

# Till statsrådet och chefen för Socialdepartementet

Regeringen beslutade den 6 mars 1997 att tillkalla en kommitté med uppdrag att bedöma etiska, medicinska, juridiska och djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa. Den 10 november 1997 förordnade chefen för Socialdepartementet riksdagsledamoten Bertil Persson till ordförande i kommittén. Samma dag förordnades som ledamöter i kommittén dåvarande riksdagsledamöterna Ingrid Andersson och Karin Israelsson och som sakkunniga professor emeritus Sven-Erik Bergentz, överläkaren Annika Hallberg Tibell, Huddinge sjukhus, professorn Göran Hermerén, Lunds universitet, kanslirådet Lena Jonsson, Socialdepartementet, generaldirektören Erik Nordenfelt, Smittskyddsinstitutet, professorn Kerstin Olsson, Sveriges lantbruksuniversitet, professorn Bo Samuelsson, Göteborgs universitet, docenten Margareta Sanner, Uppsala universitet och f. d. lagmannen Carl-Edvard Sturkell.

Som sekreterare förordnades den 1 januari 1998 hovrättsassessorn Stefan Reimer och transplantationskoordinatören Marie Omnell Persson. Chefsöverläkaren Nils H. Persson förordnades samma dag att biträda kommittén och dess sekretariat.

Kommittén, som antagit namnet Xenotransplantationskommittén, får härmed överlämna betänkandet Från en art till en annan- transplantation från djur till människa (SOU 1999: 120).

Kommitténs uppdrag är härmed slutfört.

Stockholm i oktober 1999

*Bertil Persson*

*Ingrid Andersson      Karin Israelsson*

*/Stefan Reimer  
Marie Omnell Persson  
Nils H Persson*

# Innehåll

<b>Förkortningar och ordlista .....</b>	<b>17</b>
<b>Sammanfattning .....</b>	<b>23</b>
<b>Författningsförslag .....</b>	<b>35</b>
1    Förslag till Lag (2000:000) om kliniska försök på människa som innefattar överföring av levande biologiskt material från djur (xenoprövningslagen) .....	35
2    Förslag till Lag (2000:000) om register och biobank för xenotransplantation .....	38
3    Förslag till Lag om ändring i sekretesslagen (1980:100).....	47
4    Förslag till Förordning (2000:000) om kliniska försök på människa som innefattar överföring av levande biologiskt material från djur (xenoprövningsförordningen).....	50
5    Förslag till Förordning (2000:000) med instruktion för Xenotransplantationsnämnden .....	55
<b>I    BAKGRUND</b>	
<b>1    Inledning .....</b>	<b>61</b>
<b>2    Uppdraget och dess genomförande.....</b>	<b>63</b>
2.1    Kommitténs uppdrag .....	63
2.2    Kommitténs arbete .....	63
<b>3    Allmänt om xenotransplantation.....</b>	<b>67</b>
3.1    Inledning .....	67
3.2    Xenotransplantation - tidiga erfarenheter .....	67
3.3    Xenotransplantation under 1990-talet .....	68

<b>4</b>	<b>Transplantationsverksamheten - nuvarande förhållanden och bakgrund .....</b>	<b>71</b>
4.1	Nuvarande förhållanden för transplantationsverksamhet .....	71
4.1.1	Patienter .....	71
4.1.2	Donatorer .....	74
4.2	Allotransplantation - tidiga erfarenheter .....	79
<b>5</b>	<b>Alternativ till utveckling av xenotransplantation.....</b>	<b>83</b>
5.1	Inledning.....	83
5.2	Preventiv medicin.....	83
5.3	Åtgärder för att öka tillgången på organ från människa .....	83
5.4	Konstgjorda organ .....	85
5.5	Mänskliga embryonala stamceller.....	86
5.6	Andra behandlingsmetoder .....	86
<b>6</b>	<b>Medicinska utgångspunkter .....</b>	<b>89</b>
6.1	Den immunologiska reaktionen vid xenotransplantation och möjligheter att påverka denna.....	89
6.1.1	Immunsystemets uppbyggnad.....	89
6.1.2	Betydelsen av olika donator-mottagarkombinationer.....	91
6.1.3	Den hyperakuta avstötningsprocessen.....	92
6.1.4	Förebyggande av hyperakut avstötning .....	93
6.1.5	Senare faser av avstötningen efter diskordant xenotransplantation .....	95
6.1.6	Förebyggande av fördröjd xenoavstötning.....	96
6.1.7	Immunreaktionen vid transplantation av celler från djur till människa .....	98
6.1.8	Hämning av avstötning vid cellulär xenotransplantation .....	99
6.1.9	Sammanfattande kommentarer.....	101
6.2	Fysiologiska särdrag hos gris som kan ha betydelse vid xenotransplantation .....	104
6.2.1	Inledning.....	104
6.2.2	Tamgrisens egenskaper .....	105
6.2.3	Allmän fysiologi.....	106
6.2.4	Njure .....	107
6.2.5	Hjärta .....	113
6.2.6	Lunga .....	116
6.2.7	Lever .....	116

	6.2.8	Celler.....	117
	6.2.9	Sammanfattande kommentarer.....	122
6.3		Smittrisk vid xenotransplantation .....	122
	6.3.1	Inledning.....	122
	6.3.2	Exempel på smitta orsakad av medicinska åtgärder .....	123
	6.3.3	Zoonos.....	124
	6.3.4	Xenotransplantation och smitta.....	125
	6.3.5	Avslutande synpunkter .....	129
6.4		Kommitténs seminarium om smittrisker i samband med xenotransplantation .....	129
<b>7</b>		<b>Djurskyddsmässiga utgångspunkter - xenotransplantation och djurens välfärd .....</b>	<b>133</b>
	7.1	Inledning.....	133
	7.2	Djuretik .....	134
	7.3	Svensk djurskyddslagstiftning .....	135
	7.4	Konsekvenser för djuren i olika faser.....	136
	7.4.1	Preklinisk forskningsfas .....	137
	7.4.2	Klinisk forskningsfas.....	141
	7.4.3	Behandlingsfas.....	142
<b>8</b>		<b>Forskning och utveckling i Sverige med inriktning på xenotransplantation.....</b>	<b>143</b>
	8.1	Inledning.....	143
	8.2	Ö-cellstransplantation .....	143
	8.3	Perfusion av grisnjure .....	145
	8.4	Nervcellstransplantation.....	147
	8.5	Övrig xenotransplantationsforskning i Sverige.....	147
	8.6	Avslutande synpunkter .....	148
<b>9</b>		<b>Etiska utgångspunkter .....</b>	<b>149</b>
	9.1	Inledning.....	149
	9.2	Etiska utgångspunkter i internationella rapporter .....	149
	9.2.1	Institute of Medicine (IOM)-rapporten.....	150
	9.2.2	Nuffield-rapporten .....	150
	9.2.3	Kennedy-rapporten.....	151
	9.3	Etiska utgångspunkter i samband med prioritering i hälso- och sjukvård .....	152
	9.3.1	Begrepp .....	152
	9.3.2	Den etiska plattformen .....	152

<b>10</b>	<b>Rättsliga utgångspunkter .....</b>	<b>155</b>
10.1	Författningar inom hälso- och sjukvård.....	155
10.1.1	Hälso- och sjukvårdslagen.....	155
10.1.2	Lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område .....	157
10.1.3	Transplantationslagen .....	158
10.1.4	Obduktionslagen .....	160
10.2	Särskilt om reglering rörande information och samtycke .....	161
10.2.1	Inledning.....	161
10.2.2	Allmänt om rätten till självbestämmande och innebörden av informeratsamtycke .....	162
10.2.3	Allmänt om kravet på informeratsamtycke i internationella etikkoder, konventioner och regelverk .....	162
10.2.4	Överväganden angående informeratsamtycke i samband med genterapi .....	172
10.2.5	Reglering och överväganden rörande informeratsamtycke som särskilt avser xenotransplantation .....	173
10.3	Smittskyddslagstiftning .....	175
10.3.1	Smittskyddslagen .....	175
10.3.2	Övriga smittskyddsförfattningar .....	179
10.4	Författningar som berör läkemedel och medicintekniska produkter.....	180
10.4.1	Läkemedelslagen.....	180
10.4.2	Lagen om medicintekniska produkter .....	182
10.5	Författningar som berör djurens välfärd.....	183
10.5.1	Inledning.....	183
10.5.2	Djurskyddslagstiftningen .....	183
10.5.3	Övriga författningar .....	190
10.6	Författningar angående register och biobank.....	192
10.6.1	Inledning.....	192
10.6.2	Rättslig reglering av patientregister.....	192
10.6.3	Rättslig reglering av biobanker .....	202
<b>11</b>	<b>Internationella förhållanden.....</b>	<b>209</b>
11.1	Amerikas förenta stater (USA).....	209
11.1.1	Inledning.....	209
11.1.2	Gällande ordning.....	209
11.1.3	Reformförslag.....	210

11.1.4	Andra inslag i utvecklandet av en amerikansk policy för xeno-transplantation .....	213
11.1.5	Avslutande synpunkter .....	217
11.2	Storbritannien .....	217
11.2.1	Gällande ordning.....	217
11.2.2	Reformförslag och pågående reformarbete .....	218
11.2.3	Avslutande synpunkter .....	221
11.3	Frankrike.....	222
11.3.1	Inledning.....	222
11.3.2	Gällande ordning och pågående reformarbete .....	222
11.4	Övriga länder.....	223
11.4.1	Canada .....	223
11.4.2	Schweiz .....	223
11.4.3	Nederländerna.....	224
11.4.4	Spanien.....	225
11.4.5	Tyskland.....	225
11.5	Internationella organisationer .....	225
11.5.1	Europeiska unionen (EU) .....	225
11.5.2	Europarådet .....	226
11.5.3	WHO.....	228
11.5.4	OECD .....	229
<b>12</b>	<b>Risker - en allmän bakgrund.....</b>	<b>231</b>
12.1	Inledning.....	231
12.2	Något om terminologin.....	231
12.3	Allmänt om riskbestämningar .....	232
12.4	Faktorer som allmänt påverkar människors riskbedömningar .....	234
12.4.1	Faktorer som har att göra med riskens ursprung och uppkomstmekanismer .....	235
12.4.2	Faktorer som har att göra med riskens art .....	236
12.4.3	Faktorer som har att göra med riskens konsekvenser.....	237
12.4.4	Faktorer som har att göra med riskens kontrollerbarhet.....	238
12.5	Modeller för riskjämförelser .....	238
12.6	Risk och kunskapsluckor.....	239
12.7	Riskhantering.....	242
12.8	Riskkommunikation .....	243

<b>13</b>	<b>Undersökningar om inställning till xenotransplantation.....</b>	<b>247</b>
13.1	Inledning.....	247
13.2	Internationella undersökningar.....	248
13.2.1	”The Partnership for organ donation, USA”.....	248
13.2.2	Transplanterade patienter i Australien .....	249
13.2.3	Akutsjuksköterskors inställning, Australien .....	250
13.2.4	National Kidney Foundation, USA .....	251
13.2.5	Elever i Storbritannien.....	252
13.2.6	Eurobarometer .....	252
13.2.7	Patienter i Australien.....	255
13.2.8	Dialyspatienter i Storbritannien .....	255
13.2.9	”Väntelistepatienter” i Australien.....	256
13.2.10	National Kidney Foundation, USA 1997.....	257
13.2.11	”The Swiss Technology Assessment Project on Xenotransplantation” .....	258
13.2.12	Transplanterade patienter i USA.....	259
13.2.13	Sjukvårdspersonal och studerande i Frankrike .....	260
13.3	Sverige .....	261
13.4	Avslutande aspekter - olika gruppers inställning .....	263
13.4.1	Allmänheten.....	263
13.4.2	Patienterna.....	264
<b>14</b>	<b>Kommitténs undersökning: Transplantation från djur till människa - inställning hos allmänhet respektive svårt njursjuka patienter .....</b>	<b>267</b>
14.1	Inledning.....	267
14.2	Undersökningsgrupper .....	267
14.3	Resultat .....	268
14.3.1	Inget massivt motstånd.....	268
14.3.2	Väntelistegruppen positiv i högre utsträckning än allmänheten .....	268
14.3.3	Inställningen till transplantation från djur påverkas endast i liten omfattning av en livshotande situation.....	268
14.3.4	Osäkerhet föder osäkerhet och negativ inställning .....	269
14.3.5	Hög acceptans för celler, vävnad och forskning.....	269

**15 Psykologiska, sociala och kulturella aspekter ..... 271****II ÖVERVÅGANDEN OCH FÖRSLAG***Kommitténs utgångspunkter***16 Allmänna utgångspunkter ..... 281**

- 16.1 Avgränsning av vårt uppdrag ..... 281
- 16.2 Allmänt om forskning och utveckling av nya  
behandlingsformer..... 282
- 16.3 Den prekliniska forskningsfasen ..... 283
- 16.4 Den kliniska forskningsfasen ..... 284
- 16.5 Behandlingsfasen ..... 284
- 16.6 Forskning - kunskap - behandling..... 285

**17 Etiska principer ..... 287**

- 17.1 Inledning..... 287
- 17.2 Etiska principer som grund för ställningstagandet ..... 288
  - 17.2.1 Kunskapskravet ..... 288
  - 17.2.2 Göra gott ..... 288
  - 17.2.3 Inte skada ..... 289
  - 17.2.4 Försiktighetsprincipen ..... 290
- 17.3 Etiska principer för särskilda situationer..... 292
  - 17.3.1 Självbestämmande och informerat  
samtycke..... 292
  - 17.3.2 Integritet samt uppföljning och kontroll..... 293
  - 17.3.3 Rättvisa och patienturval..... 294
  - 17.3.4 Avslutande synpunkter ..... 294

**18 Kommitténs bedömning av faktorer som har betydelse  
för ställningstagandet..... 297**

- 18.1 Behov, möjligheter och alternativ..... 297
  - 18.1.1 Bristen på organ och annat  
humanbiologiskt material ..... 297
  - 18.1.2 Xenotransplantation som behandlings-  
alternativ och komplement ..... 298
  - 18.1.3 Andra alternativ än xenotransplantation..... 299
- 18.2 Problem ur människans perspektiv ..... 304
  - 18.2.1 Inledning..... 304
  - 18.2.2 Immunologiska och fysiologiska hinder..... 305



	18.2.3	Risken för överföring av smitta.....	309
	18.2.4	Psykologiska, sociala och kulturella faktorer .....	314
18.3		Problem för djurens välfärd.....	317
	18.3.1	Inledning.....	317
	18.3.2	Etiska aspekter på djurhållning.....	317
	18.3.3	Apor som ursprungsdjur och mottagardjur .....	318
	18.3.4	Principen om ett "gott djurliv" .....	320
18.4		Identifiering av riskfaktorer .....	324
	18.4.1	Inledning.....	324
	18.4.2	Riskfaktorer relaterade till typen av xenotransplantation .....	325
	18.4.3	Riskfaktorer relaterade till patientens behandling .....	325
	18.4.4	Riskfaktorer relaterade till ursprungsdjuren .....	326
18.5		Människors uppfattning om risker med xenotransplantation.....	326
	18.5.1	Inledning.....	326
	18.5.2	Xenotransplantation i ett allmänt riskperspektiv.....	327

### *Kommitténs ställningstagande och förslag*

## **19 Kommitténs ställningstagande ..... 329**

19.1		Olika vägval .....	329
19.2		Kommitténs samlade bedömning och vägval .....	331
	19.2.1	Allmänna utgångspunkter och etisk plattform.....	331
	19.2.2	Vägval mot bakgrund av etiska principer och andra betydelsefulla faktorer .....	332
	19.2.3	Prövning av vägvalet i förhållandet till djurs välbefinnande .....	335
19.3		Den närmare innebörden av kommitténs vägval .....	337
	19.3.1	Allmänt om innebörden av kommitténs vägval.....	337
	19.3.2	Ett särskilt regelverk och andra förutsättningar .....	337
	19.3.3	Utvärdering och förnyat ställningstagande innan behandlingsfas .....	339
	19.3.4	Den interimistiska fasen .....	340

<b>20</b>	<b>Kliniska försök.....</b>	<b>341</b>
20.1	En central beslutsinstans för prövning av ansökningar om kliniska försök .....	341
20.1.1	Allmänt om xenotransplantationsnämndens uppbyggnad och kompetens.....	341
20.1.2	Xenotransplantationsnämndens organisation och verksamhet.....	343
20.2	Beslutsprocessen.....	346
20.2.1	Xenotransplantationsnämnden och övriga berörda beslutsinstanser.....	346
20.2.2	Granskning av utomstående experter.....	348
20.2.3	Frågor om överklagande m.m .....	349
20.3	Reglering av villkor och restriktioner .....	349
<b>21</b>	<b>Patientens ställning .....</b>	<b>351</b>
21.1	Särskilda insatser för inhämtande av informerat samtycke.....	351
21.1.1	Inledning.....	351
21.1.2	Vilka särskilda insatser kan behövas? .....	351
21.1.3	Informationens innehåll .....	352
21.1.4	Proceduren kring hur informationen presenteras och samtycke inhämtas.....	353
21.1.5	Tidpunkten för inhämtande av informerat samtycke.....	355
21.1.6	Krav på förnyat samtycke .....	355
21.1.7	Särskilda formkrav och behov av författningsreglering.....	355
21.2	Information till närstående och andra berörda .....	356
21.2.1	Information till närstående.....	356
21.2.2	Information till andra berörda grupper .....	357
21.3	Urval av patienter .....	357
21.3.1	Överväganden i internationella rapporter .....	357
21.3.2	Kommitténs överväganden.....	358
21.4	Särskilt utsatta patientgrupper.....	360
21.4.1	Inledning.....	360
21.4.2	Frågans behandling i internationella rapporter.....	360
21.4.3	MFR:s riktlinjer avseende forskning på utsatta grupper .....	361
21.4.4	Kommitténs överväganden och förslag.....	361

<b>22</b>	<b>Uppföljning och kontroll.....</b>	<b>363</b>
22.1	Patienten.....	363
22.1.1	Inledning.....	363
22.1.2	Utgångspunkter för utformningen av ett system för uppföljning och kontroll.....	364
22.1.3	Ansvar och organisation.....	365
22.1.4	Reglering.....	366
22.1.5	Läkarundersökningar och provtagningar.....	367
22.2	Återkallelse av samtycke.....	368
22.3	Nära kontakter.....	369
22.4	Åtgärder vid överföring av smitta.....	370
22.4.1	Inledning.....	370
22.4.2	Smitta hos mottagaren.....	371
22.4.3	Smitta hos mottagarens nära kontakter.....	373
22.4.4	Smitta hos allmänheten.....	374
<b>23</b>	<b>Register och biobank.....</b>	<b>375</b>
23.1	Behov och allmänna utgångspunkter.....	375
23.2	Ett särskilt xenoregister.....	376
23.2.1	Behovet och tillåtligheten av ett särskilt nationellt register.....	376
23.2.2	Författningsteknisk lösning.....	377
23.2.3	Personuppgiftsansvarig.....	377
23.2.4	Registrets innehåll.....	378
23.3	En särskild xenobiobank.....	378
23.3.1	Biobankens ändamål och uppbyggnad.....	379
23.3.2	Vem skall vara ansvarig för biobanken?.....	379
23.3.3	Skyldighet att lämna biologiska prover.....	379
23.3.4	Finansiering av biobanken.....	380
23.3.5	Författningsteknisk reglering.....	380
<b>24</b>	<b>Övriga frågor som tas upp i direktiven.....</b>	<b>381</b>
24.1	Fördelning av biologiskt material från djur respektive människa.....	381
24.1.1	Inledning.....	381
24.1.2	Faktorer gemensamma för klinisk forsknings - respektive behandlingsfas.....	382
24.1.3	Fördelning i klinisk forskningsfas.....	383
24.1.4	Fördelning i behandlingsfas.....	387
24.2	Riktlinjer för kvalitetskontroll och säkerhet.....	387
24.2.1	Inledning.....	388

24.2.2	Ansvar för kvalitets- och säkerhetskontrollen.....	388
24.2.3	Kontrollen av säkerhet och kvalitet vid importerat biologiskt material .....	390
24.2.4	Tillsynsmyndigheternas roll.....	390
<b>25</b>	<b>Generella direktiv.....</b>	<b>393</b>
<b>26</b>	<b>Kostnadskonsekvenser.....</b>	<b>395</b>
26.1	Uppdraget.....	395
26.2	Forskning och utveckling.....	395
26.3	Central beslutsinstans .....	396
26.4	Register och biobank.....	397
26.5	Kostnadskonsekvens för staten .....	397
26.6	Kostnadskonsekvens om xenotransplantation blir etablerad behandling .....	397
<b>27</b>	<b>Författningskommentar .....</b>	<b>399</b>
27.1	Förslaget till xenoprövningslag.....	399
27.2	Förslaget till lag om register och biobank för xenotransplantation .....	407
27.3	Förslaget till ändring i sekretesslagen.....	423
27.4	Förslaget till xenoprövningsförordning .....	424
27.5	Förslaget till förordning med instruktion för Xenotransplantationsnämnden .....	429
	<b>Referenser.....</b>	<b>431</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>449</b>
<i>Bilaga 1</i>	Kommittédirektiv.....	449
<i>Bilaga 2</i>	Artikel av David Onions .....	455
<i>Bilaga 3</i>	Artikel av Louisa Chapman .....	475
<i>Bilaga 4</i>	Kommitténs undersökning.....	485
<i>Bilaga 5</i>	Kommitténs undersökning: Enkät till allmänheten.....	529
<i>Bilaga 6</i>	Kommitténs undersökning: Enkät till njursjuka.....	537
<i>Bilaga 7</i>	Kommitténs undersökning: Informationsbrev till allmänheten .....	545
<i>Bilaga 8</i>	Kommitténs undersökning: Informationsbrev till njursjuka .....	547
<i>Bilaga 9</i>	Kommitténs undersökning: Påminnelsebrev till allmänheten .....	549

<i>Bilaga 10</i>	Kommitténs undersökning: Påminnelsebrev till njursjuka .....	551
<i>Bilaga 11</i>	Kommitténs undersökning: Tabeller .....	553

## Förkortningar

DAF	Decay accelerating factor
Gal $\alpha$	Galaktos $\alpha$ 1,3Galaktos
HSL	Hälso- och sjukvårdslagen
MFR	Medicinska forskningsrådet
NHBD	Non heart beating donors
NKF	National Kidney Foundation
PCR	Polymerase chain reaction
PERV	Porcint endogent retrovirus
PMP	Per million population
PUL	Personuppgiftslagen
SACX	Secretary's Advisory Committee on Xenotransplantation
SMER	Statens medicinsk-etiska råd
SMI	Smittskyddsinstitutet
SPF	Specifikt patogen fri
SRAU	Svenskt Register för Aktiv Uremivård
SVA	Statens Veterinärmedicinska Anstalt
UKXIRA	United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority
WHO	Världshälsoorganisationen

## Ordlista

Aktiv uremivård	den livsuppehållande behandling som ges p.g.a. upphävd njurfunktion
Anafylaktisk chock	en häftig allmän överkänslighetsreaktion
Allotransplantation	transplantation mellan två individer av samma art
Antigen	ämnen som upplevs främmande av immunsystemet och utlöser en immunreaktion
Antikropp	proteiner som känner igen främmande ämnen, s.k. antigen. Varje antikropp känner bara igen ett slags antigen
Apoptos	ett slags cellens självmord
Blodplättar	små blodkroppar som deltar i koagelbildningen
Biosäkerhet	motsvarar "biosafety", dvs. medicinsk säkerhet vid hantering av levande material
"Decay accelerating factor"	förkortas DAF. En faktor som motverkar aktivering av komplement, se komplementreglerare
Dialys	en metod att avlägsna avfallsämnen från blodet och att upprätthålla en normal saltkoncentration i blodet vid tillstånd då njurfunktionen är starkt nedsatt eller har upphört
Diskordant xenotransplantation	transplantation mellan två mer avlägset besläktade arter. Om mottagaren inte förbehandlas förstörs transplantatet i hyperakut avstötning. Jfr konkordant
Donator	i detta sammanhang åsyftas givare av organ från människa
Embryo	individ under utveckling från äggets första delning till kläckning eller födsel
Endotelceller	celler på insidan av kärlväggen

---

Extracorporeal perfusion	genomspolning av ett organ utanför kroppen via plastslangar som anslutits till patientens blodomlopp
Galaktos $\alpha$ 1,3Galaktos	förkortas Gal $\alpha$ , sockermolekyl som finns på alla cellers yta hos alla djur utom vissa apor och människa. Vid xenotransplantation från gris är det ett viktigt antigen som immunförsvaret reagerar emot
Genmodifiering	isolering och förökning av gener, som sedan överförs i nya cellkärnor där dessa gener inlemmas i kromosomerna, se också transgent djur
Heart-mate®	mekaniskt hjärtstöd i form av pumpsystem som opereras in i bröstkorget
Immunadsorption	modern dialysliknande metod att selektivt avlägsna antikroppar av en viss typ. Jfr plasmaferes
Immunsuppressiva läkemedel	läkemedel som hämmar immunförsvaret
Immunsuppression	hämning av immunförsvaret
Implantation	inoperation av icke levande organ, vävnader eller celler
Inducerade antikroppar	bildas som en del av immunsvaret mot ett främmande ämne. Inducerade antikroppar kan uppkomma efter en infektion, vaccination eller transplantation
In vitro försök	försök utanför kroppen, t.ex. i provrör eller studier av utopererade organ
Kloning	konstgjord framställning av genetiskt identiska individer
Komplement	del av immunförsvaret som bl.a. kan förstöra cellmembraner. Binder till antikroppar som riktar komplementet mot specifika mål
Komplementreglerande molekyler	ämnen som hämmar komplementaktivering och skyddar kroppen från att skadas av det egna komplementet. Varje art har sina specifika komplementreglerande molekyler. Detta innebär att grisens komplementreglerare inte kan hämma komplementet i mänskligt blod. Om organ från



---

	transgena grisar uttrycker mänskliga komplement-reglerande ämnen (t.ex. humant DAF) förefaller däremot den hyperakuta avstötningen av organet kunna undvikas
Konkordant xenotransplantation	transplantation mellan två närbesläktade arter. Hyperakut avstötning uppkommer inte. Jfr diskordant
Kornceller	vita blodkroppar som deltar i immunreaktionen
Kronisk glomerulonefrit	kronisk njurinflammation
Langerhanska (cell)öar	ansamlingar av hormonproducerande celler i bukspottkörteln. Innehåller bl.a. de insulinproducerande betacellerna
Lymfocyter	vita blodkroppar som deltar i immunreaktionen
Makrofager	vita blodkroppar som deltar i immunreaktionen
Monocyter	förstadium till makrofager
Mottagardjur	djur som genomgår transplantation med organ, vävnad eller celler från annat djur, t.ex. apa som blir transplanterad med hjärta eller njure från gris
Naturliga antikroppar	antikroppar som finns utan föregående stimulering av immunförsvaret, t.ex. finns antikroppar mot gris även hos människor som aldrig ätit griskött. Kallas även preformerade antikroppar
Naturliga mördarceller	vita blodkroppar som deltar i immunreaktionen
Non heart beating donors	förkortas NHBD, donatorer som avlidit efter bestående hjärtstillestånd
Observationsdjur	jfr "sentinel animal", djur som får leva sin naturliga livslängd i en besättning där övriga djur avses bli ursprungsdjur (se nedan)
Pancreas	bukspottkörtel perfusion: genomspolning av ett organs blodkärl
Placebo	icke verksamt substans som används som jämförelse för att värdera effekten av aktiv behandling
Plasma	blodet består av röda och vita blodkroppar, blodplättar och plasma. Plasman innehåller bl.a. vatten och äggviteämnen som hormoner, koagula-

	tionsfaktorer och antikroppar
Plasmaferes	dialysliknande metod att avlägsna plasma. Används för att ta bort antikroppar men andra ämnen som finns i plasman t.ex. koagulationsfaktorer avlägsnas också
Polymerase chain reaction	förkortas PCR, molekylärbiologisk diagnostisk teknik
Predialytisk	betecknar patient som är i förestående behov av dialys
Preformerade antikroppar	se naturliga antikroppar
Proliferera	tillväxa
Recipient	mottagare av organ
Rejektion	avstötning. Immunologisk reaktion riktad mot det transplanterade organet
Stamcell	grundceller med förmåga att utvecklas till olika specialiserade celler
Subaraknoidalblödning	en livshotande blödning invid hjärnan
Terminal uremi	urinförgiftning som kräver aktiv behandling i form av dialys eller transplantation
Transgent djur	djur vars genetiska uppsättning har förändrats antingen genom tillägg av främmande gener eller genom att naturligt förekommande gener tagits bort (s.k. knock-out)
Transfundera	tillföra t.ex. blodkomponenter till blodbanan
Transplantation	överföring av levande organ, vävnad eller celler
Ursprungsdjur	jfr "source animal", djur från vilka man tar tillvara levande biologiskt material för transplantation till människa
Uremi	urinförgiftning, jfr terminal uremi
Vävnadstyp	alla celler i kroppen har individspecifika molekyler på sin yta utgörande individens s.k. vävnadstyp. Dessa molekyler kan ses som ett personnummer på cellnivå med hjälp av vilka immunsystemet kan skilja mellan egna och främmande

	celler
Xenos	infektion relaterad till xenotransplantation
Xenotransplantation	transplantation mellan två individer av olika art
Zoonos	sjukdom som på ett naturligt sätt kan överföras mellan djur och människa

# Sammanfattning

## Uppdraget och allmänna utgångspunkter

Vårt uppdrag har bestått i att bedöma medicinska, etiska, rättsliga och djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa (xenotransplantation), varvid vi till xenotransplantation också har hänfört medicinska förfaranden som består i att en människas blod utanför kroppen kommer i kontakt med levande biologiskt material från djur och sedan återförs till denne (s.k. extracorporeal perfusion).

Kommitténs huvudsakliga uppgift har varit att överväga hur samhället skall ställa sig inför förestående kliniska försök på människa med xenotransplantation och vilken instans som i så fall skall pröva frågan om tillstånd till sådana försök.

Mot denna bakgrund har kommittén främst inriktat sina överväganden och förslag på vad som bör ske och vilka åtgärder som behöver vidtas i den kliniska forskningsfasen (den fas där man övergår till försök på människor). Syftet med sådan klinisk forskning är ofta att behandla den enskilda patienten men också att vinna ny kunskap till gagn för framtida patienter och för samhället i stort. Under den kliniska forskningsfasen har därför både kunskapsperspektivet och patientperspektivet betydelse. Kunskaper som erhålls i denna fas har stor betydelse för värderingen av xenotransplantation som behandlingsmetod. Våra förslag måste ses i ljuset av denna avgränsning av uppdraget.

## Undersökning om människors inställning till xenotransplantation

För att få kännedom om vilken inställning människor har till xenotransplantation har kommittén utfört en enkätundersökning. Enkäten skickades dels till ett slumpmässigt urval av allmänheten i åldern 18-75 år (1 000 personer), dels till alla svårt njursjuka patienter i åldern 18-75 år som väntade på njurtransplantation i Sverige våren 1998 (460 patienter).

Undersökningen visar att man ser positivt på fortsatt forskning kring xenotransplantation. Av denna framgår vidare att det inte finns något

massivt motstånd mot att ta emot levande biologiskt material från djur för transplantationsändamål, under förutsättning att resultat och smittrisker är desamma som vid transplantation från människa. Patienter som väntar på njurtransplantation är i högre utsträckning positiva än allmänheten. Inställningen till transplantation från djur påverkas endast i liten omfattning av att det rör sig om en livshotande situation. Om man ställs inför en större osäkerhet gällande resultat och smittrisk än vid transplantation från människa blir man mera negativ och osäker. Både allmänhet och patienter som väntar på njurtransplantation är i högre utsträckning positivt inställda till att ta emot celler och vävnad från djur än att ta emot hela organ.

## Faktorer av betydelse för ställningstagandet

### Principiella utgångspunkter

#### **En avvägning mellan kunskapskravet och försiktighetsprincipen**

Kommittén har vid sin bedömning och sitt ställningstagande till xenotransplantation utgått från vissa etiska principer.

Den ena är principen om att göra gott tolkad som ett *kunskapskrav*. Den närmare innebörden av kunskapskravet är att man bör utveckla områden där det finns stor potential att vinna ny kunskap som gör det möjligt att på sikt tillgodose starka hälsorelaterade behov. Den andra är principen att inte skada tillämpad som en *försiktighetsprincip*. Försiktighetsprincipen syftar till att minimera risken för skada genom att påverka utformningen av regelverket och andra inslag i infrastrukturen kring xenotransplantation så att denna i tillräcklig utsträckning förses med olika skyddsåtgärder och andra försiktighetsmått.

Det kan ibland vara svårt att samtidigt tillgodose både kunskapskravet och försiktighetsprincipen. Principerna kan med andra ord komma i konflikt med varandra och det får då ske en avvägning mellan dem.

#### **Djuren måste kunna leva ett gott djurliv**

En faktor som har stor betydelse för vårt ställningstagande är hur djurens välfärd påverkas av xenotransplantation.

Djur som används som ursprungsdjur för xenotransplantation kommer att betraktas som försöksdjur enligt svensk djurskyddslagstiftning och kommer därför att omfattas av det särskilda regelverk som gäller för sådana djur.

En förutsättning för att man skall kunna godta xenotransplantation utifrån djurskyddsmässiga utgångspunkter är att djuren får leva ett "gott djurliv". Vi har därför utformat en princip om ett gott djurliv, vilken i sin tur bygger på att vissa grundförutsättningar är uppfyllda. Detta skall prövas i varje enskilt fall. Grundförutsättningarna är följande.

- Gällande djurskyddslagstiftning skall följas.
- Djuren skall ha en god hälsa och en rimlig möjlighet att utöva sitt naturliga beteende.
- Eventuella genetiska modifieringar av ursprungsdjuret skall inte i sig medföra något ytterligare lidande.

## Behov och möjligheter

### **Bristsituationen gör att patienters behov inte kan tillgodoses**

Transplantation utgör i dag en framgångsrik behandlingsmetod för att rädda liv, lindra symtom och avsevärt förhöja livskvaliteten för patienter med bristande organfunktion. Det stora problemet är bristen på organ och annat biologiskt material för transplantation, något som innebär att behov hos många patienter med livshotande tillstånd eller kroniska sjukdomar inte kan tillgodoses. Ytterligare åtgärder som förbättrade rutiner och informationskampanjer bör vidtas för att öka antalet donatorer, men enligt kommitténs bedömning kommer ändå inte hela behovet att kunna täckas.

### **Alternativa vägar att tillgodose behoven**

I den nuvarande bristsituationen måste olika alternativa vägar att möta behoven prövas. *Xenotransplantation* är *ett av alternativen*. Etablering av xenotransplantation som en kompletterande behandlingsmetod till allotransplantation förutsätter att riskerna bedöms vara acceptabla och hanterbara. Under dessa förutsättningar kan xenotransplantation enligt kommitténs mening innebära ökade möjligheter att komma till rätta med den nuvarande bristsituationen. Dessutom skulle det kunna innebära större möjligheter att utveckla behandlingsmetoder för nya patientgrupper, t.ex. cellulära transplantationer för patienter med diabetes eller Parkinsons sjukdom.

Vi har också undersökt om det finns *andra alternativ* till allotransplantation. I det sammanhanget har vi tagit upp och berört preventiv medicin och andra åtgärder för att undanröja eller fördröja orsakerna till bristande organfunktion, olika åtgärder för att öka tillgången på organ och annat biologiskt material från människor, användning av konstgjorda

organ samt odling av organ, vävnad och celler med utgångspunkt från embryonala stamceller från människa. Enligt vår bedömning kan flera av dessa alternativ bidra till att minska den nuvarande bristsituationen men av olika skäl som vi redovisar i betänkandet kan de varken var för sig eller tillsammans helt avhjälpa denna inom överskådlig tid.

## Problem och risker

En bedömning av xenotransplantation måste inbegripa en rad olikartade och komplexa problem. De medicinska problemen gäller sådant som risken för överföring av smitta samt immunologiska och fysiologiska hinder. Andra problem är förknippade med psykologiska, sociala och kulturella faktorer.

### **Smittöverföring - ett fullt tänkbart scenario**

Kommitténs syn på risken för överföring av smitta vid xenotransplantation utgör ett av våra viktigaste ställningstaganden, eftersom en eventuell infektion inte bara riskerar att drabba den enskilde patienten utan också kan spridas till närstående och även vidare till allmänheten.

Xenotransplantation innebär att man överför levande biologiskt material och går förbi kroppens naturliga smittskyddsbarriärer i en miljö där mottagaren oftast har ett nedsatt immunförsvar. En transplantation skapar också en lång och intim kontakt mellan djurceller och människans celler, vilket kan underlätta en överföring av mikroorganismer som kan finnas i den transplanterade vävnaden. Olika genetiska modifieringar av ursprungsdjuret som kan vara nödvändiga för att komma förbi immunologiska och fysiologiska hinder kan också tänkas försvaga mottagarens naturliga försvar mot infektioner.

Smittöverföring som leder till infektion måste mot denna bakgrund betraktas som ett fullt tänkbart scenario. Risken torde kunna hanteras genom uppfödning av mikrobiologiskt definierade djur och noggranna tester av ursprungsdjuren. Vidare är en noggrann kontroll av mottagaren viktig för att tidigt kunna diagnosticera och ingripa vid en eventuell infektion och för att hindra eller begränsa vidare spridning. Kunskapsluckorna gör emellertid att någon säker bedömning av risken ännu inte kan göras. Det främsta orosmomentet är endogena retrovirus hos gris (PERV). Retrovirus kan vara latent smittförande under mycket lång tid, upp till 30-40 år. Dessutom kan andra smittämnen som vi idag inte känner till överföras från djur till människa. Smittämnen kan också ändra karaktär eller orsaka tidigare inte kända kliniska syndrom.

Diagnostiska tester kan saknas för sådana smittämnen. Några säkra slutsatser kan därför inte dras av de studier som gjorts hittills. Att man idag inte funnit några exempel på smittspridning utgör ingen garanti. Smittskyddsaspekterna måste därför utgöra en mycket viktig faktor vid vårt ställningstagande.

### **Immunologiska och fysiologiska problem kan komma att bemästras**

De medicinska problem som är knutna till immunreaktionen kan enligt vår bedömning komma att bemästras inom en inte alltför avlägsen framtid. För vissa typer av xenotransplantat kan man också vänta sig en tillfredsställande fysiologisk funktion.

### **Människors inställning till att ta emot djurorgan varierar**

Vår bedömning av psykologiska, sociala och kulturella aspekter på xenotransplantation ger vid handen att det finns en vid variation när det gäller människors inställning till att ta emot organ, vävnad och celler från djur. Skillnaderna hänför sig bl.a. till människors inställning till medicinska åtgärder som innebär överskridande av artgränser eller genetik modifiering och som kan upplevas påverka förhållandet mellan människor och djur.

Det är därför viktigt att de som tillfrågas om deltagande i kliniska försök får tillräcklig tid för att ta till sig informationen och möjligheter att med hjälp av psykologiskt stöd bearbeta sina reaktioner. Det är också viktigt att patienter och närstående erbjuds fortlöpande samtalsstöd efter ingreppet.

### **Oacceptabelt att använda apor som ursprungsdjur**

Kommittén anser det såväl av etiska och djurskyddsmässiga skäl som med hänsyn till smittrisen oacceptabelt att använda apor som ursprungsdjur. Däremot kan apor i begränsad omfattning få användas som mottagardjur under den prekliniska forskningsfasen.



### **Ett gott djurliv kräver särskilda åtgärder och garantier**

Kommittén har i övrigt utgått från att det är gris som vanligen kommer att användas som ursprungsdjur. För att man skall kunna godta xenotransplantation från djurskyddsmässiga utgångspunkter krävs att djuren kan bedömas få leva ett gott djurliv. Ett tillgodoseende av denna princip kräver i sin tur att vissa grundförutsättningar är uppfyllda.

Kommittén anser att xenotransplantation skall utföras inom ramen för gällande djurskyddslagstiftning och att det måste säkerställas att det i varje särskilt fall prövas om lagens krav verkligen uppfylls. Vidare måste det genom miljöberikande åtgärder skapas en djurmiljö som medger att ursprungsdjuren och avelsdjuren får en rimlig möjlighet att bete sig naturligt, trots de inskränkningar i den naturliga miljön som de smittskyddsrelaterade kraven på en hög biosäkerhet för med sig. En genmodifiering av ursprungsdjuren är acceptabel endast under förutsättning att den inte medför förändringar i djurens beteende eller förändringar som leder till obehag, smärta eller sjukdom. Det krävs därför att tillsynen är god och att djuren efter genmodifieringen följs upp av speciellt utbildad personal.

### **Risikfaktorer och kunskapsluckor kräver individuell risk/nytta-bedömning**

Som vi tidigare framhållit är kunskapsluckorna fortfarande för stora för att en säker bedömning av risken för överföring av smitta skall kunna göras. En sammanvägning av i dag kända riskfaktorer har dock lett till bedömningen att xenotransplantation av hela organ på ett generellt plan sannolikt innefattar fler riskfaktorer än vad som är fallet vid cellulära xenotransplantationer respektive om levande biologiskt material från djur utnyttjas vid extra-corporeal perfusion. Å andra sidan kan en risk uppfattas som mera acceptabel vid en livräddande xenotransplantation. Eftersom riskfaktorerna skiljer sig åt beroende på vilken typ av xenotransplantation som är aktuell måste alltid en individuell risk/nyttabedömning göras för varje projekt.

### **Människors uppfattning om riskerna beror på konsekvenser och kontrollerbarhet**

Xenotransplantation innefattar riskmoment. Det avgörande för människors upplevelse av dessa risker är hur konsekvenserna ser ut om riskerna förverkligas och hur pass kontrollerbara de är. En trovärdig

beslutsprocess är viktig för förtroendet och tilliten till de beslut som fattas. Öppenhet och goda möjligheter till insyn från det allmännas sida är åtgärder som allmänt sett kan främja en god kunskapsgrund för människors ställningstagande.

## Vägval och ställningstagande

Kommitténs huvudsakliga ställningstagande gäller frågan om och i så fall under vilka förutsättningar som kliniska försök med xenotransplantation skall tillåtas. I den frågan bedömer kommittén att man kan välja mellan tre olika vägar.

- Kliniska försök förbjuds permanent eller tillfälligt.
- Kliniska försök kan tillåtas endast i begränsad omfattning efter en noggrann prövning och med tillämpning av ett särskilt regelverk med krav på särskilda försiktighetsåtgärder.
- Kliniska försök kan tillåtas efter en prövning med tillämpning av dagens regelverk.

### **Kliniska försök bör få tillåtas endast i begränsad omfattning**

Med utgångspunkt från dagens kunskapsläge anser vi inte att riskerna med xenotransplantation är av sådan art att något permanent eller tillfälligt förbud behöver införas. Den osäkerhet om riskerna som finns kräver dock särskilda åtgärder baserade på försiktighetsprincipen. Därför bör endast välkontrollerade kliniska försök i begränsad omfattning och där riskerna bedöms hanterbara få tillåtas. Dagens regelsystem är enligt vår mening otillräckligt för att hantera dessa frågor. Vi föreslår därför att det kompletteras med ett särskilt regelverk för xenotransplantation. Regelverket skall omfatta en särskild beslutsprocess som förutsätter en prövning av ansökningar om kliniska försök samt ett särskilt xenoregister och en särskild xenobiobank.

För att tillstånd skall kunna ges krävs att varje projekt underkastas en noggrann prövning under beslutsprocessen. Prövningen skall ske såväl i en central beslutsinstans som i forskningsetikkommittéer och djurförsöksetiska nämnder.

Vi anser att det vägval vi gjort kan förenas med principen om ett gott djurliv, om grundförutsättningarna bakom denna princip är uppfyllda i varje enskilt fall.

## Konsekvenser och förslag

### **Ett särskilt regelverk baserat på försiktighetsprincipen införs**

Ett särskilt regelverk för xenotransplantation skall införas. Regelverket är avsett att gälla under den kliniska forskningsfasen och skall innehålla de grundläggande bestämmelserna om förfarandet. Det skall kunna kompletteras med andra och mer detaljerade bestämmelser om den framtida utvecklingen och nya kunskaper så påkallar.

Vi föreslår att en särskild lag, xenoprövningslagen, och en därtill kopplad förordning, xenoprövningsförordningen, införs för att reglera tillståndsprövningen för kliniska försök med xenotransplantation.

Vi föreslår också ett straffsanktionerat förbud mot att genomföra xenotransplantation annat än efter tillstånd enligt den särskilda beslutsprocessen.

Regelverket innehåller också bestämmelser om den centrala beslutsinstansens kompetens och uppgifter samt om ett xenoregister och en xenobiobank.

### **En central beslutsinstans inrättas**

För att bevaka att endast välkontrollerade kliniska försök i begränsad omfattning tillåts föreslår vi att det inrättas en central beslutsinstans, *Xenotransplantationsnämnden*. Nämnden skall slutligt pröva ansökningar om kliniska försök med xenotransplantation och i samråd med andra berörda myndigheter utfärda kompletterande föreskrifter och allmänna råd som avser villkor för kliniska försök och hur ansökningsförfarandet närmare skall gå till. Nämnden skall också ha till uppgift att följa upp kliniska försök, utgöra en beredningsresurs för regering och riksdag i frågor som avser xenotransplantation samt informera om och kontinuerligt bevaka den internationella och nationella utvecklingen på xenotransplantationsområdet.

Nämnden skall ha en bred sammansättning med ett starkt inslag av parlamentariskt tillsatta lekmanaledamöter.

### **Ett särskilt register och en särskild biobank för xenotransplantation**

Två andra inslag som behövs för att genomföra kommitténs förslag är inrättandet av ett särskilt register och en särskild biobank för xenotransplantation. De skall handhas av Smittskyddsinstitutet. Biobanken skall delvis finansieras med avgifter.

Avsikten är att xenoregistret och xenobiobanken skall underlätta en tidig upptäckt och snabba åtgärder mot incidenter som kan tyda på att ett smittämne har överförs. Registret och biobanken underlättar också smittspårningsarbetet och genomförandet av retrospektiva analyser.

### **Patientens ställning kräver särskilda insatser och överväganden**

Informerat samtycke till att delta i ett kliniskt försök med xenotransplantation kräver särskilda insatser när det gäller innehållet i informationen och när det gäller proceduren kring hur informationen presenteras och samtycke inhämtas. Här föreslår vi bl.a. att en person med psykologisk kompetens knyts till forskarlaget och att det ställs krav på skriftligt samtycke. Även patientens närstående föreslås få del av informationen.

Urvalet av patienter till de inledande försöken kommer att styras av Xenotransplantationsnämndens beslut om vilka typer av försök som kan tillåtas. För att barn och andra utsatta patientgrupper skall kunna delta i ett xenoförsök krävs att det föreligger synnerliga skäl med hänsyn till deras behov. Det innebär att utsatta patientgrupper kommer att kunna medverka i kliniska xenoförsök endast i sällsynta undantagsfall och att ett deltagande i de inledande försöken är utesluten.

### **Ramarna för uppföljning och kontroll bestäms av Xenotransplantationsnämnden**

Vi föreslår att Xenotransplantationsnämnden vid sin prövning har att godkänna ramarna för den uppföljning och kontroll som är tänkt att äga rum vid genomförandet av en viss studie. Nämnden skall också ha till uppgift att föreslå detaljerade bestämmelser eller rådgivande riktlinjer som avser detta område. Vårt förslag till regelverk innehåller dock några grundläggande bestämmelser om uppföljning och kontroll.

De enskilda forskargrupperna kommer att ha huvudansvaret för att anmäla eventuella incidenter till Smittskyddsinstitutet. SMI skall i samråd med smittskyddsläkare, veterinärmedicinsk expertis och berörda forskargrupper överväga och ta initiativ till epidemiologiska undersökningar.

Patientens närstående och andra nära kontakter, t.ex. personal, föreslås inte bli föremål för några aktiva åtgärder för uppföljning och kontroll av rent förebyggande skäl. Först om en smittöverföring till mottagaren av xenotransplantatet kan misstänkas ha skett bör nära kontakter omfattas av åtgärder som t.ex. läkarundersökning och provtagning.

### **Åtgärder vid överföring av smitta**

Om det skäligen kan misstänkas att ett smittämne som kan leda till infektion har överförts i samband med xenotransplantation, skall sedvanliga åtgärder för bekämpning och smittspårning vidtas. Det innebär att den normala smittskyddsorganisationen bör användas så långt det är möjligt. Xenoregistret och xenobiobanken är viktiga hjälpmedel i smittspårningsarbetet och för att kunna genomföra retrospektiva analyser. I de flesta fall kommer åtgärderna liksom i annat smittskyddsarbete att kunna byggas på frivillig medverkan. Tillgripande av tvångsåtgärder måste ha stöd i gällande smittskyddslagstiftning.

### **Utvärdering och förnyat ställningstagande före behandlingsfas**

Vi anser att det krävs en utvärdering och ett förnyat ställningstagande till xenotransplantation från statsmakternas sida innan man eventuellt övergår till att använda xenotransplantation som en etablerad behandlingsmetod.

### **Inga kliniska försök innan riksdagen tagit ställning**

Enligt kommitténs mening bör inga kliniska försök genomföras innan regering och riksdag har tagit ställning till våra förslag. Deras ställningstagande bör föregås av en öppen samhällsdebatt, både inom ramen för remissförfarandet och på andra sätt. Vi bedömer det inte som nödvändigt att införa några särskilda övergångsbestämmelser.

### **Övriga frågor**

Vi har också haft att överväga frågor om hur man skall fördela organ och annat biologiskt material från människa respektive från djur och vilka riktlinjer som bör gälla för kontrollen av xenotransplantatens säkerhet och kvalitet.

Vi har funnit att patienter som har accepterats för både allo- och xenotransplantation under den kliniska forskningsfasen bör vara aktuella för allotransplantation fram till dess att en xenotransplantation genomförs.

Vi har också diskuterat vilka riktlinjer som bör gälla för kontrollen av säkerhet och kvalitet. Genomförandet av denna kontroll under den kliniska forskningsfasen kommer huvudsakligen att ske genom de kvalitetssäkringsrutiner som den som bedriver forskning och utveckling

inom xenotransplantation får förutsättas utarbeta. Dessa rutiner får sedan granskas och bedömas av Xenotransplantationsnämnden i samband med tillståndsprövningen och uppföljningen av försöket. Vägledande riktlinjer bör utformas av Xenotransplantationsnämnden.

### **Kostnader**

Den fortsatta forskningen får finansieras inom ramen för tillgängliga forskningsmedel.

Inrättandet av Xenotransplantationsnämnden, xenoregistret och xenobiobanken innebär årliga kostnadsökningar för staten på sammanlagt ca 1,1 miljoner kr. Kostnadsökningarna är förhållandevis marginella ur statsfinansiell synpunkt. Dessutom får samhället därigenom en infrastruktur som medger att man kan fortsätta bedriva forskning beträffande xenotransplantation med en potential att på sikt kunna tillgodose starka hälsorelaterade behov. Kostnadsökningarna bör därför kunna finansieras genom ett tillägg till statsbudgeten, främst en höjning av anslaget till Smittskyddsinstitutet.

### **Tidpunkt för ikraftträdande**

Vi föreslår att regelverket träder i kraft den 1 januari 2001.

# Författningsförslag

## 1 Förslag till Lag (2000:000) om kliniska försök på människor som innefattar överföring av levande biologiskt material från djur (xeno prövningslagen)

Härigenom föreskrivs följande.

### 1 §

Med *xenotransplantation* menas i denna lag en medicinsk åtgärd som innefattar överföring av levande biologiskt material från djur till människa. Därmed likställs ett medicinskt förfarande som innebär att blod eller annan kroppsvätska från människa kommer i kontakt med sådant material utanför kroppen och sedan återförs till denna.

Med biologiskt material avses organ, vävnad, celler eller delar därav som är avsett för transplantation eller annat jämförbart medicinskt ändamål.

### 2 §

Ansökan om kliniska försök med xenotransplantation till människa skall prövas i särskild ordning enligt bestämmelserna i denna lag eller med stöd av föreskrifter som meddelats med stöd av denna lag.

Xenotransplantation får inte utföras annat än i samband med sådant kliniskt försök.

### 3 §

Tillstånd till sådant kliniskt försök som avses i 2 § första stycket skall ges av en särskild nämnd (Xenotransplantationsnämnden) innan försöket får påbörjas.

**4 §**

Nämnden får ge tillstånd till försöket endast under förutsättning att det föreligger ett godkännande av en forskningsetikkommitté.

Med forskningsetikkommitté avses ett sådant särskilt organ för prövning av forskningsetiska frågor som har företrädare för såväl det allmänna som forskningen och som är knutet till ett universitet eller en högskola eller till någon annan jämförbar instans som i mera betydande omfattning finansierar forskning.

**5 §**

Av 21 § djurskyddslagen (1988:534) framgår att det krävs godkännande av en djurförsöksetisk nämnd innan försöket får påbörjas.

Om det biologiska materialet har importerats skall en djurförsöksetisk nämnd yttra sig angående frågan om uppfödningen av de djur från vilka materialet härrör och om förfarandet när materialet togs ut, står i överensstämmelse med bestämmelserna i djurskyddslagen.

**6 §**

Vid tillståndsprövningen skall nämnden granska försöket från medicinska, etiska, djurskyddsmässiga och rättsliga utgångspunkter. Därvid skall särskild hänsyn tas till

1. värdet av den kunskap, grundad på vetenskap och beprövad erfarenhet, som försöket kan väntas ge,
2. de möjligheter att bota eller lindra deltagande patienters sjukdom som försöket kan medföra,
3. de risker för skada eller obehag för patienters, försökspersoners eller andra människors fysiska eller psykiska hälsa som försöket kan innebära och de skyddsåtgärder eller andra försiktighetsmått som med anledning därav kan vara påkallade, och
4. hur försöket kan väntas påverka djurs välbefinnande och hälsa.

**7 §**

Nämndens beslut i särskilt fall enligt denna lag får överklagas hos allmän förvaltningsdomstol.

Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten.



**8 §**

Den som uppsåtligen eller av oaktsamhet bryter mot förbudet i 2 § andra stycket eller genomför ett kliniskt försök med xenotransplantation utan tillstånd enligt 3 §, döms till böter eller fängelse i högst sex månader.

**9 §**

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela ytterligare föreskrifter om

1. vilka villkor som skall gälla för genomförande av kliniska försök,
2. hur beslutsprocessen skall vara uppbyggd, och
3. nämndens arbetsformer och sammansättning.

---

Denna lag träder i kraft den 1 januari 2001.

## 2 Förslag till Lag (2000:000) om register och biobank för xenotransplantation

Härigenom föreskrivs följande.

### 1 kap. Allmänna bestämmelser

#### **Definitioner**

##### **1 §**

*Xenotransplantation* har samma betydelse i denna lag som i xenoprövningslagen (2000:000).

##### **2 §**

Med *ursprungsdjur* avses ett djur som är ursprunget till det levande biologiska material som överförs till en människa eller som denna på annat jämförligt sätt kommit i kontakt med.

### 2 kap. Register för xenotransplantation (xenoregistret)

#### **Inledande bestämmelse**

##### **1 §**

Smittskyddsinstitutet får för de ändamål som anges i 3 § med hjälp av automatiserad behandling föra ett särskilt register för xenotransplantation (xenoregistret).

Smittskyddsinstitutet är personuppgiftsansvarigt för registret.

#### **Förhållandet till lagen om hälsodataregister och personuppgiftslagen**

##### **2 §**

Om inget annat följer av denna lag eller av lagen (1998:543) om hälsodataregister tillämpas personuppgiftslagen (1998:204) vid behandling av personuppgifter för xenoregistret.

## Ändamål

### 3 §

Xenoregistret får användas endast för

1. epidemiologiska undersökningar och åtgärder för smittskydd,
2. framställning av statistik,
3. uppföljning, utvärdering och kvalitetssäkring av hälso- och sjukvård och kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete inom xenotransplantation, och
4. behandling av personuppgifter för forskning inom xenotransplantation, om forskningen och behandlingen har godkänts av en forskningsetikkommitté.

## Innehåll

### 4 §

För varje person får endast de uppgifter registreras som anges i 5 § och som behövs för de ändamål som anges i 3 §.

### 5 §

Beträffande patienter eller andra personer som deltar i ett kliniskt försök med xenotransplantation får följande uppgifter registreras.

1. Namn, personnummer, kön, medborgarskap, födelseland, hemort och sysselsättning.
2. Väsentliga uppgifter om bakgrunden till personens deltagande i försöket, inklusive uppgifter om diagnos, hälsotillstånd och åtgärder för vård och behandling.
3. Identifierbara och individualiserade uppgifter om det biologiska material från djur som har överförts till personen eller som denne på annat jämförbart sätt har kommit i kontakt med i samband med försöket. Information om ursprungsdjurets identifikationsnummer och uppfödninganläggning skall alltid anges.
4. Uppgifter om de vävnadsprover och andra biologiska prover från personen och ursprungsdjuret som har lämnats för förvaring i xenobanken.
5. Uppgifter om den klinik där försöket har ägt rum med angivande av ansvarig försöksledare.

6. Om särskilda omständigheter föreligger, uppgifter om personens närstående och om biologiska prover från dem som har lämnats för förvaring i xenobiobanken.

### **Uppgiftsskyldighet**

#### **6 §**

Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården skall lämna uppgifter enligt 5 § till xenoregistret.

Den som annars bedriver kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation skall också lämna uppgifter enligt 5 § till xenoregistret.

Den som har fått tillstånd att genomföra ett kliniskt försök med xenotransplantation är skyldig att lämna uppgifter enligt 5 § 3 om det djur från vilket det biologiska materialet härrör även om det biologiska materialet har importerats.

### **Sökbegrepp**

#### **7 §**

Som sökbegrepp får användas de uppgifter som enligt 5 § skall ingå i registret.

### **Direktåtkomst**

#### **8 §**

Endast Smittskyddsinstitutet får ha direktåtkomst till uppgifterna i registret.

### **Utlämnande av uppgifter**

#### **9 §**

Smittskyddsinstitutet skall till Xenotransplantationsnämnden på medium för automatiserad behandling lämna de uppgifter som är nödvändiga för att nämnden skall kunna fullgöra sina uppgifter.

Uppgifter på medium för automatiserad behandling får i övrigt lämnas ut endast om det står klart att mottagarens användning av uppgifterna är förenlig med registrets ändamål enligt 3 §.

**Sekretess****10 §**

I sekretesslagen (1980:100) finns bestämmelser om begränsningar i rätten att lämna ut uppgifter från xenoregistret.

**Rättelse och skadestånd****11 §**

Bestämmelserna i personuppgiftslagen (1998:204) om rättelse och skadestånd gäller vid behandling av personuppgifter enligt denna lag eller föreskrifter som meddelats med stöd av lagen.

**Överklagande****12 §**

Beslut av Smittskyddsinstitutet om information som skall lämnas efter ansökan enligt 26 § personuppgiftslagen (1998:204) och om rättelse enligt 28 § samma lag får överklagas hos allmän förvaltningsdomstol.

Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten.

**Ytterligare föreskrifter****13 §**

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela ytterligare föreskrifter om

1. uppgiftsskyldighet enligt 6 §,
2. begränsningar av de i 3 § angivna ändamålen, och
3. begränsningar i rätten att bevara uppgifter.

### 3 kap. En biobank för xenotransplantation (xenobiobanken)

#### **Inledande bestämmelse**

##### **1 §**

Smittskyddsinstitutet får för de ändamål som anges i 2 § motta, samla in, förvara, registrera, analysera och på annat sådant sätt förfoga över vävnadsprover och annat biologiskt provmaterial i en särskild biobank för xenotransplantation (xenobiobanken).

Med biobank avses enligt denna lag en strukturerad samling av vävnadsprover eller annat biologiskt provmaterial som tagits från människor eller djur och vars ursprung kan spåras.

#### **Ändamål**

##### **2 §**

Biologiskt material som förvaras i xenobiobanken får användas endast för

1. mikrobiologiska analyser och andra undersökningar för att spåra förekomsten av smittämnen,
2. epidemiologiska undersökningar och åtgärder för smittskydd, och
3. uppföljning, utvärdering och kvalitetssäkring av hälso- och sjukvård och kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation.

#### **Innehåll**

##### **3 §**

I xenobiobanken får förvaras vävnadsprover och annat biologiskt provmaterial som tagits

1. från patienter eller andra personer som har deltagit eller kommer att delta i kliniska försök med xenotransplantation,
2. från närstående eller andra nära kontakter till dessa personer,
3. från avlidna i samband med klinisk obduktion enligt obduktionslagen (1995:832) eller efter ingrepp med stöd av 5 § denna lag,
4. från ursprungsdjur som har använts i försöket, och
5. från djur som har tillhört samma besättning som ursprungsdjuret.

Biologiskt provmaterial får endast tas och förvaras i den utsträckning som behövs för att tillgodose patienternas eller de andra försöksdeltagarnas säkerhet, intresset av att förebygga fara för andra människor, intresset av att spåra och minska spridning av sjukdomar eller andra vitala allmänna intressen. Provmaterialet skall bevaras i minst femtio år, om inte annat bestäms.

Biologiskt material från närstående eller nära kontakter, får lämnas in för förvaring i biobanken endast om de själva begärt detta eller om det annars föreligger särskilda skäl med hänvisning till behovet av att förebygga fara för människor eller annan väsentlig olägenhet.

### **Information och samtycke**

#### **4 §**

För tagande och insamling av prov bestående av biologiskt material från människor krävs att skriftligt samtycke till förvaring i xenobiobanken lämnas av den från vilket materialet härrör. Innan samtycke lämnas, skall givaren få information om biobankens ändamål och vad provmaterialet kan användas till. Nytt samtycke krävs, om ändamålet med förvaringen ändras.

### **Biologiskt provmaterial från avlidna**

#### **5 §**

Tagande och insamling av biologiskt material från avlidna för förvaring i xenobiobanken skall ske med respekt för den avlidne.

Sådant ingrepp får ske endast om det inte är oförenligt med den avlidnes inställning på sätt som anges i 8 och 10 §§ obduktionslagen (1995:832), dock att det får göras även om det strider mot den avlidnes eller de närståendes inställning, om det behövs för att förebygga fara för människor eller annan väsentlig olägenhet.

### **Biologiskt provmaterial från djur**

#### **6 §**

Tagande och insamling av biologiskt provmaterial från djur för förvaring i xenobiobanken skall ske i samråd med ägaren. Den som bedriver avel och uppfödning av djur avsedda för xenotransplantation, skall ha ett



program för kontinuerlig kartläggning och kontroll av djuren. Programmet skall innefatta dokumentation av rutiner i uppfödningssystemet och av alla incidenter som inträffar samt regelbunden provtagning och klinisk undersökning av djuren, vilken skall utföras av veterinär.

Den som bedriver forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation skall underrätta sig om att villkoren i denna bestämmelse är uppfyllda innan biologiskt material från djur får användas för xenotransplantation.

För tagande och insamling av biologiskt provmaterial från djur i vissa fall gäller bestämmelserna i lagen (1992:1683) om provtagning på djur, m.m. och föreskrifter som meddelats med stöd av den lagen.

### **Skyldighet att lämna provmaterial**

#### **7 §**

Den som bedriver kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation är ansvarig för att biologiskt provmaterial enligt 3 § lämnas för förvaring i xenobiobanken.

En behandlande läkare som vid läkarundersökning finner smittämne som kan misstänkas bero på xenotransplantation har skyldighet att se till att biologiskt provmaterial från patienten lämnas till xenobiobanken för förvaring.

Motsvarande gäller för läkare som i samband med obduktion samt för läkare vid mikrobiologiskt laboratorium som i samband med analys, finner smittämne som kan misstänkas bero på xenotransplantation.

### **Utlämnande och kodning av provmaterial**

#### **8 §**

Vävnadsprover och annat biologiskt provmaterial som förvaras i xenobiobanken får endast lämnas ut för de ändamål som framgår av 2 §. Utlämnat provmaterial skall kodas. En kodnyckel skall förvaras hos Smittskyddsinstitutet.

Sker utlämnandet för forskningsändamål skall uttaget ur xenobiobanken godkännas av en forskningsetikkommitté. Uttag av provmaterial som kan ta slut (känsligt provmaterial) kräver dessutom granskning och tillstånd av Xenotransplantationsnämnden.

**Skadestånd****9 §**

Den som drabbas av skada eller kränkning av den personliga integriteten orsakat av ett förfarande avseende xenobiobanken i strid med denna lag har rätt till ersättning av allmänna medel.

**Avgifter****10 §**

Smittskyddsinstitutet får ta ut avgifter för registrering och förvaring i xenobiobanken. Avgifterna bestäms av regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer.

**Sekretess****11 §**

För uppgifter som är hänförliga till biologiskt provmaterial som förvaras i xenobiobanken finns bestämmelser om sekretess i sekretesslagen (1980:100).

**Tillsyn****12 §**

Socialstyrelsen har tillsyn över xenobiobanken. Vid tillsynen gäller 6 kap. och 8 kap. 16 § lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område.

**Överklagande****13 §**

Smittskyddsinstitutets beslut i särskilt fall som rör xenobiobanken får överklagas hos allmän förvaltningsdomstol.

Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten.

**Ytterligare föreskrifter****14 §**

Ytterligare föreskrifter om xenobiobanken får meddelas av regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer.

---

Denna lag träder i kraft den 1 januari 2001.

### 3 Förslag till Lag om ändring i sekretesslagen (1980:100)

Härigenom föreskrivs i fråga om sekretesslagen (1980:100)  
*dels* att det i lagen skall införas en ny paragraf, 7 kap. 41 §, med följande lydelse,  
*dels* att 16 kap. 1 § skall ha följande lydelse.

*Nuvarande lydelse*

*Föreslagen lydelse*

#### **7 kap.** 41 §

*Sekretess gäller i verksamhet som avser förande av eller uttag ur register som förs enligt lagen (2000:000) om register och biobank för xenotransplantation, för uppgift om enskilds hälsotillstånd eller andra personliga förhållanden som har tillförts registret, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon honom närstående lider men.*

*Sekretessen enligt första stycket gäller också i förhållande till en registrerad person som är vård- eller behandlingsbehövande i fråga om uppgift om hans hälsotillstånd, om det med hänsyn till ändamålet med vården eller behandlingen är av synnerlig vikt att uppgiften inte lämnas till honom.*

*I fråga om uppgift i allmän handling gäller sekretessen i högst sjuttio år.*

**16 kap.**

## 1 §

*Nuvarande lydelse*

Att friheten enligt 1 kap. 1 § tryckfrihetsförordningen och 1 kap. 2 § yttrandefrihetsgrundlagen att meddela och offentliggöra uppgifter i vissa fall är begränsad framgår av 7 kap. 3 § första stycket 1 och 2, 4 § 1 – 8 samt 5 § 1 och 3 tryckfrihetsförordningen och av 5 kap. 1 § första stycket samt 3 § första stycket 1 och 2 yttrandefrihetsgrundlagen. De fall av uppsåtligt åsidosättande av tystnadsplikt, i vilka nämnda frihet enligt 7 kap. 3 § första stycket 3 och 5 § 2 tryckfrihetsförordningen samt 5 kap. 1 § första stycket och 3 § första stycket 3 yttrandefrihetsgrundlagen i övrigt är begränsad, är de där tystnadsplikten följer av

.....

3. denna lag enligt

.....

7 kap. 40 §

8 kap. 3 §, 5 § första stycket  
2, 6 § första stycket 2

.....

*Föreslagen lydelse*

Att friheten enligt 1 kap. 1 § tryckfrihetsförordningen och 1 kap. 2 § yttrandefrihetsgrundlagen att meddela och offentliggöra uppgifter i vissa fall är begränsad framgår av 7 kap. 3 § första stycket 1 och 2, 4 § 1 – 8 samt 5 § 1 och 3 tryckfrihetsförordningen och av 5 kap. 1 § första stycket samt 3 § första stycket 1 och 2 yttrandefrihetsgrundlagen. De fall av uppsåtligt åsidosättande av tystnadsplikt, i vilka nämnda frihet enligt 7 kap. 3 § första stycket 3 och 5 § 2 tryckfrihetsförordningen samt 5 kap. 1 § första stycket och 3 § första stycket 3 yttrandefrihetsgrundlagen i övrigt är begränsad, är de där tystnadsplikten följer av

.....

3. denna lag enligt

.....

7 kap. 40 §

*7 kap. 41 §*

8 kap. 3 §, 5 § första stycket

2, 6 § första stycket 2

.....

---

Denna lag träder i kraft den 1 januari 2001.

4 Förslag till  
Förordning (2000:000) om kliniska försök på  
människa som innefattar överföring av  
levande biologiskt material från djur  
(xenoprövningsförordningen)

Härigenom föreskrivs följande.

### Definitioner

#### 1 §

*Xenotransplantation* har samma betydelse i denna förordning som i xenoprövningslagen (2000:000).

### Villkor för kliniska försök

#### 2 §

En ansökan om kliniskt försök som lämnas in till Xenotransplantationsnämnden för tillståndsprövning enligt xenoprövningslagen (2000:000) skall innehålla en utförlig redogörelse, grundad på vetenskap och beprövad erfarenhet, för

*dels* vilket syfte som försöket har och vilken nytta det kan medföra,  
*dels* vilka risker för deltagande patienter eller andra personer eller för djurs välbefinnande som kan vara förknippade med ett genomförande av försöket och vilka skyddsåtgärder eller andra försiktighetsmått som sökanden vidtagit eller planerar vidta för att undanröja eller minimera riskerna.

Ansökan skall särskilt ta upp

1. vilka analysmetoder som kommer att användas för att kontrollera att det biologiska materialet från djuret inte innehåller mikroorganismer som kan framkalla sjukdom hos deltagare i försöket,
2. hur deltagare i försöket kommer att kontrolleras före ingreppet och följas upp efter detsamma,
3. vilken information som kommer att lämnas till patienterna eller försökspersonerna i samband med att de skall lämna sitt samtycke till att delta i försöket och på vilket sätt som detta kommer att ske, eller
4. vilken information som kommer att lämnas till närstående och på vilket sätt som detta kommer att ske.

Är ansökningen inte tillräckligt utförlig kan detta medföra att den avslås.

### 3 §

I en ansökan skall som underlag för bedömningen av djurs välbefinnande och hälsa enligt 6 § 4 xenoprövningslagen (2000:000) lämnas en redogörelse för och en dokumentation av uppfödningen och djurhållningen av de djur från vilka det biologiska materialet härrör. Detsamma gäller för omständigheterna kring operativa ingrepp för att ta hand om sådant material.

Är ansökningen inte tillräckligt utförlig kan detta medföra att den avslås.

### 4 §

Patienter och andra personer som deltagit i försöket skall i tillräcklig omfattning följas upp efter ingreppet. Uppföljningen kan avse provtagning, läkarundersökning eller annan medicinsk undersökning. Sökanden skall till nämnden rapportera resultatet av uppföljningen. Rapportering skall ske minst en gång per år.

Information om vilken uppföljning och kontroll som är planerad att äga rum, skall i den utsträckning som det är möjligt lämnas till försöksdeltagarna innan de lämnar sitt samtycke enligt 5 §. Den behandlande läkaren eller försöksledaren skall informera om de förhållningsregler som de som genomgått ingreppet bör följa. Förhållningsreglerna kan avse krav på regelbunden medicinering, krav att uppsöka läkare vid oväntade symtom och krav på inskränkningar i patienternas eller försökspersonernas livsföring. Informationen skall också avse behovet av och tidpunkter för provtagning och läkarbesök.

### 5 §

Patienter och andra personer skall, innan de får delta i ett kliniskt försök med xenotransplantation, skriftligen samtycka till det, efter att först ha fått information om försökets syfte och metod, innebörden av deras medverkan, den förväntade nyttan med försöket, de risker som är eller kan vara förknippade med det eller andra omständigheter som kan påverka deras ställningstagande. Nytt samtycke krävs, om försökets syfte och metod förändras i något väsentligt avseende.

Samtycket skall lämnas sedan de har fått tillfälle till närmare övervägande och möjlighet att rådgöra med någon som är insatt i de medicinska och psykologiska problem som xenotransplantation kan medföra.



Patienterna eller de andra försöksdeltagarna får när som helst återkalla sitt samtycke och avbryta sitt deltagande i försöket. De skall i förväg få information om sin rätt att avbryta försöket.

#### **6 §**

De som är underåriga eller som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke får delta i ett kliniskt försök endast om det föreligger synnerliga skäl med hänsyn till deras behov och om det är i överensstämmelse med deras vilja. Samtycke skall då lämnas, beträffande dem som är underåriga, av vårdnadshavare eller god man, och, beträffande dem som lider av en psykisk störning, av förvaltare eller god man.

#### **7 §**

Den myndighet som regeringen bestämmer får meddela ytterligare föreskrifter om villkor för kliniska försök.

### **Beslutsprocessen**

#### **8 §**

En ansökan om kliniskt försök skall lämnas in till Xenotransplantationsnämnden. En ansökan kan samtidigt lämnas till djurförsöksetisk nämnd och forskningsetikkommitté. Av 4 och 5 §§ xenoprövningslagen (2000:000) följer att tillstånd inte får ges innan försöket har godkänts av dessa beslutsinstanser.

#### **9 §**

Xenotransplantationsnämnden är beslutför om mer än två tredjedelar av ledamöterna deltar i sammanträdet. Det krävs dock att minst hälften av lekmanaledamöterna är närvarande.

**10 §**

Ett tillståndsärende avgörs efter föredragning.

Nämndens prövning av tillståndsärendet skall leda fram till ett skriftligt beslut om tillstånd eller avslag på ansökningen. Om en ansökan återkallas eller sökanden inte följt ett föreläggande att komplettera sin ansökan skall ärendet avskrivas.

I beslut om att avslå en ansökan skall anges de skäl som föranlett avslaget.

Beslut om tillstånd till ett kliniskt försök kan förenas med villkor.

**11 §**

I stället för att avslå en ansökan som är bristfällig får sökanden föreläggas att avhjälpa bristen vid äventyr att ärendet annars skrivs av.

**12 §**

Beslut om tillstånd får återkallas. Om det kliniska försöket har påbörjats skall det så snart som möjligt avbrytas.

**13 §**

I övrigt gäller bestämmelserna i förvaltningslagen (1986:223).

**Xenotransplantationsnämndens sammansättning och arbetsformer i tillståndsärenden****14 §**

Bland experterna i Xenotransplantationsnämnden skall för prövningen av tillståndsärenden finnas företrädare för transplantation, infektionsmedicin eller mikrobiologi samt för veterinärmedicin och etik.

**15 §**

En ansökan skall, innan den slutligt prövas i Xenotransplantationsnämnden, granskas av minst tre utomstående experter, varav en med beteendevetenskaplig eller humanistisk bakgrund. Granskningen skall utmynna i ett skriftligt yttrande i tillståndsfrågan.

**16 §**

Den myndighet som regeringen bestämmer får meddela ytterligare föreskrifter om nämndens sammansättning och arbetsformer.

---

Denna förordning träder i kraft den 1 januari 2001.

## 5 Förslag till Förordning (2000:000) med instruktion för Xenotransplantationsnämnden

Härmed föreskrivs följande.

### **Definitioner**

#### **1 §**

*Xenotransplantation* har samma betydelse i denna förordning som i xenoprövningslagen (2000:000).

### **Uppgifter**

#### **2 §**

Xenotransplantationsnämnden har till uppgift att

1. pröva ansökningar om kliniska försök på människa i enlighet med vad som föreskrivs i xenoprövningslagen (2000:000),
2. genom information från och kontakter med sökanden, tillsynsmyndigheter och andra övervaka att de patienter eller andra personer som genomgått kliniska försök med xenotransplantation följs upp på ett ändamålsenligt sätt och att försöken utvärderas och återrapporteras till nämnden,
3. efter samråd med Socialstyrelsen, Jordbruksverket och Centrala försöksdjursnämnden utfärda föreskrifter och allmänna råd som rör xenotransplantation,
4. hålla sig underrättad och informera om den nationella och internationella utvecklingen inom xenotransplantationsområdet,
5. pröva om känsligt provmaterial kan lämnas ut från xenobiobanken enligt 3 kap. 8 § lagen (2000:000) om register och biobank för xenotransplantation, och
6. vid behov bereda och ge förslag till regeringen eller riksdagen om nya föreskrifter eller riktlinjer som rör xenotransplantation.

## **Sammansättning**

### **3 §**

Nämnden består av högst femton ledamöter. I den ingår en ordförande och en vice ordförande samt lekmän och experter.

Ordföranden och vice ordföranden skall vara lagfarna och ha erfarenhet av tjänstgöring som domare. Av övriga ledamöter skall mer än hälften vara lekmän med företrädesvis parlamentarisk erfarenhet. Experterna skall företräda de olika vetenskapsområden som behövs för att kunna fullgöra den granskning som avses i 6 § xenoprövningslagen (2000:000).

Till nämnden skall höra en eller flera sekreterare som tjänstgör som föredragande.

## **Verksförordningens tillämpning**

### **4 §**

Följande bestämmelser i verksförordningen (1995:1322) skall tillämpas på nämnden:

- 18 § om interna föreskrifter,
- 27 § om myndighetens föreskrifter,
- 29 § om inhämtande av uppgifter och utövande av tillsyn, och
- 31 § om myndighetens beslut.

### **5 §**

Nämnden har det ansvar för verksamheten och de uppgifter som anges i 6-9 §§ verksförordningen (1995:1322).

## **Ärendenas handläggning**

### **6 §**

När nämnden är beslutför i tillståndsärenden framgår av 9 § xenoprövningsförordningen (2000:000). I övriga ärenden är nämnden beslutför när ordföranden eller vice ordföranden och minst hälften av ledamöterna är närvarande.

När ärenden av större vikt avgörs skall om möjligt samtliga ledamöter vara närvarande.

**7 §**

Nämnden får i arbetsordning eller i särskilda beslut lämna över till ordföranden eller någon annan som tjänstgör hos nämnden att avgöra ärenden som är av sådan mindre vikt att de inte behöver prövas av nämnden.

**Förordnande av ledamöter m.m.****8 §**

Regeringen utser ordförande, vice ordförande och andra ledamöter för en bestämd tid.

Utomstående experter och sekreterare utses av nämnden.

**Undantag från andra bestämmelser****9 §**

Kapitalförsörjningsförordningen (1996:1188) och förordningen (1994:14) om statliga myndigheters betalningar och medelsförvaltning skall inte tillämpas på nämnden.

**Överklagande****10 §**

Av 7 § xenoprövningslagen (2000:000) följer att nämndens avslagsbeslut i ett tillståndsärende kan överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. I övrigt gäller bestämmelsen om överklagande i 35 § verksförordningen (1995:1322).

---

Denna förordning träder i kraft den 1 januari 2001.

# I BAKGRUND

# 1 Inledning

Begreppet xenotransplantation härrör från grekiskans *xenos* som betyder främmande. Det avser transplantation av celler, vävnad eller hela organ mellan olika arter. Fram till 1960-talet användes istället beteckningen heterolog transplantation. Transplantation mellan individer från samma art benämns allogen transplantation eller allotransplantation, i tidigare litteratur homolog transplantation.

Med xenotransplantation avses i vårt förslag till regelverk överföring av celler, vävnad eller hela organ från *djur till människa*. Likaså omfattar betänkandet s.k. extracorporeal perfusion, där patientens blod utanför kroppen kommer i kontakt med levande celler från djur och sedan återförs till patienten. Den forskning som bedrivs med transplantation mellan olika djurarter har som mål att öka kunskapen för att kunna nå det övergripande målet att genomföra transplantation från djur till människa. I betänkandet diskuteras också xenotransplantation från djur till djur med apa som mottagare.

Vid transplantation mellan olika människor talar man om donator och recipient eller givare och mottagare. Donation eller givande inbegriper någon form av aktiv handling eller i alla fall acceptans av givaren. Då material för transplantation tas från djur föreslås istället beteckningen *ursprungsdjur*.

Sedan lång tid har man använt material från djur för att behandla sjuka människor, t.ex. insulin från gris, hjärtklaff från gris eller kalv, benvävnad, senor och blodkärl från nötkreatur samt suturmaterial från fårtarm (catgut). Gemensamt för alla dessa produkter är att de inte innehåller levande celler och har genomgått olika processer, dels för att förstöra eventuella smittämnen, dels för att bli immunologiskt inaktiva. Med xenotransplantation avses transplantation av *levande biologiskt* material; enskilda celler, sammansatt vävnad eller hela organ.

Utökad kunskap och tillkomst av nya immunförsvarshämmande läkemedel har medfört att transplantation med överförande av organ från en människa till en annan har blivit etablerad sjukvård. Möjligheten att framgångsrikt behandla livshotande och invalidiserande sjukdomar har medfört ökad efterfrågan. Samtidigt har tillgången på organ för transplantation tenderat att minska - också detta en effekt av förbättrad sjukvård tillsammans med t.ex. ökad trafiksäkerhet. Antalet patienter



som vill komma ifråga för behandling med transplantation överstiger påtagligt tillgången på organ. Den bristande tillgången på donatorer innebär att patienter dör i väntan på transplantation med hjärta, lever respektive lunga. Patienter med upphörd njurfunktion kan få genomgå dialysbehandling i flera år i väntan på njurtransplantation, en behandling som både är dyrare och behäftad med lägre livskvalitet. Bristssituationen innebär också att det finns ett mörkertal av patienter som inte accepteras för transplantationsväntelista, eftersom de med gällande prioriteringsregler ändå aldrig skulle bli kallade till transplantation.

En god tillgång på organ för transplantation, så som skulle kunna bli fallet vid xenotransplantation, skulle betydligt förbättra situationen för de patienter som idag är aktuella för transplantation och dessutom ge ytterligare patientgrupper möjlighet till sådan behandling. Xenotransplantation inrymmer också en stor behandlingspotential i form av transplantation av levande celler. En framtida möjlighet kan vara att bota diabetes med transplantation av insulinproducerande celler. På motsvarande sätt skulle Parkinsons sjukdom kunna botas med transplantation av nervceller som producerar den signalsubstans som saknas.

För att kunna genomföra xenotransplantation krävs kontroll av den immunologiska barriären, kunskap om fysiologiskt samspel samt skydd mot överföring av smitta. Dessutom krävs en grundläggande etisk diskussion där hänsyn tas både till djurens ställning och till tänkbara effekter för patienter, allmänhet och samhälle. Olika aspekter på dessa frågeställningar tas upp i separata avsnitt i detta betänkande.

## 2 Uppdraget och dess genomförande

### 2.1 Kommitténs uppdrag

I Sverige finns inga särskilda riktlinjer för xenotransplantation. Överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa rymmer emellertid frågor som har ett stort samhällligt intresse. Mot denna bakgrund beslutade regeringen den 6 mars 1997 om direktiv (Dir. 1997:44) för en parlamentarisk kommitté med uppgift att bedöma etiska, medicinska, juridiska och djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa. Direktiven återges i sin helhet i bilaga 1.

Sammanfattningsvis skall kommittén enligt direktiven mot bakgrund av bl.a. den risk för spridning av smitta från djur till människa som eventuellt kan finnas, överväga och lämna förslag till på vilka villkor kliniska försök skall få bedrivas och vilken instans som skall avgöra detta. Kommittén skall också enligt direktiven överväga och lämna förslag till system för registrering och övervakning av de patienter som eventuellt transplanteras med organ eller vävnad från djur samt lämna förslag till vilka åtgärder som i så fall kan komma att krävas om det skulle visa sig att något smittämne, exempelvis virus överförs från djur till människa.

Kommittén skall vidare föreslå riktlinjer för hur kontrollen av säkerhet och kvalitet på de organ och den vävnad från djur som kan komma att användas för transplantation till människa skall bedrivas.

Kommittén skall dessutom föreslå riktlinjer för hur det skall avgöras vem som skall få organ eller vävnad från människa och vem som skall få organ eller vävnad från djur om användning av organ och vävnad från djur blir en realitet.

Mot bakgrund av sina överväganden och förslag skall kommittén även redovisa eventuella behov av författningsändringar.

### 2.2 Kommitténs arbete

Kommittén påbörjade sitt arbete i januari 1998. Kommittén har tagit del av litteratur, artiklar, utredningar och rapporter på området.

För att skaffa sig kännedom om vilka attityder människor kan tänkas ha till överföring av organ från djur till människa har kommittén under 1998 genomfört en egen undersökning kallad "Transplantation från djur till människa - inställning hos allmänhet respektive svårt njursjuka patienter". Undersökningen genomfördes med hjälp av enkät till ett slumpurval av allmänheten mellan 18 och 75 år samt till samma åldersgrupp bland de njursjuka som väntade på transplantation våren 1998 i Sverige (460 patienter). Vidare har kommittén tagit del av attitydundersökningar som genomförts nationellt och internationellt gällande xenotransplantation.

En hearing har arrangerats med berörda forskargrupper i september 1998. Närvarande forskargrupper var Huddingegruppen, Uppsalagruppen, Lundagruppen, Göteborgsgruppen samt representanter från Karolinska institutet.

Kommittén har i mars 1999 arrangerat ett internt seminarium gällande smittrisker i samband med xenotransplantation. Särskilt inbjudna internationella experter var Professor David Onions, virusexpert vid avdelningen för veterinärpatologi i Glasgow och som också är knuten till Q-One Biotech Ltd och Louisa Chapman, infektionsläkare verksam vid CDC (Centers for Disease Control and Prevention) i USA. I seminariet deltog också nationella experter.

Kommittén har, i samband med ett sammanträde, lyssnat på ett föredrag av professor Nils Eric Sahlin, Filosofiska institutionen Lunds Universitet, och med honom diskuterat allmänna frågor om risker och riskvärdering

Behovet av internationell konsensus och internationella kontakter har föranlett kommittén att ha kontakter med företrädare för andra länder i större utsträckning än vad som är normalt för ett utredningsarbete. Parallellt pågår nämligen i många andra länder diskussioner och utredningsarbete med xenotransplantation. Företrädare för kommittén har deltagit i följande internationella möten och konferenser:

- "Developing U.S. Public Health Service Policy in Xenotransplantation", Bethesda, januari 1998,
- "New York '98 on International Issues in Transplantation Biotechnology, Including the Use of Non-Human Cells, Tissues and Organs" Joint OECD - New York Academy of Sciences workshop, New York, mars 1998,
- "Åpen høring om xenotransplantasjon Transplantasjon av organer fra dyr til mennesker - vil vi ha det?", Oslo, september 1998,
- "International workshop on Xenotransplantation" Paris, oktober 1998 (företrädare för kommittén har bidragit med föredrag),

- "Xenotransplantation and Cell Therapy" samt workshop: "Xenozoonoses: Tools for Monitoring and Reducing Xenogeneic Infection", Boston, USA, december 1998,
- "International workshop on infection surveillance post xenotransplantation", London, juli 1999.

Företrädare för kommittén har i samband med konferens gjort studiebesök i Boston på företaget "Diacrin", där fetala grisneuron användes i forskning för transplantation till bl.a. patienter med Parkinsons sjukdom, och företaget " Genzyme transgenics" som producerar transgena getter samt veterinärmedicinska fakulteten vid Tufts University.

Ordföranden och sekretariatet har företagit en studieresa till England i juni 1998. Vid detta besök sammanträffade man med "The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products" (EMEA), den europeiska motsvarigheten till det svenska Läkemedelsverket och United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA), en nämnd som tillsatts bl.a. för att behandla eventuella ansökningar om xenotransplantationsförsök. Dessutom gjordes tillsammans med sakkunnig professor Kerstin Olsson ett studiebesök i Cambridge på Imutran, ett av Novartis helägt företag som är inriktat på xenotransplantation med transgen gris som ursprungsdjur.

Delar av sekretariatet har bevistat ett möte angående "Genterapi - etiska, legala och sociala perspektiv" i Uppsala samt ett riskseminarium i Stockholm i samband med Forskningsrådsnämndens årskonferens "Forskning och allmänhetens tilltro".

Kommittén har för att diskutera hela eller delar av utredningsuppdraget sammanträffat med företrädare för Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, Jordbruksverket, Centrala försöksdjursnämnden, Statens Veterinärmedicinska Anstalt och Zoonosentrum. Vidare har kommittén sammanträffat med Statens medicinsk-etiska råd och Medicinska forskningsrådets forskningsetiska nämnd vid två tillfällen.

Vi har samrått med Kommittén om forskningsetik (U 1997:11).

Kommittén har också inhämtat synpunkter från företrädare för följande patientorganisationer: Diabetesförbundet, Hjärt- och Lungsjukas Riksförbund, Hjärt-och Lungklubben Viking, Livet som Gåva, Neurologiskt handikappades riksförbund (NHR) referensgruppen för Parkinsons sjukdom, Riksförbundet för Njursjuka (RNj), Svenska Parkinsonförbundet, Yngre Parkinson, Transplanterades förening, (*anm*, inbjudan hade dessutom utgått till Riksförbundet Cystisk Fibros, Neurologiskt Handikappades Riksförbund: referensgruppen för Huntingtons sjukdom och Riksförbundet för Leversjuka).

Synpunkter har också inhämtats från olika djurskyddsorganisationer såsom dåvarande Nordiska samfundet mot plågsamma djurförsök,

numera Förbundet djurens rätt, och Sveriges Djurskyddsföreningars Riksförbund.

Kommittén har varit medarrangör med bl.a. Gentekniknämnden till konferensen "Xenotransplantation - möjligheter och risker" i november 1998. Konferensen riktade sig till sjukvårdspolitiker, sjukvårdspersonal och allmänhet. Företrädare för kommittén har därvid bidragit med föredrag.

## 3 Allmänt om xenotransplantation

### 3.1 Inledning

Inom mytologin finns flera exempel på varelser som är sammansatta av olika djurslag. Chimaira var en eldsprutande varelse, som från huvud till svans bestod av lejon, get och orm. Den används som symbol inom transplantationsimmunologin. Lamassu var en kombination av människa och lejon och dessutom försedd med vingar. Den har använts som symbol för xenotransplantation.

### 3.2 Xenotransplantation - tidiga erfarenheter

Redan på 1600-talet gjordes försök med blodtransfusion mellan olika djurslag, men också från djur till människa. I anslutning till åderlåtning transfunderades smärre mängder blod från lamm respektive kalv till sjuka människor. Anmärkningsvärt är att detta ibland kunde genomföras utan komplikationer. När försöken upprepades fick man emellertid svåra transfusionsreaktioner, som ledde till patienternas död. Metoden förbjöds därför i slutet av 1600-talet både i Frankrike och i England. Blodtransfusion från människa till människa hade en trettioprocentig mortalitet fram tills dess att Karl Landsteiner upptäckte blodgrupperna, det s.k. ABO-systemet i början på 1900-talet.

Sedan tekniken att sy ihop blodkärl med varandra hade introducerats av Alexis Carrel vid sekelskiftet inleddes en era med försök att genomföra njurtransplantation; både mellan individer av samma art och som xenotransplantation, t.ex. från hund till get. Försöken ledde till omedelbar avstötning, men ändå gjordes redan under seklets första decennium försök med njurtransplantation från djur till människa. En ung kvinna med upphörd njurfunktion fick dubbla njurar från en apa. Njurarna fungerade aldrig och patienten dog inom tre dagar. Försök gjordes även med njure från get respektive gris. De upprepade misslyckandena gjorde att intresset för både allotransplantation och xenotransplantation avtog

och det gjordes endast enstaka försök under 1920-talet. Även dessa misslyckades.

Som en parentes i xenotransplantationshistorien får man se den verksamhet som på tjugotalet bedrevs i Frankrike av den ryske kirurgen Voronoff. Han genomförde över 2000 transplantationer av testikelvävnad från apor till både yngre och äldre män. Avsikten var att förhindra åldrande samt att bota impotens och blodbrist. Uppföljningen är inte redovisad på ett sådant sätt att man kan bedöma resultatet av åtgärden.

Framgångarna med allogen njurtransplantation på 60-talet väckte åter intresset för xenotransplantation. Med apor som schimpans, babian och rhesusapa som ursprungsdjur genomfördes såväl njurtransplantation som hjärttransplantation. Patienterna behandlades med den tidens immunförsvarshämning, som för att uppnå effekt gav svåra biverkningar. De enstaka försöken med hjärttransplantation misslyckades helt, medan en njurtransplanterad patient levde i några veckor och en patient i hela nio månader. Ur etisk synvinkel måste åtgärderna ses mot bakgrunden att upphörd njurfunktion snabbt ledde till döden och att möjligheterna till livsuppehållande dialysbehandling var mycket begränsade.

År 1985 genomfördes en mycket uppmärksammas transplantation med ett babianhjärta till en prematurt född flicka, baby Fae. Transplantationen var tekniskt framgångsrik, men trots modernare immunförsvarshämning inklusive cyklosporin överlevde flickan endast 20 dagar. Transplantationen uppmärksammades i media och ledde till en intensiv etisk debatt och ytterligare xenotransplantation med hjärta har inte genomförts i USA. Däremot transplanterades 1992 i Polen ett grishjärta till en människa som överlevde i 24 timmar. Man lyckades således fördröja den hyperakuta avstötningen, vilket förklaras med att man före transplantationen reducerat patientens antikroppar mot gris.

### 3.3 Xenotransplantation under 1990-talet

Framsteg inom immunologi, genteknologi och tillkomst av nya immunförsvarshämmande läkemedel har åter väckt stora förhoppningar om xenotransplantation. År 1992-93 genomfördes i Pittsburgh två försök med levertransplantation från babian till människa, där patienterna överlevde 26 respektive 70 dagar, varefter de dog i infektionskomplikationer. Trots att man hade tillstånd att genomföra ytterligare tre transplantationer valde man att avstå från detta i väntan på ytterligare preklinisk forskning.

I USA har man vid enstaka tillfällen använt lever från gris för att tillfälligt ersätta leverfunktionen hos svårt leversjuka patienter i väntan på att ett transplanterat från människa skulle bli tillgängligt. Blod från patien-

ten har pumpats genom en grislever, som behållits utanför kroppen, s.k. extra-corporeal perfusion. Vid några tillfällen har man därvid också använt lever från genmodifierade grisar. En annan utvecklingslinje är att pumpa blodet genom en s.k. leverdialysapparat med aktiva leverceller från gris.

I England gjordes år 1990 försök med extra-corporeal perfusion av grisljura. En patient i kronisk dialys hade förbehandlats genom att blodet renats från antikroppar. Man lät sedan patientens blod under sex timmar cirkulera genom en grisljura utan att denna visade tecken till avstötning. Försöken upprepades 1995 i Göteborg på två patienter vars blod likaså renats från antikroppar men som inte fått immunförsvarshämmande läkemedel. Vid det första försöket kunde man notera initial urinproduktion, men efter en timme uppstod en snabb och svår avstötning. Den andra patienten reagerade efter 15 minuter med tecken på anafylaktisk chock, försöket avbröts och patienten återhämtade sig snabbt.

I början på 1990-talet genomgick tio patienter vid Huddinge sjukhus transplantation med insulinproducerande  $\beta$ -celler som isolerats från grisfoster. I ett fall konstaterades överlevande celler i en biopsi tagen tre veckor efter transplantationen. Hos fyra av patienterna kunde man påvisa att transplantatet fungerade och producerade insulin som mest 14 månader. Insulinproduktionen var dock otillräcklig för att reducera patienternas behov av externt tillfört insulin.

I USA pågår försök med transplantation av nervceller från grisfoster till patienter med Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom och enstaka patienter med epilepsi. Avancerad forskning med samma inriktning bedrivs i Lund. Både i USA och Europa har ett amerikanskt företag i samarbete med Astra bedrivit kliniska studier, där man försöker lindra svår cancersmärta genom att i ryggmärgskanalen införa hormonproducerande celler från kalv. Cellerna är inkapslade för att undgå att förstöras av immunförsvaret. I Schweiz pågår ett forskningsprojekt med målet att behandla amyotrofisk lateralskleros (ALS) med transplantation av genmodifierade celler från hamster.

Idag samverkar olika forskargrupper inom Sverige med sikte på klinisk xenotransplantation, en samverkan som resulterat i gemensam ansökan om forskningsmedel och tillkomsten av ett rikstäckande nätverk. Sverige har också en framträdande roll i två EU-program för xenotransplantationsforskning, ett som koordineras från Göteborg och ett som koordineras från Lund (se kapitel 8).



## 4 Transplantationsverksamheten - nuvarande förhållanden och bak- grund

### 4.1 Nuvarande förhållanden för transplanta- tionsverksamhet

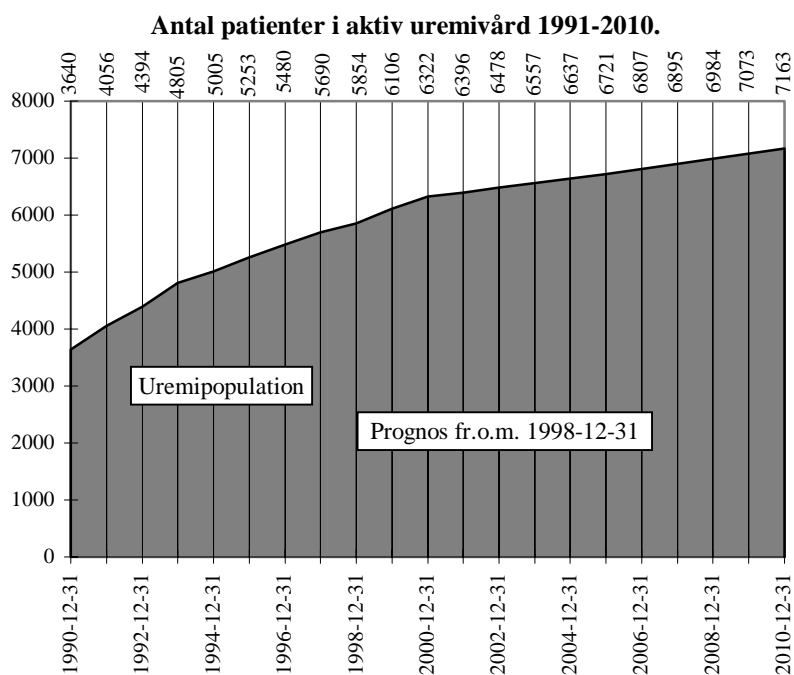
#### 4.1.1 Patienter

För drygt 30 år sedan dog samtliga patienter som drabbades av permanent upphörd njurfunktion. Under 60-talet tillkom två olika möjligheter till livräddande behandling; kronisk dialys respektive njurtransplantation. Båda behandlingsformerna har utvecklats intensivt under de senaste tre årtiondena. I Sverige har över åtta tusen njurtransplantationer genomförts. Det årliga antalet transplantationer ökade successivt under 80-talet och åren 1987-1989 gjordes 382, 355 respektive 371 njurtransplantationer. Antalet njurtransplantationer har sedan tenderat att minska och har under 90-talet genomsnittligt legat på drygt 300 per år. Minskningen avser transplantation med njurar från avlidna donatorer medan transplantation efter att en levande närstående donerat sin ena njure istället har ökat något.

År 1990 fanns i Sverige 2 200 patienter med fungerande njurtransplantat, en siffra som ökat till 3 224 med utgången av 1998. Under motsvarande tid ökade antalet dialyspatienter från 1 440 till 2 695. Vid utgången av 1998 fick således 5 919 patienter någon form av livsuppehållande behandling på grund av upphävd njurfunktion (aktiv uremivård). Drygt hälften av dessa hade ett fungerande njurtransplantat. En nyligen genomförd prognos för aktiv uremivård talar för att

totalantalet patienter år 2010 är uppe i över 7 000 (figur 1, gjord efter förebild i Svenskt Register för Aktiv Uremivård, 1998.)

**Figur 1**



Njurtransplantation är som behandlingsform överlägsen dialys, både vad gäller livskvalitet för patienten och vad gäller kostnad för samhället. För många patienter innebär det också möjlighet till ett längre liv. En del av dialyspatienterna är dock inte lämpade för transplantation på grund av t.ex. andra komplicerande sjukdomar eller dåligt allmäntillstånd med kort förväntad livstid. Den bristande tillgången på njurar för transplantation innebär en viss återhållsamhet med att acceptera patienter för transplantationsväntelista. Ändå står idag nära 500 patienter på väntelista för njurtransplantation. Dessa patienter väntar på njure från en avliden donator. De senaste åren har drygt 200 sådana njurar varit tillgängliga årligen och med 500 patienter på väntelistan blir den genomsnittliga väntetiden mer än två år. För njurtransplantation med närstående som donator finns ingen egentlig väntelista, utan transplantation genomförs planerat så snart utredningarna är klara. Drygt 30 % av alla njurtransplantationer i Sverige görs numera med levande donator.

Hjärtrtransplantation är idag ett mycket framgångsrikt sätt att behandla patienter med livshotande hjärtsjukdom. I Socialstyrelsens

expertrapport 1988 beräknades det årliga behovet av hjärttransplantationer uppgå till drygt 100 i Sverige. Bristen på lämpliga donatorer har emellertid inneburit att endast cirka 30 transplantationer har kunnat genomföras årligen. Åtskilliga patienter dör således i väntan på hjärttransplantation. Med förbättrade behandlingsmöjligheter och fri tillgång till organ skulle antalet patienter som var aktuella för hjärttransplantation öka betydligt. Med dagens situation måste man naturligtvis vara restriktiv med att acceptera patienter till väntelistan.

Levertransplantationer innebär liksom hjärttransplantation en möjlighet till bot vid ett livshotande tillstånd. Även för levertransplantation har det årliga transplantationsbehovet beräknats uppgå till drygt 100. Antalet transplantationer per år har under 90-talet varierat mellan 48 och 105. Det råder således även här en viss brist på organ och patienter dör i väntan på levertransplantation. Särskilt gäller detta vid akut leversvikt, då patienten snabbt kan behöva ett transplantat. De senaste åren har man därför börjat använda sig av levande donator också vid levertransplantation. Man opererar då bort en del av donatorns lever och använder denna för transplantation till barn.

Transplantation av lunga har blivit klinisk rutin först under 90-talet. Tekniken har nu förbättrats och fler patientgrupper kan erbjudas behandling. Därigenom har behovet ökat. Bristen på lämpliga donatorer har medfört att vi i Sverige endast har kunnat göra ett tjugotal lungtransplantationer årligen. Detta har inneburit mycket stor restriktivitet när det gäller att acceptera patienter till väntelistan. Sedan åldersgränsen för att accepteras till lungtransplantation tagits bort har det potentiella antalet mottagare ökat mångfaldigt. Stora patientgrupper i 60-årsåldern med kronisk obstruktiv lungsjukdom har tillkommit.

Pancreas (bukspottkörtel) transplanteras med avsikt att bota diabetes. Komplikationerna i samband med pancreastransplantation och den immunförsvarshämmande behandlingen har inneburit att ingreppet endast utförs på diabetiker med upphörd njurfunktion och då i anslutning till njurtransplantation. I bukspottkörteln finns öar med insulinproducerande celler. Komplikationsrisken minskar betydligt om man kan genomföra ingreppet genom en injektion av sådana ö-celler istället för att transplantera hela bukspottkörteln. Sådana ö-cellstransplantationer har med viss framgång genomförts under 90-talet. I den fortsatta utvecklingen förväntas ö-cellstransplantation bli så framgångsrik att den kan erbjudas till diabetiker som ännu inte fått någon komplikation av sin sjukdom. Behovet blir då mycket stort och tillgången på pancreasvävnad från människa blir helt otillräcklig.

Transplantation av nervceller ses som en möjlighet att bota neurologiska sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom eller Huntingtons chorea, även om de kliniska framgångarna hittills varit begränsade. Hjärnceller

för transplantation kan inte tas från patienter som avlidit i total hjärninfarkt, eftersom det krävs levande embryonala celler för att transplantation ska kunna lyckas. Transplantationer har därför genomförts med hjärnvävnad från aborterade foster, men möjligheterna att erhålla nervvävnad på detta sätt är mycket begränsade. Förutom de etiska problemen som verksamheten väcker måste fostren vara i en viss ålder och därför är det svårt att förvissa sig om att celltransplantatet inte medför risk för virusmitta, detta med anledning av den latenstid som råder mellan smittotillfälle och möjlighet att diagnosticera smittan.

#### 4.1.2 Donatorer

Organtransplantation är till största delen beroende av donatorer som avlidit i total hjärninfarkt under pågående intensivvård inkluderande respiratorbehandling. Donation av hjärta kan endast ske från patienter som avlidit under sådana former<sup>1</sup>. Årligen dör cirka 90 000 människor i Sverige. Av dessa är det endast några hundra där man under pågående intensivvård konstaterar total hjärninfarkt och patienten därmed dödförklaras. Det exakta antalet är okänt, men med hjälp av siffror från ett försök till en landsomfattande registrering i början på 90-talet kan man beräkna att det årligen finns 200 till 300 medicinskt lämpade sådana donatorer. Antalet påverkas både av sjukvårdens utveckling och av vilka krav transplantationsverksamheten ställer för att en donator ska kunna accepteras.

Sjukvårdens utveckling inom röntgendiagnostik, neurokirurgi och intensivvård har medfört att antalet patienter som utvecklar total hjärninfarkt minskar. Särskilt gäller detta yngre människor som drabbats av skalltrauma och subaraknoidal blödning (livshotande blödning invid hjärnan). Även den ökade trafiksäkerheten och arbetarskydd verkar i denna riktning. För att kunna upprätthålla donationsfrekvensen har man i stället vidgat kriterierna för medicinsk acceptans av en donator. Fler-talet donatorer är nu äldre människor som drabbas av hjärnblödning. Snabb och säker diagnostik med möjlighet att fastställa prognosen innebär att även denna donatorskategori tenderar att avta - man inleder inte intensivvård när man redan i anslutning till akutintaget med säkerhet kan bedöma att patienten inte kommer att klara sig.

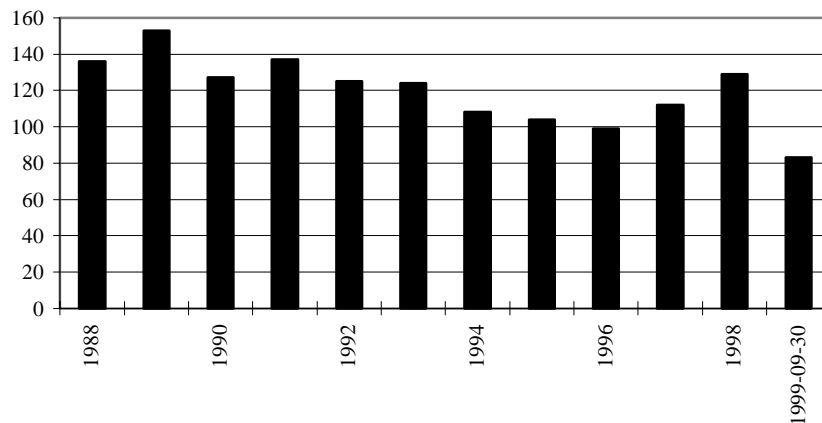
Sjukvårdens utveckling inom transplantationsområdet har inneburit att man kunnat vidga acceptansen vad gäller donatorer. Övre åldersgrän-

<sup>1</sup> Ett undantag är dock s.k. dominotransplantation då en patient som genomgår hjärt-lungtransplantation kan ha ett relativt friskt hjärta som kan användas för transplantation av en hjärtsjuk patient.

sen för att acceptera en hjärtdonator har således ökat från 40 år till cirka 60 år, för en leverdonator från 60 år till cirka 70 år och för en njurdonator från 70 år till avsaknad av övre åldersgräns (äldsta kända donator i Sverige hittills 84 år). På så sätt har donationsfrekvensen kunnat upprätthållas något så när. Detta sker dock till priset av risk för försämrade transplantationsresultat både på kort och lång sikt. Det årliga antalet avlidna donatorer i Sverige framgår av figur 2 (baseras på siffror hämtade ur Svenskt Transplantationsregister 1999-09-30).

**Figur 2**

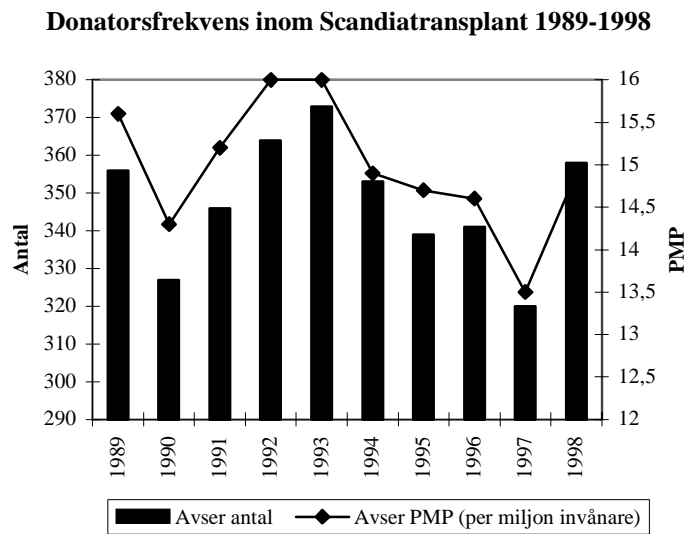
**Donatorsfrekvens Sverige 1988-1999**



Diskrepansen mellan antalet potentiella donatorer och antalet verkliga donatorer beror på att föreskrivet medgivande till organdonation endast ges i drygt hälften av fallen. De samlade förhållandena för de nordiska länderna framgår av siffror från Scandiatransplant, som omfattar Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige (figur 3 gjord efter förebild i

Scandiatransplant 1999). En donationsfrekvens på 15 per miljon invånare och år skulle för Sveriges del innebära 132 donatorer.

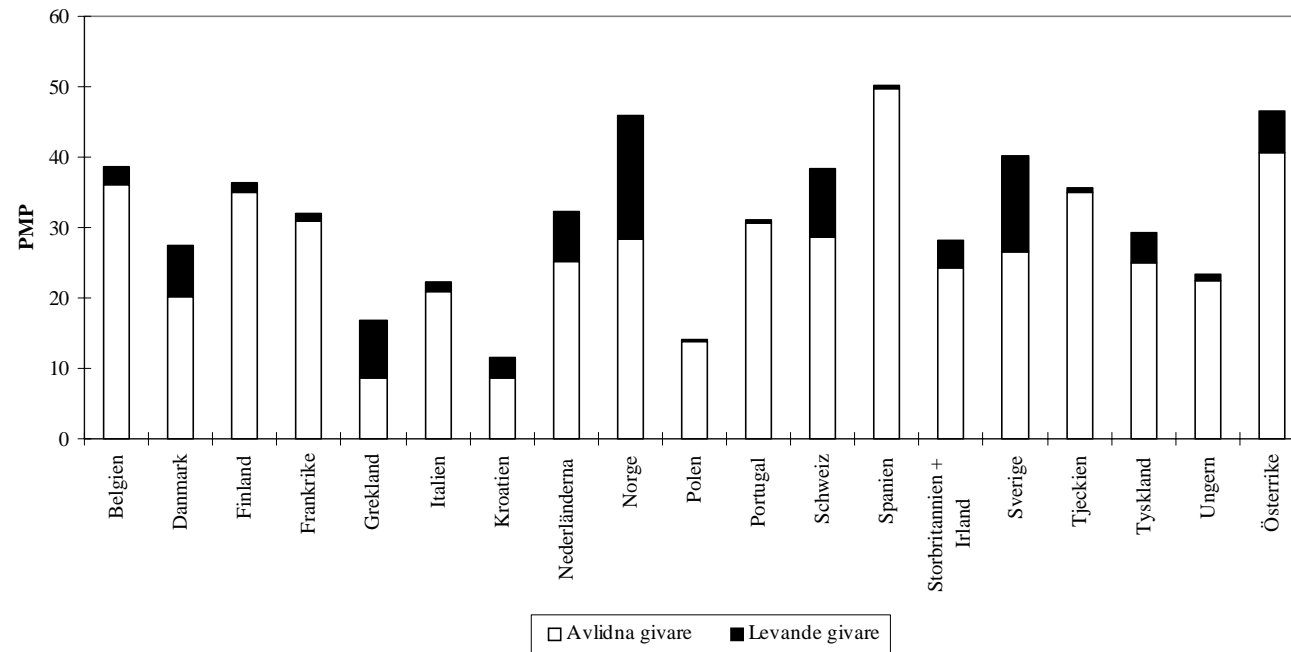
**Figur 3**



Bristen på njurar från avlidna har medfört att man i allt högre utsträckning försökt genomföra transplantation med levande närstående som njurdonator. Andelen njurtransplantationer med närstående som donator har de senaste åren legat kring 30 %, vilket internationellt sett är en mycket hög siffra (figur 4, gjord på basen av preliminära data hämtade från Council of Europe. För ytterligare information se [www.etco.org](http://www.etco.org)).

Figur 4

## Antal njurtransplantationer med avlidna respektive levande givare, per miljoner invånare 1998



Även om man kunnat visa att en person med två friska njurar kan donera den ena njuren utan påtaglig risk, så innebär det ett stympande ingrepp på en frisk person. Europakonventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin är restriktiv mot användningen av levande donatorer. Denna inställning framgår också i propositionen till den nya svenska transplantationslagen som trädde i kraft den 1/7 1996 liksom i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd i anslutning till lagen. Bristen på organ från avlidna donatorer har ändå medfört att ansträngningarna i varje enskilt fall att finna en levande donator har ökat. För att en donation med närstående ska kunna genomföras krävs att en person som står den sjuke patienten nära ställer upp helt frivilligt, att utredningen visar att donatorn är frisk samt att blodgruppsöverensstämmelse föreligger. Donation från närstående blir därför en möjlighet för högst hälften av de patienter som är i behov av njurtransplantation.

Även vid levertransplantation och lungtransplantation kan donation från närstående förekomma. Här utsätts donatorn för en större risk och förfarandet är aktuellt huvudsakligen vid transplantation till barn. Donation från närstående vid lever- respektive lungtransplantation kan endast bidra marginellt till behovet av organ för transplantation. Samma förhållanden gäller vid pancreastransplantation.

Möjligheten att tillvarata organ från patienter som dödförklarats efter hjärtstillestånd föreligger i viss utsträckning. Ett stort antal patienter avlider årligen efter hjärtinfarkt eller annan primär hjärtsjukdom. Dödsfallet kommer plötsligt och om åtgärder för att åter få igång hjärtfunktionen är resultatlösa dödförklaras patienten. Den internationella beteckningen för denna donatorspotential är NHBD som står för "non heart beating donor". På vissa håll i USA, Holland, England och Spanien har ansträngningar gjorts för att utnyttja denna donatorskategori och det har också medfört en marginell ökning av tillgängliga njurar för transplantation. Förfarandet kräver noggrann organisation med snabbt inhämtande av tillstånd från närstående samt resurser för att omedelbart vidta åtgärder för att minimera riskerna för skador på organen. Uttagningsoperationen måste också ske skyndsamt. Motsvarande försöksverksamhet har diskuterats i Sverige, men man har avvaktat med hänvisning till de etiska och praktiska problem som är förknippade med den korta tid som står till buds för inhämtande av tillstånd.

Aktuell svensk forskning talar för möjligheten att utnyttja NHBD enligt ovan för lungdonation. Under förutsättning av tidig infusion av kall vätska i lungsäcken kan man dröja flera timmar innan uttagningsoperationen genomförs. Detta ger bättre möjligheter för kontakt med närstående och här har ett projekt godkänts för klinisk försöksverksamhet. Om detta projekt visar goda resultat kan förfarandet medföra att behovet av lungor för transplantationsändamål tillgodoses.



Ytterligare en kategori av NHBD utgörs av patienter med svår hjärn-skada, dock inte total hjärninfarkt, och vilkas cirkulation upprätthålls med hjälp av intensivvård. Behandling som inte är meningsfull för patienten bör avbrytas av medicinska och etiska skäl. Respiratoravstängning sker här således utan föregående dödförklaring. Det innebär att patienten dödförklaras först efter det att cirkulationen upphört och man konstaterat hjärtstillestånd. I ett sådant fall har man möjlighet till diskussion med närstående i förväg och förberedelser för uttagningsoperation kan utföras före respiratoravstängning. I väntan på cirkulationsstillestånd och uttagsoperation utsätts organen dock för syrebrist och därmed mer eller mindre allvarlig skada. Förfarandet är därför aktuellt egentligen bara vid njurdonation och tillskottet till antalet donerade njurar mycket marginellt.

Xenotransplantation skulle teoretiskt sett helt eller delvis kunna avhjälpa bristen på organ för transplantation. Det förutsätter dock acceptans ur etisk synvinkel samt att man löser de biologiska problem som är förenade med metoden. För dagens och morgondagens patienter är således fortsatta ansträngningar att optimera tillgången på organ från människor av största vikt. Dessa ansträngningar får inte reduceras med hänvisning till en möjlig utveckling av xenotransplantation.

## 4.2 Allotransplantation - tidiga erfarenheter

Sporadiska försök att transplantera organ gjordes redan i början av detta sekel. Man lyckades då tekniskt överföra organ, bl.a. njure från en individ till en annan, men funktionen upphörde alltid inom någon vecka efter transplantationen. På 1940-talet fann man att detta sannolikt berodde på en s.k. *immunologisk process*, dvs. mottagaren utvecklade antikroppar mot transplantatet, som angrep detta och gjorde att det förstördes (rejekterades, avstöttes).

År 1948 beslöt man vid Peter Bent Brigham Hospital i Boston att satsa långsiktigt på att genomföra allogen organtransplantation. Det var ganska naturligt att först satsa på transplantation av just njurar. Dels var njuren ett parigt organ, dels var det relativt lätt rent tekniskt att transplantera. Dessutom fanns det ganska många unga patienter som dog i terminal uremi (urinförgiftning) på grund av kronisk glomerulonefrit, dvs. njurinflammation. För dessa patienter fanns ingen behandling, och prognosen var dystrare än vid de svåraste cancerformer. Möjlighet till njurdialys (behandling med konstgjord njure) kom visserligen i slutet av 1940-talet, men den kunde av tekniska skäl till en början bara användas under en begränsad tid av några veckor. Därför användes

dialysbehandling till en början enbart på patienter vars njurskada man uppfattade som reversibel.

De första allogena njurtransplantationerna gjordes som experiment på patienter som var döende i uremi. Man visste av erfarenhet att transplantationen i bästa fall skulle vara framgångsrik endast under en högst begränsad tid, och därför inte till någon hjälp för den aktuella patienten, men att den däremot borde kunna ge viktiga forskningsresultat som framtida patienter skulle kunna få nytta av. Verksamheten var på den tiden mycket omdiskuterad, men försvarades just med att den kunde ge viktiga upplysningar om varför transplantatets funktion upphörde. En förutsättning för att verksamheten skulle kunna accepteras var att patienten och de anhöriga var fullt informerade om dessa förutsättningar, att den medicinska vården sköttes på ett optimalt sätt, att varje fall studerades ingående för att få ut maximal information, och att denna information offentliggjordes. Beslutet att erbjuda patienten ett försök med njurtransplantation underlättades av att man ibland hade patienter vilkas njurskada först uppfattades som reversibel och varför de behandlades med dialys. Ibland återkom emellertid inte njurfunktionen som man räknat med. Man hade då bara två alternativ antingen avbryta dialyserna eller göra ett transplantationsförsök. Parallellt med dessa försök på människa gjordes djurförsök, varvid hunden var det vanligaste försöksdjuret.

En konsekvens av dessa transplantationsförsök var att man råkade få kontakt med ett par enäggiga tvillingar i 20-årsåldern, av vilka den ene var döende i kronisk urinförgiftning. Man hade då genom djurförsök lärt sig att rejektion inte uppkom vid transplantation mellan enäggiga tvillingar, och föreslog därför den friske tvillingen att donera sin ena njure till sin sjuke bror. Man visste naturligtvis inte med säkerhet hur ett sådant experiment skulle utfalla för någon av bröderna.

Efter stor tveksamhet genomfördes en transplantation av ena njuren från den friske till den sjuke tvillingen dagen före julaftonen 1954. Operationen resulterade i att den sjuke tvillingen återvann hälsan, samtidigt som den friske broderns hälsa inte påverkades negativt. Denna njurtransplantation, som belönades med Nobelpriset i medicin 1990, blev en stark stimulus till fortsatt forskningsarbete för att genomföra en allogen njurtransplantation, eftersom det var första gången man lyckats rädda en människa till livet med ett transplantationsingrepp. Men fortfarande var allogena njurtransplantationer en omöjlighet eftersom man inte visste hur man skulle påverka mottagarens immunförsvar.

De första försöken att påverka kroppens immunförsvar i samband med allogen njurtransplantation gjordes i Boston på 1950-talet. Man utnyttjade sig då av totalkroppsröntgenbestrålning, men hade stora svårigheter att anpassa dosen: antingen blev den för liten, varför organet

stöttes av, eller för stor, varigenom patienten dog i massiv infektion, mot vilken han inte hade något försvar. Omkring 1960 introducerades läkemedel som hämmade immunförsvaret. De första medlen var sådana som utvecklats för att hämma cancercellers tillväxt. Även om de farmakologiska medlen var mindre farliga att använda, och lättare att dosera, än totalkroppsröntgenbestrålning hade de stora biverkningsrisker och begränsad effektivitet. Från början av 1960-talet till början av 1990-talet har emellertid resultaten av njurtransplantationer successivt förbättrats dels genom introduktion av nya och mindre svårstyrda läkemedel, dels genom ökad erfarenhet bland den personal som arbetar inom området. En koncentration av verksamheten till ett begränsat antal sjukhus där den visat sig framgångsrik har också bidragit till förbättrade resultat. År 1963 gjordes de första njurtransplantationerna i Sverige, först på Serafimerlasarettet därefter i Göteborg. Vid den tiden betraktades verksamheten allmänt som en "lyxkirurgi" förbunden med stora kostnader och osäkra resultat. Nu är situationen en annan. Njurtransplantation är det ojämförligt billigaste sättet att behandla terminal uremi, väsentligt billigare än kronisk dialys. Chansen för en njurtransplanterad att behålla sin njure med god livskvalitet i mer än fem år är nu mer än 75 %.

Under denna 30-årsperiod har också transplantation av hjärta och lever introducerats och kan nu ske med nästan lika stor framgång som njurtransplantation.

Framgångarna med allogena organtransplantationer är en av orsakerna till den brist på sådana organ, som nu blivit det största hindret för verksamheten.

## 5 Alternativ till utveckling av xenotransplantation

### 5.1 Inledning

Xenotransplantation har framförts som en möjlighet att ge god tillgång på organ och annat levande biologiskt material för transplantationsändamål. Inför ett ställningstagande till vidare utveckling av xenotransplantation finns det anledning att värdera andra vägar och möjligheter att uppnå samma mål.

### 5.2 Preventiv medicin

En del av de sjukdomar som idag behöver behandlas med transplantation påverkas av livsstilsfaktorer såsom tobaksrökning, alkohol, kost och motion. Det är därför angeläget att med hälsoupplýsning och andra åtgärder påverka dessa faktorer i positiv riktning. Att förändra beteendet för stora befolkningsgrupper är svårt och resultat ses först på lång sikt. Mot denna bakgrund torde inte en satsning på preventiv medicin påtagligt kunna minska transplantationsbehoven, åtminstone inte under överskådlig tid. Man måste också ha i åtanke att det endast är vissa sjukdomar som går att påverka med livsstilsfaktorer, t.ex. hjärtinfarkt och kronisk obstruktiv lungsjukdom, medan andra såsom glomerulonefrit drabbar patienter oberoende av livsstil.

### 5.3 Åtgärder för att öka tillgången på organ från människa

Arbete med att optimera antalet donatorer bedrivs kontinuerligt vid landets transplantationsenheter, av berörda patientföreningar och av Socialstyrelsen. Med ytterligare resurser är det inte osannolikt att något fler potentiella donatorer kan identifieras vid sjukhusen. Intensiv och återkommande information till allmänhet och utnyttjande av t.ex. TV skulle förmodligen göra inställningen till organdonation hos allmänheten

mer positiv. Av medicinskt lämpade donatorer måste man i dag avstå från en tredjedel till hälften, då vederbörligt tillstånd inte föreligger. Frågan om ersättning till närstående vid organdonation har diskuterats inom Sverige och internationellt, men har inte bedömts vara en väg att gå för att öka donationsviljan. En lagändring så att organomhändertagande kan ske utan tillståndsinhämtande är teoretiskt möjligt, men en sådan ändring skulle också kunna leda till misstro mot sjukvården och ett ökat motstånd mot transplantationsverksamheten. Man skall också ha i åtanke att även gällande transplantationslag utsattes för en ifrågasättande debatt i anslutning till att den trädde i kraft 1996.

Även om samtliga medicinskt lämpade donatorer skulle kunna utnyttjas skulle det råda brist på organ för hjärtransplantation. Om transplantation med levande celler blir en framgångsrik behandlingsmöjlighet att bota diabetes respektive Parkinsons sjukdom blir antalet patienter som kan komma ifråga för transplantation mycket stort. Redan idag bromsas utvecklingen av bristande tillgång på donatorer.

Bristen på njurar för transplantation skulle kunna lösas genom ett ökat utnyttjande av levande donatorer. Man skulle då behöva söka donatorer i en vidare krets än bland patientens närstående. Ett utbrett sådant förfarande kan öka risken för oacceptabel ekonomisk ersättning till donatorn, och man kommer in på frågan om handel med organ. Detta är något som förbjuds i svensk transplantationslag och som fördöms även internationellt.

Under särskilda förhållanden kan organ tas tillvara också från människor som avlidit p.g.a. hjärtstillestånd. Förutsättningen är att den avlidne i direkt anslutning till hjärtstilleståndet undergår återupplivningsåtgärder med hjärtkompression och assisterad andning. Om återupplivningsåtgärderna misslyckas kan man med snabbt insatta åtgärder för att kyla njurar respektive lungor ta till vara dessa för transplantation. Kylning av lungor kräver endast ett mindre ingrepp med punktion av bröstkorgen och genomspolning av lungsäckarna med kall vätska. Denna genomspolning måste ske inom 60 minuter efter det att cirkulationen har avstannat. Ett projekt med syfte att ta tillvara lungor på detta sätt, för klinisk transplantation, har initierats i Lund.

För kylning av njurarna krävs en mindre operation med friläggning av pulsådern i ljumsken, så att man via denna kan föra upp en perfusionskateter i den stora kroppspulsådern. För att inte få bestående organskada behöver kylning påbörjas inom 20-30 minuter efter cirkulationsstilleståndet. Detta kräver en organisation med kort inställetid för inhämtande av medgivande enligt transplantationslagen samt för påbörjande av perfusion. Sådan organisation finns för njurumhändertagande på enstaka sjukhus i England, Holland, Spanien och USA. En mot-

svarande försöksverksamhet i Sverige har diskuterats men vid den första bedömningen avvisats av etiska skäl.

Om man efter dödförklaringen vid hjärtstillestånd skulle återuppta cirkulationsunderstöd och syresättning av blodet skulle tidsfristen för tillståndsinhämtande och kylning av organen kunna förlängas till sannolikt flera timmar. Detta kräver idag uppkoppling till en hjärt-lungmaskin, men utveckling pågår för att ta fram en apparat för extern hjärtmassage som samtidigt ger ventilation av lungorna. Med ett sådant förfarande skulle antalet donatorer för njure och lunga kanske kunna motsvara behovet och man skulle möjligen också kunna ta till vara lever och bukspottkörtel för organtransplantation eller för preparering och transplantation av levande celler. Detta är något som kräver en djupgående diskussion om etiken kring förfarandet.

Internationellt samarbete tas ofta upp som en möjlighet att lösa organbristen. Inom transplantationsverksamheten förekommer sedan lång tid väl etablerade internationella samarbeten. Problemet är att varje land har motsvarande brist på organ. Samarbetet löser därmed inte organbristen, utan används istället för att hitta lämplig donator till varje patient.

## 5.4 Konstgjorda organ

Dialysapparaten har ibland kallats den konstgjorda njuren. Det finns idag ingen utveckling som talar för att man skulle kunna åstadkomma en konstgjord njure som kan implanteras i kroppen på samma sätt som ett njurtransplantat.

Stort utvecklingsarbete har lagts ned på att åstadkomma ett konstgjort hjärta. Redan idag finns mekaniskt hjärtstöd i form av pumpsystem som opereras in i bröstkorgen (Heart-mate®). Detta hjärtstöd fungerar med hjälp av slangar som går ut genom kroppen och kopplas till en extern kompressor. Med hjälp av bärbara batterier kan patienten röra sig relativt fritt. Heart-mate används till hjärtsviktpatienter som inte omedelbart kan erbjudas ett hjärttransplantat. På så sätt kan patientens allmäntillstånd förbättras och patienten kan vänta på att ett hjärttransplantat blir tillgängligt. Patienter har framgångsrikt behandlats med Heart-mate i väntan på transplantation i över två år. Man har dock kunnat konstatera att transplantationsresultatet försämras efter längre tid med Heart-mate. Utveckling pågår med syfte att helt kunna implantera ett konstgjort hjärta.

## 5.5 Mänskliga embryonala stamceller

En 1998 publicerad rapport visar att man fått embryonala stamceller att överleva och proliferera utan att differentieras vidare. Dessa stamceller kan sedan fås att utvecklas till olika specialiserade celler och i en möjlig framtid också till hela organ. Utgångspunkten har varit befruktade ägg som donerats av par som genomgått in vitro fertilisering. En annan möjlighet är att utgå från testikelceller från aborterade pojkfoster. Tekniken väcker nya frågor av etisk och legal natur. Fortfarande återstår mycket forskning, men de framsteg som redan gjorts gör att man kan spekulera i framtida transplantationsmöjligheter. Till exempel skulle man kunna ta fram stamceller som en framtida mottagares immunsystem inte reagerar mot och sedan låta dessa celler specialiseras till en önskvärd funktion och sedan transplantera dem. Det skulle på så sätt kunna bli möjligt att transplantera mänskliga insulinproducerande  $\beta$ -celler eller nervceller utan att patienten behöver ta någon immunförsvarshämmande behandling. Man spekulerar också i möjligheten att kunna injicera nya hjärtmuskelceller för att reparera en skadad hjärtmuskel.

Trots all optimism framhåller ledande forskare att transplantationsmöjligheterna ännu är avlägsna. Ännu så länge vet man inte hur man skall få stamcellerna att bli specialiserade celler t.ex. hjärtmuskelceller. Att utveckla immunologiskt anpassade celler kräver ännu mer arbete. Ytterligare en rad svårigheter måste lösas innan man kan få cellerna att bilda strukturerade organ. Ändå framhålls det att det inte längre är science fiction utan man tror att man inom överskådlig tid kommer att uppleva att sjukdomar behandlas med teknik som bygger på stamceller.

## 5.6 Andra behandlingsmetoder

Utvecklingen inom sjukvården har medfört att man i ökande utsträckning kan hindra eller fördröja sjukdomsprocesser som leder till förlust av livsviktiga organs funktion. Till exempel kan man med intensiv blodsockerkontroll och behandling av högt blodtryck fördröja eller undvika njursvikt som komplikation till diabetes. Därmed uppnår man ett minskat transplantationsbehov. Å andra sidan har utvecklingen också inneburit att patienter som tidigare avlidit i sin sjukdom kan räddas till fortsatt liv men till priset av förlust av t.ex. njurfunktionen. Till exempel kan en operation vara livräddande men som komplikation ge en irreparabel njurskada.

Den framtida utvecklingen innebär med all sannolikhet nya behandlingsmöjligheter t.ex. gendiagnostik och genterapi. Inom överskådlig tid

anses dock inte de medicinska framstegen innebära att behovet för behandling med transplantation upphör eller radikalt minskas.



## 6 Medicinska utgångspunkter

### 6.1 Den immunologiska reaktionen vid xenotransplantation och möjligheter att påverka denna

Detta avsnitt om immunologiska reaktioner vid xenotransplantation inleds med en allmän beskrivning av immunförsvaret. Sedan diskuteras betydelsen av olika donator-mottagarkombinationer. Framställningen koncentreras därefter på immunreaktionerna vid transplantation av organ från gris till människa och olika möjligheter att påverka dessa. Transplantation av celler diskuteras separat. Avsnittet avslutas med en enkel sammanfattning.

#### 6.1.1 Immunsystemets uppbyggnad

Immunsystemets förmåga att skilja "själv" (det friska kroppsegna) från "icke-själv" (det främmande) ligger till grund för immunreaktionerna. Vårt immunförsvaret torde i första hand ha utvecklats för att skydda vår kropp mot infektioner. Vid en transplantation kommer immunsystemet att i stället uppfatta den transplanterade vävnaden som en inkräktare som skall förgöras.

Människans immunsystem är uppbyggt av vita blodkroppar, antikroppar och komplement som cirkulerar i kroppen. Vissa celler ligger också förankrade i kroppens vävnader och t.ex. levern, mjälten, brässen, lymfkörtlarna och tarmslemhinnan innehåller stora mängder immunologiskt aktiva celler. De vita blodkropparna kan delas upp i undergrupper, var och en med sin specifika uppgift. Immunsystemets olika delar samverkar dock med varandra och en immunreaktion involverar vanligen flera av dess komponenter. Immunsystemet har beskrivits som ett nätverk av nätverk inbäddat i ett nätverk av nätverk.

Monocyter/makrofager tillhör de utvecklingsbiologiskt äldsta av de vita blodkropparna. Dessa celler är renhållningsceller som kan "äta upp" inkräktare. Makrofagerna innehåller enzymer och giftiga ämnen som kan bryta ned och döda invaderande mikroorganismer. Makrofager spelar

dessutom genom utsöndring av signalproteiner, en central roll vid aktivering av andra celler i immunförsvaret.

En annan viktig celltyp är de s.k. korncellerna (granulocyterna). Dessa celler medverkar bl.a. vid vårt försvar mot bakterier. De lockas till infektionshärden av substanser som bildas där. Även korncellerna kan äta upp och döda bakterier genom att kemiskt slå sönder bakteriens hölje. De innehåller också väteperoxid och andra steriliserande substanser. Dessa ämnen förvaras i de korn i cellerna som har gett cellerna deras namn. Var utgörs av döda bakterier och kornceller.

Naturliga mördarceller ingår också bland immunförsvarets celler. Som framgår av namnet kan de döda andra celler. De naturliga mördarcellerna angriper celler som inte uttrycker individens egen vävnadstyp. Det kan röra sig om virusinfekterade eller tumöromvandlade celler.

Lymfocyterna är de utvecklingsbiologiskt yngsta cellerna i vårt immunförsvaret. De kan delas in i T- och B-lymfocyter. T-lymfocyterna består av två undergrupper, hjälparceller och s.k. cytotoxiska (cell-dödande) T-celler. T-lymfocyten är immunsystemets spanarceller. Varje T-lymfocyt känner igen ett specifikt främmande ämne, ett s.k. antigen som uttrycks på ytan av infekterade eller främmande (=transplanterade) celler. Möter hjälparcellen sitt speciella antigen sänder den ut signalproteiner som aktiverar cytotoxiska T-celler och andra celler i immunförsvaret.

B-lymfocyten aktiveras av sådana signalproteiner. Den tillverkar då antikroppar, ett annat slags proteiner som liksom T-cellen känner igen och binder till ett enda främmande ämne. Varje B-lymfocyt tillverkar bara en sorts antikroppar. Antikroppen kan själv inte oskadliggöra en inkräktare men stimulerar bl.a. makrofager och kornceller att anfälla den mikroorganism som är fäst till. Antikroppar kan också destruera såväl bakterier som främmande celler genom att binda s.k. komplement.

Komplementet kan skada celler genom att slå hål på cellmembranen. Det cirkulerar i blodbanan i ett inaktivt förstadium men aktiveras när det binds till antikroppen. Komplement är alltså ett ospecifikt kemiskt stridsmedel och det är antikroppen som styr komplementreaktionen och ser till att endast främmande organismer anfälls.

Antikropsreglerad komplementaktivering kallas för klassisk aktivering. Ibland kan också komplement aktiveras oberoende av antikroppar, s.k. alternativ aktivering. För att hindra skador på den egna organismen uttrycker våra celler komplementreglerande (= aktiveringshämmande) ämnen som blockerar komplementets cellskadande förmåga.

### 6.1.2 Betydelsen av olika donator-mottagarkombinationer

Transplantation av organ mellan två genetiskt olika individer resulterar i en immunreaktion som, om den inte behandlas, förstör det transplanterade organet. Immunreaktionens intensitet och karaktär påverkas av graden av olikhet mellan givare och mottagare. Följaktligen är reaktionen vid transplantation mellan två arter (xenotransplantation) vanligen kraftfullare men också annorlunda än den reaktion som ses vid transplantation mellan individer av samma art (allotransplantation).

Vid transplantation mellan två individer från samma art kan vi idag hämma immunförsvaret. Att matcha donator och mottagare, dvs. använda organ från donatorer vars vävnadstyp är så lik mottagaren som möjligt, minskar risken för avstötning. Om donator och mottagare är enäggstvillingar behövs ingen immunförvarshämning men annars är matchning bara ett komplement till immunförvarshämmande läkemedel.

Vid xenotransplantation skiljer man mellan konkordanta och diskordanta artkombinationer. Vid en *konkordant* transplantation är givare och mottagare av närbesläktade arter. Immunreaktionen är då mer lik den som ses vid transplantation inom en art. Avstötningsprocessen medieras initialt av de vita blodkropparna. Efter några dagar uppträder antikroppar som bildats som ett immunologiskt svar efter transplantationen, s.k. inducerade antikroppar. Även utan behandling tar det flera dagar innan transplantatet förstörs. Konventionella immunförvarshämmande läkemedel som används vid allotransplantationer förlänger transplantatöverlevnaden. Exempel på konkordanta artkombinationer är mus-till-råtta och räv-till-hund.

De enda djur som är konkordanta med människan är vissa apor. I början av 60-talet gjordes enstaka transplantationer av organ från apa till människa. I ett fall fungerade transplantatet i hela 9 månader. När organ från människor blev tillgängliga i större omfattning upphörde dessa försök. Idag anses apor av flera skäl olämpliga som ursprungsdjur (se kapitel 7).

Vid en *diskordant* transplantation är givare och mottagare från mer avlägset besläktade arter. Transplantation utlöser en mycket snabb och kraftfull immunreaktion som vanligen förstör det transplanterade organet inom minuter till timmar. Denna typ av reaktion benämns hyperakut avstötning. Grisen anses trots detta idag vara det lämpligaste ursprungsdjuret för klinisk xenotransplantation. Den fortsatta framställningen kommer därför att fokuseras på immunreaktionen vid diskordant xenotransplantation och framförallt vid transplantation från gris till människa.

Kunskapen om dessa immunreaktioner härrör sig bl.a. från laboratorieförsök där man blandat celler från gris och människa i provrör eller pumpat mänskligt blod genom grisorgan. För att studera hela den komplexa avstöttningsreaktionen krävs dock transplantation till en levande individ. Den mest relevanta djurmodellen för att förutsäga immunreaktionen vid transplantation från gris till människa anses vara att transplantera grisorgan till vissa apor vanligen cynomolgusapa eller babian.

Enstaka försök att transplantera grisorgan till patienter har tidigare genomförts. Samtliga har misslyckats inom minuter till timmar. Grislever har också temporärt anslutits till patienters cirkulation utan att själva organet opererats in i patienten, s.k. extracorporeal perfusion. Avsikten har varit att temporärt behandla patienter med akut leversvikt. För att studera den immunologiska reaktionen har man bl.a. i Göteborg anslutit grisljurar till dialyspatienter. I dessa fall var njuren placerad utanför kroppen och ansluten till blodomloppet via plastslangar.

Ett något större antal patienter har transplanterats med olika typer av celler från gris. Den immunologiska reaktionen vid celltransplantation skiljer sig delvis från den efter transplantation av hela organ och behandlas därför i ett separat avsnitt.

### 6.1.3 Den hyperakuta avstöttningsprocessen

Transplantation av ett diskordant organ, exempelvis en grisljura till en människa, resulterar i en hyperakut avstötning. Denna utlöses av antikroppar som finns i mottagarens blod som cirkulerar genom det transplanterade organet. Antikropparna fäster till främmande ämnen, s.k. gris antigen, på ytan av blodkärlens celler (endotelcellerna) och binder komplement som aktiveras och förstör endotelcellerna. Blödningar och blodproppar uppstår, cirkulationen upphör och organet dör.

En orsak till det snabba händelseförloppet är att mottagaren redan har antikroppar som är riktade mot transplantatet. Detta är typiskt för den diskordanta kombinationen. Antikropparna kallas naturliga eller preformerade antikroppar till skillnad från de inducerade antikropparna som bildas som svar på en immunisering, t.ex. en vaccination eller infektion.

Människan är diskordant i relation till de flesta djur utom den gamla världens apor och människoliknande apor som t.ex. babian och schimpans. Dessa apor saknar, liksom människan, förmågan att tillverka en sockermolekyl, det s.k. Galaktos  $\alpha$ 1,3Galaktos antigenet (fortsättningsvis förkortad Gal $\alpha$ ). Gal $\alpha$  förekommer hos alla andra hittills undersökta djur och även hos t.ex. bakterier. Alla djur som inte själva uttrycker

Gal $\alpha$  har istället antikroppar mot detta ämne. Cirka 90 % av människans naturliga anti-gris antikroppar är riktade just mot Gal $\alpha$ .

Ett annat exempel på naturliga antikroppar hos människa är de s.k. ABO antikropparna som är riktade mot främmande blodgrupper. Blodgruppsantigenerna är också kolhydratantigen och blodgrupp B antigenets kemiska struktur företeer en stark likhet med det vid xeno-transplantation viktiga Gal $\alpha$ -antigenet. Blodgruppsantigenen finns inte bara i blodet utan uttrycks på kroppens alla celler. Alla människor har antikroppar mot de blodgrupper som de själva inte tillhör. Detta innebär att en person med blodgrupp A har antikroppar mot blodgrupp B, en person med blodgrupp B har antikroppar mot blodgrupp A medan en person med blodgrupp O har antikroppar mot såväl A som B. En person med blodgrupp AB har däremot inga ABO-antikroppar utan kan i princip ta emot blod och organ från alla givare.

Hyperakut avstötning kan uppkomma även vid transplantation mellan två människor. Om en njure med blodgrupp A placeras i en mottagare med blodgrupp B kommer mottagarens naturliga antikroppar (riktade mot den främmande blodgruppen, i detta fall A) att orsaka en hyperakut avstötning. Vid kliniska transplantationer fördelas därför njurarna bl.a. med hänsyn till blodgrupp.

Det har emellertid visat sig möjligt att transplantera över blodgruppsgränserna. Detta fordrar att de naturliga antikropparna avlägsnas och att deras nybildning hämmas. Transplantatet kan då överleva och efter en tid inträder ett fenomen kallat "ackomodation" (anpassning). Detta innebär att även om antikropps-nivån stiger uppstår inte någon hyperakut avstötning. Mekanismen för ackomodation är oklar. Förändringar i antikroppstyp, förändringar i antigenuttryck eller ökad motståndskraft hos organet har föreslagits. Motsvarande ackomodation torde även kunna uppkomma i samband med xenotransplantation och skulle i så fall begränsa behovet av att reducera de naturliga xenoantikropparna hos mottagaren under längre perioder.

#### 6.1.4 Förebyggande av hyperakut avstötning

Den hyperakuta avstötningen kräver (vanligen) tre komponenter; ett främmande antigen, de naturliga antikropparna och komplement. Processen påverkas inte av konventionella immunförsvarshämmande läkemedel. Däremot har man med olika metoder för att ta bort eller blockera de naturliga antikropparna respektive ta bort eller reglera komplementet kunnat förhindra uppkomsten av hyperakut avstötning. Idag utvecklas också metoder för att minska antigenuttrycket i det transplanterade organet.

*Antikropparna* kan avlägsnas från blodet genom plasmaferes, ett slags dialysliknande förfarande där plasma inklusive antikropparna avlägsnas från blodet. Ett modernare och skonsammare sätt är s.k. immunabsorption varvid enbart de naturliga antikropparna avlägsnas och resten av plasman återförs till patienten. Båda metoderna har endast en temporär effekt eftersom nya antikroppar bildas fortlöpande. Därför ges samtidigt läkemedel för att hämma de antikroppsbyggande B-lymfocyterna. Effekten brukar dock vara partiell och det är svårt att under en längre tid använda dessa metoder utan att patienten utsätts för biverkningar framförallt i form av ökad infektionskänslighet.

En alternativ möjlighet är att blockera de naturliga antikropparna i blodbanan. De antikroppar som framförallt är aktuella vid transplantation från gris till människa är riktade mot sockerstrukturen Gal $\alpha$ . Om motsvarande socker tillförs till mottagaren före transplantationen binds antikropparna till sockret och de kan då inte initiera någon immunreaktion i det transplanterade organet. Metoden har prövats på apor och visats förhindra hyperakut avstötning. Behandlingen har dock haft en del biverkningar och studierna har också begränsats av bristande tillgång på de aktuella sockermolekylerna. Eventuellt kan metoden komma till användning för att blockera de små mängder antikroppar som finns kvar efter en immunabsorption.

*Komplementet* har sedan länge kunnat inaktiveras genom att mottagaren tillförs ett ormgift (cobra venom factor). Metoden är effektiv vid experimentella studier men kan endast användas under kortare tid och torde, på grund av biverkningar, inte bli aktuell på människa. Ett modernare sätt är istället att tillföra ämnen som binder till och blockerar komplementet, t.ex. s.k. komplementreceptorer. Dessa ämnen förekommer naturligt i kroppen men kan idag framställas i stora mängder med genteknik och sedan tillföras i överskott. Ett problem är då att allt komplement i kroppen påverkas vilket även hämmar mottagarens försvar mot infektioner.

Ny teknik erbjuder nu möjlighet att reglera komplementet *endast* i det transplanterade organet. Grisorganets celler uttrycker redan ämnen som motverkar komplementaktivering men dessa s.k. komplementreglerare hämmar endast griskomplement. I bl.a. Cambridge i England har man framställt transgena grisar som uttrycker mänskliga komplementreglerare (DAF, MCP och CD59). Dessa proteiner motverkar aktivering av mänskligt komplement i det transplanterade organet men lämnar resten av mottagarens komplementfunktion intakt. När organ (njurar eller hjärtan) från normala grisar transplanteras till apor förstörs transplantaten vanligen inom timmar. Om man istället använder organ från grisar som är transgena för mänskligt DAF uppstår inte någon hyperakut avstötning och organen kan överleva i flera dagar. Om aporna

behandlas med immunförsvarshämmande läkemedel påverkades även de senare faserna av avstöttningsprocessen och grisorganen fungerar i vissa fall i flera månader. Organ från DAF-transgena grisar anses för närvarande vara det bästa sättet att förhindra hyperakut avstötning vid framtida kliniska transplantationer.

*Antigenet* är den primära faktorn i den hyperakuta avstötningen. Om organet inte uttrycker några främmande antigen utlöses ingen immunreaktion. Antigenets betydelse bekräftas även i de ovan beskrivna Cambridgestudierna. Hos enstaka apor som transplanterats med organ från vanliga icke-transgena grisar uteblev den förväntade hyperakuta avstötningen. De grisar som organen tagits från visade sig spontant ha mycket låga mängder av Gal $\alpha$  på cellernas yta. Det lägre uttrycket av dessa antigen på griscellerna förlångsammade avstötningen och organet överlevde någon dag istället för endast minuter till timmar.

Gal $\alpha$ -antigenet tillverkas av enzymet galaktosyltransferas. Om genen för galaktosyltransferas kunde avlägsnas skulle Gal $\alpha$ -produktionen upphöra. Organ från sådana grisar kan förväntas ge upphov till en mindre våldsamt immunologisk reaktion. Tekniken att avlägsna gener (s.k. knock-out teknik) fungerar på mus men är dock ännu inte tillgänglig för gris.

Försök pågår även att med genteknik hämma grisens tillverkning av Gal $\alpha$  så att andra, för människan icke-artfrämmande, socker tillverkas istället. Dock krävs sannolikt en mycket kraftig reduktion av Gal $\alpha$ -produktionen för att minska transplantatets immunstimulerande effekter. Den stora fördelen med att minska antigenuttrycket är dock att även de senare delarna av avstöttningsprocessen kan påverkas.

### 6.1.5 Senare faser av avstötningen efter diskordant xenotransplantation

I djurförsök är det idag möjligt att förhindra uppkomsten av hyperakut avstötning. Därigenom har även senare delar av avstöttningsförloppet kunnat studeras. Inom de första dyggen initieras en s.k. fördröjd (även benämnd akut vaskulär) xenoavstötning. Även i denna fas aktiveras antikropparna komplement men förloppet är långsammare än vid hyperakut avstötning. Samtidigt invaderas transplantatet också av naturliga mördarceller och, åtminstone i vissa djurmodeller, av makrofager. T-lymfocyter som är de viktigaste cellerna vid transplantation mellan två människor förefaller däremot inte delta. De vita blodkropparna angriper transplantatet vilket resulterar i inflammation i det transplanterade organet. De vita blodkropparna producerar också signalsubstanser som tillsammans med antikroppar och komplement leder till förändringar i de

celler som utkläder transplantatets blodkärl, s.k. endotelcellsaktivering och minskar kärlets skydd mot blodproppar. Fibrin och blodplättar ansamlas och leder till proppbildning. Endotelcellsaktiveringen medför också ökad genomsläpplighet i kärlväggen och eventuellt även apoptos, ett slags cellens självmord. Den fördröjda xenoavstötningen anses idag vara det stora hindret för diskordant xenotransplantation.

Om fördröjd avstötning kan förhindras bör även en T-cellsförmedlad reaktion som mera liknar den avstötning som ses vid transplantation mellan två människor uppkomma. Detta s.k. inducerade immunsvaret involverar också antikroppar som producerats som ett svar på transplantationen (till skillnad från de naturliga antikropparna som finns redan vid transplantationen). Man vet från provrörsförsök att mänskliga T-celler kan reagera mot celler från djur. Detta fenomen är dock hittills sparsamt studerat i djurmodeller men man förmodar att den immunförsvarshämmande behandling som används kliniskt idag kommer att vara effektiv även mot xenoavstötning som beror på T-lymfocyter.

Kronisk avstötning är idag den viktigaste orsaken till att patienter förlorar sitt transplanterade organ. Denna process leder till förträngning av blodkärlen och bindvävsomvandling av transplantatet. Den kroniska avstötningen påverkas inte bara av immunologiska faktorer utan även av ämnesomsättningsfaktorer som höga blodfetter och blodtryck. Effektiv behandling saknas. Även långtidsöverlevande xenotransplantat torde kunna utveckla kronisk avstötning. Kronisk avstötning efter xenotransplantation är dock av naturliga skäl hittills föga studerad.

### 6.1.6 Förebyggande av fördröjd xenoavstötning

En rad olika åtgärder har föreslagits för att hämma den fördröjda xenoavstötningen. Vissa studeras redan i djurmodeller, andra testas fortfarande i provrörsförsök. Att stoppa denna reaktion enbart genom att hämma mottagarens immunsystem riskerar att ge oacceptabla biverkningar, bl.a. en uttalad infektionskänslighet. Sannolikt kommer framtidens grisar att ha tillförts flera nya gener vilka kodar för ämnen som minskar även de senare faserna av avstöttningsreaktionen och sådana grisar är redan under utveckling. Flera av de åtgärder som föreslagits för att hämma den hyperakuta avstötningen har effekt även på de senare delarna av avstöttningsförloppet och återkommer därför i detta avsnitt.

*Minskat antigenuttryck* dvs. att reducera grisorganets uttryck av ämnen som upplevs som främmande av mottagarens immunförsvar är ett lovande sätt att hämma alla faser av avstöttningsprocessen. Även om Gal $\alpha$  antigenet kan tas bort helt, som beskrivits i avsnittet om hyperakut avstötning, torde dock andra socker- och proteinmolekyler hos grisen att



upplevas som främmande och utlösa åtminstone ett inducerat immunsvär.

*Hämning av antikroppar och komplement* på det sätt som beskrivits vid hyperakut rejektion torde påverka även den fördröjda xenoavstötningen. Vissa forskare anser dock att fördröjd xenoavstötning kan uppkomma även utan medverkan av antikroppar och komplement.

*Hämning av endotelcellsaktivering* anses vara ett lovande sätt att hämma den fördröjda avstötningen. Man försöker nu att med genteknik öka uttrycket av de signalproteiner i cellen som motverkar en aktivering. Endotelcellens motståndskraft kan också ökas genom introduktion av s.k. skyddande gener som motverkar såväl aktivering som celledöd.

*Idag tillgänglig farmakologisk immunförsvarshämmande behandling* kan åtminstone delvis hämma även den fördröjda xenoavstötningen vid transplantation av grisorgan till apa. Det krävs dock en kraftig immunförsvarshämning och det är tveksamt om dessa läkemedelskombinationer kan användas kliniskt. Nya läkemedel och läkemedelskombinationer studeras för att hitta behandlingar med mer selektiva effekter. Målet är att hitta läkemedel som hämmar de delar av immunsystemet som reagerar vid xenoavstötning men lämnar övriga delar av immunförsvaret intakt.

*Biologisk hämning av immunreaktionen:* Vissa vävnader i kroppen uttrycker naturligt ämnen som hämmar immunreaktionen, exempelvis uttrycker vissa av testikelns celler ett ämne, Fas-ligand, som hämmar T-celler. Med genteknik skulle t.ex. en grisnjure kunna fås att uttrycka motsvarande ämnen. På så sätt skulle avstötningsreaktionen hämmas lokalt i det transplanterade utan att mottagarens immunförsvar mot t.ex. infektioner påverkas.

*Induktion av tolerans*, dvs. att förbehandla mottagaren så att immunsystemet inte upplever det transplanterade organet som främmande har också föreslagits. Vid tolerans uppstår ingen avstötningsreaktion. Tolerans kan idag uppnås inför allotransplantation genom medikamentell förbehandling, strålbehandling och överföring av donatorns benmärg till mottagaren. Vid xenotransplantation har tolerans hittills uppnåtts endast i mus- och råttmodeller. Toleransinduktion medför en omfattande behandling och anses för närvarande inte indicerat vid allotransplantation. Om toleransinduktion kommer att vara möjlig och lämplig vid xenotransplantation är idag osäkert.

### 6.1.7 Immunreaktionen vid transplantation av celler från djur till människa

Immunreaktionen vid transplantation av celler skiljer sig från den som ses efter transplantation av ett helt organ. Vid organtransplantation ansluts organets blodkärl till mottagarens cirkulation. Mottagarens blod kommer då i direkt kontakt med transplantatet och såväl den hyperakuta som den fördröjda xenoavstötningen utspelas huvudsakligen i transplantatets blodkärl. Vid celltransplantation innehåller transplantatet inga blodkärl utan cellerna injiceras på lämplig plats och så småningom växer *mottagarens* kärlsystem in i transplantatet. Följaktligen finns inga främmande blodkärl som kan angripas av avstötningsreaktionen.

Placeringen av transplantatet påverkar också immunreaktionen. Om celltransplantatet injiceras i blodet blir den tidiga immunreaktionen sannolikt starkare. Om transplantatet istället placeras under t.ex. njurkapseln undviks direkt kontakt med blodet och den tidiga immunreaktionen mildras. Vissa vävnader har dessutom egenskaper som minskar den lokala immunologiska reaktiviteten. Exempel på sådana vävnader är hjärnan och testikeln.

Det är idag omdiskuterat om någon hyperakut avstötning uppstår efter diskordant celltransplantation. Erfarenheter från xenotransplantation av insulinproducerande celler (Langerhanska öar) tyder på att antikroppar och komplement binder till de transplanterade cellerna men orsakar mindre skador än vid organtransplantation. Kornceller och makrofager infiltrerar också tidigt transplantatet och kan förstöra en del av cellerna. Det är dock klart att delar av transplantatet även utan behandling överlever de första dagarna. När insulinproducerande celler från icke-transgena grisfoster transplanterades till patienter hade 5 av 10 patienter tecken på överlevande celler under perioder varierande mellan 3 veckor och 14 månader. Alla patienterna var njurtransplanterade och stod på immunförsvarshämmande medicinering men ingen behandling gavs för att avlägsna antikroppar eller hämma komplement. Patienterna hade, som förväntat, naturliga antikroppar mot gris vid transplantationen och alla utvecklade också stigande nivåer av antikroppar riktade mot gris inom två veckor efter celltransplantation.

Vid transplantation av nervceller placeras cellerna i hjärnan. Immunreaktionen i hjärnan skiljer sig principiellt inte från denna i övriga kroppen. Den förmedlas av vita blodkroppar, antikroppar och komplement, men lokalt i hjärnan är immunreaktionen svagare. Hjärnan har få immunologiskt aktiva celler och är skild från blodet genom blodhjärnbarriären som immunförsvarets celler har svårt att forcera. Även andra faktorer bidrar, bl.a. producerar hjärnans stödjeceller ämnen som

dämpar avstöttningsreaktioner. Allogena nervcellstransplantat kan överleva utan någon permanent immunförvarshämmande behandling medan grisnervceller transplanterade till råttor förefaller skyddas från avstötning av läkemedel som idag är i kliniskt bruk. Ett mindre antal celler skall också ha överlevt hos de patienter i Boston som transplanterats med nervceller från grisfoster. Dessa patienter fick antingen en måttlig dos immunförvarshämmande läkemedel (cyclosporin) alternativt förbehandlades cellerna (med temporärt täckande antikroppar) för att upplevas som mindre främmande.

### 6.1.8 Hämning av avstötning vid cellulär xenotransplantation

Den behandling som krävs för att hämma avstötningen av ett celltransplantat från djur transplanterat till människa varierar bl.a. beroende på vilka celler som transplanteras, om dessa förbehandlats eller inkapslats och på var i kroppen transplantatet placeras. Flertalet av de strategier som diskuterats för att hämma avstötningen av grisorgan bör dock ha betydelse även vid transplantation av celler.

*Minskat antigenuttryck* dvs. att reducera cellernas uttryck av ämnen som upplevs som främmande av mottagarens immunförvar torde hämma alla faser av avstöttningsprocessen även vid celltransplantation.

*Hämning av antikroppar och komplement* förefaller vara mindre viktigt vid diskordant celltransplantation än vid organtransplantation. Vi vet att människans antikroppar och komplement inte direkt dödar hela transplantatet vid t.ex. transplantation av insulinproducerande celler från gris. Dock verkar en del av cellerna skadas och antikroppar och komplement kan också bidra till att aktivera andra delar av immunförvaret. Sannolikt kan användning av grisar som uttrycker humana komplementreglerande molekyler vara av värde även vid celltransplantation.

*Idag tillgänglig farmakologisk immunförvarshämmande behandling* kan framgångsrikt hämma avstöttningsprocessen i flera månader efter transplantation av insulinproducerande celler eller nervceller från gris till råttor. Studier pågår även i apmodeller. Även vid cellulär xenotransplantation studeras nya läkemedel och läkemedelskombinationer för att hitta sätt att mer selektivt hämma avstötningen.

*Biologisk hämning av immunreaktionen:* Som nämnts ovan uttrycker vissa celler spontant immunförvarshämmande ämnen. Vid celltransplantation kan transplantatet blandas med sådana celler för att lokalt hämma avstötningen. En annan möjlighet vore att med genteknik få själva transplantatet att uttrycka sådana ämnen.

*Induktion av tolerans*, dvs. att förbehandla mottagaren så att immunsystemet inte upplever det de transplanterade griscellerna som främmande, fungerar idag endast på möss. Att toleransinduktion skulle bedömas lämplig vid cellulär xenotransplantation ter sig idag mindre sannolikt såväl med tanke på indikationerna för celltransplantation (invalidiserande men vanligen inte akut livshotande åkommor) som de alternativa möjligheter som föreligger för att hämma reaktionen mot cellulära xenotransplantat.

*Förbehandling av transplantat*: Vid transplantation av celler föreligger speciella möjligheter att minska immunreaktionen. Celler kan odlas under flera dagar före transplantationen. Under denna period kan transplantatet förbehandlas för att minska den stimulerande effekten på immunsystemet, t.ex. genom att vissa celltyper i transplantatet avlägsnas. Gener som kodar för skyddande ämnen skulle också kunna tillföras under odlingsfasen.

*Inkapsling*: Cellulära transplantat kan också inneslutas i porösa membran som släpper igenom näringsämnen och syrgas men stänger ute immunförsvarets celler. Dessa plast- eller gelkapslar skyddar i sig allotransplantat men vid xenotransplantation är immunreaktionen kraftigare och sannolikt behöver inkapslingen kombineras med immunförsvårshämmande behandling. Problem föreligger fortfarande med dessa kapslars vävnadsvänlighet. Om ärrvävnad utvecklas runt membrankapseln minskar näringstillförseln och transplantatet dör.

*Transplantation till immunologiskt privilegierade platser i kroppen*: Det immunologiska förloppet påverkas också av var celltransplantatet injiceras. Hjärnan och ryggmärgen är ett exempel på vävnader med låg immunologisk reaktivitet. Andra exempel är testikeln och ögat.

Som framgår ovan föreligger en rad möjligheter att hämma avstötningen av celltransplantat. Sannolikt behöver en kombination av åtgärder användas. Vävnader från transgena grisar i kombination med immunförsvårshämmande behandling av mottagaren kan vara en möjlighet. Ett annat exempel är de binjureceller från kalv som transplanterats till cancerpatienter med svår smärta. I denna studie kombinerades inkapsling av cellerna i en plastkapsel med placering på en immunologiskt lågreaktiv plats, ryggmärgskanalen. Studieresultaten är ännu inte publicerade.

### 6.1.9 Sammanfattande kommentarer

Immunreaktionen vid transplantation från djur till människa är annorlunda och vanligen kraftfullare än den vid transplantation mellan två människor. Immunreaktionens karaktär påverkas av vilken art som används som ursprungsdjur. Ur immunologisk synvinkel skulle med människan närbesläktade apor vara de lämpligaste ursprungsdjuret. Baserat på tillgänglighet, smittrisker m.m. anses idag istället grisen vara att föredra. Denna översikt fokuserar därför på den immunreaktion som kan förväntas vid transplantation av grisorgan till människa.

Immunreaktionens första fas, den s.k. hyperakuta avstötningen är en kraftfull immunologisk process som kan förstöra t.ex. en grisenjuren inom minuter till timmar. Processen utlöses av att antikroppar i mottagarens blod fäster till främmande ämnen i det transplanterade organets blodkärl. Antikropparna binder sedan komplement - ett immunsystemets kemiska vapen som cirkulerar i blodet i inaktiv form men aktiveras vid bindning till antikroppar. Processen skadar blodkärlen och ger upphov till blödningar och proppbildning som leder till att blodcirkulationen upphör och njuren dör.

En orsak till det snabba händelseförloppet är att människan redan före transplantationen har antikroppar riktade mot gris. Huvuddelen av dessa antikroppar är riktade mot en speciell sockerstruktur på ytan av grisens celler benämnd Galaktos $\alpha$ 1,3Galaktos (härefter förkortad Gal $\alpha$ ). Vissa apor har också, liksom människan, antikroppar riktade mot Gal $\alpha$ . Därför kan hyperakut avstötning och andra immunologiska effekterna av Gal $\alpha$  studeras genom transplantation av grisorgan till sådana apor.

Den hyperakuta avstötningen påverkas inte av konventionella immunförsvarshämmande läkemedel. Däremot kan man förhindra hyperakut avstötning genom att ta bort eller blockera antikropparna eller komplementet. En faktor som bidrar till den hyperakuta avstötningen är artspecifiteten hos de reglerande ämnen som hindrar komplementet att skada den individens egna celler. Detta innebär att de komplementreglerande molekyler som finns i grisenjuren inte fungerar mot komplementet i mänskligt blod. Idag finns grisar som tillförts gener för mänskliga komplementreglerare, t.ex. mänskligt DAF (decay accelerating factor). Om organ från sådana DAF-transgena grisar transplanteras till apa sker ingen hyperakut avstötning.

Man försöker också med genteknik framställa grisar som inte har Gal $\alpha$  på sina cellytor. Grisorganen skulle då upplevas som mindre främmande, något som inte bara skulle kunna bidra till att förhindra hyperakut avstötning utan också mildra de senare faserna i avstötningens processen.

Om hyperakut avstötning förhindras uppträder inom något dygn en reaktion som kallas fördröjd xenoavstötning. I denna fas deltar såväl vita blodkroppar som antikroppar och komplement. Även denna immunreaktion angriper i första hand det transplanterade organets blodkärl och ger förändringar i de celler (endotel) som täcker kärlets insida. Denna s.k. endotelcellsaktivering leder bl.a. till att kärlets skydd mot blodproppsbildning försämras. Blodproppar och kärlspasm gör att blodcirkulationen minskar. Cellangreppet ger inflammation och försämrad funktion i hela organet som gradvis förstörs. Den fördröjda xenoavstötningen anses idag vara det stora hindret för transplantation av grisorgan till människa.

Nästa steg i avstötningsförloppet utgörs av det inducerade immunsvaret som omfattar dels en cellulär immunreaktion dels antikroppar som producerats som ett svar på transplantationen (till skillnad från de antikroppar som finns redan vid transplantationen). Liknande immunologiska reaktioner uppstår även vid transplantation mellan två människor och det är ännu oklart om denna del av immunreaktionen är påtagligt annorlunda än vid xenotransplantation.

Transgena grisorgan har ännu inte transplanterats till människa. Ett mindre antal transgena grislever har dock utanför kroppen temporärt anslutits till patienters cirkulation men någon redogörelse för den immunologiska reaktionen har ännu inte publicerats. Organ från transgena grisar utvärderas däremot genom djurexperimentella studier. Om grisorgan som uttrycker humant DAF transplanteras till apor uppstår ingen hyperakut avstötning. Det anses sannolikt, men är ännu inte visat, att samma skydd mot hyperakut avstötning kommer att ses även hos människa. Om apan dessutom behandlas med immunförsvarshämmande läkemedel kan organen överleva i flera veckor till månader. Detta innebär att inte bara den hyperakuta avstötningen utan också de senare faserna av avstötningsförloppet har hämmats. De läkemedelskombinationer som används ger dock en hel del biverkningar och det är tveksamt om de är lämpliga för klinisk användning. Man söker därför efter nya läkemedel som mer specifikt hämmar de delar av immunförsvaret som deltar i avstötningsprocessen.

För att ytterligare reducera immunreaktionen och minska behovet av immunförsvarshämmande läkemedel utvecklas nu grisar som är transgena för gener som styr flera faktorer. Exempelvis försöker man på detta sätt minska det transplanterade organets uttryck av främmande ämnen, öka dess motståndskraft mot immunangrepp och t.o.m. låta det transplanterade organet uttrycka ämnen som dödar vissa celler i mottagarens immunförsvar. Sådana förändringar av det transplanterade organet skulle minska behovet av en generell hämning av mottagarens

immunsystem och därigenom minska risken för allvarliga biverkningar hos patienterna.

Immunreaktionen vid transplantation av *grisceller* förefaller åtminstone initialt mindre våldsam än den vid organtransplantation. Ett celltransplantat innehåller inga blodkärl som kan angripas vid den hyperakuta avstötningen. Avstötningen förmedlas i första hand av de vita blodkropparna medan antikroppar och komplement förefaller spela en mindre roll. Även utan behandling överlever åtminstone en del av cellerna de första dagarna. Fem av de tio svenska patienter som transplanterades med insulinproducerande celler från gris hade överlevande celler mellan 3 veckor och 14 månader efter transplantationerna. Visserligen var dessa patienter tidigare njurtransplanterade och erhöll immunförsvarshämmande läkemedel men ingen extra behandling gavs för att blockera eller avlägsna antikroppar eller komplement.

Celltransplantat erbjuder också speciella möjligheter att förebygga avstötning som inte finns vid transplantation av hela organ. Vissa celltransplantat kan förbehandlas i odling eller placeras i kapslar för att minska immunreaktionen. Andra, som nervcellstransplantaten vid Parkinsons sjukdom, placeras i hjärnan, en vävnad med låg immunologisk reaktivitet. Vid de flesta celltransplantationer kommer mottagarens immunförsvar ändå att behöva hämmas. Ovanstående metoder reducerar dock behovet av immunförsvarshämmande mediciner och därigenom minskar biverkningsriskerna.

Cellulär xenotransplantation leder idag den kliniska utvecklingen. Transplantation av nervceller från gris studeras på patienter med bl.a. Parkinsons sjukdom och inkapslade binjureceller från kalv har placerats i ryggmärgskanalen för att lindra smärta hos cancersjuka patienter. Insulinproducerande celler har transplanterats till patienter med diabetes. I ett antal fall har överlevande celler påvisats flera månader upptill ett år efter transplantationen. Däremot har man ännu inte kunnat påvisa några större effekter på patienternas symptom. Hittills har vanliga grisar använts som ursprungsdjur men i framtiden torde transgena grisar kunna bidra till att förbättra resultaten även vid celltransplantation.

## 6.2 Fysiologiska särdrag hos gris som kan ha betydelse vid xenotransplantation

### 6.2.1 Inledning

Inför framtidsutsikterna att transplantera från djur till människa måste olika organs och vävnaders funktion och inbördes samspel diskuteras eftersom dessa kan förväntas fungera annorlunda i en artfrämmande miljö. Vi vill understryka vikten av att artskillnader inom fysiologiska regleringssystem beaktas och undersöks på ett adekvat sätt.

Avsnittet har fokuserats på jämförelser mellan grisens och människans fysiologi. Flera skäl har lett fram till att gris för närvarande anses vara det lämpligaste ursprungsdjuret. Infektionsrisken bedöms vara mindre mellan gris och människa än mellan apa och människa. Grisens organfunktioner liknar i många avseenden människans. Grisen är förhållandevis enkel att föda upp, den har kort dräktighetstid och föder många ungar. Detta underlättar den genetiska modifiering av grisen som måste göras för att minska avstötningsreaktioner. Vid vissa typer av celltransplantation kan dock även andra djurslag komma ifråga. Apa bedöms inte vara aktuell som ursprungsdjur främst av etiska skäl och smittriskerna. Däremot bedöms de vara nödvändiga som mottagardjur i vissa försök (se kapitel 7 och kapitel 18).

Celler (från bukspottskörtel, hjärna och binjuror) transplanteras redan nu i liten skala från djur till människor. Transplantation av enstaka celler är fysiologiskt mindre komplicerat och här finns redan idag relativt stora experimentella erfarenheter som visar att cellerna kan fungera efter transplantation till en annan art. Ett organ däremot, innehåller många celltyper och har ett komplicerat samspel med kroppens övriga vävnader. Försök med organtransplantation från apa till människa har gjorts, men oftast har organen snabbt stötts bort. I försök där organ från genmodifierade grisar transplanterats till apa har organen i några fall fungerat under veckor till månader, vilket tyder på att organen åtminstone till en början kan fungera i en främmande art. De mest aktuella organen för framtida xenotransplantation är njure och hjärta. Lunga kan eventuellt också bli aktuell, medan lever troligen endast kommer att användas kortvarigt under den tid en mänsklig donator inväntas eller den egna levern återhämtat sig.



## 6.2.2 Tamgrisens egenskaper

Gris hålls huvudsakligen för livsmedelsproduktion, medan ett förhållandevis litet antal används i biomedicinsk forskning. I båda fallen har målinriktad avel skett. Inom animalieproduktionen vill man ha snabb tillväxt, lagom fettansättning och minsta möjliga foderåtgång. Inom biomedicinsk forskning vill man få fram vissa egenskaper för att studera olika mänskliga åkommor (t.ex. åderförkalkning). Detta har lett till att ett stort antal raser utvecklats, var och en med specifika egenskaper. S.k. minigrisar når en kroppsvikt om högst ca 100 kg medan fullvuxna djur inom raser som Yorkshire eller Svensk lantras kan väga upp mot ca 400 kg. De senare når 70 kgs kroppsvikt inom 5-6 månader. Vissa anser därför att minigrisar kan vara lämpliga som ursprungsdjur, men den grad av inavel som krävs för att åstadkomma dem har inneburit genetiska förändringar som kan vara negativa i detta sammanhang. Inte heller andra grisraser är emellertid fria från sjukdomsgener, vilket medfört att det finns kommersiella analysmetoder för att t.ex. testa anlag för Malign Hypertermi (=sjuklig benägenhet för värmeslag; också kallad "halothangen"; finns framför allt i rasen Pietrin, men också i Yorkshire och Svenska lantras) och RN-genen (=sjuklig ansamling av glykogen i muskler; framför allt inom rasen Hampshire).

Grisens genom håller på att kartläggas, men arbetet är långt ifrån slutfört. Det finns dock minst en katalog tillgänglig på Internet, som listar medfödda egenskaper och sjukdomar hos gris där bl.a. hjärtsjukdomar är av intresse i detta sammanhang. Vi vet att genmodifiering av ursprungsdjurens immunologiska system behövs för att minska immunreaktiviteten hos människan. Ytterligare genmodifieringar kan i vissa fall vara nödvändiga för att den artfrämmande vävnaden skall fungera tillfredsställande i människan och kunskaper om grisens genom kan här underlätta. Genmodifiering av möss fungerar förhållandevis bra i jämförelse med de försök som gjorts på större djur. Grisar som fått en human tillväxtgen har t.ex. fått svåra ledbesvär. Å andra sidan mår de grisar, vilka försetts med en mänsklig gen som skyddar mot hyperakut avstötning, alldeles utmärkt. Eftersom effekterna av genmodifieringar är svåra att förutse måste djuren ägnas särskild uppmärksamhet och beredskap finnas för att förhindra lidande (se kapitel 7 och 10).

### 6.2.3 Allmän fysiologi

Både den yttre och inre miljön förändras ständigt och för att bibehålla hälsan måste vi ha många väl fungerande regleringssystem som justerar obalanser och håller den inre miljön nära nog konstant. Det fysiologiska samspelet mellan kroppens olika organ sker i huvudsak på två sätt: genom nervsystem och hormoner. Inre organ styrs av de sympatiska och parasympatiska grenarna av det autonoma nervsystemet. I samband med transplantation skärs alla nervgrenar av, men organen kan fungera tillfredsställande ändå. Detta har övertygande visats genom allotransplantationer, som idag är klinisk rutin. Sannolikt beror detta delvis på att det sympatiska nervsystemets kemiska budbärare noradrenalin och dess systemsubstans adrenalin kan frisättas från binjuremärgen och sedan via blodet direkt påverka organen.

Hormoner kan kemiskt huvudsakligen höra till substanser som härstammar från kolesterol, s.k. steroidhormonerna (dit hör könshormoner och binjurebarkshormoner), eller byggas upp av aminosyror. Steroidhormoner har i stort sett samma kemiska uppbyggnad hos djur som hos människor, men däremot skiljer sig blodkoncentrationerna åt mellan arterna. Hormoner och hormonreceptorer som består av proteiner är oftast arts specifika. Detta innebär att ett hormon som produceras i ett artfrämmande organ kanske inte kan koppla ihop sig med receptorn hos mottagardjuret och då uteblir den förväntade effekten.

Strukturskillnader kan också medföra att hormoner producerade av den transplanterade vävnaden kan vara antigena och utlösa en immunreaktion hos mottagaren med produktion av antikroppar som försämrar eller förhindrar hormonets effekter. Ett transplanterat organ medför också immunceller. Dessa har en begränsad livslängd men kan åtminstone under den första tiden efter transplantationen reagera mot mottagarens arts specifika hormoner - en slags transplantat-kontra-värd reaktion.

En aktuell fråga är storlek och ålder på det organ som skall transplanteras. En individs tillväxt styrs av genetiska och hormonella faktorer samt mängd och sammansättning på födan. Grisar som är aktuella för organtransplantation väger mellan 50-100 kg, vilket innebär att de är i snabb tillväxt och vanligen ännu inte köns mogna. Det är idag oklart om grisorgan kommer att fortsätta växa efter transplantation till människa.

Hormoner med direkt inflytande på tillväxten är tillväxthormon, sköldkörtelhormoner, könshormoner, binjurebarkshormoner samt insulin. Den kemiska strukturen hos könshormoner, binjurebarkshormoner och sköldkörtelhormoner skiljer sig inte mellan gris och människa. Insulinets struktur avviker något. Innan insulin kunde framställas genteknologiskt

behandlades emellertid människor med grisinsulin. Detta fungerade väl och trots strukturskillnaden var immunreaktioner relativt sällsynta. Tillväxthormon, däremot, är artspecifikt. Tillväxthormon tillverkas i hypofysen och förs med blodet ut i kroppen där det påverkar flertalet vävnader och ingriper i ämnesomsättningen. Människans egna tillväxthormon påverkar sannolikt inte ett transplanterat organs tillväxt, men det kan utlösa en immunreaktion och kan ha andra effekter i transplantatet. Människans tillväxthormon kommer sannolikt inte att stimulera det transplanterade organet till fortsatt tillväxt, men hur organets inneboende genetiska styrning kommer att påverkas av den främmande miljön vet vi ännu lite om. Både hjärta och njurar är organ som har stor förmåga att anpassa sig till de funktionskrav som ställs och de har i vissa fall fungerat upptill några månader efter transplantation från gris till apa. Kraftig tillväxt av hjärtat har emellertid också rapporterats.

Ett av kännetecknen för däggdjur är att kroppstemperaturen regleras inom mycket snäva gränser. Grisens organ är inställda på att fungera optimalt vid en kroppstemperatur mellan 38-40°C jämfört med människans 36,5-37,5°C. Konstant kroppstemperatur tillhör de funktioner som regleras av fysiologiska mekanismer, vilka delvis är olika hos gris och människa. Om detta kommer att ha någon betydelse i samband med transplantation vet man ännu inte.

Ett annat exempel på kroppens regleringssystem är vidmakthållandet av ett normalt blodtryck. Hjärta och njure måste samspela i regleringen av blodtrycket. Båda är högaktuella för transplantation. Därför har vi valt dessa organ som exempel för att illustrera varför transplantation av ett av dessa organ till en artfrämmande individ kan medföra problem ur fysiologisk synvinkel. Övriga organ, vävnader och celler som kan vara aktuella för xenotransplantation behandlas mera översiktligt och vi tar inte upp hur intilliggande celler kommunicerar med varandra via lokalt frisatta substanser. Av sammanställningen framgår att konsekvenserna av xenotransplantation i många avseenden ännu är okända.

#### 6.2.4 Njure

Njurarna tillhör de organ som är livsnödvändiga för att vidmakthålla kroppens homeostas (inre jämvikt). Njuren reglerar kroppens vattenmängd och blodets halt av glukos, salter, urea m.m. Kontrollen av blodtrycket sker både indirekt genom att njurarna reglerar kroppens vätskemängd och direkt genom nervösa och hormonella effekter.

Njurarna hos en människa tar emot 1 000-2 000 l blod per dag, men bara omkring 1,5 l färdig urin bildas. En njure består av ca 1 million

små enheter, s.k. nefron. Varje nefron börjar med en tratt som mynnar i ett vindlat rör, vilket slutar i njurbäckenet. Den bildade urinen förs via njurbäckenet och urinledaren till urinblåsan. Till varje tratt kommer en artär som där bildar ett blodkärlsnystan. I nystanet sker en filtration av ämnen där vissa är för stora och hålls kvar i blodet, medan andra är små och passerar in i nefronröret. Glukos, alla mineralsalter och vatten passerar lätt filtret, medan proteiner i regel är för stora. Hastigheten på filtrationen bestäms huvudsakligen av blodtrycket. När filtratet (=primärurinen) kommit ned i det vindlande röret sker ett intensivt utbyte mellan primärurinen inuti röret och det blod som finns i kärl alldeles intill. Genom detta sinnrika arrangemang, som regleras av nerver och hormoner, kan urinens vattenhalt och koncentration av olika ämnen varieras inom mycket vida gränser.

Filtrationshastigheten hos människa är ca 2 ml/min/kg kroppsvikt och hos gris har den uppgetts till 3,5-5 ml/min/kg kroppsvikt. Koncentration och pH i grisurin skiljer sig inte nämnvärt från människans. En egenhet hos gris, till skillnad från människa, är att de praktiskt taget inte återresorberar urinsyra alls (här liknar de mer fåglar och kräldjur), medan människa återresorberar det mesta. Urinsyra kommer från nedbrytning av puriner, vilka bl.a. ingår i DNA. Urinsyrans natriumsalt bildar den utfällning i lederna vilka leder till gikt. Förhöjda urinsyranivåer och gikt är ett vanligt problem hos allotransplanterade patienter. Grisjurens egenskaper kan därför eventuellt vara till fördel för människan i detta avseende.

Tillsammans med lungorna ansvarar njurarna för att blodets pH hålls konstant. Urinens pH beror bl.a. på den föda individen intar. En proteinrik föda leder till sura produkter medan en vegetarisk diet resulterar i mer basiska produkter. Någon principiell skillnad mellan människa och gris finns inte i detta avseende.

### **Njuren som endokrint organ**

Njurarnas funktion regleras av centrala och autonoma nervsystemen samt olika hormoner. Hormonerna bildas antingen på andra ställen i kroppen, men har sin effekt i njurarna eller också bildas de lokalt i njurvävnaden och verkar där. Dessutom bildar njurarna hormoner och enzymer som påverkar andra system i kroppen.

### *Renin-angiotensin-aldosteronsystemet*

Om trycket minskar i den artär som leder blod till nefronerna leder detta till att kroppen försöker motverka ett hotande blodtrycksfall. Enzymet *renin* (glukoprotein som består av ca 300 aminosyror) frisätts från njurarna och kommer ut i blodet. I blodplasman cirkulerar *angiotensinogen* (alfa-globulin som består av mer än 500 aminosyror), som huvudsakligen bildats i levern. Renin slår sönder angiotensinogenet och kvar blir substansen angiotensin I (10 aminosyror). Angiotensin I passerar lungorna där den huvudsakliga omvandlingen till angiotensin II (8 aminosyror) sker. Angiotensin II är det aktiva hormonet och har samma aminosyresekvens hos gris och människa. Angiotensin II kan spjälkas ytterligare till Angiotensin III respektive IV, som emellertid har okänd funktion. Angiotensin II kan minska filtrationshastigheten i njuren varvid natrium och vatten sparas i kroppen. Samtidigt dras blodkärl samman i andra organ, vilket leder till att blodtrycket höjs. Effekten förstärks av att Angiotensin II stimulerar frisättning av ytterligare ett hormon – *aldosteron*. Aldosteron kommer från ett helt annat organ, nämligen binjurebarken. Aldosteron verkar i njurarnas nefroner så att natrium (och därmed vatten) bibehålls i kroppen. Detta hormon hjälper således till att bevara blodvolym och blodtryck. Om renin-angiotensin-aldosteron-systemet börjar gå på för högt varv leder det till för kraftig blodkärlssammandragning och att för mycket vatten och salt stannar kvar i kroppen. Resultatet blir ett sjukligt förhöjt blodtryck. Detta system är därför ett utmärkt exempel på att många organ och organsystem i kroppen måste samverka för att vi skall vara friska.

Grisens renin och angiotensinogen har troligen olika aminosyresammansättning jämfört med människans. Systemet torde därför inte fungera på normalt sätt efter en xenotransplantation. Antigen-antikroppsreaktioner skulle också kunna uppkomma.

### *Atrial natriuretic peptide (ANP) and urodilatin*

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet har som uppgift att bibehålla natrium och vatten i kroppen, men samtidigt finns också andra mekanismer som motverkar dessa effekter. En större blodvolym eller ett högt blodtryck ökar mekaniskt filtrationshastigheten och därmed kommer mer natrium och vatten att utsöndras med urinen. Detta sker helt normalt i olika situationer.

Njurarna bildar minst ett hormon – *urodilatin*, som befrämjar utsöndring av natrium och vatten. Viktigare är dock sannolikt andra proteinhormoner, som bildas i hjärtat och som transporteras via blodet

till njurarna. Ett av dessa hormoner har fått namnet "Atrial natriuretic peptide" (ANP). ANP bildas i hjärtats muskelceller och frisätts när cellerna sträcks ut, vilket sker om hjärtats fyllnadsgrad ökar (vid t.ex. ökad blodvolym). ANP motverkar angiotensins kärlsammandragande effekt, strävar efter att sänka blodtrycket samt hämmar bildningen av aldosteron. ANP och renin-angiotensin-aldosteron systemen håller således varandra i jämvikt.

ANP är ett peptidhormon bestående av 28 aminosyror varav några aminosyror kan skilja sig åt mellan däggdjursarter, dock har gris och människa samma sammansättning. Ett antal andra peptidhormoner med likartad struktur, men med delvis okänd funktion, har dessutom isolerats från däggdjurshjärtan. Deras funktioner är ofullständigt undersökta och det är oklart om dessa hormoner kan bidra till blodtrycks- och vätskebalansreglering efter xenotransplantation. Huruvida dessa hormoner kommer att ge upphov till antigen-antikroppsreaktioner behöver också undersökas.

#### *Antidiuretiskt hormon (ADH)*

En av njurarnas viktigaste uppgifter är att reglera kroppens vattenhalt. Det finns många system för detta och vi har redan nämnt några. Njurarna påverkas emellertid också av ett speciellt vattensparande hormon, nämligen ADH. Detta hormon bildas i hypothalamus i hjärnan och förs med nerver till hypofysen där det kan lagras för att vid behov frisättas till blodet. Då transporteras det till njurarna där det ser till att urinen koncentreras. ADH består av nio aminosyror varav alla utom en är desamma hos gris som hos människa. Denna skillnad har sannolikt inte någon större betydelse eftersom gris-ADH givits till människor med god effekt och utan att generella biverkningar observerats.

*Sammanfattningsvis* regleras vätskebalans och blodtryck normalt genom ett samspel mellan renin-angiotensin-aldosteron-systemet, ANP och ADH. Det sympatiska nervsystemet är också viktigt i detta sammanhang, men direkt nervförsörjning av njurarna är inte nödvändigt eftersom motsvarande effekter kan fås med noradrenalin och adrenalin via blodet.

#### *Erytropoietin*

Njurarna bildar hormonet erytropoietin (förkortas ofta EPO: ett glukoprotein med ca 165 aminosyror), som ökar bildningen av antalet röda blodkroppar i benmärgen. En viss mängd erytropoietin kan bildas också i levern. Erytropoietins kemiska sammansättning hos gris skiljer sig så

mycket från människans att detta hormon inte kan förväntas ha biologiska effekter efter en xenotransplantation. Humant erythropoietin används för att behandla blodbrist hos dialyspatienter, eftersom deras egna njurar inte längre kan producera hormonet. Denna behandling måste säkert också pågå efter xenotransplantation. Man måste dessutom undersöka om grisen bildar erythropoietin i en artfrämmande mottagare och hur det i så fall påverkar denne.

### *Kalcitriol*

Njurarna ansvarar för det sista steget i omvandlingen av vitamin D till det aktiva hormonet *kalcitriol*. Vitamin D finns i huden och vi kan också få i oss vitaminet med maten. Vitaminet omvandlas först i levern och sedan ytterligare en gång i njurarna. Omvandlingen i njurarna styrs av *parathormon*, som bildas i parathyroidea (=bisköldkörtlarna; pariga organ som ligger intill eller inuti sköldkörteln). Kalcitriol i samspel med parathormon stimulerar upptaget av kalcium och fosfater i tunntarmen, reglerar deras lagring i skelettet och utsöndring via njurarna. Om inte tillräckligt med kalcium (och fosfater) tas upp till kroppen träder kompensatoriska mekanismer in och frigör kalcium från skelettet. Detta leder så småningom till urkalkning och därmed ett skörare skelett. Bristande utsöndring av kalcium kan leda till förkalkning i vävnaderna. Kalcitriol tillhör gruppen steroidhormoner och det har samma kemiska sammansättning hos gris som hos människa. Systemet bör kunna fungera relativt väl också efter det att njurarna transplanterats. En reservation måste dock göras för parathormonets effekter. Parathormonets aminosyrasammansättning skiljer sig åt mellan olika däggdjur. Det är okänt hur människans parathormon påverkar omvandlingen till kalcitriol i grisen. Därför bör kalcium och fosfatomsättningen hos patienterna ägnas särskild uppmärksamhet.

### *Kallikreiner*

Kallikreiner är en grupp proteinspjälkande enzymer. De finns cirkulerande i blodplasma och i riklig mängd lokalt i njurarna. Kallikrein deltar bl.a. i regleringen av reninets frisättning och i omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II samt påverkar självt också många funktioner i njurarna.

Likheter och olikheter mellan människa och gris vad gäller detta system är dåligt utredda.

### *Prostaglandiner*

Njurarna producerar ett flertal prostaglandiner, som lokalt modererar njurarnas funktion. De tillhör en grupp ämnen som härstammar från den omättade fettsyran arakidonsyra. Denna syra har samma kemiska sammansättning hos människor som hos andra däggdjur och som finns överallt i kroppen. Prostaglandinnivåerna i blod är cirka fyra gånger högre hos gris än hos människa. Detta torde spegla såväl högre synteskapacitet som avvikande metabolism. Hur systemet kan förväntas fungera efter xenotransplantation är därför oklart.

### **Njursjukdomar hos gris**

Gris drabbas sannolikt av samma åkommor som människa, men detta är dåligt utrett eftersom njursjuka grisar inte behandlas utan slaktas. Ärftlig cystinuresjukdom har rapporterats, dock utan att kliniskt nedsatt funktion konstaterats. Detta problem bör dock uppmärksammas inför xenotransplantation.

### *Experimentella och kliniska erfarenheter*

Grisnjurar som utanför kroppen behandlats med humant ANP reagerade på förväntat vis med ökad vatten- och natriumutsöndring och minskat kärlmotstånd. Samma studie visade att humant ADH också fungerade i grisen och gav minskad vattenutsöndring.

Det finns ingen erfarenhet av grisenjuror som fungerat i människa. Däremot har grisenjure utanför kroppen temporärt anslutits till patienters cirkulation via plastslangar (s.k. extra-corporeal perfusion). Grisenjuren producerade urin, men p.g.a. den korta observationstiden kunde övriga fysiologiska effekter inte studeras. Njuror från vanliga grisar har fungerat upp till 3 veckor hos babianer vars egna njurar avlägsnats. Några närmare fysiologiska studier gjordes inte, men mätningar av kreatinin tyder på att njuren fungerade bra den första tiden. Funktionen försämrades sedan (som förväntat) när njuren började avstötas. Njuror från transgena grisar har fungerat i upp till 3 månader efter transplantation till cynomolgusapor vars egna njurar avlägsnats. Grisenjuren producerade normala urinmängder, vilket visar att apans ADH, som förväntat, har effekt i grisenjuren. Urinens pH, natrium-, kalium- och urinsyranivåer liksom koncentration och kreatininclearance - ett mått på reningskapaciteten - var också normala. Kalciumnivåerna steg måttligt och fosfatnivåerna sjönk kraftigt. Dessa rubbningar i kalcium-fosfatbalansen kan fordra medikamentell behandling.



Apor som fått grisnjure utvecklade blodbrist. Det blodbildningsstimulerande hormonet erythropoietin producerades visserligen av grisnjuren men gris-erythropoietin verkar inte fungera hos dessa apor. När humant erythropoietin gavs till aporna normaliserades blodvärdena.

### 6.2.5 Hjärta

Hjärtat tar emot blod från kroppens vävnader. Blodet pumpas vidare till lungorna där det tar upp syre och avger koldioxid. Koldioxid försvinner sedan med utandningsluften. Det syresatta blodet förs från lungorna tillbaka till hjärtat och pumpas därefter åter ut till vävnaderna. Hjärtat har ett retledningssystem, som styr arbetet i en bestämd ordning. Detta fungerar även i det transplanterade hjärtat trots att det har förlorat den yttre nervförsörjningen. Hjärtat har därför ansetts vara en tämligen enkel pump. Senare års forskning har emellertid visat att hjärtat också bildar hormoner med effekter både på andra organ och inom hjärtmuskeln själv. Betydelsen av dessa hormoner är ännu oklar.

Hjärtats storlek och mängd blod som pumpas ut per minut är proportionella mot kroppsmassan. Hjärtats storlek och effektivitet påverkas också av träning. Träning ger inte fler hjärtmuskelceller hos en individ, men varje fiber blir kraftigare, hjärtat blir större och det rymmer mer blod. Hjärtat kan då fyllas med mer blod i varje vilostadium, fibrerna täns ut och detta leder reflektoriskt till att hjärtat drar ihop sig mera och pumpar ut motsvarande större mängd blod i varje hjärtslag (Frank-Starlings hjärtlag). En vältränad individ har således större slagvolym och lägre hjärtfrekvens än en otränad.

Hjärtat pumpar ut blodet med ett visst tryck och möter motstånd från kärlbädden i perifera vävnader. Summan av de olika krafterna blir det vi mäter som blodtryck. Blodtrycket varierar med kroppsställning, höjd över marknivå och aktivitet. Människan har ett medelblodtryck runt 90 mm Hg mätt i hjärthöjd. När man snabbt reser sig från liggande ställning måste kompensationsmekanismer i hjärt-kärletsystemet se till att blodtrycket och blodförsörjningen till huvudet hålls uppe så att inte blodet rusar tillbaka mot hjärtat, vilket skulle leda till svimning på grund av blodbrist i hjärnan. Sådana kompensationsmekanismer är antagligen mindre utvecklade hos gris eftersom grisens kroppställning normalt är vågrät. Grisens kroppställning gör också att hjärtklaffarna har ett delvis annat utseende. Hjärtklaffar från gris används dock redan rutinmässigt som ersättning för skadade klaffar hos människor, varför denna faktor inte bör ha någon betydelse.

Hjärtats frekvens och slagvolym ökas av sympatiska nervsystemet och minskas av det parasympatiska nervsystemet. När vi blir upprörda

eller anstränger oss ökar hjärtats arbete därför att det sympatiska nervsystemet aktiveras. Orsaken till att hjärtats arbete kan öka också i det transplanterade hjärtat, när så krävs, är att hjärtat reflektoriskt pumpar ut det blod som kommer dit enligt Frank-Starlings hjärtlag (se ovan). Dessutom kan noradrenalin och adrenalin påverka hjärtat via blodet så att ett transplanterat hjärta kan arbeta nära nog normalt. En viss fördröjning blir det dock eftersom nervsystemen är frånkopplade.

Grisens hjärta arbetar med ett blod vars hämoglobin är annorlunda kemiskt jämfört med människans och det har också lägre syremättnad. Under gängse uppfödningförhållanden för grisar kan man också förvänta sig att grishjärtat är otränat och att kapillärsystemet i hjärtmuskeln därför inte är optimalt utvecklat. Hjärtmuskeln blodförsörjning efter transplantation är således en av flera faktorer som behöver undersökas. Det finns studier som visar att grisar som får träna förbättrar sin hjärtmuskelfunktion och detta bör man ha i åtanke vid uppfödning av ursprungsdjuren.

### **Hjärtat som endokrint organ**

Det är numera välkänt att hjärtat producerar hormoner. Två av dem har nämnts redan tidigare, nämligen ANP och angiotensin II, som båda har samma kemiska sammansättning hos gris och människa.

#### *ANP*

ANP (och närbesläktade peptider) bildas normalt i hjärtats förmak och under vissa omständigheter, t.ex. vid hjärtsjukdom, också i hjärtats kamrar. Vi har redogjort för hormonets normala funktioner under njuravsnittet. ANPs blodkoncentration stiger markant vid hjärtsjukdom, men betydelsen av detta är oklar. Orsaken till de höga plasmanivåerna anses vara den vätskeansamling som sker vid vissa hjärtsjukdomar. Det sjuka hjärtat belastas då med större mängd venöst återflöde, hjärtmuskeln tänjs ut och ANP-frisättningen stimuleras. ANP förs med blodet till njurarna och skulle kunna påverka dem så att de ökar sin utsöndring av salter och vatten, vilket skulle vara en önskvärd effekt. Riktigt så enkelt tycks det emellertid inte vara hos hjärtsjuka patienter.

Hormonets effekter är följaktligen inte fullständigt utredda och hur samspelet mellan ett inopererat grishjärta och den mänskliga njuren kommer att ske vet vi inte.

### *Angiotensin II*

Förutom att angiotensin II bildas i blodbanorna, som beskrivits under njuravsnitt, kan detta hormon också bildas lokalt i många av kroppens vävnader, inklusive hjärtat. Många tecken tyder på att lokalt bildat angiotensin II har viktiga uppgifter för hjärtats normala funktion. Kunskapen om bildning och funktion av det lokalt bildade angiotensinet är emellertid ofullständiga, men det torde kunna fungera också efter transplantation.

### **Hjärtsjukdomar hos gris**

Hjärtsjukdomar är relativt vanliga hos gris (även unga djur) och har oftast multifaktoriell bakgrund. De kan vara ärftliga eller förvärvade. Hjärtat hos gris förefaller dessutom vara ovanligt stresskänsligt och flera undersökningar visar att stress kan framkalla hjärtinfarkt även hos unga djur. Gris delar också människans benägenhet för åderförkalkning, vilket man bör ha i åtanke vid dietföreskrifter för människan. Det är angeläget att kliniska metoder för hjärtundersökningar utvecklas på gris, t.ex. ekokardiogram och ultraljudsundersökningar, så att man kan få en säkrare kontroll av ursprungsdjuren innan de blir aktuella för transplantation. Det kan också finnas anledning att överväga biopsier för mikroskopisk undersökning i varje enskilt fall innan transplantation av hjärta från gris genomförs.

### *Experimentella och kliniska erfarenheter*

De kliniska erfarenheterna av transplantation av grishjärta till människa är mycket begränsade. På 1960-talet transplanterades en patient, men grishjärtat fungerade bara några minuter. Orsaken bedömdes vara antikroppsmedierad hyperakut avstötning. År 1992 transplanterades ytterligare en patient vars antikroppsnivåer sänkts genom perfusion av blodet genom ett annat grishjärta innan transplantationen utfördes. Patienten dog efter 24 timmar i hjärtsvikt. Avstötning förefaller vara en trolig orsak även om den begränsade mikroskopiska undersökning som utfördes inte ska ha visat tecken på detta.

Hjärtan från griskultingar har transplanterats till nyfödda babianer. Modellen valdes eftersom dessa unga mottagare saknar antikroppar mot gris, men transplantaten avstöttes trots detta inom sex dagar. Hjärtan från transgena grisar har också transplanterats till babian och fungerat upp till några veckor före avstötning. Det finns inga rapporter om mer ingående fysiologiska studier, men resultaten visar att grishjärtat åtmin-

stone temporärt kan uppfylla basala cirkulatoriska krav hos ett upprättgående djur.

### 6.2.6 Lunga

Det finns rapporter om ett högre kärlmotstånd i lungkretsloppet hos gris jämfört med människa. Detta kan vara ett avsevärt problem eftersom högt tryck i lungkretsloppet kan ge upphov till att höger hjärthalva sviktat.

#### *Experimentella och kliniska erfarenheter*

Grislunga har inte transplanterats till människa. Vid dubbelsidig transplantation till babian upphörde funktionen inom 3,5 timmar p.g.a. avstötning. Man noterade fördubbling av motståndet i lungkretsloppet inom 15 minuter. Orsaken kan vara relaterad till fysiologiska skillnader mellan gris och människa, alternativt till att immunologiska reaktioner påverkat. Skador på lungvävnaden orsakade av t.ex. syrebrist eller avstötningsreaktionen kan också ge motsvarande effekter.

### 6.2.7 Lever

Levern är kroppens kemacentrum. Här framställs och omvandlas en mängd ämnen. Levern är också, tillsammans med njurarna, kroppens viktigaste reningsorgan. Eftersom många av de ämnen som framställs i levern är artspecifika är det osannolikt att xenotransplantation av detta organ blir klinisk verklighet. Det är däremot möjligt att grisceller temporärt kan lindra symptomen hos en patient med leversvikt.

*Experimentella och kliniska erfarenheter*

Det pågår redan kliniska försök där leverceller från gris ingår i en slags leverdialysmaskin för att temporärt rena blodet hos patienter med sviktande leverfunktion. I vissa fall har också en hel grislever utanför kroppen via plastslangar anslutits till patientens blodomlopp. Metoderna används för att patientens egen lever skall hinna återställas efter en skada, i väntan på allotransplantation eller för att understödja en transplanterad lever under läkningsfasen. Flera rapporter visar en viss reningseffekt med förbättrade blodvärden för vissa slaggprodukter. Leversviktpatienter får också mental påverkan med högt tryck i hjärnan och även dessa faktorer skall ha påverkats positivt. En placebo-kontrollerad studie pågår nu för att verifiera resultaten av behandling med "leverdialysmaskinen". Mindre finns rapporterat om hur ämnen bildade i grisleverceller fungerar i människa. Ett fall av misstänkt immunreaktion mot en koagulationsfaktor som producerats av grislevern har rapporterats. Denna patient fick sedan en mänsklig lever, men avled i en svår blödningsrubbing. Man diskuterar om antikropparna mot grisens koagulationsfaktor sedan korsreagerade med motsvarande faktor framställd i den mänskliga levern och därigenom orsakade blödningsbenägenheten.

### 6.2.8 Celler

Xenotransplantation av hela organ innebär många olösta problem, medan arbetet med överföring av celler har kommit betydligt längre och bedöms ligga nära klinisk prövning i Sverige. Flera celltyper är aktuella, bland annat leverceller, Langerhanska cellöar i bukspottkörteln, dopamin- och GABA-producerande celler (GABA= $\gamma$ -amino-butyric-acid) i centrala nervsystemet samt märgceller i binjurarna. Som nämnts ovan används inkapslade leverceller i en maskin för att rena blodet hos patienter med leversvikt. Inkapslade binjureceller inplanteras under en begränsad period för smärtlindring och fungerar i princip som en inre läkemedelsfabrik men utsöndringen regleras inte av mottagaren. Langerhanska cellöar och nervceller är däremot transplanterade som idealt skall fungera under obegränsad tid och vars funktion kräver ett intrikat samspel med andra system hos patienten.

### *Leverceller*

Se ovan (levern).

### *Langerhanska cellöar*

De Langerhanska cellöarna ligger utspridda i bukspottkörteln. Hos människa finns 1-2 miljoner öar i körteln. Varje ö innehåller flera celltyper med olika funktion. De brukar betecknas med  $\alpha$ ,  $\beta$ , och  $\delta$  (eller A, B, och D och dessutom F).  $\alpha$ -cellerna producerar glukagon,  $\beta$ -cellerna producerar insulin och C-peptid från en gemensam större proteinmolekyl, och  $\delta$ -cellerna producerar somatostatin. F-cellerna bildar en polypeptid med hittills oklar funktion (denna peptid kommenteras därför inte mera här). De insulinproducerande  $\beta$ -cellerna är flest, de glukagonproducerande  $\alpha$ -cellerna betydligt färre, medan det endast finns enstaka  $\delta$ - och F-celler.

Insulin består av två långa aminosyrakedjor som binds samman av en disulfidbrygga. Hormonet sänker glukoshalten i blodplasma, bl.a. genom att bygga upp glukogen, fett och protein i kroppen (anabol effekt). Aminosyresekvensen skiljer sig obetydligt mellan djurslagen, vilket har gjort det möjligt att utnyttja insulin från gris och nötkreatur vid behandling av diabetes. Hos vissa människor kan dock insulin framställt från djur vara antigen och antigen-antikroppsreaktioner kan så småningom minska insulinets verkan. Detta har emellertid sällan inträffat om människan fått grisinsulin.

C-peptid är en polypeptidkedja som spjälkats av från förstadiet proinsulin och som sedan lagras tillsammans med insulin i  $\beta$ -cellerna. C-peptid frisätts samtidigt som insulin och kan mätas i blodet. C-peptidens sammansättning skiljer sig mellan gris och människa och har därför utnyttjats för att konstatera cellernas överlevnad efter transplantation. C-peptidens betydelse är kontroversiell, men flera undersökningar tyder på att C-peptid kan vara viktigt för att bromsa senkomplikationer av diabetes.

Glukagon består av en enkel aminosyrakedja, som har samma sekvens hos alla däggdjur. Detta hormon bör därför fungera efter xenotransplantation. Hormonet höjer blodsockerkoncentrationen i blodplasma om denna riskerar att sjunka. Somatostatin finns i två former med en längre och en kortare aminosyrasekvens. Detta hormon finns också som transmittorsubstans i hjärnan, som hämmare av tillväxthormons insöndring från hypofysen samt i mag-tarmkanalen. Bukspottkörtelns produktion av somatostatin är därför inte livsavgörande.

*Experimentella och kliniska erfarenheter*

Ö-transplantation utförs för att bota insulinberoende diabetes. Som angetts ovan är de strukturella skillnaderna mellan arterna små och vi vet att grisinsulin fungerar i människa. Hos såväl gris som människa stimuleras insulininsöndring av glukos medan propionsyra kan fungera som stimuli hos exempelvis idisslare. Gris och människa har samma normala blodsockernivå, vilket är viktigt eftersom  $\beta$ -cellernas insulinutsöndring även efter transplantationen anpassas till ursprungsdjurets normala blodsockernivå. Transplantation av Langerhanska cellöar från gris har botat diabetes hos mus, råtta och hund. Transplanteras öar från vuxna grisar fungerar transplantatet omedelbart. Transplanteras vävnad från fetala grisar krävs en flera veckor lång utmognadsfas. Cellerna mognar dock ut till hormonproducerande celler i vuxna individer av annan art, inklusive människa. I de svenska patienterna som transplanterades med grisöar förelåg indirekta tecken på insulinproduktion (gris C-peptid), men eftersom patienterna fortsatte med insulinsprutor kunde nivån av grisinsulin inte specifikt uppmätas. Hur cellerna fungerar på lång sikt och om nybildningen av celler fungerar normalt efter en xenotransplantation är idag oklart. Hos diabetiska möss har fetala Langerhanska cellöar från gris producerat insulin så att blodsockernivån hållits normal i mer än två år, dvs. ungefär djurens förväntade livslängd.

Det föreligger betydande strukturella skillnader mellan människans och grisens C-peptid. Följaktligen skulle människor kunna utveckla antikroppar mot grisens C-peptid, men några sådana kunde inte identifieras hos de svenska patienterna. Endast en mindre del av molekylen verkar ha biologisk aktivitet och det är möjligt, men är ännu inte helt fastslaget, att grisens C-peptid skulle kunna vara aktiv hos människa.

Glukagon tillsammans med noradrenalin och tillväxthormon motverkar för låg blodsockerhalt. Eftersom glukagon är strukturellt lika hos gris och människa och noradrenalin och tillväxthormon kommer från mottagaren själv bör detta system fungera även efter xenotransplantation.

*Dopaminproducerande nervceller*

Parkinsons sjukdom beror på att dopaminproducerande celler inom ett bestämt område i hjärnan (substantia nigra och corpus striatum) upphör att fungera. Orsaken är okänd. Patienten drabbas av skakningar, försämrad rörelseförmåga och nedsatt ansiktsmimik. Tillgänglig behandling lindrar sjukdomens symptom, men behandlingseffekten avtar vanligen

efter några år. Allotransplantation av celler från aborterade foster har visats återställa och ibland helt ersätta medicineffekten och förbättra patienternas tillstånd.

Dopamin är en substans vars struktur är lika hos ett stort antal djurarter och människa. Det system som tillverkar dopamin verkar dock ha en högre aktivitet hos gris än hos människa. De ämnen som återtransporterar dopamin från nervändslutet har samma aktivitet medan ett av de system i nervcellerna som bryter ned dopaminet förekommer i två varianter hos människa, men bara en hos gris. Man anser att de läkemedel som används vid behandling av Parkinson bör ha samma effekter på nervceller från gris som på mänskliga nervceller.

#### *Experimentella och kliniska erfarenheter*

Fetala dopaminproducerande celler har transplanterats mellan ett flertal artkombinationer. Transplantation av sådana celler från gris ger förbättringar hos råttor och apor med kemiskt framkallad Parkinsonsjukdom. Mikroskopiska studier visar att dessa fetala celler utvecklas till fungerande dopaminproducerande nervceller med långa utskott till de relevanta delarna av hjärnvävnaden trots att mottagaren är en vuxen individ av annan art. De transplanterade cellerna verkar bilda fler utskott efter transplantation över en artgräns möjligen beroende på att hämmande proteiner är artspecifika.

Nu pågår försök i USA där dopaminproducerande celler från grisfoster transplanterats till hjärnan på Parkinsonpatienter. Hos en patient som avled 7,5 månad efter transplantationen visade mikroskopisk undersökning endast ett mindre antal överlevande celler. I enstaka fall har påtaglig symptomlindring rapporterats men placeboeffekter kan inte uteslutas. För att fastställa den terapeutiska effekten pågår nu studier där sjukdomens utveckling hos transplanterade patienter jämförs med utvecklingen hos patienter som genomgått ett placeboingrepp.

#### *GABA-producerande celler*

GABA ( $\gamma$ -amino-butyric-acid) är en transmittorsubstans i centrala nervsystemet som bromsar överledningen mellan nerver. Vissa nervceller innehåller mycket GABA och kan odlas i cellkultur.



*Experimentella och kliniska erfarenheter*

Transplantation av GABA-producerande nervceller från grisfoster har prövats vid Huntingtons sjukdom (danssjuka) en obotlig neurologisk sjukdom som leder till grava rörelsestörningar och i senstadier demens. Preliminära rapporter har inte visat någon förbättring hos patienter som transplanterats med GABA-celler från gris. Sådana cellerna har också implanterats på patienter med behandlingsresistent epilepsi. Mycket preliminära rapporter anger minskad anfallsfrekvens efter transplantationen, men även här behövs placebokontrollerade studier för att bättre bedöma behandlingens effekter.

*Binjuremärgsceller*

Binjurarna består av två delar, en bark som producerar kortisol, aldosteron och liknande substanser samt en märg, som är en del av det autonoma nervsystemet. I märgcellerna bildas substanserna adrenalin och noradrenalin, som nämnts tidigare. Dessutom bildar märgcellerna met-enkefalin, som tillhör kroppens eget opioidsystem. Samtliga substanser bildas också i centrala nervsystemet där de är transmittorer. En av deras effekter är att bromsa smärtsignaler från periferin in till hjärnan.

*Experimentella och kliniska erfarenheter*

Transplantation av allogena binjuremärgsceller har haft smärtstillande effekter vid transplantation till ryggmärgskanalen hos patienter med svåra smärtor. Motsvarande celler kan isoleras i stort antal från mycket unga kalvar medan isolering från gris varit tekniskt mindre framgångsrik. Adrenalin, noradrenalin och enkefalin har samma struktur hos nötkreatur och människa. Sådana kalvceller har placerats i en skyddande kapsel och förts in i ryggmärgskanalen på får. Försöken visade att cellerna överlevde och att de smärtstillande substanserna utsöndrades till den omgivande ryggmärgsvätskan. Kliniska försök har inletts på cancerpatienter med svåra smärtor. Överlevande celler som fortfarande producerade de smärtstillande substanserna har återfunnits i kapslar efter mer än sex månader. Vissa patienter rapporterade mindre smärtor och minskande morfinbehov. För att utesluta placeboeffekter har man jämfört resultaten hos patienter som fått fyllda respektive tomma kapslar. Studieresultaten är ännu inte publicerade.

## 6.2.9 Sammanfattande kommentarer

Transplantation av celler ter sig fysiologiskt mindre komplicerat än transplantation av hela organ. Vissa typer av celltransplantat har redan studerats kliniskt. Såväl teoretiska överväganden som experimentella och, i begränsad omfattning, kliniska erfarenheter talar för att det finns fysiologiska förutsättningar för att en terapeutisk effekt ska kunna uppnås vid t.ex. diabetes och Parkinsons sjukdom.

Många studier återstår emellertid innan konsekvenserna av transplantation av organ mellan gris och människa kan överblickas. Det finns fortfarande brister i vår kunskap om grisorganens fysiologiska egenskaper och det är angeläget att sådan forskning kommer till stånd. För att vi skall kunna fastställa att organen fungerar fysiologiskt inuti mottagaren krävs att en god organfunktion bibehålls under en längre tid efter transplantationen, så att prover kan tas och funktionstester utföras. Detta motiverar att försök genomförs med apor som mottagardjur. Vi har inte i detalj redogjort för de fysiologiska skillnader som finns mellan apa och människa i ovanstående redogörelse, men dessa är inte större än att xenotransplantation mellan gris och apa bör kunna ge ovärderlig information innan steget tas till organtransplantation från gris till människa. Tidigare har överlevnadstiden för grisorgan transplanterade till apa varit kort och forskningen har väsentligen fokuserat på avstöttningsreaktionen och möjligheter att hämma denna. I många studier har grisorganet varit ett extra organ, dvs. mottagarens eget hjärta eller egna njurar har inte avlägsnats. Sådana studier kan användas för att undersöka avstöttningsmekanismer, men för fysiologiska studier krävs att mottagaren är beroende av det transplanterade organets funktion. Idag kan organ från transgena grisar i vissa fall fungera flera månader efter transplantation till apa vilket ger möjligheter att studera fysiologiska effekter av xenotransplantation mer ingående och systematiskt än vad som skett hittills. Fullständig kunskap kan vi dock endast få efter transplantation till människa, eftersom varje kombination mellan arter är unik.

## 6.3 Smittrisk vid xenotransplantation

### 6.3.1 Inledning

Infektionspanoramats är under ständig förändring, vi ser nya tidigare okända infektioner och återkomst och spridning av gamla kända som t.ex. tuberkulos och malaria. Förändringar i befolkningskoncentration (år 2000 kommer ca hälften av jordens befolkning att leva i storstäder),

sociala faktorer och ekologiska förändringar är viktiga orsaker till detta. Den moderna sjukvården bidrar med en för infektioner speciellt känslig grupp av individer, nämligen de som erhåller immunförsvarshämmande behandling, vilket ger försämrat infektionsförsvar.

Under de senaste 25 åren har ett trettiotal tidigare okända bakterier, parasiter och virus upptäckts som kan orsaka allvarliga eller dödligt förlöpande infektioner hos människa. En del av dessa har gett upphov till mindre epidemier med hög dödlighet, t.ex. Ebola-virus, andra har fått världsomspännande spridning som humant immunbrist virus (HIV). En del av dessa nya smittämnen sprids från djur till människa och ger upphov till sjukdom eller infektion som kallas zoonos.

### 6.3.2 Exempel på smitta orsakad av medicinska åtgärder

Framställningen av ett effektivt vaccin mot polio var ett stort medicinskt genombrott. Sannolikt kommer polio att vara utrotat i början av 2000-talet. Introduktionen av det första levande vaccinet hade emellertid kunnat få mycket allvarliga konsekvenser. För framställningen av detta vaccin odlades poliovirus på njurceller från rhesus- och cynomolgusapor. Dessa celler visade sig vara infekterade med ett apvirus som inte vållat synlig infektion av cellerna. Vaccinet som gavs till miljoner människor visade sig vara kontaminerat med detta tidigare okända virus (SV40). Fortsatta undersökningar av SV40 visade att det kunde ge upphov till cancer hos nyfödda hamstrar. Lyckligtvis gav detta virus inte cancer på människa.

Blodtransfusioner är en viktig och livsräddande behandlingsform. Det samma gäller för en rad blodprodukter som framställs för att bl.a. behandla blödersjuka och förhindra en livsfarlig utveckling av antikroppar hos mödrar riktade mot fostrets blodkroppar (Rh immunisering). Både blod och blodprodukter från till synes friska blodgivare har visat sig kunna innehålla flera farliga virus som ger upphov till t.ex. gulsot (Hepatit B- och C-virus) med ibland allvarliga kroniska tillstånd ledande till levercancer. Idag är blod och blodprodukter säkrare då blodgivare som är virusbärare upptäcks vid screening.

Allotransplantation är idag en effektiv behandlingsform, när man på annat sätt inte kan behandla ett organ som förlorat sin funktion. Beroende på viktiga medicinska framsteg med kunskap om att välja lämpliga organdonatorer och behandling med immunförsvarshämmande medicin kan man idag framgångsrikt transplantera en rad organ, t.ex. njure, lever, hjärta, lunga och benmärg. Den nödvändiga behandlingen med immunförsvarshämmande mediciner medför att patientens

immunförsvar tolererar det transplanterade organet men tyvärr blir mer känsligt för infektioner som kan vara livshotande. De vanligaste infektionerna som kan överföras med transplantat är cytomegalovirus, men även hepatit B- och C-virus förekommer. Med nuvarande kunskaper och diagnostiska möjligheter kan dessa problem i stort sett bemästras men utgör ändå en risk.

### 6.3.3 Zoonos

En zoonos, är en sjukdom som kan överföras mellan djur och människa. Zoonoser orsakas av skilda smittämnen som virus, bakterier, svampar och parasiter. Överföringen av sådana smittämnen från djur till människa kan ske på olika sätt. Till de vanligaste hör smittöverföring via livsmedel. Överföring genom direkt kontakt med levande smittbärande djur förekommer också liksom indirekt överföring t.ex. genom angrepp av insekter, som primärt smittats av djur. Vid många zoonoser är djuren vid smittotillfället inte sjuka utan endast bärare av smittämnet. De vanligaste rapporterade fall av zoonoser i Sverige utgör tarmsjukdomar orsakade av *Campylobakter*- och *Salmonellabakterier* som vanligen sprids via livsmedel. Till de vanligaste hör också sorkfeber och fästingburna hjärninflammationer som orsakas av virus. Sorkfeber är en njursjukdom och smittan sprids genom inandning av virus eller via direktkontakt med urin eller avföring från skogssork. Virus som orsakar fästingburen hjärninflammation finns i blodet hos vilda smågnagare och kan via fästingar spridas till människa.

Den sjukdomsalstrande förmågan och kliniska förloppet kan bli drastiskt och oförutsebart förändrat när ett smittämne överförs från sin naturliga värd till en ny art. Ett välkänt exempel är ett virus, herpes B, som infekterar makakapor. Hos sin naturliga värd ger detta virus upphov till en latent (sovande) infektion med oregelbundna utbrott av blåsor i huden. När detta virus smittar människa ger det upphov till hjärnhinneinflammation med 70 % mortalitet.

I det följande redovisas några exempel på infektioner som inte kan kallas för zoonoser i vanlig mening men där smittämnet överförts från djur till människa.

Ett exempel är influensa där gris kan vara mellanvärd och orsak till uppkomst av nya varianter av influensavirus som kan utlösa världsomspännande epidemier (pandemier). Fåglar är bärare av ett stort antal av olika varianter av influensavirus som via träck kan smitta grisar. Grisar kan också infekteras av influensavirus från människa. Vid samtidig infektion av virus från både människa och fågel kan blandning (s.k. rekombination) av de olika virus arvsmassa ge upphov till ny variant av

influensavirus som kan infektera människa. Då inget försvar för denna nya typ finns hos människa kan explosiv spridning ske (Spanska sjukan, Asiaten, Hong Kong). Den snabba spridningen beror på luftburen smitta.

Ett annat exempel är den s.k. nya varianten av Creutzfeldt-Jacobs sjukdom (en typ av dödligt förlöpande hjärninflammation) som med all sannolikhet orsakats av den epidemi som uppstått bland kor i England (galna ko-sjukan). Denna sjukdom utgör ett exempel på katastrofal oväntad effekt av förändring i uppfödningen av kor när kött-benmjöl producerat från kadaver infördes som fodertillskott. Kadavermjölet har visat sig vara kontaminerat med ett speciellt smittämne, prion som ger upphov till dödligt förlöpande hjärninflammation hos nötkreatur. Sjukdomen upptäcktes 1986 och epidemin nådde sitt maximum 1992-93 där årligen ca 35 000 fall konstaterats. Totalt har ca 180 000 djur insjuknat. Genom en rad åtgärder bl.a. förbud mot kadavermjöl är epidemin nu under kontroll och avklingande. 1994 upptäcktes ett antal fall hos människa av en ny form av sjukdomen Creutzfeldt-Jacob som hade särdrag som har gjort att man starkt misstänker smitta av den typ av prion som förorsakat epidemi bland kor. Hittills har ett 30-tal fall konstaterats.

Den pågående HIV pandemin är ett tragiskt exempel på konsekvensen av introduktion till människa av nytt virus från djur. Data talar för att HIV utvecklats genom en överföring från schimpans till människa i Centralafrika av ett apvirus kallat SIV. Fastän den ursprungliga infektionen uppstod före 1960 tog det på grund av den långa latenstiden mellan smitta och klinisk bild (ca 10 år) minst två dekader av tyst spridning innan HIV identifierades som orsak till aids. Under denna tid hade också infektionen fått en så stor spridning och blivit så svårkontrollerad att den idag utgör ett pandemiskt hot.

#### 6.3.4 Xenotransplantation och smitta

Vid xenotransplantation införes djurvävnad i människa och normala försvarsbarriärer förbigås. Transplantationen skapar intim och lång kontakt mellan djurcell och människocell som möjliggör eller eventuellt underlättar överföring av intracellulära smittämnen som finns i ursprungsdjurets vävnad och kan ge upphov till infektion, xenos. Smittöverföring kan också ske via vita blodkroppar som kan finnas kvar vid transplantation av hela organ. Immunförsvarshämmande behandling och andra åtgärder som görs för att kringgå immunologiska barriärer (för att möjliggöra acceptans av xenotransplantatet) kan ytterligare underlätta överföring av smittämnen som inte kan infektera människa under normala förhållanden.

Alla typer av mikroorganismer är teoretiskt tänkbara som orsak till xenos. Som framgår av föregående avsnitt är av flera orsaker gris det djur som i första hand är tänkbar som ursprungsdjur. Vid xenotransplantation kommer mikrobiologiskt definierade djur, s.k. SPF (specifikt patogenfria) djur att användas. Sådana djur föds upp i speciell miljö för att minska infektionsrisk. Djuren kan också följas med provtagning och undersökas på förekomst av eventuell infektion. Grisarna kommer naturligtvis att undersökas på förekomst av nu alla kända smittämnen som förorsakar klassiska zoonoser, där diagnostiska tester finns tillgängliga. En kontinuerlig revidering måste här ske eftersom vår kunskap ständigt ökar, nyligen har t.ex. två nya virus karakteriserats.

Ett av dem är nära besläktat med hepatit E-virus hos människa och benämnt svinhepatit E. Det humana hepatit E ger upphov till gulsot och förekommer endemiskt i Indien, Asien och Afrika och har också gett upphov till stora epidemier. Detta virus betydelse som potentiellt zoonotiskt smittämne, eller fara vid xenotransplantation är ännu okänd.

Det andra är ett virus tillhörande familjen paramyxovirus som i Australien isolerats från dödfödda griskultingar. Spridning till människa med influensaliknande sjukdom till följd har påvisats.

Vidare måste förekomsten av kända för svin artspecifika sjukdomsframkallande mikroorganismer som hittills visat sig oförmögna föröka sig utanför värdjuret analyseras eftersom de vid xenotransplantation utgör möjlig infektionsrisk. Parvovirus är ett exempel på virus som förändrat värdjursspecificitet med stora konsekvenser. 1978 uppstod en ny världsomspännande infektion hos hundar med hög sjuklighet och dödlighet. Ursprunget till denna epidemi var ett parvovirus från katt som genom mutation förändrat sin ytstruktur så att virus kunde infektera hundar. Fyra typer av parvovirus kan infektera svin.

Virus är den grupp av smittämnen som utgör den största problematiken och potentiella risken vid xenotransplantation. Virus förökar sig enbart intracellulärt. Många har latent (sovande) fas och kan vid speciella stimuli aktiveras och ge upphov till infektion. Vissa virus kan integreras i arvsmassan och kan därvid överföra smittan till nästa generation. Retrovirus är den grupp som vållat störst oro. Retrovirus finns av två typer, exogena och endogena.

Exempel på exogent retrovirus är HIV. En av förklaringarna till den stora spridningen av infektionen är den långa symptomfria latenstiden med samtidigt smittbärarskap innan kliniska tecken på aids uppträder (5-10 år). En annan typ är s.k. HTLV virus är orsak till en speciell form av blodcancer. Infektion med HTLV har latensperioder upp till 30-40 år innan sjukdom uppträder. Denna sjukdom har endemisk spridning i framför allt södra Japan. Man tror att även denna sjukdom ursprungligen har överförts från apa.

Naturligtvis kommer inte blod, vävnad eller organ som är infekterade med kända exogena retrovirus att bli accepterade som xenograft. Det måste emellertid poängteras att kunskapen om exogena retrovirus hos gris är inkomplett. Ännu är testmetoderna inte tillräckligt känsliga för att helt garantera frånvaro av exogena retrovirus.

Alla ryggradsdjur har i sin arvs massa integrerat större eller mindre delar (sekvenser) av retrovirus arvs massa. Dessa speciella sekvenser kallas endogena retrovirus och alla ryggradsdjur har under evolutionen plockat upp många sådana sekvenser sannolikt som spår av tidigare retrovirusinfektioner. De finns på samma plats i arvs massan hos alla individer av samma ras. De flesta retrovirussekvenser är "tysta" och flertalet har över tiden förlorat sin förmåga att initiera replikation och därmed infektion. Emellertid finns hos en del möjlighet till aktivering och smittsamhet. Sådana endogena retrovirus kan även om de normalt inte är patogena i sin naturliga värd orsaka infektion hos annan djurart.

Det finns belägg för att endogent retrovirus kan korsa artbarriärer och ge upphov till infektion. Genom s.k. sekvensanalys har man funnit att retrovirus som orsakar leukemi hos gibbon apor har överförts från endogent retrovirus hos musart som finns i samma region i Sydost-asien. På motsvarande sätt har endogent retrovirus från gnagare varit ursprung till katt-leukemi virus.

Arvs massan hos alla tama svinarter som har undersökts hittills innehåller integrerade delar av endogena retrovirus kallade PERV (porcine endogenous retrovirus). Åtminstone två av dessa s.k. provirus (PERV-A och PERV-B), är kapabla att syntetisera fullt infektiösa virioner som har visats kunna infektera humana celler *in vitro*. Trots en lång historia med intim kontakt mellan människa och tamsvin har human PERV infektion inte kunnat påvisas. Detta är emellertid ingen försäkring då de speciella förhållandena vid xenotransplantation kan underlätta överföring av smittämnen. Dessutom innebär den genetiska modifiering av svin som är nödvändig för att få accept av transplantat och undvika den hyperakuta reaktionen (se avsnitt 6.1 i detta kapitel) att retrovirus från djur (svin) som tidigare har inaktiverats av denna reaktion inte längre gör detta på grund av den genetiska förändringen på cellytan. Experimentella försök tyder på att virus som förökat sig i vävnad från transgena svin därmed blir anpassade så att de skulle lättare kunna överleva i och infektera humana xenograft mottagare.

Det är ännu oklart om överföring av infektion av PERV från svin till apa kan ske *in vivo*. Försök har utförts där njure från svin har transplanterats till cynomolgus apor. Inga tecken på infektion med PERV kunde ses. Vidare har nyligen genomförts två uppföljningar på människa som erhållit celltransplantation från gris. Det gäller en studie på 10 diabetespatienter som erhållit cellöar från grisbukspottkörtel och

en på 24 patienter behandlade med hjärnceller från grisfoster. Inga spår av PERV infektion kunde ses. Åtta av dessa diabetespatienter ingår i en nyligen genomförd studie på 160 patienter, som behandlats med utnyttjande av grisvävnad, som undersökts på eventuell förekomst av PERV med utnyttjande av känsligaste tillgängliga metodik. Majoriteten av patienterna, 131 stycken, har behandlats med extracorporeal perfusion med grislever, grismjälte eller grisljure. Hos ingen kunde tecken på PERV infektion påvisas. Ett viktigt fynd var att hos 23 patienter behandlade med grismjälte kunde kvarvarande grisceller påvisas lång tid, ända upp till 8,5 år efter behandlingstillfället.

Vid framställning av transgena grisar för underlättande av xenotransplantation erhålls en annan effekt som kan underlätta infektion över speciesbarriären. I transgena grisar uttryckes humana cellreceptorer som kan göra xenograft mottaglig för vissa humana virus t.ex. coxsachie B och morbilli (mässlingsvirus). Detta kan innebära en möjlighet för svinvirus att adaptera sig till humana receptorer och vid xenotransplantation infektera och föröka sig i human vävnad. Detta innebär också att humana virus skulle kunna infektera transplantatet.

En teoretisk risk är även att transplantatet kan infekteras med virus patogena för gris.

Ett viktigt riskmoment att ta hänsyn till är vidare risken för sekundär spridning till omgivningen. Beroende på var smittämnet förökar sig hos den infekterade individen uppstår olika möjliga smittvägar. Då förökning sker i luftvägarna kan luftburen spridning uppstå, som också är den svåraste att kontrollera (jfr influensa). Denna smittväg skulle kunna vara aktuell vid xenotransplantation av lunga. Vid den typ av organ- och celltransplantation som hittills diskuterats finns det risk att eventuellt infektiöst smittämne kan spridas till blodet och den smittväg som i första hand kan befaras är via blod eller kroppsvätskor (jfr HIV).

Det finns betydande områden där vår kunskap inom detta område ännu är begränsad och som kräver stora forskningsinsatser. Här följer några exempel på frågeställningar. Har endogena retrovirus från ursprungsdjur (gris) förmåga att infektera människa? Kan andra mikrobiologiska smittämnen från gris infektera människa? Har xenogena infektioner någon sjukdomsframkallande förmåga? Kan xenogena infektioner spridas till omgivningen? Underlättar transgena modifieringar och andra åtgärder som utförs för att kringgå immunologiska barriärer uppkomst av xenoser? Vilken är skillnaden i smittrisk vid transplantation av organ eller celler? Innebär xenotransplantation en ökad risk att genom rekombination eller adaptation nya patogena smittämnen uppstår?



### 6.3.5 Avslutande synpunkter

Det är uppenbart att det vid xenotransplantation finns risk för att smittämnen kan överföras som kan leda till infektion som kan vara allvarlig. Smittan kan möjligen också infektera inte bara den transplanterade utan även spridas till omgivningen. Här finns inte tillräckliga kunskaper och vi kan ännu inte förutsäga utfallet. Smittämnen i xenotransplantaten kan vara hittills okända patogener och/eller vara xenotropa, dvs. inte sjukdomsframkallande hos värdjuret, men kan orsaka sjukdom hos människa. "Nya" smittämnen kan orsaka tidigare inte kända kliniska syndrom med okänd latenstid, och diagnostiska tester kan saknas för sådana smittämnen.

Det finns därför en risk att xenotransplantation kan leda till betydande infektionsmedicinska problem varför smittskyddsaspekter måste utgöra en viktig del i övervägande och hantering av problematiken kring denna fråga.

## 6.4 Kommitténs seminarium om smittrisker i samband med xenotransplantation

Mot bakgrund av att riskbedömningen vid xenotransplantation fokuserats på överföring av smittsam sjukdom från djur till människa beslöt kommittén att anordna ett internt seminarium för en bred och noggrann genomgång av tillgängliga data. Seminariet genomfördes den 8 mars 1999. Två internationellt erkända experter på området inbjöds att hålla var sin övergripande föreläsning och därefter delta i diskussion med kommitténs medlemmar och med särskilt inbjudna nationella experter. De båda utländska experterna var:

Professor David Onions, virusexpert vid avdelningen för veterinärpatologi i Glasgow och som också är knuten till Q-One Biotech Ltd, ett företag som är engagerat i säkerhetsvärdering av biologiskt material för medicinsk behandling. Detta företag samarbetar i sin tur med Imutran i Cambridge, ett av Novartis helägt företag som är inriktat på xenotransplantation med transgen gris som ursprungsdjur.

Louisa Chapman, infektionsläkare verksam vid CDC (Centers for Disease Control and Prevention) i USA, där hon arbetat med att ta fram riktlinjer gällande förutsättningar för kliniska försök med xenotransplantation.

Deltagande nationella experter var professor Jan Andersson, Infektionskliniken, Huddinge sjukhus, professor Jonas Blomberg, avd för klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, docent Erik

Larsson, avd för patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Vet.med. doktor Magnus Simonsson, Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala, professor Anders Vahlne, avd för virologi, Huddinge sjukhus, professor Britta Wahren avd för virologi, Smittskyddsinstitutet, Stockholm samt docent Per Wallgren, Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala.

De båda inbjudna föreläsarna har i efterhand lämnat skriftlig dokumentation, som på originalspråket engelska bifogas betänkandet som bilaga 2 och 3.

David Onions inledde med en bred genomgång av infektionsrisker vid xenotransplantation. Han fokuserade på gris som ursprungsdjur och de virus som kan tänkas ha betydelse vid transplantation från gris till människa. Xenotransplantation innebär en specifik risk, dels genom att den transplanterade vävnaden passerar gängse skyddsbarriärer som hud och slemhinna, dels genom att mottagarens immunförsvar hämmas för att undvika avstötning. Till detta kommer den inverkan en eventuell genetisk modifiering av ursprungsdjuret kan tänkas ha.

Bland de virus som förekommer hos svin finns en del som saknar veterinärmedicinsk betydelse, men som man inte kan bortse från vid transplantation från gris till människa. Forskning med inriktning på xenotransplantation har därför lett till utveckling av nya diagnostiska analyser. Många virus kan exkluderas genom speciella uppfödningförhållanden. Virus som är kända för att kunna ge zoonos, dvs. virus som överförs från djur till människa och där skapar infektion, bedöms inte utgöra någon ökad risk för allmänheten i anslutning till xenotransplantation. Här finns möjlighet till kontroll både genom uppfödningförhållanden och genom vaccination. En eventuell förekomst av hittills okända virus innebär naturligtvis en särskild osäkerhet. Även om arbetsinsatsen är stor finns möjlighet att med molekylärbiologiska metoder utreda förekomst av främmande DNA eller RNA i vävnaden.

Särskild uppmärksamhet ägnade David Onions åt PERV. Detta är virus som ingår i grisens arvsmassa och som därmed inte kan exkluderas genom speciella uppfödningförhållanden eller genom avel. PERV ger ingen infektion hos ursprungsdjuret och man har tidigare inte trott att PERV kunde leda till infektion hos människa. Olika forskargrupper har emellertid under andra halvan av nittiotalet kunnat visa att PERV under vissa experimentella förhållanden kan infektera mänskliga celler. Infektionsförmågan bedöms som låg samtidigt som det är svårt att utesluta möjligheten av en PERV-infektion hos mottagaren av ett xenotransplantat. Möjligheten av att en sådan eventuell infektion skulle kunna sprida sig till mottagarens nära kontakter och sedan vidare till allmänheten bedömdes som än mer osannolik, men också det är omöjligt att helt utesluta.

David Onions ansåg inte att tillgängliga data utgjorde grund för att avstå från fortsatta ansträngningar med inriktning på xenotransplantation. Däremot menade han att man bör gå försiktigt fram med kliniska försök. En viktig informationskälla är den kartläggning som gjorts av samtliga kända patienter som genomgått någon form av xenotransplantation. Både David Onions och Louisa Chapman har medverkat i denna undersökning men vid symposiet var de förhindrade att ge några preliminära data. Under förutsättning att denna undersökning inte givit några tecken på PERV-infektion hos mottagarna bör, enligt David Onions, väl övervakade kliniska försök kunna genomföras. (*Rapporten publicerades i Science i augusti 1999 och man hade inte kunnat påvisa något fall av infektion med PERV, se avsnitt 6.3*) Onions menade att transplantation av celler i första hand vore att föredra, eftersom transplantation av hela organ både innebär överförande av större vävnadsmängd och sannolikt större krav på immunförsvarshämmande behandling av mottagaren. Om det visar sig att PERV överföres till människa och skapar infektion där, kan man kanske skapa ett skydd med hjälp av vaccination. En alternativ möjlighet är att framtida teknologi med kloning kan leda till framtagning av grisar som är helt fria från PERV.

Louisa Chapman redogjorde för de olika amerikanska hälsovårdsmyndigheternas framtagning av riktlinjer för att förhindra infektiös sjukdom i samband med xenotransplantation. Ett utkast till riktlinjer har efter öppen debatt reviderats och förväntas antas av hälsovårdsministern efter att diverse olika myndigheter åter har fått uttala sig. En rådgivande kommitté kommer att inrättas under hälsovårdsministern (SACX = The Secretary's Advisory Committee on Xenotransplantation). Denna kommitté kommer att värdera ansökningar om kliniska försök med xenotransplantation och också utgöra ett forum för allmän diskussion om vetenskapliga, medicinska, legala, etiska och samhällsfrågor vad gäller xenotransplantation. Man avser att utveckla en nationell databas för att få samlad information från olika kliniska försök. Stort ansvar läggs på den som söker tillstånd för kliniska försök, både vad gäller kontroll av ursprungsdjur och uppföljning av patienter inklusive uppbyggnaden av biobank för att spara prover i minst 50 år. Man föreskriver också vilka experter som bör ingå i det team som planerar och genomför xenotransplantation och att protokoll för kliniska försök inte bara ska accepteras av den centrala kommittén utan också av lokal kommitté för djurskydd och för biosäkerhet. Det krävs att deltagande patienter får en adekvat information och att de ger sitt samtycke inte bara till försöket utan även till livslång uppföljning och obduktion. Patienten ska också informeras om den osäkerhet som råder vad gäller överföring av infektion, både till patienten och till patientens nära

kontakter. Riktlinjerna innehåller också detaljerade krav på uppföljning och kontroll av ursprungsdjur. Till exempel ska alla födoämnen och eventuell medicinering vara dokumenterad minst en generation bakåt i tiden för alla ursprungsdjur.

Efter de båda föredragningarna följde en allmän diskussion som strukturerats med hänsyn till faktorer relaterade till ursprungsdjuren, till typ av transplantation och till faktorer som berör mottagande patient. Beträffande ursprungsdjur var man överens om att gris är mest aktuell, men andra djurarter bör inte uteslutas, åtminstone inte för celltransplantation. Av såväl etiska som biologiska skäl accepteras inte apa som ursprungsdjur. Däremot kan apa komma ifråga som mottagardjur vid preklinisk xenotransplantationforskning. En förutsättning för uppfödning och djurhållning av ursprungsdjur är att det kan ske inom ramen för svensk djurskyddslag. Detta gäller även om det blir aktuellt med import av ursprungsdjur eller organ/celler.

Transplantation av celler bedömdes som mindre riskfyllt, även om transplantation av hela organ och i alla fall extracorporeal perfusion av hela organ kan komma ifråga. Däremot tog man tillsvidare avstånd från xenotransplantation av lunga mot bakgrund av den potentiella risken att därmed åstadkomma luftburen smitta. Vad gäller infektionsrisken för mottagande patient påverkas denna också hur mycket och vilken typ av immunförsvarshämmande läkemedel som måste ges. Här pågår en intensiv utveckling, vars mål är att skapa läkemedel som hindrar avstötning utan att samtidigt negativt påverka patientens immunförsvar mot infektioner.

För detaljerad läsning hänvisas till Onions och Chapmans respektive rapporter (bilaga 2 och 3).

## 7 Djurskyddsmässiga utgångspunkter - xenotransplantation och djurens välfärd

### 7.1 Inledning

Användande av djur för transplantationsändamål kan förefalla ganska okontroversiellt ur djurskyddssynpunkt eftersom alla tamdjur hålls för människans skull. Skälen kan vara nyttoinriktade som inom animalieproduktion och biomedicinsk forskning eller mer nöjesbetonade som hållandet av sällskapsdjur. För samtliga ändamål bedrivs traditionell avel, och i vissa fall genmodifiering, för att nå bestämda mål såsom snabbare tillväxt och bättre köttkvalité inom animalieproduktionen, framtagande av djurstammar med vissa sjukdomar inom den biomedicinska sektorn, eller vackrare utseende och bättre bruksegenskaper inom sällskapsdjurssektorn. Människan bestämmer om tamdjuren skall få födas, hur länge de skall få leva och hur de skall avlivas. Dessutom ingriper vi i många vilda djurs livsbetingelser både direkt (t.ex. genom jakt eller fiske) och indirekt (t.ex. genom miljöpåverkan).

Vi har sedan länge transplanterat vävnader från djur till människor för medicinska ändamål (t.ex. hjärtklaffar från gris), men det har då gällt vävnader från djur som ändå slaktats. Den principiella frågan nu är om ytterligare ett antal djur skall få födas upp och avlivas för att förbättra människans levnadsvillkor. Eftersom det här handlar om svårt sjuka människor, som kan räddas till livet alternativt få en avgörande förbättring av sin livskvalité, har det ansetts motiverat att mycket seriöst pröva frågan. Många steg i processen att transplantera djurorgan till människa är emellertid ännu okända. I detta kapitel diskuteras om djurens välfärd kan komma i fara.

## 7.2 Djuretik

Frågan om djurs välfärd och rättigheter har diskuterats intensivt under 1900-talet. En orsak kan vara att inte bara kunskaperna om djur utan även vårt sätt att umgås med dem har förändrats. Från att tidigare ha varit nyttodjur har alltför blivit sällskapsdjur. Relationen till djur har därmed förändrats och blivit empatisk, präglad av inlevelse. Skillnaden mellan djur och människor är inte längre lika tydlig (Uddenberg 1995). Detta har medfört större tveksamhet när det gäller vår rätt att utnyttja djur som försöksdjur. Denna tveksamhet gäller särskilt hanteringen av apor. I synnerhet schimpanser visar ett beteende, som tyder på att de är medvetna om "sitt jag" och att de "medvetet kan lösa problem", vilket är några av de kriterier som använts för att särskilja människan från djuret (Pennini 1999). Det är naturligt att sådana tankar leder till att djuren har intressen och rättigheter, som måste respekteras.

Flera etiker och filosofer har också försvarat djurens rättigheter. Ett centralt begrepp i denna debatt är uttrycket *speciesism*, vilket innebär artdiskriminering. Termen spreds internationellt i första hand genom Peter Singers bok "Animal Liberation" (1975). Huvudbudskapet i denna bok är att diskriminering av varelser enbart på grund av deras art är omoraliskt på samma sätt som rasdiskriminering är omoraliskt. Konsekvensen blir att lika hänsyn till lika intressen bör gälla även beträffande djur. När det gäller lidande anser Singer att djur och människor är jämlika. Denna tanke fanns redan hos 1700-talsfilosofen Jeremy Bentham som ansåg att den avgörande djurskyddsetiska frågan inte är om djuren kan tänka logiskt eller tala utan om de kan lida. Fog för detta sätt att resonera finns i hjärnans anatomi, där de delar som aktiveras vid smärtförmåelser är relativt lika hos människor och djur. Det som skiljer är människans mer utvecklade hjärnbark, vilket gör att hon bl. a. kan frukta smärta och död på ett annat sätt än vad vi anser att djuren gör.

En annan förgrundsgestalt inom djuretiken är Tom Regan, som för fram sina tankar bl. a. i boken "The Case for Animal Rights" (1983). Regan anser att den bästa utgångspunkten är att man antar att det finns ett inneboende värde hos varje individ. Jamieson och Regan (1994) framför vidare att bevisbördan för att djuren inte åsamkas lidande måste ligga hos forskaren och inte hos dem som försvarar djurens rätt. Bedömningen av vad som skall anses som lidande bör ske av kloka människor med bred kompetens. De anser att djurförsök kan tillåtas i undantagsfall, men möjligheterna till alternativa lösningar bör stödjas mycket mer aktivt.

Flera etiker anför argument att man bör ta moralisk hänsyn till djur, och deras tankegång finns i konceptet om "Fem friheter" som formuleras-

des 1965 av Brambell-kommittén, senare reviderad av "Farm Animal Welfare Council" (1993). De fem friheterna lyder i översättning:

"1) frihet från hunger, törst och felaktig utfodring, 2) frihet från obehag, 3) frihet från smärta, skada och sjukdom, 4) frihet att utföra normalt beteende samt 5) frihet från fruktan, lidande och stress".

Dessa "fem friheter" kan istället uttryckas positivt såsom att djur har rätt att få god mat, uppleva välbehag, ha en god hälsa och känna trygghet (Sandøe 1996).

Man måste dock vara medveten om att vår kunskap om hur djuren upplever sin situation fortfarande är otillräcklig och att det kan vara svårt att entydigt förstå vad ett visst beteende betyder.

Tillåtande av djurförsök kan emellertid inte betraktats som enbart ett etiskt problem. Enligt Forsman (1993) berör frågan om djurförsök utöver etiska också vetenskapliga och politiska aspekter. Är djurförsök viktiga för att finna ny kunskap? Hur relevanta är försök på djur när man egentligen vill veta hur människan skulle reagera? Det är fundamentala frågor ur vetenskaplig synvinkel. Ur politisk synvinkel uppkommer frågor såsom allmännyttan och vem som skall besluta om vad som kan tillåtas. Dessa frågor och begreppet djurens rättigheter ("animal rights") har diskuterats i olika fora i samband med xenotransplantation. I den s.k. Kennedy-rapporten kommer man fram till att djuren har vissa rättigheter såsom att få sina intressen tillgodosedda och att ett viktigt intresse är att minimera lidandet. Gris, men inte apa, ansågs acceptabelt som ursprungsdjur, och även genmodifiering av gris kan tillåtas om grisen i allt väsentligt fortfarande är en gris. Apa kan få användas som mottagardjur i begränsad utsträckning (se också nedan). Många anser dock att man ytterligare bör anstränga sig att finna bättre behandlingsmetoder för underliggande sjukdom, stödja forskning om odling av embryonala stamceller m.m. i stället för att fortsätta inom xenotransplantationsområdet och detta inte minst med hänsyn till djurens intressen (Engels 1999).

### 7.3 Svensk djurskyddslagstiftning

Innebörden av 19 § i djurskyddslagen har tolkats så att det är tillåtet att utsätta djur för visst mått av lidande om detta kan förutses leda till avsevärt mindre lidande för människor (och andra djur). De djurförsöksetiska nämnderna har till uppgift att göra viktningen mellan djurens eventuella lidande före, under och efter försöken gentemot den potentiella nyttan av försökens resultat. Den ansvarige veterinären och försöksledaren har ett

särskilt ansvar när det gäller forskning i samband med xenotransplantation eftersom de grisar som föds som ett resultat av den experimentella genmodifieringen kan vara skadade på okänt sätt. Detta innebär att symptomen på störningar kan vara otydliga, men inte desto mindre allvarliga. Om otillbörligt lidande uppstår hos djuren måste detta snabbt åtgärdas med rimlig behandling och om sådan inte finns måste djuren omedelbart kunna avlivas på ett smärtfritt sätt.

## 7.4 Konsekvenser för djuren i olika faser

Konsekvenserna för djuren kan vara olika om de skall användas i preklinisk forskningsfas, klinisk forskningsfas eller behandlingsfas (se kapitel 16). Varje fas kan innebära särskilda konsekvenser för djuren och diskuteras därför separat.

Flera skäl och överväganden har lett fram till att gris anses vara det lämpligaste ursprungsdjuret för xenotransplantation medan apa anses uteslutet. Apor av tillräcklig storlek och i tillräckligt antal kommer inte att finnas tillgängliga delvis för att de tillhör skyddade arter (t.ex. schimpanser) delvis för att deras dräktighetstid är lång och de föder enstaka ungar. Flera allvarliga sjukdomar finns hos apor. Dessa sjukdomar kan också smitta människor. Uppfödning av apor med den grad av mikrobiologisk kontroll som krävs för xenotransplantation torde inte vara möjligt att åstadkomma. Däremot bedöms det vara möjligt att föda upp grisar under sådana förhållanden. Dessutom bedöms smittriskerna allmänt sett vara mindre mellan gris och människa. Grisar hålls redan för produktion av livsmedel varför etiska betänkligheter att också använda dem som ursprungsdjur är mindre än när det gäller apor och sällskapsdjur. Grisar har en lämplig storlek och är mer lika människan i fysiologiskt avseende än flertalet andra djur. Får och även struts har diskuterats, men i mycket mindre utsträckning än gris. Får är sannolikt inte aktuella inom överskådlig framtid eftersom de kan få sjukdomen "scrapie" som orsakas av en prion närbesläktad med den som framkallar "galna kosjukan". Som nämnts är apor idag inte aktuella som ursprungsdjur främst p.g.a. smittriskerna och etiska skäl, men de bedöms vara nödvändiga som mottagardjur i transplantationsförsök. I det följande koncentreras resonemanget därför främst till gris och apa.



### 7.4.1 Preklinisk forskningsfas

Beroende på om celler, vävnader eller intakta organ skall transplanteras behandlas ursprungsdjuren på olika sätt. Om celler och vävnader kan sterilbehandlas kan de tas från slaktsvin, som då inte behöver födas upp på något särskilt sätt. Exempel på detta är hjärtklaffar från gris, som använts under lång tid.

Under experimentella förhållanden har såväl hjärnceller som bukspottkörtelns cellöar tagits från grisar och transplanterats till människor. Likaledes har patienters blod passerat lever eller njure från gris i korttidsförsök. Ursprungsdjuren hade i dessa försök vanligen hållits i mikrobiologiskt kontrollerade besättningar, men utan strängare restriktioner. Ingen smittöverföring har hittills påvisats efter sådana försök (Heineine et al., 1998; Patience et al., 1998; Paradis et al. 1999). Fortsatta liknande transplantationsförsök pågår utomlands och medvetenheten om vikten av noggranna mikrobiologiska kontroller av djuren är stor hos både forskare och myndigheter.

Om hela organ skall transplanteras tillkommer att ursprungsdjuren måste genmodifieras för att organet inte skall avstötas.

Både kraven på fullgott smittskydd och genmodifiering kan innebära konsekvenser för djurens välfärd och måste beaktas så att godtagbara lösningar kan uppnås eller försöken avbrytas.

*Genmodifiering.* Hela organ kan inte direkt transplanteras från gris till människa, eftersom människans immunologiska försvarssystemen omedelbart angriper grisorgan (se avsnitt 6.1). Dessutom kan organet behöva anpassas för att fungera tillfredsställande fysiologiskt i människan (se avsnitt 6.2). Detta gäller eventuellt också celler. Det finns således flera anledningar till att ursprungsdjuren måste genmodifieras.

Genmodifiering av djur för olika ändamål har ökat snabbt under de senaste årtiondena. Inom biomedicinen är det framför allt möss som används främst därför att försök med större djur är tekniskt svårare och mer resurskrävande. Genmodifiering kan utföras på flera sätt. En metod är att sätta till mänskliga gener till djuret. En annan metod innebär att byta ut eller utplåna funktionen hos någon av djurets egna gener (s.k. embryonal stamcellsteknik). Båda metoderna kan ge mycket oväntade effekter och ibland leda till allvarliga följder för djurens välbefinnande. Några ord av B. Rollins (1995) är tänkvärda:

”Motståndare till genmodifiering har rätt i att sådan modifiering kan leda till ökat djurlidande, men de har fel i sin förmodan att det måste bli så (Opponents of genetic engineering of animals are right to fear that such engineering will proliferate animal suffering, though they are wrong in thinking that it must do so)”.

Inför genmodifiering behandlas honor med hormoner för att producera många ägg. Äggen tas ut från äggledaren genom ett snitt i bukväggen. Efter att äggen befruktats och försetts med den mänskliga genen opereras de in i fostermödrar. Försök pågår att i stället överföra gener till spermier. Sperman kan sedan insemineras på vanligt sätt, vilket innebär att kirurgiska ingrepp helt skulle kunna undvikas i detta skede.

Resultatet av genöverföringen testas med blod- eller vävnadsprov. De individer som inte tagit upp genen i sin arvs massa skiljer sig inte på något sätt från vanliga grisar och skulle därför kunna gå till slakt. Det kan finnas betänkligheter mot att sådana grisar nyttjas för livsmedelsändamål. Om så skulle vara fallet bör grisarna kunna avlivas på ett ur djurskyddssynpunkt fullt tillfredsställande sätt. Det har dessutom framförts intresse från forskare att få utnyttja dem för försöksändamål, eftersom dessa grisar kommer att födas upp under mycket goda förhållanden.

Om embryonal stamcellsteknik i stället används tas embryon ut mycket tidigt i utvecklingen och cellerna odlas i kultur. Detta ger möjlighet att ta bort eller byta ut specifika gener. DNA-sekvenser kan märkas och detta gör att man kan kontrollera vilka embryon som införlivat den nya genen innan embryonerna sätts in i en fostermor. Dessutom görs kloningsförsök. Vid kloning överförs speciellt förberedda celler till äggceller som berövats sin kärna och här kan många individer med samma genuppsättning fås fram. De två sistnämnda metoderna är ännu inte framgångsrika på gris (Müller och Brem 1998).

Eftersom antalet transgena djur som blir resultatet av hittillsvarande metoder rör sig om några få procent innebär införandet av xenotransplantation att antalet försöksdjur ökar, vilket inte är önskvärt. Alltefter som tekniken förbättras kommer dock färre djur att behöva användas. Betänkligheter kan också finnas av andra skäl. För *det första* blir det etiska ställningstagandet olika om djur får genomgå enstaka eller upprepade hormoninjektioner och bukingrepp för att plocka ut ägg (ägglossning förekommer med ca 3 veckors mellanrum hos gris under större delen av året) eller sätta in dem. Detta kan framför allt bli aktuellt om genmodifieringen lyckats. Man önskar då få så många avelsmödrar som möjligt efter denna gris och möjligheten att utnyttja en gris för att ta ut ägg och utnyttja andra grisar som fostermödrar (s. k. "embryo transfer") kan då te sig lockande. Det är dock betydligt enklare att samla sperma från galtar som uttrycker genen och seminera många hondjur. Detta förfarande är bättre ur djurskyddssynpunkt. För *det andra* kommer genmodifieringen att påverka djuren i varierande grad. Genmodifiering för att "förmänskliga" det immunologiska systemet hos gris förekommer på flera håll i världen och av allt att döma utan allvarligare problem för djurens hälsa eller beteende. Skulle genmodifiering bli nödvändigt för att lösa fysiologiska avvikelser mellan djurslag blir effekterna svårare att

förutse. Det är därför nödvändigt att genmodifierade djur står under noggrann och kontinuerlig övervakning av särskilt utbildad personal, som är kunniga i att bedöma dessa speciella djurs beteende och hälsotillstånd. Genomtänkta handlingsplaner, som kan sättas i kraft om djurens välfärd hotas, skall givetvis finnas vid varje djuranläggning.

*Uppfödning.* Genmodifierade djur kommer att hållas som avelsdjur. Celler, vävnader och organ från deras avkommor kommer att behöva testas på olika sätt i andra djur innan människan kan bli aktuell som mottagare. Olika restriktioner för att förhindra smitta blir då aktuellt.

Ett etablerat sätt att kontrollera smittoläget i en besättning är att hålla djuren bakom barriärer med restriktioner för passage av människor och föremål. Djuren testas regelbundet för att kontrollera att de är fria från ett antal specificerade smittämnen. Sådana besättningar klassas som SPF besättningar.

För att åstadkomma en SPF-besättning förlöses den första generationen med sterilteknik, antingen med kejsarsnitt eller genom att hela livmodern tas ut. För att ungarna inte skall smittas föds de upp skilda från sina mödrar. Detta kan diskuteras ur djurskyddssynpunkt, men individer från samma kull bör kunna hållas tillsammans. Sedan första generationens djur nått könsmognad kan betäckning/inseminering och grisningar ske på samma sätt som i konventionella svinbesättningar. Likaså kan nyetablering ske genom att rekrytera djur från andra SPF-klassade anläggningar. Nytt avelsmaterial kan tillföras besättningen genom artificiell insemination. Etableringen av SPF-besättningar ökar inom vanlig svinskötsel eftersom det visats att denna form av djurhållning är att betrakta som mycket bra för djuren inte minst därför att hälsoläget är så gott (Wallgren och Vallgård 1993). När det gäller sammanhang som xenotransplantation, och om man kommer så långt att djurens organ skall användas till människor, kan förhållandena för djuren bli annorlunda eftersom kraven på smittskydd då blir ännu mycket större (se klinisk forskningsfas och behandlingsfas). Detta har medfört att man (bl.a. i Storbritannien) önskar införa begreppet "Qualified Pathogen Free" (QPF) för besättningar med de extra höga krav på mikrobiologisk kontroll av djuren som xenotransplantation till patienter kommer att kräva.

Hållande av genmodifierade djur innebär att hänsyn måste tas till säkerheten för dem själva och för andra djur i naturen (se kapitel 10). Det förekommer att försöksdjur stjäls eller släpps ut. Om försöksdjuren släpps vind för våg kan de fara mycket illa, vilket är ett djurskyddsproblem. Skulle de anpassa sig till miljön kommer deras mänskliga gener att kunna spridas till artfränder. Garantier för att inte detta kan ske måste skapas, lämpligen i samband med att byggnader konstrueras för att motverka smittspridning.

Det förekommer att veterinärer och skötare av försöksdjur hotas och utsätts för skadegörelse. Svenska myndigheter har nyligen tagit initiativ för att stävja sådan brottslighet, men ytterligare information om ändamålet med djurhållningen behövs. Det är viktigt för djurens skull att människor som tycker om djur inte skräms bort från att sköta försöksdjur.

*Transport och import.* Framtagandet av genmodifierade djur sker f.n. främst inom kommersiella företag utanför Sveriges gränser. Forskare kan därför vilja importera ursprungsdjur, vilkas organ kan bli föremål för olika tester. Formellt ligger ansvaret för djurskydd inom respektive land. Det är viktigt att det finns bestämmelser med lika höga krav på djurskydd i exportländerna som i Sverige. Vår möjlighet att påverka detta finns i internationella organ (OECD, WHO, Europarådet m. fl.).

I samband med införsel av djur från främmande land tillkommer en rad andra bestämmelser, som måste beaktas (se kapitel 10). Dessa djur kommer att vara ytterst värdefulla och torde därför kunna transporteras på ett ur djurskyddssynpunkt tillfredställande sätt.

*Ingrepp.* Kirurgiska ingrepp behövs för att ta ut och sätta in ägg i samband med att genmodifierade djur framställs. Här kan "titthålskirurgi" utvecklas ytterligare på gris. Ingrepp behövs också för att ta ut celler eller organ från ursprungsdjuren och för att sätta in dem i en annan individ. Narkos bör kunna induceras på ett mycket skonsamt sätt och sedan vidmakthållas med full smärtlindring både hos det djur varifrån vävnaderna tas ut som på det djur som tar emot dem. Ursprungsdjuret avlivas under narkos. Mottagardjuret får smärtlindring också efter operationen så länge som behövs. Ur djurskyddssynpunkt bör detta kunna genomföras fullt tillfredsställande. Det måste dock påpekas att bättre narkos- och smärtlindringsmetoder behöver utvecklas för gris. Detta har tidigare inte varit prioriterat, men eftersom gris används alltmer som försöksdjur inom många olika medicinska områden ökar angelägenhetsgraden.

*Mottagardjur.* Under den prekliniska forskningsfasen kommer olika problem vid xenotransplantation att behöva studeras i flera olika djurslag för att öka baskunskaperna inom immunologi och fysiologi (se avsnitt 6.1 och 6.2). Det anses dessutom att försök med apa som mottagardjur måste genomföras innan steget tas till människa, eftersom vissa immunologiska och fysiologiska reaktioner behöver studeras på apa innan steget tas till patienter.

Effekterna på mottagardjuren blir olika om det främmande organet sätts in utan att djurets eget organ tas bort eller om det främmande organet skall ersätta djurets eget organ. För att studera avstöttningsförlopp behöver man inte ta bort djurets eget organ och djurets fysiologiska funktioner behöver inte påverkas så mycket. Risker för att djurens välfärd kommer i fara gäller framför allt vid användning av medel som

minskar aktiviteten i deras immunförsvar och om skadliga substanser frisätts från ett organ som stöts bort. Vilken immunförsvarshämning som är lämplig för olika mottagardjur är ett särskilt problem, som ytterligare komplicerar frågan. I försök där mottagardjurets eget organ ersätts med ett från en annan art tillkommer risken att det främmande organet inte fungerar fysiologiskt. I enstaka försök har hjärta från gris fungerat 39 dagar i apa (Vial et al. 1999) och njurar i 71 dagar (Ostlie et al. 1999). Det har därför inte varit möjligt att studera mer långsiktiga fysiologiska effekter där samspel mellan många olika organ behövs (t.ex. reglering av blodtryck och kalciumomsättning, (se avsnitt 6.2). Innan nästa fas inleds behövs därför ytterligare forskning på mottagardjur.

#### 7.4.2 Klinisk forskningsfas

Inför kliniska försök på människa blir kraven på djurhållningen mycket höga, särskilt med hänsyn till smittskyddet. Det är inte tillräckligt att hålla djuren bakom måttligt stränga barriärer och testa dem på förekomst av kända smittämnen. Man måste också försöka förhindra att okända smittämnen kan komma in i besättningen. Hälsoläget kommer att följas genom att några individer få vara kvar i besättningen som "observationsdjur". Dessa djur kommer regelbundet att testas.

De strikta krav som smittskyddet ställer kan medföra problem för djuren. Som exempel på förutsebara problem kan nämnas att det är svårt för att inte säga omöjligt att avlägsna alla potentiellt skadliga mikroorganismer i jord eller i halm, vilket skulle omöjliggöra att grisarna får böka. Detta är ett exempel på behov som visats vara mycket viktigt för dem. Det finns dock möjligheter att framställa strömmaterial som går att sterilisera. Även fodret måste behandlas för att förhindra smittspridning. I processen försvinner flera vitaminer och andra nyttiga ämnen, vilket medför att djuren måste medicineras för att inte få bristsjukdomar. Djuren måste skyddas från kontakt med fåglar och gnagare på grund av smittoriskerna. Luft och vatten kan också sprida smittämnen. Ursprungsdjuren kommer därför att behöva vistas inomhus och bakom strikta barriärer. En sådan steril miljö kan bli mycket torftig och bör förses med föremål som tilltalar djurens naturliga nyfikenhet och undersökande beteende och som stimulerar dem att röra på sig. Det senare är viktigt inte bara ur djurskyddssynpunkt utan också för att ursprungsdjuren måste vara i god kondition för att organen skall fungera bra i människan. Det är också viktigt att flockdjur inte hålls ensamma utan får vara tillsammans med artfränder.

Endast genmodifierade grisar kommer att vara aktuella för organtransplantation. Detta innebär f.n. att djuren (eller organen) måste

importeras med de särskilda problem detta kan innebära (se preklinisk forskningsfas).

### 7.4.3 Behandlingsfas

Ur djurskyddssynpunkt bör samma förhållanden gälla för ursprungsdjuren i denna fas som i den kliniska forskningsfasen. Det kommer dock att röra sig om ett mycket större antal djur med alla de komplikationer som detta kan innebära. Inför ställningstagandet om detta steg skall tas måste djurskyddsskäl väga tungt och det måste övertygande ha visats att djurens välfärd inte allvarligt påverkas av de krav som ställs för att de skall kunna användas som ursprungsdjur. Detta är viktigt med hänsyn till patienterna och deras närstående. De skall inte behöva uppleva svårigheter och anklagelser därför att "deras ursprungsdjur" inte skötts på bästa sätt.

## 8      Forskning och utveckling i Sverige med inriktning på xenotransplan- tation

### 8.1      Inledning

Sverige har en väl etablerad verksamhet för transplantation. Den kliniska verksamheten är i nivå med den allra bästa i världen. Svensk forskning har också bidragit till den starka utveckling transplantationsverksamheten genomgått under de senaste decennierna. Den påtagliga organbristen har på ett naturligt sätt skapat intresse för forskning med inriktning på xenotransplantation. En långvarig tradition av samverkan mellan experimentell forskning och klinisk utveckling är därvid en viktig bas, liksom interdisciplinär samverkan mellan olika forskningsområden såsom biokemi, cellbiologi, mikrobiologi, immunologi och fysiologi.

Förutom grundforskning har två projekt med klinisk xenotransplantation genomförts i landet. Vid Huddinge Sjukhus genomgick 10 patienter i början på 90-talet transplantation med insulinproducerande ö-celler som utvunnits ur grisfoster. Några år senare ställde två dialyspatienter vid Sahlgrenska Sjukhuset i Göteborg upp för ett experiment där man lät patientens blod pumpas genom en grisnjure. Båda dessa projekt har gett viktig information bl.a. avseende avstötningsreaktionen. Noggranna uppföljande undersökningar har också gjorts för att utvärdera smittrisker. Man har inte hittat några tecken på överföring av smittämnen från gris hos någon av patienterna. Ytterligare ett xenotransplantationsforskningsprojekt med klinisk inriktning bedrivs vid Universitetssjukhuset i Lund. Målsättningen är att med transplantation av embryonala nervceller kunna behandla neurodegenerativa sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom.

### 8.2      Ö-cellstransplantation

Försöken vid Huddinge Sjukhus genomfördes i nära samarbete med diabetesforskare vid Biomedicinskt Centrum, Uppsala Universitet. Insulinproducerande ö-celler utvanns från bukspottskörteln på grisfoster. Celler

från flera foster samlades till en transplantation. Samtliga 10 patienter hade långvarig svår diabetes. De första åtta patienterna hade tidigare genomgått njurtransplantation och behandlades därför med immunförsvarshämmande läkemedel. Transplantationen av ö-celler genomfördes så att cellerna sprutades in i levern via en kateter placerad i portådern. De två sista patienterna fick sina ö-celler i samband med att de genomgick njurtransplantation med njure donerad av en anhörig. I dessa båda fall placerades ö-cellerna under kapseln på den transplanterade njuren.

En viktig bakgrund till projektet är att man vid Huddinge Sjukhus varit pionjärer vad gäller allotransplantation av bukspottskörtel till diabetiker. Vid Biomedicinskt Centrum i Uppsala har man långvarig erfarenhet av experimentell transplantation av ö-celler. Projektet föregicks av immunologiska, fysiologiska och mikrobiologiska studier. Den lokala forskningsetiska kommittén gav tillstånd för transplantation av 10 patienter.

Samtliga patienter tolererade ö-cellstransplantationen väl. En patient fick en övergående leverpåverkan som noterades i blodprover, två andra patienter påverkades måttligt av den extra immunförsvarshämmande medicinering som gavs. De övriga patienterna hade inga biverkningar av behandlingen.

Ingen av patienterna fick någon direkt nytta av transplantationen i form av minskat insulinbehov. Däremot hade fyra patienter utsöndring i urinen av c-peptid av grisursprung, en nedbrytningsprodukt till insulin. Detta visar att cellerna överlevde transplantationen och att de efter utmognad började producera insulin. Mängden insulin var dock otillräcklig för att märkbart påverka patienternas behov av externt tillfört insulin. Utsöndringen av c-peptid varade som längst 460 dagar hos en patient. Hos en av de patienter som fick ö-cellerna placerade under njurkapseln identifierades ö-celler i en njurbiopsi som utfördes tre veckor efter transplantationen. Specialfärgning visade att cellerna levde och producerade insulin.

Patienterna följdes också noga ur immunologisk synvinkel och projektet har medfört värdefull kunskap. Samtliga patienter fick en kraftig ökning av antikroppar mot gris. I samarbete med Göteborgsgruppen har man visat att majoriteten av dessa antikroppar var riktade mot den sockermolekyl som också är målet för människans naturliga antikroppar mot gris (Galaktosa1-3Galaktos). Fynden är av betydelse för vilken strategi man bör ha för immunförsvarshämmande behandling vid framtida xenotransplantationer.

Patienterna kontrolleras fortfarande regelbundet och inte heller vid långtidsuppföljning har man funnit tecken på komplikation som kan hänföras till att de genomgått en xenotransplantation. Patienterna ingår i en



internationell kartläggning av människor som i någon form genomgått xenotransplantation. Avsikten är att med modernaste teknik försöka spåra eventuell smitta, inkluderande överföring av endogena retrovirus från gris (PERV). Inte i något fall har överföring av virus från djur till människa kunnat påvisas.

Uppföljningen har också inkluderat en tvärvetenskaplig granskning i samarbete med Etnologiska institutionen vid Lunds Universitet. Den kliniska utvärderingen har kompletterats med en kulturvetenskaplig metod och analys. Utgångspunkten har varit de transplanterades personliga erfarenheter. I intervjusamtal har de fritt fått reflektera över sin behandling liksom över biomedicin i allmänhet. Deras syn på xenotransplantationer och även på transgena organ var positiv. En pragmatisk syn framträder, där överlevnad får företräde framför eventuella etiska och existentiella risker.

Projektet inriktas nu på att använda ö-celler från vuxen gris istället för från grisfoster. Nya strategier för att undvika avstötning utarbetas. Det inkluderar både nya kombinationer av immunförsvarshämmande behandling och utnyttjandet av genmodifierad gris som ursprungsdjur. Härvid samarbetar man både med internationella läkemedelsföretag och med Imutran i Cambridge. Man är redo att påbörja försök med apa som mottagardjur och om dessa slår väl ut inom två år återuppta kliniska pilotförsök.

Både Huddingegruppen och Uppsalagruppen har av Juvenile Diabetes Foundation utsetts till 'Center of excellence'. Projektledaren vid Huddinge Sjukhus är för närvarande president i International Society of Xenotransplantation.

### 8.3 Perfusion av grinsnjure

I ett utvecklingsprojekt med sikte på njurtransplantation från gris till människa utfördes 1994-95 vid Sahlgrenska Sjukhuset i Göteborg två experiment där en grinsnjure kopplades till en människas blodbana. Avsikten var att studera om hyperakut avstötning kunde undvikas genom att i förväg kraftigt reducera försökspersonernas naturliga antikroppar mot gris samt att studera försökspersonernas immunologiska svar och omedelbara reaktion på att deras blod cirkulerade genom en grinsnjure.

Försöken utfördes efter godkännande av den lokala forskningsetiska kommittén och djurförsöksetiska kommittén. Försökspersonerna var båda män, knappt 50 år gamla. De var båda under kronisk dialysbehandling på grund av upphörd njurfunktion och således patienter i behov av njurtransplantation. En av dem hade tidigare haft ett njurtransplantat

som han förlorat i kronisk avstötning efter två år. De informerades noga om försökets art och gav skriftligt samtycke.

Patienterna förbehandlades med plasmaferes, vilket innebär att blod-plasma innehållande antikroppar byts mot albuminlösning. På så sätt reducerades deras naturliga antikroppar mot gris. De fick däremot ingen immunförsvarshämmande behandling. Njurarna opererades under sterila former ut från svenska grisar som inte var genmodifierade, men som vuxit upp i en miljö fri från speciella mikroorganismer. Samtliga test för att påvisa mikroorganismer i en sådan njure utföll negativt.

Försöken genomfördes så att grisen kopplades till patientens blodbana med hjälp av dialyspump på samma sätt som man vid bloddialys pumpar patientens blod genom en dialysapparat. Vid det första försöket upplevde patienten inga biverkningar. Däremot noterade man redan efter fem minuter ett ökat motstånd för blodet att passera grisen. Det innebär att flödes hastigheten fick reduceras och försöket avbröts efter 65 minuter. Dessförinnan hade en mindre mängd klar urin producerats. Vid det andra försöket uppnådde man ett bra och stabilt blodflöde genom grisen och man uppmätte en urinproduktion på 4 ml/min. Försöket avbröts efter 15 minuter då patienten blev påverkad med illamående, bröst- och buksmärtor och sjunkande blodtryck. Patienten hämtade sig snabbt och visade inga tecken på bestående skada. Båda patienterna har sedan följts upp utan anmärkning. Man har vid upprepade blodprov inte kunnat finna tecken på infektion med retrovirus (PERV).

Resultaten av de båda försöken har också noga analyserats ur immunologisk synvinkel. I samarbete med Imutran i Cambridge vill man fortsätta med likartade försök, men där man använder sig av genmodifierad gris som ursprungsdjur. Man anser inte att fortsatta djurförsök är tillräckligt för att ge svar på de frågor av immunologisk och fysiologisk natur som behöver lösas för att man skall kunna gå vidare mot klinisk xenotransplantation.

Inom Göteborgsgruppen finns också koordinatören för ett EU-nätverksprogram med inriktning på xenotransplantation. I detta ingår även Huddinge samt ytterligare ett antal laboratorier i Leiden, Amsterdam, Paris, Nantes och Grenoble. Även Göteborgsgruppen arbetar tvärvetenskapligt med värdering av etiska frågeställningar och riskanalyser. Det tvärvetenskapliga arbetet har bl.a. resulterat i utgivningen av boken "L'HOMME et la BÊTE".

## 8.4 Nervcellstransplantation

Vid Universitetssjukhuset i Lund, delvis i samarbete med Karolinska Institutet, bedrivs forskning med inriktning på att behandla neurodegenerativa sjukdomar med transplantation av embryonala nervceller. I första hand rör det sig om Parkinsons sjukdom, men i ett vidare perspektiv även Huntingtons sjukdom, MS, ryggmärgsskador, stroke och epilepsi. I Lund gjordes 1987 de första försöken i världen att transplantera embryonal human nervvävnad. Cirka 300 patienter med Parkinsons sjukdom har nu världen över genomgått transplantation, varav 16 i Lund. Det låga antalet patienter förklaras delvis av att tekniken utvecklas successivt, men också av svårigheten att få tillgång till embryonal nervvävnad från människa.

En av projektledarna från Lund koordinerar ett europeiskt forskningssamarbete med syfte att karakterisera de kritiska neuro- och immunbiologiska faktorer som föreligger för klinisk transplantation av xenogen nervvävnad. I projektet ingår förutom Lund även Huddinge, Uppsala, Stockholm, Göteborg samt centra i Danmark och England. Samarbetsavtal om vävnadsleverans finns med Imutran i Cambridge. Projektet har ett treårsanslag från EU. Några oväntade vetenskapliga hinder för att man skall kunna genomföra kliniska försök har hittills inte uppstått i programmet. Tidigaste tidpunkt för kliniska försök är under senare delen av år 2000. Förutsättningen är att pågående försök utfaller enligt plan och att det ställs ekonomiska resurser till förfogande även för kliniska försök.

## 8.5 Övrig xenotransplantationsforskning i Sverige

Även inom andra forskningsgrupper i Uppsala, Malmö och Lund bedrivs forskning med transplantation av organ och vävnad mellan olika djurarter. Den huvudsakliga inriktningen är att studera det immunologiska svaret och möjligheterna att påverka detta. Den yttersta avsikten är att skapa en grund för klinisk xenotransplantation av i första hand njure och hjärta.

Läkemedelsbolaget Astra/Zeneca har i samarbete med Cyto Therapeutics, Rhode Island, USA gjort försök med celltransplantation för kronisk behandling av svår smärta. Cellerna tas från binjuremärgen på kalvar som är mindre än tre veckor gamla. Efter inkapsling i ett semi-permeabelt membran placeras cellerna i ryggmärgskanalen på patienter

med svår smärta. Kontrollerade kliniska försök har utförts i tre länder i Centraleuropa. Studieresultaten är ännu inte publicerade.

## 8.6 Avslutande synpunkter

Sverige har en stark forskningsposition inom fältet xenotransplantation. Forskningen sker i brett samarbete mellan olika specialister inom universiteten, mellan de olika universiteten och mellan universitet och näringsliv.

## 9 Etiska utgångspunkter

### 9.1 Inledning

Inför ett beslut om vilka etiska utgångspunkter, som bör ligga till grund för olika överväganden och ställningstaganden till xenotransplantation, ligger det nära till hands att studera de etiska utgångspunkter man har använt sig av internationellt beträffande xenotransplantation. Det kan också vara lämpligt att beskriva den etiska plattform, som används nationellt, när det gäller prioriteringar inom sjukvården.

### 9.2 Etiska utgångspunkter i internationella rapporter

Man har i flera länder utrett frågan om xenotransplantation, och i vissa fall utformat riktlinjer för verksamheten. I dessa skrifter tas ämnesområdet upp ur många olika synvinklar bl.a. ur ett etiskt perspektiv. För att få en bakgrund till vår egen etiska plattform, belyser vi nedan kort vilka etiska utgångspunkter man haft i några av dessa rapporter. Syftet är alltså inte i första hand att redogöra för *vad* man kommit fram till. Det är snarare ett försök att *tala om vilka etiska utgångspunkter som valts* och på vilket sätt den etiska analysen varit till hjälp för resonemanget. Vi utgår i denna redogörelse från tre tongivande rapporter, varav en är från USA utarbetad av en arbetsgrupp inom Institute of Medicine, (IOM-rapporten, 1996) och två från Storbritannien. Den ena av dessa utarbetades av en arbetsgrupp tillsatt av forskningsinstitutet Nuffield Council on Bioethics (Nuffield-rapporten, 1996). Den andra rapporten lades fram av en utredning tillsatt av den engelska regeringen (Kennedy-rapporten, 1997). Vi återkommer till dessa rapporter i kapitel 11.

### 9.2.1 Institute of Medicine (IOM) - rapporten

IOM-rapporten baseras huvudsakligen på en workshop, som hölls 1995 och har därför en annorlunda uppläggning än de två övriga rapporterna. Man betraktar xenotransplantation i ett risk/nytta perspektiv, där man huvudsakligen väger riskerna för allmänheten mot nyttan för människor med livshotande sjukdomar. Vad beträffar djuren redogörs för dels ett utilitaristiskt synsätt, dels ett rättighetstänkande. Begrepp som rättvisa tas upp i diskussionen av fördelning av organ och tillgång till forskning. Det spekuleras i huruvida xenotransplantation skulle kunna bli mer vanligt förekommande inom vissa etniska- eller åldersgrupper. Detta, menar man, påverkas t.ex. av om xenotransplantation blir jämförbar med allotransplantation ur resultat- och kostnadssynpunkt. Diskussionerna speglar det amerikanska sjukvårdssystemet.

### 9.2.2 Nuffield-rapporten

Nuffield-rapporten utarbetades av en arbetsgrupp, som hade i uppdrag att överväga nuvarande och framtida tillämpningar av xenotransplantation och de etiska frågor dessa tillämpningar kan ge upphov till. Beträffande de etiska frågeställningarna (framställda som ett antal frågor under rubriken "Ethical concerns") lades stor vikt vid människors moraliska övertygelse. Denna övertygelse är inte bara resultatet av tradition utan också av moget reflekterande. Lyhördheten för andras behov och förmågan att svara på dem är beroende av de relationer som byggts upp under lång tid både med människor och djur. Det har skapat en känsla för vad som rimligtvis kan göras med människor och djur. Förmågan att fatta etiska och moraliska beslut bygger på denna erfarenhet. Vid värderingen av de etiska frågor som väcks av xenotransplantation har arbetsgruppen tagit fasta på sådana resonemang.

Vad beträffar riskanalys åberopas försiktighetsprincipen, som bl.a. tillämpats i diskussionen av frågor gällande genmodifierade organismer. Denna princip innebär att man skall *förebygga* risker och tas upp när det talas om risken för överföring av infektionssjukdomar till allmänheten. Konsekvensen av detta blir, vad beträffar urvalet av patienter, att det initialt är försvarligt att erbjuda xenotransplantation av organ endast till patienter som saknar alternativ effektiv behandling. Som exempel nämns livshotade hjärtpatienter samt njurpatienter med skadade blodkärl, och som därmed har svårt att utnyttja dialysbehandling. Det är således ett ställningstagande för livräddande insatser (transplantation av hela organ) framför enbart livskvalitetshöjande.

Arbetsgruppen har strävat efter en gemensam etisk grund väl medveten om att det kan vara svårt att nå komplett samstämmighet i samhället gällande alla de frågor som tas upp i rapporten. Istället för att utgå från *en särskild* etisk teori och sedan tillämpa den på de olika frågor som är aktuella har gruppen försökt att uppmärksamma alla viktiga synpunkter, göra rimliga överväganden och komma fram till ett beslut.

### 9.2.3 Kennedy-rapporten

”Kennedygruppens” uppdrag var att i ljuset av nuvarande och kommande utveckling överväga acceptans och etiska ramar för att tillåta xenotransplantation samt att lämna rekommendationer.

I förordet konstateras att den etiska analysen och de följande rekommendationerna bara är av värde om de fakta som analysen tillämpas på förstås korrekt. De fakta som i första hand är relevanta är kunskapsunderlag beträffande risker och möjligheter vid xenotransplantation samt allmänhetens inställning till verksamheten, alternativa behandlingsformer, bakgrundsunderlag om djurhållning etc.

För att skapa den etiska ramen för xenotransplantation, om verksamheten skulle få fortsätta utvecklas, belyses olika etiska frågeställningar, diskuteras regelverk samt införandet av en National Standing Committee. De etiska frågeställningarna är relaterade till patienter, närstående och personal samt de enheter där xenotransplantation skall försiggå. Det anförs att om xenotransplantation blir en terapeutisk möjlighet kommer selektionsfrågor att uppkomma i första hand som ett diskussionsämne för doktorn och patienten. Om allotransplantation eller andra utvecklade metoder är ett mera fördelaktigt alternativ kanske patienterna i första hand önskar dessa behandlingsmetoder. En konsekvens av detta kan bli att xenotransplantation i början blir en möjlighet för de patienter som inte kan dra fördel av andra terapier - ”a treatment of last resort”.

Betydelsen av att applicera ett etiskt tänkesätt inom alla områden relaterade till xenotransplantation framhålls. Då behövs en komplex analys med en balansgång mellan intressen hos patienter, allmänhet och djur.

## 9.3 Etiska utgångspunkter i samband med prioritering i hälso- och sjukvård

### 9.3.1 Begrepp

I förarbetena till ändringarna i 2 § i HSL, (Se propositionen Prioriteringar inom hälso- och sjukvården, prop.1996/97:60, och Socialutskottets betänkande Prioriteringar inom hälso- och sjukvården, SoU14:96/97, som riksdagen ställt sig bakom rskr, 186:96/97. Se även prioriteringsutredningens betänkande Vårdens svåra val, SOU 1995:5) beskrivs begrepp som t.ex. livskvalitet, behov och nytta. Individens egen upplevelse anses avgöra hur bra eller dålig livskvaliteten är. Denna värdering kan utfalla olika beroende på i vilket skede i livet personen befinner sig. Behov relateras till både hälsa och livskvalitet. Ju svårare sjukdom eller skada man har eller ju sämre livskvaliteten är till följd därav, desto större är behoven. Det framhålls också att en enskild individs behov ibland kan få underordna sig samhällets, t.ex. om samhället vill bekämpa smittspridning. Den enskilde får då underordna sig samhällets krav, även om det innebär vissa frihetsinskränkningar. Nyttospekten är invävd i behovsbegreppet. Man har behov av det man har nytta av, eller man har inte behov av det man inte har nytta av. Nyttan skall ses ur den enskilde individens perspektiv och avser förbättrad hälsa och livskvalitet.

### 9.3.2 Den etiska plattformen

Tre principer ligger till grund för prioriteringsbestämmelserna i HSL, nämligen människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen:

*människovärdesprincipen*, alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället,

*behovs- solidaritetsprincipen*, resurserna bör fördelas efter behov,

*kostnadseffektivitetsprincipen*, vid val mellan olika verksamheter eller åtgärder bör en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet, eftersträvas.

Kostnadseffektivitetsprincipen är underordnad de två andra principerna.



Numera innehåller 2 § i HSL människovärdes- och behovsprincipen. Paragrafen har följande lydelse:

”Målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården skall ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård skall ges företräde till vården.”

De patientkategorier, som skulle kunna vara aktuella för xenotransplantation tillhör prioriteringsgrupp 1, vilket innebär att de har livshotande akuta sjukdomar, sjukdomar som utan behandling leder till varaktigt invalidiserande tillstånd eller för tidig död samt svåra kroniska sjukdomar. Det bör emellertid framhållas att patienter som tillhör prioriteringsgrupp 1 inte alltid har rätt till all slags behandling, eftersom alla resurser då skulle gå dit. En sammanvägning av flera olika faktorer måste göras.

## 10 Rättsliga utgångspunkter

### 10.1 Författningar inom hälso- och sjukvård

#### 10.1.1 Hälso- och sjukvårdslagen

Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), HSL, är den grundläggande lagen på hälso- och sjukvårdens område. HSL är en ramlag som reglerar målen för, kraven på och ansvaret för hälso- och sjukvården.

I 1 § HSL avgränsas tillämpningsområdet genom en legaldefinition av begreppet hälso- och sjukvård. I paragrafen anges att med hälso- och sjukvård skall avses åtgärder för att medicinskt förebygga, utreda och behandla sjukdomar och skador. Till hälso- och sjukvården hör även sjuktransporter samt att ta hand om avlidna.

Målet för hälso- och sjukvården framgår av en särskild målsättningsparagraf i 2 § HSL. Målet för hälso- och sjukvården är enligt denna en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. I andra stycket anges vissa grundläggande etiska principer för hälso- och sjukvården. Vården skall ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård skall ges företräde till vården (se närmare om de etiska principerna i avsnitt 9.3).

Vilka krav som kan ställas på hälso- och sjukvården regleras i 2 a - 2 e §§.

Hälso- och sjukvården skall enligt 2 a § bedrivas så att den uppfyller kraven på en god vård. Därefter preciseras i fyra punkter vilka specifika krav som kan ställas. Hälso- och sjukvården skall vara av god kvalitet (punkt 1), vara lätt tillgänglig (punkt 2), bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet (punkt 3) samt främja goda kontakter mellan patienten och hälso- och sjukvårdspersonalen (punkt 4). Enligt andra stycket skall vården och behandlingen så långt det är möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten. Varje patient som vänder sig till hälso- och sjukvården skall också, om det inte är uppenbart obehövt, snarast ges en medicinsk bedömning av sitt hälsotillstånd (tredje stycket).

I 2 b § regleras vilken information som skall ges till patienten och, om den inte kan lämnas till denne, till närstående. Patientens skall ges

individuellt anpassad information om sitt hälsotillstånd och om de metoder för undersökning, vård och behandling som finns (se vidare i avsnitt 10.2). I bestämmelsen finns också en erinran om vilka undantag som enligt andra bestämmelser gäller för informationsplikten.

Hälso- och sjukvården skall enligt 2 c § arbeta för att förebygga ohälsa (preventiv medicin). Den som vänder sig till hälso- och sjukvården skall också, om det är lämpligt, ges upplysningar om metoder för att förebygga sjukdom och skada.

När någon har avlidit skall hälso- och sjukvårdens uppgifter enligt 2 d § fullgöras med respekt för den avlidne. De efterlevande skall visas hänsyn och omtanke.

Där det bedrivs hälso- och sjukvård skall det finnas den personal, de lokaler och den utrustning som behövs för att god vård skall kunna ges (2 e §).

Bland övriga bestämmelser i HSL finns det anledning att kort beröra 3 a, 18 a, 26 b och 31 §§.

Patientens möjligheter att välja mellan olika behandlingsmetoder regleras i 3 a § för landstingens del och i 18 a § för kommunernas del. Om det finns flera behandlingsalternativ som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet skall enligt huvudregeln patienten ges möjlighet att välja det alternativ som han eller hon föredrar. Det valda alternativet skall dock vara befogat med hänsyn till den aktuella sjukdomen eller skadan och till kostnaderna för behandlingen.

I 3 a § tredje stycket regleras möjligheterna att få en förnyad medicinsk bedömning (s.k. second opinion) för patienter med livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom eller skada. Det skall röra sig om fall där inte vetenskap och beprövad erfarenhet ger entydig vägledning och det medicinska ställningstagandet kan innebära särskilda risker för patienten eller har stor betydelse för dennes framtida livskvalitet. Patienten skall erbjudas den behandling som den förnyade bedömningen kan föranleda.

I 26 b § regleras sjukvårdshuvudmännens ansvar för klinisk forskning. Av bestämmelsen framgår att de skall medverka vid finansiering, planering och genomförande av kliniskt forskningsarbete på hälso- och sjukvårdens område. Detsamma skall gälla för folkhälsovetenskapligt forskningsarbete. I arbetet skall sjukvårdshuvudmännen samverka med varandra och med berörda universitet och höskolor.

I 31 § finns en bestämmelse om kvalitetssäkring. Inom hälso- och sjukvården skall kvaliteten i verksamheten systematiskt utvecklas och säkras.

### 10.1.2 Lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område

I lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område finns bestämmelser om bl.a. skyldigheter för hälso- och sjukvårdspersonalen (2 kap.) och om Socialstyrelsens tillsyn (6 kap.). Begreppet hälso- och sjukvård har samma betydelse som i HSL med vissa tillägg avseende tandvård och detaljhandel med läkemedel (1 kap. 2 §).

Den som tillhör hälso- och sjukvårdspersonalen skall enligt 2 kap. 1 § utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet, varvid patienten skall ges en sakkunnig och omsorgsfull hälso- och sjukvård som uppfyller dessa krav. Vården skall så långt det är möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten. Denne skall visas omtanke och respekt.

I 2 kap. 2 och 2 a §§ finns bestämmelser om information, olika behandlingsalternativ och möjligheter till förnyad medicinsk bedömning i vissa fall som motsvarar bestämmelserna i HSL.

Av bestämmelsen i 2 kap. 7 § framgår att hälso- och sjukvårdspersonalen har en allmän rapporteringsskyldighet för incidenter i vården. De skall rapportera till vårdgivaren om en patient i samband med hälso- och sjukvård drabbats av eller utsatts för risk att drabbas av allvarlig skada eller sjukdom.

Enligt 6 kap. 1 § står hälso- och sjukvården och dess personal under tillsyn av Socialstyrelsen. Tillsynen omfattar enligt 2 § i samma kapitel också den som tar emot uppdrag från hälso- och sjukvården avseende provtagning, analys eller annan utredning som utgör ett led i bedömningen av en patients hälsotillstånd eller behandling.

Syftet med tillsynen är enligt 6 kap. 3 § att förebygga skador och eliminera risker i hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen skall i sin tillsyn stödja och granska verksamheten och hälso- och sjukvårdspersonalens åtgärder.

Vårdgivaren har enligt 6 kap. 4 § en rapporteringsskyldighet till Socialstyrelsen rörande de incidenter som har inträffat i hälso- och sjukvården.

Socialstyrelsens befogenheter vid tillsynen regleras i 6 kap. 9-11 §§.

Vårdgivaren och personalen är enligt 9 § skyldiga att på begäran lämna handlingar, prover och annat material som rör verksamheten samt att lämna de upplysningar om verksamheten som styrelsen behöver för sin tillsyn. Det finns möjligheter för styrelsen att ge föreläggande vid äventyr av vite att lämna vad som behövs.

Socialstyrelsens inspektioner regleras i 10 §. Rätten till inspektioner omfattar rätt till tillträde och rätt att tillfälligt omhänderta handlingar, prover och annat som rör verksamheten. Enligt 11 § finns möjligheter för styrelsen att begära hjälp av polisen för att kunna genomföra inspektionen.

I övriga bestämmelser i kapitlet regleras Socialstyrelsens möjligheter att vidta olika former av åtgärder mot vårdgivaren eller personalen samt rätten att föra ett särskilt register för tillsynsverksamheten.

### 10.1.3 Transplantationslagen

Lag (1995:831) om transplantation m.m. (transplantationslagen) innehåller bestämmelser om ingrepp för att ta till vara organ eller annat biologiskt material från en levande eller avliden människa för att i behandlingssyfte transplantera detta till en annan människa eller för att använda det för annat medicinskt ändamål. Lagen innehåller också bestämmelser om användning av vävnad från aborterade foster och om förbud mot vissa förfaranden med biologiskt material.

I transplantationslagen regleras de formella förutsättningarna för att ta till vara biologiskt material från människa för transplantation eller annat medicinskt ändamål. Frågan om materialet kan eller får transplanteras och hur ingreppet utförs på donatorn regleras däremot genom de allmänna bestämmelserna i HSL och i lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område.

Transplantation av könsceller eller av organ som producerar könsceller omfattas inte av lagen. Den gäller inte heller när biologiskt material tas i syfte att behandla den som ingreppet görs på.

I 3 och 4 §§ regleras tagande av biologiskt material från avlidna.

Enligt 3 § första stycket får biologiskt material tas om den avlidne har medgett det eller det på annat sätt kan utredas att åtgärden skulle stå i överensstämmelse med den avlidnes inställning.

Enligt andra stycket i samma paragraf får biologiskt material också tas om den avlidne inte skriftligen har motsatt sig ett sådant ingrepp eller uttalat sig mot det eller det av annat skäl finns anledning anta att ingreppet skulle strida mot den avlidnes vilja. Här avses fall där den avlidne inte under sin livstid har gett uttryck för någon negativ inställning. Som ytterligare villkor gäller i dessa fall också, som framgår av 4 §, att någon som stått den avlidne nära inte motsätter sig ett sådant ingrepp. Personer som stått den avlidne nära skall vidare enligt 4 § underrättas om det tilltänkta ingreppet och rätten att förbjuda det. Den underrättade skall ges skälig tid att ta ställning till om ingreppet skall få göras.

Enligt 3 § tredje stycket får något ingrepp inte göras om uppgifterna om den avlidnes inställning är motstridiga eller det annars finns särskilda skäl mot ingreppet.

I 5-10 §§ regleras tagande av biologiskt material från levande givare.

Biologiskt material från levande får enligt 5 § inte tas, om ingreppet kan befaras medföra allvarlig fara för givarens liv eller hälsa.

Enligt 6 § krävs samtycke till ingreppet från givaren. Om organet eller det biologiska materialet inte återbildas eller om ingreppet på annat sätt kan medföra beaktansvärd skada eller olägenhet för givaren skall samtycket vara skriftligt.

Om ingreppet innebär att biologiskt material som inte återbildas tas för transplantation måste enligt 7 § givaren vara släkt med den tilltänkte mottagaren eller på annat sätt stå mottagaren särskilt nära. Om det föreligger särskilda skäl får även andra personer vara givare.

I 8 § finns en specialbestämmelse om givaren är underårig eller på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke. Ett ingrepp får då göras enbart om givaren är släkt med den tilltänkte mottagaren och det inte är möjligt att ta ett medicinskt lämpligt biologiskt material från någon annan. Samtycke skall då lämnas, beträffande den som är underårig, av vårdnadshavare eller förmyndare, och, beträffande den som lider av en psykisk störning, av förvaltare eller god man. Ingrepp får inte göras mot givarens vilja. Dessutom krävs tillstånd av Socialstyrelsen enligt andra stycket. Om det biologiska materialet inte återbildas krävs dessutom att det föreligger synnerliga skäl.

Biologiskt material från en levande människa för annat medicinskt ändamål än transplantation kräver enligt 9 § tillstånd av Socialstyrelsen, om materialet inte återbildas eller om ingreppet annars kan medföra beaktansvärd skada eller olägenhet för givaren. Ett sådant ingrepp får inte göras på den som är underårig eller på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke.

Vävnad från ett aborterat foster får enligt 11 § användas endast för medicinska ändamål. Samtycke krävs av den kvinna som burit fostret. Dessutom krävs tillstånd av Socialstyrelsen. Tillstånd får endast ges om det föreligger synnerliga skäl.

I 12 § regleras vem som får besluta om ingrepp enligt transplantationslagen. Sådant beslut får inte fattas av en läkare som ansvarar för vården av den tilltänkte mottagaren av det biologiska materialet eller, vad gäller vävnad från ett aborterat foster, av den som utför aborten eller bestämmer tid och metod för denna.

Den som uppsåtligen bryter mot bestämmelserna i transplantationslagen kan enligt 14 § dömas till böter.

Enligt 15 § straffas den som uppsåtligen i vinningssyfte tar, överlämnar, tar emot eller förmedlar biologiskt material från en levande eller

avliden människa eller vävnad från ett aborterat foster med böter eller fängelse i högst två år. Detsamma gäller den som med uppsåt använder eller tar till vara sådant material för transplantation eller annat ändamål trots insikt om vinningssyftet. I ringa fall skall inte dömas till ansvar. Förbudet omfattar inte blod, hår, modersmjölk och tänder.

Biologiskt material som varit föremål för brott enligt transplantationslagen skall enligt 16 § förklaras förverkat.

Socialstyrelsens beslut att inte meddela tillstånd får enligt 17 § överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten.

#### 10.1.4 Obduktionslagen

Lag (1995:832) om obduktion m.m. (obduktionslagen) innehåller bestämmelser om obduktion och vissa andra åtgärder med kroppen efter en avliden människa.

Som ett allmänt krav gäller enligt 1 § andra stycket att ingrepp och vidtagande av andra åtgärder med en död kropp skall fullgöras med respekt för den avlidne.

Obduktionslagen skiljer mellan rättsmedicinsk undersökning, klinisk obduktion och andra ingrepp. Enligt 3 § har rättsmedicinsk undersökning företräde. Kan det antas föreligga skäl för en sådan undersökning och kan resultatet av den komma att äventyras genom ett ingrepp i kroppen för annat ändamål, får ingreppet inte göras.

Vid en obduktion får enligt 5 § organ och annat material tas ut ur kroppen för undersökning, om det behövs för att syftet med obduktionen skall kunna tillgodoses. Biologiskt material skall läggas tillbaka i kroppen när obduktionen har slutförts, om inte syftet med obduktionen kräver att materialet tas till vara för undersökning under en längre tid.

En klinisk obduktion får enligt 6 § utföras för att fastställa dödsorsaken, vinna viktig kunskap om sjukdom som den avlidne haft eller om verkan av behandling som den avlidne gått igenom, eller undersöka förekomsten av skador eller sjukliga förändringar i den avlidnes kropp.

En sådan obduktion får utföras om det finns anledning anta att den står i överensstämmelse med den avlidnes inställning (8 §), det annars är av särskild betydelse att fastställa dödsorsaken (9 §) eller, om det är oklart vilken inställning den avlidne hade till en sådan obduktion, någon närstående inte motsätter sig det (10 §).

Med rättsmedicinsk undersökning menas enligt 12 § en rättsmedicinsk obduktion eller en rättsmedicinsk likbesiktning.

En rättsmedicinsk undersökning får göras om undersökningen kan antas vara av betydelse för utredningen av ett dödsfall som kan ha

samband med brott eller fel eller försummelse inom hälso- och sjukvården (13 §), om dödsfallet har orsakats av yttre påverkan och undersökningen behövs för att fastställa dödsorsaken eller vinna upplysningar av särskild vikt för miljöskydd, arbetarskydd, trafik-säkerhet eller annat liknande intresse (14 §) eller om det behövs för att fastställa en avlidens identitet (15 §).

En rättsmedicinsk undersökning får enligt 17 § genomföras, även om åtgärden strider mot den avlidnes eller de närståendes inställning.

I 23 § finns en särskild bestämmelse om ingrepp för att ta ut ett implantat från en avliden.

Ett sådant ingrepp får enligt första stycket göras även om åtgärden strider mot den avlidnes eller de närståendes inställning, om det behövs för att förebygga fara för människor eller annan väsentlig olägenhet.

Om åtgärden är förenlig med den avlidnes eller de närståendes inställning på sätt som anges i 8 eller 10 §§ får enligt andra stycket ett ingrepp också göras om implantatet skall användas för behandling av en annan människa eller för forskning och annat medicinskt ändamål.

Bestämmelsen om underrättelse av närstående skall enligt tredje stycket tillämpas även inför ingrepp av nu berört slag.

I 25 § finns en straffbestämmelse där det föreskrivs böter för den som uppsåtligt bryter mot obduktionslagen. Enligt 26 § får beslut enligt obduktionslagen överklagas endast om det särskilt föreskrivs.

## 10.2 Särskilt om reglering rörande information och samtycke

### 10.2.1 Inledning

Tillräcklig och adekvat information samt ett på frivilliga grunder fattat samtycke är naturligtvis grundläggande etiskt krav i samband med forskningsprojekt som innefattar försök på människor. Med andra ord finns det krav på vad man brukar kalla ett informerat samtycke.

Ett principiellt krav på samtycke och föregående information gäller naturligtvis för alla åtgärder som innebär medicinsk vård och behandling, oberoende av om åtgärderna kan ses som en del av ett forskningsprojekt eller inte. I 2 a § HSL uttrycks detta principiella krav på samtycke med att vården så långt det är möjligt skall utformas och genomföras i samråd med patienten och bygga på respekt för dennes rätt till självbestämmande och integritet samtidigt som det i 2 b § HSL betonas att patienten skall ges en individuellt anpassad information om sitt hälsotillstånd och om de metoder för undersökning, vård och behandling



som finns (jfr också 2 kap. 1-2a §§ i lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område).

Frågan om informerat samtycke vid kliniska försök med nya och eventuellt riskfyllda behandlingsmetoder aktualiserar svåra frågeställningar och kräver inte sällan särskilda överväganden. Av våra direktiv framgår också att vi skall överväga vilka särskilda insatser som kan behövas för inhämtande av informerat samtycke till xeno-transplantation.

### 10.2.2 Allmänt om rätten till självbestämmande och innebörden av informerat samtycke

Det etiska kravet på informerat samtycke är ett utflöde av och en praktisk tillämpning av principen om respekt för personer eller autonomiprincipen som den också benämns (se avsnitt 17.3.1). Utgångspunkten är naturligtvis att patienter och försökspersoner har rätt till att själva bestämma vad som skall hända med dem.

Kravet på informerat samtycke brukar anses bestå av tre grundläggande komponenter (se bl.a. Belmont-rapporten och Forsman, Forskningsetik s. 42).

1. Information. Informationen skall vara sanningsenlig, vederhäftig och fullständig.

2. Förståelse/adekvat kommunikation ("comprehension"). Informationen skall ha getts under sådana omständigheter patienten har kunnat tillgodogöra sig och förstå informationen.

3. Frivillighet. Patienten skall frivilligt, på grundval av den information han fått, ge sitt samtycke. Tvång, påverkan eller utnyttjande av någons beroende eller utsatta ställning får inte förekomma.

### 10.2.3 Allmänt om kravet på informerat samtycke i internationella etikkoder, konventioner och regelverk

#### **Nürnbergkodexen (1947)**

Den s.k. Nürnbergkodexen är en formulering av tio punkter som ursprungligen ingick i Militärtribunalens domskäl vid Nürnberg-rättegången mot de nazistiska läkarna efter andra världskriget (United States v. Karl Brandt, et al.). Kodexen tar upp tio punkter som anses som grundläggande etiska krav för forskning som innefattar medicinska försök på människa. Bakgrunden är naturligtvis de lärdomar som världs-

samfundet som drog av de övergrepp i den medicinska forskningens namn som läkare i koncentrationslägren hade gjort sig skyldiga till.

Redan i den allra första punkten framhålls att försöksdeltagarens frivilliga samtycke ("voluntary consent") är absolut nödvändigt. I den fortsatta texten preciseras samtyckeskravet, som en av sammanlagt fem huvudämnen i kodexen (De andra fyra gäller försökets uppläggning, krav på bästa möjliga professionella och tekniska standard, avbrytande av försöket och risk/nyttabedömning).

Försökspersonen måste för att kunna ge sitt samtycke ha rättslig handlingsförmåga. Han skall också befinna sig i en sådan situation att han är kapabel att utöva sin rätt att fritt välja, utan inflytande av tvång, svek eller andra former av (otillbörlig) påverkan, och han måste dessutom ha tillräcklig kunskap och förståelse av forskningsprojektets olika delar för att kunna fatta ett väl underbyggt beslut. Kravet på frivilligt samtycke är obligatoriskt och gäller även klinisk (teurapeutisk) forskning. Ansvar för att inhämta samtycket åvilar forskaren (försöksledaren) personligen och kan inte delegeras.

### **Helsingforsdeklarationen (1964, senaste revision 1996)**

Helsingforsdeklarationen, som ursprungligen antogs av World Medical Association i Helsingfors år 1964, kan sägas vara en vidareutveckling av principerna i Nürnbergkodexen. Deklarationen är det grundläggande dokumentet när det gäller etiska riktlinjer för biomedicinsk forskning i Sverige och utgör dessutom grunden för den etiska prövningen i de regionala forskningsetikkommittéerna.

Kravet på informerat samtycke ("informed consent") intar en central och framträdande roll i Helsingforsdeklarationen. Man torde kunna säga att den moderna doktrinen om informerat samtycke, liksom för övrigt kravet på etisk prövning av en oberoende etikkommitté, har växt fram ur Helsingforsdeklarationen. Frågan om samtyckesproceduren har gått rätt till utgör en av de viktigaste aspekterna i den etiska prövningen.

Det grundläggande kravet på informerat samtycke framgår av artikel I:9, som har följande lydelse (i svensk översättning).

I all forskning på människa skall varje person som kan komma i fråga bli adekvat informerad om avsikten, metoderna, tänkbara fördelar liksom eventuella risker med undersökningen liksom med de obehag som undersökningen kan innebära.

Försökspersonen skall informeras om att han eller hon har sin fulla frihet att avstå från att delta i försöket. Läkaren skall därefter inhämta försökspersonens frivilliga samtycke att delta, helst skriftligen.

I de följande artiklarna anges vissa specialregler för inhämtande av samtycke när det föreligger en beroendeställning mellan forskaren och försökspersonen samt för vikarierande samtycke när försökspersonen är underårig eller saknar förmåga att avge ett samtycke. Det bör noteras att enligt artikel I:11 skall barn som faktisk har förmåga därtill själva samtycka till att vara med i ett försök, även om vårdnadshavarna redan har gett sitt (vikarierande) samtycke.

Enligt artikel I:12 skall protokollet alltid innehålla en redovisning av de etiska frågeställningar som är aktuella och det skall framgå att projektet överensstämmer med principerna i deklarationen. Detta krav innebär normalt att frågan om när och hur det informerade samtycket har inhämtats särskilt skall anges i protokollet.

Vid teurapeutisk (klinisk) forskning finns ett undantag från samtyckeskrevet. Detta framgår av artikel II:5 i deklarationen där det anges att läkaren, om han eller hon bedömer det som väsentligt att patientens samtycke inte inhämtas, måste redovisa de särskilda skälen för detta i det protokoll som lämnas in till etikkommittén.

Undantaget från kravet på samtycke har ansetts utgöra ett avsteg från såväl Nürnbergkodexens obligatoriska krav på samtycke som från FN-deklarationen om medborgerliga och politiska rättigheter [1966] (se Rynning, Samtycke till medicinsk vård och behandling s. 84). FN-deklarationen, som är folkrättsligt bindande för de anslutna staterna, innehåller i art 7 ett särskilt förbud mot att utsätta någon för medicinska eller vetenskapliga experiment utan dennes samtycke.

### **CIOMS/WHO - Internationella etiska riktlinjer för biomedicinsk forskning som involverar människor (1993)**

Rådet för de internationella organisationerna inom medicinsk vetenskap, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), har i samarbete med WHO utfärdat etiska riktlinjer för biomedicinsk forskning som involverar människor. Riktlinjerna kan sägas vara en utveckling och konkretisering av principerna i Helsingforsdeklarationen. Den senaste versionen är från år 1993.

Nio av de sammanlagt 15 riktlinjerna avser olika aspekter av informerat samtycke. I punkten 1 anges den generella regeln att forskaren måste inhämta ett informerat samtycke från tilltänkta försökspersoner eller, om försökspersonen inte är beslutskapabel, ett vikarierande samtycke från en behörig ställföreträdare.

Punkten 2 tar upp vilken viktig information som den tilltänkte försökspersonen bör få del av innan denne ger sitt samtycke. Informa-

tionens språkliga utformning skall vara sådan att den kan förstås av försökspersonen. Informationen skall ta upp:

- att varje person inbjuds att delta som försöksperson i projektet med angivande av projektets mål och metod;
- vilka tidsramar som gäller för försökspersonens deltagande;
- vilka fördelar (vilken nytta) som skäligen kan förväntas bli resultatet av forskningen för försökspersonen själv eller för andra;
- förutsebara risker eller obehag för försökspersonen som är förknippade med ett deltagande i forskningsprojektet;
- alternativa behandlingsmetoder som kan vara lika fördelaktiga för försökspersonen som metoden som används i projektet;
- i vilken utsträckning som personuppgifter knutna till patienten kommer att hållas konfidentiella;
- i vilken utsträckning som forskaren har ett ansvar ge försöksperson medicinsk vård och behandling;
- att gratis vård och behandling kommer att erbjudas för vissa närmare angivna "forsknings-relaterade" skador;
- i vilken utsträckning som ersättning kan tänkas utgå vid dödsfall eller invaliditet;
- att försökspersonen har rätt att avböja och att han eller hon är fri att när som helst avbryta sitt deltagande i projektet, utan sanktion eller förlust av förmåner som han eller hon annars hade varit berättigad till.

I punkten 3 berörs forskarens skyldigheter. Forskaren har en skyldighet att:

- kommunicera till den tilltänkta försökspersonen all information som är nödvändig för att ett adekvat informerat samtycke skall kunna inhämtas;
- ge den tilltänkte försökspersonen möjlighet och uppmuntran att ställa frågor;
- utesluta förekomsten av svek eller annan otillbörlig påverkan;
- inhämta samtycke först efter det att den tilltänkte försökspersonen har fått tillräcklig kunskap (kännedom) om deltagandets innebörd och konsekvenser och har fått tillräckligt rådrum att överväga om han vill delta i projektet;
- som en huvudregel inhämta skriftligt samtycke från envar av försökspersonerna, samt
- förnya det informerade samtycket från envar av försökspersonerna om några sakliga förändringar inträffar.

I riktlinjerna finns också specialregler om ersättning till försökspersoner (p. 4), om forskning på barn, psykiskt störda, intagna i kriminalvårdsanstalt och personer från U-länder (p.5-8) samt om epidemiologiska studier (p.9).

### **Belmont-rapporten (1979)**

I kölvattnet av en del skandaler inom biomedicinsk forskning i USA (bl.a. den s.k. Tuskegee-skandalen) tillsattes år 1974 en federal utredning, The National Commission for the Protection Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, med uppgift att ta fram generella och universella etiska principer för forskning på människor. Utredningens resultat presenteras i den s.k. Belmont-rapporten (Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, OPRR Reports, 44 Federal Register [18 april 1979] 23192-97). Som vi återkommer till har man i de amerikanska federala riktlinjerna om smittrisker vid xenotransplantation särskilt föreskrivit att principerna i Belmont-rapporten skall följas.

Belmont-rapporten bygger på tre grundläggande etiska principer. De är principerna om respekt för personer, godhet ("beneficence") och rättvisa. Principerna får enligt rapporten sin tillämpning i kravet på informerat samtycke, i kravet på kontinuerlig värdering av forskningsprojektets risk/nytta samt i kravet på rättvisa i urvalet av försökspersoner.

Enligt Belmont-rapporten tillgodoses respekten för personer om försökspersoner, i den utsträckning de är kapabla till det, själva får möjlighet att bestämma vad som skall och vad som inte skall hända med dem. Så är fallet om förutsättningarna för informerat samtycke är uppfyllda. Därefter analyseras de tre grundelementen som kravet på informerat samtycke kan sägas bestå av, information, adekvat kommunikation/förståelse och frivillighet.

När det gäller informationselementet förs ett allmänt resonemang om vilken information som normalt bör ges till försökspersoner, vilket inkluderar hur forskningen skall genomföras, vilket syfte forskningen har, risker och förväntad nytta med projektet, alternativa behandlingsmetoder samt ett uttalande om att försökspersoner har möjligheter att ställa frågor och när som helst avbryta sitt deltagande i projektet. Denna typ av listor vilken specifik information som bör ges till försökspersoner ger dock inget svar på vilka standardkrav som bör ställas på informationen. En måttstock i det sammanhanget kan enligt rapporten vara "the reasonable volunteer". Omfattningen och innebörden av informationen skall vara sådan att personer, medvetna om att projektet varken är

nödvärdigt för deras vård eller behandling eller kanske tillräckligt känt, kan bestämma om de vill delta för att främja ytterligare kunskaper. Även om någon nytta kan förväntas för egen del skall de i tillräcklig grad förstå de risker som kan vara förknippade med ett deltagande och den frivillighet som deltagandet bygger på.

Vad gäller förståelsen/sättet för kommunikationen av informationen (den engelska termen "comprehension" är svår att översätta med ett ord) så framhålls sättet på och under vilka omständigheter som informationen ges är lika viktiga som innehållet i densamma. Det läggs stor vikt vid att informationen anpassas efter mottagarnas förmåga att tillgodogöra sig och förstå den. Det är av särskilt vikt när ett förverkligande av de eventuella riskerna skulle medföra allvarliga konsekvenser för berörda. Speciella regler bör gälla när försökspersoner kan förväntas ha större svårigheter att tillgodogöra sig och förstå informationen, t.ex. om det rör sig om mindre barn, psykiskt störda personer eller döende patienter. Om det rör sig om ett vikarierande samtycke bör den väljas som mest sannolikt kan förväntas förstå försökspersonens situation och agera för dennes bästa.

Vad slutligen gäller frivillighetselementet framhålls att ett samtycke endast är giltigt om det avges frivilligt. Avgivandet av samtycket skall ges fritt från allt tvång eller annan otillbörlig påverkan.

### **Regleringen av informerat samtycke i det federala regelverket angående skydd för försökspersoner i USA (1991)**

I det regelverk som reglerar all forskning på människor som får federala medel (ofta benämnt som "the Common Rule") finns särskilda bestämmelser om informerat samtycke och om hur detta skall dokumenteras.

De grundläggande villkoren för informerat samtycke finns i § 46.116. Som normalvillkor anges följande.

1. Ett uttalande om att projektet utgör forskning, en redogörelse för syftet med forskningen och omfattningen av försökspersonens deltagande, en beskrivning av förfarandet och ett utpekande av vilka delar av förfarandet som är av experimentell natur.
2. En beskrivning av förutsebara risker eller obehag för försökspersonen.
3. En beskrivning av förväntad nytta för försökspersonen eller andra.
4. En redogörelse för eventuella alternativa förfaranden eller behandlingsmetoder.
5. En redogörelse för vilka uppgifter som hålls konfidentiella.

6. Om forskningen innefattar mer än minimal risk, en redogörelse för frågor om ersättning och erbjudande om vård och behandling.
7. En redogörelse för vem som skall kontaktas vid frågor eller om incidenter äger rum.
8. Ett uttalande om att deltagandet är frivilligt, att en vägran att delta inte får försätta försökspersonen i en sämre situation och att försökspersonen när som helst har rätt att avbryta sitt deltagande utan ofördelaktiga följder.

Som ytterligare element i informationen, som skall tas med när det är påkallat, anges följande.

1. Om den särskilda behandlingen eller förfarandet kan medföra risker som för närvarande är oförutsebara.
2. Under vilka omständigheter som försökspersonens deltagande kan komma att avbrytas oberoende av dennes samtycke.
3. Ytterligare kostnader som kan uppkomma som en följd av deltagandet i projektet.
4. Vilka konsekvenser som ett avbrytande av deltagandet innebär och vilket förfarande som skall följas vid en sådan begäran.
5. Att nya rön som erhålls under projektets genomförande och som kan påverka försökspersonens vilja att stanna kvar i projektet skall vidarebefordras till honom eller henne.

En lokal etisk kommitté (Institutional Review Board [IRB]) kan medge undantag från kraven på informerat samtycke om forskningen inte i praktiken kan genomföras utan att undantag görs och inte mer än minimal risk föreligger för försökspersonerna.

Vidare föreskrivs att det informerade samtycket skall dokumenteras i skriftlig form. Undantag kan medges av en IRB, om den skriftliga dokumentationen kan medföra risker för försökspersonens konfidentialitet eller om forskningen inte kan medföra annat än minimal risk och dessutom inte innefattar förfaranden som i andra sammanhang normalt medför krav på skriftligt samtycke.

### **Europarådets konvention om skydd för mänskliga rättigheter och människovärdet vid tillämpningen av biologi och medicin (1997)**

En ny europeisk konvention om skydd för mänskliga rättigheter och människovärdet vid tillämpningen av biologi och medicin (ETS 1997/164) antogs av Europarådets ministerkommitté i november 1996 och undertecknades i april 1997. Konventionen, som ännu inte har trätt i kraft, är folkrättsligt bindande och innehåller ett minimiskydd för människor och mänskliga rättigheter inom området för biomedicin (se Rynning, Mänskliga rättigheter och biomedicin).

Huvudregeln om samtycke finns i artikel 5. Där föreskrivs att medicinska åtgärder får genomföras endast under förutsättning att ett fritt och informerat samtycke har inhämtats från den person som åtgärden avser. Personen skall före det att samtycket avges ha fått relevant information rörande såväl åtgärdens syfte och art som dess konsekvenser och risker. I artikel 6 finns vissa skyddsregler för patienter som inte själva har förmåga att lämna ett samtycke.

I kapitel V finns särskilda bestämmelser till skydd för personer som medverkar i medicinsk och biologisk forskning. I artikel 16 ges i fem punkter regler för när forskning på människor kan anses godtagbar.

1. Det får inte finnas några jämförbara alternativ.
2. De eventuella riskerna för försökspersonerna får inte stå i bristande proportion till den tilltänkta nyttan med forskningen.
3. Forskningsprojektet måste ha godkänts av ett behörigt organ efter en oberoende prövning av dess vetenskapliga värde. Prövningen skall inkludera en värdering av det eftersträvade resultatets betydelse samt en granskning av en oberoende, multidisciplinär etikkommitté. Etikkommitténs prövning skall avse såväl om projektet är försvarbart ur etisk synvinkel som om det är godtagbart ur rättslig, social och ekonomisk synvinkel.
4. Försökspersonerna skall ha fått tillräcklig information om sina rättigheter, bl.a. rätten att när som helst återkalla ett lämnat samtycke.
5. Ett uttryckligt och specificerat samtycke att delta i projektet. Samtycket skall ha dokumenterats. Ett underförstått samtycke är inte tillräckligt.

Som skydd för beslutsinkompetenta personer finns i artikel 17 kompletterande och ytterligare krav för deras deltagande i kliniska försök. Enligt huvudregeln krävs

- förväntad direkt och konkreta nytta för den som deltar,
- att jämförbara resultat inte kan uppnås genom forskning på personer som inte är beslutsinkompetenta samt
- att det vikarierande samtycket har lämnats skriftligen.



Undantag kan medges från kravet på potentiell nytta för personen själv. Som ytterligare förutsättningar krävs då både att forskningen kan komma till nytta för andra personer som tillhör samma grupp med avseende på ålder, sjukdom eller tillstånd och att forskningen inte medför mer än minimal risk eller minimalt obehag för försökspersonen.

I artikel 18 finns också en särskild bestämmelse om forskning på mänskliga embryon.

### **Medicinska Forskningsrådets riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning**

I Sverige saknas i princip särskilda bestämmelser om försökspersoners rättigheter och skydd vid biomedicinsk forskning. Oftast gäller visserligen den allmänna hälso- och sjukvårdslagstiftningen vid klinisk forskning och det finns också vissa specialförfattningar avseende klinisk läkemedelsprövning och prövning av medicintekniska produkter samt för tagande av biologiskt material för forskningsändamål. Men det saknas i svensk rätt ett regelverk där de särskilda risker och problem som kan vara förenad med forskning på människor uppmärksammas mera allmänt. En orsak till detta kan naturligtvis vara att den forskningsetiska prövningen i vart fall för närvarande inte över huvud taget är reglerad i någon författning (i betänkandet *God sed i forskningen*, SOU 1999:4 föreslår dock utredningen en sparsam reglering av forskningsetiskkommittéerna genom ett smärre tillägg till Högskoleförordningen).

Den forskningsetiska granskningen av biomedicinska forskningsprojekt utförs i Sverige av regionala forskningsetikkommittéer vid de olika medicinska fakulteterna. Medicinska Forskningsrådet (MFR) har genom sin nämnd för forskningsetik en policyskapande och samordnande roll. År 1996 publicerade MFR sina riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning där bl.a. frågor om information och samtycke behandlas (MFR-rapport 2/1996 s. 25-35). Riktlinjerna ansluter nära till bestämmelserna i Helsingforsdeklarationen.

*Information.* Försökspersoner skall informeras på ett sätt och på ett språk som de förstår. Informationen skall innefatta följande delar

- projektets syfte
- projektets uppläggning, med beskrivning av alla metoder och moment som ingår
- den förväntade nyttan av projektet
- noggrann precisering av vad medverkan innebär
- eventuella risker för skada eller obehag för de medverkande

- att deras deltagande är frivilligt och att de har rätt att avbryta sin medverkan, utan att detta medför sämre vård eller behandling.

Huvudprincipen bör enligt riktlinjerna vara att informationen innehåller allt som rimligen kan tänkas påverka försökspersonens ställningstagande. Den bör ges såväl muntligen som skriftligen. Det betonas att forskaren har ett ansvar för att försökspersonen har förstått informationen.

*Samtycke.* När de tilltänkta försökspersonerna har informerats skall forskaren enligt riktlinjerna

- inhämta informerat och frivilligt samtycke att delta från varje försöksperson, eller om ett sådant samtycke inte kan inhämtas,
- motivera varför man bör kunna tillåta ett s.k. presumerat samtycke (dvs. att man kan anta att försökspersonen skulle ha samtyckt om han hade kunnat frivilligt och självständigt ta ställning) eller,
- i vissa fall, varför man bör kunna inhämta ett vikarierat samtycke från någon som tar till vara försökspersonens intresse och t.ex. är förälder, förmyndare eller nära anhörig.

I riktlinjerna betonas att samtyckesproceduren är en av de viktigaste aspekterna för etikkommittén att ta ställning till. Vad gäller frivillighetskomponenten framhålls att den kan undermineras om försökspersonen står i beroendeförhållande till forskaren. Relationer som t.ex. lärare/student och arbetsgivare/ arbetstagare medför ofta att en sådan problematik, men den kan - i större eller mindre grad - föreligga också mellan läkare/patient. Eftersom beroendeförhållanden inte alltid kan undvikas bör formerna för hur samtycket inhämtas uppmärksammas. Vid starka beroendeförhållanden kan det t.ex. enligt riktlinjerna vara lämpligt att samtycket inhämtas av en från projektet fristående person.

I riktlinjerna anges vidare att samtycket kan vara skriftligt eller muntligt. Vid läkemedelsprövningar krävs nästan alltid skriftligt samtycke (se 8 kap. Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning [LVFS 1996:17]). Det anges att det skriftliga samtycket lämpligen kan ske genom signering av den skriftliga informationen, varav patienten och försöksledaren behåller var sitt exemplar.

Vid epidemiologiska studier när man använder sig av populationsstudier kan den individuella informationen i vissa fall ersättas av kollektiv information. Kraven på inhämtande av informerat samtycke kan också i vissa fall innebära att forskningen försvåras eller blir omöjlig att genomföra, t.ex. kan det gälla viss kriminologisk forskning och forskning om missbruk. I vissa sådana specialfall måste etikkommittén bedöma det förväntade värdet av undersökningen vid sitt ställningstagande till frågan om laglig och etisk godtagbar grund finns att frångå kravet på samtycke.

Nytt samtycke krävs om ändringar görs i projektet som kan tänkas påverka försökspersonens villighet att fortsätta sin medverkan. Så kan vara fallet om oväntade biverkningar inträffar som medför att riskerna måste omvärderas. I riktlinjerna poängteras att samtycket innebär att försökspersonen har gett sitt tillstånd till användning av uppgifter om dem som kommit fram inom projektets ram för just det syfte som beskrevs när samtycket inhämtades. Ändras syftet (eller metodiken, jämförelseobjekten, etc) krävs således normalt ett nytt informerat samtycke.

När personer med nedsatt autonomi inte kan ge ett självständigt informerat samtycke, kan flera möjligheter föreligga.

Ett "presumerat samtycke" kan användas t.ex. vid intervention på svårt sjuka personer, i de fall där man kan anta att patienten skulle ha frivilligt samtyckt till åtgärden om han eller hon hade kunnat det. En etikkommitté kan i sådana fall godta åtgärden med patientens bästa för ögonen. Anhöriga bör i sådana fall få den information som i normala fall hade getts till patienten själv.

"Vikarierande samtycke" används när föräldrar, förvaltare eller gode män i viss utsträckning kan ge sitt samtycke i stället för barn eller personer med nedsatt autonomi.

#### 10.2.4 Överväganden angående informerat samtycke i samband med genterapi

Det har i olika sammanhang ansetts att frågan om hur man skall hantera och reglera xenotransplantation är delvis analogt med frågan om hur man skall hantera och reglera genterapi. Ansökningar om kliniska försök med genterapi prövades många år obligatoriskt av RAC, en s.k. Advisory Committee under National Institutes of Health. I samband därmed gavs år 1995 ut ett vägledningsdokument ("Points to consider"). Vad gäller frågan om informerat samtycke anges där följande särskilda punkter som bör tas med i informationen (avsnitt III-B-2 i dokumentet).

- Överväganden när det gäller risker för foster/barn och behovet av skydd vid sexuellt umgänge.
- Nödvändigheten av att medverka i långtidsuppföljning av studien
- Särskild begäran om obduktion

- Intresset från media och andra utomstående intressenter eftersom det rör sig om en ny teknologi av allmänt intresse
- Myndigheters och sponserers tillgång till journaler.

### 10.2.5 Reglering och överväganden rörande informerat samtycke som särskilt avser xenotransplantation

#### **Förslaget till federala riktlinjer rörande smittrisker vid xenotransplantation (USA, 1996)**

I förslaget till federala riktlinjer från år 1996 anges inledningsvis att forskaren vid inhämtande och dokumentering av informerat samtycke skall uppfylla bestämmelserna i den s.k. "common rule" (det gemensamma federala regelverket för forskning på människor) samt följa såväl principerna om god klinisk praxis som de etiska principer som framgår av Belmont-rapporten.

Diskussionen med de tilltänkta försökspersonerna, det skriftliga samtyckesformuläret och den skriftliga information som ges till försökspersonerna skall vidare ta upp följande punkter.

- Risken för infektion av zoonotiska mikroorganismer som det är känt att (arten) av ursprungsdjur kan vara smittade med.
- Risken för överföring av hittills okända zoonotiska mikroorganismer.
- Risken för vidare spridning av smitta till patientens nära anhöriga och andra nära kontakter, särskilt sexuella kontakter.
- Det eventuella behovet av isolering i samband med sjukhusvistelsen eller inskränkningar i levnadsvillkoren sedan patienten skrivits ut (t.ex. särskild diet och inskränkningar i rörelsefriheten).
- Det nödvändiga i att ställa upp på långtidsuppföljning (ev. för resten av livet) och lämnande av vävnads- och serumprover med jämna tidsintervall. Patienten skall uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare om han eller hon drabbas av en allvarlig eller oförklarlig sjukdom.
- Nödvändigheten av att hela tiden hålla forskaren informerad om adressuppgifter och telefonnummer för att möjliggöra en adekvat hälsouppföljning.
- Nödvändigheten av att diskutera med patienten och hans anhöriga när det gäller behovet av obduktion.
- Behovet av att hälsomyndigheterna får tillgång till patientens journaler med bibehållande av patientsekretessen så långt det är möjligt.

Det skriftliga samtyckesformuläret skall tydligt ange att patienten efter ingreppet aldrig skall lämna helblod, blodkomponenter, vävnader, bröstmjölk eller andra kroppsdelar för användning på andra människor.

### **Kennedy-rapporten (Storbritannien 1997)**

I Kennedy-rapporten (jfr s. 113-115) rekommenderas följande särskilda punkter när det gäller informerat samtycke.

- Obligatoriskt krav på (uttryckligt eller vikarierat) informerat samtycke (dvs. inga undantag bör medges).

- Särskilt i den experimentella kliniska fasen, en redogörelse för forsknings- och kunskapsläget både vad gäller den forskning som genomförts och de projekt som innefattat försök på människor. Informationen bör enligt rapporten inkludera hur många försök av det slag som föreslås som redan har ägt rum, vilka eventuella svårigheter (immunologiska och fysiologiska) som finns och vilka resultat som hittills har uppnåtts.

- Information om den potentiella risken för infektion. Informationen bör inkludera vad som är känt och vad som är okänt rörande infektionriskerna, vad som är relevant som resultat från tidigare försök, vilken uppföljning som är aktuell, det förhållandet att uppföljningen kan pågå under patientens återstående livstid och betydelsen av att följa de arrangemang som gäller för den efterföljande uppföljningen/kontrollen samt de implikationer det kan föra med sig för patientens nära kontakter. Samtycket bör omfatta tillgång till och utlämnande av de medicinska uppgifter som behövs för uppföljningen.

- Vilka alternativ till xenotransplantation som finns, vilket bör inkludera t.ex. sannolikheten för att kunna erbjudas allotransplantation.

- Arten av förfarandet (proceduren); vilket bör inkludera information som gör det möjligt för patienten att fatta ett självständigt och personligt beslut om det acceptabla i xenotransplantation som medicinsk teknologi (t.ex. uppgifter om uppfödningen, den genetiska modifieringen och hållandet av ursprungsdjuren; särskilt det mått av lidande som djuren blir eller kan tänkas bli utsatta för som en följd av xenotransplantation).

- Arten av det organ eller vävnad som föreslås bli transplanterat, särskilt om det kan tänkas påverka patientens personlighet.

- De eventuella psykologiska och sociologiska effekter som xenotransplantation kan medföra. Information bör ges om att andra människor kan reagera på ett negativt eller osäkert sätt gentemot den som genomgått en xenotransplantation.

Vidare görs i rapporten en särskild rekommendation om att det bör inrättas ett system för rådgivning som är oberoende av transplantationsteamet

och som den tilltänkte försökspersonen skall få tillgång till innan han eller hon tar ställning i frågan om samtycke.

### **Nuffield-rapporten (Storbritannien 1996)**

I Nuffield-rapporten rekommenderas att de tilltänkta försökspersonerna får möjlighet att samråda med en oberoende och utbildad informatör innan ett samtycke avges. Den information som ges bör inkludera en uppskattning av sannolikheten för ett positivt utfall och vilka risker som finns. Varje protokoll bör också enligt rapporten innefatta ett åtagande om att göra en beskrivning och värdering av patientens livskvalitet före och efter ingreppet. De tilltänkta försökspersonerna bör dessutom informeras om att den efterföljande uppföljningen, som främst sker i syfte att upptäcka eventuella infektioner, är en integrerad del av projektet och att deras samtycke innefattar även denna del.

## 10.3 Smittskyddslagstiftning

### 10.3.1 Smittskyddslagen

Smittskyddslagen (1988:1472) är den centrala författningen på smittskyddsområdet. Med smittskydd enligt smittskyddslagen avses enligt 1 § verksamhet till skydd mot att smittsamma sjukdomar sprids bland människor.

Smittsamma sjukdomar delas in i *samhällsfarliga sjukdomar* och *övriga smittsamma sjukdomar*. Alla samhällsfarliga sjukdomar och vissa andra smittsamma sjukdomar skall anmälas enligt vissa föreskrifter i lagen. De benämns därför *anmälningspliktiga sjukdomar*. Vilka sjukdomar som är samhällsfarliga anges i en särskild bilaga till smittskyddslagen. Regeringen kan i förordning föreskriva vilka övriga sjukdomar som är anmälningspliktiga och, om riksdagens beslut om ändring av bilagan inte kan avvaktas, att en sjukdom skall betraktas som samhällsfarlig från en av regeringen bestämd tidpunkt. Det sistnämnda förfarings sättet gäller emellertid endast om sjukdomen dels bedöms ha hög smittsamhet eller kan få explosiv utbredning, dels om den kan medföra hög dödlighet eller bestående skador bland de smittade. Föreskrifterna skall dessutom snarast underställas riksdagens prövning.

Sjukvårdshuvudmännen svarar för smittskyddet inom respektive sjukvårdsområde. Det skall också utses en smittskyddsläkare med vissa

myndighetsbefogenheter. Smittskyddsläkaren skall bl.a. organisera och leda smittskyddet inom sjukvårdsområdet, verka för att förebyggande åtgärder vidtas och ge allmänheten råd och upplysningar i smittskyddsfrågor. Smittskyddsläkaren har också befogenheter att i vissa i lagen föreskrivna fall vidta tvångsåtgärder mot en enskild patient.

De kommunala miljö- och hälsoskyddsnämnderna ansvarar för smittskyddsåtgärder som riktar sig mot djur, livsmedel, vattentäkter och andra objekt som sprider eller misstänks sprida smittsamma sjukdomar.

Den behandlande läkaren har också vissa skyldigheter. Rent allmänt gäller enligt 10 § att varje läkare i sin hälso- och sjukvårdande verksamhet skall vara uppmärksam på förekomsten av samhällsfarliga och andra anmälningspliktiga sjukdomar och vidta de åtgärder som skäligen kan krävas. Om läkaren har kompetens för det har han också en skyldighet att undersöka en patient som har anledning anta att han har smittats av en anmälningspliktig sjukdom.

Enligt 13 § har den som har anledning anta att han smittats av en samhällsfarlig sjukdom en skyldighet att utan dröjsmål söka läkare och låta undersöka sig. Dessutom har han en skyldighet att följa de förhållningsregler som läkaren meddelar honom. Av 14 § följer att patienten har en upplysningsskyldighet för att underlätta smittspårning. Han skall lämna den behandlande läkaren uppgift om den eller de personer som smittan kan ha kommit från och förts vidare till samt i övrigt lämna upplysningar om smittokällan och var smittan kan ha förts vidare till.

Vid läkarundersökningen skall den behandlande läkaren ta de prov som behövs för att fastställa om den som undersökts har smittats av en samhällsfarlig sjukdom samt informera om den misstänkta sjukdomens art och smittsamhet.

Den behandlande läkaren skall också enligt 16 § meddela den undersökte de *förhållningsregler* som behövs för att hindra smittspridning. Reglerna får avse den undersöktes kontakter med läkaren, hygien, isolering i hemmet, arbete och skolgång samt livsföring i övrigt. Läkaren skall så långt det är möjligt se till att reglerna följs. Reglerna skall också tas in i den undersöktes journal. På den undersöktes begäran skall smittskyddsläkaren pröva reglerna och ändra dem, om han finner det ändamålsenligt.

Regler om *smittspårning* finns i 18 §. Om den undersökte har smittats av en samhällsfarlig sjukdom, skall den behandlande läkaren genom att fråga den smittade söka få veta av vad eller vem som denne kan ha blivit smittad och vilka andra som kan ha blivit smittade av samma smittkälla. Läkaren skall också försöka få reda på till vem som den smittade kan ha fört smittan vidare.

Den särskilda *anmälningsproceduren* vid samhällsfarliga och andra anmälningspliktiga sjukdomar regleras i 20-24a §§.

Läkare som i samband med hälso- och sjukvård, vid obduktion eller vid analys vid mikrobiologiskt laboratorium finner smitta av en samhällsfarlig sjukdom skall anmäla detta till smittskyddsläkaren och Smittskyddsinstitutet samt i vissa fall till den kommunala miljö- och hälsoskyddsnämnden (20 §).

Anmälan skall enligt 21 § innehålla uppgifter om den smittades namn och andra personuppgifter, den sannolika smittkällan, de sannolika smittvägarna, de förhållningsregler som meddelats, de behandlingsåtgärder och andra åtgärder som vidtagits för att hindra smittspridning samt andra uppgifter av betydelse för smittskyddet.

Om en läkare i sin verksamhet konstaterar att någon har smittats av en annan anmälningspliktig sjukdom skall anmälan enligt 22 § göras till smittskyddsläkaren och Smittskyddsinstitutet. Detsamma gäller även beträffande annan sjukdom som är eller misstänks vara smittsam, om sjukdomen fått en anmärkningsvärd utbredning inom ett område eller uppträder i en elakartad form. Anmälningsplikten gäller även obduktionsläkare och läkare vid mikrobiologiskt laboratorium.

En anmälan enligt 22 § skall innehålla uppgift om den smittades identitet samt övriga uppgifter som behövs för att följa sjukdomens utbredning. På begäran av smittskyddsläkaren eller den kommunala miljö- och hälsoskyddsnämnden är läkare skyldig att lämna även andra uppgifter som är av betydelse för smittskyddsarbetet. Anmälan skall göras till smittskyddsläkaren i det sjukvårdsområde där läkaren har sin yrkesverksamhet. Smittskyddsläkaren kan efter en sådan anmälan vidta ytterligare åtgärder för att hindra smittspridning.

I 25-28 §§ finns bestämmelser om särskilda åtgärder vid befarad smittspridning. Den behandlande läkaren skall underrätta smittskyddsläkaren om han har anledning anta att en patient inte kommer att följa eller följer meddelade förhållningsregler (25 §). Detsamma gäller om läkaren i samband med smittspårning finner att det finns anledning anta att en person har smittats av en samhällsfarlig sjukdom och denne inte utan dröjsmål låter sig undersökas (26 §). Underrättelsen skall enligt 27 § innehålla uppgifter om den smittades eller misstänkt smittades namn, personnummer och adress samt andra uppgifter av betydelse för smittskyddsläkarens vidare åtgärder. En underrättelse om misstänkt smitta skall alltid innehålla uppgift om de omständigheter på vilka läkaren grundar sin misstanke. Sedan underrättelse har skett skall smittskyddsläkaren vidta de åtgärder som behövs för att hindra vidare smittspridning eller för att få till stånd en läkarundersökning av den som misstänks vara smittad. Smittskyddsläkaren skall i första hand söka nå rättelse på frivillig väg, om detta kan ske utan risk för smittspridning.

Enligt 29 § har regeringen bemyndigats rätt att meddela föreskrifter om upplysningskyldighet för personer och myndigheter.



I 30-32 §§ finns särskilda bestämmelser som avser underrättelse vid infektion av HIV.

Bestämmelser om de *tvångsåtgärder* som kan vidtas och den beslutsprocess som de omfattas av finns i 33-50 §§. De tvångsåtgärder som kan vidtas är

#### *Kommunala miljö- och hälsoskyddsnämnder*

- förelägganden och förbud, som kan förenas med vite, av kommunala miljö- och hälsoskyddsnämnder (33 §),
- förstörelse av gång- och sängkläder, husgeråd, möbler och andra föremål av personlig natur och avlivning av sällskapsdjur (34 §),

#### *Smittskyddsläkaren*

- tvångsundersökning (36 §),
- tillfälligt omhändertagande (37 §),
- interimistisk tvångsisolering (39 §),

#### *Länsrätten*

- tvångsisolering (38 §), efter ansökan av Smittskyddsläkaren.

I 40-50 §§ finns bestämmelser om tvångsisoleringens varaktighet, omhändertagandet under isoleringen, vilka särskilda befogenheter som gäller under denna tid samt vad som gäller för vistelse utanför sjukhuset.

Beslut av de kommunala nämnderna och smittskyddsläkaren kan överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. Överklagbarheten av beslut av smittskyddsläkaren är emellertid enligt 52 § inskränkt till att gälla förhållningsregler enligt 17 §, tillfälligt omhändertagande enligt 37 §, avslag på en begäran att tvångsisoleringen skall upphöra samt avslag på en begäran eller återkallelse av ett tillstånd att vistas utanför sjukhusets område. Mål och ärenden enligt smittskyddslagen skall handläggas skyndsamt.

Polismyndighet kan på begäran lämna biträde till smittskyddsläkaren när det gäller genomförande av läkarundersökning, förande till sjukhus för tillfälligt omhändertagande eller tvångsisolering eller återföring till sjukhus av den som avvikit från ett tillfälligt omhändertagande eller en tvångsisolering. Samma biträde kan lämnas den kommunala nämnden för tillträde till områden, lokaler och andra utrymmen samt till Socialstyrelsen för tillsynsverksamhet.

All vård och behandling samt läkemedel som behövs från smittskyddssynpunkt vid en samhällsfarlig sjukdom är gratis för patienten. Socialstyrelsen har tillsynen över smittskyddet i landet.

### **Samhällsfarliga sjukdomar enligt bilaga**

- 1.1 difteri, fläckfeber, gula febern, hepatit B, hepatit C, hepatit D, hepatit non A non B non C non D non E, minigokockinfektion, polio, tuberkulos, virala hemorragiska febrar exkl. neofropathia epidemica, återfallsfeber.
- 1.2 hepatit A, hepatit E, kolera, mjältbrand, paratyfoidfieber, pest, rabies, salmonellainfektion, shigellainfektion, tyfoidfieber.
- 1.3 gonorré, infektion av HIV, klamydiainfektion, syfilis, ulcus molle.

### 10.3.2 Övriga smittskydds författningar

#### **Smittskyddsförordningen (1989:301)**

I smittskyddsförordningen har meddelats närmare föreskrifter om tillämpningen av smittskyddslagen. I en bilaga till förordningen finns en lista över de sjukdomar som är anmälningspliktiga samt över de samhällsfarliga sjukdomar för vilka det finns en skyldighet att lämna uppgift om smittbäraren enligt 29 § smittskyddslagen.

#### *Anmälningspliktiga sjukdomar*

A1. Amöbainfektion, infektion av HTLV I och II, invasiv infektion av haemophilus influenzae typ B, infektion av atypiska mykobakterier, malaria, mässling, nefropathia epidemica, kikhosta, pneumokocker med nedsatt känslighet för pencillin, påssjuka, röda hund och stelkramp.

A2. Botulism, campylobacterieinfektion, giardiainfektion, enterhemorragiska e. coli serotyp O157, legionärssjuka, listerios, papegojsjuka, toxoplasmainfektion, trikinos, tularemi och yersiniainfektion.

#### *Upplysningsskyldighet om smittbäraren enl. 29 § smittskyddslagen*

Difteri, hepatit A, hepatit B, infektion av HIV, kolera, pest, tuberkulos och tyfoidfieber.

#### **Lagen (1997:982) om anmälan av vissa allvarliga sjukdomar m.m.**

Enligt den särskilda lagen (1997:982) om anmälan av vissa allvarliga sjukdomar får regeringen för att skydda liv, personlig säkerhet eller hälsa meddela föreskrifter om att även andra allvarliga sjukdomar skall vara anmälningspliktiga.

Detta har i förordningen (1998:58) om anmälan av vissa allvarliga sjukdomar skett beträffande misstanke eller konstaterande av att någon har insjuknat i eller avlidit av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom eller annan besläktad human spongiform encefalopati. Anmälan skall ske till Smittskyddsinstitutet. Anmälan skall innehålla uppgift om den sjukas eller avlidnes namn och personnummer samt andra uppgifter av betydelse som behövs för att kunna klargöra sjukdomens utbredning och epidemiologi.

## 10.4 Författningar som berör läkemedel och medicintekniska produkter

### 10.4.1 Läkemedelslagen

Läkemedelslagen (1992:859) kan huvudsakligen karakteriseras som en säkerhetslagstiftning inom den speciella förvaltningsrätten som primärt är inriktat på produktkontroll av läkemedel och läkemedelsnära produkter. Det grundläggande syftet med lagstiftningen är att värna folkhälsan och patientsäkerheten. Regelverket bygger på två grundpelare, dels en förhandskontroll av läkemedel inför godkännande för försäljning, dels en efterkontroll och tillsyn av läkemedlens ändamålsenlighet.

Läkemedelslagstiftningen omfattas av EU:s inre marknad och bygger därför på gemenskapsrättsliga direktiv och andra rättsakter. Läkemedelsverket är tillsynsmyndighet över verksamhet som omfattas av dessa rättsakter eller av läkemedelslagen eller föreskrifter som utfärdats med stöd av lagen.

I detta sammanhang finns anledning att ta upp den grundläggande läkemedelsdefinitionen i 1 § och bestämmelserna om kliniska läkemedelsprövningar i 13 och 14 §§.

Med läkemedel avses enligt 1 § första stycket varor som är avsedda att tillföras människor eller djur för att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom eller att användas i likartat syfte.

Definitionen är beskrivande och bygger på fem grundrekvisit som måste vara uppfyllda för att lagen skall vara tillämplig. Det skall vara fråga om en *vara* som är *avsedd att tillföras en organism* med ett *visst syfte*. Kontrollen inriktas enligt definitionen således på bruksfärdiga produkter (*”varor”*) och inte på substanser. Säljarens avsikt (*”avsedd att”*) är därtill avgörande. Direkta eller indirekta läkemedelspåståenden kan med andra ord göra att lagen blir tillämplig. Varan skall också vara avsedd att *”tillföras”* organismen. Den skall invärtes eller utvärtes påverka eller påverkas av organismen. Genom tillföranderekvisitet utesluts bl.a. diagnostisk och radiologisk utrustning samt medicin-

tekniska produkter från lagens tillämpningsområde. Varan skall tillföras ”*människor eller djur*”. Djurbegreppet får tolkas utifrån syftet med behandlingen och inte utifrån djursystematiken. Ett läkemedel kan vara avsett för ett djur och samtidigt vara skadligt för andra djur. Varan skall slutligen vara avsedd för ett visst ”*syfte*”. Det skall vara fråga om ett direkt syfte, något som utesluter bl.a. passivt förebyggande medel som t.ex. sockerfri kost för diabetiker. Med ”likartat syfte” avses t.ex. bedövningsmedel och medel för behandling av operativa blödningar.

Till skillnad mot äldre lagstiftning särbehandlas inte s.k. bakteriologiska läkemedel.

I 13 och 14 §§ finns bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar.

En klinisk undersökning på människor eller djur (klinisk läkemedelsprövning) får enligt 13 § första stycket utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. Prövningen skall enligt samma bestämmelse vara etiskt försvarlig, vilket innebär att den normalt skall granskas och prövas av en regional forskningsetikkommitté innan tillstånd ges. Prövningen får utföras i samband med sjukdomsbehandling (”terapeutiska prövningar”, fas II, III eller IV) eller utan sådant samband (”icke-terapeutiska-prövningar”, ofta fas I).

Enligt andra stycket skall patienter eller försökspersoner som avses delta i prövningen få sådan information om denna att de kan ta ställning till om de vill delta.

Informationen skall ges såväl innan prövningen inleds som under genomförandet och så länge den pågår. Informationen skall avse syftet med prövningen, hur genomförandet skall gå till och vilka risker som kan vara förknippade med ett deltagande.

Samtycke skall enligt tredje stycket alltid inhämtas vid icke-terapeutiska prövningar. Den som har förvaltare eller god man eller undergår psykiatrisk tvångsvård eller rättspsykiatrisk vård får inte delta i sådana prövningar.

För terapeutiska prövningar skall samtycke inhämtas, om inte synnerliga skäl föreligger att ändå företa prövningen. Med synnerliga skäl avses t.ex. undersökning av egenskaper hos läkemedel som bara används hos personer som är medvetlösa.

En klinisk läkemedelsprövning kräver enligt 14 § tillstånd av Läke-  
medelsverket. Tillståndet kan återkallas enligt 20 § andra stycket.

#### 10.4.2 Lagen om medicintekniska produkter

Lagen (1993:584) om medicintekniska produkter, som liksom läkemedelslagen kan karakteriseras som en produktkontrollförfattning, avser

enligt 2 § produkter som enligt tillverkarens uppgift, separat eller i kombination med annat, skall användas för att hos människor enbart eller i huvudsak

1. påvisa, förebygga, övervaka, behandla eller lindra en sjukdom,
2. påvisa, övervaka, behandla, lindra eller kompensera en skada eller ett funktionshinder,
3. undersöka, ändra eller ersätta anatomin eller en fysiologisk process, eller
4. kontrollera befruktning.

Lagen och de föreskrifter som meddelats med stöd av lagen baseras på ett EG-direktiv (93/42 EEG).

Enligt 2 § andra stycket undantas produkter som skall anses som läkemedel, eftersom de uppnår sin huvudsakliga verkan med hjälp av farmakologiska, immunologiska eller metaboliska medel. Produkter som används för att administrera läkemedel omfattas emellertid. Tillbehör som behövs för att produkten skall kunna användas i enlighet med syfte skall också enligt 3 § omfattas.

Enligt 4 § får regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer föreskriva att lagen skall gälla för produkter som i fråga om användningen står nära medicintekniska produkter samt att lagen helt eller delvis inte skall gälla i fråga om vissa produkter. Produkter som innehåller biologiskt aktivt material från djur undantas bl.a. med stöd av denna bestämmelse från lagens tillämpningsområde enligt 2 § 4 g) i Socialstyrelsens föreskrifter (1994:20) om medicintekniska produkter.

Enligt 8 § får regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer meddela föreskrifter om att klinisk prövning skall äga rum för vissa produkter. Enligt 6 § i förordning (1993:876) om medicintekniska produkter får Socialstyrelsen meddela sådana föreskrifter. Sådana föreskrifter har meddelats genom Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 1994:20) om medicintekniska produkter samt genom Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 1994:2) om aktiva medicintekniska produkter för implantation.

## 10.5 Författningar som berör djurens välfärd

### 10.5.1 Inledning

I syfte att skydda djurens välfärd finns i Sverige ett förhållandevis omfattande regelverk, främst djurskyddslagen (1988:534), djurskyddsförordningen (1988:539) och olika myndighetsföreskrifter som meddelats

med stöd av dessa författningar. När det särskilt gäller djurförsök har man också byggt upp en särskild beslutsprocess för den etiska prövningen och för detta ändamål inrättat djurförsöksetiska nämnder (se 21 § djurskyddslagen och 41-48 §§ djurskyddsförordningen). I promemorian görs en kortfattad genomgång av de bestämmelser som kan få betydelse för våra överväganden när det gäller xenotransplantation och djurens välfärd. Vissa andra författningar som berör djurens välfärd, t.ex. författningar rörande genetisk modifiering och smittskydd behandlas också men kortfattat.

## 10.5.2 Djurskyddslagstiftningen

### Djurskyddslagen

I 1 § djurskyddslagen (1988:534) anges att lagen skall tillämpas när det gäller vård och behandling av husdjur. Ett tillägg har gjorts år 1998 om att den också skall tillämpas på andra djur om de hålls i fångenskap eller om de används för vetenskaplig forskning eller undervisning, framställning av läkemedel eller kemiska produkter eller för andra jämförbara ändamål i enlighet med 19 §. Beteckningen försöksdjur kommer att användas för de djur som används för sådana ändamål.

De grundläggande bestämmelserna om djurhållningen framgår av 2-9 §§. De bakomliggande principerna bakom djurskyddslagstiftningen kan sägas ha fått sitt uttryck i främst 2 och 4 §§.

Djurskyddslagens portalparagraf finns i 2 §. Där föreskrivs att djur skall behandlas väl och skyddas mot onödigt lidande och sjukdom. Om användningen av försöksdjur har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd skall djuren enligt andra meningen inte anses ha varit utsatt för onödigt lidande eller sjukdom.

Den grundläggande bestämmelsen om djurhållningen av bl.a. försöksdjur finns i 4 §, vari anges att djuren skall hållas och skötas i en god djurmiljö och på ett sådant sätt att det främjar deras hälsa och ger dem möjlighet att bete sig naturligt.

Transport av djur regleras i 8 §, varav framgår bl.a. att transportmedlet skall vara lämpligt för ändamålet och ge djuren skydd mot värme och köld samt mot stötar, skavning och liknande. I den utsträckning som behövs skall djuren också hållas skilda från varandra.

Enligt 10 § är det i princip förbjudet att göra operativa ingrepp på djur i andra fall än när det är befogat av veterinärmedicinska skäl. Det görs emellertid undantag för försöksdjur.

I 12 § anges att regeringen, eller efter regeringens bemyndigande, Jordbruksverket får meddela föreskrifter om förbud mot eller villkor för

*dels* tillförsel av hormoner eller andra ämnen till djur för att påverka djurets egenskaper av andra skäl än hälsoskäl, *dels* avel med sådan inriktning som kan medföra lidande för djuren eller påverka djurens naturliga beteenden.

De centrala bestämmelserna som avser försöksdjur, tillstånd att använda försöksdjur och den etiska prövningen av djurförsök finns i 19-23 §§.

I 19 § föreskrivs följande.

"Djur får användas för vetenskaplig forskning eller undervisning, sjukdomsdiagnos, framställning av läkemedel eller kemiska produkter eller för andra jämförliga ändamål endast under förutsättning

1. att det syfte som avses med verksamheten inte kan uppnås med någon annan tillfredsställande metod utan användning av djur,
2. att verksamheten utformas så att djuren inte utsätts för större lidande än vad som är absolut nödvändigt, och
3. att det vid verksamheten inte används andra djur än sådana som fötts upp för ändamålet."

Således kan man konstatera att tillstånd till djurförsök kräver att det inte finns några alternativ (första punkten) och att det lidande som försöket kan innefatta är absolut nödvändigt (andra punkten). I princip krävs dessutom att det är fråga om s.k. destinationsuppfödda djur, dvs. djur som föds upp för att användas som försöksdjur.

Den svenska definitionen av djurförsök är ändamålsinriktad. Om djuren skall användas för vetenskaplig forskning, framställning av medicin eller annat jämförligt ändamål skall de anses som försöksdjur. Med en sådan definition kommer ursprungsdjur, såväl i den inledande experimentella kliniska fasen som i en senare fas när xenotransplantation eventuellt har blivit en etablerad behandlingsform, att anses som försöksdjur. Tillämpar man däremot den definition som används i Europarådets konvention om skydd av ryggradsdjur som används i försök och annat vetenskapligt ändamål (1986/ETS 123) och i EU-direktivet om försöksdjursanvändning (Dir. 86/609/EEG) som kommer troligen ursprungsdjur inte att omfattas, eftersom det där krävs att djuren kan tillfogas smärta, lidande, ångest eller bestående skador och man har gjort undantag för de mest skonsamma metoderna som godtagits i modern praxis för avlivning och märkning av djur. Om ett djur avlivas med en sådan skonsam metod för att man skall få tillgång till ett organ eller en vävnad för användning t.ex. vid framställning av cellkulturer betraktas detta inte som ett djurförsök i konventionens eller direktivets mening (jfr SOU 1998:75 s. 33).

Enligt 19 a § krävs tillstånd för försöksdjursverksamhet eller för destinationsuppfödning för sådant ändamål. Frågan om tillstånd avgörs av Jordbruksverket efter en lämplighetsprövning. Vid tillståndsprövningen skall tas särskild hänsyn till om den sökande kan anses lämpliga att bedriva verksamheten och om de anläggningar i vilka verksamheten skall bedrivas är lämpliga från djurskyddssynpunkt. Om prövningen gäller tillstånd till uppfödning av försöksdjur skall hänsyn också tas till behovet av sådana djur.

Om Jordbruksverket beviljar tillstånd skall det enligt 20 § finnas en godkänd *föreståndare* som ansvarar för verksamheten och en veterinär som skall ge råd och anvisningar för hur verksamheten skall bedrivas och bistå vid behandlingen av djuren. Dessutom skall det finnas en för verksamheten tillräckligt stor personal som har den utbildning och kompetens som behövs. Föreståndaren och veterinären har ett ansvar för att verksamheten bedrivs i enlighet med djurskyddslagen och det övriga regelverket som avser djurskydd.

Användning av försöksdjur skall enligt 21 § godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan användningen påbörjas. Ytterligare föreskrifter om den djurförsöksetiska prövningen framgår av djurskyddsförordningen och föreskrifter och anvisningar från Centrala försöksdjursnämnden.

Av 23 § framgår att den som hanterar försöksdjur skall märka djuren, upprätta instruktioner för och föra anteckningar och lämna upplysningar om verksamheten.

Jordbruksverket är enligt 24 § den centrala tillsynsmyndigheten för djurskyddet. Beslut i särskilda fall enligt lagen eller med stöd av regeringens förordnande enligt lagen och som meddelats av andra statliga myndigheter än regeringen får enligt 38 § överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten.

### **Djurskyddsförordningen**

I djurskyddsförordningen (1988:539) har regeringen meddelat mer detaljerade föreskrifter om vård och behandling av de djur som omfattas av djurskyddslagstiftningen.

Vad gäller de allmänna bestämmelserna om djurhållningen kan nämnas följande paragrafer som särskilt avser grisar. (I lagtexten används beteckningen svin.)

Enligt 12 § skall avelssvin om möjligt ges tillfälle att vistas ute under sommartid. Av 14 § framgår att svin skall hållas lösgående. Fixeringsanordningar får enligt 15 § första stycket endast användas



tillfälligt. I 16 § föreskrivs att boxar för svin skall vara försedda med strö av halm eller annat jämförbart material.

Den som transporterar levande djur skall enligt 22 § ha tillsyn över djuren och vidta de åtgärder som behövs för att djuren under lastning, transport och urlastning inte skadas eller orsakas lidande.

Enligt 28 § är det förbjudet att tillföra djur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurets egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymtom. Jordbruksverket får medge undantag från förbudet. Avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden enligt 29 §.

I 40-55 a §§ finns specialbestämmelser som gäller för försöksdjur.

Frågor om tillstånd enligt 19 a § djurskyddslagen prövas av Jordbruksverket.

De djurförsöksetiska nämndernas organisation, sammansättning och beslut framgår av 41-49 §§. Följande bestämmelser bör särskilt framhållas.

Enligt 43 § skall varje nämnd bestå av en ordförande och en vice ordförande samt lekmän, forskare och representanter för den personal som har hand om försöksdjur. CFN utser ordföranden och vice ordföranden som skall vara opartiska och företrädesvis vara lagfarna och ha erfarenhet av dömande verksamhet. Av övriga ledamöter i nämnden skall hälften vara lekmän. Bland lekmännen skall representanter för djurskyddsorganisationer ingå till ett antal som understiger hälften.

Antalet ledamöter bestäms av CFN och utses för en period om högst fyra år i sänder, men antalet får inte överstiga 14 personer (44 §).

Frågan om när nämnden är beslutsför regleras av 45 § och i CFN:s föreskrifter. Därav framgår att nämnden är beslutsför när ordföranden eller vice ordföranden och minst sex övriga ledamöter, varav hälften lekmän, deltar i beslutet. Av de övriga ledamöterna skall alltid minst hälften vara lekmän.

Nämnden kan enligt 46 § uppdra åt en eller flera ledamöter att bereda ärendena. Nämnden skall också biträda den som leder djurförsöken med råd (48 §). Enligt sistnämnda bestämmelse skall djurförsöken omprövas ur etisk synvinkel vart tredje år.

Utgångspunkterna för nämndernas prövning framgår av 49 §. Vid prövningen skall tas hänsyn till å ena sidan försökets betydelse och å andra sidan lidandet för djuren. Det skall med andra ord göras en intresseavvägning. Om försöket inte kan anses angeläget från allmän synpunkt skall ansökningsen avslås. En ansökan om djurförsök skall också avslås, om det är möjligt att få likvärdig kunskap genom andra metoder.

Av 53 § framgår att ryggradsdjur som används som försöksdjur skall bedövas, om användningen kan medföra fysiskt eller psykiskt lidande. Vissa undantag från detta krav framgår av bestämmelsens andra mening.

Enligt 55 § får inte anläggningar eller andra förvaringsutrymmen för försöksdjur uppföras, byggas till eller byggas om utan att Jordbruksverket på förhand har godkänt anläggningarna eller förvaringsutrymmena från djurskydds- och djurhälsosynpunkt.

Enligt 60 § får Jordbruksverket meddela verkställighetsföreskrifter för djurskyddslagen och djurskyddförordningen.

**Centrala försöksdjursnämndens kungörelse (LSFS 1988:45) med föreskrifter och allmänna råd om den etiska prövningen av användningen av djur för vetenskapliga ändamål m.m. (senast ändrad genom SJVFS 1998:50)**

CFN har i samband med djurskyddslagens tillkomst år 1988 utfärdat en kungörelse (LSFS 1988:45) med föreskrifter och allmänna råd om den etiska prövningen av användningen av djur för vetenskapliga ändamål m.m. I föreskrifterna och de allmänna råden ges närmare bestämmelser och bakgrunden till den djurförsöksetiska prövningen.

I 1 § erinras om att bestämmelser om etisk prövning av djurförsök finns i 21 och 22 §§ djurskyddslagen och i 41-49 §§ djurskyddförordningen. I de allmänna råden redogörs för innehållet förarbetena till 1988 års djurskyddslag och de senaste ändringarna från år 1998. Bland annat förklaras bakgrunden till varför besluten från de djurförsöksetiska nämnderna från den 1 mars 1998 är formellt bindande och kan överklagas. EU-kommissionen har också i ett s.k. motiverat yttrande ansett att Sverige måste införa ett system som gör det möjligt att med *bindande verkan* förbjuda enskilda djurförsök för att på ett riktigt sätt genomföra EU:s direktiv 86/609/1986 om tillnärmning av medlemstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål.

Vid prövningen skall inte endast själva djurförsöket och dess utförande bedömas utan även frågor om djurens vård och förvaring omedelbart före, under och omedelbart efter försöket. I prövningen skall också beaktas bestämmelserna i den tidigare nämnda Europarådskonventionen (ETS 123) om skydd av ryggradsdjur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål.

I 2 § anges att den etiska prövningen gäller för däggdjur, fåglar, kräldjur, groddjur, fiskar och rundmunnar. De allmänna råden anger att prövningen endast gäller levande djur. Frågan om forskning på djurembryon är underkastad prövning får enligt råden bedömas från fall

till fall med hänsyn till embryonernas utveckling. Av 3 § framgår vissa undantag från den etiska prövningen avseende utfodringsförsök och ringmärkning av fåglar.

I de återstående bestämmelserna (4-18 §§) finns mera detaljerade föreskrifter med därtill knutna allmänna råd om de djurförsöksetiska nämndernas verksamhet och prövning. En ansökan om etiskt godkännande av ett djurförsök skall göras av försöksledaren (7 §). Nämnden skall enligt 8 § tillse att ansökningsärendet blir tillräckligt utrett och allsidigt prövat. Ärendet skall avgöras genom ett beslut om godkännande eller ett beslut om avslag. Ett beslut om godkännande får förenas med villkor. I de allmänna råden anges att nämnden vid prövningen av ansökan bör ägna särskild uppmärksamhet åt

- syftet med djurförsöket
- om syftet med försöket inte kan uppnås med någon annan tillfredsställande metod utan användning av djur, med annan metod eller med djur av annat slag
- om försöket utformas så att djuren inte utsätts för större lidande än vad som är absolut nödvändigt
- om bedövning eller smärtstillande eller lugnande medel fordras
- om försöket är ett onödigt upprepande av tidigare gjorda försök.

Nämnden bör i samband med sin prövning granska om Jordbruksverket meddelat tillstånd enligt 19 a § djurskyddslagen och om bestämmelserna i verkets föreskrifter om uppfödning, förvaring, tillhandahållande och användning m.m. av försöksdjur (SJVFS 1998:20) är uppfyllda. De allmänna råden anger vidare att det är angeläget att nämnden beaktar dels kravet på destinationsuppfödning och de undantag som finns från detta krav dels de nationella och internationella dokumentationskrav om toxikologiska och andra tester som föreligger i fråga om bl.a. läkemedel. Slutligen anges att nämnden inte behöver vara särskilt aktiv för att få fram uppgifter och utredning kring försökets betydelse från vetenskaplig eller annan allmän synpunkt. Den utredningsplikten vilar av naturliga skäl på sökanden. Vid bristande utredningsmaterial bör ansökan avslås.

#### **Jordbruksverkets föreskrifter (SJVFS 1998:20) om uppfödning, förvaring, tillhandahållande och användning m.m. av försöksdjur**

Jordbruksverket har nyligen i samråd med Centrala försöksdjursnämnden utfärdat föreskrifter om uppfödning, förvaring, tillhandahållande och användning av försöksdjur m.m. (SJVFS 1998:20).

I 2 kap. finns bestämmelser om användning av försöksdjur. Av 2 kap. 1 § framgår att valet av djurart skall noga övervägas när ett djurförsök skall genomföras. Den försöksplan skall väljas som

1. kräver det minsta antalet djur,
2. tar i anspråk djur med den lägsta graden av neurofysiologisk känslighet,
3. förorsakar det minsta lidandet eller den lägsta graden av bestående men, samt
4. har de största utsikterna att ge ett tillfredsställande resultat.

Enligt 2 kap. 2 § skall data som härrör från andra försök inom EU i största möjliga utsträckning erkännas, om inte ytterligare försök krävs med hänsyn till folkhälsa och säkerhet.

I 5 kap. finns regler om åtgärder i samband med avslutandet av ett djurförsök. Ett bedövat försöksdjur som kan få svåra smärtor när bedövningen upphör skall, innan bedövningen upphört att verka, behandlas med smärtstillande medel eller, när det inte är möjligt, omedelbart avlivas utan onödigt lidande (5 kap. 1 §). När försöket avslutas skall en veterinär, om inte en djurförsöksetisk nämnd beslutat att djuret skall avlivas, besluta om djuret skall leva vidare eller avlivas. Om djuret avlivas skall det ske utan onödigt lidande. Djuret får inte hållas vid liv om det riskerar bestående smärta eller ångest även om det i övriga avseenden har återvunnit sitt normala hälsotillstånd (5 kap. 2 §). Ett djur som får leva vidare skall få vård, hållas på samma sätt som ett försöksdjur och stå under tillsyn av en veterinär eller en godkänd föreståndare (5 kap. 3 §).

I 6 kap. föreskrivs att *primater*, hundar, katter och kaniner (men inte grisar) som finns på en anläggning för försöksdjur skall märkas med en individuell identitetsmärkning och att en särskild journal skall föras individuellt över varje sådant djur. Journal skall också föras över andra ryggradsdjur, antingen individuellt eller i grupp.

I övrigt finns bestämmelser om utbildningskrav för personalen samt krav på att det finns en godkänd föreståndare och en till anläggningen knuten veterinär som utövar tillsyn över verksamheten.

Jordbruksverket har också utfärdat detaljerade föreskrifter som avser operativa ingrepp på djur (SJVFS 1993:154, ändrad 1995:11) och transport av levande djur (SJFVS 1996:105, ändrad 1997:82).

### 10.5.3 Övriga författningar

#### Författningar avseende genetiskt modifierade organismer

Eftersom xenotransplantation med stor sannolikhet kommer att innebära användning av transgena djur som avelsdjur och ursprungsdjur blir det särskilda regelverket för genetiskt modifierade organismer (GMO) tillämpligt. Den svenska regleringen på området grundar sig på två EU-direktiv, dels direktivet om innesluten användning av GMO (90/219/EEG), dels direktivet om avsiktlig utsättning av GMO i miljön (90/220/EEG).

Både innesluten användning och avsiktligt utsläppande av GMO, liksom när produkter som innehåller GMO släpps ut på marknaden, regleras numera i bestämmelserna om genteknik i 13 kap. miljöbalken (MB). Bestämmelserna syftar, förutom till att uppfylla de allmänna målen i MB, till att särskilda etiska hänsyn skall tas vid genteknisk verksamhet (13 kap. 1 § andra stycket).

Med *GMO* avses enligt 13 kap. 4 § en organism (dvs. en biologisk enhet som kan föröka sig eller föra över genetiskt material) där det genetiska materialet har ändrats på ett sätt som inte inträffar naturligt genom parning eller rekombination.

Med *innesluten användning av GMO* avses enligt 13 kap. 5 § bl.a. en verksamhet där någon modifierar organismer genetiskt eller förvarar, transporterar eller använder GMO och där fysiska eller en kombination av fysiska, kemiska eller biologiska hinder används för att begränsa dessa organismers kontakt med allmänheten och miljön. Med *avsiktlig utsättning* avses enligt 13 kap. 6 § ett avsiktligt införande av GMO i miljön utan särskild inneslutning.

Av 13 kap. 8 § framgår att såväl innesluten användning som avsiktlig utsättning av GMO skall föregås av en särskild utredning så att det kan bedömas vilka hälso- och miljöskador som organismerna kan orsaka. Utredningen skall vara gjord enligt vetenskap och beprövad erfarenhet.

Vid genteknisk verksamhet skall enligt 13 kap. 10 § tas särskilda etiska hänsyn. Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får också enligt 13 kap. 11 § meddela särskilda föreskrifter om försiktighetsmått.

Enligt 13 kap. 12 § krävs tillstånd. Tillstånd får endast meddelas om verksamheten är etisk försvarbar.

### **Författningar angående smittskydd och djur**

Motsvarigheten till smittskyddslagen på djursidan är den nyligen antagna epizootilagen (1999:657), som trätt i kraft den 1 oktober 1999. Den lagen gäller sådana allmänfarliga djursjukdomar som kan spridas genom smitta bland djur eller från djur till människa (epizootiska sjukdomar). Lagen syftar till att genom olika tvångsåtgärder bekämpa och utrota en sjukdom som normalt inte finns i landet. Åtgärderna kan endast vidtas om sjukdomen är anmälningspliktig enligt en särskild lista.

Åtgärder som syftar till en mera kontinuerlig smittskyddskontroll finns i dag genom den nyligen beslutade zoonoslagen (1999:658), som trätt i kraft den 1 oktober 1999. Den lagen gäller sjukdomar och smittämnen hos djur som kan spridas naturligt från djur till människa (zoonoser) och som inte omfattas av epizootilagen. Lagen omfattar endast sådana zoonoser som det finns tillräckliga kunskaper om för en effektiv kontroll och bekämpning. Vilka zoonoser som omfattas anges i verkställighetsföreskrifter. I dag gäller den endast för salmonella.

I fråga om andra zoonoser än sådana som omfattas av zoonoslagen finns bestämmelser i lagen (1992:1683) om provtagning på djur, m.m. (provtagninglagen). Den lagen avser kartläggning och kontroll av smittsamma djursjukdomar, kontroll av vissa ämnen och rests substanser i djur och djurprodukter, märkning och registrering av djur samt åtgärder för att förebygga och hindra spridning av smittsamma djursjukdomar. Vad som i provtagninglagen sägs om djursjukdomar gäller också för smittämnen hos djur.

Enligt 2 § får regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer föreskriva eller i det enskilda fallet besluta om provtagning eller undersökning av djur för att kartlägga förekomsten av, fastställa frihet från eller kontrollera vissa smittsamma djursjukdomar. En sådan provtagning eller undersökning får enligt 3 § utföras utan samtycke från ägaren eller annan rättsinnehavare och skall genomföras på ett sätt som innebär så små olägenheter som möjligt för denne.

Lagen innehåller i övrigt en rad bemyndiganden till regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer, i praktiken Jordbruksverket, att meddela föreskrifter om bl.a. hälsoövervakning och rapporteringskyldighet, smittskyddsåtgärder såsom avlivning och isolering samt för att uppfylla Sveriges åtaganden enligt internationella överenskommelser om märkning och registrering. Jordbruksverket utövar tillsynen över lagens efterlevnad.

## 10.6 Författningar angående register och biobank

### 10.6.1 Inledning

Enligt våra direktiv skall vi dels överväga om det finns skäl att inrätta ett *system för registrering och övervakning av de patienter som eventuellt kommer att genomgå en xenotransplantation*, dels föreslå riktlinjer för *registrering av ursprungsdjur samt arkivering av vävnad från dessa djur*.

Det kan i det sammanhanget finnas skäl att överväga en samordning mellan ett eventuellt patientregister och ett eventuellt register för ursprungsdjuren eller att överväga tillskapandet av ett gemensamt register som omfattar uppgifter om både patienter och ursprungsdjur. Med hänsyn till smittskyddet bör det nämligen kunna ske en koppling mellan patientuppgifter och uppgifter om ursprungsdjuret t.ex. vid en smittspårning.

Vidare kan det finnas skäl att överväga om det bör inrättas en s.k. biobank bestående av blodprov och andra vävnadsprover från patienter och eventuellt från nära kontakter. Syftet med biobanken är i så fall att den skall kunna användas vid en eventuell retrospektiv smittspårning eller en epidemiologisk undersökning.

Som bakgrund till frågor om register och arkiv finns det skäl att belysa de rättsliga aspekterna både vad gäller patienter och ursprungsdjur samt att göra en kortfattad översyn över vilka register och arkiv som finns i dag och vem som är personuppgiftsansvarig och arkivhållare för dessa.

### 10.6.2 Rättslig reglering av patientregister

#### Allmänt om reglering av registerfrågor

Upprättande av register som kan behövas för uppföljning och kontroll av patienter innebär behandling av personuppgifter. Den grundläggande regleringen avseende behandling av personuppgifter finns numera i personuppgiftslagen, PUL (1998:204). Inom hälso- och sjukvårdsområdet har dessutom införts vissa specialförfattningar som i vissa delar avviker och kompletterar regleringen i PUL. Det gäller främst lagen (1998:543) om hälsodataregister och lagen (1998:544) om vårdregister (vårdregisterlagen). Det finns också andra registerförfattningar som avser särskilda register, t.ex. biverkningsregistret och sjukvårdsregistret.

Uppgifter om patienters hälsotillstånd och andra personliga förhållanden och om vårdåtgärder skall, om de behövs för en god och säker vård av patienten, föras in i en patientjournal. Detta framgår av patientjournalagen (1985:562). Automatiserad behandling för journalföring av uppgifter i patientjournaler regleras numera i vårdregisterlagen.

### Personuppgiftslagen (PUL)

PUL utgör en teknikberoende och generell reglering av all hantering av personuppgifter. Syftet med PUL är enligt 1 § att skydda människor mot att deras integritet kränks genom behandling av personuppgifter. Allmänt kan sägas att PUL bygger på den s.k. hanteringsmodellen. All behandling av personuppgifter är förbjuden, om det inte särskilt föreskrivs att den är tillåten.

Regleringen i PUL är emellertid dispositiv. Om det i en annan lag eller författning finns avvikande bestämmelser skall de gälla i stället för PUL (2§). Här kan särskilt hänvisas till lagen om hälsodataregister och lagen om vårdregister som berörs nedan. Men det är också så att PUL kompletterar de särskilda registerförfattningarna i de delar som inte berörs där.

Med *personuppgift* avses enligt 3 § all slags information som som direkt eller indirekt kan hänföras till en fysisk person som är i livet. Enligt samma paragraf definieras också *behandling av personuppgifter* som varje åtgärd eller serie av åtgärder som vidtas i fråga om personuppgifter, vare sig det sker på automatisk väg eller inte. Som exempel på sådan behandling anges insamling, registrering, organisering, lagring, bearbetning eller ändring, återvinning, inhämtande, användning, utlämning genom översändande, spridning eller annat tillhandahållande av uppgifter, sammanställning eller samkörning, blockering, utplåning eller förstöring.

PUL gäller enligt 5 § för behandling av personuppgifter som helt eller delvis är automatiserad samt för annan behandling av personuppgifter som ingår i ett register. I 6 § görs undantag för sådan behandling av personuppgifter som är av rent privat natur. I 7 och 8 §§ finns specialbestämmelser om förhållandet mellan å ena sidan PUL och å andra sidan tryck- och yttrandefriheten och offentlighetsprincipen.

I 9 och 10 §§ PUL finns de centrala bestämmelserna om vilka krav som gäller för behandling av personuppgifter. Enligt 9 § skall den personuppgiftsansvarige (dvs. oftast den myndighet som bestämmer ändamålen med och medlen för behandlingen av personuppgifter) se till att personuppgifter



1. behandlas bara om det är lagligt
2. bara behandlas på ett korrekt sätt och i enlighet med god sed
3. samlas in bara för särskilda, uttryckligt angivna och berättigade ändamål
4. inte behandlas för något ändamål som är oförenligt med det för vilket uppgifterna samlades in
5. som behandlas är adekvata och relevanta i förhållande till ändamålen
6. som behandlas inte är fler än vad som är nödvändigt med hänsyn till ändamålen
7. som behandlas är riktiga och, om det är nödvändigt, aktuella.

Dessutom anges att alla rimliga åtgärder måste vidtas för att rätta, blockera eller utplåna sådana personuppgifter som är felaktiga eller ofullständiga med hänsyn till ändamålen med behandlingen. Personuppgifterna får inte heller bevaras under en längre tid än vad som är nödvändigt med hänsyn till ändamålen med behandlingen.

Behandling av personuppgifter för historiska, statistiska eller *vetenskapliga ändamål* är särskilt gynnad enligt 9 §, bl.a. anses en sådan senare behandling inte vara oförenlig med de ändamål för vilka de ursprungligen samlats in (andra stycket). Uppgifterna får också bevaras under längre tid (tredje stycket). Vissa restriktioner gäller emellertid enligt 9 §. Personuppgifter får användas för att vidta åtgärder beträffande den registrerade endast om den registrerade lämnat sitt samtycke eller om det finns synnerliga skäl med hänsyn till den registrerades vitala intressen. Ett exempel på det sistnämnda fallet är att en forskare, som undersöker ett misstänkt samband mellan intag av en medicin och någon allvarlig biverkning, upptäcker att det faktiskt finns ett sådant samband och därför använder registeruppgifter för att varna de registrerade så att de kan undersökas och få behandling. Det bör observeras att restriktionerna i fjärde stycket inte gäller för en myndighets användning av personuppgifter i allmänna handlingar (8 § andra stycket).

I 10 § anges när behandling av personuppgifter är tillåten. Enligt bestämmelsen får personuppgifter bara behandlas om den registrerade har *lämnat sitt samtycke eller om behandlingen är nödvändig för uppfylla vissa särskilt angivna berättigade syften*. Behandlingen skall krävas för

- a) ingående och fullgörande av avtal,
- b) fullgörande av en rättslig skyldighet,
- c) utförande av en arbetsuppgift av allmänt intresse,
- d) utförande av en arbetsuppgift i samband med myndighetsutövning,
- e) skyddet av vitala intressen för den registrerade själv eller för

- f) att tillgodose ett berättigat intresse hos den personuppgiftsansvarige eller en tredje man till vilken personuppgifterna lämnas ut och där det intresset väger tyngre än den registrerades intresse av skydd mot kränkning av den personliga integriteten

Enligt 12 § kan ett lämnat samtycke när som helst återkallas, vilket får till följd att ytterligare personuppgifter om den registrerade inte får behandlas, om en sådan behandling kräver samtycke.

I 13 § finns ett särskilt förbud mot behandling av *känsliga personuppgifter*, varmed avses uppgifter som avslöjar ras eller etniskt ursprung, politiska åsikter, religiös eller filosofisk övertygelse, eller medlemskap i fackförening samt personuppgifter som rör *hälsa* eller sexualliv. Trots det särskilda förbudet är det i vissa undantagsfall tillåtet att behandla känsliga personuppgifter. Undantagsfallen anges i 15-19 §§.

I 15 § anges att sådan behandling får ske om den registrerade har lämnat sitt uttryckliga samtycke eller på ett tydligt sätt offentliggjort uppgifterna. Bland de övriga undantagsfallen bör särskilt nämnas undantagen för hälso- och sjukvård i 18 § och för forskning och statistik i 19 §.

Av 18 § framgår att känsliga personuppgifter får behandlas för *hälso- och sjukvårdsändamål*, om behandlingen är nödvändig för förebyggande hälso- och sjukvård, medicinska diagnoser, vård eller behandling, eller administration av hälso- och sjukvård.

I 19 § anges att känsliga personuppgifter får behandlas för *forsknings- och statistikändamål*, om behandlingen är nödvändig på sätt som sägs i 10 § och samhällsintresset av forsknings- eller statistikprojekt klart väger över den risk för otillbörligt intrång i den personliga integriteten som behandlingen kan innebära. Har behandlingen godkänts av en forskningsetisk kommitté anses behandlingen uppfylla kraven enligt 19 §. Eftersom de forskningsetiska kommittéerna saknar författningsstöd har det i bestämmelsen också tagits en legaldefinition av vad som avses med en sådan kommitté. En forskningsetisk kommitté enligt bestämmelsen är ett sådant särskilt organ för prövning av forskningsetiska frågor som har företrädare för såväl det allmänna som forskningen och som är knutet till ett universitet eller en högskola eller till någon annan instans som i mera betydande omfattning finansierar forskning.

Enligt 22 § får *uppgifter om personnummer* behandlas utan samtycke bara när det är klart motiverat med hänsyn till ändamålet med behandlingen, vikten av en säker identifiering eller något annat beaktansvärt skäl.

I 23-26 §§ finns regler om vilken information som skall lämnas till den registrerade. Enligt 27 § finns det undantag från informations-skyldigheten vid sekretess och tystnadsplikt.

I övrigt innehåller PUL bestämmelser om säkerheten vid behandling, om överföring av personuppgifter till länder utanför den europeiska unionen (s.k. tredje land) och om anmälan till tillsynsmyndighet och dess befogenheter. Dessutom finns bestämmelser om skadestånd (48 §) och straff (49 §).

Regeringen har i personuppgiftsförordningen (1998:1191) meddelat kompletterande föreskrifter om behandlingen av personuppgifter. Av den framgår bl.a. att Datainspektionen är tillsynsmyndighet enligt PUL.

### **Lagen om hälsodataregister**

Den automatiserade behandlingen av personuppgifter inom hälso- och sjukvården har som tidigare nämnts författningsreglerats i två övergripande lagar, varav den ena, lagen om hälsodataregister (1998:543), främst avser rikstäckande register avsedda för forskning och statistik som förs av Socialstyrelsen, Läkemedelsverket eller Smittskyddsinstitutet.

Enligt 1 § får central förvaltningsmyndighet inom hälso- och sjukvården utföra automatiserad behandling av personuppgifter i hälsodataregister. Med central förvaltningsmyndighet avses enligt förarbetena en myndighet som enligt sin instruktion har ett ansvar för en eller flera verksamheter inom hälso- och sjukvårdsområdet (se prop. 1997/98:108 s. 90).

Förhållandet till PUL regleras i 2 §. Av paragrafen framgår att PUL gäller, om inte något annat följer av lagen om hälsodataregister eller av föreskrifter som meddelats med stöd av denna lag. Detta innebär bl.a. att bestämmelser om information samt bevarande och gallring regleras av bestämmelser i PUL.

Ändamålet med ett hälsodataregister framgår av 3 §. Personuppgifter i ett hälsodataregister får behandlas för

1. framställning av statistik,
2. uppföljning, utvärdering och kvalitetssäkring av hälso- och sjukvård, och
3. forskning och epidemiologiska undersökningar.

De angivna ändamålen anger de yttre ramarna för vad uppgifter som finns i ett hälsodataregister får användas till. Det innebär t.ex. att uppgifterna i ett hälsodataregister inte får användas för tillsynsarbete (jfr a.

prop s. 90). Ett register kan inrättas för endast något eller några av de angivna ändamålen eller för samtliga ändamål.

Av 4 § framgår att ett hälsodataregister endast får innehålla de uppgifter som behövs för de ändamål som avses i 3 §. Personuppgifter får hämtas till registret genom samkörning med andra hälsodataregister eller med vårdregister (5§).

Uppgiftsskyldigheten till hälsodataregister regleras i 6 §. Av denna bestämmelse framgår att den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården skall lämna uppgifter för de ändamål som anges i 3 §. Det gäller således såväl sjukvårdshuvudmännen som privata vårdgivare. De centrala förvaltningsmyndigheterna har emellertid ingen skyldighet att lämna uppgifter till varandras register.

Som sökbegrepp får enligt 7 § användas de uppgifter som enligt 4 § får ingå i ett hälsodataregister. Endast den som personuppgiftsansvarig får ha direktåtkomst till uppgifterna i registret. Uppgifterna får lämnas ut på medium för automatiserad behandling endast om uppgifterna skall användas för de ändamål som anges i 3 §.

Sekretesslagens bestämmelser om utlämnande av personuppgifter gäller. Vad gäller rättelse och skadestånd görs i 11 § en särskild hänvisning till PUL.

### **Vårdregisterlagen**

Den andra övergripande författningen som reglerar automatiserad behandling av personuppgifter inom hälso- och sjukvården är lagen (1998:544) om vårdregister (vårdregisterlagen). I den författningsregleras den automatiserade behandlingen av personuppgifter för patientjournalföring enligt patientjournalagen (1985:562). Detsamma gäller annan sådan behandling för dokumentation i och för vården av patienter (andra anteckningar än patientjournaler) samt för patientadministration och för ekonomiadministration avseende vård i enskilda fall. Lagen täcker däremot inte t.ex. lokala och regionala forskningsregister. Dessa regleras av PUL.

Vårdregisterlagen är liksom lagen om hälsodataregister en speciallag i förhållande till PUL, vilken således gäller i de delar som det saknas bestämmelser i vårdregisterlagen (2 §). Genomgående gäller också att vårdregisterlagen får tillämpas med samtidigt beaktande av relevanta bestämmelser i bl.a. sekretesslagen, HSL, patientjournalagen och lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område.

Enligt 1 § får den som bedriver vård utföra automatiserad behandling av personuppgifter i vårdregister. Med vård avses enligt andra stycket bl.a. vård enligt HSL och smittskydd enligt smittskyddslagen. Här bör

nämnas att transplantationsverksamhet omfattas av den centrala definitionen av hälso- och sjukvård enligt HSL.

Vad gäller ändamålet med vårdregister anges i 3 § första stycket att personuppgifter i ett vårdregister får behandlas för dokumentation av vården av patienter eller får sådan administration som rör patienter och som syftar till att bereda vård i enskilda fall. (Andra stycket gäller ekonomiadministration).

Med vård avses även undersökning och behandling. Det är den individriktade verksamheten inom vården som omfattas av regleringen. Patientbegreppet är detsamma som enligt patientjournalagen, dvs. den enskilde i hans kontakt med hälso- och sjukvården (jfr prop. s. 96). Det är fråga om såväl sjukdomsförebyggande åtgärder - t.ex. allmänna och enskilda hälsokontroller - som egentlig sjukvård, t.ex. undersökning och behandling vid ohälsa och omvårdnad. Registerändamålet tar huvudsakligen sikte på verksamheter som avser dokumentation, dvs. journalföring och patientadministration.

Enligt 4 § får personuppgifter i ett vårdregister behandlas även för framställning av statistik, uppföljning, utvärdering och kvalitetssäkring samt uppgiftsutlämnande som framgår av lag eller förordning.

Innehållet i ett vårdregister bestäms av 5 §. Där anges att ett vårdregister endast får innehålla de uppgifter som skall antecknas i en patientjournal, andra vårdanteckningar eller uppgifter som behövs för ekonomiadministration. Uppgifter får i viss utsträckning hämtas från andra vårdregister genom samkörning.

I 7 § första stycket finns ett principiellt förbud mot att använda känsliga personuppgifter som sökbegrepp. Enligt andra stycket gäller detta förbud dock inte bl.a. uppgifter om sjukdom och hälsotillstånd.

Frågan om direktåtkomst till uppgifterna i ett vårdregister regleras i 8 §. Endast den som för de ändamål som anges i 3 och 4 §§ behöver tillgång till uppgifterna för att kunna utföra sitt arbete får ha en sådan åtkomst och då endast för de uppgifter som behövs.

I 10 § görs en särskild erinran om bestämmelserna om bevarande och gallring i patientjournalagen och att de gäller utöver vad som följer enligt PUL.

Informationsskyldigheten framgår av 11 §. Informationen till den registrerade skall innehålla upplysningar bl.a. om vem som är personuppgiftsansvarig, ändamålet med registret, vilken typ av uppgifter som ingår i registret, den uppgiftsskyldighet som följer av lagen om hälso-dataregister och om registreringen är frivillig eller inte.

Utlämnande av uppgifter från ett vårdregister är underkastat de begränsningar som följer av sekretesslagen, patientjournalagen och numera 2 kap. 8-11 §§ lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område.

Bestämmelserna om rättelse och skadestånd i PUL gäller också för vårdregisterlagen (12-13 §§). Vad gäller rättelse dock endast i den mån åtgärderna inte strider mot patientjournalagen.

### **Andra registerförfattningar**

Det finns också en hel del andra författningar, oftast på förordningsnivå, som reglerar särskilda register eller frågan om uppgiftsskyldighet till olika register.

Enligt förordning (1993:1058) om **sjukvårdsregister** hos Socialstyrelsen för forskning och statistik får styrelsen föra ett särskilt sjukvårdsregister där uppgifterna får användas för forskning och statistik.

Enligt förordning (1997:143) om **biverkningsregister** angående läkemedel får Läkemedelsverket föra ett särskilt register över läkemedelsbiverkningar. Uppgifterna i biverkningsregistret får också användas endast för forskning och framställning av statistik.

I förordningen (1993:1057) om viss uppgiftsskyldighet inom hälso- och sjukvården finns bestämmelser om uppgiftsskyldighet enligt lagen om hälsodataregister. I den föreskrivs t.ex. att den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården (vårdgivare) skall lämna uppgifter om från slutna vård utskrivna patienter och vissa öppenvårdspatienter till Socialstyrelsen och lämna uppgifter om biverkningar från läkemedel och andra varor på vilka läkemedelslagen tillämpas till Läkemedelsverket.

### **Centrala register- nuvarande förhållanden**

Som framgått finns det en del centrala personregister som förs av centrala förvaltningsmyndigheter och som möjligen kan stå som modell för ett central register avseende xenotransplantation. I det följande görs en kortfattad redogörelse för dessa register (jfr prop. 1997/98:108 s. 15-24).

#### *Register hos Socialstyrelsen*

Socialstyrelsen är central förvaltningsmyndighet för bl.a. verksamheter som rör hälso- och sjukvård, tandvård eller smittskydd, om det inte är en uppgift för någon annan statlig myndighet. Socialstyrelsens arbete som berör statistik och register är förlagd till enheten Epidemiologiskt Centrum. Där förs för närvarande fyra register. Cancerregistret, Cancermiljöregistret, Medicinska födelseregistret och Sjukvårdsregistret.

*Cancerregistret* inrättades redan år 1958 med stöd av en kungörelse. Syftet med registret var att beskriva cancerens utbredning och frekvens. Ändamålet med registret har sedan 1977 varit att

1. utgöra underlag för statistik rörande incidenter av malign tumörsjukdom med olika lokalisation och tumörtyp med detaljerade uppdelningar mellan demografiska data,
2. utgöra ett centralt basregister för epidemiologiska studier rörande tumörsjukdomar samt att
3. utgöra ett central basregister för uppföljning av t.ex. patientgrupper.

Nu mera föreligger en obligatorisk heltäckande rapporteringsskyldighet till registret vid cancerdiagnoser. Anmälningsskyldighet föreligger såväl för läkare i allmän eller privat tjänst som för patologer och cytologer, vilket är avsett att garantera tillförlitligheten och fullständigheten i registret. Rapporteringen sker primärt till sex regionala cancerregister, vilka regionala onkologiska centra svarar för. En gång om året sker sedan en redovisning av de inkomna anmälningarna till det centrala registret.

Cancerregistret innehåller uppgifter om personnummer, kön, hemort, civilstånd, sjukhus, diagnos, tumörnummer, histopatologiska data och journalnummer. Från dödsorsaksregistret hämtas uppgifter om död i cancer, dödsdatum och underliggande eller bidragande orsaker. För närvarande beräknas ca 1,2 miljoner människor, både levande och döda, omfattas av registret.

*Cancer-miljöregistret* eller rättare sagt *Cancer-miljöregistren* har kommit till efter samkörning av Folk- och Bostadsräkningar från år 1960 samt 1970 och *Cancerregistret*. Registren var tidsbegränsade och har nu överlämnats för långtidsförvaring hos Riksarkivet. Uppgifterna är i identifierbar form och är avsedda att vara tillgängliga för forskning. Registrens ändamål är att utgöra ett underlag för forskning och utredning inom och utom Socialstyrelsen över samband mellan förekomsten av cancersjukdomar och olika miljöfaktorer.

*Medicinska födelseregistret med missbildningsregistret*. Medicinska födelseregistret inrättades år 1972 genom ett regeringsbeslut. Missbildningsregistret tillkom redan år 1965 som en följd av neurosedyn-katastrofen. År 1980 gick missbildningsregistret upp i Medicinska födelseregistret. Registret omfattar uppgifter om samtliga graviditeter som lett till förlossning, förlossningarna och om de nyfödda barnen. I registret lagras uppgifter om bl.a. moderns och barnets personnummer, födelsetid, sjukhus, klinik, tidigare graviditeter, graviditetens längd, förlossningsätt, diagnoser, missbildningsdiagnos och dödlighet.

*Sjukvårdsregistret*. Det nuvarande Sjukvårdsregistret tillkom med stöd av en förordning från år 1993. Socialstyrelsen medges i förord-

ningen rätt att föra ett särskilt sjukvårdsregister för forskning och framställning av statistik. Registret får innehålla uppgifter från det tidigare slutenvårdsregistret och de uppgifter som får hämtas in enligt en särskild förordning om uppgiftsskyldighet. Uppgifterna gäller främst de patienter som föregående år skrivits ut från slutenvården eller de som vårdats i den öppna vården, om vården tidigare vanligen meddelades i den slutna vården.

Uppgifterna avser vårdenhet, personnummer, folkbokföringsort, dag och sätt för in- och utskrivning, diagnos, åtgärder samt orsaker till skador och förgiftningar. Vidare lämnas uppgifter om vården var planerad eller akut och om den avtalstyp som reglerar vårdersättningen.

Registret, som omfattar nästan 30 miljoner vårdtillfällen sedan år 1964, används för såväl klinisk som epidemiologisk forskning och via statistiska bearbetningar för utvärdering och planering av hälso- och sjukvården.

*Vissa andra register.* Socialstyrelsen för också vissa andra register. Av dessa kan särskilt nämnas abortregistret, registret över steriliseringar och dödsorsaksregistret. De två förstnämnda registren innehåller numera inga identifierbara personuppgifter och det sistnämnda registret omfattas inte av PUL till följd att det endast avser avlidna personer.

#### *Register hos Läke-medelsverket*

Läke-medelsverket är central förvaltningsmyndighet för kontroll och tillsyn av läke-medel och läke-medelsnära produkter m.m. i den utsträckning som sådana frågor inte handhas av någon annan statlig myndighet. Hos verket förs två register över biverkningar av läke-medel, varav det ena fördes över från Socialstyrelsens läke-medelsenhet vid verkets tillkomst. Det andra biverkningsregistret tillkom år 1994 och grundas numera på en förordning från 1997. Det nya biverkningsregistret innehåller uppgifter om de personer som utsatts för läke-medelsbiverkningar och om rapportering eller behandling av hälso- och sjukvårdspersonal. För den förstnämnda gruppen registreras uppgifter om personnummer eller födelsedatum och kön, biverkningar, förlopp, misstänkt läke-medel, dos, behandlingstid m.m. För personalen registreras uppgifter om befattningsnamn, adress, klinik och län.



### *Register hos Smittskyddsinstitutet*

Smittskyddsinstitutet är central förvaltningsmyndighet inom smittskyddsområdet. Inom den epidemiologiska enheten förs ett antal register med personuppgifter bl.a. Epidemiregistret.

*Epidemiregistret* är ett administrativt hjälpmedel i SMI:s verksamhet och omfattar alla anmälningar enligt smittskyddslagen. Det möjliggör statistiska bearbetningar av uppgifter om anmälda sjukdomsfall av epidemisk karaktär och innehåller uppgifter om personnummer eller i vissa fall den s.k. rikskoden, patientens namn, insjuknandedatum, smittbärare, diagnos, nationalitet, yrke och epidemikod m.m.

## 10.6.3 Rättslig reglering av biobanker

### **Allmänt om biobanker**

En samling som utgörs av biologiskt material, ofta avgränsad till att gälla material från människor, brukar benämnas biobank (jfr Elisabeth Rynning, *Biobankerna - hög tid för bankinspektion?*, FT 6/98 s. 303-333) Materialet i en biobank kan utgöras av allt från så små enheter som DNA-strängar med mänskligt arvsanlag till celler, vävnad och t.o.m. hela organ.

Inom hälso- och sjukvården förekommer redan i dag en mängd biobanker av vitt skilda slag. Som exempel kan nämnas blodcentralernas lager av blod och plasma, sparade vävnadsprover på sjukhusens patologavdelningar, det bevarade materialet från PKU-prov, samlingar av nedfrusna ägg för reproduktion eller forskning samt organ- och vävnadsbanker för donation. Gemensamt för de olika typerna av biobanker är bl.a. att man med hjälp av moderna metoder förfogar över en mängd information om de individer som materialet härrör från, samt även indirekt om dessa individers biologiska släktingar. Den snabba utvecklingen inom genteknologi och molekylärbiologi har nämligen ständigt ökat möjligheterna att uttolka information från biologiskt material och göra den tillgänglig för människan.

Utvecklingen ger goda framtidsperspektiv för den biomedicinska forskningen t.ex. genom gendiagnostik och genterapi men innebär samtidigt kunskap som kan utgöra ett hot mot enskilda människors integritet och för människovärdet i sig, eftersom tillgången till arvsanlag förmedlar kunskap om t.ex. nuvarande och framtida hälsotillstånd, övriga egenskaper, personlighet, identitet och släktskapsförhållanden. Det har därför blivit allt viktigare att överväga vilket regelverk och vilka övriga skyddsmekanismer som redan finns eller som bör införas när det

gäller biobanker. För närvarande torde det kunna sägas att rättsläget vad gäller biobanker är oklart.

I vårt uppdrag ingår att överväga om det finns skäl att inrätta något system för registrering och övervakning av de patienter som eventuellt kommer att transplanteras med organ, vävnader och celler från djur och vilka åtgärder som i så fall kan komma att krävas om det skulle visa sig att något smittämne överförs från djur till människa.

En åtgärd som kan övervägas är att inrätta en central biobank med blodprov och andra vävnadsprov från patienter och, eventuellt, dennes nära kontakter för att vid en eventuell smittoöverföring kunna genomföra retrospektiva analyser och en mer effektiv och tillförlitlig smittspårning.

Vid överväganden om det finns skäl att inrätta en ny biobank för smittskydds- och forskningsändamål - i realiteten ett xenotransplantationsarkiv för biologisk vävnad - bör man noga analysera hur ett sådant arkiv närmare bör regleras med avseende på frågor om integritet, samtycke, ändamål, offentlighet och sekretess, arkivhållning samt tillgänglighet och åtkomstmöjligheter.

### **Rättsliga aspekter när det gäller tagande av och förfogande över biologiskt material från människor**

Själva tagandet och insamlingen av biologiskt material från människor i ett medicinskt syfte är i huvudsak reglerat. En skiljelinje i rättsligt hänseende går där mellan å ena sidan ett sådant tagande som utgör ett led i en diagnos eller behandling av den person från vilket materialet tas och å andra sidan ett sådant tagande som sker för ett annat medicinskt syfte, t.ex. för transplantation, medicinsk forskning eller läkemedelstillverkning.

När biologiskt material tas från en människa för diagnos eller behandling av henne själv gäller oftast endast de allmänna bestämmelserna i HSL och i lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område. Dessa bygger bl.a. på information till, samråd med och respekt för patienten.

Sker tagandet för ett annat medicinskt syfte gäller i regel bestämmelserna i 3-11 §§ transplantationslagen. Rör det sig om biologiskt material från en levande människa krävs samtycke, i vissa fall i skriftlig form (6§). Vissa särregler gäller för det fall det rör sig om material som inte kan återbildas i annat syfte än för transplantation (9 §) eller om den från vilken materialet skall tas är underårig eller på grund av psykisk störning inte kan lämna sitt samtycke (8§).

Rör det sig om biologiskt material från en avliden person får detta tas, om det inte finns anledning att anta att ingreppet skulle strida mot den avlidnes vilja och ingen som stått honom nära motsätter sig detta (3-4§§). Rör det sig om biologiskt material från ett aborterat foster krävs samtycke av den kvinna som burit fostret och att det föreligger synnerliga skäl (11§). I sistnämnda fall krävs också tillstånd av Socialstyrelsen.

Ett gemensamt drag för samtliga dessa bestämmelser är att de i en eller annan form ställer upp ett krav på samtycke från den berörda personen. Men de reglerar i princip endast själva tagandet av det biologiska materialet för ett visst ändamål. Däremot berörs inte förutsättningarna för en eventuell utvidgad eller ändrad framtida användning av materialet, t.ex. om vem som har förfoganderätt till detta eller om det krävs ett förnyat samtycke om detta används för ett annat ändamål än det ursprungliga. Rättsläget vad gäller förändrad användning av materialet får bedömas som oklart.

Ett rimligt antagande har ansetts vara att det biologiska materialet inte får disponeras över på annat sätt än vad den som materialet har tagits ifrån har samtyckt till (jfr Rynning a.a. s. 306). Det är också den huvudregel som kommit till uttryck art 22 i den nya europakonventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin. Men det finns andra uppfattningar som går ut på "äganderätten" eller i vart fall förfoganderätten övergår på den institution som bedriver forskningen eller t.o.m. tillhör forskaren själv.

I Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om bevarande av provmaterial vid patologavdelningar (SOSF 1995:9) anges endast att "äganderätten till provmaterialet tillkommer formellt den som tagit det, såvida inte annat avtalats". Den rättsliga grunden för detta uttalande framstår emellertid som oklar och har ifrågasatts (se Rynning a.a. s. 309).

Transplantationsutredningen uttalar i sitt slutbetänkande Kroppen efter döden att kroppen eller delar av kroppen inte är saker i rättslig mening och att det biologiska materialet i princip tillhör den från vilket det tagits och att det därför av civilrättsliga skäl krävs att patienten samtycker till den efterföljande användningen (jfr SOU 1992:16 s. 232). I Socialstyrelsens allmänna råd och föreskrifter om organ- och vävnadstagning för transplantation och annat medicinskt ändamål (SOSFS 1997:4) görs också ett generellt uttalande om att det för användning av biologiskt material som tagits om hand i samband med behandling krävs ett sedvanligt samtycke från patienten som avser det avsedda ändamålet.

Inom straffrätten anses t.ex. att material från en levande människa, såsom hår, skägg m.m., tillhör den från vilken det avskilts, såvida denne

inte övergivit materialet. Dessutom torde det inte vara alldeles givet att biologiskt material som har övergivits t.ex. i tron att det förstörs får användas för helt andra ändamål. Övergivet material som säljs vidare till bioteknikföretag eller institutioner för genetisk forskning är en sådan verksamhet som kan diskuteras utifrån både rättsliga och etiska aspekter.

Äganderätt är inte heller ett rättsligt institut som passar särskilt väl in som grund för olika rättigheter och skyldigheter avseende biologiskt material från människor. Mänskligt material kan inte jämföras med lösöre. Biologiskt material från en levande människa får i huvudsak inte användas för andra syften än hon samtyckt till. Visserligen är handel med blod, hår, tänder och modersmjölk inte förbjudet enligt svensk rätt, men för merparten av biologiskt material från levande människor gäller ett vinningsförbud enligt 15 § transplantationslagen. För material från avlidna är visserligen samtyckeskravet modifierat enligt den s.k. opt-out-modellen, men det kvarstår ett krav på pietetsfull behandling (jfr 1 § andra stycket obduktionslagen (1995:832) och 16 kap. 10 § brottsbalken angående brott mot griftefrid).

De rättsliga frågorna rörande biologiskt material gäller i stället främst speciella rättigheter och skyldigheter i anslutning till tagande, insamling, bevarande och olika former av senare förfoganden med sådant material. Dessa rättigheter och skyldigheter behöver inte knytas till det traditionella äganderättsbegreppet. Frågorna har också nära anknytning till de etiska principerna om integritet och självbestämmande (se avsnitt 17.1.3 och 17.1.4).

Det kan emellertid vara problematiskt att dra en skarp gräns mellan å ena sidan biologiskt material som är underkastat särskilda inskränkningar av nu angivna slag och å andra sidan vissa typer av biologiska och farmaceutiska produkter baserade på biologiskt material från människor som är att betrakta som lös egendom av mera ordinärt slag. (Dessutom synes det vara oklart vad som mera allmänt gäller för levande, mänskliga celler. Är de att betrakta som biologiskt material i transplantationslagens mening och därmed underkastade t.ex. vinningsförbudet i 15 §? Frågan berörs varken i förarbetena eller Socialstyrelsens allmänna råd och föreskrifter. På båda ställena slås dock fast att lagen gäller för *allt* biologiskt material.)

### **Kan biologiskt material betraktas som en personuppgift?**

Frågan om det biologiska ”råmaterialet” som samlats till ett arkiv skulle kunna betraktas som en strukturerad samling av personuppgifter, varvid även manuell behandling skulle vara underkastade kraven i PUL, berörs

inte i förarbetena till PUL. I avsaknad av tydliga uttalanden i frågan framstår det också som oklart om det bakomliggande EU-direktivet (94/46/EEG) om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter avses omfatta sådant material. (I dansk litteratur har emellertid hävdats att så är fallet, se Nielsen m.fl., Sundhedsvidenskabelige informationsbanker - biobanker. Utg av Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Den Centrale Videnskabsetiske Komité og Det Ethiske Råd, 1996, s. 51. Cit efter Rynning, a.a. s. 323 vid not 76). Inte heller lagen om hälsodataregister eller vårdregisterlagen förefaller vara avsedda att omfatta biologiskt material som informationsbärare. Det är däremot helt klart att "tolkad biologisk information" som har överförs till en handling, en elektronisk upptagning eller en bild omfattas av begreppet personuppgift såväl i PUL som i det bakomliggande direktivet.

Alldeles oberoende av hur det rättsligt förhåller sig bör det diskuteras om inte det biologiska materialets egenskaper som bärare av personrelaterad information motiverar samma slags integritetsskydd som gäller för behandling av personuppgifter.

### **Problemen med nuvarande ordning**

Sammanfattningsvis kan således konstateras att det nuvarande rättsläget vad gäller biobanker på flera punkter är oklart.

Det mesta talar för att biologiskt material från en människa i princip inte får användas för något annat ändamål än vad hon samtyckt till. I vissa fall kan det emellertid finnas starkt vägande skäl för att inte kräva samtycke. Det kan t.ex. gälla information som inhämtats i rena forskningssammanhang om allvarliga hälsorisker eller sjukdomar som bör kunna vidarebefordras till den ursprunglige givaren, dvs. det ligger i dennes vitala intresse att samtycke inte krävs. Det kan också vara så att viss forskning kan anses vara av så stort allmänt intresse att den bör kunna komma i fråga oberoende av samtycke. Här finns en parallell till principerna bakom 19 § PUL, varav framgår att känsliga personuppgifter får behandlas för forskningsändamål även utan samtycke, om behandlingen är nödvändig och samhällsintresset av projektet klart väger över den risk för otillbörligt intrång i den enskildes personliga integritet som behandlingen kan innebära. Om avvägningen har prövats etiskt i en forskningsetisk kommitté anses

Dessutom kan det vara svårt att hantera frågor om samtyckets räckvidd och giltighet inom ett område där utvecklingen går mycket snabbt och där det är svårt att i dag förutsäga framtida tillämpningsområden. Vad som nu sagts gäller särskilt efterföljande behandling för

ett annat ändamål än som från början var avsedd. Som exempel kan nämnas användning av prover hos patologiska avdelningar eller PKU-prover, där de flesta säkert inte ens är medvetna om att proverna har sparats för forskningsändamål. Frågan blir än mer kontroversiell om proverna överläts vidare eller upplåts till kommersiell forskning. Överhuvudtaget föreligger det oklarheter när det gäller vem som skall få tillgång till materialet i en biobank och på vilka villkor detta bör ske.

## 11 Internationella förhållanden

### 11.1 Amerikas förenta stater (USA)

#### 11.1.1 Inledning

I USA bedrivs en rad forskningsprojekt inom xenotransplantationsområdet, ofta genom samarbete mellan bioteknikindustrin och forskare vid olika universitet. Inom ramen för projekten har i vissa fall utförts kliniska försök. Man räknar med att åtminstone 200 personer totalt har medverkat i kliniska försök i USA.

Under senare år har det förts en allmän diskussion dels mellan olika myndigheter, dels mellan myndigheter, forskare, patientgrupper och allmänheten om hur verksamheten med xenotransplantation närmare skall regleras, främst med beaktande av osäkerheten kring de smittrisker för patienten och tredje man som kan vara förknippade med en överföring av organ, vävnader eller celler från djur till människa.

Kliniska försök med xenotransplantation, där biologiskt material från gris är avsedd att användas, är sedan den 16 oktober 1997 i princip föremål för ett tillfälligt stopp för kliniska försök ("clinical hold") efter beslut av det amerikanska läkemedelsverket, FDA. Kliniska försök tillåts endast efter en individuell dispensprövning där det för tillstånd krävs att vissa specifika säkerhetskrav är uppfyllda (se Louisa Chapmans redogörelse i bilaga 3). Reviderade federala riktlinjer för kliniska försök med xenotransplantation är under beredning och väntas utkomma under 1999.

#### 11.1.2 Gällande ordning

Protokoll som gäller kliniska försök inom xenotransplantation prövas för närvarande på två plan.

På nationell eller federal nivå reglerar FDA för närvarande xenotransplantat som biologiskt material. Allt biologisk material, såväl djurorgan som djurvävnad och djurceller, förutsatt att det är avsett för terapeutisk användning på människor faller under FDA:s behörighetsområde med stöd av bestämmelser i Public Health Service Act och Federal Food,

Drug and Cosmetic Act. Detta innebär att sponsorer är förpliktade att lämna in en s.k. IND-ansökan till FDA för godkännande innan ett kliniskt försök får starta.

På lokal nivå sker prövningen i tre olika organ. I en "*Institutional Review Board (IRB)*", vilket närmast motsvarar en forskningsetisk kommitté, för att pröva frågor som gäller nyttan och riskerna för den enskilde patienten, i en "*Institutional Biosafety Committee (IBC)*", för att pröva frågor som har att göra med säkerhet och allmänna säkerhetsrisker samt i en "*Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)*" för att pröva frågor som gäller djurskyddet.

Som tidigare har anförts är kliniska försök med biologiskt material från gris föremål för ett tillfälligt stopp i de fall där inte vissa specifika säkerhetskrav, bl.a. avseende metoder för analys av PERV, är uppfyllda.

Nyligen har FDA också utfärdat en vägledning till industrin avseende de risker som kan vara förknippade med xenotransplantation där apor används som ursprungsdjur (Guidance for Industry. Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman Primate Xenografts in Humans, april 1999). Av dokumentet framgår att smittskyddsskäl och kunskapsluckor gör att kliniska försök med xenotransplantation där apor används som ursprungsdjur inte kan tillåtas för närvarande och att sådana protokoll skall bli föremål för offentlig debatt inom ramen för en ny, federal rådgivande kommitté.

För närvarande har FDA valt att endast ge tillstånd till enstaka cellulära xenotransplantationer och xenotransplantationer som består i extra-corporeal perfusion.

### 11.1.3 Reformförslag

#### **IOM-rapporten (1996)**

Institute of Medicine (IOM) tillsatte i oktober 1994 en kommitté för planeringen och genomförandet av en workshop om xenotransplantation. Syftet med workshopen var att undersöka den vetenskapliga och medicinska bärkraften och utvärdera de etiska frågor och policyfrågor som kunde väckas av nya kliniska försök med xenotransplantation. Kommittén (Committee on Xenograft Transplantation) bestod av experter i en rad olika discipliner, allt från transplantationskirurgi och immunologi till juridik och medicinsk filosofi.

Workshopen pågick i tre dagar och hölls i juni 1995. På grundval av workshopen och efter ytterligare överväganden avgav kommittén i juli 1996 en rapport, *Xenotransplantation. Science, Ethics and Public Policy* (IOM-rapporten) som innehöll vissa rekommendationer.



Kommittén rekommenderade att riktlinjer för kliniska försök på människa tar upp frågor om

1. tillvägagångssätt för att testa ursprungsdjur när det gäller infektiösa mikroorganismer och överväga hur man får fram patogenfria djur,
2. livslång uppföljning av patienter och periodisk uppföljning av dennes nära kontakter (anhöriga, sjukvårdspersonal och andra)
3. etablerandet av arkiv för lagring av vävnader och blodprov från såväl patienter som ursprungsdjur samt
4. införandet av nationella och lokala patientregister och de åtgärder som kan vidtas för att koordinera dessa med internationella register och databaser.

Man rekommenderade vidare att alla forskare inom xenotransplantation åläggs att följa nationella riktlinjer och att lokala organ som IRB och IACUC med hjälp av utomstående expertis är lämpliga instanser för att kontrollera om detta krav uppfylls.

En annan rekommendation var att väl utvalda kliniska försök bör tillåtas när den vetenskapliga basen bedöms som tillräcklig.

I övrigt gick kommitténs rekommendationer i huvudsak ut på att ytterligare överväganden måste till när det gäller etiska frågeställningar, varvid särskilt nämndes informerat samtycke i relation till livslång uppföljning och rättvisa vid allokering av organ, samt psykologiska och sociala frågeställningar som t.ex. den inverkan erhållandet av ett djurorgan har på patienter, anhöriga och andra medborgare.

### **Förslag till federala riktlinjer (1996)**

Inom Department of Health and Human Services (DHHS) har frågan om xenotransplantation setts som alltför mångfacetterad och komplex för att handhas av en myndighet. Man har därför bildat en myndighetsgemensam kommitté, DHHS Committee on Xenotransplantation, som har till uppgift att medverka till att skapa en enig myndighetsinställning och ge rekommendationer till Secretary of Health när det gäller xenotransplantation. I kommittén ingår företrädare från myndigheterna inom hälsoområdet (Public Health Service [PHS] Agencies) dvs. National Institutes of Health (NIH), the Food and Drug Administration (FDA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) och the Health Resources and Services Administration (HRSA).

I september 1996 publicerades som ett resultat av myndighetssamarbetet ett förslag till federala riktlinjer gällande infektionsrisker i sam-

band med xenotransplantation (The Draft PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation).

Riktlinjerna består i ett antal förslag till rekommendationer som är avsedda att lägga fast baskrav när det gäller dels tagande, testning och användande av xenotransplantat, dels vård och behandling samt uppföljning av patienter som genomgått xenotransplantation. Syftet med riktlinjerna är att minimera riskerna för att xenotransplantation skall leda till spridande av smittsamma sjukdomar.

De två kärnpunkterna i riktlinjerna kan sägas vara noggrann testning (screening) av ursprungsdjuren före transplantationen och övervakning och uppföljning av patienterna efter ingreppet. Som ett led i den efterföljande övervakningen rekommenderas en systematisk hälsodataregistrering och lagring av vissa biologiska vävnader från såväl ursprungsdjuret som patienten för att kunna användas i händelse av en folkhälsoundersökning.

I riktlinjerna trycker man på att det kliniska teamet skall ha en bred sammansättning med expertis från en rad olika discipliner, att klinikerna skall ha ett samarbete med ett ackrediterat (licensierat) mikrobiologiskt laboratorium med expertis i identifiering av kända och nya patogener av såväl humant som animalt ursprung, att det finns övervägda och dokumenterade hälsouppföljningsprogram och att det utarbetas rutiner för smittskyddsarbetet på sjukhusen som reducerar risken för överföring av mikroorganismer.

I riktlinjerna beskrivs också de olika nivåerna av prövning och tillstånd som krävs innan ett kliniskt försök inleds; vilket inkluderar både prövning på institutionsnivå (IRB, IBC och IACUC) och på federal nivå (FDA).

I riktlinjerna rekommenderas att de handlingar som rör informerat samtycke och annan information till patienten särskilt tar upp vissa specifika punkter som gäller allmänna hälsorisker i samband med xenotransplantation. De punkter som avses är

1. att patienten skall få information och upplysningar om metoder för att minimera risken för att nära kontakter infekteras
2. att blanketten som dokumenterar det informerade samtycket skall innehålla information om att den som mottagit ett xenotransplantat inte skall donera blod, organ, andra vävnader eller kroppsvätskor.
3. att processen vid inhämtande av det informerade samtycket skall lägga fast behovet för patienten av att medverka i en långsiktig och eventuellt livslång uppföljning och att rutinmässigt medverka till hälsoundersökningar och tagande av vävnader och serum för arkivering.

Slutligen påpekas i riktlinjerna att det allmänna hälsoskyddet upprätthålls bäst genom skapandet av en nationellt, databaserat xenotransplantationsregister.

### **Revidering av förslaget till riktlinjer**

Förslaget till riktlinjer har varit föremål för remissbehandling. Med beaktande av de synpunkter som har kommit in och den vetenskapliga utvecklingen har det offentligt tillkännagetts att riktlinjerna kommer att revideras i åtminstone följande hänseenden.

1. Ett tydligare erkännande av vikten av frågor som gäller djurens välfärd.
2. Ett konstaterande av att kliniska försök med xenotransplantation i USA skall stå under FDA:s tillsyn.
3. Ett klarläggande och en förstärkning av kraven för smittskydd när det gäller testning och övervakning/uppföljning.
4. Ett klarläggande och en förstärkning av processen för inhämtande av informerat samtycke.
5. Ett klarläggande och en förstärkning av innehållet i och omfattningen av de råd och upplysningar (i syfte att minimera riskerna för smittoöverföring) som skall lämnas såväl till patienten själv som till hans nära kontakter och till berörd hälso- och sjukvårdspersonal.
6. Ett klarläggande av vilken och hur omfattande preklinisk forskning som måste utföras innan kliniska försök får inledas.
7. En beskrivning av pilotprojektet med ett nationellt register för xenotransplantation.
8. En större betoning av det behov som finns att arkivera biologiska prover.
9. En större vikt läggs vid betydelsen av att det finns offentliga fora för diskussion och debatt om frågor som har betydelse för folkhälsan ("Public Health").

Enligt planerna skall ett reviderat förslag till riktlinjer publiceras under hösten 1999 (se vidare i bilaga 3).

#### **11.1.4 Andra inslag i utvecklandet av en amerikansk policy för xenotransplantation**

##### **Inledning**

Den snart slutförda revideringen av de federala riktlinjerna och den tillsatta myndighetsgemensamma kommittén är led i utvecklandet av en

amerikansk policy när det gäller xenotransplantation. Andra inslag i denna policyutveckling är en författningsöversyn, ett pilotprojekt med ett nationellt register för patienter som genomgått xenotransplantation, skapandet av ett centralt arkiv för biologiska prover, en serie offentliga konferenser där olika aspekter av xenotransplantation diskuteras och debatteras samt övervägande om det skall inrättas en rådgivande kommitté för xenotransplantation för att främja allmänhetens kunskap och insikt i de möjligheter och risker som kan vara förknippade med xenotransplantation.

### **En författningsöversyn**

Tre initiativ när det gäller en översyn av gällande regelverk planeras inom den närmaste framtiden.

Det gäller för det första ett förslag till författningsreglering som mera specifikt avser xenotransplantation. Författningsförslaget, som innebär att alla former av xenotransplantat behandlas som biologiskt material, kommer att publiceras under 1998 och sedan bli föremål för remissbehandling. I förslaget kommer också särskilda krav när det gäller vissa områden att specificeras, vilket inkluderar särskilda IND-krav när det gäller villkor för anskaffande och testning av ursprungsdjur, övervakning och uppföljning av patienterna efter transplantationen, arkivering av biologiska prover och medverkan i ett nationellt patientregister.

Vidare planeras en vägledning till industrin som avser xenotransplantation. Avsikten är att vägledningen skall komplettera de federala riktlinjerna genom att innehålla en tillräckligt detaljerad och aktuell vägledning för sponsorerna, främst i frågor som rör screening av xenotransplantat och klinisk säkerhet.

Slutligen planerar man att lägga fram ett förslag om offentlighet i samband med kliniska försök som gäller xenotransplantation eller genterapi. Tanken är att offentliggörandet av vissa typer av data i alla IND-ärenden (pågående kliniska studier) inom dessa "nya" områden skall främja en offentlig debatt om etiska frågor och frågor med anknytning till allmänhetens hälsa.

Syftet med förslaget om offentlighet är främst att möjliggöra offentlig insyn i den prekliniska och kliniska forskningen och skapa en mekanism för medborgerlig medverkan men även att stimulera till fortsatt forskning och utveckling av de kliniska försöken och sörja för information till databaser som National Xenotransplantation Registry, vilket man bedömer som nödvändigt för att på lång sikt utvärdera dessa nya teknologiers inverkan på folkhälsan.

### **National Xenotransplantation Registry**

Som ett led i arbetet med att utveckla en amerikansk policy för xenotransplantation har man startat ett 18-månaders pilotprojekt som skall leda fram till skapandet av ett nationellt register för xenotransplantation ("National Xenotransplantation Registry"). Tanken är att det till registret skall samlas data från alla kliniska centra där försök med xenotransplantation pågår och från alla biomedicinska inrättningar där man föder upp djur och producerar xenotransplantat för klinisk användning.

Det främsta syftet med registret är naturligtvis att det kan användas för att tidigt upptäcka nya patogener eller andra biverkningar som kan ha samband med xenotransplantationsverksamhet och som dessutom kan få konsekvenser för folkhälsan. De huvudsakliga funktionerna med registret är annars att man därigenom kan värdera den långsiktiga effekten av xenotransplantation, identifiera epidemiologiskt intressanta faktorer som är gemensamma för patienterna, bestämma frekvensen av och sambandet mellan olika hälsfaktorer på nationell nivå och värdera resultatutfallet för patienterna.

Under pilotprojektet kommer man att samla in i huvudsak fyra kategorier av information. Relevant information som finns registrerad på olika kliniska centra (patientuppgifter) och biomedicinska djuranläggningar (uppgifter om djuren och det uttagna xenotransplantatet), uppgifter som rör uppläggningsen och genomförandet av kliniska försök, uppgifter om biverkningar ("adverse events") som kan bero på xenotransplantation samt uppgifter om det kliniska utfallet för patienterna.

Registret skall vara kompatibelt med ansökningsrutinerna för en IND-ansökan till FDA, som håller på att läggas upp elektroniskt.

Om biverkningar inträffar kommer registret att kunna användas för att

1. identifiera och meddela patienter som fått ett liknande xenotransplantat,
2. identifiera patientens nära kontakter,
3. lokalisera arkiverat serum eller andra vävnader från patienten eller det individuella ursprungsdjuret för laboratorieanalyser,
4. fastställa dödsorsaker hos patienter och
5. lokalisera hälsouppgifter om ursprungsdjuret och dess besättning.

### **Ett arkiv för biologiska prover (en biobank)**

För att kunna göra retrospektiva laboratorieanalyser i samband med rapporter om biverkningar krävs det att det finns biologiska prover arkiverade. I förslaget till federala riktlinjer föreskrevs att arkiven skulle finnas hos sponsorerna, men utfallet av remissomgången gör att man numera anser att det skall finnas ett centralt arkiv som finansieras av federala medel.

I arkivet skall lagras biologiska prover från patienter, från utsatt hälso- och sjukvårdspersonal och från ursprungsdjuret självt. Man överväger om även biologiska prov från patientens nära kontakter skall samlas in och arkiveras.

Tanken är att proverna skall lagras för en bestämd tidsperiod. Ett förslag som diskuteras är femtio år.

### **Öppna konferenser- ett forum för offentlig debatt**

Myndigheterna inom hälsoområdet sponsrar gemensamt ett antal öppna konferenser eller workshops som ett led i policyutvecklingen. Den första konferensen hölls den 21-22 juli 1997 ("Cross-species infectivity and pathogenesis") och den andra den 21-22 januari 1998 ("Developing U.S. Health Policy in Xenotransplantation"), båda i Bethesda utanför Washington D.C.. En tredje konferens ingår i planeringen och den skulle i så fall fokusera på implementering av de reviderade riktlinjerna och dessas förhållande till det framväxande regelverket i övrigt.

### **Ett nationellt rådgivande organ för xenotransplantation**

För att uppnå en allmän acceptans och legitimitet för de åtgärder som vidtas inom xenotransplantation arbetar myndigheterna inom hälso- och sjukvårdsområdet med utformningen och tillsättandet av ett nationellt rådgivande organ, SACX ("The Secretary's Advisory Committee on Xenotransplantation"). Avsikten är ett sådant organ skall i ett offentligt forum diskutera de vetenskapliga, sociala, rättsliga och etiska frågeställningar som xenotransplantation väcker, men även ha till uppgift att granska och pröva enskilda ansökningar om kliniska försök samt att ge rekommendationer till hälsoministern i frågor som berör xenotransplantation.

### 11.1.5 Avslutande synpunkter

Som har framgått har man i USA har man valt att hantera xenotransplantation i en ständigt pågående process där man inkluderar en rad olika intressenter som myndigheter, forskare, industrin, patientorganisationer och allmänheten i stort. Regelverket växer med andra ord fram successivt och efter hand som utvecklingen kräver det.

Man har också tillåtit vissa kliniska försök. Den allmänna inställningen hos myndigheter som FDA kan sägas vara att kliniska försök är tillåtna om vissa villkor uppfylls, t.ex. att man har metoder för att spåra porcina endogena retrovirus.

## 11.2 Storbritannien

### 11.2.1 Gällande ordning

Det finns ingen lagstiftning som mera specifikt avser xenotransplantation.

The Human Tissue Act (1961), som avser tagande organ och vävnad från avlidna, och the Human Organ Transplantation Act (1989) avser båda enbart allotransplantation.

The Medicines Act (1968) och EU:s direktiv på läkemedelsområdet, införlivade med engelsk rätt genom the Medicines for Human Use Regulations (1984), avser enligt sin ordalydelse "medicinal products", vilka i sig kan innefatta substanser av animalt ursprung, men där det har ansetts att organ och vävnader avsedda för xenotransplantation troligen inte omfattas (se Kennedy-rapporten s. 133 ff).

EU:s direktiv som gäller medicintekniska produkter (93/42) gäller uttryckligen inte biologiskt aktiva organ, vävnader och celler som härrör från djur.

I Storbritannien finns i likhet med Sverige ingen lagstiftning eller andra författningar som reglerar förutsättningarna för och genomförandet av kliniska försök på människa. Enligt riktlinjer utfärdade av Department of Health (Health Service Guidelines [91]5) föreskrivs visserligen att alla sjukvårdsdistrikt skall ha en lokal forskningsetisk kommitté (LREC), men det finns ingen lagstadgad skyldighet att sätta upp någon kommitté eller någon formell skyldighet att underställa protokollen någon etisk prövning innan ett kliniskt försök genomförs. Däremot finns ett indirekt krav på etisk prövning genom att Medicinal Research Council kräver att det skett en etisk prövning av LREC för att ge anslag, genom att det för forskningsprojekt som omfattar patienter i den allmänna hälsovården eller där man använder lokaler eller andra

faciliteter som tillhör denna ställs krav på att det har skett en etisk prövning och genom att vetenskapliga tidskrifter ofta kräver en sådan prövning har gjorts för att publicera materialet.

Bestämmelser om uppfödning och användande av djur för forskningsändamål finns i the Animals [Scientific Procedures] Act (1986). Bestämmelserna omfattar även xenotransplantation, i vart fall under den inledande forskningsfasen.

Enligt bestämmelserna krävs att varje fas i ett forskningsprojekt som innebär ingrepp i djur godkänns såväl vad beträffar projektet som sådant (project license) som beträffande var och en som arbetar inom detta (personal license). Särskilt bör nämnas att sect. 5(4) i lagen föreskriver att ett godkännande av ett djurförsök kräver att de troliga biverkningarna för djuret som smärta, stress eller bestående skada uppvägs av den troliga nytta som det föreslagna försöket kommer att innebära (för människor).

Godkännande torde krävas när det gäller tillförsel av DNA i cellkedjan, framavlande av djur med särskilda egenskaper, tagande av organ eller vävnader från djuret samt insättande av organ eller vävnader i ett annat djur. Dessutom finns bestämmelser om certifiering och licensiering av inrättningar för försöksdjur. Beslutsfattandet ligger hos inrikesdepartementet efter hörande och beredning av ett antal inspektorer hos Home Office (som har hand om tillsynen) och, i vissa fall, ett rådgivande organ, the Animals Procedures Committee (t.ex. om primater används). Om xenotransplantation blir en erkänd terapi kan bestämmelser i andra lagar om djurskydd (the Protection of Animals Acts) bli tillämpliga.

Dessutom finns EU-bestämmelser om genmodifierade organismer som gäller för levande transgena djur, men som inte är tillämpliga på borttagna organ eller vävnader.

### 11.2.2 Reformförslag och pågående reformarbete

#### **Nuffield-rapporten (1996)**

Det privata forskningsinstitutet Nuffield Council on Bioethics tillsatte i januari 1995 en arbetsgrupp bestående av olika experter och gav den i uppdrag överväga nuvarande och framtida tillämpningar av xenotransplantation och de etiska frågor de kan ge upphov till.

Arbetsgruppens resultat presenterades för institutet, som efter övervägande ställde sig bakom arbetsgruppens rekommendationer. Resultatet lades fram i en rapport, *Animal-to-Human Transplants*, som publicerades i mars 1996.



De huvudsakliga slutsatsen i rapporten är att xenotransplantation har en potential att väsentligt bidra till att täcka bristen på organ men att svåra frågor om etik och svåra säkerhetsproblem behöver lösas. Därför finns det ett omedelbart behov av att tillsätta ett rådgivande organ ("Advisory Committee"). Organet föreslås ha till uppgift att värdera potentiella hälsorisker i samband med överföring av mikroorganismer, lägga fast de preventiva åtgärder som behöver vidtas före det att kliniska försök kan inledas och skydda intressena för de patienter som har genomgått en xenotransplantation.

I rapporten konstateras vidare att det är etiskt försvarbart att föda upp grisar för transplantation och att det finns starka skäl för att använda grisar och inte primater. När alla säkerhetsåtgärder har vidtagits kan xenotransplantation enligt rapporten erbjudas till lämpliga patienter. Strikta etiska krav för samtycke måste emellertid följas och patienter som är ovilliga att genomgå en xenotransplantation får inte på något sätt diskrimineras. Om xenotransplantation blir en klinisk terapi bör dess inverkan på patienterna också bli föremål för särskild forskning.

### **Kennedy-rapporten (1996/97)**

Den engelska regeringen tillsatte i slutet av 1995 en utredning, *The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation*. I direktiven anges att utredningen i belysning av nuvarande och kommande utveckling överväga acceptans och etiska ramar för att tillåta xenotransplantation samt lämna rekommendationer.

Utredningens betänkande, *Animal Tissue into Humans*, är daterat i augusti 1996 men publicerades först i januari 1997. I betänkandet görs en noggrann genomgång av bakgrundsmaterialet när det gäller forskningsläget och den nuvarande vetenskapliga basen, alternativa lösningar, etiska frågeställningar och rättslig reglering. Mot bakgrund av detta överväger sedan utredningen genom ett vägande av nytta och risker, om xenotransplantation skall tillåtas och vilka etiska krav som i så fall måste ställas upp.

Den huvudsakliga slutsatsen i betänkandet är att xenotransplantation i princip kan tillåtas och att den är etisk acceptabel under förutsättning att vissa villkor uppfylls främst när det gäller:

- graden av genetisk modifiering
- effekterna på mottagarna (funktion, avstötning och smittorisker) och
- djurens välfärd.

Utredningen fann att det för närvarande föreligger för stora kunskapsluckor med hänsyn till organens funktion, avstöttningsmekanismer och risk för spridande av virus för att inleda kliniska försök. Utredningen rekommenderar också att det tillsätts ett nationellt råd (Standing Committee) för att följa utvecklingen på xenotransplantationsområdet och för att behandla eventuella ansökningar om att genomföra kliniska försök.

Utredningen menar att det inte är etiskt acceptabelt att använda primater som ursprungsdjur, eftersom de står människan nära i mental kapacitet och därför får bedömas åsamkas ett allt för stort lidande. Det är dock etiskt att i mycket begränsad omfattning och när alternativa metoder saknas använda primater som mottagare av organ eller vävnader från andra arter i samband med forskning.

Enligt utredningen är det däremot etiskt acceptabelt att använda gris som ursprungsdjur och att i viss utsträckning genetiskt modifiera dem.

Som har framgått menar utredningen att det föreligger för stora kunskapsluckor när det gäller organens funktion, risken för avstötning och risken för spridande av virus för att motivera att man för närvarande övergår till kliniska försök. Ytterligare forskning krävs på dessa områden. Man kommer dock fram till att det är etiskt acceptabelt att gå vidare när en full undersökning av de potentiella riskerna har genomförts och riskerna visar sig hålla sig inom rimliga ramar. Detta förutsätter dock enligt utredningen att det finns ett existerande system för att övervaka och följa upp den eventuella uppkomsten av någon ovanlig sjukdom eller den eventuella upptäckten av någon ny mikroorganism. I betänkandet läggs också stor vikt vid åtgärder för smittskydd och monitoring (övervakning/uppföljning) av patienter.

### **UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA)**

I anledning av rekommendationerna och förslagen i Kennedy-rapporten tillsatte den brittiska regeringen i början av år 1997 ett speciellt organ, United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA), med uppdrag att utforma och ge förslag till en infrastruktur och ett system för att kunna hantera xenotransplantation.

UKXIRA leds av den förre ärkebiskopen av York, Lord Halbgood of Calverton, och är i övrigt sammansatt av olika experter, lekmannadeleger och representanter för patientorganisationer. Organisatoriskt ligger UKXIRA under hälsoministeriet och administreras av ministeriets grupp för transplantationsfrågor.

UKXIRA har till huvudsakliga uppgift att ge råd om den reglering som behövs när det gäller xenotransplantation och att överväga de vill-

kor som krävs när det gäller säkerhet och effektivitet kring forskning på området samt att överväga vilken ytterligare forskning som behövs. UKXIRA skall också pröva och granska individuella ansökningar om att få bedriva kliniska försök och sedan ge råd och rekommendationer till ministern. Det bör noteras att UKXIRA således är ett rådgivande organ som inte har någon egen beslutskompetens. Denna tillkommer i stället i formellt hänseende hälsoministern själv.

En ansökan om att genomföra ett kliniskt försök skall i det interimistiska systemet sändas till UKXIRA. Ansökningen sänds därefter för granskning till sex olika sakkunniga ("assessors"). Deras bedömningar av ansökningen presenteras för UKXIRA i dess helhet som sedan efter övervägande av dessa ger råd till hälsoministern om vilket beslut han skall fatta. Om hälsoministern ger sitt godkännande till ansökningen skall denna sedan självständigt behandlas av andra berörda myndigheter, t.ex. Medicines Control Agency eller Medical Devices Agency, och slutligen prövas i den lokala forskningsetiska kommittén. Om hälsoministern avslår ansökningen sker naturligtvis ingen ytterligare prövning.

UKXIRA gav i juli 1998 ut ett vägledande dokument, *Guidance on making proposals to conduct Xenotransplantation on Human Subjects*, där ansökningsproceduren och beslutsgången presenteras.

Inom UKXIRA har också nyligen utarbetats dels en rapport med förslag avseende uppföljning och kontroll, *Draft Report of the Infection Surveillance Steering Group of the UKXIRA*, dels en rapport med förslag avseende biosäkerhet och xenotransplantation, *Draft Guidance Notes on Biosecurity considerations in relation to Xenotransplantation*. Förslagen i rapporterna är för närvarande föremål för remissbehandling och beredning.

Det brittiska inrikesdepartementets djurenhet har i september 1999 utarbetat ett förslag till standard för djurhållning av ursprungsdjur, *Code of Practice for the housing and care of Pigs intended for use as Xenotransplantat Source Animals*.

### 11.2.3 Avslutande synpunkter

Den brittiska hållningen till xenotransplantation kan sägas vara något annorlunda än i USA. I Storbritannien har man först haft en djupgående diskussion och ett utredningsarbete kring de etiska frågeställningarna, vilket presenterats i Kennedy-rapporten. Först därefter har man genom arbetet i UKXIRA gått vidare till att se över hur man skall bygga upp organisationen och det rättsliga ramverket.

## 11.3 Frankrike

### 11.3.1 Inledning

Frankrike är ett av de länder där det under senare år har genomförts kliniska försök. Det franska hälsoministeriet har emellertid i december 1997 avslagit en begäran om att fullfölja programmet ("compassionate use") till följd av nya rön om risker för smittoöverföring och med beaktande av den förhållandevis ringa nytta för patienterna som enligt ministern kan förutses.

Under senare år har Frankrike drabbats av stora skandaler i samband med överföring av HIV-virus vid blodtransfusioner. Bland annat till följd av dessa skandaler har en helt ny hälsoskyddslagstiftning vuxit fram med större inslag av central kontroll.

### 11.3.2 Gällande ordning och pågående reformarbete

I Frankrike har parlamentet i början av år 1998 antagit de första lagarna i en stor reform på hälsoskyddsområdet. I författningsreformen finns ett särskilt uttalande om xenotransplantation.

Enligt uttalandet skall all terapeutisk användning av celler, vävnader eller organ från djur följa reglerna för biomedicinsk forskning. All klinisk prövning måste därför godkännas av hälsoministern efter hörande av både den statliga transplantationsmyndigheten, Etablissement Francais des Greffes, och en ny hälsoskyddsmyndighet. I samband med detta uttalande uttrycks oro över de potentiella riskerna för överföring av virusmitta. Tillstånd kan dock ges om det finns ett system för långsiktig epidemiologisk uppföljning och om man följer särskilda riktlinjer när det gäller tagande, förvaring, modifiering och transport av xenotransplantat, som är under utarbetande.

Inom den franska transplantationsmyndigheten finns sedan år 1995 en expertgrupp som har ansvar för xenotransplantationsfrågor. Inom arbetsgruppen har pågått arbete med att ta fram riktlinjer för produktionen av SPF-grisar och för långvarig, epidemiologisk uppföljning av patienter. Inom expertgruppen arbetar man nu med att analysera den potentiella nyttan och de potentiella riskerna med xenotransplantation.

De etiska aspekterna av xenotransplantation övervägs av det franska medicinsk-etiska rådet.

## 11.4 Övriga länder

### 11.4.1 Canada

Enligt gällande reglering (the Food and Drug Act) ses xenotransplant som "therapeutics" av biologiskt ursprung på samma sätt som blod, blodprodukter och vacciner. Den kanadensiska hälsomyndigheten, Health Canada, har därför behörighet att reglera xenotransplantation som en ny teknologi.

Inom Health Canada och med hjälp av externa expertgrupper pågår för närvarande ett arbete med att utarbeta nationella standarder för säkerhet när det gäller olika organ och vävnader för transplantation och ett där till knutet regelverk för hantering av risker. I det arbetet övervägs även frågor om xenotransplantation. Tanken är att standarderna sedan skall godkännas av Standards Council of Canada och därefter kunna refereras till i relevant lagstiftning, vilket gör att standarderna får status som lag men ändå kan ändras efterhand som utvecklingen kräver detta.

När det gäller xenotransplantation går arbetet främst ut på att utarbeta standarder för kliniska försök. Health Canada har också på inrådan av den undergrupp av experter som sysslar med detta i november 1997 i Ottawa hållit ett nationellt forum för xenotransplantation. Vid forumet diskuterades alla aspekter av xenotransplantation av experter på olika områden, företrädare för olika intressegrupper och allmänheten.

Det första utkastet till en standard för xenotransplantat har nyligen, i september 1999, sänts ut på remiss. I utkastet, *Proposed Canadian Standard for Xenotransplantation*, diskuteras motiven för att överväga xenotransplantation som behandlingsmetod och vilka etiska principer som bör beaktas. Vidare finns förslag till olika program eller standarder för djurskydd och uppfödning av ursprungsdjur, för transport och uttagande av xenotransplantatet samt för kliniska försök med xenotransplantation. Det finns också förslag till åtgärder vid incidenter och misstänkt smittöverföring.

### 11.4.2 Schweiz

En ny federal reglering för transplantationer som bl.a. behandlar xenotransplantation är under utarbetande och föremål för debatt. Lagen har antagits av parlamentet i en första omgång och skall bli föremål för folkomröstning innan den kan utfärdas. Den kan träda i kraft tidigast år 2002. Tills dess regleras xenotransplantation på det regionala planet i de enskilda kantonerna.

Kliniska försök med xenotransplantation kan tillåtas efter dispensprövning. Förslag om att reglera xenotransplantation särskilt på federal nivå eller att införa ett moratorium har hittills avvisats av parlamentet. Debatten kring dessa förslag har emellertid lett till att det har gjorts en särskild undersökning och utvärdering av xenotransplantation, *The Swiss Technology Assessment Project on Xenotransplantation* (se avsnitt 13.2.11).

### 11.4.3 Nederländerna

Den nederländska motsvarigheten till Socialstyrelsen, Gezondheidsraad, fick i december 1996 i uppdrag av regeringen att belysa vetenskapliga, etiska och juridiska aspekter av xenotransplantation. För att utföra uppdraget tillsattes en särskild kommission, Commissie Xenotransplantatie, bestående av olika experter inom bl.a. transplantationskirurgi, virologi, biologi, etik och juridik. Resultatet av arbetet presenterades i en rapport som presenterades i januari 1998.

Enligt kommissionen, som på grund av stora kunskapsluckor inte kunde komma fram till någon slutsats om terapins framtida möjligheter, bör kliniska försök inte tillåtas förrän det finns goda möjligheter att få någon effekt och avstöttningsproblemen har reducerats till en nivå som är jämförbar med allotransplantation. Risken för smittoöverföring måste också ha reducerats till en acceptabel nivå. Kommissionen finner dock att xenotransplantation i sig är etisk godtagbar både ur mänskliga och djurskyddsmässiga aspekter.

Enligt kommissionen är det nuvarande regelverket för läkemedel inte tillräckligt för att hantera kvalitetssäkringsfrågor i samband med hantering av xenotransplantat och föreslår därför att ny lagstiftning som tar sikte på medicinska produkter som till någon del består av levande biologiskt material ("biologics") utarbetas. Som ett provisorium bör xenotransplantat ses som läkemedel.

En ny lagstiftning om biomedicinsk forskning på människor är under utarbetande. Enligt kommissionen bör endast den nationella forsknings-etiska kommittén, CeCO, som tillskapas genom den lagen vara behörig att också pröva protokoll som rör kliniska försök med xenotransplantation.

Den nuvarande lagstiftningen på hälsoområdet ger inte regeringen någon kontroll över en eventuell klinisk tillämpning av xenotransplantation. En planerad lag om nya medicinska teknologier kan enligt kommissionen användas för att införa ett moratorium eller för att kräva obligatoriskt godkännande av ett lämpligt beslutsorgan.

Rapporten är under beredning i hälsoministeriet.

#### 11.4.4 Spanien

I juni 1997 tillsattes en expertkommitté med uppgift bl.a. att granska och utvärdera forskningsprojekt inom xenotransplantation som innefattar försök på människa eller apa, övervaka utvecklingen på xenotransplantationsområdet, pröva ansökningar om kliniska försök samt utveckla och handha ett register för mottagare av xenotransplantat.

Expertkommittén gav i juni 1998 ut spanska riktlinjer för xenotransplantation. Enligt riktlinjerna krävs att det i prekliniska studier visas att xenotransplantatet kan överleva och fungera i sex månader innan kliniska försök med människa får utföras och att det under samma tid inte uppkommer några tecken på överföring av smittämnen. Om en sådan överföring uppkommer krävs att någon infektion till följd av överföringen inte uppkommer inom 12 månader. Enligt riktlinjerna krävs vidare informerat samtycke inte bara av patienten utan också av hans eller hennes anhöriga och nära kontakter. Det rekommenderas vidare att uppföljningen av de första patienterna är livslång.

#### 11.4.5 Tyskland

Det tyska medicinska forskningsrådet, *Bundesärztekammer*, har tillsatt en intern kommitté med uppgift att arbeta fram riktlinjer för xenotransplantation för det medicinska området. För närvarande skulle kliniska försök med xenotransplantation endast behöva prövas av lokala etiska kommittéer.

### 11.5 Internationella organisationer

#### 11.5.1 Europeiska unionen (EU)

För närvarande pågår inget arbete som mera direkt syftar till att reglera xenotransplantation på ett övergripande plan. De etiska aspekterna skall emellertid diskuteras av den relativt nyligen tillsatta European Group on Ethics in Science and New Technologies, som är ett självständigt, rådgivande EU-organ bestående av tolv medlemmar.

EU:s kompetens på xenotransplantationsområdet är något oklar. Enligt artikel 129 i Amsterdamfördraget blir det möjligt för rådet att fatta beslut om gemensamma minimiåtgärder inom folkhälsoområdet för att nå en hög säkerhet vad avser organ och ämnen av mänskligt ursprung, blod och blodderivat. (Detta hindrar dock inte medlemsstaterna från att ha längre gående bestämmelser för att skydda folkhälsan.)

Kompetensen gäller således bara allotransplantat, men frågan om xenotransplantation kan därigenom på ett indirekt sätt komma upp på agendan.

Dessutom bör det nämnas att det finns ett förslag till direktiv (COM/97/0369 final) som avser kliniska försök för läkemedel (medicinal products) där definitionen av läkemedel är vid och därför kan tolkas som att även vissa cellulära xenotransplantat omfattas. Den grundläggande definitionen finns i rådets direktiv 65/65/EG. Direktivet tillkom med andra ord år 1965 när det knappast var aktuellt att överväga reglering av xenotransplantation.

Enligt EU-kommissionen bör vissa cellterapi med användning djurceller anses som läkemedel, om cellerna är industriellt processerade (jfr EU-kommissionens meddelande om gemenskapsförfarande för godkännande för försäljning av läkemedel [98/C 229/03] angående räckvidden av Rådets förordning (EEG) nr 2309/93). Om det dessutom rör sig om en bioteknologiskt utvecklad produkt skulle det i så fall krävas gemenskapsgodkännande och därmed obligatorisk användning av ett centraliserat förfarande (lista A-produkter). Något auktoritativt avgörande från EG-domstolen föreligger inte.

### 11.5.2 Europarådet

Europarådet har sedan länge arbetat med frågor om transplantation av mänskliga organ och vävnader. Flera av Europarådets rekommendationer inom detta område har sedermera lett till nationell lagstiftning hos medlemsstaterna. För närvarande arbetar en arbetsgrupp, the Working Party on Organ Transplantation, under the Steering Committee on Bioethics (CDBI) med ett bindande protokoll om organtransplantation.

Europarådet har också den 19 november 1996 antagit en konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin (ETS 164/96), som bl.a. innehåller principer och föreskrifter rörande information och samtycke, tagande och användning av biologiskt material från människor samt forskning innefattande försök på människor.

Europarådet har även behandlat xenotransplantation. Ministerkommittén har i en rekommendation No. R (97) 15 uttalat att medlemsstaterna bör etablera ett system för att registrera och reglera följande aspekter av xenotransplantation.

1. Grundforskning och kliniska försök,
2. ursprunget och uppfödningen av djur för xenotransplantation,
3. xenotransplantationsprogram samt



4. långsiktig uppföljning och granskning av mottagare (patient) och ursprungsdjur.

The Working Group on Organ Transplantation (WGOT) har tillfrågats av CDBI om sin uppfattning när det gäller frågan om ett moratorium för kliniska försök. WGOT har i anledning därav den 3 mars 1998 lämnat en rekommendation avseende xenotransplantation (CDBI-CO-GT1 (98) 11).

WGOT konstaterar inledningsvis att det inte är lämpligt att inkludera xenotransplantation i samma protokoll som organtransplantation. Enligt arbetsgruppen bör något moratorium inte införas. I stället är det av vikt att forskningen inom xenotransplantationsområdet fortsätter så att man kan värdera dess möjligheter och risker.

Frågan om xenotransplantation har därefter varit föremål för diskussion och debatt i Europarådets parlamentariska församling. Den parlamentariska församlingen kom till en annan slutsats än WGOT och rekommenderade den 29 januari 1999 ministerkommittén (rekommendation 1399/1999):

1. att arbeta för att ett rättsligt bindande moratorium avseende kliniska xenotransplantationer införs i medlemsstaterna och överväga om det bör föreslås ett andra protokoll till konventionen om biomedicin och mänskliga rättigheter (ETS 164/96) som särskilt avser xenotransplantation,
2. vidta åtgärder för att ett sådant moratorium blir en världsomspännande och rättsligt bindande överenskommelse samt att
3. överlämna till rådets kommittéer för folkhälsofrågor och bioetik att i samarbete med WHO ta fram en strategi för att väga samman etiska, medicinska, vetenskapliga, rättsliga, sociala och folkhälsorelaterade aspekter av xenotransplantation, innan några kliniska försök på människa skall få utföras.

Ministerkommittén har behandlat den parlamentariska kommitténs rekommendation och som reaktion på denna tillsatt en ny expertkommitté som särskilt skall arbeta med frågor som rör xenotransplantation och med uppgift att ge rekommendationer till ministerkommittén inom detta område.

### 11.5.3 WHO

Inom WHO pågår ett arbete som går ut på att ge vägledning och främja internationellt samarbete när det gäller xenotransplantation, främst avseende smittskyddsfrågor och etiska frågor i ett globalt perspektiv.

En grupp inom WHO har med bistånd av externa experter arbetat fram en rapport, *Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management* (WHO/EMC/ZOO/98.1), som gäller smittskyddsfrågor. I rapporten pekas på en rad faktorer och åtgärder som är nödvändiga för att minimera riskerna för folkhälsan. Det gäller bl.a. valet av och uppfödningen av ursprungsdjur, utformningen av övervaknings/uppföljningsprogram och testning efter okända patogener. Dessutom tar man upp frågor om skyddet av patienten och om utvärdering av vidtagna smittskyddsåtgärder.

Slutsatsen i rapporten är att det är nödvändigt med en internationell samsyn på hur man väger nyttan och riskerna med xenotransplantation. Man måste därför enas internationellt om vilka åtgärder som kan vidtas för att minska smittoriskerna innan problem uppkommer. Annars kan bedömningen bli att riskerna med xenotransplantation överväger nyttan.

WHO höll också en konsultationskonferens om xenotransplantation i Geneve den 28-30 oktober 1997. Vid konferensen deltog en rad olika experter från hela världen. Resultatet från konferensen har publicerats i en rapport, *Report of WHO Consultation on Xenotransplantation* (WHO/EMC/ZOO/98.2). I rapporten görs en rad rekommendationer dels till medlemsstaterna, dels till WHO.

Medlemsstaterna bör enligt rapporten inkludera följande moment i sin hållning till xenotransplantation.

Ett ramverk för upptäckt, prevention och hantering av xenozyonotiska sjukdomar, vilket bl.a. inkluderar stöd till grundforskning och klinisk forskning om sådana sjukdomar, åtgärder för kvalitetssäkring av celler, vävnader och organ, hälsoskyddsåtgärder för ursprungsdjuren, uppföljning/övervakning av patienter och deras nära kontakter, information och råd till patienter och deras nära kontakter samt upprättande av register och arkiv. Vidare görs rekommendationer om att medlemsländerna bör främja etiska ställningstaganden, garantera en rättvis tilldelning av information och resurser, se till att det finns utbildad personal och lämpliga faciliteter, tillförsäkra att djurens välfärd inte åsidosätts och etablera särskilda "review boards" för xenotransplantation. Dessutom betonas vikten av internationellt samarbete.

WHO rekommenderas bl.a. att ge vägledning, att främja internationellt samarbete, att främja offentlig debatt i etiska frågor, att biträda med experthjälp när det gäller upprättande av register och arkiv samt att upprätta ett internationellt system för notifiering av sjukdomar

som har anknytning till xenotransplantation och att etablera ett system för internationellt utbyte av information.

WHO driver sedan i juni 1999 tillsammans med OECD en öppen elektronisk diskussionsgrupp där olika aspekter av xenotransplantation diskuteras.

#### 11.5.4 OECD

OECD var i mars 1998 tillsammans med New York Academy of Sciences värd för en internationell konferens och workshop om xenotransplantation (*New York 1998 Workshop on "International issues in transplantation biotechnology including the use of non-human cells, tissues and organs"*). På konferensen deltog internationella experter och nationella företrädare för en rad olika medlemsländer.

Konferensen visade att det fanns olika uppfattningar om xenotransplantation hos medlemsländerna och att det fanns ett behov av vidare dialog och internationellt samarbete, särskilt inom ramen för WHO. I anledning av konferensen har en OECD-rapport, *Xenotransplantation. International Policy Issues*, utarbetats.

En särskild arbetsgrupp inom OECD arbetar nu tillsammans med WHO på att utarbeta riktlinjer för uppföljning och kontroll. OECD har också en hemsida där bl.a. diskussionerna i WHO:s elektroniska diskussionsgrupp arkiveras.

## 12 Risker - en allmän bakgrund

### 12.1 Inledning

I detta avsnitt behandlas hur man mera allmänt skall se på, värdera och hantera risker i samhället i samband med olika policybeslut. Tonvikten läggs vid de faktorer som man vet påverkar människors upplevelse och oro för risker och faror samt vid hur man bör hantera risker när det finns luckor i det kunskapsunderlag som ligger till grund för riskbestämningen.

### 12.2 Något om terminologin

Begreppet "risk" kan ha olika betydelser. Det kan användas som motsats till "möjlighet", dvs. som ett förväntat värde för en viss icke önskad konsekvens. "Risk" kan också användas i den värdemässigt neutrala betydelsen sannolikhet eller stå för utfallet eller konsekvenserna, dvs. det som enligt sannolikhetskalkylen är sannolikt respektive osannolikt.

Hur hög risken är beror i sin tur på hur sannolikt det är att den icke önskvärda konsekvensen inträffar. Oftast när man talar om "risk" torde emellertid det icke önskade utfallet vara i någon mån sannolikt (plausibelt), åtminstone ur "riskbedömarens" synpunkt. Det är viktigt att vara medveten om att redan användningen av ordet "risk" normalt innefattar en värdering om att konsekvenserna blir eller kan bli negativa.

Det kan vara på sin plats att här något förklara också några andra termer som är relaterade till hur man ser på risker i samband med fattandet av olika policybeslut.

Med "*riskanalys*" avses normalt en bedömning/beräkning av sannolikheten för att en viss identifierad risk förverkligas som bygger på ett objektivi mått eller som är grundat på någon form av expertbedömning. Ofta leder detta fram till ett förväntat värde, ett "riskvärde". Risk kan vetenskapligt förstås som produkten av sannolikheten för en viss icke önskad konsekvens och konsekvensens värde. Människor har emellertid ofta en mer mångfacetterad och komplex syn på risk som företeelse där även andra faktorer har betydelse för riskbedömningen. När man vetenskapligt undersöker hur människor i allmänhet ser på och värderar

risker används ofta termen ”*riskperception*”. I denna promemoria används ”*riskbestämning*” som en sammanfattande beteckning för alla typer av riskbedömningar.

”*Riskkaraktärisering*” kan sägas vara en mer kvalitativ bedömning av vilka olika komponenter eller dimensioner som karaktäriserar en viss risk, t.ex. om risken är frivillig eller ofrivillig, om dess förverkligande innebär stor eller liten skada eller om bedömningen av risken till följd av kunskapsluckor är behäftad med större eller mindre mått av osäkerhet.

”*Riskhantering*” är olika åtgärder för att avvärja eller minimera de icke önskade konsekvenser (förluster, skador) som ett förverkligande av risken skulle medföra.

”*Riskkommunikation*” handlar i sin tur om hur man informerar om risker och vilka faktorer som påverkar mottagarnas värdering och upplevelse av riskerna.

### 12.3 Allmänt om riskbestämningar

Risker och risktagande är en del av livet. Vi måste ständigt i vår vardag ta olika risker i beaktande och anpassa våra handlingar utifrån hur vi uppfattar situationen. Vi gör med andra ord ständigt olika former av riskbestämningar, i en del fall utan att vi gör några närmare överväganden.

Riskbegreppet i sig är naturligtvis en teoretisk konstruktion. Man kan inte uppfatta eller uppleva en ”risk” på samma sätt som fysiska fenomen som t.ex. vinden eller trafiken. I en del undersökningar har det hävdats att vad människor oroar sig för (t.ex. olika farokällor) inte är så nära korrelerat till deras riskbestämningar. Oron avser nästan alltid typen av konsekvens, medan det spelar mindre roll hur sannolikt det är att konsekvensen förverkligas. Här kan man anlägga två synsätt. Antingen ser man denna ”oro” som väsensskild från människors riskbestämningar eller så ser man människors riskbestämningar som annorlunda än riskanalyser som utförs av experter genom att kvalitativa faktorer som konsekvensens karaktär får ett avgörande betydelse för utfallet. Oberoende av vilket synsätt man anlägger på denna fråga är det nämligen klart visat att konsekvensens karaktär är en av de viktigaste faktorerna för att bedöma hur människor kommer att uppleva risken/farokällan.

Många typer av risker har vi ingen egen personlig erfarenhet av. Vi får i stället information om dem genom massmedia eller genom olika myndigheters information. I det sammanhanget är det också viktigt att observera de svårigheter som ligger i att kommunicera informationen om risker. Här gäller det att dra nytta av den information om risker som man

kan erhålla genom ett brett deltagande av olika intressenter i riskanalysarbetet.

Börjar man närmare undersöka vilka faktorer som påverkar riskbestämningar, t.ex. en hälsorisk som kan påverka ett policybeslut om en ny teknologi som xenotransplantation, framskymtar en många gånger mångfacetterad och komplicerad bild.

Till en början bör framhållas att alla riskbestämningar är sammansatta i den meningen att de påverkas av en rad olika faktorer. De är med andra ord multifaktoriella. Även riskanalyser som påstås bygga på s.k. objektiva riskmått påverkas t.ex. av vilken urvalsmetod som används och hur stort material som beaktas. Subjektiva värderingar som påverkar urvalsmetoder och materialinsamling kan således ha betydelse även för riskanalyser som framställs som objektiva.

Många risker är dessutom till sin natur sådana att de inte kan bestämmas med objektiva riskmått. Det saknas eller är svårt att hitta några referensgrupper som gör det möjligt att utifrån relativa frekvenser och med hjälp av statistiska metoder beräkna ett "riskvärde". I dessa fall grundar sig ofta bestämningen av risken i stället på en eller flera experters antaganden. Dessa antaganden sker, vilket är naturligt, utifrån experternas egen personliga erfarenhet och kunskap. Det är därför ofrånkomligt att det finns subjektiva inslag i antagandena även om man strävar efter att vara så objektiv och neutral som möjligt.

Många risker är inte heller enkla i den meningen att de härrör från en eller ett fåtal riskkällor. Risker har inte sällan mångfacetterade och komplexa orsaker som försvårar en mera objektiv bestämning. I stället måste man bygga på en mera intuitiv helhetsbedömning där en rad olika faktorer får betydelse. I den typen av bedömningar är det givet att etiska överväganden och värderingar spelar en framträdande roll.

En ytterligare omständighet som försvårar riskbestämningar är den osäkerhet som ofta råder på grund av kunskapsluckor. Det är sällan vi har och ibland inte ens möjligt att få någon säker kunskap om alla de förhållanden som kan ge upphov till risker och som påverkar utfallet av en riskfylld situation. Dessa kunskapsluckor och den bristande robusthet som de för med sig för själva riskbestämningen ger i sig upphov till en form av risker som kan kallas *kunskapsrisker*.

Samma komponenter (hur allvarlig risken är och hur sannolik det är att den realiserar) återfinns förvisso i såväl s.k. objektiva riskanalyser och experternas riskbedömningar som i allmänhetens riskuppfattningar. Men det finns också betydande olikheter. För de flesta riskanalytiker betyder "hög" risk detsamma som hög sannolikhet för en viss negativ konsekvens, t.ex. dödlighet eller sjuklighet. Forskning har emellertid visat att människor vid riskbedömningar många gånger lägger större vikt vid konsekvensens karaktär, t.ex. om ett förverkligande av risken innebär

katastrofala följder eller om konsekvenserna upplevs som särskilt otäcka, än vid den relativa risken beräknad efter ett (objektivt) förväntat värde. Människor tenderar också att integrera bedömningen av riskens acceptans i själva riskbestämningen.

Vad som nu har sagts pekar på att faktorer som påverkar människors uppfattning om olika risker bör tillmätas betydelse när policybeslut om nya och kanske riskfyllda teknologier skall fattas. Om beslutsunderlaget vad gäller risker endast bygger på s.k. objektiva riskmått eller expertanalyser kommer det nämligen att upplevas som otillräckligt av allmänheten.

Människors riskbedömningar uppvisar visserligen stora individuella variationer. En del lägger större vikt vid sannolikheten för att en viss konsekvens skall inträffa, medan andra lägger större vikt vid typen av konsekvens eller dess omfattning. Även med beaktande av detta förhållande har det emellertid visat sig att en del faktorer påverkar uppfattningarna hos nästan alla människor.

## 12.4 Faktorer som allmänt påverkar människors riskbedömningar

Sedan 1970-talets början har det bedrivits en ganska omfattande psykologisk och sociologisk forskning kring hur människor upplever risker. Intresset var till en början mest inriktad på att studera hur människor upplever ny teknik. Kärnkraften, som då var en förhållandevis ny energikälla, stod i fokus för intresset. Åtminstone till en början var tanken att försöka hitta ett riskmått som kunde utgöra ett alternativ till experternas "riskvärde" där man bättre tog hänsyn till hur lekmän upplever risker i samhället.

Tidigare forskning visade att riskkällor grovt sett kan delas in i två grupper; sådana där den riskfyllda aktiviteten är *frivillig* och sådana där den är *påtvingad*. Sådana fall där den riskfyllda aktiviteten var påtvingad upplevdes enligt forskningsresultaten av människor som mer riskfyllda även om den relativa risken uttryckt i ett förväntat värde inte skiljde sig åt mellan de två olika riskkällorna.

I senare års forskning har man också pekat på en rad andra faktorer som påverkar riskuppfattningarna hos nästan alla människor. De kan, även om gränserna inte är skarpa, delas in i fyra huvudgrupper.

### 12.4.1 Faktorer som har att göra med riskens ursprung och uppkomstmekanismer

En viktig faktor som har att göra med riskens ursprung och uppkomstbetingelser är om riskkällan är *känd* sedan tidigare eller om det rör sig om en ny och kanske *okänd* riskkälla där vi har bristfällig kunskap om hur risken eller riskerna uppstår. Som exempel kan nämnas att vi accepterar biltrafiken som bevisligen skördar hundratals liv per år, medan vi i större utsträckning oroar oss för nya kemikalier som (ännu) inte har visat sig ha några konsekvenser för människors liv eller hälsa. Andra exempel kan vara kärnkraftsteknologin i jämförelse med kolkraft.

Det har också stor betydelse vilka *olika uppkomstscenarier* vi kan föreställa oss att en viss risk har. En risk som kan uppkomma på många olika sätt upplevs av människor som allvarligare än en risk som bara kan uppkomma på ett sätt.

Vilken *erfarenhet* man har av en riskkälla är också en faktor som påverkar hur vi upplever risker som härrör från denna. Personlig erfarenhet av en viss riskkälla leder i allmänhet till att denna upplevs som mindre farlig, något som kanske till en del kan förklara det förhållandet att människor normalt accepterar högre risker för frivilliga än för påtvingade aktiviteter.

Mer erfarenhet och högre kunskap om en viss riskkälla innebär inte heller bara att riskupplevelsen minskar utan även att man anpassar sig till risken och därför ser den som mer *välbekant*, vilket i sin tur medför att den anses som mindre farlig.

Ökad erfarenhet och bättre kunskap om en riskkälla kan naturligtvis även leda till motsatsen. Mer information om fördelar, nackdelar och möjligheterna att bemästra eventuella problem kan medföra att man får en ökad riskupplevelse. Cancerriskerna med solstrålning kan ses som ett exempel där ökade insikter bör leda till att riskerna upplevs som mer påtagliga.

Vilka effekter som mer erfarenhet har på en persons upplevelse av risker har också visat sig bero på vilken *utgångsuppfattning* som personen har om själva riskkällan. För den som i utgångsläget ser en teknologi som riskfylld leder olika tillbud till en ökad riskupplevelse, medan den som har en motsatt utgångsuppfattning kan se det som bevis på att de problem som uppkommer kan bemästras.

Riskbedömningar påverkas dessutom av vad som faktiskt har inträffat. Det är svårt att komma ifrån den typen av "*efterklokhets effekter*". Om risken faktiskt har realiserats vid något tillfälle framstår den ofta som mera närliggande och allvarligare trots att den relativa risken egentligen inte har ökat. Kärnkraftsolyckor som den i Tjernobyļ gör t.ex.



att många människor efter det inträffade upplevde kärnkraften som betydligt mera riskfylld.

Undersökningar har visat att vår uppfattning om den relativa risken från olika företeelser återspeglar hur mycket *uppmärksamhet* företeelserna får i *massmedia*. Risken att drabbas av brott är ett utmärkt exempel på detta. Uppmärksamhet i massmedia har också visat sig ha stor betydelse för vilka risker som människor oroar sig för (vilka risker som är aktuella), men i övrigt tycks massmedia inte påverka människors riskuppfattningar som sådana.

Risker som är *orsakade av människor*, där någon kan hållas som ansvarig, upplevs och värderas annorlunda än risker som orsakas av naturhändelser. En studie har t.ex. visat att människor är ovilliga att låta sina barn vaccineras om vaccineringen i sig innebär risker för allvarliga biverkningar som dödsfall, även om det är mycket mer sannolikt att själva sjukdomen leder till döden (Ritov&Baron, 1990, Cit. efter Brun, 1995).

I vilken utsträckning som en riskkälla är *avsedd att medföra skada på levande organismer* har betydelse för hur allvarlig den upplevs av allmänheten. Ofta används den engelska beteckningen "harmful intentionality". Däremot har det visat sig att statistiska jämförelsetal som antal dödsfall per år inte har samma betydelse för riskperceptionen. Skadebringande bieffekter, som inte ses som medvetna eller kalkylerade, gör inte att riskupplevelsen blir högre.

#### 12.4.2 Faktorer som har att göra med riskens art

En faktor som har viss betydelse för hur människor ser på olika risker i samhället är *antalet personer som är eller kan tänkas bli exponerade för risken*. Det förefaller som det ibland är lättare att acceptera en relativt sett högre risk om antalet personer i "riskzonen" är mycket få. I vissa undersökningar har också antalet personer som exponeras för risken (exponeringsfaktorn) ansetts vara en särskild variabel (huvudfaktor) vid sidan av otäckhetsfaktorn och okunnighetsfaktorn (se mera nedan). Å andra sidan har det också visats att många människor har ett individualistiskt perspektiv när de ser på risker och därför inte tar samma hänsyn till antalet riskexponerade personer vid bedömningen av riskens omfattning.

En mer betydelsefull faktor är om risken ses som *ny* och okänd eller som *gammal* och välkänd. Människors uppfattning i detta avseende präglar också hur man tolkar faktiska olycksfall orsakade av riskkällan. Om ett mindre olycksfall inträffar till följd av en ny teknologi som inte är så välbekant och känd (t.ex. genteknik eller kärnkraft) ses det ofta som

en signal om att teknologin är farlig och kan orsaka allvarligare olycksfall ("toppen av isberget"), medan mindre olycksfall inom mer välbekanta teknologier ofta ses som naturliga variationer.

För nya och "otäcka" händelser verkar det som det är möjligheten/potentialen och inte graden av sannolikhet för riskens förverkligande som spelar störst roll för hur allvarlig människor uppfattar risken.

### 12.4.3 Faktorer som har att göra med riskens konsekvenser

De konsekvenser som människor kan föreställa sig att en riskkälla kan orsaka (ofta som ett värsta scenario) har stor påverkan på deras riskbestämning. Riskkällor som kan leda till omfattande och katastrofala konsekvenser ("*katastrofpotentialen*") bedöms nästan alltid som mer riskfyllda än andra. Som exempel kan nämnas att flygning många gånger bedöms som mer riskfyllt än bilkörning. Ofta anses denna faktor ha att göra med vad som kallas "otäckhetsfaktorn" ("dread factor"). Som tidigare har nämnts tenderar människor att integrera själva bestämningen av risken som sådan och bedömningen av hur acceptabel den är i sina riskbedömningar. Alla dödsfall/olycksfall värderas inte lika i en riskbedömning även om den relativa risken hos två olika riskkällor skulle vara jämförbar. Om konsekvenserna kan drabba särskilt utsatta grupper, t.ex. barn, bedöms risken inte sällan som allvarligare.

En annan faktor av betydelse är konsekvensens *svårighetsgrad*. Om risken förverkligas hur säkert/sannolikt är det då att detta leder till ödesdigra, livshotande konsekvenser?

*Tidsavståndet* till dess att konsekvensen inträffar är en ytterligare faktor som kan påverka hur vi upplever risker. I allmänhet ser vi mindre allvarligt på risker vars konsekvenser ligger längre fram tiden, men risker som kan leda till fördröjda och oåterkalleliga negativa effekter för kommande generationer upplevs ändå som särskilt farliga.

Stor *osäkerhet* rörande vilka konsekvenser som en viss risk kan medföra leder också till att risken ses som allvarligare. Det gäller särskilt vid risker för samhället i stort, t.ex. risker för miljön eller folkhälsan. En annan riskhöjande faktor för människor är när konsekvenserna framstår som oförutsägbara.

Andra konsekvenser, t.ex. de vinster som riskkällan medför, har naturligtvis också betydelse för riskbestämningen. *Rättvisa i fördelningen* av positiva och negativa konsekvenser är en betydelsefull faktor främst för bedömningen av om en risk är acceptabel. Om den som utsätts för de eventuella konsekvenserna också har nytta av riskkällan

blir risken mer acceptabel i människors ögon. Dessutom har det vid samhällsrisker betydelse om riskexponeringen drabbar befolkningen på ett sätt som uppfattas som rättvist. Omedelbara fördelar för en själv och ens närmaste har emellertid många gånger större betydelse än negativa konsekvenser för främlingar. Man brukar tala om den s.k. NIMBY-effekten ("not in my backyard"). Effekten anses ha särskild betydelse om fördelarna är omedelbara och de negativa konsekvenserna inträder först vid en senare tidpunkt.

Typen av konsekvens (påverkar liv, hälsa, ekonomi etc) är en annan betydelsefull faktor. Givetvis ses fara för liv och hälsa normalt som allvarligare än finansiella risker.

Ytterligare en faktor att beakta är vilken *personlig erfarenhet* som riskbedömaren har av riskens konsekvenser. Ett exempel är att en person som har sett en nära anhörig dö i en viss sjukdom kan ha en benägenhet att övervärdera risken att drabbas av just den sjukdomen.

#### 12.4.4 Faktorer som har att göra med riskens kontrollerbarhet

I vilken utsträckning vi tror oss kunna kontrollera riskkällan och motverka olyckor (*graden av kontroll*) är en viktig faktor när det gäller riskbestämning. Det har t.ex. visat sig att föraren upplever en bilfärd som mindre riskfylld än hans passagerare. Eftersom vi saknar möjligheter till personlig kontroll över många riskkällor i samhället är förtroendet för de personer som satta att kontrollera och tillse dem också av stor betydelse för människors riskbedömningar.

En närliggande faktor är *graden av frivillighet* för att utsätta sig för risken. Som tidigare har nämnts accepteras många gånger en högre risknivå om de som exponeras för den har frivilligt inlåtit sig på den riskfyllda aktiviteten.

En annan relevant faktor i detta sammanhang är *graden av kunskap* om risken som finns både hos dem som utsätts för den och hos expertisen.

### 12.5 Modeller för riskjämförelser

Inom riskforskningen har man också undersökt hur de olika nämnda faktorerna, ofta kallade riskdimensioner eller karaktärsfaktorer, är korrelerade till varandra i syfte att kunna jämföra olika typer av risker. Man har därvid laborerat med två-dimensionella modeller som bygger på att faktorerna kan föras in under två huvudsakliga variabler (huvud-

faktorer) som påverkar våra riskperceptioner, här kallade otäckhetsfaktorn ("dread factor") och okändhetsfaktorn ("unknown factor").

Till sådana komponenter som förhöjer otäckhetsfaktorn brukar man t.ex. hänföra att risken är svårkontrollerad, att den kan leda till allvarliga skador, att den är påtvingad och att den kan innebära konsekvenser för kommande generationer. Som komponenter som förhöjer okändhetsfaktorn brukar man räkna t.ex. att risken inte är observerbar, att risken är okänd för den som exponeras, att effekterna av ett förverkligande av risken ses på lång sikt samt att risken är ny och okänd för vetenskapen. På motsvarande sätt sänks otäckhetsfaktorn om risken är kontrollerbar, om den inte kan medföra katastrofala följder (ens i ett värsta scenario) och om risktagandet är frivilligt. Okändhetsfaktorn sänks om risken kan observeras av den som är utsatt, om risken är känd och om ett förverkligande av den leder till omedelbara effekter.

## 12.6 Risk och kunskapsluckor

Vad vi hittills har behandlat är olika aspekter som har att göra med risker för icke-önskvärda konsekvenser eller utfall (*utfallsrisker*). En annan typ av risker som ofta är minst lika betydelsefulla är de risker som har att göra med att vår kunskap om en ny teknologi inte så sällan vilar på ett alltför bräckligt underlag. Vår kunskapsbas är inte tillräckligt robust, eftersom vi saknar tillräcklig kunskap om vad en ny teknologi möjligen kan föra med sig i form av icke önskade konsekvenser. Kunskapsluckorna, de vita fläckarna på kartan, medför en form av risk i sig, en *kunskapsrisk*. Vi vet lite om vad vi vet, men framför allt vet vi inte vad vi inte vet.

Med andra ord kräver en omsorgsfull riskbestämning inte bara att vi identifierar, mäter och värderar utfallsriskerna. Det krävs också att vi bedömer och värderar den rådande kunskapsosäkerheten. Kunskapsrisker kan ha en rad olika orsaker. Några faktorer som påverkar och skapar sådana risker nämns i det följande (se Sahlin, Okunnighetens risker (1998)s. 16 ff).

*Hur forskningsprocessen går till.* En riskvärdering kräver att man kritiskt analyserar de vetenskapliga resultaten men också att man bedömer och värderar den process ur vilken dessa härstammar. Resultatets kvalitet beror på hur väl den dynamiska forskningsprocessen har fungerat. Om den undersökning som har lett fram till resultaten är väl genomförd och har belyst alla olika aspekter kan man fästa tilltro till dem, men om processen för dess framtagande är behäftad med brister i något av dessa hänseenden kan resultaten helt sakna värde. Att för mycket se till resultaten innebär att man bortser från eventuella kunskapsrisker.

*Expertens kunskaper och kompetens.* Ett särskilt problem i risksammanhang är vad man skulle kunna kalla "den okunnige experten", dvs. när en person i ljuset av sin ställning inom ett område uttalar sig som expert i frågor om vilka han eller hon saknar eller har bristfälliga kunskaper. Riskproblemen är ofta komplexa till sin natur. Det är därför viktigt att man ser dem som multidisciplinära problem där det krävs medverkan av många olika kompetenser i problemlösningen. Onödiga kunskapsrisker kan således undvikas om man tar hänsyn till att det ofta finns behov av olika kompetens.

*Det cyklopiska perspektivet.* Den psykologiska forskningen visar att vi människor har en utpräglad önskan att i första hand få våra gissningar och hypoteser bekräftade, medan vi är ovilliga att söka information som vederlägger dem. Med andra ord angriper vi ofta ett problem med ett cyklopiskt perspektiv där våra egna antaganden och trosföreställningar, ibland omedvetet, sätter upp gränserna för vårt kunskapsinhämtande. Det som nu har sagts gäller naturligtvis även forskare.

*Svårigheter att genomföra forskningen.* En annan faktor som påverkar kunskapsrisken är att det av praktiska och moraliska skäl ibland kan vara svårt att genomföra kontrollerande experiment.

Att utsätta människor för vissa typer av medicinska experiment är oetiskt. När man skulle fastställa gränsvärdet för dioxiner använde man råttor och inte människor, trots att en sådan djurmodell i sig är kunskapsbegränsande. Etiken sätter en gräns för tillämpningen av den vetenskapliga metoden. Man får i sådana sammanhang avstå från den direkta kunskapen och i stället nöja sig med indirekt kunskap som t.ex. epidemiologiska studier och djurförsök. Därigenom får man också acceptera en högre kunskapsrisk.

Den vetenskapliga metoden har dessutom i sig själv inbyggda begränsningar. Det kan vara praktiskt omöjligt att genomföra kontrollerade experiment som ger statistiskt tillförlitliga resultat. Som exempel kan nämnas effekterna av låga doser radioaktivitet som endast innebär en marginell höjning av bakgrundsstrålningen. Det skulle här krävas att man genomför ett "experiment" med en mycket stor population, så stor att det i praktiken är ogenomförbart. Även i detta fall får man således lita till den typ av indirekt information som man kan få ifrån olika typer av jämförande epidemiologiska studier och olyckshändelser ("oavsiktliga experiment") som den i Tjernobyli.

*Valet av teori eller modell.* Ytterligare en faktor som kan leda till en ökad kunskapsrisk är valet av de modeller eller teorier som ligger till grund för analysen av utfallsriskerna. Som exempel kan tas fastställandet av gränsvärden för dioxin i fisk. I Norden tillämpade man en tröskelmodell för sambandet mellan dos och respons, medan man i USA valde en linjär modell för detta samband. Följden av ett sådant val blir att det i

de nordiska länderna anses ofarligt att äta fisk med små mängder dioxin, medan det i USA finns vissa, om än små, risker förknippade med en sådan konsumtion. Valet av modell t.ex. för att beskriva sambandet mellan dos och respons bygger på mer eller mindre välgrundade antaganden - antaganden, som om de är för dåligt underbyggda, leder till en hög kunskapsrisk.

*Tidsfaktorn.* En annan viktig faktor är tidsfaktorn. En låg kunskapsrisk kräver att kunskapsunderlaget bygger på en väl genomtänkt och kvalificerad forskning. Ibland kan en sådan forskning göras på relativt kort tid, men ibland krävs experiment som löper på mycket lång tid. Ett exempel är skogsforskning. I ett fallstudium har visats att några av de problem som skogsnäringen i dag brottas med är resultatet av några få snabbt genomförda plantexperiment i början av 1970-talet, som ledde till att det utfärdades allmänna rekommendationer på ett mycket instabilt kunskapsunderlag.

Problemet med kunskapsrisker och bristande kunskapsunderlag kan beskrivas som en karta där vissa punkter eller enskilda föremål har en förbluffande detaljupplösning samtidigt som områdena runt omkring är stora vita outforskade fläckar. Dioxinproblemet är ett exempel på detta. Vi har kunskapen att fastställa mycket små halter av giftet i naturen samtidigt som kunskaperna om hur giftet påverkar den mänskliga organismen inte är heltäckande.

Det är viktigt att i risksammanhang säga något om kunskapskartans "vita fläckar". För det första bör man naturligtvis informera om att de finns. Men man bör också utifrån undersökta, angränsande områden försöka säga något om vad man kan förvänta sig att finna och därigenom skapa sig en viss uppfattning om det som man inte vet.

Som har framgått kan vi också missta oss om stabiliteten i den kunskap vi tror oss ha, dvs. hur välritad kartan egentligen är. Det gäller att ha ett underlag som passar beslutsproblemet och att man noggrant skaffar sig information om vilken kvalitet underlagets samtliga delar har. Ökad detaljkunskap leder inte alltid till stabilare beslutsfattande.

Riskbestämning liksom annat beslutsfattande handlar mycket om att beskriva och värdera information, redogöra för den kunskapsosäkerhet som finns och hur denna eventuellt leder till kunskapsrisker. För att parafasera på Sokrates i dennes försvarstal "Den som inte tror sig veta vad han inte vet hanterar sin okunnighet på ett mer förnuftigt sätt".

Hur hanterar man då kunskapsrisker? Det som krävs är framför allt en ingående strukturering av besluts- eller riskproblemet och att man allsidigt analyserar de begrepp man använder. En sådan analysmodell kan visa på var de allvarligaste kunskapsluckorna finns och därigenom minimera kunskapsriskerna.

## 12.7 Riskhantering

Hur man skall hantera risker i samhället är naturligtvis en minst lika viktig fråga som bestämningen av risker. Inom forskningen har man pekat på två grundläggande dimensioner som styr hur främst myndigheter hanterat risker, *graden av kunskap* och *graden av samförstånd*. Olika kombinationer av dessa ger olika lösningsstrategier.

Om det både föreligger en hög kunskap och ett högt samförstånd hanteras risken som ett tekniskt problem. Som ett exempel kan nämnas problematiken med asbestanvändning. Om det i stället föreligger hög kunskap men lågt samförstånd leder det till en strävan att öka samförståndet genom t.ex. olika upplysningskampanjer. Riskerna med solstrålning kan ses som ett exempel på en sådan riskhantering.

När det däremot föreligger låg kunskap men högt samförstånd leder det till att riskerna hanteras genom majoritetsbeslut. Det sista typfallet, låg kunskap och lågt samförstånd, bör leda till debatt och demokratisk diskussion. Olika typer av risker för miljön kan hänföras till den sistnämnda kategorin.

All riskhantering är beroende av insikter om hur de som befinner sig i riskzonen uppfattar och reagerar på riskinformation och på de åtgärder som vidtas för att avvärja eller minimera riskerna. En avgörande fråga blir därvid vilka faktorer som påverkar människors inställning till vad som anses vara en acceptabel risk. Som har framgått av vad som tidigare anförts är olika "rättsfaktorer" av stor betydelse i detta sammanhang. Följande frågeställningar kan ligga till grund för diskussionen (jfr Sundström-Frisk 1995 s.97).

- Hur risken är spridd bland befolkningen.
- Om risken är eller upplevs som rättvist fördelad.
- Vem som förespråkar den aktivitet som ger upphov till risken.
- Vem som får bära hälsokostnaderna.
- Vem som tar hem vinsterna.

Hantering av risker innebär dessutom inte sällan intressekonflikter mellan olika aktörer. Man kan ha olika strategier för hur man skall lösa dessa konflikter. Självklart har den som är berörd (t.ex. exponerad för en viss risk) rätt att få veta om detta och även att få kunskap om vilka åtgärder som kommer att eller som bör vidtas för att hantera risken. Det finns med andra ord ett krav på *riskinformation*. Många gånger krävs det emellertid mer. Information om risker är ofta en nödvändig men sällan tillräcklig åtgärd. De berörda eller andra aktörer (intressenter) kan ha ett behov av att bli tillfrågade redan under den beslutsprocess som föregår de faktiska riskhanteringsåtgärderna, vilket ställer krav på dialog

(*riskkommunikation*) eller rent av ett behov av att själva delta i beslutsprocessen (*participation*). I andra situationer kan intressekonflikterna lösas genom *förhandlingar*. Det sistnämnda gäller när de berördas intresse främst syftar till att bli rättvist behandlade och få skälig ersättning för de åtgärder som vidtas.

Som har framgått upplever människor risker över vilka de saknar kontroll som värre än de som härrör från frivilliga aktiviteter. Eftersom det i dagens samhälle är sällan som den enskilde individen själv har kontroll över de risker han utsätts för blir frågan om trovärdighet för dem som har det av central betydelse. En riskhanterares (t.ex. en myndighet) trovärdighet och legitimitet är därför mycket viktig när det gäller att skapa förtroende för olika former av riskhanteringsåtgärder. Misstag som leder till bristande förtroende och minskad trovärdighet har ofta visat sig vara ödesdigra för en myndighets riskhanteringsarbete. En stor öppenhet, möjligheter till insyn i ”riskarbetet” och en ständigt pågående dialog med olika berörda aktörer är oftast de bästa metoderna för att motverka misstag och främja trovärdigheten.

## 12.8 Riskkommunikation

Inom riskkommunikation har det ansetts att det går att urskilja fyra olika förhållanden som skapar problem (Brehmer 1995).

För det första är det ett problem att myndigheter eller andra som har till uppgift att hantera risker å ena sidan och allmänheten å andra sidan laborerar med *olika riskbegrepp*. Som har framgått är ”risk” ett komplext och mångtydigt begrepp. Den riskbedömning som görs hos olika myndigheter som har till uppgift att hantera risker vilar i huvudsak på ett vetenskapligt synsätt. En sådan riskbedömning brukar indelas i tre olika faser.

- Ett fastställande av ett orsakssamband mellan ett agens och en hälsoeffekt (konsekvens).
- En bedömning av hur starkt sambandet är (fastställande av riskens storlek).
- Ett fastställande av ett ”tröskelvärde” (bedömning av när man måste vidta åtgärder).

För människor i allmänhet är riskbedömningar, eller egentligen bedömning av olika faror och hot, primära mänskliga bedömningar som syftar till att ge underlag för vårt handlande. Det gäller att handla så att man undviker faran eller hotet. Ett fastställande av olika ”tröskelvärden” som anger när man behöver vidta skyddsåtgärder är därför oftast av större



betydelse för människor i allmänhet än den relativa risken som sådan. Som har framgått tenderar människor att integrera bedömningen av när en risk är acceptabel i själva riskbestämningen.

Det föreligger också en *olikhet i perspektiv* mellan myndigheter och enskilda individer. Myndigheter kan ofta lita på de "stora talens lag", t.ex. prognoser över antalet dödade i trafiken, som vilar på statistiskt material, för att peka på risker som motiverar olika former av preventiva åtgärder. På individnivå föreligger emellertid ingen risk i den meningen, eftersom det för individen är omöjligt att förutse om just han eller hon kommer att drabbas av en trafikolycka. På individplanet är det i stället risktagande som bryter mot etablerade sociala normer som har störst möjligheter att medföra att flertalet människor undviker ett visst riskabelt handlande. Här kan t.ex. pekas på skillnaden mellan "riskbrotten" rattfylleri (socialt förkastligt) och hastighetsöverträdelse (mera socialt accepterat).

Ett annat problem kan också vara att riskdebatten förs för att *uppnå andra syften* än de som föranleds av riskerna som sådana. Man vill kanske uppnå samhällsförändringar som man har svårt att få starkt stöd för av rent ideologiska skäl, men där ett påtalande av risker kan leda till att det vidtas eller i vart fall att det anses vara mer acceptabelt att vidta åtgärder som leder just till dessa förändringar. Det har ansetts att debatten om genteknologins risker är ett exempel på när detta har skett (se van den Daele, W "Risiko-Kommunikation: Gentechnologie" i Jungermann, Rorhmann & Wiedemann (Red) *Risikokontroversen*, Berlin 1991. Cit. efter Brehmer 1995).

Människors oro för olika former av risker och deras uppfattning av risker är beroende av allmänna trosföreställningar, vilka i sin tur har sin bakgrund i kunskapsmässiga och kulturella faktorer. Ett problem är därför att människors förståelse av riskinformation som avser exempelvis en ny teknologi i hög grad är beroende av deras grundkunskap om teknologi och vetenskap i allmänhet.

De nu anförda problemen pekar på att bättre riskkommunikation och även bättre riskhantering skulle kunna åstadkommas genom att utnyttja insikterna om att myndigheter och allmänhet använder sig av olika riskbegrepp och ofta har helt olika perspektiv när man bedömer risker, genom att klarlägga vilka syften som egentligen ligger bakom en viss "riskdebatt" och genom en höjning av folkbildningsnivån avseende teknologi och vetenskap.

All kommunikation, och därmed även kommunikation av risker, brukar teoretiskt delas upp i fyra grundelement. Sändare, budskap, mottagare och kanal. Dessutom tillkommer tidsaspekten som i bland kan vara av vital betydelse i sammanhanget.

Kommunikation beskrivs i dag idealt som en dialog där sändare och mottagare ständigt byter plats, lär av varandra och slutligen uppnår ett visst mått av värdegemenskap (*communicare* betyder att göra gemensam). Att lyssna blir en lika viktig del av processen som att höras. Insikten att mottagaren bestämmer budskapet har vidgat perspektiven. I den ideala kommunikationsprocessen är informationen således mer behovs- och efterfrågestyrd än sändarstyrd.

När det gäller *sändaren (informatören)* är allmän trovärdighet, i vems intresse informationen ges, åsikts- och värdegemenskap med mottagarna samt förekomsten av konkurrerande sändare de viktigaste faktorerna som påverkar om den planerade kommunikationen skall nå sitt mål.

Vad gäller *budskapet* brukar man skilja på källan, innehållet, utformningen och språket. Den effektiva källan har samma karakteristika som den effektiva sändaren, dvs. i princip trovärdighet, värdegemenskap med mottagaren och auktoritet. Ett riskbudskap skall under ideala förhållanden innehålla fyra typer av kunskap (Sundström-Frisk 1995).

- Beskrivning av risken - kvalitativa eller kvantitativa riskbedömningar inkl. sannolikheter och eventuella tröskelvärden för olika skadetyper och riskgrupper. En redovisning av eventuella olika ståndpunkter skall ges. Risktal skall uttryckas på flera alternativa sätt.
- Osäkerheten i befintliga data - osäkerhetsintervall samt antaganden och modeller som bedömningarna vilar på skall anges.
- Möjliga handlingsalternativ för att minska risken - alternativens effektivitet och kostnader skall redovisas.
- Ansvariga - uppgifter om vem som är ansvarig för hanteringen av risken.

Utformningen skall vara lättillgänglig, lokalt anpassad, överskådlig, begriplig, anpassad till mottagaren och skapa handlingsalternativ. Vad gäller den språkliga utformningen bör man tänka på att valet av ord när det t.ex. gäller att beskriva risker kan få en risk att verka större eller mindre. Som exempel kan nämnas att uttrycket *dubbelt så stor risk* ger en upplevelse av större risk än att *antalet fall har ökat från 1 till 2 på 10 000 exponerade*.

Vad gäller *mottagaren* av riskbudskapet bör man beakta såväl dennes riskvärdering som behov.

Informationen bör baseras på den riskuppfattning som mottagaren redan har. Mottagarnas befintliga kunskaper, erfarenheter och förväntningar bestämmer hur de uppmärksammar, tar till sig och integrerar information. Samma budskap har olika effekt på olika individer.

Informationen måste också för att vara effektiv ta hänsyn till mottagarnas behov. Att bara ett sprida ett budskap om att något är riskfyllt

utan att samtidigt ange hur man skall hantera risken kommer i konflikt med behovet av kontroll. Det har bl.a. visats att vi hellre läser artiklar om hur man kan minska riskerna med cancer än artiklar om cancer i största allmänhet.

Vad slutligen gäller vilken *kanal* man väljer för att få ut informationen är det i dagens samhälle allt viktigare vilken förpackning som budskapet har och att man väljer rätt medium för dess transport. Det anses t.ex. att emotionella budskap lättast går fram i rörliga bilder medan mera intellektuellt betonad information gör sig bättre i skriftlig form.

När det gäller tidpunkten för när informationen skall ges rekommenderas vanligtvis öppenhet och tidig information - även om den är osäker - i stället för fördröjning och tystnad.

## 13 Undersökningar om inställning till xenotransplantation

### 13.1 Inledning

I direktiven för utredningen ingår att "...skaffa sig kännedom om vilka attityder människor kan tänkas ha till överföring av organ från djur till människa och hur enskilda individer som transplanterats med organ från djur kan tänkas reagera". Kommittén har tagit del av attitydundersökningar som genomförts i olika länder. I detta kapitel sammanfattas undersökningar genomförda i USA, Australien, Storbritannien, Schweiz, Frankrike och Sverige samt en undersökning genomförd i EU:s regi. De är publicerade under åren 1993-1999. I de flesta fall är det enskilda forskare som genomfört undersökningarna. I vissa fall är det patientföreningar, som står bakom undersökningarna och de har ibland tagit stora institut till hjälp för det praktiska genomförandet. Målgrupperna består av allmänhet, sjukvårdspersonal och patienter. Storleken på undersökningsgruppen varierar från 8 till över 16 000 personer. I vissa studier är frågorna om inställningen till xenotransplantation en del av andra frågeställningar inom transplantationsområdet.

Man undersöker inställningen till transplantation med organ från djur för egen och anhörigas del. Man undersöker också inställningen till uppfödning och genmodifiering av djur för detta ändamål, djurart, fortsatt forskning inom området samt huruvida man fått information om xenotransplantation. Undersökningarna är utförda som personliga intervjuer eller enkäter.

Inställningen till xenotransplantation varierar mellan de undersökta grupperna. Det kan tänkas att bl.a. det kulturella sammanhanget påverkar inställningen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> För att kunna bedöma om svaren i en attitydundersökning är trovärdiga, bör formulering av frågor, svars kategorier och fördelning av svar framgå. Vidare bör urval och svarsfrekvens redovisas för att man skall kunna bedöma den externa validiteten av resultaten (Nilstun, Melltorp, Hermerén 1999). Dessa förhållanden kommenteras därför i anslutning till redovisning av undersökningarna.

## 13.2 Internationella undersökningar

### 13.2.1 ”The Partnership for organ donation”, USA

”The partnership for Organ Donation” publicerade 1993 en Gallupundersökning avseende den amerikanska allmänhetens inställning till organdonation och transplantation. Totalt genomfördes 6 127 telefonintervjuer med ett urval av befolkningen från 18 år och uppåt. Man ställde två frågor som hade med xenotransplantation att göra. Dessa var:

”Accepterar Du transplantation med djurorgan från t.ex. gris eller babian, till människa när passande organ från människa inte är tillgängligt för transplantation”<sup>2</sup>

”Om Du behövde ett transplantat för att återvinna Din hälsa, skulle Du acceptera ett organ från ett djur om ett passande organ från människa inte var tillgängligt”<sup>3</sup>

Undersökarna redovisar följande angående första frågan: Stödet för djurorgan som ett alternativ till organ från människa är mindre uttalat än stödet för organdonation generellt. 50 % accepterar proceduren xenotransplantation. Kvinnor är mindre benägna än män att godkänna transplantation med djurorgan när organ från människa inte finns tillgängligt (44 % jämfört med 56 %). Personer med högre utbildningsnivå är mer benägna att acceptera transplantation med djurorgan (”high-school” eller lägre 42 %, viss collegeutbildning 57 % samt collegeexamen 64 %). En mycket lägre procent av ”icke-vita” än vita är positiva till denna procedur. I inledningen till rapporten kommenteras att den demografiska analysen visar systematiska skillnader mellan raser/etniska grupper speciellt avseende utbildning.

Beträffande andra frågan framkommer följande: Ungefär hälften av amerikanerna skulle acceptera transplantation med ett djurorgan om inte ett passande organ från människa fanns till hands (51 %). Även i detta fall är kvinnor mindre benägna än män att acceptera ett djurorgan (44 % mot 59 %). ”Icke vita” är mindre benägna än vita svarande att acceptera ett djurorgan.

<sup>2</sup> ”Do you approve of transplanting animal organs from pigs or baboons, for example, into humans when suitable human organs are not available for transplant?”

<sup>3</sup> ”If You Needed an Organ Transplant to Regain Your Health, Would You Accept an Organ Transplant From An Animal If a Suitable Human Organ Was Not Available?”

Svarsalternativen och fördelningen av svaren framgår inte tydligt av sammanställningen. I den fråga som gäller inställningen till xenotransplantation generellt, anger man som exempel både gris och apa. Detta kan tänkas påverka svaren, om den som svarar t.ex. är negativt inställd till apa som ursprungsdjur men positiv till gris. I fråga två där man efterfrågar inställningen om *man själv* skulle behöva ett organ anges inte någon specifik djurart. Man svarar dock likartat på frågorna. Det är också oklart huruvida de 6 127 redovisade genomförda intervjuerna motsvarar det totala urvalet. Någon bortfallsredovisning har inte gjorts.

### 13.2.2 Transplanterade patienter i Australien

En studie med syftet att dels värdera livskvaliteten hos transplanterade patienter, dels att ta reda på deras tankar angående etiska frågor relaterade till transplantation genomfördes i Australien 1992 (Okada-Tagaki, Williams 1993). Studien omfattar två undersökningsgrupper. Den första rekryterades från en uppföljningsmottagning under fem månader (mottagningsgruppen). Över 60 % av de patienter som transplanterades för mer än ett år sedan på det aktuella sjukhuset tillfrågades och samtliga ville delta. Denna mottagningsgrupp bestod av 63 patienter med fungerande transplantat. Intervjuerna gjordes i samband med mottagningsbesök. Den andra gruppen, valdes slumpmässigt bland de tävlande i "Australian Transplant Games" och bestod av 56 patienter (tävlingsgruppen). De utgjorde ca 30 % av de tävlande och intervjuades i samband med sitt deltagande i tävlingarna. Även i detta fall deltog alla som tillfrågats och tiden med fungerande transplantat var minst ett år. Intervjuerna varade i båda fallen i 15 minuter och man använde ett strukturerat frågeformulär med fasta svarsalternativ. Majoriteten var män i båda grupperna (ca 83 % i mottagningsgruppen och 70 % i tävlingsgruppen). I mottagningsgruppen var ca 45 % i intervallet 51-60 år och 14 % 61-70. Patienterna i tävlingsgruppen var yngre, 57 % var under 40 år. I mottagningsgruppen hade samtliga genomgått transplantation med hjärta och lungor. I tävlingsgruppen fanns även lever- och njurtransplanterade (den sistnämnda gruppen utgjorde drygt hälften av dessa patienter).

Den fråga som handlade om xenotransplantation kunde besvaras med ja eller nej och hade följande lydelse:

"Ett annat förslag är att djur skall tillhandahålla transplantationsorgan. I USA transplanterades en babianlever till en människa i juni 1992, och i Australien försöker forskare åstadkomma genetiskt modifierade grisar som

löper mindre risk att stötas bort av människor.

Är det moraliskt försvarbart att föda upp djur för "reservdelskirurgi"?<sup>4</sup>

Frågan besvarades med ja av 78 % i mottagningsgruppen och 61 % i tävlingsgruppen. I den förstnämnda gruppen svarade 20 % nej och 2 % avstod från att svara. Motsvarande siffror för "tävlingsgruppen" var 36 % och 3 %. De som var negativt inställda angav emotionella skäl och personlig etisk övertygelse. De som var positivt inställda angav följande motiv:

"Människan är bäst och har ett högre värde än djur"

"Djur dödas för att tjäna som föda, i experiment och i sporter. Om någon säger nej, är det hyckleri".

"När människor konfronteras med döden, kan man inte tänka på moral".

"Om djuren inte led av att dödas, kunde människan använda deras organ".

"Människan är också någon sorts försöksdjur för transplantation. Djur såväl som människor skall bidra till medicinens utveckling".

Avseende denna studie är det oklart hur urvalet skett i den s.k. mottagningsgruppen. Majoriteten i båda grupperna var män och män har i en del undersökningar visat sig vara positiva i högre utsträckning än kvinnor. Det var en större andel positiva i mottagningsgruppen. Dessa patienter som transplanterats med hjärta och lungor har rimligen inte haft någon alternativ behandling och har därför erfarenhet av att vara utsatta för ett större hot till livet. I den andra gruppen var drygt hälften njurtransplanterade och bör ha haft dialys som behandlingsmöjlighet i väntan på transplantation.

### 13.2.3 Akutsjuksköterskors inställning, Australien

Mohacsi et al i Australien, redovisar i ett "Letter" i Nature 1995 sjuksköterskors inställning till xenotransplantation. 1 728 sjuksköterskor verksamma inom akutsjukvården på 59 offentliga sjukhus tillfrågades om sin inställning till organdonation. De fick med hjälp av en sju-gradig s.k. Likertskala ( från "instämmer inte alls till instämmer i hög

<sup>4</sup> "Another suggestion is that animals should provide transplant organs. In United States, a baboon liver was transplanted to human in June 1992, and in Australia scientists are trying to make genetically engineered pigs which have lower chance of being rejected by human patients. Is it morally justifiable to raise animals for spare-part surgery?"

utsträckning”, ”strongly disagree - strongly agree”) gradera sin inställning till följande två frågor om xenotransplantation:

”Jag skulle acceptera ett organ från en art nära besläktad med människan (t.ex. babian eller schimpans)”<sup>5</sup>

”Jag skulle acceptera ett organ från en art avlägsen människan (t.ex. gris eller får)”<sup>6</sup>

Svaren på båda frågorna var likvärdiga, ca 66 % instämde inte i påståendena, ca 19 % instämde och ca 15 % var osäkra. Det totala bortfallet anges inte men antal svarande på första frågan var 1 663 och på andra frågan var 1 651.

Det har genomförts relativt få studier av sjukvårdspersonalens inställning till xenotransplantation. Denna undersökning diskuteras också i en översiktsartikel i *Annals of Transplantation* (Mohacsi et al 1998). Där anges att man testade hypotesen att acceptansen av xenotransplantation som fenomen skulle vara större bland dem som hade en bättre förståelse för de praktiska aspekterna och problemen relaterade till organdonation. Något sådant samband kunde emellertid inte statistiskt säkerställas. Rapporten medger inte bedömning om man kan generalisera till annan sjukvårdspersonal eller sjuksköterskor verksamma inom andra områden eller i andra länder. Här kan kulturella skillnader ha betydelse.

### 13.2.4 National Kidney Foundation, USA

Patientföreningarna har varit aktiva när det gäller undersökningar om inställning till xenotransplantation. National Kidney Foundation (NKF), en patientorganisation för njurtransplanterade patienter i USA, genomförde en undersökning av 2 000 transplanterade och icke transplanterade patienter. Denna undersökning beskrivs i *Dialysis and Transplantation* 1995 efter att undersökningen hade refererats av patientföreningen vid ett nationellt möte om transplantationspolicy. 65 % sade sig acceptera forskningen på området. Enligt uppgift var det små skillnader mellan de båda gruppernas svar. Den huvudsakliga oron hade att göra med områdets experimentella natur: att mycket återstår att lära och att tidiga lyckade försök har varit begränsade. Man uttryckte också oro angående möjligheterna för ett djurorgan att fungera väl i en människa, och risken

<sup>5</sup> ”I would accept an organ from a species closely related to man (e.g. baboon or chimpanzee)”

<sup>6</sup> ”I would accept an organ from a species distant to man (e.g. pig or sheep)”



för infektion över artgränserna. Bland de transplanterade angav 74 % att de skulle acceptera ett xenotransplantat om de behövde ett nytt transplantat och inget organ från människa fanns till hands. Av dessa svarade 85 % att djurart inte spelade någon roll.

Denna undersökning är dock endast redovisad i korthet och uppgifter saknas om frågans exakta formulering, svarsalternativ och svarsfördelning. Urvalsproceduren framgår inte och inte heller eventuellt bortfall, varför de resultat som presenteras får betraktas som en orientering om inställningen.

### 13.2.5 Elever i Storbritannien

I Storbritannien har genomförts en studie avseende unga människors inställning till xenotransplantation. (Studien är ett delprojekt inom BIOTECH programmet: Kulturella och sociala invändningar mot bioteknologi: analys av argument med speciell referens till unga människors syn). Undersökningen är *omnämnd* i Nuffield-rapporten som utkom i mars 1996. Elever från tre olika skolor i Storbritannien erhöll ett bakgrundsmaterial om xenotransplantation och fick därefter besvara ett frågeformulär. De 238 eleverna var i åldern 11-18 år. Man uttryckte oro angående användandet av djur för detta ändamål. 55 % ansåg att forskning för att utveckla organ från grisar för transplantation skulle fortsätta och 45 % var emot det.

Studien tas med i denna redovisning, eftersom den tar upp så pass unga människors syn på xenotransplantation.

### 13.2.6 Eurobarometer

Inom EU utfördes under oktober och november 1996 en s.k. Eurobarometer-undersökning för att studera den europeiska inställningen till bioteknik. Målgruppen var samtliga medlemsländer i EU och totalt genomfördes 16 246 intervjuer i hemmet på de intervjuades eget språk. För Sveriges räkning deltog 1 008 slumpmässigt utvalda individer från 15 år och uppåt. Ett av områdena gällde attityder till vissa användningsområden inom biotekniken. En av frågorna där behandlade inställningen till införandet av mänskliga gener i djur för att producera organ för transplantation till människa.

Frågorna var konstruerade enligt följande:

”Här är ett par påståenden angående olika tillämpningsområden för modern bioteknologi

I vilken utsträckning instämmer Du eller inte till att detta<sup>7</sup> användningsområde...

- a) är till nytta för samhället
- b) involverar risker för samhället
- c) är moraliskt försvarbart
- d) skall uppmuntras”

Svarsalternativen var ”instämmer definitivt”, ”tenderar att instämma”, ”tenderar att inte instämma”, ”instämmer definitivt inte” samt ”vet ej”.

Man hade bl.a. också en fråga angående vilken av 14 uppräknade organisationer som man hade förtroende för när det gäller information om modern bioteknologi.

Bland EU:s medlemsländer var det två användningsområden för modern bioteknologi som ansågs minst användbara. Det gällde dels användandet av genteknik inom livsmedelsproduktion, dels introduktionen av mänskliga gener i djur för att producera organ för transplantation till människa. Det var också dessa två områden som ansågs utgöra den största risken för samhället. Endast en minoritet ansåg det moraliskt acceptabelt att genmodifiera djur för att framställa organ för transplantation till människa.

Svarsfördelningen i % avseende ”nytta”, ”risk”, ”moraliskt försvarbart” och ”bör uppmuntras” i Sverige jämfört med EU framgår av tabell 1 (positiv inställning).

Inställning	Sverige	EU
	Instämmer definitivt/tenderar att instämma	Instämmer definitivt/tenderar att instämma
Till nytta	48	54
Innebär risk	57	61
Moraliskt försvarbart	41	36
Skall uppmuntras	39	39

Den informationskälla man hade störst förtroende för inom detta område var i Sverige den medicinska professionen, 36 % angav detta svar. Inom

<sup>7</sup> ”Införandet av mänskliga gener i djur för att framställa organ för transplantation till människa, såsom till gris för mänskliga hjärttransplantat”...

EU var motsvarande siffra 45 %. Man hade inget förtroende alls för politiker i detta sammanhang.

Resultatet eller delar av resultaten har publicerats på flera ställen. I en redogörelse för undersökningen i Forskning och Framsteg, anges att det inte fanns något samband mellan de intervjuades bedömning av hur riskabel en tillämpning är och i vad mån de vill uppmuntra dess vidare utveckling. Istället var det människors uppfattningar om moraliskt acceptans som mest hänger samman med den övergripande inställningen, liksom i viss mån nytta. Det framhölls också att män är mer positiva till moderna bioteknik än kvinnor. Männen ansåg också att tillämpningarna är nyttigare och mer moraliskt acceptabla, däremot skiljde sig inte riskbedömningarna mellan könen (Fjæstad, Olsson 1997).

I den redovisning som finns i Nature (1997) framhålls att stora delar av allmänheten i Europa var djupt ambivalenta gentemot mycket av modern bioteknik.

Eurobarometerundersökningen är en omfattande kartläggning av européers tankar om bioteknik. Eventuellt bortfall redovisas dock inte och inte heller uppgift om hur svaren fördelar sig över alla alternativen. Frågorna som relaterar till xenotransplantation är ställda i ett "teknisk" sammanhang bland många andra frågor. Det är troligt att frågor ställda på detta mera "objektiva" sätt väcker en annan anklang hos den svarande än om frågan ställs utifrån ett hypotetiskt behov av en transplantation där organ från djur kan vara en möjlighet.

Med hjälp av samma frågeformulär, fastän anpassat efter lokala omständigheter, genomfördes en "Eurobarometerstudie" som telefonintervju på Nya Zeeland (februari till juni 1997), i Japan (december 1996 till april 1997) och i Canada (oktober till november 1996). Man rapporterar om resultaten av studien på Nya Zeeland med vissa internationella jämförelser (Macer 1997). Det framgår att intervjuerna på Nya Zeeland (NZ) och i Japan baserades på slumpurval bland telefonnummer. Svarfrekvensen var 25 % på NZ (N=508) och 44 % i Japan (N= 405). På NZ var det fler som instämde i risker för samhället (70 %) än i EU och Japan. Både i Japan och på NZ var det färre som ansåg tekniken moraliskt acceptabel än i EU, 24 % respektive 31 %, men det var fler i Japan (48 %) som instämde i att verksamheten skulle uppmuntras. Precis som inom EU visade det sig att risk var mindre förknippat med huruvida man ansåg att tekniken skulle uppmuntras än moralisk acceptans.

Det förefaller vara ett stort bortfall i dessa sistnämnda studier och det är därför svårt att uttala sig om relevansen av de skillnader och likheter som man noterar mellan undersökningarna.

### 13.2.7 Patienter i Australien

Den tredje undersökningen som utfördes i Australien redovisas kort i Lancet (Mohacsi et al 1997). Den undersökta gruppen bestod av njursjuka patienter som var potentiella eller aktuella transplantationskandidater, sammanlagt 113 patienter. 58 av patienterna hade hemodialys, 31 hade peritoneal dialys och 24 var transplanterade. Intervjun skedde med hjälp av en enkät med olika frågor relaterade till transplantation, varav tre rörde sig om xenotransplantation och kunde besvaras med instämmer inte, neutral respektive instämmer. Frågorna var formulerade sålunda:

”Jag skulle acceptera ett organ från en art nära besläktad med människa (t.ex. babian eller schimpans)”

”Jag skulle acceptera ett organ från en art avlägsen människan (t.ex. gris eller får)”

”Det är lämpligt att föda upp djur för att tillhandahålla organ för transplantation”<sup>8</sup>

45 % skulle inte acceptera ett organ från djur *nära besläktat* med människan, 42 % skulle acceptera det och 12 % var neutrala. Om djurarten var *avlägsen* människan motsatte sig 44 %, 42 % skulle acceptera och 13 % var neutrala. Uppfödning av djur för organförsörjning bejakades av 48 %, 34 % accepterade inte detta och 18 % var neutrala. Det var inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

Man kunde förvänta sig att patienterna skulle acceptera organ från djur i högre utsträckning än vad som framkommer här. Undersökningsgruppen är dock ganska liten och urvalsproceduren respektive bortfall framgår inte.

### 13.2.8 Dialyspatienter i Storbritannien

Även i Storbritannien råder aktivitet hos patientföreningarna. ”The British Kidney Association” genomförde en enkät per post till över 850 dialyspatienter som var kända av föreningen. Undersökningen redovisas i Lancet (Ward 1997).

Bland de 850 dialyspatienter som svarade var 78 % villiga att acceptera en njure från en gris, 17 % var ovilliga att erhålla ett transplantat från en transgen gris och 5 % var osäkra. De flesta av dem som var mot användande av organ från gris uttryckte oro över att djur skulle födas

<sup>8</sup> ”It is appropriate to breed animals to provide organs for transplantation”

upp enbart för att tillhandahålla organ för donationsändamål. Återstoden av dem, som svarade nej, åberopade religiösa skäl.

I denna studie saknas uppgifter om frågans exakta formulering, svarsalternativ, urvalsproceduren och bortfall. Det framgår inte heller hur många av dessa patienter som eventuellt var potentiella transplantationskandidater.

### 13.2.9 "Väntelistepatienter" i Australien

En fjärde enkätundersökning är genomförd i Australien om inställningen till xenotransplantation (Arundell, Mc Kenzie 1997). Gruppen bestod av 277 patienter från 18 år, som väntade på transplantation i Australien (Victoria). Svarsfrekvensen var 68 %. Hälften av dem som väntade på njurtransplantation (207), och alla som väntade på hjärta eller hjärt-lunga (70) fick enkäten. I första gruppen svarade 137 och i andra gruppen 51. Av de 27 frågorna handlade 12 om xenotransplantation. Bakgrundsinformation och ett förklarande brev med löfte om konfidentialitet distribuerades tillsammans med enkäten.

På frågan: "Skulle Du acceptera ett xenotransplantat?", ("Would you accept a xenograft?") svarade 48 % ja, 10 % nej och 42 % var osäkra. När frågan gällde huruvida man skulle acceptera en xenotransplantation för en familjemedlem svarade 45 % ja, 17 % nej och 35 % var osäkra. 69 % ansåg att det var lämpligt att föda upp och 64 % att genmodifiera djur för att använda deras organ till människa. På frågan om när man ansåg xenotransplantation acceptabelt svarade 55 % "när inget organ från människa finns tillgängligt", 13 % "när transplantation med organ från människa misslyckats" och 9 % "efter misslyckande med konventionell medicin". 4 % svarade "som första hands alternativ". Man gör ingen direkt jämförelse mellan inställningen bland patienter som väntar på njure respektive hjärta och lungor.

Författarna noterar att medan ungefär 50 % anger att de skulle acceptera en xenotransplantation, så är det åtminstone 77 % (55+13+9), som anser det acceptabelt om frågan ställs utifrån på vilka villkor man skulle acceptera en xenotransplantation. Sannolikt har en del som svarat osäker på den första frågeställningen accepterat xenotransplantation när det står klart att annan behandling saknas.

57 % ansåg att det finns speciella risker förknippade med att transplantera organ från djur till människa.

27 % menade att grisen var acceptabel som ursprungsdjur, 13% ansåg apan, 24 % ansåg alla djur medan övriga fördelade sig på andra alternativ. Eftersom man i kategorin alla (24 %) även kan räkna in gris menar författarna att mer än 50 % kan tänka sig gris som ursprungsdjur.

Författarna anser att om de ca 40 % som var osäkra på huruvida de accepterade ett xenotransplantat (och ville ha mera information och ytterligare tid att fundera över detta) i sista hand skulle svara ja, så skulle ett minimum av hälften av dem på väntelistan upp till max 90 %, acceptera xenotransplantation. Man tar det som intäkt för att sanktionera ytterligare arbete med xenotransplantation. Detta resonemang bygger på att de patienter som besvarat enkäten är representativa för urvalet. Detta framgår dock inte. Man hade valt ut hälften av patienterna på väntelista för njurtransplantation att delta i studien och de framgår inte hur detta urval gjorts. Däremot har man redovisat svarsfrekvensen.

### 13.2.10 National Kidney foundation, USA 1997

National Kidney Foundation (NKF) genomförde i slutet på 1997 ännu en studie. Man fick hjälp av Southeastern Institute of Research, Inc. Syftet var att ta reda på den amerikanska befolkningens inställning till xenotransplantation. Studien är omnämnd i Januarinumret av Nature 1998 under avdelningen "News" (Butier 1998). Flera olika gruppers inställning efterfrågades och här redovisas endast data avseende allmänhetens inställning. Studien genomfördes som en telefonintervju under ca 15 minuter till 1 200 slumpmässigt valda personer i USA.

Resultaten är hämtade huvudsakligen från NKFs preliminära sammanfattning. Enligt uppgift från NKF är resultaten likartade för de andra grupper, som man undersökt (transplantationskirurger, transplanterade patienter, distriktsläkare och potentiella mottagare av organ). De flesta bland allmänheten gav sitt stöd för organtransplantation. Nästan alla sade att de hört talas om xenotransplantation förut och en av sex hade hört mycket om transplantation av organ eller vävnader från djur. Det var få som uttrycker stark reservation mot xenotransplantation, en av sex indikerade att de motsatte sig fortsatt forskning. Knappt hälften ansåg att forskningen *definitivt* ska fortsätta. Nästan 75% angav att de skulle överväga en xenotransplantation för en anhörig om organ eller vävnad från människa inte fanns tillgängligt. Detta inkluderar en fjärdedel av dem som är starkt emot fortsatt forskning och hälften av dem som inte hört talas om denna typ av transplantationer före studien.

Det finns dock vissa orosmoment ansåg de svarande. Det vanligaste var huruvida djurorgan skulle fungera i människan och framgången vid denna typ av transplantationer. Särskilt de som inte ville donera organ efter sin död, och de som hörde talas om xenotransplantation för första gången tyckte att det var onaturligt. Andra orosmoment var sjukdomsöverföring och djurens välfärd.

Enligt undersökarna kan vissa frågor påverka den allmänna opinionen, t.ex. den potentiella risken för överföring av smitta. Information som skulle kunna påverka allmänheten i riktning för xenotransplantation är att bristen på organ för transplantation leder till dödsfall och information om svårigheterna att öka tillgången på organ för transplantation. Å andra sidan skulle stödet för verksamheten kunna minska om man fick ytterligare information om friska djur som dör för att människor skall kunna leva, att grisar används som ursprungsdjur och att resultatet är sämre än vid transplantation med organ och vävnader från människa. De svarande föredrar babianer och schimpanser som ursprungsdjur jämfört med grisar.

En av fem sade att deras präst skulle kunna få dem att acceptera xenotransplantation genom att säga att det är i överensstämmelse med den religiösa åskådningen.

Man ville att den federala regeringen finansierar forskningen inom området, men man föredrog att läkarna eller en tillsatt nämnd reglerar den snarare än den federala regeringen. De flesta såg läkaren som den pålitligaste informationskällan när det gäller xenotransplantation.

De rekommendationer man utfärdar på basen av denna studie är i korthet att se till att präster är utbildade inom transplantationsområdet, att läkare bör involveras i utbildningsinsatser, att söka finansiering från regeringen för ytterligare forskning om xenotransplantation reglerad av läkare, samt att se till att allmänheten blir fullt informerad av läkare på flera nyckelpunkter relaterade till transplantation i allmänhet och xenotransplantation i synnerhet.

Studien har ännu inte presenterats i sin helhet och därför råder otillräcklig information om frågornas exakta formulering, svarsalternativen och svarsfördelningen. När alla resultat publicerats bör detta vara intressanta data, eftersom man kan jämföra olika målgrupper och studien verkar täcka många intressanta frågeställningar.

### 13.2.11 ”The Swiss Technology Assessment Project on Xenotransplantation”

Avsikten med det s.k. TA projektet var att studera möjligheter och risker med xenotransplantation med hjälp av aktörer och berörda (Bellucci et al 1998). Man analyserar acceptans, etik och existerande lagstiftning. Gällande acceptansen var syftet att karakterisera den nuvarande diskussionen i Schweiz och att visa vilka argument för och emot som var mest framträdande. Avsikten var att göra en kvalitativ bedömning. För detta ändamål genomfördes 18 djupintervjuer med experter från industri, medicin, juridik, patientorganisationer och sociala/kritiska organisa-

tioner. Ett omfattande skriftligt frågeformulär skickades till fem experter inom etik, filosofi och teologi. Slutligen begärde man korta skriftliga åsikter från 147 organisationer, institut, företag och individer för vilka ämnet kunde vara relevant. Resultatet baseras på värderingen av de 32 ståndpunkter som kom fram.

Alla ståndpunkter relaterade till transplantation av organ och inte till celler eftersom de flesta inte var medvetna om möjligheten att transplantera celler från djur till människa. De svarande ansåg att etiska, sociala, legala och ekonomiska frågor var kopplade till xenotransplantation och behövde diskuteras och tydliggöras. Åsikterna sträckte sig från tydligt bifall till strikt avståndstagande. Bifallet var beroende av vissa faktorer nämligen av att man kunde minimera risken för infektioner, lösa rejektionsproblematiken, garantera individens värdighet personlighet och hälsa, garantera djurskyddet och definiera ramen inom vilken xenotransplantation skulle äga rum.

De som var emot baserade oftast sina invändningar på mera detaljerade och differentierade aspekter än de som var för. Förutom de ovan angivna argumenten framförde man andra som t.ex. uttryck för reservdelstänkande, ökat användande av djur, inte förenligt med "djurens dignitet", inte förenligt med strävan efter human rättvis medicin, motsatt till prevention, förenat med höga kostnader, minskad vilja till organdonation, inte socialt accepterat och behöver diskuteras ytterligare, och alternativ existerar.

Det framhålls att ståndpunkterna för och emot baserades på begränsad kunskap. När ämnet penetrerades djupare hade man en tendens att ifrågasätta sin bedömning eller modifiera den.

### 13.2.12 Transplanterade patienter i USA

Denna studie genomfördes vid St. Vincent Medical Center i Kalifornien 1993, men är dock inte publicerad förrän 1998 (Coffman et al 1998). Man undersökte 100 transplanterade patienters inställning till användandet av djur för transplantation till människa. Patienterna var i åldern 17-74 år och 65 var män. Femtio av dessa patienter hade genomgått levertransplantation.

Patienterna fick i samband med kontrollbesök och stödgrupper svara på ett frågeformulär innehållande fem frågor med flervalssvar. Man fick dessutom ange vilket/vilka djur man kunde respektive inte kunde acceptera som ursprungsdjur.

Majoriteten (80 %) av patienterna angav att om deras liv var i fara skulle de acceptera ett xenograft som ett försök att rädda livet. Tio patienter svarade att de inte skulle acceptera ett xenograft under några



omständigheter. Enligt författarna föredrog man organ från människa i 96 %, från apa 44 %, mekaniskt organ 43 %, från gris 42 % eller organ från hund 34 %.

Ungefär tre fjärdedelar av patienterna ansåg inte att ett xenograft skulle ändra dem på något sätt.

Skuld känslor förnekades av 75 personer oavsett om de fick ett transplantat från människa eller djur och 20 personer trodde att djur har en själ. Av de undersökta patienterna ansåg 90 personer att forskning med användande av djur har fört den medicinska vetenskapen framåt.

Urval och eventuellt bortfall framgår inte av artikeln som är en "Brief report". Det är anmärkningsvärt att så många kan tänka sig hund som ursprungsdjur. En av orsakerna kan vara att det är sex år sedan undersökningen genomfördes och fokuseringen på gris som ursprungsdjur har aktualiserats under senare år.

### 13.2.13 Sjukvårdspersonal och studerande i Frankrike

I februari numret 1999 av *Lancet* redovisas i form av "research letter" en enkätundersökning avseende inställningen till xenotransplantation hos läkare (n=91), sjuksköterskor (n=128), tekniker (n=85) och studerande (n=321) (Julvez et al 1999). Undersökningen genomfördes för den franska transplantationsbyråns räkning ("French Transplant Agency"). Frågorna handlade om inställningen till forskning, xenotransplantation i sig och den intervjuades eventuella samtycke till att själv ta emot ett transplantat från djur. Bakgrundsinformation innefattade teoretiska infektionsrisker och information om djurart gavs efterhand. Undersökningen genomfördes 1998 och svarsfrekvensen var ca 97 %.

Av läkare och sjuksköterskor gav 73 % respektive 74 % sitt godkännande till xenotransplantation. Motsvarande siffror för tekniker och studerande var 68 % respektive 80 %. Könsfördelningen i grupperna är ojämn med majoriteten kvinnor i alla grupper utom läkargruppen. Medelåldern är högst i läkargruppen, 42 år. Mellan 34 % och 55 % accepterade xenotransplantation för egen del under alla förhållanden. Om frågan ställdes utifrån en situation på "liv och död", var mellan 60 % och drygt 70 % intresserade. Efter att ha beaktat infektionsrisken för den transplanterades anhöriga accepterade mellan 23 % (studerande) och 42 % (läkarna) xenotransplantation för egen del.

Efter att ha fått ytterligare information om teoretiska infektionsrisker accepterade mellan 72 % och 85 % organ, vävnad och celler från djur. Om frågan, mot bakgrund av infektionsrisk, ställdes utifrån vitalindikation var siffrorna likartade men denna gång med studerandegruppen som mest intresserad 88 % jämfört med förra frågan då läkarna var mest

intresserade. Mellan 57 % och 71 % föredrog transplantation från människa.

Majoriteten i alla grupperna (87 %-94 %) önskade att forskningen skulle fortsätta.

Av dem som accepterade xenotransplantation som ett alternativ, önskade över 90 % av sjukvårdspersonalen och 88 % av de studerande att verksamheten med organ från människa skulle fortsätta.

Efter att ha fått information om valet av gris som ursprungsdjur gav mellan 75 % och 88 % sitt stöd för xenotransplantation.

Författarna anser sig ha fått ett positivt gensvar. Det framhålls att bakgrundsinformation, som ger möjlighet till ett mer genomtänkt och informerat svar, ger en högre samtyckesfrekvens till skillnad från de undersökningar där inställningen till xenotransplantation kartläggs med *en* fråga utan bakgrundsinformation.

Frågornas exakta formulering framgår inte, inte heller svarskategorierna och fördelningen annat än de som är positiva. Det framgår att 39 %-47 % av sjukvårdspersonalen är involverade i transplantationsverksamhet, men man får inte veta hur deltagarna valts ut.

Författarna framhåller att efter ytterligare information om infektionsriskerna, steg acceptansen till de nivåer som nåddes innan man nämnt något om någon infektionsrisk. Författarna drar slutsatsen att deras undersökning visar att ju mer informerad den intervjuade är, desto mer troligt är det att han eller hon stödjer xenotransplantation. Det förefaller tveksamt om denna slutsats kan dras på basen av det som redovisats av studien. Vilken information som ges har naturligtvis en avgörande betydelse. Undersökningen är dock intressant eftersom frågorna ställs utifrån olika förutsättningar.

### 13.3 Sverige

Sanner redovisar i en artikel i Läkartidningen 1997 att 40 % av uppläningarna mellan 18 och 70 år kan tänka sig att ta emot ett organ från djur. Undersökningen omfattade 1 500 slumpmässigt utvalda personer och 1 059 (71 %) besvarade enkäten. Undersökningen omfattar flera frågor gällande organdonation och transplantation och har följts upp med djupintervjuer om bevekelsegrunder för de individuella ställningstagandena (se kapitel 15). Gällande inställningen till xenotransplantation framkommer att knappt hälften av dem som accepterar transplantation kan tänka sig att ta emot organ från ett djur. Kvinnor är mindre benägna att acceptera djurorgan än män.

Undersökningen innehåller en fråga rörande xenotransplantation och är ställd i ett sammanhang där man även skall ange inställningen till

organ från levande och avliden givare samt inställningen till ett konstgjort organ. I första hand ville man ta emot organ från en anhörig, i andra hand från en avliden människa, i tredje hand var man intresserad av artificiella organ och i sista hand organ från djur. Nästan alla som accepterade ett djurorgan accepterade också de andra typerna av organ. Detta, menar författaren, indikerar en rationell attityd gentemot att byta ut delar av människokroppen och/eller en stark ambition att överleva (Sanner 1998).

Göteborgs universitet deltar i ett EU-projekt om xenotransplantation. En av uppgifterna är att kartlägga inställningen till xenotransplantation i ett internationellt perspektiv (Persson 1998). Man kartlägger alla typer av attitydundersökningar och relationen till befintliga regelverk.

I samarbete mellan Huddinge och Lund pågår ett projekt angående inställningen hos de patienter som blivit transplanterade med insulinproducerande grisceller på Huddinge sjukhus i början på 90-talet. Resultatet har redovisats dels i *Forskning och framsteg* (Lundin, Tibell 1998) dels i *Ethnos* (Lundin 1999). I den förstnämnda skriften redogörs för en intervjuundersökning med åtta av de tio patienterna. Man ville veta hur dessa patienter tänker i dag om sina egna personliga erfarenheter och om biomedicin i allmänhet. Vilka känslor gav de överförda artfrämmande cellerna upphov till? Patienternas syn på xenotransplantation och på transgena organ var positiv. De prioriterade överlevnad framför eventuella etiska eller existentiella risker. Men patienterna hade olika tankar om biomedicin och gränserna för vad som är naturligt och onaturligt varierade. Man bejakade forskning om xenotransplantation. Transplantation av celler och organ väckte olika känslor såtillvida att organ uppfattas som något konkret och cellerna som svårare att få grepp om. De flesta patienterna kunde tänka sig att gå igenom en xenotransplantation igen.

Detta är den enda artikel som fokuserar på inställningen till transplantation av celler och de intervjuade har personlig erfarenhet av xenotransplantation.

Kommittén har utfört en egen undersökning om vilken inställning människor har till transplantation av organ, vävnad och celler. Undersökningen sammanfattas i kapitel 14 och redovisas utförligt i bilaga 4-11.

## 13.4 Avslutande aspekter - olika gruppers inställning

Eftersom målgruppernas sammansättning och frågornas formulering varierar mellan olika undersökningar är det omöjligt att göra en direkt jämförelse av inställningen till xenotransplantation. Det blir en grov skattning med reservation för inkompleta data.

Den undersökning som förefaller vara den mest heltäckande och som har den vidaste målgruppen är utförd av National Kidney Foundation i USA 1997.

### 13.4.1 Allmänheten

Studierna avseende allmänhetens inställning (tabell 2) tar upp olika frågor inom ämnesområdet. I Gallupundersökningen från 1993 framgick att ungefär 50 % av de tillfrågade accepterade såväl konceptet xenotransplantation som en transplantation med djurorgan för egen del, när ett passende organ inte var tillgängligt. Den svenska undersökningen genomförd av Sanner hade det lägsta antalet positiva (40 %) till att ta emot organ från djur bland de undersökningar som redovisats här angående allmänhetens inställning.

I NKF studien från 1997 angav nästan 75 % att de skulle överväga xenotransplantation för en *anhörig* om organ eller vävnad från människa inte fanns tillgängligt. Det framkom att man var mera negativ till grisar som givardjur än apor, vilket skiljer sig från andra studier och det framgår inte hur informationen om dessa ursprungsdjur givits. Knappt hälften i NKF studien ansåg att forskningen *definitivt* skulle få fortsätta. I elevgruppen ansåg 55 %, att forskning för att åstadkomma organ från grisar för transplantation skulle få fortsätta. Detta kan jämföras med de studerande i Frankrike där 90.5 % önskade fortsatt forskning. Både i NKF-studien och i Eurobarometerstudien framgick att den medicinska professionen åtnjuter förtroende gällande information och forskning inom området. Genmodifiering för att framställa organ för transplantation till människa fick ett svagt stöd bland EU:s medlemsländer.

Sjukvårdspersonalens inställning redovisades i två artiklar. 66 % av akutsjuksköterskorna skulle inte acceptera organ från djur nära besläktat med människan eller från djur avlagset människan. I den franska studien gav mellan 75 % och 88 % av läkare, sjuksköterskor, tekniker och studerande sitt stöd för xenotransplantation efter att ha fått information om valet av gris som ursprungsdjur. Efter fördjupad information om den teoretiska infektionsrisken accepterade mellan 72 % och 85 % organ,

vävnad och celler från djur. Mellan 87 % och 94 % önskade att forskningen skulle fortsätta.

### 13.4.2 Patienterna

Tabell 3 visar en sammanställning över de undersökningar, som redovisats här angående patienternas inställning. I NKF studien från 1995 accepterade 74 % av de transplanterade ett xenotransplantat, om de behövde ett nytt transplantat och inget organ från människa fanns tillgängligt. 85 % av dessa 74 % menade att djurart inte spelar någon roll. Bland Storbritanniens dialyspatienter var 78 % villiga att acceptera njure från en gris. Undersökningen från St. Vincent Medical Center visade att 80% accepterade ett xenograft om deras liv vara i fara. Dessa siffror var högre än i två undersökningar genomförda i Australien. I den ena patientstudien från 1997 svarade 42 % att de skulle acceptera ett djurorgan vare sig djuret var nära besläktat med eller avlägset människan. I den andra patientundersökningen från samma år svarade 48 % att de skulle acceptera ett xenograft. Siffran steg dock till 77 % om frågan ställs utifrån *på vilka villkor* man skulle acceptera ett xenograft.

En fråga om acceptansen för uppfödning av djur för xenotransplantation ställdes i de tre australiensiska patientundersökningarna. I den ena studien svarade 78 % respektive 61 % ja, i den andra studien instämde 48 % i att detta var riktigt och i den tredje 69 %.

Majoriteten av patienterna i NKF-studien ansåg att forskningen skulle få fortsätta.

Bland de svenska diabetiker, som genomgått transplantation med insulinproducerande grisceller prioriterades överlevnad framför eventuella etiska och existentiella risker.

Både allmänheten och patienterna oroade sig för resultat och smittrisk vid xenotransplantation. Det förekom också oro för djurens välfärd, för om djurorgan skulle fungera i människan och för att djur skulle födas upp enbart för att tillhandahålla organ för transplantationsändamål.

**Tabell 2** Undersökningar angående *allmänhetens* inställning till xenotransplantation

Årtal	Land	Författare	Metod	N	Sammanhang
1993	USA	The partnership for organ donation/ Gallup	Telefonintervju	6 127	Organdonation och transplantation
1995	Australien	Mohacsi et al	Frågeformulär	1 728	Organdonation
1996	England	BIOTECH/ Nuffield	Frågeformulär	238	Inställning till xt
1997	EU	EU	Intervju	16 246	Inställning till bioteknik
1997	Sverige	Sanner	Frågeformulär	1 059	Kroppsliga donationer/allmänhetens attityder
1998	USA	NKF/SIR	Telefonintervju	1 200	Inställning till xt
1998	Schweiz	Belluci et al.	Djupintervju	18	Inställning till xt
			Frågeformulär	5	
				147	
1999	Frankrike	Julvez et al	Frågeformulär	625	Inställning till xt

Årtal = publikationsår; N = antal svarande; xt = xenotransplantation

**Tabell 3** Undersökningar angående *patienters* inställning till xenotransplantation

Årtal	Land	Författare	Metod	N	Sammanhang
1993	Australien	M. Okada Tagaki, T. Williams	Intervju 15 min i smb med mott-besök/ tävling	63 56	Värdering av livs- kvalitet och tankar om etiska frågor
1995	USA	NKF	Framgår inte	2 000	Troligen endast frågor om xt
1997	Australien	Mohacsi et al	Frågeformulär	113	Frågor om allo- respektive xt
1997	Storbritan- nien	Ward	Frågeformulär	850	Inställning till xt
1997	Australien	Arundell/Mc Kenzie	Frågeformulär	188	Inställning till xt
1998	USA	Coffman et al	Frågeformulär	100	Inställning till xt
1998	Sverige	Lundin/Tibell	Intervju	8	Personliga erf av xt/inställning till biomedicin

Årtal = publikationsår; N = antal svarande; xt = xenotransplantation

## 14 Kommitténs undersökning: Transplantation från djur till människa - inställning hos allmänhet respektive svårt njursjuka patienter

### 14.1 Inledning

På kommitténs uppdrag har Marie Omnell Persson utfört föreliggande undersökning i samarbete med Nils H Persson och Göran Hermerén samt Jonas Ranstam, universitetslektor i folkhälsovetenskap med inriktning mot epidemiologiska metoder vid Malmö högskola.

Syftet med undersökningen är att utröna den allmänna inställningen till överföring av levande biologiskt material från djur för transplantation till människa samt att pröva om inställningen skiljer sig mellan allmänheten och patienter med svår njursjukdom.

Här ges en sammanfattning av undersökningen och en utförlig version presenteras i bilaga 4-11.

### 14.2 Undersökningsgrupper

För att kunna dra generella slutsatser valde vi att undersöka inställningen hos ett slumpmässigt urval omfattande 1 000 personer ur allmänheten mellan 18 och 75 år (allmänheten). Människor i allmänhet kan dock ha svårt att sätta sig in i hur det är att vara kroniskt sjuk och behöva livsuppehållande behandling och därmed svårt att ta ställning till en framtida hypotetisk situation, som innebär transplantation av organ eller vävnad från djur. Patienter som väntar på njurtransplantation är en i detta sammanhang homogen grupp, som dels har erfarenhet av en livshotande sjukdom med behov av livsuppehållande behandling, dels befinner sig i situationen att de väntar på organ för transplantation. Man kan förvänta sig att de har en insikt och erfarenhet som gör det lättare för dem att tänka sig in i situationen att ta emot organ eller vävnader från djur. Därför har vi också vänt oss till alla svårt njursjuka i Sverige



mellan 18 och 75 år gamla och som väntade på njurtransplantation våren 1998, totalt 460 patienter (väntelistegruppen).

Studien genomfördes med hjälp av en skriftlig enkät med strukturerade svarsalternativ. Enkäten och ett informationsbrev skickades per post och besvarades anonymt. Svarsfrekvensen är 60 % bland allmänheten och 87 % i väntelistegruppen. Vi bedömer de svarande vara representativa för respektive undersökningsgrupp.

## 14.3 Resultat

### 14.3.1 Inget massivt motstånd

Denna undersökning visar att det inte finns något massivt motstånd att ta emot levande biologiskt material från djur för transplantation, under förutsättning att resultat och smittrisker är desamma som vid transplantation från människa. Detta gäller även om man antar att alla som inte svarat på enkäten vore negativt inställda. Bland allmänheten är 60 % positiva till transplantation av en njure från djur och i väntelistegruppen är 66 % positiva. Motsvarande siffror gällande inställningen till transplantation av hjärta från djur är 60 % respektive 70 %.

### 14.3.2 Väntelistegruppen positiv i högre utsträckning än allmänheten

Patienter som väntar på njurtransplantation är i högre utsträckning positivt inställda till att ta emot levande biologiskt material från djur för transplantationsändamål än allmänheten. Skillnaden mellan grupperna är dock inte alltid så stor. Den tydligaste skillnaden framstår gällande inställning till hjärtransplantation då organ från människa helt saknas, där andelen positiva bland allmänheten är 61 % jämfört med väntelistegruppen där andelen positiva är 73 %.

### 14.3.3 Inställningen till transplantation från djur påverkas endast i liten omfattning av en livshotande situation

Allmänheten är inte påtagligt mer benägen att acceptera xenotransplantation i ett livshotande läge än vid allvarlig njursjukdom då det finns

behandlingsalternativ i form av dialys. Hos väntelistegruppen finns däremot en klar tendens till större acceptans i ett livshotande läge.

Man kan förvänta sig att andelen positivt inställda till transplantation från djur skulle vara betydligt större om det saknas behandlingsalternativ. För att få ett svar på om det förhåller sig så jämförde vi inställningen till att bli transplanterad med njure respektive hjärta i två situationer, dels då det inför hjärttransplantation fanns ett möjligt alternativ att få ett hjärta från människa, dels då detta alternativ saknades. De skillnader vi fann var dock inte så stora och inte heller så framträdande på den sistnämnda frågan som förväntat.

En förklaring kan vara att de som är negativa till xenotransplantation inte ens under pressade omständigheter blir mer intresserade av transplantation från djur. Det kan också vara så att man har svårt att överhuvudtaget tänka sig in i situationen. Kanske är det ett uttryck för hjärtats symbolvärde som säte för själen och förknippat med smärta och kärlek och att resultatet blivit annorlunda om njurtransplantation ställts mot t.ex. en livsnödvändig levertransplantation.

Resultatet beträffande väntelistegruppen kan kanske förklaras av att de har lättare att identifiera sig med problematiken. Om hjärt- och leversjuka hade tillfrågats kanske skillnaderna hade blivit ännu tydligare, eftersom dessa patienter i praktiken är mera utsatta än njursjuka.

#### 14.3.4 Osäkerhet föder osäkerhet och negativ inställning

Om man ställs inför en större osäkerhet gällande resultat och smittrisk vid transplantation från djur än vid transplantation från människa, ändras inställningen både hos allmänheten och väntelistegruppen på ett markant sätt. Det gäller både för njurtransplantation och för hjärttransplantation och ändringen är likartad i de båda grupperna. Den positiva inställningen minskar drastiskt till 16 % i båda grupperna och i synnerhet antalet negativa men även antalet osäkra ökar i båda grupperna. Det är inte förvånansvärt att acceptansen för transplantation från djur minskar om det finns en påtaglig risk för smittspridning eller sämre resultat. Grupperna följs väl åt i sin reaktion på den ändrade frågeställningen.

#### 14.3.5 Hög acceptans för celler, vävnad och forskning

Både allmänheten och väntelistegruppen är i högre utsträckning positivt inställda till att ta emot celler och vävnad från djur än hela organ som njure och hjärta. Bland allmänheten är 76 % respektive 73 % positivt

inställda till transplantation av celler vid diabetes respektive Parkinsons sjukdom. Motsvarande siffror för väntelistegruppen är över 80 %. Ett organ är större än enstaka celler och vävnad och kan kanske upplevas som ett större "intrång" i ens kropp. Å andra sidan är det "väldefinierat" och man vet exakt var det sitter, vilket skulle kunna skapa en viss trygghet. Ett antal celler kan upplevas som mera diffust och odefinierbart men är å andra sidan mindre. Liknande tankegångar framkommer hos de patienter som transplanterats på Huddinge sjukhus med cellöar från grisfoster. I vår undersökning visar det sig att man är lika positivt inställd till transplantation av levande celler som till transplantation av hjärtklaffar. Det senare är en etablerad behandling där materialet inte innehåller levande celler.

Alternativ med större osäkerhet om resultat och smittrisk har inte tagits upp vid celltransplantation såsom vid frågorna om njure och hjärta. Tendensen i svarsmönstret är densamma gällande inställningen till celler från djur vid diabetes och Parkinsons sjukdom som vid hjärtklaffar. I frågan om hjärtklaffar framhåller vi att man "sedan länge använt hjärtklaffar från gris", och de svarande kan därför eventuellt ha dragit slutsatsen att problemen är lösta. Detta talar möjligen för att man skulle ha besvarat frågan om celler och vävnad utifrån att riskerna inte finns. Å andra sidan har man dels i ett medföljande informationsbrev, dels i andra frågor konfronterats med osäkerhet om resultat och smittrisker och har alltså haft möjlighet att väga in det när man svarat på frågan. Dessutom kommer frågan om hjärtklaffar efter de båda frågorna om celltransplantation.

Inställningen till fortsatt forskning kring xenotransplantation är positiv i båda undersökningsgrupperna. Bland allmänheten är 80 % positiva och i väntelistegruppen 90 %. Detta talar för att det finns en grupp individer som ställer sig negativa eller osäkra till att själva ta emot biologiskt material för transplantation från djur men ändå är positivt inställda till att forskning bedrivs på detta område.

## 15 Psykologiska, sociala och kulturella aspekter

Transplantationsverksamheten ställer många frågor med existentiell bäring på sin spets, t.ex. hur vi definierar död, vad döden betyder, vad som karakteriserar mänsklig identitet, gränserna mellan individer och mellan arter, skillnaden mellan natur och kultur, vilket slags biomedicinsk vetenskap som vårt samhälle bör utveckla. Därmed blir den ett emotionellt laddat område som väcker positiva eller negativa känslor och inte minst ambivalens.

I attitydundersökningar visar det sig att villigheten att ta emot organ från andra är större än att donera egna organ. I Sverige anger ca 85 % av allmänheten att de skulle vilja ta emot organ om detta skulle rädda livet, medan 60-70 % kan tänka sig att ge organ efter döden. Detta återspeglar mycket väl vårt förhållningssätt till döden: vi har en stark livsdrift som gör att vi vill undvika döden och som samtidigt försvårar föreställningen om att vi ändå till slut kommer att dö (och därmed kan donera organ). På grund av organbristen har intresset mest fokuserat bakgrunden till människors attityder till att *donera* organ och i lägre grad inställningen till att *ta emot* organ och vävnad. Det finns emellertid uppgifter om transplanterade patienters fantasier om att inlemma personlighetsdrag hos donatorn genom organet och många patienter är angelägna om att få veta kön och ålder hos givaren, vilket antyder att organets ursprung inte är betydelselöst för mottagaren. I populärkulturen förekommer också spekulationer och fantasier om vad som kan hända med transplanterade patienter. Som framgår av litteraturgenomgången i kapitel 13 finns en större tveksamhet att ta emot djurorgan än organ från människa. Orsakerna till detta har inte penetrerats djupare i de refererade studierna, men i några fall har etiska eller religiösa skäl uppgivits och i vissa fall betänkligheter angående funktionen.

I de svenska studier som refereras till nedan har man försökt att mera inträngande belysa människors föreställningar och reaktioner inför att ta emot bl.a. organ från djur. I enkät- och intervjustudier av Sanner om människors attityder till att ta emot transplantat av olika ursprung framgick att allmänheten helst ville ta emot organ från anhöriga, i andra hand från avlidna människor, i tredje hand konstgjorda organ och i sista

hand djurorgan (Sanner 1998). Det visade sig dock att de som först varit negativa eller tveksamma till att ta emot vissa typer av organ oftast ändrade inställning, sedan de funderat mera ingående på den situation som skulle föreligga om en transplantation blev aktuell (Sanner 1999). Man kommenterade att det viktigaste var att få överleva. Det framgår av studien att det finns en mångfald reaktioner av mycket varierande slag inför att ta emot "nya" organ i kroppen och sju typiska reaktionsmönster identifierades. I dessa ingår även reaktioner mot egen organdonation, eftersom det finns en kongruens i motiv och reaktioner i samband med att ta emot organ och att ge.

Fyra av dessa reaktionsmönster omfattades av personer som kunde tänka sig att ta emot organ från både djur och människor, medan tre mönster karakteriserade dem som tog avstånd från transplantation med djurorgan och i viss mån även mänskliga organ.

Ett av reaktionsmönstren betecknades av blandade känslor mot att ta emot organ från djur och människor även om den slutliga inställningen var positiv till transplantation. Olustkänslorna var inte påfallande starka utan hade ofta karaktären av initialreaktioner medan man funderade igenom saken. Det fanns således en viss ambivalens beroende på en samtidig vilja att leva vidare och en vag känsla av att personlighet, beteende eller utseende skulle påverkas på ett oförutsebart sätt av transplantatet. Helst ville man få organ från sina närmaste om det skulle bli aktuellt. Det kunde också finnas en känsla av äckel att ha någon annans "intima ägodelar" eller något förknippat med mat inuti sin kropp. Sådan avsmak kunde inbegripa associationer till kannibalism när det gällde mänskliga organ och då föredrogs djurorgan. I denna grupp kunde man tänka sig att donera egna organ men föredrog att göra det till nära anhöriga. De organ som var svårast att tänka sig att ta emot var hjärtat, som upplevdes som mest laddat med personlighet.

Ett annat reaktionsmönster fokuserade kroppsbilden och hur förändringar av själva kroppen skulle upplevas om flera organ byttes ut och kanske ersattes av organ från både människor och djur och även artificiella organ. Skulle man känna igen sig själv? Skulle det påverka ens uppfattning om vem man var? Betoningen här ligger på störning av en välbalanserad helhet och en känsla av att varje modifiering av denna skulle kräva arbete för anpassning till en ny kroppssammansättning. Det fanns också en rädsla för att människor skulle bli oigenkännliga i en alltmer science-fictionliknande värld. Denna grupp var positiv till att donera egna organ.

Mot dessa reaktionsmönster kontrasterade det som innebar acceptans av alla typer av transplantat. Kroppen uppfattades som en maskin där delarna vid behov lätt kunde bytas ut. Det enda bekymret gällde funktionen och eventuella smittrisker. Själen, personligheten eller jaget

ansågs inte knutna till organ som hjärta, njure, lever och dylikt utan snarare till hjärnan. Människor med denna uppfattning fann det naturligt att kroppen kunde repareras med en rad olika material och att detta inte påverkade individen i grunden. De hade inte heller några som helst betänkligheter att själva ställa sin kropp till förfogande genom att donera organ och vävnad både i livstiden och efter döden.

Samma vilja som i den ovannämnda grupperingen att ta emot vad som erbjöds för att rädda livet karakteriserade ytterligare ett reaktionsmönster. En skillnad här var emellertid att personer med dessa reaktioner inte kunde tänka sig att donera någonting från den egna kroppen, uppenbarligen på grund av stark dödsångest som omöjliggjorde ingrepp i kroppen efter döden. Att just dessa skulle vara beredda att byta kroppsdelar så fort dessa inte fungerade är logiskt då de var inställda på att överleva till varje pris.

De tre följande reaktionsmönstren innebar totalt avståndstagande när det gällde att ta emot organ från djur och i extrema fall även från människor. De personer som reagerade enligt det första av dessa mönster ansåg att transplantationer strider mot naturens och Guds lagar. Att bryta artgränser uppfattades som helt oacceptabelt och skulle skapa varelser som varken vore djur eller människor. Detta skulle resultera i kaos och katastrof, dvs. naturens hämnd. Denna reaktion illustrerar att kunskap och vetenskapliga experiment uppfattas som farliga, vilket är välkänt i mytologin, t.ex. i myterna om Adam och Eva, Prometheus, Faust och doktor Frankenstein. Följdriktigt tog denna grupp också avstånd från att donera sina egna organ.

I den andra principiellt negativa grupperingen hade man en förvissning om att mottagarens identitet påverkas av givaren, om man får ett organ från en människa eller i ännu högre grad från ett djur. Personlighet, beteende eller utseende skulle således kunna förändras och inte längre motsvara mottagarens tidigare karakteristika. Detta uppfattades som alltför riskabelt att utsätta sig för. Att donera de egna organen skulle innebära samma risk att bli en del av en annan individ. Jämfört med den förra gruppen betonas här påverkan på den personliga identiteten och vilka förändringar detta skulle innebära för en speciell individ, medan den förra gruppen fokuserar naturen i vid mening.

Slutligen utkristalliserades ett reaktionsmönster hos vissa personer som tog avstånd från transplantation inte av principiella skäl utan egentligen av praktiska. De hänvisade till att transplantation är onödigt eftersom de uppfattade reinkarnationen som en realitet. I deras version av reinkarnation var döden inte slutet utan endast en gräns mot ett nytt liv i denna värld, dit man skulle återfödas högst konkret. Organdonation accepterades inte, eftersom varje molekyl i kroppen måste finnas med i nästa existens. Denna livsåskådning överensstämmer inte med någon

etablerad religion eller världssyn utan är en blandning av olika element som inkluderar både önsketänkande och kvasivetenskapliga idéer. En tolkning av detta reaktionsmönster skulle vara att det finns andra djupliggande bevekelsegrunder bakom denna manifesta uppfattning, sannolikt försvar mot dödsångest.

Om dessa sju reaktionsmönster är uttömmande eller om det finns ytterligare sådana går inte att bestämma utifrån denna studie, inte heller hur dessa sju fördelar sig över befolkningen. De tre reaktionsmönster som redovisades sist torde emellertid representeras av en minoritet.

Sammanfattningsvis kan huvuddragen i reaktionsmönstren sägas vara baserade på identitetsuppfattningar, livsåskådningsinriktningar, rädsla för kaos samt dödsångest. Flertalet av dem kan också aktiveras i samband med andra medicinska behandlingar.

I studien visade det sig att de personer som hade föreställningar om att kunna bli påverkade av transplantatet hade mycket oklara idéer om hur detta skulle gå till. Det var något man inte reflekterade över utan tog som en självklarhet att så kunde ske. Sannolikt har dessa föreställningar flera orsaker. En faktor tycks vara den vardagliga iakttagelsen att en blandning av ämnen vanligtvis visar spår av alla beståndsdelar, och ju större eller viktigare substansen är desto större inflytande har den på resultatet av blandningen. (Detta tycks vara en orsak till att just hjärtat betraktas som så speciellt i transplantationssammanhang, både därför att det är symboliskt laddat med känslor och personlighet och därför att det upplevs som det livsavgörande organet.) Denna faktor representerar ett analogitänkande som utgör ett grundläggande drag i vårt vardagsresonemang och är ett rationellt sätt att tänka, även om analogierna ibland visar sig falska. Tankegångarna här innebär implicit att delar av kroppen uppfattas som utsnitt av helheten och alltså också uttrycker varelsen i sin helhet.

En alternativ eller ytterligare förklaringsfaktor kan vara magiskt tänkande. Drag av magiskt tänkande är vanligt även i vår högteknologiska kultur och existerar mer eller mindre under ytan av vårt "vetenskapliga" tänkande och resonering. Vidskepelse är ett exempel. Vi är i allmänhet inte medvetna om detta, och det kan till och med kontrastera mot våra uttalade uppfattningar men ändå påverka vårt beteende. När det gäller organtransplantation som är en konkret form av inkorporering, är associationen till mat (oral inkorporering) närliggande. Tron på att "man är vad man äter" i betydelsen att man övertar den intagna födas karakteristika, är inte ovanlig. Detta har samma intuitiva appeal som i analogitänkandet beskrivet ovan. Men det kan också vara ett exempel på magiskt tänkande och "lagen om smitta". Denna lag innebär att saker som en gång haft kontakt med varandra eller hört ihop kan påverka varandra genom överföring av egenskaper via en

särskild "essens". Sådan besmittelse kvarstår efter det den fysiska kontakten upphört. Regeln är "en gång i kontakt, alltid i kontakt". Överförd essens kan förmedla effekter antingen i sitt ursprung eller i sin mottagare. Det är förståeligt att tanken på att inkorporera organ från en människa eller ett djur kan väcka samma reaktioner och associationer. Även i detta magiska tänkande uppfattas delarna som representativa för helheten.

De informanter som reagerade på förändringar i kroppsuppfattningen hänvisade också till identitetsförändringar men på ett annat plan. Kroppen är basen för vår identitetsutveckling genom att den avgränsar oss från andra människor och från omgivningen, samtidigt som den är utgångspunkt för beröring och kontakt med omvärlden. Kroppsuppfattningen är grundläggande i människors identitetsupplevelse och varje förändring av kroppen bearbetas mentalt. Detta sker fortlöpande under livsloppet och utan att vi egentligen medvetandegör det annat än vid vissa kritiska tillfällen eller perioder som pubertet, graviditet och klimakterium. I samband med sjukdom, skada eller stympning kan kroppsliga förändringar kräva avsevärda ansträngningar för att inlemmas i en individs jaguppfattning och kroppsbild, som därvid modifieras. Att ta emot nya organ ligger i linje med detta.

Sanners studier beskriver reaktioner hos människor som inte själva ställts inför den situation där transplantation aktualiseras. I de enkätundersökningar som kommittén gjort av allmänheten och svårt njursjuka patienter som accepterat transplantation och står på väntelista för denna åtgärd, har vi kunnat jämföra inställningen hos dessa grupperingar (se bilaga 4-11). Det visar sig att patientgruppen i något högre grad än allmänheten är positiv till att ta emot djurorgan i ett livshotande läge om det inte finns något mänskligt organ att få. Både allmänhet och transplantationskandidater visade större tveksamhet, om det var större risk för smitta och sämre resultat med ett djurtransplantat än med ett mänskligt, men även här var transplantationskandidaterna oftare positiva. Detta kan tolkas som att om människor hamnar i en sådan livssituation - kronisk sjukdom med extrem bundenhet till tidskrävande behandling samt minskad livskvalitet - så stärks viljan att ta vissa risker för att om möjligt förbättra livet.

Slutligen vet vi också något om patienter som faktiskt tagit emot vävnad från djur genom Lundins studier (Lundin 1999). Tio patienter med diabetes som fått insulinproducerande celler från gris intervjuades om sina upplevelser av detta. Ursprungsdjuren var inte transgena, men frågor om genmodifiering och genetik berördes. Ingen av patienterna hade fungerande transplantat. De hade informerats om att de transplanterade cellerna hade stötts av, men hade svårt att veta vad detta innebar och om det fortfarande fanns något "grisaktigt" kvar i deras kropp och i så fall



var detta fanns. Att cellerna inte kunde avgränsas och därmed inte heller kontrolleras kunde upplevas som en osäkerhet. Avgränsade organ som en transplanterad njure uppfattades som säkrare genom att vara mera konkret samtidigt som ett så stort organ också upplevdes som ett större intrång i kroppen. Dessa patienter hade dock - i den mån de var transplanterade - njure från en människa. I kommitténs studie var både patient- och allmänhetsgruppen oftare positiv till att ta emot celler än organ från djur. Detta kan tolkas i termer av "blandningsanalogin" som diskuterats ovan, dvs. att det som uppfattas som litet tros vara mindre betydelsefullt och därför få mindre effekt på resultatet av blandningen. Bland de celltransplanterade patienterna kom emellertid en osäkerhetsdimension in som baserades på att man inte visste om cellerna fortfarande kunde påverka kroppen eller inte. Känslan av att griscellerna kunde utlösa okända sjukdomar bäddade för en otrygghet inför själva kroppen och vad som doldes i denna.

Många av de reaktioner som allmänheten beskrev i Sanners studie återfinns i dessa patienters kommentarer. I det antropologiska perspektiv, som var tolkningsram för Lundins studie, fokuserades frågan om natur och kultur samt gränsområdet och övergången däremellan, dvs. förskjutningar mellan vad som ses som naturligt respektive onaturligt. Patienterna i denna studie såg den genetiska likheten mellan gris och människa som en styrka när det gällde transplantationer och ansåg också att genmodifiering ytterligare bidrog till att sammanföra det av naturen närliggande. Samtidigt väcktes obehag av tanken på alltför stor likhet med det djur man utnyttjar för människans överlevnad. Får man avliva ett djur som har blivit "nästan mänskligt", genetiskt sett? En mångfacetterad ambivalens i relation till de risker och möjligheter som är förknippade med genteknologi präglade patienternas förhållningssätt.

Lundin drar slutsatsen att patienter som har genomgått xenotransplantation förändrar sitt perspektiv. Från att ha sett djurorgan och genmodifierade organismer som något onaturligt tolkar de till slut dessa som något eftersträvänsvärt som leder till hälsa och till "naturligt liv", varvid döden blir något onödigt och närmast onaturligt. Denna förmåga till nytolkningar är ett av kännetecknen i vår kultur. I dagens biosamhälle krävs speciell flexibilitet, där till synes fasta gränser - mellan människor, mellan arter - flyttas eller suddas ut genom fortgående kulturella överenskommelser om vad som är "en äkta och naturlig människa". Vissa informanter i Sanners studie visade också en medvetenhet om att attityder förändras och att behandlingsmetoder, som tidigare betecknats som onaturliga, blir vedertagen behandling. De hänvisade till att när en företeelse blev "vanlig" eller allmänt accepterad skulle deras egen inställning anpassa sig till detta, även om de just nu kände tveksamhet inför fenomenet xenotransplantation.