

***HALVÅRSRAPPORT FRA HELSEDEPARTEMENTETS
INTERIMSORGAN FOR XENOTRANSPLANTASJON***

1. FEBRUAR 2004

1. BAKGRUNN OG GJELDENE RETT.....	5
2. XENOTRANSPLANTASJON – FAGSTATUS OG UTVIKLING.....	7
2.1. REDEGJØRELSEN I NOU 2001: 18 XENOTRANSPLANTASJON.....	7
2.2. UTVIKLINGEN SIDEN NOU 2001: 18 – FAGSTATUS I DAG.....	9
3. ALTERNATIVER TIL XENOTRANSPLANTASJON – FAGSTATUS OG UTVIKLING.....	10
3.1. REDEGJØRELSEN I NOU 2001: 18 XENOTRANSPLANTASJON.....	10
3.2. UTVIKLINGEN SIDEN NOU 2001: 18 – FAGSTATUS I DAG.....	11
4. RISIKOSPØRSMÅL KNYTTET TIL XENOTRANSPLANTASJON OG SMITTEFARE (XENOSER) – FAGSTATUS OG UTVIKLING.....	12
4.1. REDEGJØRELSEN I NOU 2001: 18 XENOTRANSPLANTASJON.....	12
4.2. UTVIKLINGEN SIDEN NOU 2001: 18 – FAGSTATUS I DAG.....	13
4.2.1. <i>PERV</i>	13
4.2.2. <i>"Nye" virus hos gris</i>	14
4.2.3. <i>Konklusjon</i>	14
5. INTERNASJONALT REGELVERK OG/ELLER RETNINGSLINJER - UTVIKLINGSTREKK . 15	
6. ETISKE PROBLEMSTILLINGER VEDRØRENDE XENOTRANSPLANTASJON.....	17
7. OPPSUMMERING OG ANBEFALING.....	19
7.1. OPPSUMMERING AV FAGSTATUS.....	19
7.2. INTERIMSORGANETS VURDERING AV ANBEFALINGENE I NOU 2001: 18 SETT I SAMMENHENG MED UTVIKLINGEN DE SISTE ÅRENE.....	20
7.3. INTERIMSORGANETS VURDERING AV AKTUELLE, FREMTIDIGE REGULERINGALTERNATIVER.....	20
7.3.1. <i>Innføring av et permanent forbud</i>	20
7.3.2. <i>Forlengelse av dagens midlertidige forbud</i>	21
7.3.3. <i>Forlengelse av dagens midlertidige forbud, men med mulighet for særskilt unntak/dispensasjon</i>	22
7.3.4. <i>Permanent lovregulering av xenotransplantasjon</i>	23
7.4. INTERIMSORGANETS ANBEFALING.....	24

1. Bakgrunn og gjeldende rett

Ved kongelig resolusjon av 3. desember 1999 ble det såkalte xenotransplantasjonsutvalget oppnevnt. Utvalget, som var ledet av Inger Lise Gjørsvik og bestod av fagpersoner innenfor transplantasjonskirurgi, immunologi, mikrobiologi, jus, virologi, dyreatferd, teologi, filosofi samt et pasientombud, fikk til oppgave å vurdere en rekke medisinske, etiske, dyrevernmessige og rettslige problemstillinger knyttet til overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker. Utvalget overleverte 20. juni 2001 sine anbefalinger til helseministeren i form av NOU 2001: 18 Xenotransplantasjon. Utvalget la 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."*

Xenotransplantasjon har i tillegg særlig vært omtalt i to odelstingsproposisjoner. I Ot.prp. nr. 77 (1999-2000) angående endringer i transplantasjonsloven, diskuterte departementet xenotransplantasjon og la til grunn et "føre var" - prinsipp på området, nærmere bestemt at *"dersom det er tvil om hvorvidt bruk av denne type levende biologisk materiale kan medføre utilsiktede skadevirkninger på enkeltpersoner eller grupper av mennesker, må tvilen komme samfunnet som helhet til gode."*

Departementet foreslo å innføre et midlertidig forbud mot xenotransplantasjon frem til 1. januar 2003. Departementet viste særlig til at eventuell overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker ville forutsette at man hadde på plass et regelverk som stiller nødvendige krav til sikkerhet og overvåking, samt viste også til det da oppnevnte xenotransplantasjonsutvalgets arbeid og behovet for en bred offentlig debatt på bakgrunn av utvalgets fremtidige innstilling. I proposisjonen fant departementet heller ikke grunnlag for å opprettholde et tidligere forslag om et begrenset unntak fra dette midlertidige forbudet. Det ble i den forbindelse særlig vist til at man ikke kunne konkludere med at det ikke forelå noen risiko for overføring av virus/smitte ved slik bruk, samt at alle former for overføring av levende biologisk materiale fra dyr til menneske ville kreve samme strenge beskyttelsesregler. I Innst. O. nr. 72 (2000-2001) støttet Sosialkomiteen forslaget om et midlertidig forbud. Stortinget vedtok deretter en ny § 6a i transplantasjonsloven som fastsatte et midlertidig forbud mot *"(O)verføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker"*. Av lovens § 15 andre ledd fremgikk at forbudet ville opphøre å gjelde 1. januar 2003.

Xenotransplantasjonsutvalget avga som nevnt sin innstilling 20. juni 2001. Et samlet utvalg anbefalte at xenotransplantasjon burde tillates såfremt virksomheten skjedde i samsvar med en rekke nærmere definerte prinsipper for reduksjon av smitterisiko, smitteovervåking og kontroll av pasienter som har fått utført xenotransplantasjon. Slik overvåking og kontroll skulle skje både av hensyn til den enkelte pasient/dennes nærtstående, men også av hensyn til samfunnet som sådan. Viktigheten av en føre-var-strategi og en skritt for skritt - strategi ble fremhevet, samt behovet for oppbygging av kompetanse vedrørende xenotransplantasjon og smitterisiko. Utvalget foreslo også prinsipper for pasientutvelgelse, særskilte krav til

informasjon og samtykke, opprettelse av xenobiobanker og xenoregister til bruk i overvåking, krav om godkjenning fra relevant myndighet før iverksetting av utprøving/behandling, mv. Utvalget understreket at virksomheten må reguleres gjennom lov (evt. også forskrifter) for å sikre at ovennevnte hensyn ivaretas. Endelig understrekes det at regelverk på området må utformes i samsvar med internasjonale anbefalinger (herunder fra Europarådet), og at ulike elementer i tilknytning til selve utprøvingen/behandlingen (mao. hvordan man rent fagteknisk skal gjennomføre xenotransplantasjon) må være i samsvar med internasjonale anbefalinger.

Utvalget utarbeidet ikke eget lovforslag, men fremmet en rekke forslag til hva en lov i såfall måtte inneholde, nærmere bestemt hvilke problemstillinger og prinsipper som måtte omfattes av en lovregulering, samt definisjoner av viktige begreper. Utvalget la til grunn at dersom slikt regelverk kunne utarbeides og være på plass fra 1. januar 2003, burde xenotransplantasjon fra dette tidspunkt kunne gjennomføres i Norge. Utvalgets forslag innebar et system hvor et rådgivende organ skulle vurdere alle søknader om xenotransplantasjon, og at departementet deretter skulle gi evt. godkjenning.

Xenotransplantasjon ble dernest behandlet i Ot.prp. nr. 52 (2001-2002) hvor transplantasjonslovens § 15 andre ledd ble endret slik at det midlertidige forbudet ble forlenget til 1. januar 2005. I proposisjonen er det vist til at i høringsrunden til NOU 2001: 18 støttet et flertall av de som avga uttalelse (38 av 47) utvalgets forslag. Det fremgår at de fleste av disse var opptatt av risikospørsmålet i forhold til fare for smitteoverføring, men mente at ved å følge utvalgets føre-var-prinsipp ville det være forsvarlig å gradvis tillate forsøk med xenotransplantasjon fra 1. januar 2003. Flere understreket imidlertid viktigheten av å innhente mer kunnskap og at nødvendige reguleringsmekanismer måtte være på plass før xenotransplantasjon kunne tillates. Mindretallet av høringsinstansene mente det ville være for tidlig å tillate xenotransplantasjon fra 1. januar 2003 og viste særlig til behovet for mer kunnskap på feltet og mer eksakt viten om faren for smitteoverføring. Det er også vist til at man må ha tid til å få på plass et tilstrekkelig overvåknings- og kontrollregime, samt tid til en offentlig debatt om xenotransplantasjon.

I proposisjonen er det videre understreket at Europarådets anbefalinger vil være viktige, og at arbeidet med eventuell lovregulering vil henge nært sammen med disse retningslinjene. I proposisjonen var det forutsatt at retningslinjene skulle foreligge september 2002, senest mars 2003, og departementet foreslo i proposisjonen å forlenge det midlertidige forbudet til 1. januar 2005. Departementet uttalte i den forbindelse: *"Begrunnelsen for dette er at departementet ønsker å ha tilstrekkelig tid til å vurdere utvalgets tilrådinger, høringsuttalelsene og Europarådets endelige retningslinjer. Videre ønsker departementet tid til å utarbeide forslag til permanent regulering."*

Departementet har videre vist til at Xenotransplantasjonsutvalget ikke hadde utarbeidet lovforslag, at det heller ikke hadde vurdert hvordan forslaget ville virke inn på annen lovgivning, og at det dermed gjenstod en god del arbeid før man kunne ha et forslag klart. Deretter uttales: *"Det vil etter departementets oppfatning også være fornuftig å avvente en regulering til det foreligger en endelig anbefaling fra Europarådet. Denne vil som nevnt (...) foreligge tidligst i siste halvdel av 2002."* Endelig uttales at det av den grunn vil *"(...) være*

realistisk å sende et forslag til regulering av xenotransplantasjon på høring sommeren 2003, med fremleggelse våren 2004.”

I Innst. O. nr. 51 (2001-2002) støttet et komiteflertall forslaget om forlengelse av det midlertidige forbudet til 1. januar 2005, og viste til at dette ville være nødvendig for å gi Regjeringen nødvendig tid til å vurdere xenotransplantasjonsutvalgets tilrådinger, høringsuttalelsene og Europarådets endelige retningslinjer.

I Ot.prp. nr. 52 (2001-2002) ble det også foreslått opprettet et Interimsorgan for Xenotransplantasjon som skulle gis ansvaret for å følge med på utviklingen innen xenotransplantasjon. Det uttales at man ved dette vil *”sikre at man er ajour med hva som skjer internasjonalt, og vil være bedre rustet til å takle den situasjonen som kan oppstå dersom xenotransplantasjon blir et behandlingstilbud i andre land.*”

Interimsorganet for xenotransplantasjon ble opprettet 4. juli 2003. Av mandatet fremgår at Interimsorganet skal ha ansvaret for å følge med på utviklingen innen feltet på verdensbasis, samt holde seg oppdatert på utviklingen i andre land, herunder i forhold til retningslinjer fra internasjonale organisasjoner. Interimsorganet skal holde Helsedepartementet løpende orientert om den internasjonale utviklingen på området, og levere halvårsrapporter til departementet 1. august og 1. februar.

Interimsorganet har avholdt møter 17. september 2003, 14. oktober 2003 og 13. januar 2004. De to første møtene har særlig medgått til intern oppdatering av fagstatus på feltet, samt utarbeidelse av foreløpig tilbakemelding til Helsedepartementet angående fagstatus på feltet, samt foreløpig anbefaling i forhold til behovet for fremtidig regulering. Møtet 13. januar 2004 har særlig medgått til ferdigstilling av Interimsorganets første Halvårsrapport som herved overleveres.

I samsvar med mandatet har Interimsorganet i denne Halvårsrapporten redegjort for den faglige utvikling på feltet som har funnet sted etter overleveringen av NOU 2001: 18 Xenotransplantasjon. Videre har Interimsorganet vurdert hvilken betydning dette bør få i forhold til fremtidig rettslig regulering av feltet.

Interimsorganet har bestått av Inger Lise Gjørv (leder), Odd Geiran, Espen Rimstad, Nina Mår Tapper, Tom Eirik Mollnes, Tore Tennøe og Magne Roland. Ved Helsedepartementets brev av 5. januar 2004 ble Kari Mjølhus oppnevnt som nytt medlem til erstatning for Nina Mår Tapper som på grunn av andre arbeidsoppgaver så seg nødt til å trekke seg fra interimsorganet. Helsedepartementet har ivarett sekretariatsfunksjonen.

2. Xenotransplantasjon – fagstatus og utvikling

2.1. Redegjørelsen i NOU 2001: 18 Xenotransplantasjon

I NOU 2001: 18 har utvalget i kapittel 4 vist til at det kan skilles mellom tre hovedtyper av xenotransplantasjon; transplantasjon av hele organer, transplantasjon av celler og bruk av bioartifisielle organer.

Utvalget påpeker at xenotransplantasjon vil kunne gi en tilnærmet ubegrenset tilgang til *hele organer* for transplantasjon. Det vises til at for personer med livstruende og irreversibel organsvikt, vil transplantasjon være den beste og ofte eneste gjenværende behandlingsmulighet. Et utbredt problem er imidlertid 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.

Utvalget har vist til at 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. Det påpekes at 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. Utvalget understreker derfor at nye metoder for å komme forbi de immunologiske hindringene vil måtte utvikles, og at det følgelig er 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.

Utvalget har dernest vist til at xenotransplantasjon av *celler* vil kunne utgjøre en ny behandlingsform ved en rekke sykdommer, og at det sannsynligvis vil være mindre problematisk å unngå avstøtning ved xenotransplantasjon av celler enn med hele organer. En viktig forskjell er at organer inneholder mange forskjellige celletyper og har et komplisert samspill med kroppens øvrige vev. Det er videre lettere å biologisk manipulere celler enn organer, og de kan oppbevares utenfor kroppen i lengre perioder. Endelig er det vist til at den immunologiske reaksjonen mot organer og celler er 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. Utvalget viser imidlertid til at celler vil 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*. Utvalget har vist til at de umiddelbare kliniske problemene for pasienten synes overkommelige når det gjelder bruk av bioartifisielle organer. Bioartifisiell lever er allerede under klinisk utprøving, og utvalget har antatt at smitterisikoen ved denne behandlingen vil være 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, har utvalget forventet at denne type behandling raskt kan bli etablert ved de sentra som driver levertransplantasjon.

2.2. Utviklingen siden NOU 2001: 18 – fagstatus i dag

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. Resultatet er at organet blir ute av stand til å fungere i løpet av kort tid. Ingen av de eksisterende immundempende legemidlene kan forebygge denne formen for avstøtning.

Ved xenotransplantasjon er det mulig 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».

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.

Ved avlevering av NOU 2001:18 hadde det blitt fremstilt og klonet transgene griser, mens «knock-out» teknologi foreløpig var begrenset til mus. 25. desember 2001 lyktes det imidlertid firmaet PPL Therapeutics å fremstille 5 “knock-out”-grisunger, som ble født som et resultat av kjerneoverføring, eller kloning. Hos disse «knock-out»-grisene var den ene kopien/allelet av genet for gal α 1,3 gal slått av. 25. juli 2002 meldte samme selskap at de hadde fremstilt 4 “double knock-out”-grisunger, der begge kopiene av genet for gal α 1,3 gal var slått av. Det var på forhånd knyttet usikkerhet til hvor godt disse homozygote «knock-out»-grisene ville klare seg helt uten Gal, men de har så langt vært ved god helse.

Dette gjør det mulig å unngå den hyperakutte avstøtningen og er dermed et viktig skritt i retning av xenotransplantasjon av hele organer. 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.

Samtidig kan muligheten for kloning av “knock-out”-gris bidra til at man kommer forbi også andre typer avstøtninger, selv om det foreløpig ikke er publisert resultater i denne retningen.

3. Alternativer til xenotransplantasjon – fagstatus og utvikling

3.1. Redegjørelsen i NOU 2001: 18 Xenotransplantasjon

I NOU 2001: 18 er det i kapittel 5 redegjort for ulike alternativer til xenotransplantasjon. Utvalget har påpekt at det fremtidige behovet for xenotransplantasjon vil påvirkes av utviklingen av gode alternativer. Det understrekes at ett alternativ alene ikke vil kunne erstatte xenotransplantasjon, idet xenotransplantasjon omfatter for mange ulike former for terapi, fra transplantasjon av forskjellige organer via bruk av bioartificielle organer til celleterapi for ulike lidelser.

Av de tiltak som bygger på dagens medisinske teknologi, er forebygging, andre medisinske behandlingstilbud og økt organdonasjon de mest aktuelle. Utvalget mente det var liten grunn til å tro at forebyggende tiltak alene ville kunne redusere behovet for transplantasjoner i overskuelig fremtid. Klassiske forebyggende tiltak ville kunne utsette, men ikke eliminere transplantasjonsbehovet. Utvalget påpekte at tiltak for å øke antall organer som blir donert, ville ha størst umiddelbart potensiale når det gjaldt å redusere ventelistene for organtransplantasjon. Imidlertid understrekes at på lengre sikt vil organdonasjon alene ikke en gang teoretisk kunne dekke behovet for organer til transplantasjon.

Utvalget viste til at det på daværende tidspunkt ikke var utviklet kunstige organer i form av mekaniske innretninger som kunne erstatte funksjonen av et defekt organ og opprettholde liv. Det ideelle kunstige organ vil være implantert i kroppen, virke kontinuerlig og tillate at pasienten kan bevege seg fritt omkring uten til å være knyttet til større medisinske installasjoner. Det er vist til at behandling med dialysemaskiner, såkalte kunstige nyrer, har opprettholdt liv i mange pasienter, selv om disse maskinene er lokalisert i særskilte behandlingssenheter og brukes periodisk. Videre er det vist til at kunstige hjertepumper var det som da var mest å regne som et kunstig organ. Det er utviklet pumper som er mer driftssikre enn de første modellene og noen pumper kan opereres inn i pasientens kropp. Utvalget har med utgangspunkt i bruk av hjertepumper understreket at det vil være 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 vil dermed ligge 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 det hindres komplikasjoner som ofte er forbundet med implantasjon av kunstige materialer, for eksempel blodpropp, blødninger og infeksjoner.

Utvalget understreker at kunstige hjerter i likhet med xenotransplantasjon, vil bygge på videreutvikling av ny medisinsk teknologi. Kunstige hjerter har igjen blitt aktuelt, og nye modeller gir mulighet for å overvinne vanskene med infeksjoner, blodpropp og mekanisk svikt. Som alternativ til grisehjerter vil kunstige hjerter ha 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 tilpassningsevne og en mer dynamisk respons på biologiske behov enn et kunstig hjerte, og vil dessuten medføre mindre fare for blodpropp. Utvalget viste imidlertid til at det

uansett var 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.

Oppsummeringsvis har utvalget vist til at kunstige hjerter, genterapi og stamcelleterapi kunne være alternativer til xenotransplantasjon. Det påpekes at i likhet med hva som gjelder for xenotransplantasjon, vil disse alternativene forutsette en videreutvikling av ny medisinsk teknologi. Utvalget understreket imidlertid at felles for de aller fleste nye medisinske teknologier vil være at det er en viss grad av usikkerhet knyttet til dem. Utvalget mente derfor at det ville være uklokt å satse bare på utvikling av ett fagfelt og én metode, og at en prioritering mellom xenotransplantasjon og andre behandlingsmetoder basert på effekt, risiko, kostnad og resultater burde avventes til et senere stadium av forskningen.

3.2. Utviklingen siden NOU 2001: 18 – fagstatus i dag

Siden NOU'en ble avgitt har man klart å utnytte potensialet for allotransplantasjon noe bedre. I 2003 har Rikshospitalet utført flere transplantasjoner enn tidligere år. Både antall transplantasjoner av nyre, lever, hjerte og lunge har økt. Det ble gjennomført 241 nyretransplantasjoner i 2003, mot 213 i 2002. Antall levertransplantasjoner i 2003 var 39 mot 25 i 2002. Antall hjertetransplantasjoner har økt fra 26 til 45, og lungetransplantasjon fra 12 til 19.¹ Interimsorganet viser til at selv om man transplanterer mer enn man noensinne har gjort, er det fortsatt lange ventetider. I tillegg vil denne situasjonen kunne endres raskt. Tilfanget av organer er avhengig av ytre påvirkninger, for eksempel økt mediefokus på organtransplantasjon eller andre forhold som kan påvirke befolkningens holdning til slik medisinsk virksomhet. Offentlige helsemyndigheters engasjement vil også være av betydning, for eksempel i form av økonomiske satsing på fagfeltet (herunder utdanning av personell på berørte fagfelt), organiseringen av transplantasjonstjenesten ved landets sykehus, utarbeidelse av regelverk, utarbeidelse av informasjonsmateriell, mediekampanjer og lignende.

Når det gjelder stamcelleforskningen har man her sett en rekke fremskritt eller små gjennombrudd. Imidlertid har man ikke hatt de forskningsmessige gjennombrudd enkelte forutså når denne teknologien ble kjent. Slik Interimsorganet vurderer det må det fortsatt antas å være et godt stykke igjen, - både medisinskfaglig og tidsmessig, før stamceller vil kunne være et reelt og kostnadseffektivt alternativ til allotransplantasjon. Det forventes at stamceller i første rekke vil kunne frembringe spesifikke cellelinjer som for eksempel kan transplanteres inn til erstatning for skadede celler og vev, mens bruk av stamcelleteknologi til å frembringe hele organer må forventes å være betydelig mer komplisert. Interimsorganet vil imidlertid vise til at stamcelleteknologi ikke bare kan tenkes aktuelt med utgangspunkt i humant materiale. Denne teknologien kan også tenkes brukt på dyr, for eksempel hvor stamcelleteknologi brukes for å modifisere egenskaper hos dyr som skal brukes i xenotransplantasjon eller hvor dyreembryo brukes som kilde for cellelinjer eller organer som senere overføres til mennesker.

I tillegg har det siden avgivelsen av NOUen skjedd en medisinsk utvikling når det gjelder autolog bruk av egne celler til behandling av hjerteinfarkt.

¹ Kilde: http://www.rikshospitalet.no/print_avdi.asp?nPubID=2774

Når det gjelder utviklingen av kunstige organer, tilsier nyhetene eller publiseringene at dette feltet foreløpig har preg av utprøvende behandling. Slik Interimsorganet vurderer det er teknologien fortsatt for dyr og for lite utprøvd til at kunstige organer vil kunne være et reelt og kostnadseffektivt alternativ til allotransplantasjon.

4. Risikospørsmål knyttet til xenotransplantasjon og smittefare (xenoser) – fagstatus og utvikling

4.1. Redegjørelsen i NOU 2001: 18 Xenotransplantasjon

I NOU 2001: 18 er det i kapittel 6 redegjort for risiko for smitte ved xenotransplantasjon. Xenotransplantasjon innebærer at artsgrensene overskrides på en ny måte, med direkte og som oftest langvarig vevskontakt mellom kildedyr og mottaker. Utvalget har derfor understreket at risiko for overføring av nye typer smittestoffer som kan forårsake sykdom vil være et viktig aspekt ved vurderingen av xenotransplantasjon. Den enkelte pasients nytte av xenotransplantasjon må med andre ord 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 smittsomme agens som vi vet kan infisere gris. Utvalget har imidlertid understreket at det med daværende kunnskap, vanskelig ville kunne garanteres at sykdomsfremkallende mikroorganismer ikke ville bli overført. Det kan finnes flere mikrober som kan infisere gris, enn de som i dag er kjent, og 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 imidlertid en rekke betingelser som må oppfylles, jf. nærmere om dette under pkt. 4.2.

Utvalget har vist til at det for å minimalisere følgene av en eventuell smitteoverføring, vil være viktig med et effektivt system for å oppdage og begrense smitte så tidlig som mulig. Både klinisk og laboratoriebasert overvåkning vil være nødvendig. Mottakere av xenotransplantater må forplikte seg til å delta i livslang oppfølging, og alle tegn til unormale og uforklarte symptomer eller funn må rapporteres umiddelbart til relevante lokale instanser og nasjonale myndigheter. Det kan også 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 vil opprettelse av særskilte xenobiobanker og xenoregister være egnede verktøy.

Under henvisning til usikkerheten vedrørende smitterisiko, har utvalget konkludert med at det vil være påkrevet å anvende føre-var-prinsippet ved xenotransplantasjon. Et moratorium, en skritt-for-skritt-strategi, en gå-sakte-strategi og en overvåkingsstrategi er alle aktuelle strategier ved en eventuell innføring av xenotransplantasjon. Etter utvalgets oppfatning synes det utelukket at én av de ovenfor nevnte strategiene alene vil være tilstrekkelig for en eventuell forsvarlig innføring av xenotransplantasjon. I og med at det allerede foregår kliniske

forsøk i utlandet, må samtlige av disse strategiene kombineres med en streng overvåkningsstrategi med tanke på eventuelle skadevirkninger.

4.2. Utviklingen siden NOU 2001: 18 – fagstatus i dag

Gris er fortsatt det mest sannsynlige kildedyr for xenotransplantasjon. Hoveddelen av det som er beskrevet vedrørende mulig smitteoverføring ved xenotransplantasjon i perioden 2001-2003 omhandler mulig overføring av smitte fra denne dyrearten.

I NOU 2001: 18 uttales det blant annet: *”Man vet ikke hvilke virus som potensielt kan utgjøre den største faren ved xenotransplantasjon. Det kan likevel lages en liste over 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.”*

Denne fremstillingen er fremdeles gyldig. Det skal anføres at det ikke kan utelukkes at man i fremtiden kan fjerne virus som finnes innebygget i arvematerialet ved genmodifisering av potensielle kildedyr.

Porcint endogene retrovirus (PERV) er fremdeles i fokus nettopp fordi man per i dag ikke har eliminert det fra mulige kildedyr, da PERV som nevnt foreligger som en del av grisens arvemateriale. I NOU 2001: 18 uttales det bl.a.: *”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.”*

I NOU'en ble det satt opp syv kriterier som måtte være oppfylt dersom PERV eventuelt skulle kunne utgjøre en risiko ved xenotransplantasjoner, dvs. dersom PERV skulle kunne etablere seg i mottakeren og deretter utgjøre en helseisiko for befolkningen: *”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.”*

Utvalget la til grunn at de to første kriteriene var oppfylt. Også de to neste kriterier var oppfylt, men begrenset til immundefekte mus. Når det gjaldt de tre siste kriterier, fantes det ikke holdepunkter for at disse var oppfylt. Dette er utgangspunktet for de litteratureksempler som i det videre skal trekkes fram for perioden etter NOU'en ble overlevert.

4.2.1. PERV

Problemstilling: Kan PERV formere seg i mottaker?

For å evaluere mulig risiko for artskryssing av PERV ble infeksiøse PERV gitt til rotte, marsvin og mink. Videre ble infeksiøse PERV, som var tilpasset for å kunne formere seg i

humane celler, gitt til 3 ulike primatarter. For å simulere situasjonen ved xenotransplantasjon ble forsøksdyrene gitt daglig dose med immundempende medikamenter (cyclosporine A, methylprednisolone og RAD, et rapamycin derivat).

Ingen av de små laboratoriedyrene eller primatene viste antistoff produksjon mot PERV eller integrering av PERV proviralt DNA i blodceller eller celler fra diverse organer i en 3 måneders observasjonsperiode (Specke et al. 2002).

Problemstilling: Vil PERV kunne overføres ved bruk av lever-dialyse maskin?

Studie 1: Ingen av syv personer med akutt leversvikt som hadde gjennomgått lever-dialyse hvor celler fra spesifikt patogen frie griser ble benyttet forut for human levertransplantasjon, viste spesifikke antistoffer mot PERV i serum i etterkant (Irgang et al., 2003).

Studie 2: Det ble ikke påvist PERV transkripter eller infeksjose PERV partikler i utgående strøm fra en lever-dialyse maskin. Det ble ikke påvist PERV infeksjoner i blodprøver fra 5 pasienter før, eller ved ulike tidspunkter etter, bruk av lever-dialyse maskin. (Kuddus et al. 2002)

Problemstilling: Vil PERV kunne rekombinere med humane endogene retrovirus (HERV) transkripter?

I en studie kunne man ikke finne HERV sekvenser i PERV partikler som var dyrket på en human cellelinje. Kvantitativt betyr det at mindre enn 1 av 10^4 - 10^7 PERV partikkel kan, om mulig, inneholde HERV sekvenser (Suling et al., 2003).

4.2.2. "Nye" virus hos gris

Med nye virus hos gris, menes virus hos gris som var ukjente/lite omtalt i 2001, med mulig xenotisk overføringsrisiko

Porcint hepatitt E-virus

Grisens hepatitt E virus er "nytt" virus hos gris og er vidt utbredt globalt. Det gir ikke noen kjent sykdom hos gris. Det er 4 genotyper av hepatitt E virus. To av disse genotypene inneholder hepatitt E virus fra både gris og menneske. Enkelte stammer av humane hepatitt E virus (HHEV) er mer like grisens hepatitt E virus enn prototype HHEV (Meng 2003). Grisens hepatitt E virus er påvist å kunne gi infeksjon hos mennesket via mat dvs, ikke-varmebehandlet svinelever (Yazaki et al., 2003). Det skal være mulig å fjerne grisens HEV fra en potensiell kildebesetning for xenotransplantasjon ved hjelp av overvåkning, strenge hygieniske prinsipper etc. (Meng 2003)

4.2.3. Konklusjon

Det er ikke fremlagt resultater som tilsier at risikoen for xenoser er høyere enn man antok da NOU 2001:18 ble avgitt. Denne påstanden bygger blant annet på:

1. Kliniske studier der mennesker har blitt eksponert for vev eller celler fra gris, har ikke kunnet påvise infeksjon med PERV i ettertid.
2. Det er ikke påvist at PERV kan gi infeksjoner hos forsøksdyr utover immundefekte mus.
3. Det er ikke påvist rekombinering mellom PERV og dens humane ekvivalent, HERV.

4. Det er økt fokus på andre, ”nye” virus hos gris (dvs andre enn PERV). Men disse kan ventelig fjernes fra potensielle kildebesetninger.

Litteratur:

Irgang M, Sauer IM, Karlas A, Zeilinger K, Gerlach JC, Kurth R, Neuhaus P, Denner J. Porcine endogenous retroviruses: no infection in patients treated with a bioreactor based on porcine liver cells. *J Clin Virol.* 2003. 28:141-154.

Kuddus R, Patzer JF, Lopez R, Mazariegos GV, Meighen B, Kramer DJ, Rao AS Clinical and laboratory evaluation of the safety of a bioartificial liver assist device for potential transmission of porcine endogenous retrovirus. *Transplantation.* 2002.73:420-429.

Meng XJ. Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003; 278:185-216.

Specke V, Schuurman HJ, Plesker R, Coulibaly C, Ozel M, Langford G, Kurth R, Denner J. Virus safety in xenotransplantation: first exploratory in vivo studies in small laboratory animals and non-human primates. *Transplant Immunology* , 9: 281-288, 2002

Suling K, Quinn G, Wood J, Patience C. Packaging of human endogenous retrovirus sequences is undetectable in porcine endogenous retrovirus particles produced from human cells. *Virology.* 2003.312:330-336.

Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol.* 2003;84:2351-2357.

5. Internasjonalt regelverk og/eller retningslinjer - utviklingstrekk

I Sverige synes det per i dag ikke å være noen planer om å utarbeide lovgivning som skal regulere klinisk utprøving/behandling med xenotransplantasjon. En svensk utredning om xenotransplantasjon (SOU 1999: 120) konkluderte med at risikoen ved xenotransplantasjon ikke var så stor at det ville være behov for et permanent eller absolutt forbud. Den usikkerhet som foreligger om risiko, tilsa imidlertid at man la et ”føre-var”-prinsipp til grunn, og at man på nærmere vilkår kunne tillate velkontrollerte kliniske forsøk i begrenset utstrekning. Utvalget mente imidlertid at det ville være nødvendig med et særskilt regelverk for regulering av slike kliniske forsøk, og anbefalte at ytterligere kliniske forsøk ikke ble gjennomført før regjeringen og den svenske Riksdagen hadde tatt stilling til spørsmålet, og spørsmålet hadde vært gjenstand for åpen samfunnsdebatt. Dersom man ønsket å ta i bruk xenotransplantasjon som behandling, anbefalte utvalget en ny utredning og stillingstagen til dette spørsmålet fra politiske myndigheter. Utredningen har vært på høring, men etter det har intet skjedd i forhold til reguleringsspørsmålet.

I Danmark har Folketinget diskutert reguleringen av xenotransplantasjon i 2001, og fattet i den forbindelse et de facto moratorium mot xenotransplantasjon. I henhold til dette vedtaket må det ikke utføres forsøk eller behandling med xenotransplantasjon uten at det gis tillatelse fra sentrale helsemyndigheter, herunder Den Centrale Videnskabetiske Komité, og før det er

tatt stilling til de faglige og etiske problemer som reises i forbindelse med teknologien. Det synes ikke å være noen planer om å utarbeide lovgivning som skal regulere klinisk utprøving/behandling.

I Storbritannia har man opprettet en ordning med et rådgivende organ (UKXIRA) som vurderer søknader om xenotransplantasjon. Organet kan ikke beslutte om klinisk utprøving/behandling skal tillates, men gir sitt råd til helseministeren. Dersom helseministeren ikke avslår blir hans beslutning meddelt den lokale komiteen for forskningsetikk. Etikkomiteen gir konkrete råd til prosjektet, men bare det organ i National Health Service som overvåker forskningsprosjektet, kan gripe inn og eventuelt stoppe prosjektet. UKXIRA har utarbeidet omfattende retningslinjer for biosikkerhet og infeksjonsovervåkning, samt retningslinjer for søknader om å igangsette behandling med xenotransplantasjon. For tiden er det lav aktivitet i UKXIRA, og det er lite nytt å melde. I Storbritannia er det en sterk opinion mot de dyreforsøk som er nødvendig for å utvikle teknologien for gjennomføring av xenotransplantasjon.

USA er aktive i forhold til å utarbeide ferdige retningslinjer ("guidelines") for xenotransplantasjon. Det er åpnet for kliniske forsøk i tråd med retningslinjene. Det arbeides imidlertid mot et fullstendig regelverk som skal regulere alle former for xenotransplantasjon.

Europarådets retningslinjer om xenotransplantasjon har blitt utsatt flere ganger og endelig anbefaling forelå ikke før 19. juni 2003. Retningslinjene gjelder både klinisk utprøving og behandling, og utgangspunktet er at xenotransplantasjon ikke bør utføres før det enkelte land har regulert feltet i samsvar med det som følger av retningslinjene. Retningslinjene legger opp til at reguleringen av xenotransplantasjon må innebære omfattende kontroll-, overvåknings- og sikkerhetstiltak for å minimalisere risikoen for smitteoverføring, både i forhold til den enkelte pasient og samfunnet som sådan. Videre anbefales at det stilles strenge krav i forhold til indikasjonene for slik bruk, i forhold til informasjon og samtykke, i forhold til godkjenning av de institusjoner som skal kunne gjøre xenotransplantasjon, i forhold til oppdrett, behandling og bruk av kildedyr, mv. Endelig fremgår av retningslinjene at medlemslandene aktivt skal sørge for åpenhet og bred offentlig debatt rundt grunnleggende spørsmål knyttet til xenotransplantasjon, herunder de medisinske, dyrevernmessige, etiske og rettslige problemstillinger som dette feltet inneholder.

Xenotransplantasjon er også satt på dagsorden i WHO, og i WHO's styremøte 19. – 24. januar skal det diskuteres en "draft-resolution" som blant annet omfatter xenotransplantasjon. Bakgrunnen for WHO's behandling er blant annet at etikk-komiteen i Den Internasjonale Xenotransplantasjonsforening har tatt initiativ overfor WHO med tanke på å få organisasjonen til å anbefale medlemslandene å regulere xenotransplantasjonsvirksomhet. Initiativet er tatt fra forskerne selv under henvisning til et kollektivt og globalt ansvar for å hindre spredning av eventuelle smittsomme agens over landegrensene. Dette tilsier at regulering av xenotransplantasjon bør være ivaretatt verden over etter felles retningslinjer. Utkastet til WHO-resolusjon knesetter enkelte overordnede prinsipper i samsvar med ovennevnte retningslinjer fra Europarådet, men er imidlertid langt mindre detaljert. I motsetning til hva som gjelder for Europarådets retningslinjer, har resolusjonen således mer preg av å være et mer overordnet politikkdokument hvor behovet for nasjonal og internasjonal regulering

understrekes, enn detaljerte retningslinjer for hvordan xenotransplantasjon rent faktisk skal gjennomføres, på hvilke vilkår det skal gjennomføres og hva slags konkrete overvåknings- og oppfølgingsinstrumenter som må være på plass ved xenotransplantasjon.

6. Ethiske problemstillinger vedrørende xenotransplantasjon

Interimsorganet slutter seg til de etiske vurderingene som er gjort i NOU 2001: 18. Organet vil imidlertid understreke behovet for en løpende debatt om de etiske aspektene ved xenotransplantasjon. Dette gjelder først og fremst den konsekvensetiske avveiningen mellom hensynet til den enkelte pasients helse og sykdomsrisikoen for andre samfunnsmedlemmer. Andre viktige temaer er grensene for genetiske endringer av dyr, åpenhet og innsyn i forskning, utvelgelsen av pasienter og deres rett til informert samtykke, samt spørsmål knyttet til dyrevelferd.

NOU 2001:18 tar utgangspunkt i tre ulike etiske grunnverdier - velferd, verdighet og rettferdighet. *Velferd* dreier seg om at et individ har krav på visse grunnleggende goder, og at det ikke skal utsettes for skade. Ny teknologi må blant annet 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 vektskål og veies. Ideelt sett tar man også hensyn til sannsynligheten for at effektene inntreffer. Ved xenotransplantasjon medfører dette å vurdere den enkelte pasients økte livskvalitet opp mot den kollektive risiko for smitteoverføring og mot eventuell lidelse og skade hos forsøks- og kildedyr.

Menneskelig verdighet, forstått som uttrykk for menneskeverdet, er en grunnleggende etisk verdi. 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."*

Mennesket er slik sett ikke bare en "verdi" på linje med andre verdier, men står hevet over den verdirangeringen som ellers hersker i samfunnet. Dette 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.

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 medisinsk ansvarlige. Pasienten skal vite hva det gis samtykke til. Informert samtykke er derfor blitt et viktig begrep i den medisinsk-etiske 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 respektere dyret for dets "dyrhet", dvs. for dyrets egen skyld.

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.

De genetiske endringene av griser som hittil er utført eller er planlagt i forbindelse med xenotransplantasjon kan ikke sies å true grisens artsintegritet. Endringene har heller ikke gitt noen dyrevernmessig betenkelige følger sammenliknet med ikke-genmanipulerte griser. Den etiske grensen for genmodifisering av kildedyr bør likevel være gjenstand for løpende debatt.

Interimsorganet anser ikke at menneskeverdet blir påvirket av xenotransplantasjon for å lindre eller kurere sykdom. Den psykologiske effekten for den enkelte 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 i gang. 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 uten xenotransplantasjon 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. Interimsorganet forutsetter at etablerte normer for behandling av forsøksdyr i det norske samfunnet følges. Interimsorganet 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 smitterisiko setter.

7. Oppsummering og anbefaling

7.1. Oppsummering av fagstatus

Fagfeltet xenotransplantasjon kjennetegnes av svært komplisert og høyteknologisk human- og veterinærmedisin. På dette området reiser det seg fortsatt en lang rekke vanskelige etiske og medisinsk problemstillinger, både i forhold til forskning, klinisk utprøving og behandling. I tillegg reiser det seg mange kompliserte veterinærmedisinske problemstillinger, samt dyreetiske problemstillinger.

Resultatene av en del nyere forsøk tyder på at risikoen for smitte fra gris til menneske, - og dermed også frykten for slik smitte, er mindre i dag enn i 2001. Imidlertid er datagrunnlaget svært begrenset, og ytterligere forskning/utprøving vil være nødvendig. Det har skjedd enkelte medisinske/veterinærmedisinske gjennombrudd som gjør at man har kommet noen skritt nærmere å løse avstøtningsproblemene som er forbundet med xenotransplantasjon.

7.2. Interimsorganets vurdering av anbefalingene i NOU 2001: 18 sett i sammenheng med utviklingen de siste årene

Utviklingen de siste årene har ikke medført at de problemstillinger og avveininger som er synliggjort i NOU 2001: 18 er mindre relevante. Slik Interimsorganet ser det må en eventuell fremtidig regulering og bruk av xenotransplantasjon fortsatt skje i samsvar med de anbefalinger som fremgår av NOU'en, og omfattende kontroll- og overvåkningsregimer i forhold til smitterisiko vil fortsatt være nødvendig. Fortsatt bør xenotransplantasjon skje i henhold til en føre-var-strategi.

7.3. Interimsorganets vurdering av aktuelle, fremtidige reguleringsalternativer

Som nevnt innledningsvis gjelder dagens midlertidige forbud frem til 1. januar 2005. På bakgrunn av de forslag som følger av NOU 2001: 18, den faglige utvikling de senere år, samt utviklingen på regelverksiden etter avgivelse av NOU'en, har Interimsorganet vurdert hva slags regulering man bør ha etter 1. januar 2005. Slik Interimsorganet ser det bør fire alternativer diskuteres nærmere. I de videre underpunkter vil disse alternativene bli vurdert dels enkeltvis og dels i forhold til hverandre. Interimsorganets anbefaling er inntatt i pkt. 7.4.

7.3.1. Innføring av et permanent forbud

Det følger av NOU 2001: 18 at xenotransplantasjon bør tillates på nærmere bestemte vilkår. Dagens midlertidige forbud har vært begrunnet i at utviklingen foreløpig ikke har gjort det aktuelt å ta dette i bruk, samt at det vil ta tid å utvikle et egnet regelverk for å regulere xenotransplantasjon dersom dette skulle fremstå som et aktuelt alternativ. Begrunnelse for midlertidig forbud var videre at man ønsket tid til å skaffe mer viten. I dette kan sies å ligge en forventning om at xenotransplantasjon vil kunne være aktuell som klinisk utprøving/behandling, dersom utviklingen frembringer effektiv behandling for alvorlige sykdommer, en akseptabel smitterisiko, at man ut fra en etisk vurdering finner å ville tillate dette, dersom man er villig til nødvendig overvåking og en skritt for skritt – strategi.

Den faglige utvikling som har skjedd på området siden avgivelsen av NOU 2001: 18, samt det faktum at Europarådet har utviklet retningslinjer for xenotransplantasjon, gjør at det i dag er mer sannsynlig å anta at xenotransplantasjon kan bli et aktuelt alternativ, enn hva man antok i NOU 2001: 18. I den forbindelse viser Interimsorganet også til at WHO i disse dager igjen har satt regulering av xenotransplantasjon på sin dagsorden, jf. nærmere om dette i kapittel 5. Selv om man ikke har hatt klinisk anvendbare gjennombrudd på feltet, er det imidlertid Interimsorganets oppfatning at den utvikling man faktisk har hatt, understreker behovet for en lovregulering som åpner for bruk av xenotransplantasjon på nærmere bestemte vilkår, fremfor innføring av et permanent forbud eller en langvarig forlengelse av et midlertidig forbud. Interimsorganet vil også understreke at i takt med økt reising og internasjonalisering, vil det kunne være vanskelig å opprettholde nasjonale forbud. Dersom norske pasienter en gang i fremtiden kan reise til utlandet for å gjennomføre slik behandling, vil man uavhengig av et eventuelt permanent forbud mot xenotransplantasjon i Norge, måtte ha utarbeidet et regelverk som sikrer en forsvarlig overvåkning og oppfølging av aktuelle pasient når denne kommer tilbake til Norge. Tilsvarende vil gjelde dersom utenlandske statsborgere som har fått xenotransplantasjon kommer til Norge.

Innføring av et permanent forbud vil også gi et svært negativt signal til de miljøer som i dag arbeider på tilgrensede fagfelt, og dette vil kunne medføre nedbygging av den ”beredskapskompetanse” man bør ha på området. Slik kompetanse er viktig selv om det i dag ikke er aktuelt med klinisk utprøving/behandling. Man bør ha en nasjonal grunnkompetanse på feltet i det øyeblikk man har et produkt klar for utprøving eller klar til bruk i behandling.

Under henvisning til ovenstående mener Interimsorganet at det bør fremstå som uaktuelt å skulle gå fra et midlertidig til et permanent forbud.

7.3.2. *Forlengelse av dagens midlertidige forbud*

Slik Interimsorganet ser det kan status på fagområdet i dag sies å være et argument for forlengelse av det midlertidige forbudet. Selv om det har skjedd en utvikling og enkelte mindre ”gjennombrudd”, er det fortsatt langt igjen til man kan starte med klinisk utprøving av noe omfang eller ta dette i bruk som behandling. Interimsorganet vil imidlertid understreke at det er vanskelig å forutse hvor raskt utvikling på feltet vil gå, samt vanskelig å forutse om (eller når) man vil få store gjennombrudd. Dette vil kunne medføre at man nær sagt uten forvarsel vil kunne stå overfor et effektivt og sikkert behandlingstilbud for enkelte sykdommer/lidelser, på tross av at det pr. i dag er lite som tilsier at man skulle ha noe øyeblikkelig eller snarlig behov for en regulering av denne type virksomhet i Norge. Fordi man fortsatt har for liten kunnskap om xenotransplantasjon, kan det derfor argumenteres med at det vil være mer naturlig at arbeidet med en fullstendig lovregulering utstår til man vet mer, og da inntil videre heller forlenger det midlertidige forbudet.

Interimsorganet vil imidlertid også påpeke at den utvikling som tross alt har vært på fagområdet, samt erkjennelsen av at man nær sagt uten forvarsel vil kunne stå overfor et effektivt og sikkert behandlingstilbud, også kan anføres som argument for at man raskt bør starte utarbeiding av regelverk for xenotransplantasjon. I tråd med føre-var-prinsippet bør slikt regelverk ideelt sett foreligge allerede på det tidspunkt hvor xenotransplantasjon eventuelt tas i bruk i andre land, fremfor at man først på dette tidspunkt starter regelverksarbeidet.

Heller ikke Danmark eller Sverige har særskilt lovregulering av xenotransplantasjon, og har heller ikke tatt noe initiativ for å ha et eget lovverk på plass fra 1. januar 2005. Det at man i disse landene har vurdert det dit hen at det så langt ikke er noe behov for slikt regelverk, kan være en indikasjon på at det heller ikke i Norge vil være noe akutt behov for regelverk ennå. Interimsorganet viser imidlertid til at de nylig utarbeidede retningslinjene fra Europarådet, samt det faktum at xenotransplantasjon som nevnt igjen er satt på WHO's dagsorden, kan tenkes å medføre at spørsmålet om nasjonal regulering vil bli vurdert på nytt i en rekke land.

Dersom feltet skal lovreguleres er det behov for et omfattende regelverk, jf. anbefalingene i NOU 2001: 18 og Europarådets retningslinjer. Utarbeidelse av slikt regelverk vil være komplisert og ressurskrevende, og Interimsorganet stiller seg tvilende til om det vil være mulig å ha på plass et ”godt nok” regelverk til 1. januar 2005. Fagfeltet er nytt og reiser mange prinsipielle og vanskelige problemstillinger. Dette er i seg selv et selvstendig argument for å ikke gå for fort frem. Smitterisikoen forbundet med xenotransplantasjon er vanskelig å anslå. Slik Interimsorganet ser det har utviklingen de senere år underbygget påstanden om at

smitterisikoen er liten og at man ved å ta nødvendige forholdsregler kan få en akseptabel risiko. Imidlertid kan man ikke garantere at det ikke foreligger slik risiko eller helt fjerne denne, og det datagrunnlag som foreligger er foreløpig for lite til at man kan trekke for sikre konklusjoner.

Interimsorganet vil også understreke at det på dette feltet vil være viktig med åpenhet og offentlig debatt. Dette er understreket både i NOU 2001: 18 og Europarådet. En videre forlengelse av det midlertidige forbudet vil gi tid til slik offentlig debatt, samtidig som en eventuell innføring av permanent lovregulering fra 1. januar 2005 vil gi kort tid til offentlig debatt. Også det forhold at Europarådets retningslinjer kom senere enn opprinnelig antatt, tilsier at man vil trenge tilsvarende lenger tid til å vurdere retningslinjene. Dette taler for at det kan bli knapt med tid til å utarbeide permanent lovregulering fra 1. januar 2005.

Interimsorganet vil også understreke at spørsmålet om en eventuell videre forlengelse av det midlertidige forbudet, må sees i sammenheng med hva som faktisk anføres som begrunnelse for en slik forlengelse. Dersom forlengelse av forbudet begrunnes med at man vil bruke tiden til å utarbeide regelverk på området, vil et videre midlertidig forbud lettere kunne forsvares. Dersom forlengelse av forbudet derimot begrunnes med at den faglige utvikling ikke har kommet langt nok og at man derfor vil "vente og se" ytterligere noen år før arbeidet med regulering påbegynnes, er Interimsorganet mer skeptisk. Som nevnt ovenfor vil man uten at norske helsemyndigheter er forberedt kunne stå overfor den situasjon at xenotransplantasjon tas i bruk som behandling/klinisk utprøving i forhold til konkrete sykdommer eller lidelser. I tråd med føre-var-prinsippet bør regelverk allerede foreligge på et slikt tidspunkt, fremfor at man først da starter regelverksarbeidet.

Dersom det besluttet å forlenge det midlertidige forbudet mot xenotransplantasjon, vil Interimsorganet uansett anbefale at helsemyndighetene foretar en gjennomgang av det regelverk og de rutiner som i dag foreligger, og som kan få betydning ved eventuelle tilfeller av xenotransplantasjon. Som nevnt er det knyttet stor usikkerheten til spørsmålet om og eventuelt når xenotransplantasjon vil kunne bli tatt i bruk som behandling/klinisk utprøving i forhold til konkrete sykdommer eller lidelser. Sett i sammenheng med en utvikling som har medført økt reising og internasjonalisering, bør man derfor være forberedt på den situasjon som kan oppstå dersom en norsk statsborger returnerer til Norge etter å ha gjennomgått xenotransplantasjon i utlandet eller dersom utenlandske statsborgere som har gjennomgått xenotransplantasjon kommer til Norge. Slik gjennomgang av regelverk og rutiner bør gjennomføres uavhengig av om forlengelsen av et midlertidig forbud begrunnes i at man vil bruke tiden til å utarbeide et permanent regelverk på feltet eller begrunnes i at man vil avvente utviklingen ytterligere noen år før arbeidet med regulering påbegynnes.

7.3.3. Forlengelse av dagens midlertidige forbud, men med mulighet for særskilt unntak/dispensasjon

Som nevnt vil det være vanskelig å forutse hvor raskt utviklingen på feltet vil gå. Dersom et midlertidig forbud utstyres med en begrenset adgang til dispensasjon/unntak, vil man sannsynligvis ha tatt høyde for den situasjon som kan oppstå dersom man i fremtiden skulle stå overfor et effektivt og sikkert behandlingstilbud for enkelte sykdommer/lidelser. Slik

Interimsorganet ser det er det særlig dette argumentet som taler for å kombinere en eventuell forlengelse av et midlertidig forbud med en adgang til særskilt unntak/dispensasjon.

På den annen side gir som nevnt ikke fagstatus på området noen indikasjoner på en snarlig utvikling som vil medføre at det i Norge vil bli aktuelt å sette i gang klinisk utprøving/behandling på kort varsel. Dette tilsier at det vil være mindre behov for en slik eventuell unntaksadgang, men som nevnt ovenfor er det vanskelig å uttale seg sikkert om sannsynligheten for om, - eventuelt når, xenotransplantasjon vil kunne være aktuelt.

Interimsorganet viser videre til at spørsmålet om unntaksadgang og/eller avgrensning av et midlertidig forbud ble diskutert i Ot.prp. nr. 77. I proposisjonen viste departementet til at et føre-var-prinsipp måtte legges til grunn på feltet, og at man ville kreve de samme strenge beskyttelsesregler ved alle former for overføring av levende biologisk materiale fra dyr til mennesker. Under henvisning til dette fant derfor departementet ikke grunnlag for å foreslå en unntaksadgang. I likhet med departementet ser Interimsorganet at det vil være behov for strenge sikkerhetsregler og omfattende overvåkningsregimer ved bruk av xenotransplantasjon, uavhengig av om xenotransplantasjon skjer innenfor en permanent lovgivning eller innenfor en unntaksbestemmelse i et midlertidig forbud. Det vil således være vanskelig å argumentere for en eventuell dispensasjons-/unntaksadgang fra et forbud, med mindre det samtidig forutsettes at slike unntak bare skal være aktuelle dersom xenotransplantasjon skjer i henhold til de samme strenge krav til sikkerhet og overvåking som følger av NOU 2001: 18, Europarådets retningslinjer, mv. Man ville således måtte stille samme krav til sikkerhet og overvåking som man ville ha gjort gjennom en fullstendig lovregulering av feltet, og etter Interimsorganets oppfatning ville dette derfor måtte synliggjøres også i en eventuell unntaksbestemmelse eller i bestemmelsens forarbeider. I likhet med det som er påpekt i pkt. 7.3.2, kan det diskuteres om tiden frem til 1. januar 2005 vil være tilstrekkelig til å utforme en unntaksbestemmelse som på en entydig måte fastslår på hvilke vilkår og i hvilke situasjoner det skal være adgang til å gjøre unntak, og dernest hvordan xenotransplantasjon skal utføres.

I forlengelsen av dette kan det diskuteres om det vil være formålstjenlig å allerede nå utarbeide et slikt "midlertidig" regelverk for unntakssituasjonene, forutsatt at arbeidet med en fullstendig lovregulering av xenotransplantasjon påbegynnes nå. Motsatt vil imidlertid Interimsorganet understreke at behovet for en unntaksadgang fra det midlertidige forbudet, vil være desto større dersom arbeidet med fullstendig lovregulering ikke igangsettes.

7.3.4. Permanent lovregulering av xenotransplantasjon

Det som taler for en permanent og fullstendig lovregulering av xenotransplantasjon fra 1. januar 2005, er slik Interimsorganet ser det blant annet at uttalelser i tidligere odelstingsproposisjoner og i Stortinget har skapt en viss forventning om at det neste lovgivningsskritt på området vil være en fullstendig lovregulering av feltet. I og med at utviklingen på feltet kan skje raskt, vil det være hensiktsmessig å ha tilstrekkelig lovgivning for denne type virksomhet på plass så raskt som mulig. Interimsorganet viser også til at anbefalingene i NOU 2001: 18 og Europarådets retningslinjer tilsier at feltet lovreguleres, fremfor videre midlertidig forbud. Interimsorganet viser også til at selv om det er grunn til å tro at eventuell klinisk utprøving/bruk av xenotransplantasjon først vil skje i andre land enn i

Norge, vil en slik utvikling i så fall raskt understreke behovet for nasjonal regulering også i Norge.

På den annen side viser Interimsorganet til vurderingene som er gjort under pkt. 7.3.2 og 7.3.3. Som påpekt flere steder kan det stilles spørsmål ved behovet for å ha på plass en fullstendig lovregulering allerede fra 1. januar 2005, samt om tidsaspektet i det hele tatt gjør det realistisk å skulle ha på plass en fullstendig lovregulering til dette tidspunkt. Dette taler for en forlengelse av det midlertidige forbudet, forutsatt at man bruker denne forlengelsen til å utarbeide et forsvarlig forslag til permanent regulering, samt bruker tiden til å gjennomføre en bred offentlig debatt om xenotransplantasjon.

7.4. Interimsorganets anbefaling

Interimsorganet anbefaler ikke innføring av et permanent forbud mot xenotransplantasjon. Tvert i mot er det Interimsorganets prinsipielle utgangspunkt at det i Norge bør utarbeides permanent lovregulering som åpner for xenotransplantasjon på nærmere bestemte vilkår. Slik lovregulering må utformes i samsvar med de anbefalinger som følger av NOU 2001: 18 og Europarådets retningslinjer. Det faktum at WHO i disse dager igjen har satt regulering av xenotransplantasjon på sin dagsorden, taler også for at det i Norge bør utarbeides permanent lovregulering av xenotransplantasjon.

Interimsorganet er i tvil om tiden frem til 1. januar 2005 vil være tilstrekkelig til å utarbeide et godt nok regelverk på dette feltet. Fagfeltet er nytt og reiser mange prinsipielle og vanskelige problemstillinger, noe som tilsier at utarbeiding av regelverk vil måtte ta noe tid. Viktigheten av åpenhet og offentlig debatt tilsier også at tiden frem til 1. januar 2005 synes knapp. Dette tilsier at man i første omgang må forlenge det midlertidige forbudet. Slik Interimsorganet ser det bør arbeidet med permanent lovgivning påbegynnes nå, og forlengelsen av det midlertidige forbudet bør ikke være lenger enn den tid som er nødvendig for å ferdigstille permanent lovgivning.

Uavhengig av om det besluttes å forlenge det midlertidige forbudet, vil Interimsorganet anbefale at helsemyndigheten foretar en gjennomgang av det regelverk og de rutiner som i dag foreligger, og som kan få betydning ved eventuelle tilfeller av xenotransplantasjon. Uavhengig av reguleringsstatus av xenotransplantasjon i Norge, bør helsemyndighetene være forberedt på den situasjon som kan oppstå dersom en norsk statsborger returnerer til Norge etter å ha gjennomgått xenotransplantasjon i utlandet eller dersom utenlandske statsborgere som har gjennomgått xenotransplantasjon kommer til Norge.

Forutsatt at arbeidet med permanent lovgivning påbegynnes nå, anser Interimsorganet det for mindre hensiktsmessig å utforme en egen unntakshjemmel i et videre midlertidig forbud. Dersom det derimot besluttes å ikke utarbeide permanent lovgivning på dette feltet, bør imidlertid arbeidet med å utforme en slik unntakshjemmel påbegynnes nå.