektlegge fortjeneste, likhet eller behov. Det er ikke nødvendigvis tilstrekkelig at summen av individuell nytte av et tiltak fører til en positiv nytteverdi. Vi krever som regel også at nytten fordeles blant individer slik at grunnleggende likhetshensyn er ivaretatt. Dette innebærer ikke nødvendigvis lik fordeling av goder og byrder, men dreier seg om at alle skal ha like muligheter til å nyte godene. Alle skal behandles likt med mindre det er en relevant etisk ulikhet i en situasjon.

En slik relevant ulikhet kan være forskjell i behov; de svakeste har moralsk krav på spesiell oppmerksomhet og omsorg. Ofte går man inn for at en fordeling er rettferdig når en skjev fordeling av godene fører til at de som er svakest stilt på forhånd kommer bedre ut enn ved en mer lik fordeling.

I forbindelse med xenotransplantasjon må helsegevinsten for den enkelte xenotransplanterte pasient veies opp mot andre pasienters behov og mot en eventuell risiko som kan påføres andre samfunnsmedlemmer. Å påføre andre enn pasienten en viss risiko reiser således grunnleggende rettferdighetsproblemer.

7.2 Arten

Xenotransplantasjon vil på enkelte punkter skille seg ut fra tidligere tiders medisinske intervensjoner. For det første innebærer xenotransplantasjon per definisjon at levende biologisk materiale krysser artsgrensene. For det andre vil prosedyren antageligvis basere seg på genmodifisering og kloning av dyr. Det kan derfor være berettiget å spørre om vi står ved en ny etisk grense.

7.2.1 Grensen mellom artene

Noen vil hevde at xenotransplantasjon er naturstridig og derfor uetisk. Dette er vanligvis basert på en oppfatning av at grensene mellom artene, spesielt mellom menneske og dyr, er av fundamental betydning.

Skillet mellom natur og kultur er ikke så klart som vi ofte tror. Uklarheten skyldes først og fremst at mennesket selv er en del av naturen, og at naturen på sin side er under stadig forandring. Det som vi til enhver tid oppfatter som natur er derfor en konstruksjon ut fra menneskelige premisser. For eksempel innebærer mange former for medisinsk behandling et forsøk på å reversere eller stanse naturprosesser. Slik sett kan vi ikke unngå å utføre «unaturlige»

handlinger. Siden menneskene selv er en del av naturen, kunne man like gjerne si at ingenting menneskene gjør er unaturlig. I lys av den samme logikken kunne altså ingen inngrep være gale fordi de ikke vil kunne vises som naturstridige. Artsgrensene fremstår derved som en av flere mulige måter å trekke opp grenser for det «naturlige». Naturbegrepet er således svært tøyelig som grunnlag for etisk argumentasjon.

Et annet grunnleggende problem ved argumentet om naturstridighet er at naturlige forhold ikke nødvendigvis er etisk riktige og omvendt. Det som anses for å være unaturlig, *kan* være galt, og det som anses for å være naturlig, *kan* være riktig, men det er ikke en nødvendig sammenheng. Denne sammenhengen må begrunnes med henvisning til et sett med grunnleggende etiske verdier eller til religiøs tro. I vår sammenheng dreier det artsetiske problemet seg om respekt for verdigheten til de berørte artene. Spørsmålet er om xenotransplantasjon truer menneskers eller andre levende veseners mulighet til å virkeliggjøre sin egenart. Dette dreier seg med andre ord ikke primært om dyrets eller menneskets velferd, men om å bevare dets integritet.

Man kan også legge til at man i noen tilfeller vil kunne snakke om en positiv etisk forpliktelse til å korrigere naturlige forhold, dersom man har de kunnskapsmessige og teknologiske forutsetninger til det. Selv om man altså rent hypotetisk ville forutsette at xenotransplantasjon er naturstridig, kunne det likevel godt være tilfellet at man har en etisk forpliktelse til å utvikle denne teknologien for å redde liv. Men om det er slik er altså ikke avhengig av naturen, men av en rekke faktorer slik som brudd på de berørte parters integritet, tilgjengelighet av alternativer og nytte-kostnads-risiko-avveininger.

Det kan videre hevdes at xenotransplantasjon er en grenseoverskridelse som i sin tur vil føre til at andre grenser lettere blir overskredet. Dette såkalte skråplanargumentet er mangelfullt av minst to grunner. Det angir ikke hvorfor nye grenseoverskridelser trenger å følge av den første. Og det gir ikke kriterier for at noe er godt eller dårlig av de samme grunner som ovenfor.

En variant av dette spørsmålet finner vi også innenfor ulike religiøse tradisjoner, når man for eksempel spør om kryssing av artsgrenser innebærer et forsøk på å «leke Gud». De ulike religiøse tradisjoner, for eksempel innenfor kristendom, jødedom, islam og buddhisme, spiller en viktig rolle som grunnlag for mange menneskers etiske vurdering og kunne teoretisk medføre en restriktiv holdning til å overskride grenser som oppfattes som forankret i naturen eller skaperverket. Innenfor buddhistisk tenkning, som legger stor vekt på menneskets ansvar for å beskytte alt liv, vil naturargumentet stå sentralt. Likevel er det ikke grunnlag for å si at holdningen til xenotransplantasjon generelt er negativ i de religiøse tradisjoner. Et eksempel på en nyansert religiøs holdning til xenotransplantasjon, er en rapport fra en arbeidsgruppe i Church of Scotland (*Society, Religion and Technology Project*) fra mai 2001. Her reises blant annet spørsmålet om hvorvidt kryssing av artsgrenser gjør vold mot Guds naturlige orden. Enkelte i arbeidsgruppen avviser xenotransplantasjon på prinsipielt grunnlag, men flertallet aksepterer teknologien, under forutsetning av at visse betingelser er oppfylt når det gjelder dyrevelferd, minimalisering av risiko og sjanse til å lykkes. Videre kan det nevnes at selv om den romersk-katolske kirke ikke offisielt har tatt stilling til xenotransplantasjon, berørte pave Johannes Paul II dette temaet i en tale på

Den internasjonale transplantasjonskongressen i Roma i august 2000. Han viste til at pave Pius XII allerede i 1956 hevdet at xenotransplantasjon kan aksepteres dersom den psykologiske eller genetiske integriteten hos mottakerens person ikke blir berørt, og det kan godtgjøres at transplantasjonen kan lykkes og ikke vil utsette mottakeren for utilbørlig risiko.

7.2.2 Genetisk endring av dyrene

Foreløpig er det gjort relativt små modifiseringer av grisens genom for å muliggjøre xenotransplantasjon. Det har i første rekke dreid seg om å legge til en håndfull menneskelige gener hos grisen for å nøytralisere avstøtningssprosessen (se kapittel 4). Dette er endringer som gjør at blodkarcellene til grisen ikke så lett gjenkjennes av menneskets immunsystem. Det berører imidlertid ikke grisens kroppslige oppbygning eller dens mentale funksjoner. De grisene som så langt har blitt genmanipulerte, har ikke vært vesensforskjellig fra tilsvarende, ikke-genmanipulerte griser.

Disse genetiske endringene truer altså ikke grisens integritet eller velferd, og fremstår dermed som etisk akseptable. Flere endringer i grisens genom vil kunne bli nødvendige dersom xenotransplantasjon skal bli en realitet. Effekten av slik genmodifisering må imidlertid vurderes nøye for å unngå skadelige effekter på grisen. Forsøksmus som har blitt fremstilt uten Gal-epitopen, har utviklet katarakt og blitt blinde. Slike effekter må sies å kunne true dyrets integritet og understreker at det eksisterer en etisk grense for hvilke genetiske endringer et dyr kan utsettes for. Det bør derfor finne sted en løpende etisk diskusjon omkring planlagte og gjennomførte genmodifiseringer i forbindelse med xenotransplantasjon.

7.2.3 Dyreorganer i mennesket

Bruken av dyr for å gi organer til mennesker, bygger på den oppfatningen at mennesket har høyere verdi enn dyr. Hva slags verdi får da et menneske som holdes i live med organer fra dyr? For å svare på dette spørsmålet kan det først være nyttig å vurdere hvorfor mennesket har høyere verdi enn dyr. Dette er knyttet til at mennesket i motsetning til andre dyr er en moralsk ansvarlig aktør. Denne egenskapen hos mennesker blir ikke påvirket av xenotransplantasjon av organer eller celler for å lindre eller kurere sykdom. Om en pasient får et organ fra et dyr, endrer det ikke på det faktum at pasienten fortsatt helt og fullt er et menneske, på samme måte som når et kunstig organ benyttes for å holde liv i pasienten. Videre kan det henvises til at menneske og dyr allerede har store deler av sin biologiske basis felles. For eksempel er omtrent 90 prosent av arvestoffet felles for menneske og gris. Det er nettopp slektskapet mellom artene som gjør at xenotransplantasjon i det hele tatt kan ventes å fungere.

Det kan være informativt å spørre seg om organtransplantasjon mellom mennesker har truet den enkeltes individuelle integritet. I og med at allotransplantasjon er en etablert og ukontroversiell teknologi i det norske samfunn vil svaret være nei for de aller fleste.

Et annet spørsmål er om pasienten selv vil kunne oppleve seg som et mindreverdige menneske på grunn av at han eller hun har mottatt et dyreorgan. Her finnes det naturligvis liten faktisk kunnskap siden det bare er gjennomført et fåtall kliniske forsøk med xenotransplantasjon. Erfaringene med allotrans-

plantasjon tilsier at tilstedeværelsen av fremmed levende biologisk materiale ikke truer den enkelte pasientens verdighet. I en svensk undersøkelse har det blitt gjennomført dybdeintervjuer med pasienter som enten har mottatt nervevev fra humane embryoer eller øyceller fra gris. Undersøkelsen konkluderer med at hos disse pasientene har et pragmatisk og positivt syn på xenotransplantasjon gjennomgående vunnet frem på bekostning av etiske og eksistensielle betenkeligheter. Den pragmatiske holdningen hos de berørte tilsier at det bør være opp til pasienten selv om han eller hun vil motta dyreorganer eller -vev. Å utelukke dette alternativet kan i seg selv være en krenkelse av autonomien og integriteten til pasienten.

7.3 Samfunnet

Risikoen for xenoser berører mange andre enn dem som får direkte nytte av det transplanterte organet. Dette må vurderes i forhold til prinsippet om rettferdighet - i hvilken grad er det riktig at et individ påfører risiko på andre for å forbedre sin egen helsesituasjon? Risiko for folkehelsen ved xenotransplantasjon er utredet i ([Link til](#)) kapittel 6. Nedenfor vil vi diskutere begrensningene som kan legges på pasientenes autonomi på grunn av hensynet til risiko. I dette kapittelet skal vi konsentrere oss om fellesskapsinteresser knyttet til informasjon og prioritering.

7.3.1 Informasjon

Et viktig etisk aspekt i risikospørsmål er informasjonen til offentligheten. Siden alle samfunnsmedlemmer potensielt blir berørt, stiller dette høyere krav til informasjon enn ellers. Dette er blitt belyst i en utredning om britiske myndigheters handlemåte i forhold til den nye varianten av Creutzfeldt-Jacobs sykdom (vCJD), som er overført fra storfe til mennesker. Ifølge den såkalte Phillips-rapporten holdt britiske myndigheter tilbake informasjon for ikke å skape det de anså som uønskede og overilte reaksjoner fra publikum. Et hovedproblem har vært at myndighetenes utsagn utga seg for å være basert på sikkerhet, at storfekjøttet var trygt å spise, istedenfor å anerkjenne kunnskapens grenser i situasjoner hvor den offentlige helsen kan være truet. De offentlige beslutningstakerne hadde ikke tillit til at forbrukerne skulle fatte fornuftige beslutninger basert på den informasjonen som var tilgjengelig. Dette reduserte borgernes autonomi - retten til å være med på å ta beslutninger som angår egen velferd. Utvalget anser det i tråd med disse erfaringene som viktig å etablere gode rutiner for spredning av informasjon, og å stimulere til bred offentlig debatt rundt disse problemene. Dette vil bli nærmere omtalt i ([Link til](#)) kapittel 9.

Kravet om åpenhet av hensyn til folkehelsen kan komme i konflikt med kommersielle interesser. Selskaper som investerer store summer i xenotransplantasjonsforskning, vil kunne ønske å holde resultatene fra sin forskning for seg selv, både av hensyn til konkurranseevnen, aksjekurser og offentlig troverdighet. Siden xenotransplantasjon kan ha skadeeffekter for andre samfunnsmedlemmer enn pasienten, bør kravene til åpenhet og innsyn i forskning her være ekstra store.

7.3.2 Prioritering

Et press på offentlige helsesystemer vil lett oppstå dersom xenotransplantasjon viser seg å bli en vellykket terapi. Man går da fra en situasjon med prioritering ut fra et gitt antall organer, til en politisk prioritering om hvem og hvor mange som skal få tilgang til xenotransplantater. Problemet med prioritering av pasienter skal omtales nedenfor. Først vil vi diskutere konsekvensene dersom alle skal ha rett til xenotransplantater.

Allokering av ressurser er et generelt problem i helsesektoren, men er spesielt aktuelt ved introduksjon av ny og eksperimentell behandling. Det er vanskelig å forutsi fremtidige kostnads- og nytteeffekter, og å sikre en effektiv og rettferdig bruk av ressurser. Spørsmålet er om xenotransplantasjon vil være en bedre eller dårligere bruk av ressurser enn tilgjengelige alternativer, og om ressursene kunne vært brukt bedre på andre pasienter.

Kostnadene ved xenotransplantasjon vil antageligvis bli høyere enn ved allotransplantasjon. For det første vil organene måtte kjøpes fra selskaper som har investert store summer i utvikling av xenotransplantater, og i tillegg vil forvente fortjeneste. Kostnadene kan forventes å være høyest ved de første transplantasjonene for så å synke etter hvert som produksjonen blir standardisert. Utgiftene til immundempende medikamenter er vanskeligere å forutsi. Dagens situasjon tilsier at disse vil bli større ved xenotransplantasjon enn ved allotransplantasjon. På sikt er det imidlertid en viss mulighet for at xenotransplantater kan gjøres mindre immunogene eller at vellykket utvikling av toleranse vil overflødiggjøre immundempende behandling. Nødvendigheten av å overvåke pasientene og deres nære kontakter over lang tid vil uansett medføre merkostnader, blant annet til å opprette og vedlikeholde biobanker og å gjøre jevnlig pasientundersøkelser.

NOU 1997: 18 (Lønning II-utvalget) har definert vilkår for de ulike prioriteringsgrupper i helsevesenet. For prioriteringsgruppe I, grunnleggende helsetjenester, settes det krav til tilstand hos pasienten, forventet nytte av behandlingen og kostnadseffektivitet. Det første kriteriet er helt klart oppfylt, siden xenotransplantasjon i mange tilfeller vil involvere pasienter med høy risiko for snarlig død og/eller sterkt nedsatt funksjonstilstand og sterke smerter. Vi forutsetter høy forventet nytte av inngrepet. Dermed gjenstår spørsmålet om kostnadseffektivitet. Allotransplantasjon av nyrer har vist seg å være meget kostnadseffektivt. Internasjonale studier estimerer for eksempel en innsparing på 63 prosent av totale medisinske kostnader ved nyretransplantasjon sammenlignet med livslang dialysebehandling. Beregninger utført ved Rikshospitalet viser at de første fem år etter en nyretransplantasjon koster om lag 1,3 millioner kroner mindre enn fem års dialysebehandling. Disse tallene kan tyde på at også xenotransplantasjon kan bli kostnadseffektivt på sikt, men dette avhenger av en rekke faktorer som det er vanskelig å gi prognoser for.

Spørsmålet om prioritering er ikke bare et rent nasjonalt spørsmål. Det er også nødvendig å se på vår bruk av ressurser til medisinske formål i et globalt perspektiv. En innvending mot xenotransplantasjon vil da være at arbeidet med å utvikle et slikt tilbud først og fremst vil komme pasienter i den rike verden til gode, og at de ressurser som brukes for å utvikle dette tilbudet kunne ha vært brukt mer effektivt på helsefremmende tiltak i den fattige del av verden. Dette er en problemstilling som gjelder all medisinsk utvikling. En viten-

skapelig og medisinsk utvikling i industrialiserte land vil imidlertid kunne ha positive ringvirkninger på befolkningen i land hvor grunnforskning ikke er aktuell. Utvikling av xenotransplantasjon kan også bidra til å redusere eksisterende praksis med salg av organer fra fattige til personer med høy kjøpekraft.

7.4 Pasienten

Den potensielle nytten av xenotransplantasjon for pasienter er allerede utredet i ([Link til](#)) kapittel 4. Xenotransplantasjon kan gi håp om forlenget liv og forbedret helse og livskvalitet for alvorlig syke mennesker. I det følgende skal hensynet til pasientens integritet og til rettferdig utvelgelse av pasienter diskuteres nærmere.

7.4.1 Ethiske vurderinger ved kliniske forsøk

Xenotransplantasjon er kun i liten grad utprøvd ved kliniske forsøk. Det gjenstår omfattende forsøksvirksomhet før denne formen for terapi kan etableres som klinisk behandling. Dette gjelder særlig transplantasjon av hele organer. Inntil effekt, risiko, kostnader og samlede resultater er klarlagt, vil mottakerne av xenotransplantater være forsøkspersoner i tillegg til å være pasienter. Det informerte samtykket står derfor som et sentralt prinsipp for å verne pasientenes autonomi.

Verdens legeförenings Helsinkideklarasjon, først vedtatt i 1964 og sist revidert i oktober 2000, gir grunnlaget for de etiske prinsippene som skal gjelde for medisinsk forskning som omfatter mennesker. Ved siden av prinsippet om informert samtykke, er det et sentralt punkt i Helsinkideklarasjonen at hensynet til forsøkspersonens velferd alltid skal gå foran vitenskapens og samfunnets interesser. Med andre ord skal samfunnet ikke utnytte forsøkspersonen til egen vinning. Det er den medisinske forskerens plikt å beskytte forsøkspersonens liv, helse, privatliv og verdighet. Prinsippene i Helsinkideklarasjonen blir brukt som utgangspunkt for de fleste institusjoner som driver medisinsk forskning på mennesker, og vil derfor i det følgende bli brukt som uttrykk for gjeldende normer for god medisinsk forskningsetikk.

7.4.1.1 Utvelgelse av pasienter for utprøvende behandling

På grunn av risikoen for eventuell skade, vil alle xenotransplantasjonsforsøk måtte være av terapeutisk verdi for forsøkspersonen. Et sentralt spørsmål blir da avveiningen av mulig nytte mot mulig eller kjent skade og ubehag. Særlig ved tidlige forsøk med xenotransplantasjon av organer kan det ikke utelukkes at livstruende skader kan inntre. Pasienter som skal delta i slike tidlige forsøk, bør derfor enten ha særlig høy risiko for snarlig død uten andre behandlingssalternativer eller ha mulighet for alternativ behandling dersom det transplanterte organet svikter.

Dersom forsøkene ikke er livreddende, men har som siktemål en forbedring av livskvaliteten, for eksempel celletransplantasjon ved Parkinsons sykdom, bør trolig de pasientene som er tyngst rammet eller har kortest forventet levetid prioriteres siden disse har minst å tape.

I følge den reviderte Helsinkideklarasjonen skal en pasient, uansett om vedkommende er forsøksperson eller ikke, alltid ha den beste behandling som er kjent og tilgjengelig. Bruken av placebo (ingen behandling) i kliniske forsøk hvor det finnes alternative terapier med kjent bedre effekt, aksepteres dermed ikke. Siden allotransplantasjon har blitt utviklet over lang tid med gode resultater, vil denne form for behandling være den aktuelle å sammenligne xenotransplantasjon med. Siden humane organer på grunn av begrenset tilgang ikke vil være tilgjengelig for mange pasienter som står på venteliste, vil imidlertid xenotransplantasjon kunne bli det eneste alternativet for disse.

Ventelisten for transplantater i Norge er hovedsakelig betinget ut fra medisinske forhold. Bare de personer som ut fra disse kriteriene ikke kan motta humane organer, celler eller vev, bør inkluderes i den tidlige utprøvningsfasen for xenotransplantasjon. Innenfor denne gruppen bør forskningsmessige hensyn bestemme hvem som skal med, og ikke hvem som potensielt kan ha nytte av å være med. Det kan ikke regnes som en rettighet å få være med i medisinske forsøk. Fellesnyttens bør derfor være avgjørende i den forstand at man i størst mulig grad bør søke å kombinere en minimalisering av skade med maksimering av nytte.

Dersom en pasient nekter å motta xenotransplantater, må dette ikke endre vedkommendes mulighet til å motta humane organer eller vev. Dersom det finnes en kobling mellom villighet til å ta imot xenotransplantater og plass i køen for humane organer eller vev, vil prinsippene om frivillighet og autonomi kunne undergraves.

7.4.1.2 Det informerte samtykket ved xenotransplantasjon

Det informerte samtykket vil stå sentralt ved utprøvingen av xenotransplantasjon. Det vil bli nødvendig å endre innholdet i det informerte samtykket slik vi hittil kjenner det, ved å innføre plikter i tillegg til rettigheter. Dette har sin begrunnelse i den risiko som xenotransplantasjon eventuelt måtte påføre andre samfunnsmedlemmer. Rettferdighetshensyn kan tilsi at pasienten må avgi autonomi for at den nye teknologien skal bli sikrere. Visse restriksjoner må kunne pålegges livsførselen til den xenotransplanterte pasienten. Livslang medisinsk overvåkning og forbud mot å gi blod eller organer kan anses som et minstekrav. Spesielle hensyn må også vurderes i forhold til seksualpartner og det å få barn.

Dette stiller dermed strenge krav til hva slags informasjon som skal formidles og hvordan dette gjøres. I [\(Link til \)](#) kapittel 9 vil disse kravene spesifiseres. Det er viktig at restriksjonene presenteres og aksepteres før pasienten xenotransplanteres. Som en del av det informerte samtykket kan selv strenge restriksjoner være etisk akseptable, i og med at de gir pasienten mulighet til å velge en terapi som ellers ville kunne være uaktuell av hensyn til risikoen for spredning av xenoser. Med økende empirisk materiale som belegg for risikovurderingen, kan restriksjonene eventuelt endres.

Ifølge Helsinkideklarasjonen har forsøkspersonen full adgang til når som helst og uten frykt for represalier å trekke tilbake sitt samtykke til deltakelse. Også dette prinsippet kan komme i konflikt med hensynet til dem som kan bli utsatt for en eventuell xenose. Det er derfor rimelig at pasienten bare skal tillates å trekke seg fra det vitenskapelige forsøket, slik dette er definert i pro-

tokollen, og ikke fra den delen av oppfølgingen som er knyttet til beskyttelse mot xenoser. Det kan være aktuelt å gjøre smitteovervåkingen og restriksjonene på pasientenes livsførsel mer effektive ved hjelp av lovmessige sanksjoner.

7.4.1.3 Nødvendigheten av samtykke

Blant de andre samfunnsmedlemmene som blir berørt ved xenotransplantasjon, står pasientens nære kontakter i en særstilling. Krav til medisinsk overvåking og restriksjoner på livsførsel kan også måtte stilles til disse. Det kan hevdes at disse berøres i en slik grad at de har rett til medbestemmelse. Denne medbestemmelsen kan imidlertid i utilbørlig grad uthule autonomien til pasienten, spesielt dersom liv og helse står på spill. Rettigheter og plikter for pasientens nære kontakter bør balanseres. Dersom det i utgangspunktet bare er snakk om medisinsk overvåking, kan ekstra informasjon på et tidlig tidspunkt være tilstrekkelig for å sikre disse personenes integritet.

7.4.1.4 Samtykke ved redusert autonomi

Enkelte pasientgrupper, som for eksempel barn, har redusert autonomi. Dette betyr at de har nedsatt eller ikke fullt utviklet evne og vilje til å ta selvstendig standpunkt til egne interesser. De trenger derfor ekstra beskyttelse, noe som er særlig relevant ved tidlige kliniske forsøk med xenotransplantasjon av organer, hvor utfallet er usikkert. Personer med redusert autonomi skal ifølge Helsinkideklarasjonen ikke inkluderes med mindre dette er nødvendig for å fremme helsen til den gruppen det gjelder, eller forskningen ikke kan gjennomføres på myndige personer. Immunologisk avstøtning ved xenotransplantasjon er et problem både for voksne og for barn, og det finnes heller ingen andre viktige forskjeller som kan rettferdiggjøre tidlige kliniske forsøk for personer med redusert autonomi. Dersom de første forsøkene gir gode resultater, bør beskyttelsen av dem med redusert autonomi etterhvert balanseres mot prinsippet om ikke å tilbakeholde behandling som kan gi pasienten økt velferd.

Det er grunn til å spørre om det er etisk riktig at barn får motta xenotransplantater, og dermed må underkastes potensielt livslang oppfølging og eventuelle restriksjoner på livsførsel. Generelt bør kravene til forventet helseeffekt være høyere for forsøk som involverer barn. Jo yngre og friskere man er, desto mer vil man ha å tape på mislykkede medisinske forsøk. Her spiller også hensynet til risikobegrensning inn, i og med at viljen og evnen til å la seg binde av samtykket presumptivt er sikrere hos voksne og myndige personer.

Et beslektet spørsmål er om dødssyke pasienter reelt har samtykkekompetanse ved tilbud om xenotransplantasjon som kan være livreddende, men samtidig medføre en betydelig risiko. I en slik for pasienten desperat situasjon kan frivilligheten i samtykket være truet og pasienten kan ha begrenset mulighet til å motta informasjonen. Alvorlige syke pasienter kan i enkelte tilfeller være bedre tjent med en mer aksepterende tilnærming til døden, en tilnærming som verner om pasientens verdighet og reduserer lidelse til et minimum. Samtidig kan det være uriktig å frata pasienten sjansen til eventuelt å oppnå forlenget levetid, eller å delta i forsøk ut fra altruistiske motiver om å

hjelpe andre med samme helseproblem. Heller ikke dette problemet er unikt for xenotransplantasjon, og må i siste instans være en sak for legens etiske vurdering og den regionale komiteen for medisinsk forskningsetikk.

Uansett må en eventuell reguleringsmyndighet for xenotransplantasjon ta stilling til ved hvilket tidspunkt prekliniske forsøk på dyr har kommet langt nok til at utprøvende behandling på mennesker kan settes igang. Det kan være grunn til å kreve tilnærmet konsensus og en tilfredsstillende medisinsk metodevurdering av teknologien før det blir aktuelt.

7.4.2 Etiske vurderinger ved klinisk xenotransplantasjon

7.4.2.1 Utvelgelse av mottakere for xenotransplantater

Dersom kliniske forsøk blir vellykkede, vil det være nødvendig å vurdere kriterier for transplantasjon. Alder er et demokratisk kriterium, ettersom alle blir eldre. Siden de yngste pasientene presumptivt vil beholde organene lengst, bør yngre pasienter få humane organer så lenge disse er best. Dersom xenotransplantasjon i det lange løp skulle vise seg medisinsk overlegent, bør alle som har behov for det, i utgangspunktet få xenotransplantater. Et press på offentlige helsesystemer vil imidlertid lett oppstå i denne situasjonen fordi antall organer til transplantasjoner da i hovedsak vil være begrenset av bevilgninger.

7.5 Dyr

7.5.1 Kildedyr

I vårt samfunn er anvendelse av dyr for menneskers formål bredt akseptert, for eksempel i matproduksjonen. De spesifikke handlingsnormer som gjelder for vår omgang med dyr i det moderne samfunnet varierer imidlertid sterkt. Det finnes ulike sammenhenger som en kan sette bruken av dyr ved xenotransplantasjon inn i, fra forsøksdyr til den industrielle utnyttelsen av dyr til mat.

Xenotransplantasjon er en ny form for bruk av dyr og kan ikke begrunnes ved bare å henvise til en eksisterende praksis i landbruket. Landbruket var tidligere ikke underlagt den samme type innsyn og kvalitetskrav som vi har anledning til i dag. Generelt er bruk av dyr blitt omfattet med stadig større etisk interesse de siste årene. I matproduksjonen har det foregått en utvikling i retning av at en utviser større aktsomhet i behandlingen av dyr. Det er for eksempel et stadig sterkere krav om at griser skal få gå fritt. Det legges i dag også større vekt enn tidligere på å gjennomføre vitenskapelige forsøk med minst mulig lidelse for dyrene.

Utvalget legger til grunn at mennesket, i kraft av sin status som moralsk ansvarlig aktør, har høyere iboende verdi enn dyrene. Men dette vil ikke si at dyrenes behov ikke tillegges noen verdi. Tvert imot gir særstillingen mennesket direkte moralske plikter overfor dyr, som for eksempel å unngå å forårsake unødvendig skade. Vi har et ekstra ansvar for husdyr, siden disse er avhengige av menneskeskapte vilkår. Utvalget vil legge vekt på den økte kunnskapen om dyrenes sosiale repertoar og likhet med menneskene, som har fremkommet gjennom etologisk forskning de siste 20 år. Faktorer som

kompleksitet, atferdsrepertoar, lyst og smerte har vært viet spesiell oppmerksomhet.

Utvalget legger også til grunn at det norske samfunn, i tillegg til husdyrproduksjon, har akseptert kontrollert bruk av dyr til vitenskapelig forsøksvirksomhet. Den dyreetiske diskusjonen vil derfor begrenses til hvorvidt bruken av dyr i forbindelse med xenotransplantasjon vil kunne oppfylle de betingelser samfunnet generelt stiller.

Det kan formuleres tre grunnleggende kriterier som er viktige å ha med i vurderingen før dyreforsøk blir igangsatt:

1. *Er det noen typer skade som vi ikke under noen omstendighet bør påføre dyret?*
2. *All skade krever rettferdiggjøring og må oppveies av den nytte som det er grunn til å forvente at man kan oppnå.*
3. *All rettferdiggjort skade bør minimaliseres så langt det er praktisk mulig.*

7.5.2 Dyrevelferd og xenotransplantasjon

Bruken av dyr ved xenotransplantasjon faller i to faser: Prekliniske forsøk og produksjon av kildedyr.

7.5.2.1 Forsøksfasen

All utprøving av organtransplantasjon over artsgrensene foregår på dyr. Som organmottakere brukes vesentlig primater mens griser vanligvis er kildedyr. I tillegg brukes en del småfe, hunder og små laboratoriedyr.

Aktuelle primater er makaker, grønn-aper og bavianer. Disse dyrene brukes på grunn av sitt nære slektskap med mennesker. Deres reaksjon på en xenotransplantasjon kan derfor si noe om hvilke resultater og problemer en kan vente ved transplantasjon til mennesker.

Dyrene blir i noen tilfeller forbehandlet med helkroppsbestråling og fjerning av milten for å dempe immunreaksjonen på det nye organet (Se kapittel 4). I noen forsøk blir et griseorgan, oftest nyre eller hjerte, plassert i mottakerens kropp og koblet til dennes sirkulasjonssystem, men uten at man fjerner apens egne tilsvarende organer. Under og etter operasjonen gis det sterke immun-dempende medikamenter for å unngå avstøtning av det nye organet, og man registrerer hvor lenge henholdsvis organet og dyret overlever dette regimet.

I andre forsøk skal et organ, for eksempel en grisenyre, erstatte apens egne nyrer. Da må organet ikke bare «overleve», men være i funksjon slik at det produserer normal urin og opprettholder dyrets nyrefysiologi. Dyret får en kombinasjon av immundempende medikamenter, ofte i så store doser at disse i seg selv kan gi livstruende sidevirkninger. Det føres også journal over dyrets kliniske tilstand: temperatur, våkenhet, appetitt, brekninger, søvn, osv. Ved hjelp av blodprøver og biopsier følger man organets funksjon i den nye verten, og når organet ikke lenger fungerer, må forsøket avsluttes. Tiden fra transplantasjon til mottakerdyret dør eller blir avlivet, har hittil variert fra dager til noen uker.

Det er en akseptert forutsetning at aper til slike forsøk ikke skal fanges inn fra vill tilstand i naturen, men tas fra «tamme» avlspopulasjoner, som er vant til å bli håndtert av mennesker og har en kontrollert ernærings- og helsesta-

tus. Mange forsøk med xenotransplantasjon er likevel utført på villfangede bavianer på grunn av muligheten til å få dispensasjon til slike forsøk. Denne praksisen innebærer både etiske og vitenskapelige problemer. Innfanging og oppsplitting av familiebånd, transport og fangenskap i isolerte bur er en sammenhengende stress-situasjon som øker dødeligheten. Dyrene som overlever vil i tillegg ha en ukjent helsehistorie med varierende og ukontrollert belastning av smittestoffer.

Forsøk med villfangede bavianer oppfyller ikke kriteriene nevnt under 7.5.1 og vil ha redusert vitenskapelig verdi. Utvalget finner det uakseptabelt å anvende villfangede primater i vitenskapelige forsøk. Selv om forsøk med primater ikke er aktuelle i Norge, forutsetter utvalget at norske myndigheter og forskningsmiljøer arbeider for et internasjonalt opphør i bruken av villfangede primater som forsøksdyr.

I forsøksfasen arbeides det også med fremstilling av genetisk manipulerte griser, samt kloning av slike, for å skape en genetisk stabil stamme til produksjon av kildedyr. Her må velferden til mordyrene (ved implantering av embryo under narkose, forløsning ved keisersnitt etc.) og eventuelle sykdomsskapende endringer i fysiologiske kroppsfunksjoner hos genmanipulerte griser, holdes under oppsikt. Etisk sett avviker forsøksfasen ellers lite fra annen anvendelse av griser som laboratoriedyr.

7.5.2.2 Produksjon av kildedyr

Det er nødvendig å redusere infeksjonsrisikoen for pasienten og omgivelsene etter en xenotransplantasjon (se kapittel 6). Dette nødvendiggjør strenge tiltak for å produsere kildedyr fri for sykdomsfremkallende mikrober. Slike tiltak kan i sin tur sette dyrenes velferd under press.

Dersom man i forsøksfasen har lyktes med å produsere en stampopulasjon av den ønskede type gris, vil den videre produksjon av kildedyr foregå i tre faser: A) Utvidelse av flokken til en etablert avlspopulasjon, B) produksjon av avkom fra avlspopulasjonen til direkte bruk som kildedyr for høsting av organer, og C) anvendelse av dyr fra fase B til etablering av større avlsgrupper for eventuell masseproduksjon av kildedyr.

De dyrevernmessige vurderingene vil være noe ulike for de enkelte fasene, men de fem frihetskravene for husdyr som er utviklet av det britiske *Farm Animal Welfare Council*, kan være en felles rettesnor: Det kreves frihet fra: 1) sult, tørst og feilernæring, 2) fysisk ubehag og ugunstig klima, 3) smerte, sykdom og skader, 4) frykt og stress. I tillegg kreves frihet til å utføre normal adferd.

Grisen er et intelligent og sosialt dyr, som knytter seg meget sterkt til moren og kullsøsknene. Den tidlige avvenningen fra moren i fase A, og totalt fravær av moren i fase B av utviklingen skissert ovenfor, er forhold som vil skape frykt og stress hos grisungen. Et positivt trekk er imidlertid at hvert kull får bestå som sosial gruppe hele veien.

Oppstallingsforholdene vil måtte være spesielle på grunn av hygienekravene. Grisene har et meget sterkt «rotebehov» som må oppfylles ved spesielle tiltak. Men siden dyrenes kvalitet som kildedyr krever at de trives og mosjonerer, vil forholdene ved oppstalling sannsynligvis være gode.

Griser reagerer instinktivt med frykt og protest på å bli holdt fast. Stadig prøvetaking må antas å være stressende, særlig fordi infeksjonsrisikoen og kravene til isolasjon vil gjøre det vanskelig for personalet å bli en del av dyrenes sosiale gruppe. Større operative inngrep under narkose, som keisersnitt eller uttak av drektig livmor, og høsting av vev eller organer til transplantasjon, bør derfor foregå bare en gang per dyr, og operasjonen bør avsluttes med at dyret avlives. Sekvensiell fjerning av organer eller vev er uforenlig med god dyrevelferd.

Samlet sett vil produksjon av kildedyr innebære flere avvik fra de fem friheter, spesielt frihet fra frykt og smerte, der disse dyrene på grunn av gjentatt prøvetaking vil oppleve flere «overgrep» enn vanlige slaktegriser. Friheten til å utføre naturlig adferd blir også redusert. Likevel vil grisene kunne få akseptable livsvilkår som kildedyr, forutsatt gode rutiner og tilstrekkelig kontroll.

7.6 Sammenfatning

Utvalget har tatt utgangspunkt i tre ulike etiske grunnverdier - velferd, verdighet og rettferdighet.

De genetiske endringene av griser som hittil er utført eller er planlagt i forbindelse med xenotransplantasjon kan ikke sies å true grisens artsintegritet. Disse grisene er ikke, og vil antageligvis heller ikke bli, vesensforskjellige fra tilsvarende, ikke-genmanipulerte griser. Den etiske grensen for genmodifisering av kildedyr bør likevel være gjenstand for løpende debatt.

Utvalget anser ikke at menneskeverdet blir påvirket av xenotransplantasjon for å lindre eller kurere sykdom. Den psykologiske effekten for den enkelt pasient vil kunne variere, og det bør derfor være opp til pasienten selv om vedkommende vil motta organer, vev eller celler fra dyr. Dersom en pasient nekter å motta xenotransplantater, må dette ikke endre vedkommendes mulighet til å motta humane organer eller vev hvis dette ellers er berettiget.

Siden xenotransplantasjon har en potensiell skadeeffekt for øvrige samfunnsmedlemmer, bør kravene til åpenhet og innsyn i denne forskningen være ekstra store. Et press på offentlige helsesystemer vil lett oppstå dersom xenotransplantasjon viser seg å bli en vellykket terapi fordi tilgangen på levende biologisk materiale til transplantasjon ikke lenger er begrenset. Xenotransplantasjon kan gi håp om forlenget liv og forbedret helse og livskvalitet for alvorlig syke mennesker, og bør derfor kunne få høy prioritet i helseplanleggingen.

Reguleringsmyndigheten for xenotransplantasjon må ta stilling til ved hvilket tidspunkt prekliniske forsøk på dyr har kommet langt nok til at utprøvende behandling på mennesker kan settes igang. Det kan være grunn til å kreve tilnærmet konsensus og en tilfredsstillende medisinsk metodevurdering av teknologien før dette blir aktuelt. På grunn av risikoen for eventuell skade, vil alle innledende forsøk med xenotransplantasjon måtte være av betydelig terapeutisk verdi for forsøkspersonen. Pasienter som skal delta i tidlige forsøk bør enten ha høy risiko for snarlig død eller ha mulighet for alternativ behandling dersom det transplanterte organet svikter. Dersom forsøkene ikke er livreddende, men gjelder en potensiell forbedring av livskvaliteten, bør trolig de pasientene som er tyngst rammet eller har kortest forventet levetid

prioriteres, siden disse har minst å tape. Yngre pasienter bør få humane organer så lenge disse er bedre enn xenotransplantater, siden disse pasientene presumptivt vil beholde organene lengst.

Visse restriksjoner må pålegges livsførselen til den xenotransplanterte pasienten. Livslang medisinsk overvåkning og forbud mot å gi blod eller organer kan anses som et minstekrav. Spørsmålet om hvorvidt personer med redusert autonomi skal få delta i utprøvende behandling er ikke unikt for xenotransplantasjon, og må i siste instans være en sak for legens etiske vurdering og den regionale komiteen for medisinsk forskningsetikk.

Bruken av dyr ved xenotransplantasjon faller i to faser: Prekliniske forsøk og produksjon av kildedyr. Utvalget forutsetter at etablerte normer for behandling av forsøksdyr i det norske samfunnet følges. Bruken av villfangede primater i xenotransplantasjonsforsøk må opphøre. Utvalget vil forøvrig forutsette at man ved prekliniske forsøk fremlegger en tilfredsstillende dokumentasjon på at belastningen på forsøksdyrene ikke er uakseptabel og at den i tillegg veies opp av forventet nytte av forsøkene. Når det gjelder bruk av griser som kildedyr, er det viktig at gode rutiner blir etablert for å sikre disse dyrene akseptable livsvilkår innenfor de rammene som kravene til minimal smit-terisiko setter.

Kapittel 8

Gjeldende nasjonalt og internasjonalt regelverk

De negative konsekvensene som xenotransplantasjon potensielt kan medføre, nødvendiggjør streng regulering og overvåkning for å ivareta sikkerhet for samfunnet, pasientenes rettigheter og dyrenes velferd. Hensynet til sikkerheten gjør det nødvendig med et omfattende internasjonalt samarbeid. Norske myndigheter har en forpliktelse til å delta i utformingen av internasjonale retningslinjer og reguleringer av xenotransplantasjon.

For å vurdere behovet for ny nasjonal regulering er det nødvendig å gjennomgå hvilke lover, forskrifter og retningslinjer som allerede gjelder på områder som blir berørt av xenotransplantasjon. Dette gjelder nasjonale så vel som internasjonale reguleringer og standarder. Andre lands reguleringer er også av interesse før prinsipper for regulering kan foreslås.

Ved gjennomgangen må det foretas et utvalg fordi xenotransplantasjon vil berøre flere rettsområder. I motsetning til organtransplantasjon fra et menneske til et annet vil for eksempel kjøpsrettslige og avtalerettslige aspekter komme inn ved overføring av organer fra kildedyr. Disse rettslige sidene vil ikke bli berørt. Gjennomgangen vil konsentrere seg om regler som berører pasienten, smitterisikoen og dyrevern.

8.1 Relevante norske lover og reguleringer

8.1.1 Transplantasjonloven

Lov av 9. februar 1973 nr. 6 om transplantasjon, sykehusobduksjon og avgivelse av lik m.m. inneholder bestemmelser vedrørende transplantasjon av organer og annet biologisk materiale fra levende og avdøde personer. Transplantasjon av organer, vev og celler fra dyr faller derfor i utgangspunktet utenfor loven.

Ved revisjon av transplantasjonsloven, bifalt i Odelstinget 8. mai 2001 og oversendt Lagtinget til behandling, fikk loven imidlertid en tilføyelse som omhandler overføring av levende organer fra dyr til menneske. Etter tilføyelsen, § 6a, er slik transplantasjon ikke tillatt. Forbudet omfatter både kliniske forsøk og enhver form for medisinsk behandling med levende biologisk materiale fra dyr. Lovens § 15 nytt annet ledd sier at § 6 a opphører å gjelde 1. januar 2003. Bestemmelsen forutsetter at departementet legger fram nytt lovforslag på en slik måte at endelig lovforslag kan tre i kraft senest 1. januar 2003. Dersom erfaringer viser at det er for tidlig å ta et endelig standpunkt innen denne tid, kan det være aktuelt å foreslå en begrunnet forlengelse av det midlertidige forbudet.

Lovens øvrige bestemmelser om transplantasjon, gjelder som nevnt transplantasjon mellom mennesker og tar primært sikte på å regulere forhold hos giver. Loven er derfor lite egnet til å regulere xenotransplantasjon.

8.1.2 Smittevernloven

Lov av 5. august 1994 nr. 55 om vern mot smittsomme sykdommer avløste i alt åtte tidligere lover. Det har vært et siktemål at loven skal utgjøre et samlet lovgrunnlag for arbeidet med smittsomme sykdommer i samsvar med nyere medisinsk kunnskap på området, slik at den også skal kunne anvendes ved fremtidige og hittil ukjente epidemiologiske situasjoner. Loven har betydelige beredskapsmessige innslag, og en stor del av loven utgjør fullmakter som gir myndighetene adgang til å lovfeste nærmere smitteverntiltak i forskrifts form.

Etter § 1 - 1 er lovens formål å verne befolkningen mot smittsomme sykdommer ved å forebygge dem og motvirke at de overføres til befolkningen. Hvilke smittsomme sykdommer som omfattes, defineres slik i § 1-3:

Smittsom sykdom: en sykdom eller smittebærertilstand som er forårsaket av en mikroorganisme (smittestoff) eller del av en slik mikroorganisme eller av en parasitt som kan overføres blant mennesker. Som smittsom sykdom regnes også sykdom som er forårsaket av gift (toksin) fra mikroorganismer.

Allmennfarlig smittsom sykdom: en sykdom som er særlig smittsom, eller som kan opptre hyppig, eller har høy dødelighet eller kan gi alvorlige skader, og som a) vanligvis fører til langvarig behandling, eventuelt sykehusinnleggelse, langvarig rekonvalesens eller b) kan få så stor utbredelse at sykdommen blir en vesentlig belastning for folkehelsen, eller c) utgjør en særlig belastning fordi det ikke fins effektive forebyggende tiltak eller helbredende behandling for den.

Departementet fastsetter i forskrift hvilke smittsomme sykdommer som skal regnes som allmennfarlige smittsomme sykdommer.

For de sykdommer som faller inn under loven, pålegger [\(Link til\)](#) kapittel 2 blant annet undersøkende eller behandlende lege å gi den smittede informasjon og veiledning (§ 2-1), om nødvendig å gi opplysninger til spesielt angitte uten hinder av taushetsplikten (§ 2-2) og, i henhold til nærmere forskrifter, å melde fra om smittede personer (§ 2-3).

For øvrig gir loven hjemmel for at bestemte beslutningsorganer kan sette i verk en rekke tiltak. Dette gjelder blant annet pliktig undersøkelse av befolkningen (§ 3-1 første ledd), pliktig vaksinasjon (§ 3-8 annet ledd), møteforbud, stengning av virksomhet, isolering og smittesanering (§ 4-1), forbud mot utførelse av arbeid m.m. (4-2), pliktig obduksjon (§ 4-5) og plikt for massemedia til å innta meldinger (4-8).

Den som er smittet med en allmennfarlig smittsom sykdom, pålegges etter [\(Link til\)](#) kapittel 5 blant annet å gi beskjed til lege, opplyse om smitekilden, ta i mot veiledning (§ 5-1). Om nødvendig kan den smittede personen pålegges tvungen legeundersøkelse (§ 5-2) og eventuelt tvungen isolering i sykehus (§ 5-3).

Personen som vedtak om tvangstiltak retter seg mot, har etter § 5-6 rett til advokat på det offentlige bekostning.

Som eksemplene viser, gir loven anvisning på en rekke tiltak som kan iverksettes for å hindre utbredelse av allmennfarlige smittsomme sykdommer. Det er for øvrig straffbart for en person som har grunn til å tro at han er smitteførende med en allmennfarlig smittsom sykdom, forsettelig eller uakt-

somt å smitte en annen eller å utsette en annen for fare for å bli smittet, jf straffeloven § 155.

Det finnes i dag ingen sikre holdepunkter for at xenotransplantasjon vil gi opphav til farlige smittsomme sykdommer. Smittevernloven kommer derfor ikke til anvendelse på pasienter bare fordi de er behandlet med xenotransplantasjon. Hvis forskning eller behandling med xenotransplantasjon derimot skulle vise at allmennfarlige smittsomme sykdommer faktisk oppstår, så vil disse sykdommene falle inn under smittevernloven.

Som tidligere nevnt, vil det i en overgangsperiode, som kan strekke seg over flere tiår, kunne være nødvendig å pålegge pasienter som er behandlet med xenotransplantasjon, livslang oppfølging for å undersøke om sykdom oppstår. Hvis pasienten unnlater å medvirke til kontrolltiltakene, kan det være nødvendig å gjennomføre disse tiltakene med tvang. Slike tvangstiltak krever egen lovhjemmel. En eventuell lov om xenotransplantasjon med forskrifter kan, på samme måte som i smittevernloven, nærmere fastsette vilkårene for tvangsinngrep, påbudte tiltak, saksbehandlingsregler ved tvangsinngrep m.v.

8.1.3 Dyrevernavloven

Norge fikk sin første lov om dyrevernav i 1935. Før dette tidspunkt var det bestemmelsene om dyreplageri i straffeloven som i det vesentlige satte rettslige skranker for hvordan dyr kunne behandles, i tillegg til loven om avlivning av husdyr og tamren fra 1927.

Behovet for en revidering av loven av 1935 ble åpenbar på 1960-tallet, og et eget utvalg valgte å foreslå en helt ny lov.

Dyrevernavloven av 1974 gjelder etter § 1 «levende pattedyr, fuglar, padder, frosk, salamander, krypdyr, fisk og krepssdyr.» Oppregningen er uttømmende, laverestående dyr som insekter, mark m.v. omfattes derfor ikke av loven.

Den rettslige standarden for behandling av dyr fremgår av lovens hovedbestemmelse, § 2: «Det skal farast vel med dyr og takast omsyn til instinkt og naturleg trong hjå dyret så det ikkje kjem i fare for å lida i utrenghsmål.»

Bestemmelsen har vært kritisert fordi paragrafen etter sin ordlyd tar utgangspunkt i at det er lov til å påføre dyrene lidelse, så fremt dyret ikke lider unødvendig. Det har blitt hevdet at rettsprinsippet burde vendes om, slik at det gis påbud om å beskytte dyr mot lidelser generelt og ikke bare et påbud om å beskytte dyr mot unødvendige lidelser.

Dyrevernavloven § 2 gjelder både unnlatelser og aktive handlinger og knesetter en handlingsplikt ikke bare for å hindre at dyrene lider, men også ved fare for at dyrene vil lide unødvendig.

Ved avgjørelsen av hvilke handlinger eller unnlatelser som i det konkrete tilfelle vil påføre dyret unødvendige lidelser, må det foretas en avveining mellom motstridende interesser. Spørsmålet vil være om de interesser som er forbundet med å tilføye dyret lidelser, tjener et så berettiget formål at hensynet til dyret og dets lidelser må vike. Uansett formål er det etter bestemmelsen ikke lov til å påføre dyret unødvendige lidelser.

Når bestemmelsen viser til at det skal «takast omsyn til instinkt og naturleg trong hjå dyret», er det et uttrykk for den økende forståelsen på lovgivertidspunktet for at en i større grad også bør ta omsyn til dyrenes atferd.

Dyrevernloven § 5 omhandler blant annet dyreeiers plikt til tilsyn og stell, og den fastsetter begrensninger i retten til avl. Fra bestemmelsene om avl siteres:

Det er forbode å endra dyra sine arveanlegg ved bruk av genteknologiske metoder eller ved tradisjonelt avlsarbeid dersom

1. dette gjer dyra uskikka til å utøve normal åtferd eller påverkar fysiologiske funksjonar i uheldig lei,
2. dyret blir påført unødig lidning,
3. endringer vekker ålmenne etiske reaksjonar.

Dette leddet kom inn i dyrevernloven i forbindelse med lov om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer (genteknologiloven) i 1993.

Etter § 5 annet ledd er det forbudt å avle på dyr hvor arveanleggene er endret i strid med første ledd.

I Ot.prp. nr. 78 (1994-1995) uttalte landbruksdepartementet seg om tilføyelsen i § 5 annet ledd, som kom inn ved en lovendring i 1996:

Landbruksdepartementet ønsker en mulighet til å forby avl av bestemte dyr på dyrevernmessig grunnlag, gjennom et forbud mot avl av slike dyr som allerede har slike dysfunksjoner eller som ellers går inn i beskrivelsen i § 5. Et slikt forbud vil være i tråd med lovens hovedregel om behandling av dyr, § 2. Forslaget om nytt annet ledd vil ikke ramme tradisjonelt husdyrhold slik man i dag ser det. < . . . > Etter sin ordlyd vil denne nye bestemmelsen ramme både der dyr har fått endret sitt arveanlegg på naturlig måte, f eks ved mutasjoner og der hvor arveanlegget er endret ved tradisjonelt avlsarbeid eller genteknologiske metoder.

Ved xenotransplantasjon vil grisen ofte være tilført ett eller flere menneskelige gen, og arveanlegget i grisen vil være endret. Endringen vil sannsynligvis ikke være så omfattende at metoden vil være i strid med § 5.

[\(Link til\)](#) Kapittel 5 omhandler bruk av dyr i undervisning og forskning. § 21 første ledd første punktum lyder slik:

Ingen må gjera biologiske forsøk med dyr uten særskilt løyve. Løyve kan gjevast dersom føremålet er å finna ut kva slags sjukdom dyr eller menneskje lid av eller dersom føremålet er å forebygge eller utrydde sjukdom.

I annet ledd heter det vidare at «slike forsøk o.a må gjennomførast såleis at dyret ikkje kjem i fære for å lida meir enn det som er stengt turvande etter føremålet.»

Ved eventuell produksjon av kildedyr i Norge må bestemmelsene i dyrevernloven iakttas.

I § 22 kreves det særskilt godkjenning for å produsere og oppstalle forsøksdyr og til å utføre dyreforsøk. Godkjenning skal gis av egne forsøksdyrutvalg som oppnevnes av Statens dyrehelsetilsyn etter fullmakt fra Landbruksdepartementet .

8.1.4 Genteknologiloven

Formålet med lov av 2. april 1993 nr. 38 om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer (genteknologiloven) er «å sikre at framstilling og bruk av genmodifiserte organismer skjer på en etisk og samfunnsmessig forsvarlig

måte, i samsvar med prinsippet om en bærekraftig utvikling og uten helse- og miljømessige skadevirkninger».

Fremstilling og bruk av transgene dyr reguleres i ([Link til](#)) kapittel 2 om innesluttet bruk. § 6 inneholder bestemmelser om sikkerhetstiltak når det gjelder krav til laboratorier mv. § 7 inneholder bestemmelse om krav om godkjenning av genetisk modifisering av virveldyr som innebærer arvelige endringer med mindre det gjelder forsøk som er godkjent etter dyrevernloven § 21 første ledd, godkjenning av overføring av humant genmateriale til dyr som ikke skjer i forsknings- eller forsøkssammenheng for å kartlegge arvestoffets oppbygging, egenskaper og funksjoner, samt godkjenning av framstilling og bruk av transgene dyr for omsetning eller annen utnytting i næring. Transport og import av transgene dyr, dyreorganer og dyreceller reguleres også av genteknologiloven.

En person som har mottatt levende biologisk materiale fra et genmodifisert dyr, kan defineres som en person som inneholder levende genmodifiserte organismer. Det fremgår imidlertid av spesiell merknad til § 2 i Ot.prp. nr. 8 (1992-93) at «organisme» ikke omfatter mennesker på noe trinn av utviklingen fra befruktet egg til fullt utviklet individ. En person som får transplantert levende biologisk materiale fra et genmodifisert dyr faller derfor utenfor lovens virkeområde. Spørsmålet om overføring av genmodifisert levende biologisk materiale fra dyr til mennesker er ikke drøftet i lovens forarbeider.

8.1.5 Pasientrettighetsloven

Pasientrettighetsloven av 2. juli 1999 nr 3 trådte i kraft 1. januar 2001. Formålet med loven er etter § 1 - 1 «å bidra til å sikre befolkningen lik tilgang på helsehjelp av god kvalitet ved å gi pasienter rettigheter overfor helsetjenesten. Lovens bestemmelser skal bidra til å fremme tillitsforholdet mellom pasient og helsetjeneste og ivareta respekten for den enkelte pasients liv, integritet og menneskeverd.»

Rettighetene refererer til rett til helsehjelp (kap 2), og rettigheter som pasient (kap 3, 4, 5, 6 og 7). Loven inneholder også bestemmelser om pasientombud (kap 8), og endringer i andre lover (kap 9).

Sentralt for avgrensning av lovens virkeområde er betegnelsene pasient og helsehjelp, fordi rettighetene er knyttet til disse begrepene. Det vises til at en rekke av lovens bestemmelser innleder med ordene «pasienten har rett til», og til at loven også på annen måte knytter rettighetene til statusen som pasient. Navnet på loven indikerer i seg selv at rettighetene er begrenset til denne gruppen.

Begrepet *pasient* er i loven § 1-3 a definert som «en person som henvender seg til helsetjenesten med anmodning om helsehjelp, eller som helsetjenesten gir eller tilbyr helsehjelp i det enkelte tilfelle.» *Helsehjelp* er i samme bestemmelse punkt c definert som «handling som har forebyggende, diagnostisk, behandlende, helsebevarende, rehabiliterende eller pleie- og omsorgsformål og som er utført av helsepersonell.»

Av definisjonene kan det utledes at loven ikke kommer til anvendelse på medisinske forsøk på friske frivillige og vel heller ikke på pasienter som har den sykdommen som forskningen er knyttet til, dersom formålet med forsøket i forhold til den enkelte forsøksperson ikke omfattes av definisjonen av helsehjelp. På den annen side vil utprøvende behandling falle inn under

loven. Det samme vil sannsynligvis gjelde for de fleste tilfeller av medisinske forsøk i behandlingsøyemed, fordi definisjonen av helsehjelp er knyttet til formålet med handlingene. Dette tilsier at forskning med xenotransplantasjon på pasienter, utført av helsepersonell i et forsøk på å bedre forsøkspersonens helse, sannsynligvis faller inn under loven.

Retten til helsehjelp i [\(Link til\)](#) kapittel 2 vil imidlertid ikke omfatte krav om å få være med på xenotransplantasjonsforsøk eller andre medisinske forsøk. Etter høringsnotatet om lov om pasientrettigheter utgitt av Sosial- og helsedepartementet august 1997, side 78, under merknadene til § 2-1, faller også eksperimentell behandling utenfor den hjelpen pasienten etter loven har krav på. Men dersom pasienten først er deltager i et forsøk i behandling-øyemed, vil rettighetene i loven komme til anvendelse.

Pasienten har etter [\(Link til\)](#) kapittel 3 rett til medvirkning og informasjon. Retten til medvirkning er etter sin ordlyd en rett for pasienten, og ingen plikt. Retten omfatter «rett til å medvirke ved valg mellom tilgjengelige og forsvarlige undersøkelses- og behandlingsmetoder», jf § 3-1 første ledd annet punktum. For å sikre pasienten et reelt valg, har loven pålagt helsepersonellet en plikt til å informere pasienten i en slik utstrekning at pasienten har et grunnlag for å utøve sin rett til medvirkning, jf § 3-2.

[\(Link til\)](#) Kapittel 4 omhandler kravene til samtykke. Som hovedregel kan helsehjelp bare gis med pasientens uttrykkelige eller stilltiende samtykke, jf § 4-1 og § 4-2. For øvrig regulerer kapittelet hvor gammel pasienten må være for å ha samtykkekompetanse, hvem som kan gi samtykke på vegne av barn, umyndiggjorte, og ungdom og myndige uten slik kompetanse, og pasientens rett til å nekte helsehjelp i særlige situasjoner.

Pasientens rett til journalinnsyn reguleres av [\(Link til\)](#) kapittel 5, som i § 5-1 gir pasienten innsynsrett i egen journal. Øvrige bestemmelser i kapittelet omhandler retten til å få slettet eller endret opplysninger i journalen, og retten til å motsette seg utlevering av journalen eller opplysninger i denne.

Barns særlige rettigheter og klageretten er beskrevet i [\(Link til\)](#) kapittel 6 og 7.

8.1.6 Helsepersonelloven

Helsepersonelloven av 2. juli 1999 nr 64, som trådte i kraft 1. januar 2001, er felles for de fleste typer helsepersonell, og erstatter i alt ni tidligere lover om forskjellige yrkesgrupper i helsevesen. Hensikten med en samlet regulering var blant annet å motvirke en uakseptabel profesjonskamp og på en bedre måte å ivareta pasienten. Det vises til Ot. prp 1998-99 nr 13, side 15.

[\(Link til\)](#) Kapittel 1 angir lovens formål, virkeområde og definisjoner, og i § 1 fastsettes formålet til «å bidra til sikkerhet for pasienter og kvalitet i helsetjenesten samt tillit til helsepersonell og helsetjeneste.» Etter § 2 gjelder loven for helsepersonell og virksomheter som yter helsehjelp i riket.

Hvilke krav pasienten kan stille til forsvarlighet av den enkelte helsemedarbeider, reguleres i [\(Link til\)](#) kapittel 2, spesielt § 4, som pålegger helsepersonell å «utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet og omsorgsfull hjelp som kan forventes ut fra helsepersonellens kvalifikasjoner, arbeidets karakter og situasjonen for øvrig.»

Plikten til forsvarlighet gjelder både handlinger og unnlaterelser. Bestemmelsen tar ikke direkte stilling til hvilke handlinger eller unnlaterelser som er

forsvarlig i et konkret tilfelle. Hvert enkelt tilfelle vil derfor måtte vurderes for seg, på bakgrunn av hva pasienten med rimelighet kunne forvente. Ved vurderingen av normen vil en kunne finne veiledning i rettspraksis vedrørende aktsomhetskravet i erstatningsretten, fordi det må kunne legges til grunn at en handling eller unnlattelse som er erstatningsrettslig uaktsom, også vil være uforsvarlig etter § 4. Det nærmere innholdet i forsvarlighetskravet vil, som aktsomhetskravet, kunne forandre seg over tid fordi normen er fastsatt som en standard blant annet knyttet til den medisinske kunnskapen og utviklingen på behandlingstidspunktet. Forsvarlighetsbestemmelsen må videre vurderes på bakgrunn av supplerende bestemmelser som plikten til dokumentasjon, jf [\(Link til \)](#) kapittel 8 og pasientrettighetsloven.

Hvorvidt loven gjelder for forskning, vil avhenge av om forsøkene faller inn under begrepet *helsehjelp*, som i § 3 tredje ledd er nærmere definert som «enhver handling som har forebyggende, diagnostisk, behandlende, helsebevarende eller rehabiliterende mål og som utføres av helsepersonell.» Definisjonen er ikke helt den samme som i lov om pasientrettigheter. Det vises til at definisjonen i helseloven, i motsetning til lov om pasientrettigheter, ikke omfatter pleie- og omsorgsformål.

På samme måte som ved lov om pasientrettigheter, er det på det rene at loven etter sin ordlyd ikke gjelder forsøk på friske frivillige og vel heller ikke forsøk på pasienter der forsøket ikke tar sikte på å behandle deres sykdom. På den annen side gjelder loven utprøvende behandling og sannsynligvis også forsøk med behandlingsformål. Uansett lovens anvendelsesområde rettes oppmerksomheten på uttalelsene i Ot prp nr 13 1998-99 vedrørende forsvarlighetskravet ved forskning, side 39, hvorfra siteres:

4.2.6.3: Skjerpet krav til forsvarlighet ved forsøksvirksomhet og bruk av utradisjonelle metoder. Forskning og utprøving av nye metoder må i utgangspunktet ikke skje uten at retningslinjer for slik virksomhet følges. Det gjelder bl a krav til innhenting av samtykke, sikkerhet og dokumentasjon. Hvilke risiki som kan tas innenfor forsvarlighetskravet, vil bero på pasientens tilstand og på alternative behandlingsmuligheter. Pasienten skal så vidt mulig høres og gis adekvat informasjon om formålet og fremgangsmåten ved forsøket, samt om alternativer og risiki. Det er også en forutsetning at man blir gjort oppmerksom på at metoden primært benyttes som ledd i forsøksvirksomhet. Kravet til at pasientens informerte og velforståtte samtykke må innhentes, skjerpes dersom behandlingen bærer preg av forsøk eller eksperimentering. Videre må det stilles strenge krav til vurderingen av om det var forsvarlig å igangsette forsøket, og om den benyttede fremgangsmåten var faglig forsvarlig. Det vil imidlertid være situasjoner hvor ren eksperimentell behandling vil kunne anses forsvarlig, f eks der slik behandling utgjør siste forsøk på å redde liv.

Forsvarlighetsvurderingen samt vilkårene for gyldig samtykke er noe annerledes ved ren forsøksvirksomhet enn i de tilfeller formålet med å benytte utradisjonelle metoder først og fremst er å oppnå en helbredende eller lindrende effekt hos vedkommende pasient. Men også i sistnevnte tilfelle må det stilles strenge krav.

Virksomheten plikter etter [\(Link til \)](#) kapittel 3, § 16 å organiseres slik «at helsepersonell blir i stand til å overholde sine lovpålagte plikter.» Fors-

varlighetskravet som ellers stilles til virksomheten, er tatt inn i de respektive tjenestelovene, som for eksempel lov om spesialisthelsetjenesten.

I de øvrige kapitlene i loven reguleres særskilt autorisasjon (kap. 4), taushetsplikt og opplysningsrett (kap. 5), opplysningsplikt m. v. (kap. 6), meldeplikt (kap. 7), dokumentasjonsplikt (kap. 8), vilkår for autorisasjon, lisens og spesialistgodkjenning (kap. 9), og for øvrig fastsettes ytterligere regler om autorisasjon, reaksjoner ved brudd på bestemmelser, klageregler og øvrige bestemmelser (kap. 10, 11, 12 og 13).

8.1.7 Pasientskadeerstatningsloven

Lov om erstatning for pasientskader m.v., pasientskadeloven, ble bifalt av Odelstinget 5. april 2001 og oversendt Lagtinget for behandling.

Loven tar sikte på å styrke pasientens erstatningsrettslige stilling, og bygger i det vesentlige på den til dels avtalefestede midlertidige ordningen fra 1. januar 1998 om erstatning for pasientskade.

Etter alminnelige erstatningsrettslige prinsipper må tre hovedvilkår være oppfylt for at erstatning skal kunne tilkjennes. Det må foreligge et ansvar grunnlag og en skade, og det må være årsakssammenheng mellom ansvar grunnlaget og skaden. I utgangspunktet er det skadelidte som må bevise at det foreligger en sannsynlighetsovervekt for at samtlige vilkår er oppfylt (Rt 1980 s. 1299).

I praksis har det vært vanskelig for pasienten å oppfylle sin bevisbyrde. Det er tatt hensyn til bevisproblemene i pasientskadeloven, slik at skadelidte ikke må bevise at noen i helsevesenet kan bebreides for at skaden er inntrådt, for å ha krav på erstatning. Det skal videre i gitte tilfelle normalt antas at skaden skyldes feil eller svikt ved ytelsen av helsehjelp, såfremt årsaken til skaden ikke kan bringes på det rene.

Loven gjelder, som ordlyden tilsier, for pasientskader. Begrepet pasientskader er gitt et nærmere innhold i lovens § 1. Paragrafen angir ikke konkret hvilke skader som er dekket, men fastsetter hvor eller av hvem skaden må være voldt for å omfattes av loven.

Etter bestemmelsen dekkes blant annet skade som er voldt i institusjon under spesialhelsetjenesten og kommunehelsetjenesten, eller av helsepersonell som yter helsetjeneste i henhold til offentlig godkjenning, eksempelvis lege, sykepleier eller hjelpepleier. Vilkårene er alternative slik at det er tilstrekkelig at skaden enten er voldt på en institusjon som omfattes av loven, eller av offentlig godkjent helsepersonell. I de fleste tilfelle vil begge alternativ være anvendelig hvis skaden skjer på sykehus. Både privat og offentlig helsetjeneste omfattes av loven. Når behandlingen helt eller delvis dekkes av det offentlige, gjelder loven også for pasienter som blir behandlet i utlandet.

Bestemmelsens siste ledd angir uttrykkelig at loven også gjelder for skader som er voldt under medisinsk forsøksvirksomhet. Når det gjelder xenotransplantasjon kan man vanskelig tenke seg at skadene ikke vil være pasientskader i lovens forstand. Sannsynligvis vil det bare være offentlig godkjent helsepersonell som vil få tillatelse til slike forsøk og senere eventuell regulær behandling.

Loven stiller ikke krav om at skaden må manifestere seg på sykehuset. Det er tilstrekkelig, som ordlyden tilsier, at skaden er voldt under forsøket. Hvor

skaden blir merkbar eller synlig er uten betydning. I denne sammenheng nevnes at det ikke bare er fysiske skader som er pasientskader.

Loven gjelder i utgangspunktet ikke skader som utvikler seg fra grunn sykdommen til tross for forsvarlig behandling, eller som en følge av en kjent og nødvendig risiko ved en forsvarlig undersøkelse. Begrensningen følger av rene rimelighetsbetraktninger og er kommet til uttrykk i lovens § 2. Bestemmelsen avgrenser ansvaret også utover den sannsynligvis opplagte begrensningen ved at Norsk Pasientskadeerstatning ikke kan gjøres ansvarlig for at pasientens sykdom forverrer seg fordi det overhodet ikke finnes adekvat behandling. Etter § 2 er ansvaret betinget av at skaden enten skyldes «svikt ved ytelsen av helsehjelp, selv om ingen kan lastes», «teknisk svikt ved apparat», «smitte eller infeksjon», eller «forhold som medfører ansvar . . . etter alminnelige erstatningsregler.»

Ved avgjørelsen av om erstatning skal tilkjennes, skal det tas hensyn til om de krav skadelidte med rimelighet kan stille til virksomheten eller tjenesten på skadetidspunktet, er tilsidesatt, jf § 2 annet ledd. Ved biomedisinsk forskning vil vurderingen av hva skadelidte med rimelighet kunne forvente også måtte avgjøres på bakgrunn av internasjonale retningslinjer for forsøksvirksomhet som Helsinkideklarasjonen.

Ansvarsgrunnlaget er, som det fremgår av ordlyden, i de fleste tilfelle betinget av at skaden skyldes en form for feil, en svikt. Selv om ingen kan bebreides, må følgelig noe ha gått galt for at erstatning skal innrømmes. Annerledes stiller det seg ved skade som følge av smitte, infeksjon eller vaksinasjon, hvor ansvaret er objektivt.

Det siste alternativet, etter § 2 første ledd e, inkluderer ansvar på ulovfestet grunnlag i loven, slik at skadelovens øvrige bestemmelser om hvem som er ansvarlig, saksbehandlingsregler, bevisregler m.v. også kan komme til anvendelse for handlinger eller unnlatelser som er erstatningsutløsende på subjektivt eller objektivt ulovfestet grunnlag. Betingelsen er imidlertid at skaden som sådan er å anse som en pasientskade etter § 1.

Høyesterett avviste i Rt 1978 side 482 ansvar på objektivt ulovfestet grunnlag for pasientskader. Blant annet på grunnlag av denne dommen kom høyesterett i Rt 1990 side 768 til at «gjeldende rett ikke (ga) grunnlag for objektivt ansvar for det offentlige», etter at en kvinne ble smittet med HIV på sykehuset under en helt nødvendig blodoverføring. (Hun ville i dag sannsynligvis vært dekket av pasientskadeloven § 2 c.) Hvis forsøkspersoner likestilles med pasienter også ved denne vurderingen, vil dommene innebære at heller ikke skader på forsøkspersoner er dekket av et ulovfestet objektivt ansvar.

Ved forsøk på xenotransplantasjon kan det ikke utelukkes, selv om sannsynligheten i dag fremstår som liten, at kontakten mellom levende biologisk materiale fra dyr og mennesker kan medføre overføring av sykdomsfremkallende smittestoffer, selv om forsøket er særdeles forsvarlig gjennomført. Skade som skyldes smitte fra en person som er behandlet ved xenotransplantasjon, er ikke dekket av pasientskadeloven § 2 første ledd bokstav c, så fremt smitteoverføringen ikke er skjedd innenfor et område som er dekket av § 1. Dette innebærer at skader på forsøkspersonens nærmeste eller andre, som ikke også er medpasienter, ikke vil være dekket under loven.

Kravet til at det må foreligge årsakssammenheng mellom skaden og ansvargrunnlaget er kommet til uttrykk ved lovens krav til at skaden skyldes angitte ansvargrunnlag, jf § 2 første ledd. Det må videre være sammenheng mellom skaden og lovens virkeområde. Det vises til at skaden må være voldt innenfor helsevesenet eller av helsepersonell, jf § 1.

Erstatning gis bare når det blir krevet, og kravet skal meldes skriftlig til Norsk Pasientskadeerstatning, som er ansvarlig for skade som kan kreves erstattet etter loven. Hvis skadelidte ikke er enig i avgjørelsen om erstatning kan avgjørelsen klages inn for Pasientskadenemda eller prøves for domstolene.

8.1.8 Produktansvarsloven

Produktansvarsloven har til dels utviklet seg på bakgrunn av ulovfestede regler om erstatningsansvar og til dels på bakgrunn av kjøpsrettslige mangelsbetraktninger. Også behovet for forbrukervern har vært med på å forme loven.

Produktansvarsloven av 23. desember 1988 nr. 104 innfører en tvungen forsikringsordning (legemiddelforsikringen) for alle importører og produsenter av legemidler, for å dekke personskade voldt av legemiddel. Videre har den som driver forsøk på mennesker som ledd i utviklingen av legemidler, en særskilt forsikringsplikt, dersom ikke produsenten eller importøren har forsikring som også dekker forsøket.

Lovens ([Link til](#)) kapittel 3 fastsettes særregler om legemiddelansvaret. I motsetning til ansvaret etter den alminnelige ansvarsbestemmelsen i § 2-1, så er personskade som er voldt av et legemiddel, dekket av et objektivt ansvar, uten hensyn til skyld eller om legemidlet byr på den sikkerhet som en bruker med rimelighet kunne forvente eller ikke. Skadelidte har i utgangspunktet krav på erstatning fra Legemiddelforsikringen så fremt legemidlet volder skade. Det vises til § 3-3 som i første ledd angir hovedregelen om Legemiddelforsikringens objektive ansvar.

Kravet til årsakssammenheng er kommet til uttrykk i lovens virkeområde. Særregelen gjelder personskade voldt av legemiddel, jf § 3-1.

Forsøkskade er etter loven likestilt med annen legemiddelskade, jf 3-1 (1) annet ledd, men ansvargrunnlaget er noe videre ved forsøk fordi det objektive ansvaret omfatter «enhver skade forårsaket av forsøket, f eks av legemidler selv (legemiddelskade), forsøksprosedyren, særskilt prøvetaking, særskilt bruk av teknisk utstyr eller særskilt behandling i tilknytning til forsøket.»

Med legemiddel menes etter § 3-2 «produkt som i eller i medhold av lov 20. juni 1964 nr 5 om legemidler m.v. reknes som legemiddel og er bestemt til bruk for mennesker eller blir omsatt til slik bruk» og dessuten «andre produkter som blir anvendt i forsøk på mennesker som ledd i utvikling av legemidler».

Xenotransplantasjon av dyreceller og bioartifisielle organer med dyreceller vil sannsynligvis omfattes av produktansvarslovens regler fordi celler (for eksempel røde blodlegemer, blodplater og stamceller) fra mennesker allerede anses som legemidler. Det skulle ikke være grunn til å vurdere celler fra dyr på noen annen måte. Annerledes vil det stille seg ved transplantasjon av hele organer, som vanskelig kan betraktes som legemiddel, selv om produksjonen

av hjerter for transplantasjon vil kunne få et masseproduserende og kjøpsrettslig preg.

§ 3-3 oppstiller unntak fra dekningsretten etter loven. (Unntakene i § 3-3 a og b gjelder etter lovens ordlyd ikke for forsøkskader.) Her skal bare nevnes at det etter § 3-3 d ikke gis erstatning i den utstrekning skaden skyldes bivirkninger som «det i skadelidtes situasjon er rimelig at han selv bærer følgerne av. Ved denne vurderingen legges vekt på hans helsetilstand før bruken, legemidlets betydning for hans sykdom, legemidlets forutsatte og faktiske virkninger, skadens art og omfang og forholdene ellers.»

WHO definerte i 1996 bivirkninger som «en skadelig, uønsket effekt av et legemiddel, anvendt i doser som normalt brukes til mennesker for å forebygge, påvise, lindre eller helbrede sykdommer».

Hva som i det konkrete tilfellet er å anse som en bivirkning som skadelidte selv må bære følgerne av, må bero på en helhetsvurdering. Loven angir, som det fremgår av ordlyden, holdepunkter for hvilke momenter som skal tillegges vekt ved avgjørelsen. Oppramsingen er ikke uttømmende. Omstendigheter som ikke er nevnt i bestemmelsen, vil derfor kunne være avgjørende for om skadelidte selv må bære tapet eller ikke. Blant annet vil man kunne legge vekt på om bivirkningene var kjent for skadelidte før han brukte legemidlet.

Ved vurderingen av unntaksregelen vil sannsynligvis syke forsøkspersoner vurderes på samme måte som pasienter som ikke deltar i forsøket, og som får behandling med godkjente legemidler. Dette fordi de fleste kliniske forsøk med legemidler på pasienter foretas som en regulær behandling av syke mennesker. Disse forsøkspersonene er oftest behandlingstrengende, og ville ha fått en annen og sannsynligvis lignende behandling med andre preparater dersom de ikke hadde deltatt i forsøket. Annerledes stiller det seg med friske frivillige.

Dersom skaden er dekket etter produktansvarsloven, vil skadelidte få dekket sitt erstatningsberettigede tap gjennom henvendelse til Legemiddelforsikringspoolen. Ordningen dekker tap av inntekt på grunn av sykdom, tap på grunn av utgifter forårsaket av skaden, tap av forsørger og mèn-erstatning (ved varig og betydelig skade av medisinsk art).

8.1.9 Personopplysningsloven

Den tidligere lov om personregister av 9. juni 1978 er erstattet av lov om behandling av personopplysninger av 14. april 2000 nr. 13 (personopplysningsloven), som trådte i kraft 1. januar 2001.

Etter § 1 første ledd er lovens formål å beskytte den enkelte mot at personvernet blir krenket gjennom behandling av personopplysninger. Loven skal etter bestemmelsens annet ledd bidra til at personopplysninger blir behandlet i samsvar med grunnleggende personvern hensyn, herunder behovet for personlig integritet, privatlivets fred og tilstrekkelig kvalitet på personopplysninger.

Loven gjelder for behandling av personopplysninger som helt eller delvis skjer med elektroniske hjelpemidler, og annen behandling av personopplysninger når disse inngår eller skal inngå i et personregister.

Hva loven mener med behandling er angitt i loven § 2.2, som definerer behandling av personopplysninger som «enhver bruk av personopplysninger,

som f.eks. innsamling, registrering, sammenstilling, lagring og utlevering eller en kombinasjon av slike bruksmåter».

Pasienter som er behandlet med xenotransplantasjon, vil sannsynligvis bli registrert i et register som omfattes av personopplysningsloven. Det vises til at samtlige pasienter etter utvalgets forslag skal registreres i et Xenoregister og at behandlingen vil skje ved elektroniske midler, blant annet til bruk for sammenstilling, lagring og utlevering.

Etter § 8 i personopplysningsloven kan personopplysninger bare behandles dersom den registrerte samtykker, eller det er fastsatt i lov at det er adgang til slik behandling, eller behandlingen er nødvendig for angitte formål.

Etter utvalgets forslag vil registreringen ha hjemmel i lov. Utvalget forutsetter videre at pasienten, som en betingelse for å få xenotransplantasjon, samtykker i registreringen og behandlingen av de registrerte data. Lovhjemmelen vil derfor i utgangspunktet bare ha selvstendig betydning i de tilfellene hvor pasienten trekker samtykket tilbake. Det vil etter utvalgets forslag ikke være mulig å få slettet eller endret opplysninger som er registrert i forbindelse med xenotransplantasjon, med mindre opplysningene er uriktige. Tvert i mot vil pasienten måtte finne seg i at registeret blir løpende oppdatert ved tillegg av nye opplysninger.

Registeret vil inneholde svært sensitive opplysninger om den enkelte pasient. Det vises til at registeret foreslås koblet direkte opp mot pasientens journal. Innsyn i registeret vil følgelig innebære innsyn i journalen.

Sensitive opplysninger kan etter personopplysningsloven bare behandles i den utstrekning et av vilkårene i loven § 9 er oppfylt. Ved xenotransplantasjon vil adgangen til å behandle dataene være hjemlet i lov, og behandlingen vil derfor oppfylle vilkåret i § 9 b.

Dataene er, om risikoen for xenoser tilsier det, tenkt overført til andre stater. Etter § 29 i personopplysningsloven er retten til å overføre personopplysninger til utlandet begrenset til stater som sikrer en forsvarlig behandling av opplysningene. Det er i samme bestemmelse gitt holdepunkter for hva som skal tillegges vekt ved vurderingen av om behandlingen sikres på forsvarlig måte. Det kan ikke utelukkes at risikoen for xenoser tilsier at opplysningen også vil bli overført til land som ikke tilfredsstillende disse kravene. Overføringen vil imidlertid være hjemlet i lov for å beskytte viktige samfunnsinteresser og vil derfor falle inn under unntaket i personopplysningsloven § 30 punkt g.

Opprettelsen av Xenoregisteret, hvor alle pasienter som er xenotransplantert, vil bli registrert, er meldepliktig til Datatilsynet. Det vises til kapittel VI, som blant annet gir bestemmelser om når meldingen skal sendes, hvilket innhold meldingen skal ha og om konsesjonsplikt.

Konsesjonsplikten vil ikke gjelde for opprettelse og bruk av Xenoregisteret fordi behandlingen vil ha hjemmel i lov og personopplysningene vil bli behandlet i organ for stat eller kommune (sykehus), jf § 33 fjerde ledd. Det kan settes spørsmålsteget ved om den foreslåtte Xenotransplantasjonsnemnda vil være et organ som faller inn under konsesjonsfritaket. Bakgrunnen for opprettelsen, den offentlige finansieringen og den departementale oppnevningen av nemndas medlemmer, tilsier imidlertid at nemnda er et organ for staten, og at heller ikke nemndas bruk av registeret tilsier konsesjon.

8.1.10 Helseregisterloven

Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger ble bifalt i Odelstinget 5. april 2001 og oversendt Lagtinget til behandling.

Gjennom EØS-avtalen har Norge blant annet forpliktet seg til å følge EU-direktivet om beskyttelse av fysiske personer i forbindelse med behandling av personopplysninger og om fri utveksling av slike opplysninger (Europaparlamentets rådsdirektiv 95/46/EF, innlemmet i EØS-avtalen 25. juni 1999). Prinsippene i direktivet om vern av individets rettigheter og friheter, spesielt retten til privatlivets fred, er en videreføring av Europarådets konvensjon av 28. januar 1981 om personvern i forbindelse med behandling av personopplysninger.

Direktivene har vært av sentral betydning for utformingen av personopplysningsloven, som angir hovedbestemmelsen for behandling av personopplysninger som helt eller delvis skjer med elektroniske hjelpemidler, og annen behandling av personopplysninger når disse inngår eller skal inngå i et personregister, jf § 3 første ledd, a og b. Den foreslåtte loven om helseregister er en spesiallov om helseregister og behandling av helseopplysninger.

Formålet med helseregisterloven er å bidra til å gi helsetjenesten og helseforvaltningen informasjon og kunnskap uten å krenke personvernet, slik at helsehjelp kan gis på en forsvarlig og effektiv måte, jf §1. Loven skal samtidig sikre at helseopplysningene blir behandlet på tilbørlig måte.

Helseopplysninger omfatter etter § 2 taushetsbelagte opplysninger i henhold til helsepersonelloven § 21 og andre opplysninger og vurderinger om helseforhold eller av betydning for helseforhold som kan knyttes til en enkeltperson.

I forbindelse med xenotransplantasjon har utvalget forutsatt at det skal opprettes et nasjonalt register som vil inneholde helseopplysninger. Xenoregisteret forutsettes opprettet med navn, fødselsnummer og ikke bare personidentifiserbare helseopplysninger, men også med en direkte kobling mot forsøkspersonens pasientjournal, jf helseregisterloven § 6. Xenoregisteret vil følgelig bli løpende oppdatert i tråd med endringer i pasientjournalen. Det er imidlertid ikke gitt at Xenoregisteret skal kunne benyttes til forskning på andre sykdommer. Utvalget har forutsatt at registeret skal kunne brukes som ledd i å forebygge, oppdage, undersøke eller behandle mulige xenoser og andre overførbare, skadelige virkninger av xenotransplantasjon, herunder å kunne spore opp hvem som kan være bærer av eventuell smitte.

Opprettelsen av Xenoregisteret vil etter utvalgets forslag ha hjemmel i egen lov. Bruken av registeret vil sannsynligvis likevel omfattes av helseregisterloven, jf § 3. Etter denne bestemmelsen gjelder loven for «behandling av helseopplysninger i helseforvaltningen og helsetjenesten som skjer helt eller delvis med elektroniske hjelpemidler for å fremme formål som beskrevet i § 1, og annen behandling av helseopplysninger i helseforvaltningen og helsetjenesten til slike formål, når helseopplysningene inngår eller skal inngå i et register». Formålet, som er beskrevet i § 1, er som nevnt å bidra til å gi helsetjenesten informasjon slik at helsehjelp kan gis på en forsvarlig og effektiv måte, hvilket nettopp er hensikten med Xenoregisteret. Helsehjelp skal ikke bare effektivt kunne gis til dem som er behandlet eller forsøkt behandlet

med xenotransplantasjon og derfor er registrert, men også til deres nærmeste og andre mulige smittede.

Helseregisterloven ([Link til](#)) kapittel 2 omhandler tillatelse til å behandle helseopplysninger, etablering av helseregister, innsamling av opplysninger, meldeplikt m.m.

Før helseopplysningene innhentes for elektronisk behandling, skal det foreligge samtykke fra den registrerte. Slikt samtykke vil ved forsøk med xenotransplantasjon sannsynligvis bli innhentet samtidig med at forsøkspersonen gir sitt informerte samtykke til å delta i forsøket. Ved xenotransplantasjon vil det være en betingelse for å delta i forsøket at slikt samtykke gis. Det vises til at registreringen i mindre grad gjøres for å verne forsøkspersonen selv. Registreringen er først og fremst et ledd i beredskapen mot mulige smittsomme sykdommer overført ved xenotransplantasjon. Forsøkspersonen må imidlertid gjøres uttrykkelig oppmerksom på at registeret vil bli etablert, og ikke minst om den direkte koblingen opp mot pasientens journal, som i seg selv trenger samtykke etter lov om personopplysninger § 9 første ledd a.

I ([Link til](#)) kapittel 3 fastsetter helseregisterloven alminnelige bestemmelser om behandling av helseopplysninger.

Etter § 15 har enhver som behandler helseopplysninger taushetsplikt. Den databehandlingsansvarlige skal sørge for informasjonssikkerhet. Databehandleren skal ikke behandle helseopplysninger på annen måte enn det som er skriftlig avtalt med den databehandlingsansvarlige, jf §§ 16 og 18. Ved xenotransplantasjon skal data ikke behandles annerledes enn samtykke tilsier.

Den registrerte har etter helseregisterloven ([Link til](#)) kapittel 4 i utgangspunktet rett til informasjon og innsyn. Innsynsretten er mer omfattende enn etter personregisterloven fordi helseregisterloven også gir rett til innsyn i personidentifiserbare opplysninger som bare brukes til historiske, statistiske eller vitenskapelige formål. I tillegg kan den registrerte etter helseregisterloven lettere få slettet eller sperret opplysninger om seg selv, dersom registreringen kjennes belastende for den registrerte, jf ([Link til](#)) kapittel 5. Denne retten vil imidlertid være begrenset ved xenoregistrering fordi registreringen ivaretar hensyn utover forskning og utover hensynet til pasientens interesse i økt kunnskap omkring egen sykdom.

Den databehandlingsansvarlige skal gi melding til Datatilsynet før behandling av helseopplysninger med elektroniske hjelpemidler og før opprettelse av et manuelt helseregister, jf ([Link til](#)) kapittel 6.

8.1.11 Biobankutvalget

På grunn av den økende interessen for medisinsk bruk av humant biologisk materiale, ble utvalg for vurdering av ulike sider ved innhenting, lagring og bruk av humant biologisk materiale (biobanker) oppnevnt av Kongen i statsråd 28. januar 2000.

Utvalget skal blant annet gi en nærmere beskrivelse av rettstilstanden på området i Norge i dag, diskutere prinsipielle medisinske, etiske og rettslige spørsmål som melder seg i forbindelse med innsamling, lagring og bruk av humant biologisk materiale for ulike formål, herunder spørsmål om disposisjonsrett over materialet og opplysninger/kunnskap som materialet gir opphav til, samt ulike spørsmål om samtykke, personvern og medisinsk forskning.

Videre skal utvalget drøfte og ta stilling til hvilke rettslige tiltak som er nødvendige for å gi en tilstrekkelig regulering av virksomhet knyttet til innsamling, lagring og bruk av humant biologisk materiale. Biobankutvalget skal foreslå utkast til lovregulering, og leverer sin innstilling til Helseministeren 20. juni 2001.

8.2 Internasjonale avtaler og retningslinjer

8.2.1 Helsinkideklarasjonen

Nürnbergkodeksen

Under legerettsaken i Nürnberg etter 2. verdenskrig (United States v. Karl Brandt et al.), hvor man blant annet tok for seg umenneskelige eksperimenter med fanger, oppnevnte retten to sakkyndige som fikk i oppdrag å formulere den generelle standarden for etikk i medisinsk forskning på mennesker. De sakkyndige la hovedvekten på kravet til frivillig samtykke, kravet til forutgående dyreforsøk for å undersøke risiko og kravet til at forsøk bare skal utføres av personer med vitenskapelige kvalifikasjoner. Retten la prinsippene til grunn og utvidet retningslinjene til ti punkter som inngikk i domsgrunnene, og som har fått navnet Nürnbergkodeksen (1947).

Kravet til forsøkspersonens frivillige samtykke understrekes som absolutt i kodeksen ([Link til](#)) punkt 1. I den fortsatte teksten til dette punktet utdypes og presiseres samtykkekravet. De øvrige ni punktene gjelder blant annet krav til forsøkets nytteverdi, utforming og forkunnskaper, til best mulig profesjonell og teknisk standard, retten til å trekke seg fra forsøket, den mulige plikten til å avbryte forsøket og risiko-/nyttebetraktninger.

Helsinkideklarasjonen

Bakgrunnen for Nürnbergkodeksen, de massive overgrepene mot fanger, førte til at forskere i liten grad identifiserte seg med prosessen og i mindre utstrekning enn forventet tok hensyn til retningslinjene. På grunn av sitt ubetingede krav til samtykke ble kodeksen av mange dessuten tolket som en skranke for forskning på andre enn friske, frivillige og voksne personer. Av den grunn, og fordi det var avdekket misbruk av forsøkspersoner i medisinsk forskning i en rekke land, vedtok Verdens legeförening på generalforsamlingen i Helsinki i 1967 internasjonale retningslinjer for biomedisinsk forskning på mennesker.

Helsinkideklarasjonen har siden blitt oppdatert og revidert en rekke ganger, senest i oktober 2000. Deklarasjonen skiller mellom terapeutisk og ikke-terapeutisk forskning, med den forskjell at deklarasjonen angir tilleggsprinsipper for forskning som skjer i forbindelse med behandling. Ellers videreutvikler deklarasjonen prinsippene som ble nedfelt i Nürnbergkodeksen.

Deklarasjonen er normgivende for biomedisinsk forskning i store deler av verden, også i Norge, og den danner basis for de etiske vurderingene som de regionale komiteene for medisinsk forskningsetikk foretar ved vurderingen av hvert enkelte forskningsprosjekt. Revisjonen av deklarasjonen i 1975, som ledet til krav om at biomedisinske forsøk skal forelegges en uavhengig

komite, var i seg selv bakgrunnen for at slike komiteer ble opprettet i Norge i 1985.

Innledningsvis knesetter deklarasjonen blant annet legens plikt til å fremme og verne befolkningens helse, og den viser til Verdens legeforenings Genève-erklæring som forplikter legen med ordene «pasientens helse skal være mitt første hensyn.»

Under punkt B fastsetter deklarasjonen grunnleggende prinsipper for all medisinsk forskning. Deklarasjonen stiller krav til forskerne og forskningen forut for forsøket, under forsøket og også tildels etter at forsøket er avsluttet. Forskningen må blant annet være basert på grundige forkunnskaper og tilfredsstillende forundersøkelser som laboratorieeksperimenter, og om nødvendig forsøk på dyr (punkt 11), omhyggelige vurderinger av risiko sammenlignet med påregnelige fordeler for forsøkspersonen eller for andre (punkt 16 og 17), og en vurdering av en uavhengig etisk komite (punkt 13).

Kravet til at biomedisinsk forskning bare kan bruke forsøkspersoner som er frivillige, informerte og som har samtykket, inntar en sentral og vesentlig rolle i deklarasjonen. Det er sannsynligvis deklarasjonen som er bakgrunnen for den i dag utbredte forståelsen for at medisinske forsøk ikke skal kunne foretas på forsøkspersoner som ikke er kjent med at de er med i et forsøk, og som ikke har gitt sitt informerte samtykke.

Hovedbestemmelsen om det informerte samtykke fremgår av deklarasjonen punkt 22, og har slik ordlyd i norsk oversettelse:

Ved forskning på mennesker må forsøkspersonen gis fyllestgjørende informasjon om formål, metoder, finansieringskilder, interessekonflikter, forskerens institusjonstilhørighet, forventede fordeler, og mulige risikoer i forbindelse med studien, og det ubehag som den kan medføre.

Forsøkspersonen skal gjøres kjent med sin rett til ikke å delta i studien, og til på et hvilket som helst tidspunkt å trekke tilbake et gitt samtykke uten frykt for negative konsekvenser. Etter å ha forvissnet seg om at forsøkspersonen har forstått informasjonen, skal legen sørge for å få hans eller hennes fritt avgitte informerte samtykke, fortrinnsvis skriftlig. Dersom det ikke er mulig å få samtykket skriftlig, må det ikke-skriftlige samtykket dokumenteres og bevitnes.

De påfølgende bestemmelsene i deklarasjonen regulerer forhold hvor forsøkspersonen kan stå i et avhengighetsforhold til legen, eller ikke selv kan gi rettslig forpliktende samtykke fordi forsøkspersonen for eksempel er umyndig eller umyndiggjort, og tilfeller hvor forsøkspersonen av fysiske eller mentale grunner ikke er i stand til å ta stilling til spørsmålet om deltagelse.

Ved forsøk med mennesker som ikke selv kan gi et rettslig forpliktende samtykke, for eksempel barn, skal imidlertid også denne personens samtykke innhentes, så fremt forsøkspersonen er i stand til å gi sin tilslutning til forskningen (punkt 25).

Etter punkt 13 i deklarasjonen skal ethvert forsøk som omfatter mennesker være klart formulert i en forsøksprotokoll. Protokollen skal også redegjøre for de etiske spørsmål forsøket reiser og forelegges den uavhengige komiteen til vurdering. Kravet til redegjørelse omfatter informasjonen til forsøkspersonen og samtykkeformularet. Spørsmålet om informasjonen er til-

strekkelig og lettfattelig, utgjør sammen med samtykkets frivillighet noen av de viktigste aspektene ved den etiske vurderingen av et konkret prosjekt.

Det er ikke utelukkende samtykket som må være frivillig. Deltagelsen i forsøket må gjennomgående være basert på frivillighet, også slik at forsøkspersonen kan trekke seg på et hvert trinn av forsøket. Det vises til Helsinkideklarasjonens punkt 20 og punkt 22 annet punktum. Retten til å trekke seg fra forsøket er, som de andre bestemmelsene som beskytter forsøkspersonen, ufravikelige etter deklarasjonens ([Link til](#)) punkt 9, siste punktum. Dette innebærer at det er i strid med deklarasjonen på noen måte å presse forsøksperson til å fullføre forsøket.

Ved xenotransplantasjon kan det av hensyn til sikkerheten for andre mennesker være aktuelt å pålegge forsøkspersonen livslang medvirkning i kontrolltiltak. Xenotransplantasjon er i sin innledende fase, og kunnskapen om risiko for overføring av sykdomsfremkallende mikrober er foreløpig begrenset. Inntil sikre konklusjoner kan nås, hvilket kan ta mange år, er det ikke utelukket at forsøkspersonen må medvirke i smitteovervåkning, som om nødvendig vil bli gjennomført ved tvang. Forsøkspersonen vil for eksempel kunne måtte tåle å avgi blodprøve mot sin vilje. En slik tvang er neppe i strid med deklarasjonen.

Kontrolltiltakene er en følge av forsøket, men ikke en del av forsøket. Forskningen og det konkrete forsøket refererer seg til om og på hvilken måte levende vev fra dyr kan forbedre det enkelte menneskets helse. Dette biomedisinske forsøket kan forsøkspersonen trekke seg fra, også slik at personen må kunne slutte å ta medikamenter som inngår som en del av forsøket, selv om det kan få fatale konsekvenser for forsøkspersonen om han velger å slutte med for eksempel immundempende medikamenter. Bestemmelsen om informert samtykke krever imidlertid at forsøkspersonen skal være kjent med slike følger på forhånd, før personen bestemmer seg for å være med i forsøket.

Kravet til informasjon forutsetter selvfølgelig også at forsøkspersonen på forhånd blir gjort uttrykkelig kjent med hvilke mulige livslange kontrolltiltak som kan bli påtvunget ham. Dette følger ikke direkte av deklarasjonens ordlyd, som i denne forbindelse begrenser seg til å kreve informasjon om risiko og mulige ubehag. Årsaken til at kontrolltiltak ikke er uttrykkelig nevnt, er sannsynligvis at deklarasjonen ikke har hatt forskning som xenotransplantasjon for øye ved utformingen av bestemmelsene. En slik utelatelse var naturlig nok da deklarasjonen første gang ble vedtatt i 1967, da risiko for xenoser og andre mulige negative effekter for samfunnet ved medisinske forsøk på dette tidspunktet ble viet liten interesse. De spesielle etiske spørsmålene som xenotransplantasjon reiser, er imidlertid heller ikke ivaretatt i tilstrekkelig grad ved senere revisjoner. Dette gjelder kanskje spesielt for deklarasjonens bestemmelser om risiko.

Helsinkideklarasjonen fremstår i sin grunntanke som individorientert. Det vises til de innledende henvisningene til pasientens helse som legens fremste hensyn, og til at risikoavveiningen etter bestemmelsene i hovedsak skal foretas mellom risikoen og fordelene for forsøkspersonen. Ordlyden i ([Link til](#)) punkt 5 understreker hensynet til enkeltindividet ved å fastslå at «hensynet til forsøkspersonens velferd (skal) gå foran vitenskapens og samfunnets interesser». Ved xenotransplantasjon kan det ikke utelukkes at hensy-

net til forsøkspersonen tilsier at forsøket gjennomføres, mens hensynet til samfunnet tilsier at forsøket stoppes eller ikke iverksettes. Deklarasjonen gir liten veiledning om hvordan denne form for risiko skal håndteres.

Deklarasjonen har også bestemmelser om krav til dem som skal utføre biomedisinsk forsøk og til prosjektlederen (punkt 15), krav til hvordan forsøkspersonen skal ivaretas under (punkt 21) og etter forsøket (punkt 30), og om plikten til å avbryte forsøket «dersom det viser seg at risikoene er større enn de mulige fordelene», jf punkt 17 annet punktum.

Etter Helsinkideklarasjonen er det vedtatt en rekke internasjonale og nasjonale retningslinjer for medisinske forsøk på mennesker. Felles for dem er oppmerksomheten knyttet til det informerte samtykket, og de tre grunnelementene et slikt samtykke kan sies å bestå av, informasjon, adekvat kommunikasjon/forståelse og frivillighet.

Det vil bli for omfattende å vise til alle relevante retningslinjer. Av spesiell interesse for samtykkeproblematikken i forhold til xenotransplantasjon er retningslinjene fra WHO.

8.2.2 WHO's Internasjonale etiske retningslinjer for biomedisinsk forskning som involverer mennesker

Verdens helseorganisasjon (WHO) formulerte i 1993 Internasjonale etiske retningslinjer for biomedisinsk forskning som involverer mennesker. Disse fremstår som en videreføring av prinsippene i Helsinkideklarasjonen. Av de femten punktene retningslinjene omfatter, refererer ni til ulike aspekter ved det informerte samtykket. ([Link til](#)) Punkt 2 behandler hvilken informasjon forsøkspersonen bør få før vedkommende eventuelt samtykker i å delta i forsøket. Informasjonen skal være skrevet slik at forsøkspersonen kan oppfatte innholdet. Den språklige formen må følgelig avpasses mottakerens evne til å tilegne seg og forstå informasjonen, og den skal inneholde opplysninger om at hver person forespørres om å delta som forsøksperson i prosjektet, med angivelse av prosjektets mål og metode, hvilke tidsrammer som gjelder for forsøkspersonens deltagelse, hvilke fordeler (nytte) som med rimelighet kan forventes å bli resultatet av forskningen for forsøkspersonen og for andre, hvilke forutsigbare risikoer og belastninger som er forbundet med deltagelse i forsøksprosjektet, alternative behandlingsformer som kan være like fordelaktige for forsøkspersonen som metoden som benyttes i forsøket, i hvilken utstrekning personopplysninger som kommer frem i forsøket, vil bli behandlet konfidensielt, i hvilken utstrekning forskeren har et ansvar for å gi forsøkspersonen medisinsk pleie og behandling, at gratis pleie og behandling kommer til å tilbys for visse nærmere angitte forskningsrelaterte skader, i hvilken utstrekning forsøkspersonen har krav på erstatning i tilfelle invaliditet eller dødsfall og at forsøkspersonen har rett til å trekke seg fra forsøket på et hvilket som helst tidspunkt, uten frykt for negative konsekvenser.

I ([Link til](#)) punkt 3 pålegges forskeren blant annet plikt til å formidle til forsøkspersonen all informasjon som er nødvendig for at et adekvat informert samtykke skal kunne gis, å gi forsøkspersonen mulighet og oppfordring til å stille spørsmål, å utelukke tvang eller annen utilbørlig påvirkning, å innhente samtykke først når den eventuelle forsøkspersonen har fått tilstrekkelig forståelse for og kunnskap om hva deltagelse innebærer og har fått tilstrekkelig tid og mulighet til å overveie om han vil delta i prosjektet, som hovedregel

å innhente skriftlig samtykke fra hver enkelt forsøksperson og å innhente nytt informert samtykke fra hver forsøksperson dersom det oppstår vesentlige forandringer.

Retningslinjene omfatter videre bestemmelser om erstatning til forsøkspersoner (side 4), forskning på barn, psykisk utviklingshemmede, fanger og personer fra U-land (side 5-8), samt om epidemiologiske studier (side 9).

8.3 Regulering i andre land

8.3.1 Sverige

Den svenske regjering oppnevnte i 1997 et bredt sammensatt offentlig utvalg for å vurdere etiske, medisinske, juridiske og dyrevernmessige aspekter ved overføring av organer, vev og celler fra dyr til menneske. Utvalget avga sin innstilling 30. november 1999 (SOU 1999:120 *Från en art till en annan - transplantation från djur til människa*).

I innstillingen drøftes hovedsakelig hvorvidt kliniske forsøk med xenotransplantasjon skal tillates i Sverige, og i så fall på hvilke betingelser. Definisjonen av xenotransplantasjon omfatter ekstrakorporeal perfusjon, men ikke all *ex vivo* kontakt mellom levende biologisk materiale fra dyr og mennesker.

Med utgangspunkt i tilgjengelig kunnskap anser det svenske utvalget ikke at risikoen ved xenotransplantasjon er så stor at det er behov for et permanent eller midlertidig forbud. Den usikkerhet som finnes om risiko, krever likevel særskilte tiltak basert på føre-var-prinsippet. Derfor anbefaler utvalget at bare velkontrollerte kliniske forsøk i begrenset utstrekning, hvor risikoen bedømmes som håndterbar, skal tillates.

Etter utvalgets syn er det nødvendig med et særskilt regelverk for regulering av denne type kliniske forsøk. Det foreslås en egen lov, *xenoprövningslagen*, med tilhørende forskrifter om vilkår for kliniske forsøk, og egen lov for opprettelse av xenoregister og xenobiobank. I tillegg skal det vanlige regelverk for smittevern anvendes så langt det er mulig.

Hvert enkelt klinisk forsøk skal godkjennes av et eget sentralt organ, *Xenotransplantationsnämnden*. Dette organet skal ha bred sammensetning, herunder et sterkt innslag av parlamentarikere. Hvert prosjekt skal vurderes ut fra medisinske, etiske, dyrevernmessige og juridiske aspekter. I tillegg skal det dessuten tas særskilt hensyn til følgende:

1. Verdien av den kunnskap, basert på tilgjengelig vitenskap og tidligere erfaring, som forsøket kan ventes å gi,
2. hvilke muligheter forsøket har for å helbrede eller lindre sykdom hos de pasienter som deltar i forsøket,
3. den risiko for skade eller ubehag for pasienters, forsøkspersoners eller andre menneskers fysiske eller psykiske helse som forsøket kan innebære, og de smitteverntiltak og andre beskyttelsesregler som kan være aktuelle, og
4. hvordan forsøket kan forventes å påvirke dyrs velbefinnende og helse.

Det kreves godkjenning fra forskningsetiske og dyreetiske komitéer. Disse instansene har med andre ord en vetorett i søknader om xenotransplantasjon.

Pasienter som deltar i kliniske forsøk, skal avgi skriftlig samtykke etter omfattende informasjon, og de skal ha medisinsk og annen oppfølging etter inngrepet, herunder mulig innskrenkning i livsførsel. Samtykket kan trekkes tilbake til enhver tid, og pasientene har full rett til å avbryte sin deltakelse i forsøket.

Etter det svenske utvalgets syn er det behov for ny utredning og ny stillingstagen fra myndighetene dersom man eventuelt går over til å anvende xenotransplantasjon som etablert behandlingsmetode. Utvalget anbefaler dessuten at det ikke bør gjennomføres ytterligere kliniske forsøk med xenotransplantasjon i Sverige før regjeringen og Riksdagen har tatt stilling til spørsmålet. Det endelige standpunkt bør tas på bakgrunn av en åpen samfunnsdebatt, både innenfor rammen av høring for SOU 1999:120 og på andre måter. Lovforslag fra svenske helsemyndigheter kan forventes å foreligge høsten 2001.

8.3.2 Danmark

Det har foreløpig ikke vært gjort kliniske forsøk med overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker i Danmark. Folketinget diskuterte i januar 2001 regulering av xenotransplantasjon, og fattet i denne forbindelse vedtak om et de facto moratorium når det gjelder xenotransplantasjon fra dyr til mennesker. Det må i henhold til vedtaket ikke utføres forsøk eller behandling med xenotransplantasjon uten at det gis tillatelse fra sentrale helsemyndigheter, herunder Den Centrale Videnskabsetiske Komité, og før det er tatt stilling til de faglige og etiske problemer som reises i forbindelse med teknologien. En eventuell tillatelse må bygge på at det foreligger tilstrekkelig sikring mot de kjente og mulige risikofaktorer som er knyttet til xenotransplantasjon og at denne behandlingen ikke medfører uttalt smerte, annen intens lidelse eller voldsom angst for dyrene som er involvert.

Videre skal IT- og forskningsministeren i samråd med de øvrige ministrene nedsette en arbeidsgruppe som skal avdekke muligheter og risiko innenfor de nye bio- og genteknologiene. I tillegg til xenotransplantasjon tenkes det her blant annet på gendiagnostikk, genterapi og terapeutisk kloning.

8.3.3 Storbritannia

I 1995 annonserte det britiske firmaet Imutran Ltd at det på bakgrunn av sin forskning med aper og genmodifiserte griser, planla å utføre de første kliniske forsøk med xenotransplantasjon på mennesker i løpet av 1996. Dette førte til fortløpende arbeid for å regulere xenotransplantasjon i Storbritannia. Rapporten *Animal tissue into humans*, som et regjeringsoppnevnt utvalg under ledelse av Ian Kennedy fremla i januar 1997, var et resultat av dette.

Ifølge Kennedy-rapporten forelå det ikke tilstrekkelig kunnskap om virus til at det på det daværende tidspunkt kunne anses som sikkert å foreta kliniske forsøk på mennesker. Xenotransplantasjon kunne imidlertid være akseptabelt dersom visse kriterier ble oppfylt, og rapporten anbefalte at en egen reguleringsmyndighet burde bli etablert. Utvalget anså det ikke som etisk akseptabelt å anvende aper som kildedyr til organer, ikke minst fordi de vil bli utsatt for mye lidelse. Derimot hevdet rapporten at det kan være etisk akseptabelt med en begrenset bruk av aper som forsøksdyr dersom det ikke foreligger andre alternativer og antatt nytte av forsøkene er stor. Utvalget anså gris som

en etisk akseptabel kilde for organer, sett på bakgrunn av avveining av fordeler for mennesker og mulig skade både for gris og mennesker. Det ble anbefalt at barn og andre personer med begrenset samtykke ikke bør delta i kliniske forsøk med xenotransplantasjon før sikkerhet og effekt er blitt tilfredsstillende dokumentert. Utvalget anbefalte videre at muligheter for å øke tilgangen på humane organer bør vurderes, sammen med alternativer som utvikling av kunstige organer og genterapi.

United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA)

På grunnlag av Kennedy-rapporten ble United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA) opprettet. Det første møtet ble holdt i mai 1997 under ledelse av Lord Habgood of Calverton, tidligere erkebiskop i York.

UKXIRA har en rådgivende rolle i forhold til de britiske helseministrene. Den har med andre ord ikke beslutningsmyndighet, og mandatet er ikke bestemt i primær lovgivning. I tillegg til å være et redskap i den løpende reguleringen av xenotransplantasjon, skal UKXIRA bidra til å bringe sammen de ulike hensyn som er relevante i diskusjonen om xenotransplantasjon. En tredje hovedoppgave er å fortløpende evaluere det vitenskapelige bevismaterialet som ligger til grunn for reguleringen.

UKXIRA møtes seks ganger årlig. Møtene er lukket, men utkast til dokumenter blir lagt ut til høring. En gang i året inviteres det til åpent møte, men dette er først og fremst informasjonsmøter. Det utgis også en årsrapport med status for kunnskap og aktivitetsnivå når det gjelder xenotransplantasjon, i tillegg til referater fra komitéens arbeid.

Søknadsprosessen for xenotransplantasjon i Storbritannia har seks trinn. Søknaden blir først sendt til UKXIRA, som videresender den til en gruppe eksterne sakkyndige. Disse sender sin anbefaling tilbake til UKXIRA, eventuelt etter å ha bedt om mer informasjon fra søkeren, og UKXIRA vedtar så sin anbefaling til helseministeren på grunnlag av dette. Helseministeren tar UKXIRAs råd til etterretning sammen med den andre informasjonen som foreligger. Ministerens beslutning blir så meddelt den lokale komiteen for forskningsetikk og søkeren, som i tilfelle avslag blir invitert til møte med UKXIRA. Etikkomiteen gir råd om den lokale egnetheten for det aktuelle prosjektet, men bare det organet i National Health Service som overvåker forskningssprosjektet, kan gripe inn og bestemme over dets fremdrift.

UKXIRA har utarbeidet utkast til omfattende retningslinjer for biosikkerhet og infeksjonsovervåkning i tillegg til retningslinjer for søknader om å igangsette behandling med xenotransplantasjon.

8.3.4 Nederland

En komité nedsatt av nederlandske helsemyndigheter konkluderte i 1998 med at xenotransplantasjon er etisk akseptabel både for pasientenes del og fra et dyrevernmessig synspunkt. Kliniske forsøk ble likevel ikke anbefalt, både på grunn av avstøtningsproblemer og usikkerhet når det gjelder overføring av virus fra dyr til menneske. I rapporten blir det pekt på at det gjeldende EU-regelverket for legemidler ikke er tilstrekkelig for å ivareta kvalitetssikring av xenotransplantater. Den foreslår derfor at EU bør drøfte spørsmålet og foreslå

europaisk lovgivning vedrørende medisinske produkter som inneholder levende biologisk materiale.

8.3.5 Spania

En arbeidsgruppe oppnevnt av det spanske helsedepartementet foreslo retningslinjer for xenotransplantasjon i 1998. Retningslinjene inneholder krav om at prekliniske studier både må dokumentere seks måneders overlevelse og tilfredsstillende funksjon for xenotransplantatet, og at det ikke må foreligge tegn til infeksjoner fremkalt ved smittsomme virus i samme tidsperiode. Dersom dette innfris, må det dokumenteres fravær av xenoser i ytterligere 12 måneder før kliniske forsøk kan påbegynnes. Det blir dessuten stilt krav om informert samtykke ikke bare fra mottakere av xenotransplantater, men også fra deres familier og nære kontakter. Retningslinjene foreslår livslang overvåking av de første pasienter som gjennomgår denne type kliniske forsøk.

8.3.6 USA

Det pågår for tiden flere kliniske forsøk i USA med xenotransplantasjon av dyreceller og bioartifisielle organer. I tråd med dette har det vært utformet retningslinjer og egne organer for å kontrollere utviklingen på feltet.

Food and Drug Administration

Klinisk forskning med xenotransplantater skal kontrolleres og godkjennes av *Food and Drug Administration* (FDA). FDA publiserer i tråd med dette retningslinjer for institusjoner og forskere som er interessert i å gjennomføre kliniske forsøk med xenotransplantasjon. Disse retningslinjene gir relativt detaljert veiledning vedrørende fremstilling og undersøkelse av kildedyr og xenotransplantater, preklinisk testing, utforming av protokoll for kliniske forsøk og overvåking av mottakere av xenotransplantater. Før retningslinjene blir endelig vedtatt, gis offentligheten mulighet for å gi innspill og kommentarer. I tillegg arrangerer FDA åpne møter med fokus på xenotransplantasjon.

En egen arbeidsgruppe bestående av FDAs fagfolk på området, *Xenotransplantation Product Reviewer Working Group*, møtes jevnlig for å diskutere retningslinjene, kunnskapsstatus, søknadsstatus og områder som må videreutvikles.

FDA har foreslått en endring i reglene for konfidensialitet når det gjelder forskningsprosjekter med xenotransplantasjon og genterapi. Begrunnelsen er den unike risikoen for folkehelsen og det humane genomet. Visse data og informasjon relatert til forsøkene skal offentliggjøres for å gi mulighet for offentlig kjennskap til og diskusjon og vurdering av folkehelse- og sikkerhetsaspekter. Enkelte opplysninger skal redigeres av FDA for å fjerne eller skjule informasjon som er konfidensiell av hensyn til pasienten eller av nødvendige kommersielle hensyn.

The Secretary's Advisory committee on Xenotransplantation (SACX)

Den amerikanske helseministeren vedtok i juli 1999 å etablere en egen rådgivende komité for xenotransplantasjon, *the Secretary's Advisory Committee on Xenotransplantation (SACX)*. Komitéen, som begynte å virke i januar 2001,

befatter seg med hele bredden av komplekse vitenskapelige, medisinske, sosiale og etiske spørsmål som er forbundet med xenotransplantasjon, inkludert pågående og foreslåtte protokoller. SACX skal gi anbefalinger til ministeren om politikktutforming og prosedyrer. Tanken er at komitéen skal muliggjøre en bred og integrert tilnærming til risikospørsmålet ved xenotransplantasjon.

SACX består av 18 voterende medlemmer fra eksperter innenfor de berørte fagområdene. Minst to av medlemmene skal være hentet fra de relevante fagkomitéene i henholdsvis FDA og *Center for Disease Control and Prevention*. Ikke-voterende medlemmer fra andre helsemyndigheter skal også være til stede på møtene. Medlemmene sitter i fire år om gangen.

Permanente eller ad hoc underkomitéer kan etableres for å utføre spesifikke funksjoner innenfor SACX' jurisdiksjon. Komitéen kan også innkalle spesielle rådgivere, sette sammen ad hoc arbeidsgrupper og innkalle til konferanser og seminarer. Regulære møter holdes tre ganger om året etter innkalling fra formannen og Helsedepartementets godkjenning av agenda. Møtene er generelt åpne for publikum, men dette kan endres etter bestemmelse fra Helseministeren.

8.3.7 Canada

Xenotransplantater er i Canada betraktet som terapeutiske produkter i likhet med blod, blodprodukter og vaksiner, og xenotransplantasjon må derfor godkjennes i henhold til relevante bestemmelser i *Food and Drug Act and Regulations*. Institusjoner som ønsker å gjennomføre kliniske forsøk med xenotransplantater, må først søke helsemyndighetene om lov.

Canadiske helsemyndigheter (*Health Canada*) arrangerte i november 1997 et nasjonalt forum om xenotransplantasjon med deltagelse av en rekke ulike fagfolk, organisasjoner, pasientgrupper, dyreverninteresser og andre. Sluttrapporten fra dette nasjonale møtet konkluderte blant annet med at det var behov for å utvikle sikkerhetsstandarder for xenotransplantasjon og å involvere offentligheten i politikktutforming.

En ekspertgruppe nedsatt av *Health Canada* presenterte i juli 1999 foreslåtte standarder for xenotransplantasjon. Standardene omfatter produksjon av kildedyr, transport og uttak av xenotransplantatet, kliniske forsøk med xenotransplantasjon, samt smitteovervåking og smitteverntiltak.

En survey-undersøkelse som ble foretatt av helsemyndighetene, viste at en stor andel av befolkningen ønsket å bli involvert i beslutningsprosessen omkring xenotransplantasjon, for eksempel ved å bli holdt informert, invitert til å gi kommentarer eller ved å bli involvert i møter. I forlengelsen av dette ble det utviklet en egen *Public Involvement Plan for Xenotransplantation*.

Som et ledd i denne planen, ble den frivillige folkehelseorganisasjonen *Canadian Public Health Association* gitt i oppdrag å danne en egen gruppe for offentlig konsultasjon om xenotransplantasjon. Denne gruppen, *Public Advisory Group*, skal avgi en egen rapport til den canadiske helseministeren høsten 2001. Rapporten skal inneholde anbefalinger angående xenotransplantasjon basert på innspill fra canadiere. Befolkningen blir invitert til å delta i prosessen gjennom internett og e-post, brev, spørreundersøkelser, allmøter og lekfolkskonferanser.

8.3.8 OECD

På bakgrunn av et internasjonalt seminar i 1998, har OECD utgitt rapporten *Xenotransplantation: International Policy Issues (1999)*. Rapporten drøfter blant annet behovet for organer, økonomiske aspekter og behovet for internasjonalt samarbeid. Den gir en kort oversikt over pågående arbeid med retningslinjer/komitéer for xenotransplantasjon i en del medlemsland. I tråd med retningslinjer fra flere av medlemslandene, anbefaler OECD livslang overvåkning av personer som har gjennomgått xenotransplantasjoner. Publikums holdning til og aksept av dyreorganer er gjenstand for bred drøfting.

Rapporten understreker behovet for et nødvendig internasjonalt samarbeid når det gjelder forskning for å dokumentere eventuelle risikofaktorer for overføring av infeksjoner, etablering av nasjonale og internasjonale nettverk for overvåkning av pasienter og for å løse spørsmål knyttet til oppfølging av xenotransplanterte pasienter som reiser mellom land og verdensdeler, samt tiltak for å hindre ukontrollert bruk av teknologien.

8.3.9 Europarådet

Parlamentarikerforsamlingen i Europarådet anbefalte 29. januar 1999 Ministerkomitéen å arbeide for en rask innføring av et moratorium for kliniske forsøk med xenotransplantasjon i alle medlemsland, og ta skritt for å gjøre moratoriet til en verdensomfattende bindende avtale.

Europarådet opprettet i 1999 en arbeidsgruppe som skal vurdere anbefalingen fra Parlamentarikerforsamlingen og utarbeide retningslinjer for anvendelse av xenotransplantasjon (*Working Party on Organ Transplantation, Steering Committee on Bioethics*). Mandatet forutsetter et nært samarbeid med WHO, OECD og europeiske dyreverngrupper som har observatørstatus i Europarådet. Retningslinjene antas å foreligge i løpet av 2002.

8.3.10 WHO

WHO har tatt flere initiativ i forhold til xenotransplantasjon, blant annet har en arbeidsgruppe utarbeidet forslag til retningslinjer for forebygging av smittsom sykdom ved xenotransplantasjon (*Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management, 1998*). Dokumentet tar ikke standpunkt til hvorvidt xenotransplantasjon skal utføres eller ikke, men drøfter hvilke implikasjoner smittsomme sykdommer kan ha, og mulige strategier for å gjøre risikoen minst mulig. Rapporten konkluderer med at det er behov for internasjonalt samarbeid i forbindelse med xenotransplantasjon.

Det foreligger også forslag til anbefalinger fra en arbeidsgruppe som har vurdert anvendelse av xenotransplantasjon uten å ta standpunkt til kliniske forsøk (*Report of WHO Consultation on Xenotransplantation 1997*). Rapporten presenterer en del tiltak som bør iverksettes dersom det nasjonalt er ønskelig å gå i gang med kliniske forsøk. I rapporten har WHO blant annet anbefalt å ta initiativ til nasjonale, regionale og globale drøftinger om spørsmål knyttet til xenotransplantasjon, herunder behovet for å hindre epidemier på grunn av virus overført til mennesket via dyreorganer. Videre anbefales det at medlemslandene bør vurdere ulike etiske hensyn, sikre kildedyrenes velferd, bygge opp kompetanse og fasiliteter og etablere egne styringsgrupper (*review boards*) før xenotransplantasjon igangsettes. WHO har hittil ikke tatt

standpunkt til behovet for internasjonal koordinering og harmonisering av retningslinjer og lovverk.

8.3.11 EU

EUs politiske organer har hittil ikke tatt standpunkt til kliniske forsøk med xenotransplantasjoner på mennesker. Amsterdam-traktaten artikkel 152 oppfordrer medlemslandene til samarbeid på en rekke områder som kan forbedre folkehelsen. Som et ledd i dette arbeidet skal EU blant annet utforme kvalitets- og sikkerhetsstandarder for bruk av humant blod og humane organer, mens regelverk for bruk av organer på nasjonalt nivå vil være en oppgave for det enkelte medlemsland.

Kapittel 9

Reguleringsforslag

9.1 Behovet for regulering av xenotransplantasjon i Norge

9.1.1 Allmenne forhold

Behovet for xenotransplantasjon springer ut av mangelen på humane organer til transplantasjon og muligheten for effektiv behandling av en rekke lidelser ved hjelp av dyreceller.

På grunnlag av ovenstående kapitler vil utvalget slå fast at det også i Norge er behov for en nøye kontroll med bruk av xenotransplantasjon.

Kontrollbehovet er i første rekke knyttet til risikoen for overføring av smittsomme sykdommer fra dyr til pasienter, og videre til deres nære kontakter og allmennheten. Risikoen for at smittestoffer både skal kunne krysse arts-grensene ved xenotransplantasjon og deretter føre til sykdom, kan ikke utelukkes. Det finnes ikke vitenskapelig belegg for at xenotransplantasjon vil kunne medføre overføring av sykdomsfremkallende smittestoffer fra dyr til mennesker. Imidlertid finnes det vitenskapelige data som gir grunnlag for forsiktighet.

I henhold til føre-var-prinsippet bør kompetanse vedrørende xenotransplantasjon og smitterisiko bygges opp. Utviklingen av xenotransplantasjon må aktivt kontrolleres gjennom følgende tiltak:

- begrensninger i adgangen til å utføre xenotransplantasjon
- opprettelse av et eget rådgivende organ med spesiell kompetanse
- jevnlig smitteovervåking av kildedyr og pasienter
- aktiv smittesporing ved hjelp av biobanker, helseregistre og meldeplikt

De omfattende forholdsreglene knyttet til smitterisikoen ved xenotransplantasjon vil få følger for pasientene og kildedyrene, og gi behov for ytterligere regulering. Smitterisikoen ved xenotransplantasjon kompliserer grunnlaget for informert samtykke. I tillegg til at pasientens integritet skal vernes, må det også tas hensyn til at xenotransplantasjon medfører risiko for tredjepart, og dermed ekstra forpliktelser for pasienten. For å kunne motta tilbud om behandling med xenotransplantasjon, må pasientene si seg villig til å delta i livslang oppfølging med hensyn til smitterisiko og til å videreformidle informasjon til nære kontakter.

Når det gjelder kildedyrene, må mikrobefloraen nøye kontrolleres med ulike midler. Dette vil kunne medføre et ekstra behov for å ivareta velferden til disse dyrene.

9.1.2 Rettslige forhold

Biomedisinsk forskning på mennesker i Norge skal forelegges den stedlige regionale komiteen for medisinsk forskningsetikk. Prosjektet skal vurderes og tilrådes av komiteen før forsøket settes i gang.

Ved xenotransplantasjon er denne kontrollen i seg selv ikke tilstrekkelig. Risikoen for xenoser tilsier at klinisk forskning med xenotransplantasjon reguleres ved lov. Den kollektive risikoen som samfunnet utsettes for, kan være signifikant selv om risikoen for forsøkspersonen er akseptabel. En lovregulering bør derfor omfatte all behandling med xenotransplantasjon, og ikke begrenses til kliniske forsøk.

Behovet for til dels omfattende regulering og kravene til det nærmere innholdet i bestemmelsene tilsier videre at xenotransplantasjon reguleres ved egen lov, Xenotransplantasjonsloven.

Dette gjelder fordi det i dag ikke finnes lovregler som naturlig knytter en til bestemmelser om xenotransplantasjon. Transplantasjonsloven regulerer transplantasjon mellom mennesker, og tar i det vesentlige sikte på å regulere rettsstillingen til humane donorer. Dette er uaktuelt ved xenotransplantasjon, hvor kildedyrets vern reguleres av dyrevernloven. Smittevernloven er heller ikke anvendelig som grunnleggende og innledende bestemmelser om xenotransplantasjon. Smittevernloven omhandler tiltak mot spredning av smittsomme sykdommer og kommer ikke til anvendelse på mulig teoretisk risiko for sykdomsutvikling og smitte. Rettsområdet atskiller seg følgelig fra de foreslåtte bestemmelsene om xenotransplantasjon, som nettopp tar sikte på å forebygge og hindre at smittevernloven kommer til anvendelse. Smittevernloven vil tre i funksjon overfor de eventuelle forsøkspersoner og pasienter som viser seg å bære en allmennfarlig smittsom sykdom.

Definisjonen av xenotransplantasjon, angivelsen av lovens virkeområde og forbudet mot og de grunnleggende betingelsene for bruk av xenotransplantasjon til forskning og behandling, samt bestemmelsene om tvangstiltak og straff, må være hjemlet i formell lov. Utover dette har utvalget ikke tatt stilling til hvilke av de øvrige forslagene til regulering som bør være hjemlet i loven direkte og hvilke som kan reguleres ved forskrift.

Sammen med forskrifter bør loven i utgangspunktet utgjøre et samlet lovgrunnlag for xenotransplantasjon, slik at reglene også omfatter tiltak som det kan være behov for. Det bør i denne forbindelse særlig nevnes at loven bør dekke behovet for hjemmel til mulige tvangstiltak i forbindelse med den løpende overvåkingen av en pasients helsestatus. I dette ligger at loven bør gi rom for den fremtidige medisinske utviklingen innenfor xenotransplantasjon, og mulige rettslige konsekvenser av denne.

Etter mandatet var det opp til utvalget om utredningen skulle omfatte et utkast til lovregulering. Utvalget har valgt en mellomform i den forstand at utvalget med dette fremmer et forslag til hva en eventuell xenotransplantasjonslov bør inneholde, uten å ta sikte på å gi forslaget en oppbygning eller stringens som formell lov forutsetter. Det er heller ikke vurdert hvordan forslaget vil virke inn på bestemmelser i andre lover med forskrifter.

9.2 Lovens innhold

Det foreslås at xenotransplantasjonsloven har slikt innhold:

9.2.1 Formål

Formålet med loven er å sikre at all xenotransplantasjon foretas på bakgrunn av en betryggende vurdering av risiko for mulig skade som utbrudd av allmen-nfarlige smittsomme sykdommer, og med respekt for pasienten og kildedyrene.

9.2.2 Virkeområde

Loven gjelder for klinisk forskning og behandling med xenotransplantasjon.

9.2.3 Definisjoner

Xenotransplantasjon defineres som transplantasjon, implantasjon eller infusjon til mennesker av

levende celler, vev eller organer fra dyr
eller

menneskelige kroppsvæsker, celler, vev eller organer som utenfor kroppen har hatt kontakt med levende celler, vev eller organer fra dyr.

Xenotransplantater defineres som levende celler, vev, eller organer som anvendes i xenotransplantasjon.

Kildedyr defineres som et dyr fra hvilket man tar celler, vev og/eller organer for bruk i xenotransplantasjon.

Xenoser defineres som infeksjoner som overføres fra dyr til mennesker via xenotransplantater.

Biobank defineres som en strukturert samling av blod- og vevsprøver, mikroorganismer og annet biologisk materiale som er tatt fra mennesker eller dyr, og hvis opphav kan spores.

Nære kontakter defineres som

1. Personer som pasienten har eller har hatt ubeskyttet seksuell kontakt med etter xenotransplantasjonen.
2. Barn av pasienten som er unnfanget etter transplantasjonen og barn som får morsmelk fra den xenotransplanterte.

Som pasientens nære kontakter regnes dessuten helsepersonell eller andre hvor pasientens blod eller andre kroppsvæsker har kommet i kontakt med slimhinner eller åpne sår, eller hvor sprøyter brukt på pasienten trenger gjennom huden.

9.2.4 Krav til godkjenning

Xenotransplantasjon er ikke tillatt uten etter uttalelse fra en offentlig oppnevnt nemnd, Xenotransplantasjonsnemnda, og godkjenning av Sosial og helsedepartementet.

9.2.5 Vilkår for bruk av xenotransplantasjon

Xenotransplantasjon kan bare utføres i forbindelse med behandling, og forsøk må være av terapeutisk verdi for pasienten.

Om nødvendig må pasienten som er xenotransplantert, underlegges livs-lang oppfølging og kontroll, som jevnlig helsekontroller med analyse av blodprøver.

Pasienter med xenotransplantater skal innlemmes i et eget pasientregister. Blod- og vevsprøver skal innhentes og lagres i biobank, og pasienten skal obduseres.

9.2.6 Krav til informasjon

Forut for xenotransplantasjon skal pasienten gis skriftlig og muntlig informasjon om behandlingen. Prosjektleder eller ansvarlig helsepersonell må før samtykket innhentes, forsikre seg om at pasienten har forstått informasjonen og konsekvensene av inngrepet.

Pasientens nære kontakter skal gis skriftlig informasjon om hvorledes de berøres av xenotransplantasjon.

9.2.7 Samtykke

Før behandlingen begynner skal det foreligge skriftlig samtykke fra pasienten. Ved samtykke på vegne av pasienter med redusert autonomi, må det tas spesielt hensyn til mulig fremtidig belastning for pasienten, i form av restriksjoner og livslange kontrolltiltak.

9.2.8 Restriksjoner

En pasient som har mottatt xenotransplantater, kan ikke gi blod eller annet biologisk materiale til bruk for andre mennesker. Forbudet gjelder også for pasientens nære kontakter, i den grad disse burde være klar over at pasienten er xenotransplantert.

9.2.9 Xenotransplantasjonsnemnda

Det opprettes en xenotransplantasjonsnemnd, med høy kompetanse innen relevante områder. I tillegg skal det være lekrepresentanter.

Xenotransplantasjonsnemnda skal være et frittstående og uavhengig organ som oppnevnes av departementet for fire år av gangen.

Medlemmene av Xenotransplantasjonsnemnda bør erklære alle de direkte eller indirekte økonomiske interesser som kan ha relevans for beslutninger angående xenotransplantasjon. Disse opplysningene skal være offentlig tilgjengelige.

9.2.10 Xenotransplantasjonsnemndas virksomhet

A Xenotransplantasjonsnemnda skal behandle alle søknader om:

- 1) kliniske forsøk som involverer xenotransplantasjon,
- 2) etablering av medisinsk behandling som involverer xenotransplantasjon.

Etter behandling og skriftlig uttalelse skal xenotransplantasjonsnemnda oversende søknaden med alle nødvendige bilag til departementet for avgjørelse.

Kopi av uttalelsen sendes søkeren samtidig med oversendelsen til departementet.

B Xenotransplantasjonsnemndas oppgaver er videre:

- Å utforme nærmere forslag til retningslinjer for xenotransplantasjon i Norge
- Å påse at et tilfredsstillende system for overvåking av xenoser er etablert
- Å sikre at all relevant informasjon om risiko er med i vurderingen til enhver tid, og gi råd til departementet angående sikkerhetsforanstaltninger mot xenoser
- Å holde departementet løpende oppdatert om utviklingen innenfor området generelt, for eksempel i form av en årsrapport

- Å fungere som et forum for, og stimulere til bred offentlig diskusjon omkring, sentrale aspekter ved xenotransplantasjon knyttet til behandling, risiko, etikk, dyrevern, jus og samfunnsøkonomi

C Xenotransplantasjonsnemnda skal påse at resultater fra alle forsøk som involverer xenotransplantasjon blir offentlig tilgjengelig. Nemnda skal også informere publikum gjennom en egen årsrapport og ved eventuelt å arrangere åpne møter.

9.2.11 Rett til innsyn

For å fylle sine oppgaver etter denne loven, har Xenotransplantasjonsnemnda rett til innsyn i journalen til pasienten som søkes xentotransplantert både forut for, under og etter behandlingen.

Xenotransplantasjonsnemnda har videre innsynsrett i Xenoregisteret og Xenobiobanken. Innsynsretten i Xenobiobanken omfatter retten til å innhente biologisk materiale for nærmere undersøkelse.

For å kunne spore opp pasienter som er behandlet med xenotransplantasjon, har Xenotransplantasjonsnemnda også rett til innsyn i folkeregistret.

9.2.12 Offentlighet

Saksbehandlingen i Xenotransplantasjonsnemnda er offentlig så fremt ikke hensynet til taushetsplikten eller tungtveiende kommersielle, private eller samfunnsmessige interesser tilsier hemmelighold. Utsatt offentlighet kan vurderes inntil eventuelle søknader er godkjent.

9.2.13 Søknaden

Departementet skal utarbeide egne retningslinjer for søknad om xenotransplantasjon. Ved utforming av retningslinjene vil det være naturlig at departementet innhenter uttalelse og veiledning fra Xenotransplantasjonsnemnda

Søker må selv godtgjøre at lovens vilkår for godkjenning er oppfylt. Søkeren kan også be om eget møte med nemnda for å få nærmere informasjon om kravene til godkjenning.

9.2.14 Ethiske komiteer

I tråd med vanlig prosedyre skal søknad også sendes til den stedlige regionale komitéen for medisinsk forskningsetikk. Etter evaluering skal disse komiteene umiddelbart oversende sin skriftlige vurdering til Xenotransplantasjonsnemnda.

9.2.15 Prosjektleders ansvar

Prosjektleder er ansvarlig for at behandlingen utføres i henhold til godkjent søknad.

9.2.16 Krav til oppfølging

Pasienten som har mottatt xenotransplantater, dennes nære kontakter og helsepersonell som har vært utsatt for smittefare fra pasienten, følges opp etter at behandlingen er avsluttet.

9.2.17 Xenoregister

Det skal opprettes et register, heretter kalt Xenoregisteret, til bruk i xenotransplantasjonssaker.

Formål

Xenoregisteret får bare brukes til

- a) Epidemiologiske undersøkelser og tiltak for smittevern
- b) Fremstilling av statistikk
- c) Oppfølging, evaluering og kvalitetssikring av medisinsk behandling samt klinisk forsknings- og utviklingsarbeide innenfor xenotransplantasjon
- d) Behandling av personopplysninger for forskning innenfor xenotransplantasjon, så fremt forskningsprosjektet har blitt godkjent av en regional komité for forskningsetikk.

Innhold

Xenoregisteret skal inneholde opplysninger om:

1. Pasientens identitet, nasjonalitet, bosted og sysselsetning
2. Pasientens helse, inkludert diagnose før inngrep samt utvalg av relevante opplysninger fra pasientjournalen
3. Kildedyrets identitet, opphavssted og stambesetning
4. Kryssreferanser til det biologiske materialet fra pasient og kildedyr som finnes i Xenobiobanken
5. Klinikken der inngrepet ble utført samt ansvarlig lege
6. Pasientens nære kontakter, dersom særskilte omstendigheter foreligger. I utgangspunktet vil dette være tilfelle når symptom eller funn tyder på at smitteoverføring ved xenotransplantasjon kan ha funnet sted. Nære kontakter kan også på eget initiativ be om å bli registrert og levere inn biologiske materiale til biobanken.

Meldeplikt

Alt helsepersonell og forskere som utfører virksomhet som omfattes av loven, plikter på forespørsel å gi relevante opplysninger til registeret. Ved mistanke om xenose må behandlende lege melde fra til helsemyndighetene.

9.2.18 Xenobiobank

Det skal opprettes en biobank, heretter kalt Xenobiobanken, til bruk i forbindelse med xenotransplantasjon.

Formål

Xenobiobanken får bare brukes til:

- a) Undersøkelser for å spore forekomst av smittestoffer
- b) Epidemiologiske undersøkelser og tiltak for smittevern
- c) Oppfølging, evaluering og kvalitetssikring av medisinsk behandling og klinisk forsknings- og utviklingsarbeide innenfor xenotransplantasjon

Innhold

Xenobiobanken skal inneholde biologisk materiale fra:

1. Pasienter som har eller skal delta i forsøk eller behandling med xenotransplantasjon
2. Nære kontakter av disse pasientene

3. Avdøde pasienter
4. Kildedyr
5. Dyr fra kildedyrets besetning.

Prøvene skal oppbevares for å muliggjøre retrospektiv analyse.

Meldeplikt

Den som er ansvarlig for virksomhet som omfattes av loven, plikter å sørge for at relevant biologisk materiale blir avgitt til Xenobiobanken.

Behandelende lege som ved undersøkelse av pasient konstaterer symptom eller funn som kan tyde på at smitteoverføring ved xenotransplantasjon har funnet sted, plikter å melde fra og sende inn relevant materiale til Xenobiobanken. Det samme gjelder ved obduksjon eller ved analyse i mikrobiologisk laboratorium.

Utlevering av prøver

Xenotransplantasjonsnemnda skal ha tilgang til det biologiske materialet i biobanken i henhold til formålet. Prøver som gis ut til andre enn Xenotransplantasjonsnemnda, skal være anonymiserte eller aidentifiserte.

9.2.19 Sanksjoner

Det bør inntas bestemmelser om straff ved overtredelse av lov eller forskrifter gitt med hjemmel i lov om xenotransplantasjon. Det vises til at viktige interesser kan stå på spill ved eventuell overføring av infeksjoner fra dyr via pasienten til andre samfunnsmedlemmer.

9.2.20 Tvangstiltak

Om nødvendig vil overvåkingen av pasienter med xenotransplantater kunne gjennomføres ved tvang.

9.2.21 Forskriftshjemmel

Kongen kan gi nærmer forskrifter om xenotransplantasjon.

9.3 Nærmere om de enkelte foreslåtte bestemmelsene

9.3.1 Om informasjon og samtykke

Deltagelse i forsøk som involverer xenotransplantasjon skal være frivillig, i tråd med retningslinjene i Helsinki-deklarasjonen og pasientrettighetsloven. Som ved andre typer utprøvende behandling med ny medisinsk teknologi, bør det kreves et skriftlig samtykke fra pasienten før xenotransplantasjon. Den ukjente risikoen for overføring av infeksjoner fra dyr via pasienten til andre mennesker setter særlige krav til innholdet og omfanget av dette samtykke. Informasjonen til pasienten vil ikke bare ha som siktemål å verne om pasientens integritet, men også å gjøre xenotransplantasjon til en sikrere prosedyre for andre samfunnsmedlemmer.

I og med at den kollektive risikoen ved xenotransplantasjon er ukjent, er det aktuelt å fortsette med informasjonen også etter at forsøksfasen er over.

Det vil ikke være anledning til å trekke seg fra den smitteovervåkningen som følger etter xenotransplantasjon. Ved kliniske forsøk regnes smitteovervåkningen ikke som en del av forsøket.

Informasjonen bør minst inneholde følgende punkter:

- a) Potensialet for infeksjon med smittestoffer som man vet er assosiert med den arten som kildedyret tilhører. Dette inkluderer informasjon om tilkomsten av transplantatet.
- b) Risikoen for overføring av hittil ukjente smittestoffer fra kildedyret til pasienten. Pasienten skal informeres om usikkerheten som er knyttet til xenotransplantasjon og muligheten av at xenoser kan være uoppdaget for en lengre tidsperiode.
- c) Risikoen for overføring av hittil ukjente smittestoffer fra kildedyret via pasienten til dennes nære kontakter. I denne forbindelse må pasienten få veiledning om forholdsregler som reduserer sannsynligheten for overføring av smittestoffer til andre.
- d) Skriftlig informasjon til pasienten om vedkommendes plikt til å informere nære kontakter om risikoen for overføring av xenoser/smittestoffer og hvilken informasjon som bør formidles. Dette inkluderer informasjon om atferd som er kjent å fremme overføring av smittestoffer og de forholdsregler som kan tas. Pasienten bør også informere sine nære kontakter om viktigheten av å rapportere alle uavklarte sykdomstilfeller til prosjektansvarlig via sin lege.
- e) Det potensielle behovet for isolering i henhold til infeksjonsmedisinske rutiner.
- f) Det potensielle behovet for spesielle forholdsregler ved kontakt med dyr av samme art som kildedyret.
- g) Nødvendigheten av langvarig smitteovervåking selv om behandlingen skulle være mislykket eller pasienten vil trekke seg fra forsøket. Det må informeres om at overvåkningen inkluderer jevnlig helseundersøkelser og innhenting og oppbevaring av pasientens vevs- eller blodprøver.
- h) Nødvendigheten av obduksjon. Pasienten bør også oppfordres til å informere sin familie om dette.
- i) Det langvarige behovet for innsyn i pasientens helsejournaler og at alle behandlende leger har plikt til å bryte taushetsplikten for å rapportere om mistenkelige symptomer eller funn. Informasjonen bør opplyse om graden av konfidensialitet og anonymisering ved bruk av journalene, og i hvilken grad andre lands helsemyndigheter får innsyn.
- j) Plikten til å melde fra ved varig adresseendring.
- k) At mottakere av xenotransplantater og deres nære kontakter ikke får gi blod eller annet biologisk materiale for bruk til andre mennesker.

Pasienter som overveier å få barn bør gjøres oppmerksom på at overføring av smittestoffer under unnfangelse, fosterutvikling og/eller amming ikke kan utelukkes.

9.3.2 Om utvelgelse av pasienter

På grunn av risikoen for skade, vil alle xenotransplantasjonsforsøk måtte være av terapeutisk verdi for forsøkspersonen.

Ventelisten for transplantater i Norge er hovedsakelig organisert ut fra medisinske forhold. Bare de personer som ut fra disse kriteriene ikke kan motta humane organer, celler eller vev, bør inkluderes i den tidlige utprøvningsfasen for xenotransplantasjon. Innenfor denne gruppen bør forskningsmessige hensyn bestemme hvem som skal med. Det kan ikke regnes som en rettighet å få være med i medisinske forsøk.

Dersom en pasient nekter å motta xenotransplantater, må dette ikke endre hans eller hennes mulighet til å motta humane organer eller vev.

Det er viktig å nøye bedømme pasientenes motivasjon og evne til å følge opp de anbefalinger og pålegg som gjelder ved xenotransplantasjon. Pasienter som ikke antas å kunne følge opp kravene som gjelder etter transplantasjon bør utelukkes fra behandlingen.

9.3.3 Om Xenotransplantasjonsnemnda

Risikospørsmålene ved xenotransplantasjon skiller seg fra vanlige forskningsetiske problemstillinger. For at disse spørsmålene skal kunne bli tilfredsstillende behandlet, er det nødvendig med spesialkompetanse på en rekke områder, jf nedenfor. Det er derfor nødvendig å opprette en egen xenotransplantasjonsnemnd.

Xenotransplantasjonsnemnda er tiltenkt en rådgivende funksjon. Den skal holde departementet løpende orientert om forhold som angår xenotransplantasjon, som risiko for xenoser, behandlingsresultater, nye behandlingsformer og alternativer til xenotransplantasjon.

Videre skal Xenotransplantasjonsnemnda holde seg løpende orientert om xenotransplantasjonsvirksomheten ved den enkelte utførende institusjon.

Opgavene vil med andre ord være for spesialiserte til at nåværende komiteer eller nemnder på beslektede områder kan forventes å gi en tilfredsstillende og enhetlig behandling av saker som involverer xenotransplantasjon.

I tillegg vil smitteovervåkingen medføre innsynsrett i sensitive registre og biobanker. Denne retten bør begrenses til en relativt liten og stabil gruppe.

Forslaget om en egen nemnd er i tråd med tenkningen i de land som har kommet lengst i reguleringen av xenotransplantasjon. Både Storbritannia og USA har opprettet egne komiteer, og i Sverige er egen xenotransplantasjonsnemnd foreslått i SOU 1999:20.

Nemndas hovedoppgaver vil kunne endre seg etterhvert som anvendelsen av xenotransplantasjon utvides og standardiseres. Det er derfor hensiktsmessig at de mer detaljerte regler om dens oppgaver reguleres i forskrifter, slik at arbeidsoppgaver og definisjoner kan tilpasses den enkelte fase. Nemnda bør på eget initiativ kunne ta opp saker som den mener departementet bør vurdere nærmere.

Oppfølging

For å kunne ivareta sine oppgaver på best mulig måte, skal Xenotransplantasjonsnemnda ha rett til å innhente informasjon fra xenotransplantasjonsvirksomheten til de enkelte institusjoner, med plikt til å rapportere uregelmessigheter videre til departementet.

Innsyn

Xenotransplantasjonsnemnda skal ha rett til innsyn i Xenoregisteret, pasientens andre journaler og Xenobiobanken. Videre må nemnda ha innsynsrett i folkeregisteret for å lokalisere pasienter.

Medlemmer

Nemndas oppgaver krever kompetanse på en rekke områder.

Xenotransplantasjonsnemndas medlemmer utnevnes av departementet. Følgende kompetanse bør være representert: dyrevelferd, epidemiologi, etikk, infeksjonsmedisin, jus, medisinsk mikrobiologi, pasientperspektiv, transplantasjonskirurgi, transplantasjonsmedisin og veterinærmedisinsk mikrobiologi.

Nemnda bør i tillegg ha to lekpersoner som representanter for allmenhetens interesser.

For å tilstrebe effektiv saksbehandling, bør antall medlemmer begrenses og ikke overskride 10. Samme fagperson kan dekke mer enn ett fagområde.

Sekretariat

Nemnda bør ha et eget, permanent sekretariat. Det kan være aktuelt å lokalisere dette sammen med relevante miljøer, for på denne måten å oppnå gevinster i forhold til administrasjons- og informasjonsfunksjonene.

Ekspertuttalelser og habilitet

Før Xenotransplantasjonsnemnda gir sitt råd til departementet, vil det i mange saker være nødvendig at søknaden vurderes av en gruppe uavhengige fagpersoner med spesialkompetanse. Nemnda må derfor stå fritt i å søke råd og veiledning av uavhengig ekspertise, også slik at det kan nedsettes ad hoc grupper for en enkelt sak. Siden det norske fagmiljøet for xenotransplantasjon er relativt lite, vil habilitetsproblemer lett kunne oppstå. For å sikre en uavhengig vurdering, bør det derfor åpnes for internasjonal supplering av den eksterne vurderingsgruppen.

Offentlighet

Siden xenotransplantasjon kan ha skadeeffekt for andre enn pasienten, bør kravene til åpenhet være store. I utgangspunktet bør derfor saksbehandlingen ved xenotransplantasjon være åpen for offentligheten også på nemndsnivå. Visse opplysninger vil likevel måtte tilbakeholdes eller anonymiseres av hensyn til pasientenes personvern og legenes taushetsplikt. Data kan også hemmeligholdes av tungtveiende kommersielle hensyn, så fremt dette ikke berører relevant informasjon om risiko for folkehelsen.

Det bør vurderes om det skal innføres regler om at prosjektansvarlig ikke får innvilget ny søknad før resultatene fra forutgående del av samme forskningsprosjekt er fremlagt.

Det kreves dokumentasjon på at det er tatt tilfredsstillende forholdsregler i forhold til risiko for overføring av xenoser. Krav til forholdsregler i tilknyt-

ning til hhv. fremstilling av kildedyr, klinisk behandling og smitteovervåkning er nærmere beskrevet nedenfor.

9.3.4 Om biosikkerhet

For å sikre maksimal sikkerhet mot smitte, er det nødvendig å kontrollere kildedyrenes helse og mikrobielle status i alle ledd av produksjonen. Søker må dokumentere at slik kontroll er gjennomført.

Generelt skal celler, vev og organer som skal brukes i xenotransplantasjon bare hentes fra dyr som har blitt avlet og oppdrettet under kontrollerte forhold og som har en godt dokumentert opphavs- og helsehistorie.

Helsestatus

Ved bruk av gnotobiotiske dyr, dvs dyr som har ingen eller kun enkelte, definerte mikrober, skal det dokumenteres hvilke mikrober som finnes i kildedyret.

Ved bruk av spesifikt patogenfrie dyr, dvs dyr som er garantert frie for visse, definerte sykdomsfremkallende mikrober (patogener), skal prosjektansvarlig legge frem en liste over de patogener som det testes for, samt en beskrivelse av testmetoder.

Xenotransplantasjonsnemnda bør legge frem en liste over smittestoffer som det i ethvert tilfelle skal kontrolleres for, men denne vil ikke kunne være uttømmende. Prosjektleder skal fremlegge dokumentasjon på at alle sykdomsfremkallende mikrober er eliminert.

Produksjonsforhold

Alle gnotobiotiske og spesifikt patogenfrie dyr må holdes og transporteres i et system med strenge barrierer for å redusere risikoen for at smittekilder fra miljøet kommer til. Dette må dokumenteres av søkeren.

Når produksjon av kildedyr blir aktuelt i Norge, bør oppdaterte prinsipper for dette fastsettes ved forskrift. Det skal utpekes en ansvarlig person på hvert sted hvor det produseres kildedyr.

Dyrehelseregister

Det skal være etablert et register over alle kildedyr, med helsehistorien til dyr og besetning, og informasjon om standard prosedyrer. Som en del av overvåkingen av kildedyrenes helsestatus, bør prøver tas fra et randomisert utvalg av kildedyrpopulasjonen og plasseres i Xenobiobanken (jf nedenfor). Kildedyrene skal obduseres, og dokumentasjonen herfra skal oppbevares sammen med dyrenes helsedokumenter.

9.3.5 Om dyrevern

Kravene til minimal smitterisiko kan medføre spesielt krevende vilkår for kildedyrene. Ved produksjon eller oppstalling av kildedyr skal det dokumenteres tilfredsstillende velferd for dyrene. Kravene til dyrehold er gitt i dyrevernloven.

9.3.6 Om krav til smitteovervåkning etter xenotransplantasjon

Klinisk og laboratoriebasert overvåkning av mottakerne av xenotransplantater er nødvendig for tidligst mulig å oppdage og kontrollere enhver introduksjon av smittestoffer som kan lede til xenoser. Institusjonen som søker om behandling ved xenotransplantasjon står også som ansvarlig for overvåkningen av pasienten. Xenotransplantasjonsnemnda bør utforme regler for hvem som skal overta denne overvåkningen dersom institusjonen avviker sitt tilbud om behandling.

9.3.7 Om Xenoregisteret og Xenobiobanken

Xenotransplantasjonsnemnda skal ha innsynsrett i Xenoregisteret. Andre skal bare ha innsyn dersom det er klart i samsvar med registerets formål.

Det vil være nødvendig å kunne koble mellom pasientens identitet, helsejournal og biologiske materiale. Utvalget legger til grunn at registeret vil omfattes av reglene i helseregisterloven, dog slik at retten til å forske på registret i annen hensikt enn å forebygge og øke kunnskapene om mulig skadelige og overførbare virkninger av xenotransplantasjon, ikke bør være tillatt. I tillegg vil en pasient som har vært undergitt forsøk eller behandling med xenotransplantasjon, ikke ha rett til å få slettet registreringen eller endret innholdet av opplysningene om egen person fra registeret, så fremt opplysningene ikke er uriktige.

Koblingen mellom Xenoregisteret og pasientens journal vil være et vidtgående inngrep i personvernet. Inngrepet forsterkes ved at registeret også forutsettes koblet til Xenobiobanken. Dette innebærer at en pasient som er med på forsøk med, eller lar seg behandle med, xenotransplantasjon, må legge sin journal åpen for innsyn til riktignok sterkt avgrensede og regulerte formål, og at blod og vevsprøver fra pasienten vil kunne benyttes i samme hensikt. Inntil forskning og den mulige behandlingen med xenotransplantasjon har avkreftet fare for xenoser, må hensynet til personvernet vike for samfunnets rett til å beskytte seg mot og forebygge mulige livstruende epidemier.

De mikrobiologiske undersøkelsene som er nødvendig ved overvåkning av pasienten, bør utføres av et mikrobiologisk laboratorium med erfaring fra lignende undersøkelser ved allotransplantasjon. Nærhet til det nasjonale miljøet som gjennomfører transplantasjonsbehandling er nødvendig. Utvalget foreslår derfor at Xenoregisteret og Xenobiobanken legges til Rikshospitalet. Dette vil også ha den fordel at opplysninger og materiale er tilgjengelig 24 timer i døgnet. De nødvendige økonomiske midler til dette formålet må bevilges.

Kapittel 10

Økonomiske og administrative konsekvenser

Utvalget skal i følge mandatet «vurdere økonomiske og administrative konsekvenser av foreslåtte tiltak, herunder helseøkonomiske vurderinger av levende biologisk materiale fra dyr i klinisk bruk. Minst ett av utvalgets forslag, skal så langt det er mulig, baseres på uendret eller redusert ressursbruk.»

Utvalget foreslår regulering for både klinisk forskning og behandling med xenotransplantasjon. De helseøkonomiske konsekvensene av xenotransplantasjon er behandlet i etikkapittelet. Det er vanskelig å gi en konkret vurdering av disse konsekvensene før det blir klargjort hvilke behandlingsformer med xenotransplantasjon som blir medisinsk aktuelle, og hvor effektive de i tilfelle blir. Forholdene ved celletransplantasjon eller bioartifisielle organer vil skille seg fra forholdene ved xenotransplantasjon av hele organer.

Utvalget peker på at xenotransplantasjon *kan* representere en kostnadseffektivisering, i tråd med den dokumenterte helseøkonomiske gevinsten ved allotransplantasjon av nyre i forhold til behandling ved dialyse. Imidlertid vil xenotransplantasjon i starten medføre høyere kostnader enn allotransplantasjon på grunn av behovet for inndekning av kostnadene til teknologiutvikling hos kommersielle aktører.

Dette kapittelet tar sikte på å anslagsvis vurdere de umiddelbare økonomiske og administrative konsekvensene av den nødvendig oppbyggingen av et system for regulering og smitteovervåking ved xenotransplantasjon. Dette inkluderer etablering og drift av Xenotransplantasjonsnemnda, Xenoregisteret og Xenobiobanken, i tillegg til oppbygging av den nødvendige faglige kompetansen på området.

10.1 Etablering av en egen xenotransplantasjonsnemnd

Utvalget har i det foregående kapittelet foreslått etablering av en egen nemnd, kalt Xenotransplantasjonsnemnda, som skal følge utviklingen internasjonalt, gi departementet råd i saker som angår xenotransplantasjon og ha oppfølgingssoppgaver i forhold til virksomheten ved den enkelte utførende institusjon. I tillegg skal nemnda stimulere til bred offentlig diskusjon omkring sentrale aspekter ved xenotransplantasjon, for eksempel i form av årsrapport, internett-sider, lekfolkskonferanser og åpne møter.

Xenotransplantasjonsnemnda skal ha høy kompetanse innen relevante områder. I tillegg skal det være lekrepresentanter. For å tilstrebe effektiv saksbehandling, skal antall medlemmer begrenses og ikke overskride 10.

Før nemnda gir sitt råd til departementet, vil det i mange saker være nødvendig at søknaden vurderes av en gruppe uavhengige fagpersoner med spesialkompetanse.

Det er erfaringsmessig vanskelig å forutsi de nødvendige budsjettmidlene for et organ av denne typen. Disse vil avhenge av valgte praktiske og organisatoriske løsninger. Med den modellen utvalget foreslår gir det seg likevel visse allmenne føringer som antyder størrelsen på nødvendige bevilgninger.

Som sammenligningsgrunnlag kan man bruke budsjettet til De nasjonale forskningsetiske komiteer, Teknologirådet, eller Bioteknologinemnda. I overensstemmelse med tilsvarende organer internasjonalt kan man legge til grunn følgende fordelingsnøkkel for budsjettet:

1/3 faste personal-, drifts- og administrasjonsutgifter; 1/3 utrednings-, møte- og prosjektkostnader; 1/3 informasjonsvirksomhet og eksterne relasjoner.

Tar man videre utgangspunkt i at det vil være behov for en heltidsansatt fagperson i sekretariatet, leie av lokaler, kjøp av økonomitjenester, infrastruktur og annen kontordrift (IT), så kan faste personal-, drifts- og administrasjonsutgifter anslås å ligge i størrelsesorden 700 - 800.000 kroner. Det kan være aktuelt å samlokalisere sekretariatet med relevante miljøer, for på denne måten å oppnå gevinster i forhold til faglig miljø, administrasjonsfunksjonene og infrastruktur.

Kostnader for nemndas møtevirksomhet, utrednings- og prosjektarbeid vil med den ovenfor nevnte nøkkelen være i samme størrelsesorden.

I og med at Xenotransplantasjonsnemnda også tillegges oppgaver i forhold til informasjon til offentlighet (drift av egen web-side), tiltak for å stimulere til bred samfunnsdebatt, og internasjonalt koordinering og samarbeid, vil den trenge midler av samme størrelsesorden for informasjonsvirksomhet og eksterne relasjoner. Det er viktig at budsjettet innarbeider midler til disse formål dersom en slik nemnd skal kunne fungere etter hensikten.

I sum gir dette et forventet budsjettbehov i størrelsesorden mellom 2.100.000 og 2.400.000 kroner.

10.2 Xenotransplantasjonsregister og Xenobiobank

Klinisk og laboratoriebasert overvåkning av mottakerne av xenotransplantater er nødvendig for tidligst mulig å kunne oppdage og kontrollere enhver introduksjon av smittestoffer som kan lede til xenoser. Utvalget foreslår derfor at det opprettes et eget helseregister for pasienter som har mottatt xenotransplantater og en egen biobank med blod- eller vevsprøver fra kildedyr, pasienter som har gjennomgått xenotransplantasjon, og eventuelt deres nære kontakter.

Både Xenoregisteret og Xenobiobanken foreslås opprettet ved Rikshospitalet. Dette krever ekstra materiell, som datakraft, lagringsmuligheter og sikkerhetsutrustning. I tillegg kommer utgifter til teknisk og faglig personell. Det forutsettes derfor bevilgning av 2 - 3 millioner kroner til etableringskostnader, og en årlig bevilgning på ca 1 million kroner til drift.

10.3 Kompetanseoppbygging

Det bør bygges opp et kompetansemiljø med fokus på zoonoser og immunologi. Dette forutsetter en grunnbevilgning på anslagsvis 10 millioner kroner over tre år. Etter at kompetanseoppbygging er gjort, må slike prosjekter i utgangspunktet konkurrere om offentlige og private forskningsmidler på vanlig måte.

Ordliste

<i>Avstøtning</i>	Ødeleggelse av transplanterte organ, vev eller celler. Dette skyldes en immunreaksjon hos pasienten.
<i>Akutt vaskulær avstøtning</i>	Avstøtning som kommer i løpet av dager eller få uker og som skyldes at pasienten danner antistoffer mot transplantatet
<i>Akutt cellulær avstøtning</i>	Avstøtning som kommer etter noen uker og som skyldes at pasientens T-lymfocytter (spesielle hvite blodlegemer) reagerer med transplantatet
<i>Allotransplantasjon</i>	Overføring av celler, vev eller organer mellom forskjellige individer av samme art. Ved allotransplantasjoner vil transplantatet bli avstøtt av mottakeren med mindre medisinske tiltak blir gjort for å hindre dette.
<i>Antigener</i>	Strukturer som av individets immunapparat oppfattes som fremmed og som derfor kan utløse en immunrespons
<i>Antistoffer</i>	Proteiner som produseres av spesielle hvite blodlegemer (B-lymfocytter, plasmaceller) og som er høyspesialiserte til å reagere med ett spesielt antigen
<i>Dopamin</i>	Stoff som fungerer som signalsubstans blant annet mellom nerveceller i sentralnervesystemet. Mangel på dopamin kan være en av årsakene til Parkinsons sykdom.
<i>Endotelceller</i>	Cellene som kler innersiden av blod- og lymfekar og kroppens store hulrom.
<i>Forlikelig</i>	Blodtyper og vevstyper hos giver og mottaker er så like at transfusjon eller transplantasjon kan finne sted uten vesentlig risiko for avstøtning.
<i>Gal</i>	Forkortelse for Gal-alfa1,3Gal. Dette er en type sukker som finnes i innerkledningen i blodårene hos alle andre pattedyr enn mennesket og dets nærmeste slektninger blant apene. Gal er et antigen for mennesket, det vil si at det fremprovoserer en immunreaksjon/hyperakutt avstøtning, og er derfor en viktig hindring for xenotransplantasjon.
<i>Genmodifisering</i>	En varig endring av en organismes arvemateriale. Endringen er som regel skjedd ved hjelp av genterknologi. En organisme som har fått tilført et gen kaller

	man transgen. Settes et eksisterende gen ut av funksjon kaller man det knock-out teknologi.
<i>Genom</i>	Den totale mengde av gener i en celle.
<i>Gnotobiotiske dyr</i>	Dyr som er helt fri for mikrober, eller som bare har enkelte, definerte mikrober.
<i>Granulocytter</i>	En type hvite blodlegemer som deltar i det uspesifikke immunforsvaret og kan ødelegge mikrober eller annet fremmed materiale uten at det foreligger en immunisering. Granulocytene går selv til grunne i forbindelse med angrepet.
<i>HLA-molekyler</i>	Strukturer på overflaten av cellene, først påvist på leukocytene (de hvite blodlegemene) og fikk derav navnet HLA (« <i>Human Leucocyte Antigens</i> »). Senere har disse fått betegnelsen MHC-molekyler (« <i>Major Histocompatibility Complex</i> »). De bestemmer et individs vevstype og er de viktigste antigenene for utløsning av en immunrespons etter transplantasjon.
<i>Hyperakutt avstøtning</i>	Avstøtning som kommer i løpet av noen timer og som skyldes at mottakeren på forhånd har antistoffer mot transplantatet.
<i>Immunisering</i>	Dannelse av spesifikke antistoffer og lymfocytter som resultat av at immunapparatet reagerer på fremmede strukturer (antigener), for eksempel et transplantat.
<i>Implantasjon</i>	Innplanting av biologisk materiale eller kunstig protese i kroppen.
<i>Immundemping</i>	Hemming av immunreaksjonene for eksempel med medikamenter, for å unngå avstøtningsreaksjon. Immundemping blir også kalt immunsuppresjon.
<i>Infusjon</i>	Tilførsel av væske eller celler via slange til blodåre.
<i>Isotransplantasjon</i>	Transplantasjon mellom to genetisk identiske individer, for eksempel mellom eneggede tvillinger. Isotransplantasjon utløser ikke avstøtning.
<i>Kildedyr</i>	Et dyr fra hvilket man tar celler, vev og/eller organer for bruk i xenotransplantasjon
<i>Klinisk forsøk</i>	Medisinsk forsøk på frivillige forsøkspersoner. Før forsøkene settes i gang må de i Norge presenteres for en uavhengig, forskningsetisk komité. Det kreves informert samtykke fra forsøkspersonen.

<i>Knock-out-teknologi</i>	Genteknologi som setter et eksisterende gen ut av funksjon.
<i>Komplementsystemet</i>	Et sett av proteiner som hjelper antistoffene med å ødelegge mikrober eller annet fremmed materiale. Systemet er spesielt viktig i utløsningen av hyperakutt avstøtning.
<i>Kronisk avstøtning</i>	Avstøtning som kommer etter flere år og som skyldes en gradvis ødeleggelse av blodkarene i transplantatet. Årsaken er ikke avklart og tilstanden er vanskelig å behandle.
<i>Lymfocytter</i>	Hvite blodlegemer som utgjør det spesifikke immunapparatet og er i stand til å reagere med ett enkelt antigen. B-lymfocytterne utvikles til plasmaceller og produserer antistoff, mens T-lymfocytterne reagerer med celleoverflater hvor antigenet er bundet til MHC-molekylene.
<i>Moratorium</i>	Et opphold i all forskning innenfor et bestemt område. Moratoriet kan være selvpålagt fra forskerhold eller innført ved lov.
<i>Makrofager</i>	En type hvite blodlegemer som deltar i det uspesifikke immunforsvaret og kan ødelegge mikrober eller annet fremmed materiale uten at det foreligger en immunisering. Makrofagene hjelper antistoffene i å utøve sine funksjoner og deltar i tillegg i starten av immunresponsen ved å kommunisere med lymfocytterne.
<i>Porcine endogene retrovirus (PERV)</i>	Virus som foreligger som en del av grisens arvemateriale og dermed nedarves fra generasjon til generasjon. Når genene til disse virusene uttrykkes, settes genproduktene sammen til virus som kan utskilles fra cellen. PERV er ikke satt i sammenheng med sykdom hos gris.
<i>Pandemi</i>	En verdensomspennende epidemi.
<i>Patogen</i>	Sykdomsfremkallende. Patogener er mikroorganismer som forårsaker sykdom.
<i>Perfusjon</i>	Gjennomstrømming av væske gjennom blodkar i kroppsdel eller organ, også når sirkulasjonen er kunstig frembrakt, som for eksempel i organ som er tatt ut for transplantasjon eller i en hjerte-lunge-maskin.
<i>Prekliniske forsøk</i>	Forsøk før utprøving på mennesker.

<i>Primater</i>	En dyregruppe som omfatter halvaper, aper, menneskeaper og mennesker.
<i>Protokoll</i>	En presis og detaljert plan for studiet av et biomedisinsk problem eller for behandlingen av en medisinsk tilstand.
<i>Spesifikt patogenfrie dyr (SPF-dyr)</i>	Dyr som er garantert fri for visse, definerte sykdomsfremkallende mikrober.
<i>Stamcelle</i>	Celle som kan gi opphav til forskjellige typer celler.
<i>Transgent dyr</i>	Et dyr som har fått overført et gen fra en annen organisme. Etterkommere av slike dyr kan, avhengig om både mordyr og fardyr var bærere av genet, også være transgene.
<i>Vaskulariserte vev og organer</i>	Vev og organer som har blodårer
<i>Vevstyping</i>	Bestemmelse av et individs vevstyper (HLA-molekyler; MHC-molekyler). Utføres i en blodprøve fra individet, spesielt med tanke på å finne en forlikelig giver til en pasient.
<i>Xenose</i>	Infeksjon som overføres fra dyr til mennesker via xenotransplantater
<i>Xenotransplantasjon</i>	Transplantasjon, implantasjon eller infusjon til mennesker av levende celler, vev eller organer fra dyr eller menneskelige kroppsvæsker, celler, vev eller organer som utenfor kroppen har hatt kontakt med levende celler, vev eller organer fra dyr.
<i>Xenotransplantat</i>	Levende celle, vev, eller organ som anvendes i xenotransplantasjon.
<i>Xenotrope mikrober</i>	Mikrober som formerer seg lettere, og eventuelt er sykdomsfremkallende, i en annen dyreart enn den dyreart den vanligvis finnes i.
<i>Zoonose</i>	Smittsomme sykdommer som overføres fra dyr til menneske. Eksempler på zonooser er rabies, salmonellainfeksjoner og Creutzfeld-Jacobs sykdom.

Litteraturliste

- Litteraturlisten omfatter ikke hele underlagsmaterialet for innstillingen, men er et utvalg av viktige dokumenter relatert til xenotransplantasjon.
- Albrechtsen D. Lønner det seg å transplantere organer? Tidsskrift for Den norske lægeforening 1999; 119: 3886.
- Bach FH, Fishman JA, Daniels N, Proimos J, Anderson B, Carpenter CB, Forrow L, Robson SC, Fineberg HV. Uncertainty in xenotransplantation: Individual benefit versus collective risk. *Nature Medicine* 1998; 4:141-144.
- Beauchamp T, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 3. ed. Oxford University Press, New York 1989.
- Bioteknologinemnda. Xenotransplantasjon - transplantasjon fra dyr til menneske: Vil vi ha det? Rapport fra Bioteknologinemndas åpne høring 30. september, 1998.
- Boneva RS, Folks TM, Chapman LE. Infectious disease issues in xenotransplantation. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14:1-14.
- Bruce, D and Bruce A (red.). *Engineering Genesis. The Ethics of Genetic Engineering*. Earthscan, London 1998. Cooper DK, Keogh AM, Brink J, Corris PA, Klepetko W, Pierson RN, Schmoeckel M, Shirakura R, Warner Stevenson L. Report of the Xenotransplantation Advisory Committee of the International Society for Heart and Lung Transplantation: the present status of xenotransplantation and its potential role in the treatment of end-stage cardiac and pulmonary diseases. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2000; 19:1125-1165.
- Cooper, DKC, Lanza, R. *Xeno. The promise of transplanting animal organs into humans*. Oxford University Press, Oxford 2000.
- Cooper, DKC. et al. (eds.), *Xenotransplantation. The Transplantation of Organs and Tissues Between Species* 2. ed.. Springer-Verlag, Berlin 1997.
- Council of Europe Working Party on Xenotransplantation (Steering Committee on Bioethics (CDBI) and the European Health Committee (CDSP) - XENO), Interim state-of-the-art report in the field of xenotransplantation. Strasbourg, 3. mai 2000.
- Christoffersen SA. Xenotransplantasjon. Tidsskrift for Den norske lægeforening 1999; 119: 4160.
- Ekeberg Ø, Loge JH. Pasientens livskvalitet etter transplantasjon - hva vet vi? Tidsskrift for Den norske lægeforening, 1999;119: 3920-3923.
- Fiane, A og Mollnes TE. Transplantasjon fra dyr til menneske. Tidsskrift for Den norske lægeforening 1999; 119: 4213-4218.
- Fiane, A, Geiran O, Søreide O, Thorsby E, Aasen AO. Organtransplantasjon med dyreorganer (xenotransplantasjon). Status og fremtidig utvikling. Tidsskrift for Den norske lægeforening 1997; 117: 1071-1076.
- Føllesdal, A (red.). *Dyreetikk*. Fagbokforlaget, Oslo 2000. Hammer C. Physiological obstacles after xenotransplantation. *Annals New York Academy of Sciences* 1998; 862: 19-27.
- Le Tissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, Patience C, Weiss RA. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature*.1997; 389: 681-682.
- Lundin S, Widner H. Patientröster om xenotransplantation: «Jag skulle göra allt, för jag vill inte dö!» *Läkartidningen* 2000, 97: 1940-1943.
- Lien B, Brekke BB. Hvordan sikre best mulig tilgang på organer for trans-

- plantasjon? Tidsskrift for Den norske lægeforening 1999; 119: 3610-3614.
- Michaels MG, Jenkins FJ, St George K, Nalesnik MA, Starzl TE, Rinaldo CR Jr. Detection of infectious baboon cytomegalovirus after baboon-to-human liver xenotransplantation. *Journal of Virology* 2001;75: 2825-2858.
- National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Review of the NHLBI Total Artificial Heart Program, June 1998- November 1999. (<http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/tah-rpt.htm>)
- National Institutes of Health, Stem Cells: A Primer. May 2000. (<http://www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm>)
- Nuffield Council on Bioethics, Animal-to-Human Transplants. The Ethics of Xenotransplantation. London, 1996. (<http://www.nuffield.org/bioethics/publication/transplants/rep0000000030.html>)
- OECD. Xenotransplantation: International Policy Issues. OECD Proceedings, Paris 1999.
- Onishi A, Iwamoto M, Akita T, Mikawa S, Tekada K, Awata T, Hanasa H, Perry A, Pig Cloning by Microinjection of Fetal Fibroblast Nuclei. *Science* 2000; 289: 1188-1190.
- Platt, JL, Xenotransplantation. New risks, new gains. *Nature* 2000; 407: 27-30.
- Polejaeva IA, Chen SH, Vaught TD, Page RL, Mullins J, Ball S, Dai Y, Boone J, Walker S, Ayares DL, Colman A, Campbell KH. Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature* 2000; 407: 505-509.
- Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM, Chapman LE, Lockey C, Onions D, Otto E. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999; 285: 1236-1241.
- Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine* 1997; 3: 282-286.
- Patience C, Switzer WM, Takeuchi Y, Griffiths DJ, Goward ME, Heneine W, Stoye JP, Weiss RA. Multiple groups of novel retroviral genomes in pigs and related species. *Journal of Virology* 2001; 75: 2771-2775.
- Ruyter K, Førde R, Solbakk JH. Medisinsk etikk - en problembasert tilnærming. Gyldendal, Oslo 2000.
- Statens Offentliga Utredningar 1999:120, Från en art till en annan - transplantation från dyr till människa. Betänkande av Xenotransplantationskomiteen, Socialdepartementet, Stockholm.
- Stoye JP, Le Tissier P, Takeuchi Y, Patience C, Weiss RA. Endogenous retroviruses: a potential problem for xenotransplantation? *Annals New York Academy of Sciences* 1998; 862: 67-74.
- Sosial- og helsedepartementet. Stamceller fra aborterte fostre og befruktede egg - medisinsk forskning, klinisk anvendelse og mulige alternativer. Rapport fra arbeidsgruppe, mai 2000. (<http://www.dep.no/shd/norsk/dep/utvalg/030071-080002/index-dok000-b-n-a.html>)
- The advisory group on the ethics of xenotransplantation. Animal tissue into humans. UK Stationary Office 1996.
- Tranøy, KE. Medisinsk etikk i vår tid. Fagbokforlaget, Bergen 1999.
- United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA). Draft guidance notes on biosecurity considerations in relation to xenotransplantation, UKXIRA, 4. Okt.1999. (<http://www.doh.gov.uk/bio>)

- security.htm)
- United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKX-IRA). Draft report of the infection surveillance steering group of the UKX-IRA, 4. Aug.1999.
(<http://www.doh.gov.uk/surveil.htm>)
- U.S. Food and Drug Administration. Availability for public disclosure and submission to FDA for public disclosure of certain data and information related to human gene therapy or xenotransplantation; Proposed Rule. 18.01.2001. (<http://www.fda.gov/cber/rules/frgene011801.pdf>)
- U.S. Public Health Service. PHS Guideline on infectious disease issues in xenotransplantation. 19.01.2001. (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.htm>)
- U.S. Public Health Service. Draft guidance for industry: source animal, product, preclinical and clinical issues concerning the use of xenotransplantation products in humans. 07.02.2001. (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno0201.pdf>)
- van der Laan LJ, Lockey C, Griffeth BC, Frasier FS, Wilson CA, Onions DE, Hering BJ, Long Z, Otto E, Torbett BE, Salomon DR. Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature* 2000; 407: 90-94.
- Verdens legeforening. Helsinkideklarasjonen. Etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker. Oktober 2000. (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/deklarasjon00.htm>)
- Welin S. Starting clinical trials of xenotransplantation - reflections on the ethics of the early phase. *Journal of Medical Ethics* 2000; 26:231-236.
- Welin S. The future of Xenotransplantation - What are the ethical problems? *Transplantation Proceedings* 2000; 32:1177-1178.
- Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin XY, Catarino PA, Saito S, Robson D, Freeland A, Myers TJ, Poole-Wilson PA. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet* 2000; 356: 900-903.
-
-