

## II ÖVERVÄGANDEN OCH FÖRSLAG

## *Kommitténs utgångspunkter*

### 16 Allmänna utgångspunkter

#### 16.1 Avgränsning av vårt uppdrag

Vårt uppdrag innebär att vi skall bedöma etiska, medicinska, rättsliga och djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnader och celler från djur till människa, varvid vi även inkluderar s.k. extra-corporeal perfusion.

En sådan bedömning kan ta sikte på att bedöma xenotransplantation som medicinsk teknologi. Men den kan också avse bedömningar som är beroende på vilken fas i utvecklingen av teknologin som är aktuell. Vi har i betänkandet valt att benämna dessa faser den prekliniska forskningsfasen, den kliniska forskningsfasen och behandlingsfasen.

*Den prekliniska forskningsfasen* inkluderar djurförsök som innebär överföring av xenotransplantat från en djurart till en annan, t.ex. från gris till primat. *Den kliniska forskningsfasen* innebär forskning som inkluderar försök på människor. *Behandlingsfasen* är den fas som inträffar om eller när xenotransplantation i framtiden kan användas som en behandlingsmetod bland andra och som inte primärt innefattar forskning utan kvalitetsförbättringar och annat utvecklingsarbete.

Bedömningarna kan skilja sig åt i de olika faserna eftersom delvis olika principer och överväganden är aktuella. Skilda applikationer av xenotransplantation kan finnas i olika faser. Som en illustration kan nämnas att kliniska försök med cellterapi pågår redan på vissa håll i världen medan transplantation av hela organ alltjämt befinner sig i den prekliniska forskningsfasen.

Mot bakgrund av att xenotransplantation är en ny teknologi där kunskapsunderlaget i många delar fortfarande är bristfälligt men där den vetenskapliga utvecklingen går mycket fort har vi främst inriktat våra överväganden och förslag på vad som bör ske och vilka åtgärder som bör vidtas i den

kliniska forskningsfasen. Kunskaper som erhålls i den fasen har stor betydelse för hur man skall värdera xenotransplantation som behandlingsmetod.

Endast undantagsvis har vi därför övervägt problem och lagt fram förslag som tar sikte på behandlingsfasen, dvs. vilka särskilda åtgärder som kan behövas om xenotransplantation i framtiden blir en etablerad form av behandling i kliniken. Vi har inte heller i någon nämnvärd omfattning övervägt och lagt fram förslag om vad som bör ske och vilka åtgärder som bör vidtas i den prekliniska forskningsfasen.

Våra förslag bör ses i ljuset av denna grundläggande inriktning. Kortfattat skall vi nedan belysa vilka olika principer och överväganden som gör sig gällande i de olika faserna.

Inledningsvis bör emellertid framhållas att vissa av våra frågor är "fasoberoende". Förutom det etiska ställningstagandet till teknologin som sådan gäller det t.ex. frågor om skyddet av djurens välfärd. Ur djurens perspektiv är det egalt om ett djurförsök som innebär att organ, vävnader eller celler tas från djuret är ett led i preklinisk forskning, i ett kliniskt försök eller i en ordinär behandling. Samma normer för att skydda ursprungsdjurens välfärd skall gälla oberoende av vilken fas det gäller.

## 16.2 Allmänt om forskning och utveckling av nya behandlingsformer

På ett mer övergripande plan kan man vad gäller framtagningen och utvecklingen av medicinska behandlingsformer (terapi) som xenotransplantation skilja mellan å ena sidan ett **forskningsstadium** där idéer till nya terapier föds och testas och å andra sidan ett **behandlingsstadium** där terapin är etablerad behandling men där det bör ske ett kontinuerligt kvalitetssäkrings- och utvecklingsarbete för att göra terapin så effektiv som möjligt.

Både den prekliniska forskningsfasen och den kliniska forskningsfasen är huvudsakligen olika faser i en forskningsprocess. Idéer och tankar om eventuella nya behandlingsmetoder prövas och utvärderas i laboratorier, i djurförsök och i kliniska studier som innefattar försök på människor. Syftet med försöken och utvärderingarna är primärt att vinna så mycket kunskap som möjligt. Kunskapen skall idealt sett komma till nytta *både* för berörda patienter som ställer upp som försökspersoner *och* för framtida patientgrupper och samhället i stort.

Behandlingsfasen däremot är, åtminstone primärt, inte en del av denna forskningsprocess. I denna fas ses behandlingsmetoden som en klinisk realitet och är därför föremål för rutinmässig användning utifrån den

enskilde patientens behov. Syftet med verksamheten är i första hand att bota och lindra patientens sjukdom. Den direkta nyttan skall komma de berörda patienterna till godo. Kunskapen som erhålls genom behandlingen kan användas för att förbättra behandlingsmetoden och därmed indirekt komma till nytta för framtida patienter t.ex. inom ramen för ett utvecklings- och kvalitetsförbättringsarbete. Men det är endast de aktuella patienternas behov och hälsotillstånd som bör avgöra när behandlingsmetoden skall användas (jfr bl.a. Elisabeth Rynning i *Patienten har rätt*, SOU 1997:154, bilaga 2 s. 327 f.).

Man kan på ett övergripande plan skilja ut två huvudsakliga perspektiv, *kunskapsperspektivet* och *patientperspektivet*, som på olika sätt och med skiftande tyngd i de olika faserna påverkar och sätter ramarna för våra överväganden och förslag när det gäller xenotransplantation.

Kunskapsperspektivet innebär att kunskapen sätts i centrum. Forskningens övergripande mål är att vinna ny kunskap för att vi bättre skall förstå den värld vi lever i och för att om möjligt förändra den till det bättre (se t.ex. i betänkandet *God sed i forskningen*, SOU 1999:4, s. 23). Detta forskningens kunskapsmål är tydligast i den prekliniska forskningsfasen där kunskapsperspektivet är helt dominerande, medan det är av mindre betydelse i behandlingsfasen där det är och måste vara underordnat patientperspektivet. Det väger emellertid tungt även i den kliniska forskningsfasen, vilket sätter sin prägel på våra överväganden och förslag när det t.ex. gäller beslutsprocessen och i diskussionen kring urvalet av patientgrupper till de inledande kliniska försöken.

Det finns också en parallell koppling mellan å ena sidan principen om forskningens frihet och å andra sidan kunskapsperspektivet och patientperspektivet. Ju mer kunskapsperspektivet styr desto tyngre väger normalt principen om forskningens frihet. Under sådana omständigheter bör samhället ha en god insyn men bör normalt avstå från reglering och kontrollåtgärder. Det innebär å andra sidan att ju mer patientperspektivet gör sig gällande desto större kan allmänintresset sägas vara, något som bör leda till starkare reglering och kontroll från samhällets sida. Vad som nu sagts påverkar våra utgångspunkter när det gäller utformningen av regelverket.

## 16.3 Den prekliniska forskningsfasen

Den prekliniska forskningsfasen, dvs. den forskning som bedrivs innan några kliniska försök blir aktuella, kan sägas vara en sådan form av grundforskning där samhället inte utan mycket tungt vägande skäl bör ge föreskrifter som styr forskningen. Här gäller principen om forskningens frihet sådan den framgår av 1 kap. 6 § högskolelagen (1992:1434). Av bestämmelsen följer, som allmänna principer för forskningen, att forskningspro-

blem får fritt väljas, att forskningsmetoder får fritt utvecklas och att forskningsresultaten får fritt publiceras. I våra direktiv markeras också att den stora skiljelinjen går mellan å ena sidan grundforskning inklusive djurförsök (den prekliniska forskningsfasen) och å andra sidan försök på människa (den kliniska forskningsfasen).

Vår utgångspunkt är att vi inte bör lägga fram några förslag som utöver vad som redan gäller begränsar forskningens frihet i den prekliniska forskningsfasen. Samhällets möjligheter till insyn sker bl.a. genom den etiska prövningen i de djurförsöksetiska nämnderna. Det regelverk som syftar till att skydda djurens välfärd gäller även i den prekliniska forskningsfasen.

## 16.4 Den kliniska forskningsfasen

Under den kliniska forskningsfasen har både kunskapsperspektivet och patientperspektivet betydelse. Fortfarande är det dock fråga om forskning där det huvudsakliga syftet med verksamheten är att vinna kunskap för framtida patienter och samhället i stort. Patientperspektivet har betydelse genom att det normalt ställs krav på att kliniska försök på patienter också förväntas ge någon nytta för de enskilda patienterna som deltar i studien. Om riskscenariot är minimalt och om försöken har en stor kunskapspotential kan emellertid icke-terapeutiska kliniska studier förekomma.

Det finns också skäl för samhället att se till att det finns ett regelverk som säkerställer ett tillräckligt skydd för de patienter som berörs och för tredje man. Samhället bör också på ett tydligare sätt än under den prekliniska forskningsfasen sätta upp de yttre ramarna för verksamheten. Beslutsprocessen bör *både* främja en god samhällelig insyn och ge möjligheter till uppföljning och kontroll.

Som framgått har vi sett det som vår huvuduppgift att ange förutsättningarna och villkoren för utformningen av ett regelsystem för xenotransplantation under den kliniska forskningsfasen. Det går dock inte att alltför strikt utforma regelsystemet ens under denna fas eftersom regelsystemet i viss mån måste anpassas till de resultat forskningen successivt leder till. Våra överväganden och förslag bör ses i ljuset av vad som nu anförts.

## 16.5 Behandlingsfasen

Xenotransplantation är i dag oprövad som behandlingsmetod. Det finns fortfarande många kunskapsluckor som måste fyllas innan det går att göra en mera säker bedömning av teknologins möjligheter. Med andra ord är det således fortfarande osäkert om xenotransplantation i framtiden kommer att

bli en etablerad behandlingsmetod. Det ter sig därför alltför hypotetiskt att närmare överväga vilka åtgärder som i så fall skulle behöva vidtas och vilka förslag som i så fall skulle behöva läggas fram.

Under behandlingsfasen är det patientperspektivet som är det dominerande. Samhället bör under denna fas ha stora möjligheter att genom finansiella eller andra åtgärder påverka och styra verksamhetens mål. Åtgärderna bör vila på ett författningsreglerat regelverk som så långt det är möjligt inte är utformat särskilt med tanke på xenotransplantation, utan som helst bör avse hälso- och sjukvård i allmänhet. Det bör vidare eftersträvas att beslutsprocessen knyts till befintliga beslutsaktörer inom hälso- och sjukvårdsområdet.

Vi har som huvudprincip valt att inte lägga fram några förslag som mera specifikt tar sikte på behandlingsfasen. Så mycket kan dock sägas att xenotransplantation i denna fas får ses som en av många behandlingsmetoder och därför blir underkastad de principer för prioritering som allmänt gäller inom hälso- och sjukvården.

Vissa frågor är emellertid av sådan karaktär att de, trots att de i realiteten avser behandlingsfasen (det långa perspektivet), kan påverka våra överväganden under den kliniska forskningsfasen (det korta perspektivet). Ett exempel, som dessutom särskilt pekats ut i våra direktiv, är frågan om fördelning av allotransplantat och xenotransplantat. Ett annat exempel som omnämns i direktiven är uppbyggnaden av ett kontrollsystem för att uppnå erforderlig säkerhet och kvalitet på de organ, vävnader och celler som används till xenotransplantation.

## 16.6 Forskning - kunskap - behandling

Allt forsknings- och utvecklingsarbete syftar ytterst till att på ett systematiskt sätt öka kunskapen, utnyttja kunskapen inom befintliga och nya användningsområden samt skapa nya eller förbättrade produkter eller metoder.

Som en beskrivning av FoU-processen inom hälso- och sjukvården kan man tala om tre hörnstenar; forskning, kunskap och behandling. Forskningen ger nya kunskaper som i sin tur leder till bättre behandling. Det sker också en återkoppling på så sätt att uppföljningen av behandlingen i sin tur leder till ökad kunskap om behandlingseffekter och problem, vilket kan leda till ny forskning om t.ex. nya och bättre behandlingsmetoder. Hörnstenarna är med andra ord ömsesidigt beroende av varandra.

Vad som nu sagts gör att det generellt är svårt att dra gränser mellan de olika faserna i FoU-processen på hälso- och sjukvårdens område, eftersom grundforskning, kliniskt tillämpad forskning, metodutveckling, produktkontroll och annan uppföljning är verksamheter som går i varandra och som

dessutom är starkt integrerade i det praktiska arbetet (se t.ex. resonemangen i Landstingens ansvar för kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete, SOU 1994:132, s. 23 f.). Xenotransplantation är som ett tvärvetenskapligt forskningsområde ett bra exempel på detta. Problemen är transdisciplinära till sin natur och kräver såväl grundforskning som tillämpad forskning och utvecklingsarbete.

Gränserna är alltså inte så skarpa som resonemangen förefaller kräva. Det finns betydande gråzoner t.ex. mellan den kliniska forskningsfasen och behandlingsfasen. Med denna "brasklapp" i minne har vi emellertid ansett det nödvändigt att strukturera våra överväganden utifrån den tidigare beskrivna indelningen i olika faser.

## 17 Etiska principer

**Kommitténs bedömning:** Kunskapskravet och försiktighetsprincipen bör läggas till grund för ställningstagandet till xenotransplantation. Andra principer, som t.ex. självbestämmande- integritets- och rättvisepincipen, får emellertid betydelse i särskilda frågor.

### 17.1 Inledning

Som framgått inriktar sig kommittén främst på överväganden och ställningstaganden gällande den kliniska forskningsfasen. Med utgångspunkt från den kunskap som genereras av forskningen bör det långsiktiga målet vara att bedriva sjukvård baserad på de principer, som numera lagfästs i HSL. Den etiska plattformen (människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen, samt kostnadseffektivitetsprincipen), innebär enligt förarbetena en förstärkning och fördjupning av den svenska hälso- och sjukvårdens grundtema nämligen en god vård på lika villkor för hela befolkningen. Principerna ansluter nära till värderingar och förhållanden som idag gäller inom hälso- och sjukvården.

Det finns nytta och behov av många olika slag (ekonomisk, politisk, social, och medicinsk). Även om man begränsar sig till medicinsk nytta och hälsorelaterade behov för patienter, kan tillgodoseendet av den enes behov gå ut över den andres. Detta gäller även om patienternas nytta och behov endast mäts i förbättrad hälsa uttryckt som minskad mortalitet, minskad sjuklighet, förbättrad livskvalitet eller någon kombination därav.

I det sammanhanget är det naturligt att föra in begrepp som självbestämmande, integritet, rättvisa och eventuella andra rättigheter liksom principen att inte skada, dvs. de principer som ofta tas upp i den medicinetiska litteraturen. Det handlar om hur stora risker man som forskare, läkare eller politiker bör eller får utsätta andra för i syfte att tillgodose vissa individers eller grupper behov.

En enskild etisk teori täcker inte alla frågeställningar. Därför har vi valt att använda olika etiska principer, som kompletterar varandra bero-



ende på vilken frågeställning eller etisk konflikt, som är aktuell. Dessa principer kan i sin tur motiveras utifrån olika etiska teorier.

I kommande avsnitt redovisar vi dels vilka principer vi anser bör ligga till grund för ställningstagandet till xenotransplantation, dels vilka principer som vi anser bör ligga till grund för ställningstagandet i vissa *särskilda* situationer där etiska konflikter kan uppkomma.

De etiska principer som ligger till grund för djurskyddslagen framgår av kapitel 7 och 10.

## 17.2 Etiska principer som grund för ställningstagandet

### 17.2.1 Kunskapskravet

I biomedicinsk forskning söker man dels systematisk ny kunskap om t.ex. celler, gener, markörer för sjukdomar etc., dels kunskap som direkt eller indirekt kan hjälpa till att förbättra individers eller grupperns hälsa. I medicinska forskningsrådets rapport om forskningsetisk policy och organisation i Sverige framhålls det berättigade kravet att ta fram sådan ny kunskap. Det kallas kunskapskravet. Man menar att kunskapskravet kan motiveras med hänvisning till de allmänna kraven att göra gott och inte skada (MFR-rapport 2 1996).

### 17.2.2 Göra gott

En av de grundläggande principerna i värdering av forskning och vård är att var och en skall sträva efter att göra gott och förebygga eller förhindra skada. Detta innebär att man måste väga riskerna för de som deltar i försöket mot vinsterna relaterade till hälsa eller välfärd.

Vinsterna kan också relateras till själva kunskapsinhämtandet. Den forskning som bedrivs bör ge så mycket kunskap som möjligt. Man skiljer ibland mellan "icke-terapeutisk" och "terapeutisk" forskning. "Icke-terapeutisk" forskning utförs på försökspersoner eller patienter som inte själva har någon nytta av behandlingsmetoden och där resultatet kan förväntas komma andra patienter till godo. Vid "terapeutisk" forskning förväntas patienterna som deltar själva få åtminstone någon nytta av forskningen (Helsingforsdeklarationen 1964, reviderad 1996).

Man kan också skilja mellan teoretisk och praktisk nytta av ett forskningsprojekt. Teoretisk nytta består bl.a. i utveckling av nya metoder, att forskningens frontlinjer flyttas framåt och/eller att ny medicinsk kunskap

genereras. Den praktiska nyttan innebär t.ex. att diagnostik, behandling, vård och uppföljning blir bättre (MFR-rapport 2 1996).

Xenotransplantationsverksamheten skulle i framtiden kunna tillfredsställa ett vitalt behov genom att göra det möjligt att ersätta skadad vävnad hos många patienter med livshotande och kroniska sjukdomar. Därmed skulle tekniken på längre sikt kunna tillfredsställa behov och åstadkomma nytta för prioriterade patientgrupper. I förarbetena till prioriteringsbestämmelserna i HSL används ordet "behov" i betydelsen hälso-relaterat och livskvalitetsrelaterat behov, som i sin tur är kopplat till nytta för den enskilde individen. Vi har valt att precisera principen om att man bör göra gott som att tillgodose ett kunskapskrav relaterat till sådana behov.

Formuleringen blir här sålunda:

*Man bör utveckla områden där det finns stor potential att vinna ny kunskap som gör det möjligt att på sikt tillgodose starka hälsorelaterade behov.*

Vi menar att denna princip väger tungt eftersom kunskapen har ett värde i sig och på grund av styrkan i behoven hos de patienter som är berörda. Många av dessa patienter skulle kunna få bot och lindring om xenotransplantation utvecklades till en effektiv behandlingsmetod. De tillhör dessutom en prioriterad grupp enligt HSL. Xenotransplantation öppnar också möjligheter till nya och bättre behandlingar som även kan vara till nytta för andra än de som nu står på väntelistan för transplantation. Möjligheten att vinna kunskap och tillgodose behov måste dock ställas i relation till risken att åstadkomma skada.

### 17.2.3 Inte skada

En annan grundläggande princip i forskning och vård är principen att inte utsätta andra för skada. Respekten för försökspersonernas eller patienternas värderingar måste vara utgångspunkten. Den som riskerar att drabbas av skadan är också den som ytterst bör få värdera den.

De som berörs av risken att bli skadade är i första hand patienterna, men också närstående, sjukvårdspersonal och allmänhet. De kan alla löpa risk att utsättas för en överföring av smittämnen.

Vilken risk man är beredd att ta beror på hur man värderar skadan. Bedöms den riskerade skadan stor, lägger man sig på en hög säkerhetsnivå för att uppnå en viss fördel/nytta. Bedöms den riskerade skadan vara liten, kan man lägga sig på en lägre säkerhetsnivå för att få vissa fördelar/uppnå viss nytta. Det har också betydelse om skadan drabbar

den som skördar vinsten eller om den drabbar tredje part, liksom om många drabbas även om skadan är liten. Resonemanget påverkas givetvis också av om det finns kunskapsluckor som gör bedömningen av skadan mer eller mindre osäker.

En tillämpning av principen att inte skada innebär att man iakttar försiktighet och förebygger risker för skada. Här anser kommittén att den s.k. försiktighetsprincipen kan användas. Denna princip åberopas också i Nuffield-rapporten.

Försiktighetsprincipen beskrivs sedan drygt 20 år i konventioner och andra internationella dokument inom miljöområdet (jfr betänkandet Miljöbalken En skärpt och samordnad miljölagstiftning för en hållbar utveckling, SOU 1996:103, s. 239). Försiktighetsprincipen kan definieras på olika sätt beroende på i vilket sammanhang den används.

Dessa tankar kommer också till uttryck i Genteknikberedningens betänkande Genteknik - en utmaning, SOU 1992:82. Det talas där om naturvårdsdoktrinen. Enligt denna bör man förhindra allvarliga och irreversibla rubbningar i de naturliga ekosystemens grundläggande funktioner (jfr betänkandet s. 101).

I Miljöbalksutredningen menar man att det gemensamma syftet torde vara att *förebygga* skador och olägenheter. Försiktighetsprincipen tillämpad i miljösammanhang handlar då inte bara om skador och olägenheter utan även om *risker för* att skador och olägenheter skall uppstå. Utredningen anför följande:

”Det finns emellertid fall där vetenskapen ännu inte har kommit så långt att sambandet mellan en åtgärd eller verksamhet och olägenheter eller skador på människors hälsa och miljö kan bevisas, även om ett orsakssamband kan antas föreligga. Den försiktige agerar även i dessa fall så att risken för skada eller olägenhet förebyggs eller i vart fall begränsas”.

Slutligen framhålls också att bristen på bevis för ett orsakssamband inte befriar utövaren från att vidta åtgärder ”som skäligen kan krävas”.

#### 17.2.4 Försiktighetsprincipen

Försiktighetsprincipen kan formuleras och preciseras på flera sätt. Valet av formulering kan få olika konsekvenser, bl.a. för de åtgärder som bör vidtas i forskningsfasen och kraven på kontroll och uppfölj-

ning av försökspersoner och patienter. Kommittén har valt att utgå från följande formuleringar:

*Man bör inte utsätta någon för mer än minimal risk för skada.*

*Man bör inte ta mer än en minimal risk att starta skadliga och irreversibla processer.*

Det kan tyckas så självklart att inte utsätta någon för skada att det inte skall behöva sägas. Om man talar om att inte utsätta någon för *risk för skada*, så har man skärpt tonen ytterligare. Men det är svårt, för att inte säga omöjligt, att garantera total riskfrihet utan att utvecklingen avstannar inom många områden. Det finns situationer där man strävar efter att inte utsätta någon för *mer än minimal risk* för skada.

Om vi ser frågan i ett miljöperspektiv i stället för ett personperspektiv, även om dessa perspektiv i viss mån sammanfaller, så kan man diskutera i termer av att inte starta skadliga och irreversibla processer t.ex. epidemier, eller att *inte riskera* att starta skadliga och irreversibla processer. Man kan tillämpa samma resonemang som ovan, och därför väljer vi att uttrycka det som att man inte bör ta *mer än en minimal risk* att starta skadliga och irreversibla processer.

Detta innebär också att man vidtar åtgärder för att förebygga risk för skada på person och uppkomst av skadliga och irreversibla processer.

Begreppet "minimal risk" kan definieras på flera sätt. Det kan vara lämpligt att utgå från vad som sagts när det gäller forskning på barn, eftersom de ofta företräds av någon annan när det gäller informerat samtycke och man därmed är extra varsam med vad de får utsättas för. Nicholson (ed) hänvisar i sin bok "Medical Research with Children" 1986 s. 104, bl.a. till en amerikansk definition som ursprungligen kommer från en rapport "Research involving children" (av US National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research). I denna amerikanska rapport definieras begreppet minimal risk sålunda:

"sannolikheten och storleken av fysisk eller psykisk skada som normalt möter en i det dagliga livet, eller i den rutinmässiga medicinska eller psykologiska undersökningen av friska barn"<sup>1</sup>

<sup>1</sup> "the probability and magnitude of physical or psychological harm that is normally encountered in the daily lives, or in the routine medical or psychological examination of healthy children"

I rapporten redovisar man ytterligare två kategorier av risk, vilka framgår av tabellen nedan (Nicholson 1986, s. 119).

### Amerikansk definition av risk gällande forskning på barn

	<i>Minimal risk</i>	<i>Mindre ökning över minimal risk</i>	<i>Större än mindre ökning över minimal risk</i>
<i>Risk för död</i>	mindre än 1 per million	1 till 100 per million	större än 100 per million
<i>Risk för allvarlig komplikation<sup>2</sup></i>	mindre än 10 per million	10 till 1000 per million	större än 1000 per million
<i>Risk för lindrig komplikation<sup>3</sup></i>	mindre än 1 per tusen	1 till 100 per tusen	större än 100 per tusen

Tabellen uppfattas som en tankemodell som det är problematiskt att tillämpa i praktiken. Kommittén ger framöver i betänkandet förslag om hur riskerna kan minimeras. Kommittén vill framhålla att målet är att hålla sig inom minimal risk för *andra än patienten*, dvs. för nära kontakter och allmänheten. Beträffande patienten måste man vara beredd att acceptera en större risk med hänsyn till grundsjukdomen. Man godtar en annan försiktighetsnivå, eftersom patienten är den som kan få nytta av xenotransplantation och bereds möjlighet att ge sitt informerade samtycke.

## 17.3 Etiska principer för särskilda situationer

### 17.3.1 Självbestämmande och informerat samtycke

Principen om självbestämmande är relevant vad gäller xenotransplantation i den kliniska forskningsfasen, där frågor om informerat samtycke aktualiseras.

<sup>2</sup> "Risk of major complication"

<sup>3</sup> "Risk of minor complication"

En huvudidé i autonomiprincipen är (Hermerén 1996 s. 143):

”Var och en som berörs av konsekvenserna av ett beslut bör själv få vara med och påverka detta beslut; och om A är den ende som berörs av beslutet, bör A ensam få avgöra det”

Respekt för självbestämmandet innebär en rätt för patienten att avstå från att ingå i ett visst forskningsprojekt, eller att avbryta sitt deltagande (Helsingforsdeklarationen). Upplysningar om denna rättighet föregår det informerade samtycket. Det har framförts att rätten att avbryta deltagandet i forskningsprojekt måste ändras när det gäller xenotransplantation och att uppföljning och restriktioner måste bli legalt och formellt bindande (Welin 1999). Federala riktlinjer i USA från 1996 (f.n. under omarbetning) indikerar också att uppföljning och provtagning av patienten bör vara livslång. Skälet till dessa förslag är den eventuella risken för överföring av smitta till tredje man. De smittämnen som kan vara aktuella i sammanhanget kan ligga latenta i många år, och det finns således ett behov av långvarig uppföljning och kontroll av patienten.

Det kan med andra ord bli ett problem att tillämpa den i Helsingforsdeklarationen uttalade rätten att avbryta sitt deltagande i ett forskningsprojekt. Därför blir rätten till självbestämmande relevant i denna diskussion.

Det finns ytterligare skäl till att principen om självbestämmande blir relevant i detta sammanhang. Det kan nämligen diskuteras huruvida ett informerat samtycke skall lämnas även av andra berörda än patienten t.ex. av närstående. Samtycket kan avse dels xenotransplantation som sådan, dels eventuell uppföljning för egen del. Om närstående med utgångspunkt från *sitt* självbestämmande motsätter sig uppföljning, vems självbestämmande väger då tyngst, patientens eller den närståendes?

### 17.3.2 Integritet samt uppföljning och kontroll

Värnandet om en persons integritet innebär ett skydd av dennes rätt till privatliv samt rätt till respekt för sina åsikter, önskningar och värderingar. På så sätt blir integritetsprincipen relevant genom att inte bara de som deltar i forskning om xenotransplantation utan också närstående, sjukvårdspersonal och personal som tar hand om djuren kan få sin personliga integritet kränkt. Det kan ske t.ex. genom att de skall/bör/anmodas/förväntas delta i olika former av uppföljning och kontroll, där det kan bli aktuellt att t.ex. lämna blodprov eller känsliga personuppgifter, som behöver dokumenteras i olika register eller arkiveras.

Integritetsprincipen kan också gälla den kroppsliga eller psykiska integriteten. Om man menar att kroppen är en helhet, så kan vissa människor kanske uppfatta det som en kränkning av kroppens integritet (helhet) att transplantera organ, vävnad eller celler från djur eller i ett ännu vidare perspektiv kanske en kränkning av människan som art. Kränkningen av patientens psykiska integritet skulle då exempelvis kunna bestå i att de utsätts för nedsättande kommentarer på grund av att de har organ eller vävnad från djur i sin kropp.

### 17.3.3 Rättvisa och patienturval

I en eventuell behandlingsfas kan rättvisepincipen bli relevant i ett samhällsperspektiv avseende fördelning av sjukvårdsresurser. Principen gör sig också gällande avseende den enskilde patienten och ställningstagandet till huruvida denna patient skall erbjudas allo- eller xeno-transplantation.

### 17.3.4 Avslutande synpunkter

Kommittén har kommit fram till en etisk plattform med stöd av bl. a. nationella och internationella dokument. Kommittén anser att både kunskapskravet relaterat till behovsprincipen och principen att inte skada, tillämplad som en försiktighetsprincip, bör läggas till grund för våra fortsatta överväganden och ställningstaganden till xenotransplantation.

De principer som har diskuterats behöver kompletteras med ytterligare principer för att täcka vissa särskilda situationer som kan medföra etiska konflikter. Dessa är t.ex. principerna om självbestämmande, integritet och rättvisa. Dessa principer är bl.a. relevanta när det kommer till överväganden och ställningstaganden avseende informerat samtycke, uppföljning, kontroll, registrering och arkivering samt patienturval.

En sammanvägning måste göras där man med utgångspunkt från ett öppet redovisat kunskapsunderlag och värdepremisser gör en helhetsbedömning och tar ställning till vilket alternativ som totalt sett är att föredra. Härvid spelar risk/nyttabedömningen grundad på de tidigare angivna principerna en central roll.

Det kan bli en konflikt mellan kravet att göra gott (tolkad som ett krav att ta fram nya kunskaper) och kravet att inte skada - om nya kunskaper inte kan tas fram utan att patienter och andra försöksdeltagare riskerar skada. Principerna måste då rangordnas eller en avvägning ske mellan intressen i konflikt med varandra.

## 18 Kommitténs bedömning av faktorer som har betydelse för ställningstagandet

### 18.1 Behov, möjligheter och alternativ

#### 18.1.1 Bristen på organ och annat humanbiologiskt material

**Kommitténs bedömning:** Den nuvarande bristen på organ och annat biologiskt material för transplantation innebär att behov hos prioriterade patientgrupper med livshotande och svåra kroniska sjukdomar inte kan tillgodoses. Ytterligare åtgärder bör vidtas för att öka antalet donatorer. Även om alla tillgängliga donatorer tas till vara kommer inte hela behovet av organ, vävnader och celler att kunna täckas.

Som framgår av redogörelsen för den nuvarande transplantationsverksamheten utgör transplantation i dag en framgångsrik behandlingsmetod för att rädda livet på och förbättra livskvalitén för patienter med bristande organfunktion avseende t.ex. hjärta, njure, lever och lunga (se avsnitt 4.1). Det stora problemet i dagens situation är den bristande tillgången på organ och annat biologiskt material för transplantation. Denna brist medför att många patienter inte får den behandling som de är i behov av, vilket i sin tur leder till att patienter avlider i väntan på en lämplig donator eller tvingas leva med väsentligt sämre livskvalitet än vad som hade varit fallet om de hade kunnat transplanteras. Gapet mellan antalet tillgängliga donatorer och antalet patienter på väntelistan för transplantation har också ökat under senare år, trots att stora ansträngningar har gjorts och kontinuerligt görs för att få fler donatorer, t.ex. genom förbättrade rutiner, informationskampanjer och större benägenhet att godta äldre donatorer. Nya behandlingsmetoder som t.ex. celltransplantation mot folksjukdomar som diabetes eller mot neurodegenerativa sjukdomar som Parkinsons sjukdom har till följd av



den nuvarande bristsituationen inte heller kunnat utvecklas i den utsträckning som annars torde ha varit möjligt.

Det är i det sammanhanget som olika alternativa vägar att möta behoven måste prövas. Xenotransplantation är ett alternativ. Dessutom måste möjligheterna att undanröja orsakerna till eller fördröja den sjukdomsprocess som leder till bristande organfunktion genom preventiv medicin och andra behandlingsmetoder än transplantation övervägas. Andra alternativ vars relevans och potential också måste bedömas i relation till xenotransplantation är olika åtgärder för att öka antalet donatorer, användning av konstgjorda organ och odling av organ och vävnad från embryonala stamceller ("tissue engineering").

### 18.1.2 Xenotransplantation som behandlingsalternativ och komplement

**Kommitténs bedömning:** Om xenotransplantation kan etableras som en kompletterande behandlingsform till allotransplantation, utan att det föreligger annat än acceptabla smittrisker, skulle detta innebära ökade möjligheter att komma till rätta med den nuvarande bristsituationen. Det skulle dessutom kunna innebära större möjligheter att utveckla behandlingsmetoder för nya patientgrupper. Detta talar i så fall för att möjligheterna med xenotransplantation tas till vara och att den potentiella nyttan vägs mot de hinder och risker som kan förutses.

Xenotransplantation är som framgått en ny medicinsk teknologi som ännu befinner sig på forskningsstadiet. Fortfarande kvarstår många frågetecken kring såväl immunologiska och fysiologiska hinder som risker för smittöverföring. Det är också en verksamhet som väcker komplexa frågor om vårt förhållande till djuren och vår uppfattning om oss själva som människor. En bedömning av xenotransplantation kan med andra ord inte inskränkas till att gälla rent medicinska faktorer. Etiska, psykologiska, sociala och kulturella implikationer måste också beaktas vid vårt ställningstagande. Med reservation för vad bedömningen av dessa skilda faktorer kan leda till ligger potentialen i en utveckling av xenotransplantation just i att det ger förutsättningar att lösa den nuvarande bristen på organ och annat biologiskt material för transplantationsändamål. En utvecklad verksamhet kan nämligen ge förutsättningar för en ökad eller kanske t.o.m. tillräcklig tillgång till transplanterat för de behov som finns, eftersom uppfödningen av ursprungsdjur kan anpassas till de behov som finns. En ökad tillgång till

organ och annan vävnad för transplantation skulle avsevärt förkorta väntetiderna för många patienter. En fungerande xenotransplantationsverksamhet ger även vidgade möjligheter till i förväg planerade ingrepp och främjar den vidare utvecklingen av nya behandlingsmetoder som t.ex. de tidigare nämnda metoderna med celltransplantation av ö-celler mot diabetes eller av dopaminproducerande celler mot Parkinsons sjukdom.

Under överskådligt tid torde xenotransplantation på grund av kvarstående biologiska svårigheter vara ett komplement till och inte en ersättning för allotransplantation. För dagens och morgondagens patienter är således fortsatta ansträngningar för att öka antalet donatorer av största vikt. Men som ett komplement har teknologin en potential som i bästa fall kan avhjälpa eller i vart fall avsevärt förbättra den nuvarande bristsituationen.

Innan vi fördjupar oss i en bedömning av vilka hinder och risker som kan vara förknippade med xenotransplantation finns det anledning att närmare överväga vilka andra alternativ som har diskuterats för att avhjälpa bristsituationen.

### 18.1.3 Andra alternativ än xenotransplantation

**Kommitténs bedömning:** Flera andra alternativ kan bidra till att minska den nuvarande bristsituationen, men av olika skäl bedöms de varken var för sig eller tillsammans helt kunna avhjälpa denna inom överskådlig tid.

#### **Preventiv medicin och andra åtgärder för att undanröja eller fördröja orsakerna till bristande organfunktion**

Det är numera ett väletablerat faktum att vissa sjukdomar som leder till bristande organfunktion påverkas av olika livsstilsfaktorer. Tobaksrökning, stress, alkohol i större mängder, övervikt, dåliga kostvanor och för lite motion är de mest framträdande. Men även andra faktorer som brist på sociala nätverk har visat sig ha viss betydelse. Allmänna förbättringar av folkhälsan genom förändring av människors livsstil i dessa hänseenden skulle därför indirekt kunna leda till att färre patienter behöver transplanteras. Samtidigt är det allmänt känt vilka svårigheter som är förknippade med att påverka människors sätt att leva. Resultaten ses dessutom först på lång sikt. Stora satsningar riskerar att ge endast

marginell påverkan på behovet av transplantation på kort sikt, även om det ändå är viktigt att de vidtas i syfte att höja det allmänna hälsoläget i ett längre perspektiv.

Utvecklingen inom sjukvården har lett till att man i ökad utsträckning genom olika typer av åtgärder kan hindra eller i vart fall fördröja sjukdomsprocesser som leder till bristande organfunktion. T.ex. kan nämnas kontroll av blodtryck och kolesterolhalten vid hjärt- och kärlsjukdom samt kontinuerliga och täta kontroller av blodsockerhalten för att undvika komplikationer vid diabetes. Samtidigt har emellertid förfinade medicinska metoder lett till att man i dag räddar livet på många patienter med livshotande tillstånd, men där man som en oönskad följd får funktionsförluster i andra organ. En rimlig bedömning är därför att preventiv medicin och de andra åtgärder som vi nu berört inte inom en överskådlig framtid kommer att föra med sig att behovet av behandling med transplantation upphör eller radikalt minskas. Vissa sjukdomar som kan påkalla transplantation påverkas dessutom inte av livsstilsfaktorer, utan är mer relaterade till infektioner eller ärftliga faktorer.

Förfinad gendiagnostik och genterapi kan i framtiden innebära bot för vissa ärftliga sjukdomar, men kommer knappast i någon nämnvärd utsträckning påverka behovet av behandling mot huvuddelen av de sjukdomar som leder till bristande organfunktion.

### **Olika åtgärder för att öka tillgången på organ och annat biologiskt material från människor**

Som kommittén tidigare har anfört är olika åtgärder för att öka antalet donatorer, t.ex. genom informationskampanjer och bättre organisation, något som kontinuerligt bör och kommer att vidtas alldeles oberoende av vilka möjligheter som xenotransplantation skulle kunna innebära för att komma till rätta med den nuvarande bristsituationen. Den fråga som måste bedömas är om sådana åtgärder kan förväntas tillgodose det nuvarande behovet av organ och annat biologiskt material för transplantationsändamål.

Med resursförstärkningar kan man troligen identifiera ytterligare potentiella donatorer vid sjukhusen. En förbättrad och utbyggd information där man utnyttjar t.ex. TV kan troligen göra inställningen till organdonation hos allmänheten mer positiv. En sådan mer positiv inställning skulle säkert kunna medföra fler donatorer. I dagsläget får man nämligen avstå från drygt en tredjedel av medicinskt lämpliga donatorer på grund av att det saknas vederbörligt tillstånd.

Förslag om att ge ersättning till närstående vid organdonation har framförts i debatten. Men de flesta bedömare finner detta etiskt oacceptabelt

och det kan knappast vara en väg att gå för att öka donationsviljan. Snarare finns det en risk att det får motsatt effekt eftersom det då blir fråga om något annat än donation. Många skulle finna det motbjudande att tala om ersättning i samband med organdonation och kanske inte längre tillåta att en avliden närståendes organ och vävnader används för transplantation.

Under den långvariga debatt som föregick ikraftträdandet av den nya transplantationslagen år 1996 gav många debattörer uttryck för en stor tveksamhet inför förändringarna. Det framstår därför inte heller som realistiskt att i dagsläget överväga förändringar i de legala förutsättningarna för användning av humanbiologiskt material för transplantationsändamål i riktning t.ex. mot ett anammande av ett presumerat samtycke.

Den nuvarande bristsituationen är dessutom sådan att även om man skulle kunna utnyttja samtliga medicinskt lämpade donatorer bland avlidna patienter skulle det enligt de flesta bedömare råda brist på organ för såväl hjärttransplantation som njurtransplantation.

Nya behandlingsmetoder med celltransplantation mot diabetes och Parkinsons sjukdom har en stor behandlingspotential. Om man skulle uppnå kliniska framgångar i nivå med vad som gäller för organtransplantation kommer dock efterfrågan mångfaldigt överstiga tillgången på humana celler.

Bristen på organ för njurtransplantation skulle till en del kunna lösas genom ett ökat utnyttjande av levande donatorer, men då skulle man behöva söka donatorer i en vidare krets än bland patientens närstående. Att acceptera levande donatorer utan krav på en nära relation mellan donator och patient innebär ökade risker för oacceptabla ekonomiska ersättningar. Dessutom innebär användning av levande donatorer ett stympande ingrepp på en frisk person, vilket av medicinsk-etiska skäl talar för en stor restriktivitet. Detta är ett synsätt som återspeglar sig bl.a. i det restriktiva synsätt som präglar såväl förarbetena till transplantationslagen som den nya Europakonventionen om biomedicin och mänskliga rättigheter. Sverige har dessutom redan i dag en internationellt sett mycket hög andel levande donatorer. Mot bakgrund härav framstår det inte som varken lämpligt eller troligt att ytterligare användning av levande donatorer i någon nämnvärd utsträckning skulle kunna avhjälpa bristen på organ för njurtransplantation. Detsamma gäller naturligtvis även avseende organ för lever- och bukspottkörteltransplantation där användning av levande donatorer dessutom innebär större risker för donatorn.

En annan möjlighet som nu diskuteras alltmer är att använda s.k. "non-heart beating donors" (NHBD) för lung-, njur-, lever-, pancreas- och ö-celltransplantationer. För närvarande finns organisation att

omhändertata njurar från NHBD på vissa sjukhus i Nederländerna, Storbritannien, Spanien och USA. NHBD innebär svåra etiska överväganden, eftersom nuvarande teknik innebär att närstående måste tillfrågas inom en mycket kort tidsperiod (ca 20 minuter) efter ett kanske mycket plötsligt dödsfall till följd av hjärtstillestånd. Frågan om man bör få använda NHBD för transplantation i Sverige har diskuterats i SMER, men SMER ansåg att man tills vidare borde avstå från metoden på grund av de etiska problemen. Man har emellertid ställt sig positiv till en verksamhet i Lund med NHBD för lungtransplantation där man genom ett mindre ingrepp bestående i insprutning av kall vätska i lungsäcken kan bevara organfunktionen under en längre tid och på så sätt ge närstående längre betänkanhetid.

Om fler människor skulle registrera sig som positiva till organdonation i donationsregistret kan det innebära lättnader och mindre etiska svårigheter i kontakten med närstående avseende organdonation, trots att tiden som står till förfogande är kort. Under sådana förhållanden kan NHBD innebära vissa möjligheter att även minska bristen på njur-, lever- och pancreastransplantat vid särskilda specialenheter.

I dagsläget torde det krävas en stor organisation med speciell kompetens samtidigt som, såvitt kan bedömas, NHBD endast marginellt skulle påverka den nuvarande bristsituationen. De tidigare nämnda etiska problemen i kontakterna med den avlidnes närstående skulle också kvarstå.

Utveckling av en apparat för yttre hjärtmassage kan leda till att fler patienter med akut hjärtstillestånd kan räddas till livet genom att blodcirkulationen kan hållas i gång maskinellt på väg till sjukhuset. Det innebär att fler patienter kommer levande till sjukhuset. En del av dessa kan räddas med konventionell behandling; för andra kommer det att krävas en hjärtrtransplantation. Metoden leder således till en ökad efterfrågan på transplantat för hjärtrtransplantation. Å andra sidan skulle de patienter som inte kan räddas till livet genom konventionell behandling eller genom transplantation kunna bli donatorer för lever-, njur-, pancreas- eller celltransplantationer.

Ett ökat internationellt samarbete är inte något alternativ i sammanhanget, eftersom varje land med en utbyggd transplantationsverksamhet har motsvarande brist på donatorer.

### **Konstgjorda organ**

Utvecklingen av konstgjorda organ har framför allt tagit sikte på att försöka åstadkomma ett konstgjort hjärta. Som vi tidigare har redogjort för finns det nu ett mekaniskt hjärtstöd, Heart-mate®, vilket används som tillfällig lösning för hjärtsviktpatienter som inte omedelbart kan erbjudas ett allotransplantat. Heart-mate® har använts över två år i väntan på transplantation för vissa patienter, men erfarenheterna visar att en längre tids användning försämrar transplantationsresultatet. Heart-mate® kräver en extern kompressor och en extern batteritillsats som kan fästas på kroppen. Men det är inte omöjligt att framtida teknik kan innebära att man kan helt implantera ett konstgjort hjärta. Det mesta talar dock för att konstgjorda hjärtan under överskådlig framtid används som en livsuppehållande behandling i avvaktan på att en transplantation kan genomföras. Därmed skulle tekniken inte medföra någon förbättring av bristsituationen.

För patienter med upphävd njurfunktion är dialysbehandling den livsuppehållande behandling som står tills buds i avvaktan på att ett njurtransplantat kan bli tillgängligt. Bloddialys kräver en stor fristående apparat med vattengenomströmning. Njurtransplantation är som behandlingsform överlägsen dialysbehandling både vad avser livskvalitet för patienten och vad gäller samhällets kostnader. Någon utveckling som talar för att det skulle gå att konstruera en konstgjord njure som kan sättas in i kroppen på samma sätt som ett njurtransplantat finns inte.

Det finns inte heller någon utveckling som talar för att konstgjorda leverimplantat kan konstrueras. Här pågår som tidigare har nämnts en utveckling av en bioartificiell lever i form av en fristående apparat där blodet får strömma genom en kolonn med levande grisceller. Detta är en typ av extra-corporeal perfusion som bör anses som xenotransplantation enligt kommitténs synsätt och som skulle fungera som en sorts leverdialysbehandling i avvaktan på att ett levertransplantat blir tillgängligt.

### **Vävnadsodling med utgångspunkt från embryonala stamceller från människa**

Under det senaste året har det gjorts en rad banbrytande forskningsinsatser avseende kontrollerad utveckling och vävnadsodling med utgångspunkt från embryonala stamceller. Stamceller har överlevt och förökat sig. Man har därför på allvar börjat diskutera om man kan få stamcellerna att utveckla sig till specialiserade celler och kanske till och med

till hela organ (s.k. "tissue engineering"). Sådana organ eller vävnader skulle sedan kunna användas för transplantation.

Utgångspunkten har varit befruktade ägg som donerats av par som genomgått in vitro-fertilisering. Alternativt kan testikelceller från aborterade pojkfoster användas. Stamcellstekniken innebär omprogrammering av livets minsta byggstenar och väcker därför en rad nya och mycket komplexa frågor av såväl etisk som legal natur. En rad svårigheter måste dessutom överbryggas innan det går att bedöma teknikens möjligheter. En eventuell klinisk tillämpning vad avser hela organ bedöms ligga mycket längre fram i framtiden än xenotransplantation. Den snabbaste utvecklingen sker inom celltransplantationsområdet. Samhället måste dock först överväga och ta ställning till en rad nya etiska och rättsliga frågor innan stamcellstekniken eventuellt kan användas.

### **Avslutande synpunkter**

Sammanfattningsvis kan således konstateras att det finns flera alternativ som på olika sätt kan bidra till att förbättra den nuvarande bristsituationen, men av de olika skäl som vi redovisat kan de inte bedömas tillräckliga för att avhjälpa denna inom överskådlig tid.

## **18.2 Problem ur människans perspektiv**

### **18.2.1 Inledning**

Vi har i föregående avsnitt kommit fram till att xenotransplantation kan vara ett alternativ för att förbättra tillgången på organ, vävnader och celler. Ett ställningstagande till xenotransplantation måste emellertid också inbegripa en bedömning av en rad olikartade och komplexa problem.

Problemen ur människans perspektiv kan gälla medicinska riskfaktorer som rör immunologiska avstötningsreaktioner, fysiologisk funktion och överföring av smitta. Men det kan också gälla psykologiska, sociala och kulturella faktorer som rör överskridanden av artgränser, genetisk modifiering och människans förhållande till djuren.

## 18.2.2 Immunologiska och fysiologiska hinder

**Kommitténs bedömning:** De medicinska problemen med xenotransplantation som är knutna till immunreaktionen kan komma att bemästras inom en inte alltför avlägsen framtid. För vissa typer av xenotransplantat kan man också vänta sig en tillfredsställande fysiologisk funktion.

### Immunologiska hinder

Som har framgått kallas den första fasen i avstöttningsprocessen, som gör att xenoorgan förstörs inom några timmar efter transplantationen, för hyperakut avstötning. Utvecklingen har under senare år gått snabbt när det gäller att få fram metoder för att förebygga den hyperakuta avstötningen. Som framgått kräver denna form av avstötning (vanligen) tre komponenter; ett ämne som upplevs som främmande (antigen), antikroppar och komplement. De förebyggande metoderna har inriktat sig på att på olika sätt påverka dessa komponenter.

Det finns konventionella, om än temporära, metoder, t.ex. avlägsnande av naturliga antikroppar genom immunabsorption eller plasmaferes eller avlägsnande eller hämning av komplementet genom plasmaferes och medikamentell behandling.

Den metod som för närvarande anses mest lovande och som vid djurexperimentella försök med apor som mottagardjur har gett goda resultat är att använda organ från genetiskt modifierade grisar. Dessa grisar uttrycker ett mänskligt äggviteämne som hämmar uppkomsten av hyperakut avstötning (t.ex. det humana komplementreglerande ämnet DAF). Resultat från apoförsök gör det sannolikt att de immunologiska problemen med hyperakut avstötning går att förebygga också hos människor, även om några kliniska försök på människor inte ännu har genomförts.

Huvuddelen av de antikroppar som medverkar i den hyperakuta avstötningen är riktade mot sockermolekylen Gal $\alpha$ . En annan metod, som för närvarande är föremål för intresse inom forskningen, går därför ut på att söka eller ta fram ursprungsdjur som inte har Gal $\alpha$  på sina celltor. Organen skulle då upplevas som mindre "främmande" av patientens immunförsvar och metoden skulle dessutom eventuellt kunna mildra de senare faserna i avstöttningsprocessen. Det skall dock påpekas att tekniken att uppnå detta är förenat med betydande svårigheter. Tekniken har hittills endast lyckats på möss och inte kunnat appliceras på några större djur.



Sammantaget leder det sagda till att vi - utifrån dagens kunskapsläge - gör bedömningen att den hyperakuta avstötningen sannolikt kommer att kunna bemästras med hjälp av någon eller några av de nämnda metoderna. Den hyperakuta avstötningen framstår med andra ord inte längre som något absolut immunologiskt hinder för genomförandet av en xenotransplantation.

Ett annat immunologiskt problem är hur man skall förebygga den akut vaskulära avstötningen ("delayed xenograft rejection"), som uppkommer något dygn efter en transplantation. Behandling med immunförsvarshämmande mediciner i kombination med användning av transgena organ som uttrycker humana komplementreglerande ämnen har vid djurförsök med apor som mottagardjur visat sig påverka även dessa senare skeden i avstötningprocessen. Det har rapporterats att organ vid sådana försök har överlevt upp till tre månader vilket tyder på att den fördröjda avstötningen kan förebyggas också hos människor. Arbete pågår också med att ta fram nya läkemedelskombinationer med mindre biverkningar.

Andra metoder innefattar

- *hämning av endotelcellsaktivering* genom att med hjälp av genteknik öka uttrycket av aktiveringshämmande signalproteiner eller genom introduktion av s.k. skyddande gener som motverkar såväl aktivering som celledöd samt
- *biologisk hämning av immunreaktionen lokalt* i transplantatet genom att detta med hjälp av genteknik fås att uttrycka vissa i kroppen naturligt förekommande immunhämmande ämnen, t.ex. det T-cellshämmande ämnet Fas-ligand.

Det finns dessutom andra metoder som emellertid inte ännu är så utvecklade att det går att göra någon närmare bedömning av deras potential i det här avseendet.

Vår samlade bedömning av forskningsläget är att det synes finnas förutsättningar för att också problemen med fördröjd avstötning kommer att kunna hanteras inom en någorlunda förutsebar framtid.

Den hyperakuta och fördröjda avstötningen utspelas huvudsakligen i transplantatets blodkärl. Eftersom det vid transplantation av enstaka celler inte överförs några blodkärl modifieras dessa immunologiska reaktioner vid cellulära xenotransplantationer. Nya resultat visar att komplementet påverkar även celltransplantat, men den immunologiska reaktionen är inte lika omfattande. Vissa celltransplantat har visats kunna överleva upp till ett par dagar utan någon särskild behandling av patienten. Den immunologiska reaktionen vid cellulära xenotransplantationer medieras i stället huvudsakligen av mottagarens immun-

celler. Med konventionell immunosuppression har celler i enstaka fall visats kunna överleva i flera månader. Arbete pågår med att ta fram nya läkemedelskombinationer med mer selektiva effekter som sannolikt ytterligare kommer att förbättra dessa resultat. Dessutom kan man här använda sig av andra metoder för att förebygga och minska riskerna för avstötning. Det gäller t.ex. förbehandling av cellerna, inkapsling av celltransplantatet och implantation till immunologiskt lågreaktiva platser såsom hjärnan eller ryggmärgskanalen. Dessutom kommer transgena djur sannolikt att användas även vid cellulära xenotransplantationer. En kombination av nya läkemedel och dessa metoder gör att det framstår som troligt att avstötningsprocessen vid cellulära xenotransplantationer kommer att kunna hanteras inom en överskådlig framtid.

Om man kan överbygga den hyperakuta och den fördröjda avstötningen uppkommer efter några dagar en cellmedierad avstötningsreaktion. Samtidigt angrips transplantatet av nya anti-kroppar som bildats som en del av det immunologiska svaret på själva transplantationen. Det är omdiskuterat om denna fas i något mera väsentligt avseende skiljer sig från motsvarande reaktion vid allotransplantation. Om inte, torde den kunna förebyggas på samma sätt, dvs. genom behandling med immunförsvarshämmande behandling.

Senare i förloppet torde en del transplantat, liksom vid allotransplantation, kunna drabbas av s.k. kronisk avstötning. Den kroniska avstötningen vid allotransplantation anses inte enbart bero på immunologiska faktorer utan även på metabola faktorer som hög blodfettshalt och på högt blodtryck. Även andra faktorer som hög ålder hos donatorn och lång kall ischemitid vid transplantationen kan ha betydelse. Ur denna synpunkt skulle xenotransplantation snarast kunna vara till fördel. För närvarande saknas en effektiv terapi mot kronisk avstötning även vid allotransplantation.

Vid en samlad bedömning framstår det som troligt att ytterligare forskning kommer att ge sådana kunskaper att man kommer att kunna bemästra problemen med avstötning på grund av immunreaktionen i så pass hög grad att de inte längre framstår som något absolut hinder för xenotransplantation.

### **Fysiologiska hinder**

Hur organ, vävnader och celler från djur kommer att fungera fysiologiskt i människor har, delvis av naturliga skäl, inte varit föremål för samma uppmärksamhet i forskningen som de immunologiska problemen. Så länge man inte har kommit över de immunologiska barriärerna med hyperakut avstötning och fördröjd avstötning har inte heller funnits

några direkta möjligheter att närmare studera transplantatens fysiologiska funktion.

Det nu sagda gäller delvis med undantag för celltransplantationer där inte samma problem med avstötning föreligger som vid hela organ och där celltransplantat i vissa fall har överlevt under en längre tid, vilket gett möjligheter att även studera den fysiologiska funktionen. Hittills har dock ingen patient kunnat botas. De begränsade kliniska erfarenheterna i kombination med såväl experimentella som teoretiska överväganden talar dock redan i dag för att det finns fysiologiska förutsättningar att uppnå en terapeutisk effekt t.ex. när det gäller insulinproducerande celler mot diabetes och dopaminproducerande celler mot Parkinsons sjukdom.

När det däremot gäller hela organ återstår många studier innan konsekvenserna av en xenotransplantation kan utvärderas i fysiologiskt hänseende, eftersom det krävs att organfunktionen bibehålls en längre tid så att prover kan tas och funktionstester utföras. Nyligen har emellertid rapporterats om primatförsök med transgena organ där transplantaten har fungerat i flera månader. En så pass lång tid ger möjligheter att mera systematiskt och ingående studera organens fysiologiska funktion. Någon säker kunskap om de fysiologiska problemen vid överföring av hela xenoorgan till människa torde dock inte erhållas förrän kliniska försök har genomförts. Varje art och kombination mellan arter är nämligen unik.

Så mycket kan emellertid konstateras att den tillgängliga kunskapsbasen inte ger stöd för att det skulle finnas några absoluta hinder i fysiologiskt hänseende mot att xenotransplantation med njure och hjärta skulle kunna fungera. Det kan emellertid komma att krävas behandling med mediciner och kanske ytterligare genetiska modifieringar av ursprungsdjuret för att minska vissa fysiologiska skillnader. Vad däremot gäller levern är de fysiologiska skillnaderna mellan gris och människa så pass stora att det enligt kommitténs bedömning framstår som i hög grad osäkert om de kan överbryggas inom överskådlig tid. Här torde det i stället bli fråga om temporära lösningar i avvaktan på att en lever från människa blir tillgänglig, t.ex. de tidigare nämnda försöken med en leverdialys där man utnyttjar inkapslade grisceller eller genom extra-corporeal perfusion av en grislever. Vad gäller lunga saknas det ännu kunskapsunderlag för att göra någon bedömning.

Sammantaget kan alltså sägas att åtminstone för vissa typer av xenotransplantat kan en tillfredsställande funktion vara möjlig.

### 18.2.3 Risken för överföring av smitta

**Kommitténs bedömning:** Smittöverföring som leder till infektion måste betraktas som ett fullt tänkbart scenario vid xenotransplantation. Denna risk torde kunna hanteras genom uppfödning av mikrobiologiskt definierade djur och noggranna tester av ursprungsdjur och observationsdjur. Dessutom behövs en noggrann kontroll av mottagaren för att tidigt kunna upptäcka, identifiera och åtgärda en eventuell infektion och för att hindra eller begränsa vidare spridning. Kunskapsluckorna gör att någon säker bedömning av de medicinska riskerna för infektion ännu inte kan göras. Det främsta orosmomentet är endogena retrovirus hos gris (PERV). Retrovirus kan vara latent smittförande under mycket lång tid. Det går inte heller att bortse från risken för överföring av hittills okända smittämnen, att smittämnen ändrar karaktär eller att de orsakar 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. Det förhållandet att man idag inte har funnit exempel på smittspridning utgör ingen garanti. Infektionsriskerna måste därför utgöra en viktig faktor vid vårt ställningstagande.

#### Allmänt om risken för överföring av smitta

Som beskrivits tidigare finns det en hel del medicinska problem förknippade med xenotransplantation som har att göra med immunologisk avstötning av transplantatet, risk för överföring av smitta och osäkerhet kring den fysiologiska funktionen hos transplantatet. Emellertid är det problemen som har att göra med riskerna för infektion som kan leda till problem för tredje man och som därför utgör ett potentiellt folkhälsoproblem, vilket kräver särskilda överväganden från allmänna utgångspunkter.

Xenotransplantation innebär att man överför levande biologiskt material från djur till människa och förbigår naturliga barriärer mot främmande smittämnen. En transplantation skapar en lång och intim kontakt mellan djurceller och humana celler som kan möjliggöra eller underlätta överföring av mikroorganismer som finns i den transplanterade vävnaden. Vidare kommer patienten att behandlas med immunförsvarshämmande mediciner, vilket ökar risken för infektioner och som dessutom kan möjliggöra överföring av smittämnen som inte infekterar människa under naturliga förhållanden. Olika genetiska modifieringar av

ursprungsdjuret, som kan vara nödvändiga för att komma förbi immunologiska och fysiologiska hinder, förefaller också kunna försvaga mottagarens naturliga försvar mot infektioner.

Som framgår av vad som tidigare har anförts inriktar kommittén sina överväganden och förslag på den kliniska forskningsfasen. Det gäller också i hög grad för våra bedömning av smittriskerna. Bedömningen tar således sikte på risksituationen när det gäller tänkbara kliniska försök och på hur denna bör hanteras vad gäller riskidentifiering, riskkarakterisering och riskminimering.

Det är också viktigt att peka på den osäkerhet om riskerna som är följden av de kunskapsluckor som alltså föreligger. Denna osäkerhet talar för att samhället bör gå försiktigt framåt och med små steg.

Bedömningen måste också sättas in i ett globalt perspektiv. Infektioner känner inga gränser. Om kliniska försök ändå genomförs någons, är det självklart en fördel om detta sker under kontrollerade former med ett fastlagt regelverk, med möjligheter till relevant uppföljning och med demokratisk insyn. Så kallad xenoturism, dvs. att människor genomgår xenotransplantation i länder utan regelverk och med små möjligheter till insyn, måste motverkas.

### **Hur ser problembilden ut?**

Xenoser kan teoretiskt framkallas av alla typer av mikroorganismer. Man kan således tänka sig såväl virus, bakterier och svampar som prioner och parasiter som smittämnen i ett sådant sammanhang. Stor samstämmighet torde emellertid råda om att virus kan ställa till störst problem. Risken för överföring av bakterier, parasiter, prioner och andra mikroorganismer anses däremot kunna hanteras genom användning av mikrobiologiskt definierade ursprungsdjur, noggranna tester av ursprungsdjuret och i förekommande fall av celltransplantatet eller olika typer av veterinärmedicinska åtgärder. Konsekvenserna av en sådan överföring torde också vara mindre allvarlig, eftersom dessa smittämnen sannolikt inte skulle spridas vidare från mottagaren. Vi ansluter oss till uppfattningen att risken för överföring av olika typer av virus är den mest problematiska.

Virus har förmåga att snabbt föröka sig och kan bli föremål för genetiska förändringar, t.ex. rekombination med andra virus. Det är också känt att virus kan ändra patogenicitet när de överskrider artgränser. Dessutom saknas i stor utsträckning effektiva terapeutiska metoder för det fall en virusinfektion ger upphov till sjukdom. Ett annat särskilt problem är att virusinfektioner inte sällan kännetecknas av en latent fas där inga sjukdomssymptom uppkommer men där smittspridning kan ske. Vid

vissa typer av retrovirus kan den latent fasen sträcka sig under en så lång tidsperiod som 30-40 år. HIV-epidemin är det mest kända exemplet på en sådan epidemi där smittspridning skett under en lång latent fas.

Också för flertalet virustyper torde emellertid infektionsriskerna kunna hanteras. När det gäller de virusinfektioner som kan hänföras till de klassiska zoonoserna är dessa i dag väl definierade och det finns testmetoder att använda. Uppfödning av mikrobiologiskt definierade ursprungsdjur i anläggningar med en hög biosäkerhetsnivå i förening med användning av flera olika analysmetoder för screening av virus får bedömas minimera risken för flertalet virusinfektioner.

Några virussorter återstår emellertid som måste bli föremål för särskilda överväganden i riskhänseende.

Det gäller vissa typer av virus som visserligen inte har visats kunna föröka sig i humana celler men som tillhör sådana grupper som vid genetiska förändringar har uppvisat påtagliga förändringar i virulens, tropism och värddjursspektra. Parvovirus är ett exempel på en sådan virustyp som finns hos gris.

Den främsta potentiella risken utgör dock olika typer av retrovirus. Retrovirus kan vara latent smittförande under mycket lång tid, upp till 30-40 år. Som har framgått delas retrovirus upp i exogena och endogena retrovirus.

När det gäller exogena retrovirus kommer naturligtvis inte organ, vävnad och celler som är infekterade med smittämnen av denna typ att accepteras som transplantat. Man har emellertid hittills inte kunnat identifiera några sådana virus hos gris.

Vilka infektionsrisker som är förknippade med endogena retrovirus hos gris, PERV, har under senare år föranlett debatt och diskussion både i vetenskapssamhället och hos policyskapande myndigheter. Det finns därför anledning att ta upp PERV särskilt i ett eget delavsnitt.

Det går inte heller att utesluta att man upptäcker nya hittills okända virus. Smittämnen kan dessutom ändra karaktär eller orsaka tidigare inte kända kliniska syndrom när artgränser överskrids. Som vi återkommer till kan därtill diagnostiska tester saknas för sådana smittämnen.

Överhuvudtaget föreligger fortfarande många kunskapsluckor när det gäller riskerna för infektion. Bristen på kunskap är i sig en risk som måste hanteras, vilket vi återkommer till.

### **Särskilt om endogena retrovirus**

Särskilda överväganden krävs i fråga om endogena retrovirus eftersom dessa är en del av grisens arvs massa och därför inte kan exkluderas genom t.ex. avel. Det är därför med dagens kunskapsläge ofrånkomligt

att ett xenotransplantat kommer att innehålla en större eller mindre mängd PERV. Den stora frågan blir här i stället vad förekomsten av PERV får för konsekvenser. Har PERV förmåga att infektera humana celler även utanför laboratoriemiljön och vad har i så fall en sådan infektion för konsekvenser? Leder den till sjukdom eller inte?

Endogena retrovirusinfektioner anses vara utan patologisk betydelse för den egna arten. Endogena retrovirus har emellertid i vissa fall korsat artbarriärer och då gett upphov till infektion i sin nya värd. Som exempel kan nämnas leukemivirus hos Gibbonapor och katter som har visat sig ha sitt ursprung i sådana virus hos gnagare.

Åtminstone två olika provirus av PERV har visat sig kunna infektera humana celler i laboratorieförsök, emellertid krävdes särskilda förhållanden för att en infektion skulle äga rum.

De undersökningar som hittills har gjorts på patienter som har kommit i kontakt med levande grisceller vid xenotransplantation har inte kunnat visa någon förekomst av PERV. Antalet undersökta personer är dock ännu för lågt och erfarenheterna av uppföljningen är inte tillräckliga för att man med någon större säkerhet skall kunna uttala sig om riskerna för PERV. Några säkra slutsatser kan därför inte dras från de studier som hittills gjorts.

### **Metoder för värdering av infektionsrisker**

Förekomst av smittämnen kan påvisas med speciella diagnostiska metoder, antingen direkt genom isolering eller indirekt genom påvisande av specifika antikroppar. Den molekylärbiologiska forskningen har lett till att det under senare år har utvecklats en rad nya känsliga och specifika analysmetoder med direktpåvisande av smittämnens arvsmassa.

För att säkerställa om infektion förekommer är det viktigt att det används många olika och oberoende analysmetoder så att olika stadier i ett infektionsförlopp täcks.

Försök med apa som mottagardjur kan vara användbara i den prekliniska forskningsfasen för att kunna värdera riskerna. En grundförutsättning för att dessa försök skall kunna belysa risken är dock att PERV kan infektera apor.

Det finns alltid en risk för att okända virus uppkommer, att nya smittämnen orsakar tidigare inte kända syndrom eller att smittämnen ändrar karaktär och därför inte upptäcks på grund av avsaknaden av tillgängliga analysmetoder. Användning av metoder som riktar sig mot grupper av virus kan i vart fall minska riskerna för detta. Som exempel kan nämnas metoder som syftar till att upptäcka förekomsten av specifika enzym, t.ex. omvänt transkriptas hos retrovirus.

### **Kunskapsunderlag för bedömningen av de medicinska infektionsriskerna**

Resonemanget kring riskerna med xenotransplantation vilar på laboratorieförsök med cellodling och på tankemodeller om olika tänkbara scenarier. Riskerna med PERV är för närvarande det främsta orosmomentet. Fortfarande är det emellertid osäkert vilka infektionsrisker som är förknippade med endogena retrovirus hos gris när artbarriären överskrids. Över huvudtaget finns det fortfarande betydande kunskapsluckor som kräver stora forskningsinsatser. Det saknas också kunskaper om xenogena infektioners sjukdomsframkallande förmåga och om de i så fall kan spridas till omgivningen.

De flesta anser att det inte torde gå att med någon större säkerhet säga något om infektionsriskerna med xenotransplantation förrän välkontrollerade kliniska försök har genomförts och utvärderats. Ett viktigt vägval blir därför om det kunskapsunderlag som trots allt finns i sig är så oroande att det bör leda till ett förbud mot vidare kliniska försök.

För att försöka bilda sig en uppfattning om vilka infektionsrisker som är förknippade med kliniska försök med xenotransplantation har kommittén, förutom studier av litteraturen, arrangerat en hearing med utländska och nationella experter (se avsnitt 6.4). Företrädare för kommittén har också aktivt tagit del av den internationella debatten i frågan genom deltagande i konferenser och workshops samt genom inhämtande av dokumentation från andra länder som är sysselsatta med utforma en policy avseende xenotransplantation. Detta ligger till grund för följande bedömning.

Enligt kommitténs mening måste ett förverkligande av de infektionsrisker som är förknippade med xenotransplantation betraktas som ett fullt tänkbart scenario. Mot bakgrund av den problembild med virustyper som dagens kunskap ger framstår direkt kontaktsmitta (utbyte av blod eller andra kroppsvätskor) som den mest sannolika smittovägen vid en eventuell sjukdom som orsakats av xenotransplantation (xenos). Riskerna torde kunna hanteras genom uppfödning av mikrobiologiskt definierade djur och noggranna tester av ursprungsdjur och observationsdjur. Detta måste kombineras med en noggrann uppföljning och kontroll av mottagaren som syftar till att tidigt upptäcka, identifiera och åtgärda en eventuell infektion och för att hindra eller begränsa vidare spridning. Det förhållandet att man idag inte har funnit exempel på smittspridning utgör ingen garanti. Försiktighetsprincipen talar därför för att risken för infektion skall utgöra en viktig faktor vid vårt ställningstagande.

En bedömning av vilka faktorer som skall påverka vårt ställningstagande kan inte heller begränsas till de medicinska problem som vi



hittills övervägt. Vi måste också beakta vilka psykologiska, sociala och kulturella aspekter som har betydelse samt vilka etiska och djurskyddsmässiga problem för djurens välfärd som kan uppkomma.

#### 18.2.4 Psykologiska, sociala och kulturella faktorer

**Kommitténs bedömning:** Människors attityd till fortsatt forskning kring xenotransplantation är positiv, men det finns en vid variation när det gäller inställningen till att ta emot organ från djur. Detta återspeglar den komplexa situationen där utöver rent medicinska faktorer även olika psykologiska, sociala och kulturella faktorer spelar in. De som tillfrågas om deltagande i kliniska försök måste inför sitt ställningstagande till detta få tillräcklig tid för information samt psykologiskt stöd att bearbeta sina reaktioner inför ingreppet. Efter transplantationen bör patienterna erbjudas fortlöpande samtalsstöd. Även närstående bör omfattas av detta stöd.

#### **Inställning till xenotransplantationsförsök**

Kommitténs undersökning 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 om det rör sig om en livshotande situation, men 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 hela organ.

Som också har framgått av bakgrundsavsnittet finns det bland människor en vid variation av uppfattningar om transplantationer i allmänhet - alltifrån uppfattningen att kroppen fungerar som en maskin med utbytbara delar till att mottagaren får en ny personlighet genom påverkan från givaren. Den stora majoriteten faller sannolikt mellan dessa båda extremer.

De patienter som sannolikt skulle komma i fråga för kliniska försök med xenotransplantat har alla accepterat transplantation med mänskliga organ. Detta utesluter dock inte att en del fortfarande kan känna viss oro och ambivalens inför transplantationen. Vissa kan känna motstånd mot att avslöja idéer som de kanske själva har svårt att acceptera och som kan vara svåra att formulera på ett begripligt sätt.

I många avseenden går det att jämföra olika inslag i de xenotransplanterades situation med dem som gäller för allotransplanterade liksom även patienter med vissa andra typer av kroniska sjukdomar. Det tillkommer dock en rad ytterligare komponenter som patienten måste förhålla sig till och bearbeta.

Vilka reaktioner väcks inför tanken att bryta artgränserna eller att ursprungsdjuren eventuellt är genmodifierade? Hur föreställer sig patienten att osäkerheten som rör de okända smittriskerna skulle kunna hanteras och hur ser han/hon på att ingreppets konsekvenser delvis är irreversibla och inte kan göras ogjorda? En annan osäkerhetsfaktor gäller funktionen hos organet eller cellerna, en osäkerhet som dock delas av mottagarna av mänskliga organ. Ytterligare en fråga är hur patienten ställer sig till ursprungsdjurens situation och de etiska frågor som är förknippade med denna.

Även om transplantat redan från en människa innebär restriktioner i livsföringen med livslång medicinering, provtagning/kontroll och försiktighet i vissa situationer tillkommer vid xenotransplantation inslag som troligen ytterligare binder upp mottagaren. Patientens familj påverkas i hög grad, liksom andra nära kontakter. Hur förhåller sig dessa och vilka påfrestningar i relationerna kan förutses? Hur kommer t.ex. rädsla för eventuell smitta att påverka samlivet?

Omvärldens reaktioner är ytterligare en komponent som måste beaktas. Även om vår kultur kännetecknas av nya medicinska genombrott och tekniska förändringar som snabbt kan förändra attityderna mot ett visst fenomen, är "pionjärerna" alltid en utsatt grupp som befinner sig i brännpunkten för en mångfald uppfattningar. Medieintresset kring xenotransplantationer är stort och den patient som går in i ett kliniskt försök behöver stöd och råd hur detta skall mötas.

### **Konsekvenser av resonemanget**

Den patient som står inför valet att ingå i ett kliniskt försök med xenotransplantation befinner sig således i en komplex situation där många olika psykologiska, sociala och kulturella faktorer har betydelse. Med hänsyn härtill behövs en tillräckligt lång förberedelsestid innan patienten tar ställning. "Tillräckligt lång" betyder att den kan variera mellan olika personer. Ansvaret åvilar den person med psykologisk kompetens som bör ingå i varje forskarlag.

Under förberedelsestiden behöver patienten upprepad information som också delvis kan variera från person till person men där det måste stå klart att patienten uppfattat och förstått grundvillkoren. Det finns en risk att vissa personer bagatelliserar eller undviker att ta till sig en del uppgifter för att viljan att överleva tar över alla andra farhågor. De som anammat "kroppen-som-maskin"-analogin kan också ha en benägenhet att överlåta allt åt "reparatörerna" utan att själva riktigt sätta sig in i betydelsen och konsekvenserna av försöket. Självfallet påverkar en transplantation hela mottagarens person, inte för att egenskaper hos donatorn förs över utan på grund av upplevelser som rör grundsjukdomen, de speciella erfarenheterna i samband med transplantationen och de anpassningar i livsföringen som blir nödvändiga och som alla bidrar till en omformning av mottagarens kroppsbild och identitet.

När patienten uppfattat och förstått informationen måste den också bearbetas så att den relateras till patienten själv och dennes situation och ger patienten möjlighet att bedöma sina möjligheter att möta uppkommande problem. Information och bearbetning sker naturligtvis inte i två efterföljande steg utan sammanflätas i en fortlöpande process. De reaktioner som väcks av informationen måste få formuleras och ventileras och ny information tillförs när det behövs. Detta betyder att hjälp och stöd skall ges både i form av fakta och bearbetande samtal. Även patientens partner och familj måste få tillgång till detta, dels för att de själva berörs, dels för att de kan utgöra ett stöd för patienten.

Först när denna informations- och bearbetningsprocess är färdig kan patienten ta ställning till medverkan i forskningsprojektet, dvs. ge ett informerat samtycke eller avböja medverkan. Om svårigheterna för patienten bedöms bli stora bör denne aktivt avrådas från att delta.

Tiden på sjukhus efter xenotransplantation, när patienten är omgiven av intresserad och kunnig personal, efterträds av en konvalescensfas med viss isolering och intensiv upptagenhet av kroppsfunktionerna. Under denna tid som varierar mellan olika patienter, behöver patienten fortlöpande bearbeta sina erfarenheter med hjälp av en utomstående. Även eventuella partners behöver sådant stöd. Sådana samtal kan efter

hand glesas ut men vid årskontroller bör alltid en bedömning av patientens psykologiska belägenhet göras.

Om patienten blir svårt sjuk eller om smittrisen förverkligas behövs naturligtvis intensifierat stöd som måste anpassas efter varje patients situation.

## 18.3 Problem för djurens välfärd

### 18.3.1 Inledning

En av de viktigaste frågorna som kommittén har att överväga gäller hur xenotransplantation kan tänkas påverka djurens välfärd. Som betonas i våra direktiv är djurskyddsmässiga aspekter viktiga beståndsdelar i det underlag som bör ligga till grund för vårt ställningstagande.

Av kommitténs allmänna utgångspunkter framgår att frågan om djurens välfärd är oberoende av vilken fas som pågår, dvs. den gör sig gällande i såväl den prekliniska forskningsfasen som i den kliniska forskningsfasen och i behandlingsfasen. Vissa djurslag är emellertid bara aktuella för vissa ändamål. Det gäller t.ex. den särskilda frågan om apor skall få användas som mottagardjur och som endast avser den prekliniska forskningsfasen. Vi har dock huvudsakligen inriktat vår bedömning på gris eftersom grisen är det djurslag som är mest aktuellt som ursprungsdjur.

Kommitténs bedömning görs utifrån dagens situation och bygger på vissa antaganden om hur djurens välfärd kan tänkas påverkas av de olika tekniker och applikationer som används eller planeras användas inom en förhållandevis nära framtid. Mot bakgrund av den snabba vetenskapliga utvecklingen kan man förmoda att det i framtiden kommer andra tekniker och andra tillämpningar än de som vi känner till i dag. Bedömningen hur xenotransplantation kan förväntas inverka på djurens välfärd kan då bli en annan.

### 18.3.2 Etiska aspekter på djurhållning

De etiska aspekterna på djurens förhållanden är viktiga i samband med ett ställningstagande till xenotransplantation.

Det finns i Sverige en gemensam grundsyn om att det är rimligt att sätta gränser när det gäller användningen av djur för olika typer av försök. Dessa principer framgår av djurskyddslagstiftningen. Särskilt i 19 § djurskyddslagen där det bl.a. framhålls att djurförsök endast får användas i sista hand (*"endast om syftet (med djurförsöket) inte kan*

uppnås med någon annan tillfredsställande metod utan användning av djur") och då med minsta möjliga lidande ("inte utsätts för större lidande än vad som är absolut nödvändigt").

Naturligtvis har det betydelse om syftet med att exploatera djuren är att testa kosmetiska produkter eller om det handlar om att rädda liv. Om människan önskar tillgodose banala intressen väger detta lätt mot djurens välfärd. Det anses emellertid allmänt att djurförsök (även förenade med ett visst lidande) är försvarbart när det finns stora möjligheter att minska mänskligt lidande.

Ett sådant synsätt kan sägas utgöra grunden för de etiska bedömningar som görs i de djurförsöksetiska nämnderna. Vid en prövning av en ansökan om godkännande från etisk synpunkt av ett djurförsök skall enligt 49 § första stycket djurskyddsförordningen nämligen hänsyn tas till "å ena sidan försökets betydelse och å andra sidan lidandet för djuret". Ansökan skall enligt andra stycket i samma bestämmelse avslås om "en sådan användning inte kan anses angelägen från allmän synpunkt". Djurens eventuella lidande skall alltså ställas mot möjligheten att bota eller åstadkomma lindring för svårt sjuka människor.

Vid en etisk värdering är det rimligt att jämföra med företeelser som redan förekommer i dag. Samhället har accepterat att människan i viss utsträckning utnyttjar djuren för egna ändamål som animalieproduktion, biomedicinsk forskning och sällskapsdjur. Det är viktigt att inse att alla tamdjur hålls för människans och inte för djurens skull. Xenotransplantation innebär att djur kommer att användas för tillfredsställa ytterligare ett mänskligt behov. Om man börjar använda djur för ett sådant nytt ändamål är det ett minimikrav att all tillgänglig kunskap och erfarenhet används för att åstadkomma bästa möjliga förhållanden för djuren.

Ursprungsdjuren kommer att avlivas när de är unga och fullt friska. Om man anser att djuren har rätt att inte få sitt liv avkortat och att denna rätt har prioritet, leder det till att xenotransplantation inte är en möjlig behandlingsmetod. Å andra sidan skulle man då inte heller kunna hålla djur för t.ex. animalieproduktion.

### 18.3.3 Apor som ursprungsdjur och mottagardjur

<p><b>Kommitténs bedömning:</b> Apor skall inte få användas som ursprungsdjur. De kan i begränsad omfattning få användas som mottagardjur under den prekliniska forskningsfasen.</p>
--

Förutom grisar är apor den djurart som främst diskuteras i samband med xenotransplantation. Apor har förmåga till reflexion och medvetna

tankar om sig själva som individer. Tanken att föda upp apor för att använda dem som ursprungsdjur för transplantation framstår mot denna bakgrund som etiskt oacceptabel. Dessutom torde uppfödning av apor med den grad av mikrobiologisk kontroll som av smittskyddsskäl krävs för xenotransplantation inte vara möjlig att åstadkomma.

Delvis andra överväganden gör sig gällande när det gäller frågan om apor skall få användas som mottagardjur under den prekliniska forskningsfasen. Kommittén är väl medveten om att användandet av apor som mottagardjur är etiskt komplicerad och svårligen kan förenas med den princip om ett gott djurliv som vi utgår från i bedömningen av ursprungsdjurens välfärd. Sannolikt är det emellertid så att vissa immunologiska och fysiologiska reaktioner bara kan studeras hos människor eller apor. Det finns en brytpunkt under den prekliniska forskningsfasen när man inte kommer längre utan att övergå till försök med apor eller kliniska försök på människor. Helsingforsdeklarationen och andra internationella forskningsetiska riktlinjer kräver i sådana situationer att ändamålsenliga djurförsök, inklusive eventuella försök på apor, vidtas innan kliniska försök inleds på människor. Kommittén finner det därför befogat att apor i begränsad omfattning skall kunna få användas som mottagardjur innan kliniska försök påbörjas. En förutsättning är naturligtvis att antalet apor som används som mottagardjur minimeras, att djurförsöken är av begränsad omfattning och att aporna har det så bra som möjligt. Utrotningshotade arter som t.ex. schimpanser eller gorillor får självklart inte användas.

### 18.3.4 Principen om ett "gott djurliv"

#### Tre grundförutsättningar

**Kommitténs bedömning:** För att godta xenotransplantation som teknologi från djurskyddsmässiga aspekter bör bedömningen mynna ut i att djuren "får leva ett gott djurliv". En sådan bedömning kräver enligt kommittén att åtminstone följande tre grundförutsättningar är uppfyllda.

- Det skall vara möjligt att följa gällande djurskyddslagstiftning,
- djuren skall, oberoende av de krav på inskränkningar i miljön som smittskyddsaspekter kan medföra, ha en rimlig möjlighet att utöva sitt naturliga beteende och ha en god hälsa samt
- de genetiska modifieringar av ursprungsdjuren som kan behövas för att överkomma immunologiska och fysiologiska hinder skall inte ge effekter som medför ytterligare lidande för djuren.

I djurskyddslagens portalparagraf, 2 § djurskyddslagen, anges att djur skall behandlas väl och skyddas mot onödigt lidande och sjukdom. I litteraturen framhålls ofta att skyddet för djurens välfärd bygger på fem friheter. Dessa är: frihet från hunger, törst och felaktig utfordring, frihet från obehag, frihet från smärta, skada och sjukdom, frihet att utföra normalt beteende samt frihet från fruktan, lidande och stress.

Djurens välfärd skall bedömas utifrån djurens egna behov och intressen. Man bör undvika att tillskriva djur mänskliga behov. Kommittén har försökt fånga tanken bakom en bedömning av djurens välfärd genom att formulera en övergripande princip om att djuren skall leva ett "gott djurliv".

Principen om ett "gott djurliv" tillgodoses enligt kommitténs mening om åtminstone följande tre grundförutsättningar kan bedömas bli uppfyllda.

- Det är möjligt att följa gällande djurskyddslagstiftning,
- djuren skall ha en god hälsa och ha möjlighet att bete sig naturligt i den miljö där de avlas och föds upp samt
- genmodifiering skall inte i sig leda till ökat lidande för djuret.

## Kan xenotransplantation förenas med gällande djurskyddslagstiftning?

**Kommitténs bedömning:** Xenotransplantation torde kunna utföras inom ramen för gällande djurskyddslagstiftning, men svårigheterna skall inte underskattas. I varje särskilt fall skall prövas om lagens krav verkligen kan uppfyllas.

Den nuvarande djurskyddslagstiftningen bygger, som nämnts, på att djurförsök skall få användas *endast* om syftet med verksamheten inte kan uppnås med någon annan tillfredsställande metod. Xenotransplantation är att betrakta som djurförsök i djurskyddslagens mening.

Som kommittén ser det innebär detta att såväl teknologin som sådan som varje enskilt försök i forskningsfaserna och för den delen varje behandling i en eventuell framtida behandlingsfas blir underkastade en prövning av om inte syftet med verksamheten (bot/lindring för patienten eller vinna ny kunskap för framtida patienter) kan uppnås med någon annan tillfredsställande metod. Varje alternativ metod som kan ses som "tillfredsställande" blir därmed ett legalt hinder för att tillåta och genomföra en xenotransplantation. Kommittén finner en sådan ordning rimlig och anser därför att djurskyddslagens krav i detta avseende skall upprätthållas. Bedömningen av om det finns alternativa metoder till ett visst konkret djurförsök som utgör en xenotransplantation är för närvarande en uppgift för de djurförsöksetiska nämnderna och blir det också, om vårt förslag blir genomfört, för en central beslutsinstans.

Vad som i ett konkret fall kan anses vara ett "tillfredsställande alternativ" får bestämmas i den praktiska tillämpningen. Så mycket kan dock sägas att för att en alternativ metod skall anses som "tillfredsställande" bör den enligt kommitténs mening vad gäller potential/förväntad effekt och i riskhänseende vara någorlunda jämförbar med xenotransplantation. Det bör också finnas ett krav på aktualitet. Som exempel kan nämnas att allotransplantation givetvis är ett tillfredsställande alternativ men ofta förhåller det sig så att det inte finns något mänskligt organ tillgängligt för patienten inom den kanske korta tidsperiod som krävs. Med andra ord skall det finnas en konkret och tillämpbar alternativ metod att tillgripa. Alternativen bör också vara någorlunda jämförbara i livskvalitetshänseende.

De allmänna kraven på att djuren skall behandlas väl och skyddas mot onödigt lidande och sjukdom anses uppfyllda, om ett djurförsök har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd (se 2 § andra stycket djurskyddslagen). Kommittén förutsätter att ursprungsdjuren kommer att hållas och



skötas i en god djurmiljö och på ett sådant sätt att det främjar deras hälsa och möjligheter att bete sig naturligt i enlighet med de allmänna kraven på djurhållningen i 4 § djurskyddslagen.

Eftersom brister i djurhållningen kan påverka såväl patientens hälsa som djurens välbefinnande utgår vi i vår bedömning från att ett viktigt underlag för framtida tillståndsprövning måste vara under vilka betingelser som ursprungsdjuren och avelsdjuren har avlats, fötts upp och hållits. Brister i djurhållningen får således förutsättas kunna utgöra en grund för avslag av ansökningen.

Inte heller i övrigt bedömer vi att det finns skäl att ändra eller komplettera några bestämmelser i djurskyddslagen. Utgångspunkten bör med andra ord vara att xenotransplantationsverksamhet skulle komma att omfattas av samma tillståndsprövning som andra djurförsök både vad gäller lämpligheten av verksamheten (se 19 a § djurskyddslagen) och vad gäller kraven på personalens sammansättning och kompetens (se 20 § samma lag).

Eftersom gris är det djurslag som förefaller mest aktuell för xenotransplantation i Sverige finns det skäl att beröra de krav som i djurskyddsförordningen ställs på djurhållningen för gris (se kapitel 7).

Grisar som används som avelsdjur skall om möjligt sommartid ges tillfälle att vistas ute. Smittskyddsskäl kan emellertid hindra utevistelser (risken att få in främmande smittämnen i besättningen). Kravet på utevistelser är dock inte utan undantag ("om möjligt") och torde i viss utsträckning kunna kompenseras genom att djurmiljön innanför barriären utformas så nära den naturliga miljön som möjligt.

Grisar skall hållas lösgående. Miljön för ursprungsdjuren måste därmed utformas på ett sådant sätt att grisarna kan röra sig fritt.

Grisarnas boxar måste också vara försedda med halm eller annat jämförbart material. Halm är svårt att helt befria från skadliga mikroorganismer. Det torde emellertid vara möjligt att på syntetisk väg framställa något strömmaterial som är fritt från smittämnen.

Den grundläggande bestämmelsen om valet av djurslag i 2 kap. 1 § i Jordbruksverkets föreskrifter (1998:20) bör gälla utan inskränkningar. Den torde innebära att apor även på rent rättsliga grunder är uteslutna som ursprungsdjur.

Sammantaget kan således konstateras att xenotransplantation torde kunna utföras inom ramen för gällande djurskyddslagstiftning, men att de svårigheter som föreligger inte skall underskattas. I varje särskilt fall måste därför prövas om xenotransplantation verkligen kan förenas med gällande djurskyddslagstiftning. Prövningen skall bl.a. bygga på underlag från täta inspektioner av ursprungsdjuren genom särskilt utbildad personal. Det är i det sammanhanget viktigt att barriärsystemen utformas så att en meningsfull inspektion är möjlig.

### Får djuren rimliga möjligheter att bete sig naturligt?

**Kommitténs bedömning:** För att ursprungsdjuren skall få en rimlig möjlighet att bete sig naturligt krävs det att miljöberikande åtgärder vidtas för att ersätta de inskränkningar i den naturliga miljön som de smittskyddsrelaterade kraven på en hög biosäkerhetsnivå medför. Detsamma gäller avelsdjuren. Skapandet av en sådan djurmiljö skall vara en förutsättning för att tillåta kliniska försök.

Många åtgärder för att stärka biosäkerheten kring ursprungsdjurens avel och uppfödning kan tänkas påverka och i vissa fall inskränka djurens naturliga beteende, eftersom de måste vistas bakom barriärer. En förutsättning för hållandet av djur för xenotransplantationsändamål är därför att man har vidtagit åtgärder för så långt det är möjligt efterlikna djurens naturliga miljö. Detta kan vara förenat med svårigheter. Eftersom ursprungsdjuren i sig kräver stora investeringar bör emellertid inte de ekonomiska förutsättningarna sätta hinder i vägen för skapandet av sådana miljöberikade uppfödningssystem.

Vid bedömningen av en ansökan om att få genomföra en xenotransplantation bör uppfödningssystemets möjligheter att tillgodose djurens behov av naturligt beteende vara en viktig faktor för bedömningen.

Vissa åtgärder i samband med avel och uppfödning kan också ge upphov till oro, t.ex. att griskulingarna tidigt kommer att skiljas från sin mamma. I vad mån detta kan kompenseras genom surrogatmodrar eller motsvarande är osäkert. Däremot bör man kunna hålla kullsyskon tillsammans.

Kommittén finner att en förutsättning för tillåtandet av kliniska försök är att en för ursprungsdjuren godtagbar djurmiljö kan skapas genom miljöberikande åtgärder.

### Hur påverkar genmodifieringen djurens välbefinnande?

**Kommitténs bedömning:** Genmodifiering av ursprungsdjuren är acceptabelt endast under förutsättning att den inte medför förändringar i djurens beteende eller förändringar som leder till obehag, smärta eller sjukdom. Ett tillåtande av kliniska försök kräver därför att tillsynen är god och att djuren följs upp efter genmodifieringen.

En genmodifiering behöver inte i sig medföra något lidande för djuret. Om den genetiska förändringen påverkar djurens beteende eller fysiologi kan dock genmodifieringen innebära försämrad välfärd. Det är därför mycket viktigt att såväl beslutsfattande myndigheter som tillsynsmyndigheter är uppmärksamma på problemet. Ursprungsdjur där genmodifieringen har lett till att djurens beteende och fysiologi har ändrats och därför orsakat obehag, smärta eller sjukdom, skall inte få användas vid xenotransplantation. Ett kliniskt försök där sådana djur används skall avslås och skulle sådana beteende- eller fysiologiska förändringar hos djuren upptäckas i ett försök som redan har fått tillstånd måste detta kunna återkallas. En förutsättning för att kliniska försök med xenotransplantation skall kunna tillåtas bör därför vara att tillsynen är god och att djurskyddsinspektörer med erforderlig kompetens i grisars beteende och fysiologi följer upp djuren efter genmodifieringen.

## 18.4 Identifiering av riskfaktorer

**Kommitténs bedömning:** En sammanvägning av idag kända riskfaktorer leder till bedömningen att xenotransplantation av hela organ sannolikt innefattar fler riskfaktorer än cellulära xenotransplantationer och extra-corporeal perfusion (t.ex. s.k. leverdialys). Å andra sidan kan en risk uppfattas som mer acceptabel vid en livräddande åtgärd. Riskfaktorerna skiljer sig åt beroende på vilken typ av xenotransplantation som är aktuell, varför en individuell risk/nyttabedömning av varje projekt alltid måste göras.

### 18.4.1 Inledning

Även om de nuvarande kunskaperna om riskerna för överföring av smittämnen vid xenotransplantation inte är tillräckliga för att kunna göra någon mera säker riskvärdering så går det att identifiera och peka på vissa riskfaktorer som bör beaktas i vårt slutliga ställningstagande. Riskfaktorerna får sedan ses i belysning av de psykologiska, sociala och kulturella faktorer och de problem för djurens välfärd som vi tidigare har berört. De får också, som vi återkommer till i avsnitt 18.5, sättas in i ett vidare, allmänt riskperspektiv.

### 18.4.2 Riskfaktorer relaterade till typen av xenotransplantation

Xenotransplantation av hela organ innebär större behov av immunförsvarshämmande behandling, överföring av blodceller och användning av biologiskt material från transgena djur, vilka samtliga är omständigheter som allmänt sett förhöjer riskerna. Vid cellulära transplantationer finns i vissa fall andra möjligheter att begränsa riskerna genom t.ex. inkapsling och placering på immunologiskt lågreaktiva platser. Vid extra-corporeala perfusioner (t.ex. s.k. leverdialys) är exponeringstiden kortare och särskilda membran kan användas. Om man använder "fria" celler som vid ö-cellstransplantationer överförs färre blodceller från grisen, mängden immunförsvarshämmande medicin kan vara lägre och man behöver inte nödvändigtvis använda celler från transgena djur, vilka samtliga är omständigheter som sänker riskerna. PERV uttrycks emellertid i varje cell och det räcker med att virus i en cell börjar föröka sig för att en infektion skulle kunna uppstå.

En sammanvägning av idag kända riskfaktorer leder till bedömningen att xenotransplantation av hela organ sannolikt innefattar fler riskfaktorer än cellulära xenotransplantationer och extra-corporeal perfusion (t.ex. s.k. leverdialys). Å andra sidan kan en risk uppfattas som mer acceptabel vid en livräddande åtgärd. Eftersom bedömningen av infektionsriskerna skiljer sig åt beroende på de individuella omständigheter som föreligger måste det alltid göras en risk/nyttabedömning för varje projekt för sig.

### 18.4.3 Riskfaktorer relaterade till patientens behandling

Som vi redan berört innebär mängden immunförsvarshämmande medicin en riskförhöjande faktor. Risken kan minska om medicinerna görs mer specifika och huvudsakligen hämmar immunsvaret mot det organ, den vävnad eller de celler som har transplanterats.

Även andra sjukdomar hos patienten kan förhöja riskerna. Det gäller särskilt om patienten har någon form av immunbristsjukdom.

Testning (screening) före ingreppet och en kontinuerlig och systematisk uppföljning i efterhand ökar möjligheterna att tidigt upptäcka och vidta åtgärder mot olika incidenter. Därigenom kan man sätta in förebyggande åtgärder och minska vidare smittspridning.

#### 18.4.4 Riskfaktorer relaterade till ursprungsdjuren

Det råder numera en allt större samstämmighet om att apor medför en högre smittrisk i jämförelse med t.ex. grisar.

Höga krav på biosäkerhet vad gäller ursprungsdjurens uppfödning är betydelsefullt för att förebygga eventuella smittrisker. Anläggningarna måste t.ex. vara utrustade med olika former av barriärsystem. Det kan också vara svårt att låta ursprungsdjuren vistas ute där de kan komma i kontakt med främmande mikroorganismer genom luften, marken, foder eller vatten eller genom människor eller andra djur. De höga kraven på biosäkerhet kan naturligtvis komma i konflikt med djurens rätt till en för dem naturlig levnadsmiljö men som vi anført i avsnittet om djurens välfärd går det enligt vår bedömning att vidta olika former av miljöberikande åtgärder.

Användning av transplanterat från genmodifierade djur kan vara en riskfaktor. Människor har naturliga antikroppar mot grisvävnad. Dessa är riktade mot Gal $\alpha$ . Retrovirus som förökar sig i grisvävnad inkorporerar Gal $\alpha$  i sitt hölje. Det innebär att de naturliga antikropparna med hjälp av komplement kan binda till och förstöra virus. Med andra ord kan virusinaktivering ske med samma mekanism som den hyperakuta avstötningen.

### 18.5 Människors uppfattning om risker med xenotransplantation

**Kommitténs bedömning:** Xenotransplantation innefattar riskmoment. Hur konsekvenserna ser ut om risken förverkligas och hur pass kontrollerbara riskerna framstår är avgörande faktorer i riskupplevandet. En beslutsprocess som är trovärdig samt öppenhet och stora möjligheter till insyn från allmänhetens och offentliga myndigheters sida är förtroendeskapande åtgärder som allmänt sett kan främja en god kunskapsgrund för människors ställningstagande.

#### 18.5.1 Inledning

En bedömning av de olika faktorer som påverkar vårt ställningstagande till riskerna med xenotransplantation kan inte bara vila på experters värdering av infektionsriskerna. Här måste man också beakta faktorer

som har att göra med hur människor uppfattar risker i samband med nya och kanske delvis okända teknologier (se kapitel 12). Även dessa faktorer måste vägas in i ställningstagandet.

### 18.5.2 Xenotransplantation i ett allmänt riskperspektiv

Xenotransplantation är en ny teknologi som kan förväntas vara förhållandevis okänd för det stora flertalet medborgare. Den har också en katastrofpotential genom att det har hävdats att den kan ge upphov till nya epidemier. Eftersom det i dessa uttalanden främst har talats om endogena retrovirus som påverkar vår arvs massa (vårt DNA) kan man inte heller utesluta att en eventuell sjukdom kan påverka kommande generationer. Det råder också en betydande osäkerhet om vilka konsekvenser som en smittöverföring kan leda till. Det finns med andra ord en stor risk som är relaterad till vår brist på kunskap. De nu nämnda faktorerna pekar på att xenotransplantation kan komma att upplevas som riskfylld. Något som den för övrigt delar med många andra nya bioteknologiska metoder som t.ex. genmodifierade livsmedel.

Xenotransplantation innebär emellertid också potentiella möjligheter att tillgodose många svårt sjuka patienters behov av nya medicinska terapier. Det förhållandet att det rör sig om en ny teknologi som kan komma till nytta för många patienter leder förmodligen till en större grad av acceptans hos allmänheten. Undersökningar har visat att det finns en betydligt större acceptans för eventuella risker i samband med utprovningen av nya läkemedel eller nya medicinska terapier som ofta anses ha en större nyttopotential än när det t.ex. gäller tillsatser i livsmedel eller genteknik i allmänhet.

Om människor skall uppfatta riskhanteringen kring xenotransplantation som tagen på allvar är det viktigt att debatten kring de infektionsrisker som kan vara förenade med teknologin präglas av öppenhet. Att det förs en offentlig debatt om xenotransplantation främjar också en bättre insyn och kontroll i forskningsprocessen inte bara från allmänheten och olika offentliga myndigheter utan även från forskare inom andra discipliner.

En annan viktig faktor är att själva beslutsprocessen är trovärdig. En sådan beslutsprocess karakteriseras enligt kommitténs mening av att många olika aspekter vägs in i bedömningen, att beslutsinstansen är fri från de aktörer som har stora intressen i utvecklandet av teknologin och att beslutsinstansen har en mångsidig sammansättning.

En möjlig fara ligger i de stora kommersiella intressen som finns inom läkemedels- och bioteknikindustrin, där man redan har investerat

betydande summor i att xenotransplantation utvecklas. Risken att detta kan leda till att för företagen "obehagliga" forskningsrön inte kommer till allmän kännedom kan visserligen inte uteslutas. Men här måste man också väga in de betydande sociala och samhällseliga implikationer och indirekta kostnader som ett döljande av sådana resultat skulle få inte bara för det enskilda företaget eller industrin i stort utan även för hela samhället (jfr olyckan på Three Mile Island som ledde till betydande indirekta kostnader för hela kärnkraftsindustrin och för samhället, trots att ingen person kom till skada). Mot bakgrund av att xenotransplantation får bedömas ha en stor "signalpotential" torde det nämligen räcka med att det inträffar en mindre incident för att hela verksamheten skall sättas i fråga. Tyngden i ett sådant ifrågasättande skulle kraftigt förstärkas om det skulle visa sig att någon hade försökt dölja incidenten.

Sammanfattningsvis kan sägas att xenotransplantation i ett allmänt riskperspektiv får bedömas ha betydande inslag som kan hänföras till den s.k. okändhetsfaktorn och vissa inslag som kan hänföras till den s.k. otäckhetsfaktorn. Med andra ord finns det flera faktorer som pekar på att xenotransplantation kan upplevas som en riskfylld behandlingsmetod. Eftersom xenotransplantation ändå torde anses ha en stor nyttopotential genom att den kan bli till nytta för många patienter och ge nya kunskaper som kan komma stora framtida patientgrupper till godo kan sannolikt en något högre uppfattad risk än normalt accepteras. Vilka konsekvenserna kan bli och vilken beredskap som finns för att hantera dessa har stor betydelse för hur människor kommer att se på riskerna med xenotransplantation.

En gedigen beslutsprocess i förening med olika åtgärder som gör det möjligt att tidigt upptäcka och hantera incidenter samt öppenhet och möjligheter till insyn från allmänhetens och offentliga myndigheters sida är förtroendeskapande åtgärder som på ett generellt plan kan främja en god kunskapsgrund för människors ställningstagande.

## *Kommitténs ställningstagande och förslag*

### 19 Kommitténs ställningstagande

#### 19.1 Olika vägval

**Kommitténs bedömning:** Vårt huvudsakliga ställningstagande gäller frågan om och under vilka förutsättningar som kliniska försök med xenotransplantation skall tillåtas. I den frågan kan man i huvudsak välja mellan tre olika vägar.

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

Kommittén huvudsakliga ställningstagande gäller frågan hur samhället skall ställa sig till xenotransplantation i den kliniska forskningsfasen, dvs. om och i så fall under vilka förutsättningar som kliniska försök skall kunna tillåtas. Enligt kommitténs mening kan man i den frågan att välja mellan tre olika vägar.

*Kliniska försök förbjuds permanent eller tillfälligt.* Ett permanent förbud mot kliniska försök kan motiveras utifrån ett principiellt motstånd mot teknologin som sådan, grundat på övertygelse av etiska, psykologiska eller socio-kulturella skäl, eller med att riskerna redan i dagsläget värderas som alltför höga för att tillåta vidare forskning. Ett tillfälligt förbud eller moratorium kan motiveras utifrån en värdering av riskerna i relation till de kunskapsluckor som finns. Den bakomliggande tanken är då att fortsatt preklinisk forskning skall ge bättre besked om



vilka och hur stora riskerna är och vad xenotransplantation kan få för konsekvenser för patienter, allmänhet och djur. Förutsättningen för en sådan inställning är därför att det genom de metoder som används i den prekliniska forskningsfasen går att få fram ett tillräckligt kunskapsunderlag för riskvärderingen. Ett tillfälligt stopp kan också motiveras med att xenotransplantation är en så komplex teknologi att det krävs en bredare och djupare samhällsdebatt innan samhället tar ställning till om kliniska försök kan inledas.

*Kliniska försök kan tillåtas endast i begränsad omfattning efter en noggrann prövning och med tillämpning av ett särskilt regelverk med krav på särskilda försiktighetsåtgärder.* En försiktig men inte avvisande hållning till xenotransplantation kan motiveras med hänvisning till att hittillsvarande studier och dagens kunskapsläge pekar på att riskerna med xenotransplantation är hanterbara men att kunskapsluckorna gör bedömningen osäker. Detta manar till försiktighet. Samtidigt finns det en stor behandlingspotential som bör tas till vara. Ett tillåtande av vissa begränsade och välkontrollerade kliniska försök kan också motiveras utifrån en bedömning att det är först genom sådana försök som det går att på ett mer adekvat sätt värdera vilka risker som är förknippade med xenotransplantation. Kunskapsluckorna skulle motivera att försiktighetsprincipen ligger till grund för prövningen och genomförandet av försöken, vilket kräver uppbyggnad av en särskild infrastruktur med ett anpassat regelverk, en särskild beslutsprocedur och verktyg som säkerställer möjligheterna till tidig upptäckt och adekvat uppföljning av incidenter.

*Kliniska försök kan tillåtas efter en prövning med tillämpning av dagens regelverk.* En annan mindre försiktig hållning gentemot riskerna med xenotransplantation kan motiveras utifrån ståndpunkten att teknologin, även om kunskapsunderlaget kanske behöver kompletteras, inte kan anses mer riskfylld eller mer komplex än många andra nya medicinska teknologier och att det därför inte finns tillräckliga skäl att särbehandla xenotransplantation. Prövningen av ett kliniskt försök skulle då ske i regionala forskningsetikkommittéer och i djurförsöksetiska nämnder i enlighet med dagens regelsystem.

## 19.2 Kommitténs samlade bedömning och vägval

**Kommitténs ställningstagande:** En samlad bedömning leder till att det inte finns tillräckliga skäl för införandet av något permanent eller tillfälligt förbud. Välkontrollerade kliniska försök i begränsad omfattning bör kunna tillåtas efter en noggrann prövning med tillämpning av försiktighetsprincipen som bl.a. förutsätter att ett särskilt regelverk införs. Ett sådant vägval förutsätter att det i varje enskilt fall säkerställs att principen om ett "gott djurliv" är uppfylld.

### 19.2.1 Allmänna utgångspunkter och etisk plattform

Som framgått har vi inriktat våra överväganden och förslag på den kliniska forskningsfasen. Kommitténs ställningstagande har därför endast bäring på frågan om vilken hållning samhället bör inta inför förestående kliniska försök och innebär inget ställningstagande till hur man bör värdera xenotransplantation inför en eventuell framtida övergång till en behandlingsfas.

Vid ställningstagandet måste särskilt beaktas att det är fråga om en forskningsfas där det huvudsakliga syftet är att vinna ny kunskap för framtida patienter och samhället i stort. Kunskapsperspektivet är med andra ord dominerande. Vi har därför som en utgångspunkt för våra ställningstaganden valt den etiska principen om att göra gott tolkad som ett kunskapskrav. Innebörden av kunskapskravet är att man bör utveckla områden där det finns en stor potential att vinna ny kunskap som gör det möjligt att på sikt tillgodose starka hälsorelaterade behov.

Den andra etiska principen som vi har valt som utgångspunkt för vårt ställningstagande är principen att inte skada tillämpad som en försiktighetsprincip. Den som förespråkar införandet av en ny teknologi med okända risker eller som föreslår regler eller skapar en policy för denna, har bevisbördan för att den nya teknologin inte för med sig oacceptabla risker. Bevisbördan kan uppfyllas på olika sätt. Dels kan det föras bevisning med hjälp av vetenskapliga rapporter och liknande som visar att riskerna är hanterbara, dels kan regelsystemet, beslutsprocessen och andra inslag i infrastrukturen omgärdas med sådana skyddsmekanismer och försiktighetsmått att riskerna minimeras.

En tillämpning av försiktighetsprincipen som endast tar sikte på att förhindra förändringar kommer att konservera den rådande situationen.

Även konsekvenserna av att bibehålla status quo måste tas med i bedömningen.

Kunskapskravet och försiktighetsprincipen kan komma i konflikt med varandra och får därför vägas mot varandra i belysning av de faktorer vi bedömt i föregående kapitel. Det vägval som den avvägningen leder fram till måste sedan prövas mot den djuretiska och djurskyddsmässiga principen om ett "gott djurliv" som vi tidigare har redogjort för. På grundval av den avvägningen och den prövningen gör sedan kommittén sitt slutliga ställningstagande.

### 19.2.2 Vägval mot bakgrund av etiska principer och andra betydelsefulla faktorer

Den nuvarande situationen med brist på organ och annat humanbiologiskt material för transplantation gör att inte alla patienter inom prioriterade patientgrupper - patienter med livshotande eller kroniska sjukdomar - kan få den behandling de har behov av. Enligt kommitténs bedömning kan det behovet inte täckas även om alla tillgängliga donatorer skulle tas till vara. Med andra ord finns det starka hälsorelaterade behov som behöver tillgodoses på annat sätt än genom allotransplantation.

Det finns därför berättigade krav på att genom olika alternativa åtgärder försöka komma till rätta med den nuvarande bristsituationen. Åtgärderna kan avse forskning för att få fram nya behandlingsmetoder, där xenotransplantation och "tissue engineering" utgör två exempel. Men det kan också röra sig om åtgärder bestående i utvecklings- och kvalitetsarbete som syftar till att förbättra de behandlingsmetoder som redan finns. Gemensamt är dock sökandet efter ny kunskap för att tillgodose starka hälsorelaterade behov.

Kommittén har funnit att xenotransplantation i framtiden kan bli ett komplement till allotransplantation, vilket innebär ökade möjligheter att avhjälpa eller i vart fall avsevärt förbättra den nuvarande bristsituationen. De andra alternativ förutom xenotransplantation som vi har belyst kan enligt vår bedömning bidra till att förbättra situationen men är av olika skäl inte tillräckliga, åtminstone inte inom en överskådlig framtid.

Kunskapskravet ger stöd för en fortsatt forskning inom xenotransplantation och att teknologins behandlingspotential utvärderas i kliniska försök. I den motsatta vågskålen ligger värderingen av de risker och andra problem som teknologin kan föra med sig.

De medicinska problem som har samband med immunologiska och fysiologiska hinder kan visserligen komma att bemästras inom en över-

skådlig framtid. Men enligt vår bedömning är risken för överföring av smitta en realitet som måste beaktas. Xenotransplantation kan vidare ge upphov till problem som har anknytning till psykologiska, sociala och kulturella faktorer och som kan kräva särskilda åtgärder. Dessutom tillkommer psykologiska och sociala faktorer som har att göra med människors uppfattning av risker med nya teknologier.

Vad som kan anses vara en acceptabel risknivå kan skilja sig åt beroende på om riskbedömningen avser patienten eller om den avser andra personer. För patienten som kan förväntas ha nytta av behandlingen kan en högre risknivå accepteras. Riskerna för nära kontakter och andra utomstående personer måste däremot vara mycket låga för att xenotransplantation skall anses ha en acceptabel risknivå. Som vi tidigare anfört är det kommitténs utgångspunkt att endast minimala risker får föreligga för nära kontakter och andra berörda som inte själva har någon direkt nytta av behandlingsmetoden.

Det är förvisso svårt att mera generellt yttra sig om infektionsrisknivån, eftersom den skiljer sig åt beroende på en mängd olika faktorer. Det krävs därför en särskild bedömning av varje projekt för sig. Här kan hänvisas till de riskfaktorer som vi tidigare har försökt identifiera (se avsnitt 18.4). Kunskapsluckorna gör också att någon säker bedömning av riskerna för infektion på ett övergripande plan inte kan göras. Också vid en tillämpning av försiktighetsprincipen måste det ske en avvägning utifrån vad vi vet men med beaktande av vilka brister det finns i våra kunskaper. Med detta i beaktande måste vi utifrån dagens kunskapsläge göra en värdering om riskerna är av den arten att ett förbud mot vidare xenotransplantationsförsök behövs.

Ett förbud innebär att man undgår riskerna för infektion med nya xenoser, men det innebär å andra sidan att man frånhänder sig möjligheterna till en framtida behandling av svårt sjuka patienter och därmed ett tillgodoseende av starka hälsorelaterade behov. I det sammanhanget bör det framhållas att ett nationellt förbud inte innebär att man undgår riskerna för xenoser, om xenotransplantation utförs i andra länder.

Överföring av levande och kanske genetiskt modifierat biologiskt material från djur till människa i en miljö med nedsatt immunförsvar och där man passerar naturliga barriärer mot främmande smittämnen innebär särskilda risker ur smittsynpunkt. En överföring av smittämne från djur till människa är därför enligt kommitténs mening ett fullt tänkbart scenario. Med andra ord finns det en infektionsrisk som är förknippad med xenotransplantation som metod. Förekomsten av en sådan risk måste därför ligga till grund för de fortsatta övervägandena. Den avgörande frågan är om risken kan hanteras eller om den kan bedömas vara av en sådan art att den bör leda till ett förbud mot vidare xenotransplantationsverksamhet.

Resonemanget kring riskerna vilar på laboratorieförsök med cellodling och antaganden om olika tänkbara scenarier utifrån analogier. Riskerna med PERV är i dagsläget det främsta orosmomentet. Infektering av mänskliga celler med PERV har skett i laboratorieförsök men under speciella förhållanden som verkar tyda på en låg förökningstakt. Ännu har inte någon människa visats vara infekterad med PERV. Det empiriska materialet som hittills samlats in, främst undersökningar och begränsad uppföljning av patienter som tidigare har genomgått xenotransplantation, tyder inte på risken är av den arten att ett förbud bör införas. Det som är problematiskt är att kunskapsluckorna fortfarande är så stora. De studier som har gjorts avser också ett alltför litet patientantal för att kunna ge några säkra eller statistiskt säkerställda resultat. I vilken grad xenotransplantation innebär ökad sannolikhet för rekombinationer eller virusadaptation är oklar.

Kommitténs eget seminarium om smittrisker (se avsnitt 6.4) bekräftade den bild angående infektionsrisker som vuxit fram under det pågående arbetet genom bl.a. vetenskapliga artiklar och internationell debatt. Den bilden ger som framgått vid handen att det utifrån dagens kunskapsläge troligen är så att infektionsrisken kan hanteras genom uppfödning av mikrobiologiskt definierade djur, noggranna tester av ursprungsdjuret och det biologiska materialet samt goda rutiner för uppföljning och kontroll. Men kunskapsluckorna är fortfarande för stora för att det skall kunna gå att göra någon säker bedömning.

Enligt de flesta bedömare krävs det att välkontrollerade kliniska försök har genomförts och utvärderats innan det med större säkerhet går att yttra sig om vilka infektionsrisker som är förknippade med xenotransplantation. Det är med andra ord inte möjligt att med enbart ytterligare preklinisk forskning ge svar på frågan om infektionsriskerna.

En samlad bedömning leder kommittén till att det inte i dagsläget finns tillräckliga skäl att införa något förbud. Enligt kommitténs mening bör man i stället utifrån det hittillsvarande resonemanget eftersträva en försiktig men inte avvisande hållning till fortsatta kliniska försök med xenotransplantation.

Om man inte vet utan är osäker om vilka och hur stora riskerna med en ny teknologi är bör man gå försiktigt fram och se till att man hela tiden har möjlighet att stoppa verksamheten och återställa de oönskade konsekvenser den kan ha gett upphov till. Försiktighetsprincipen måste således genomsyra tillämpningen av regelsystemet. De viktigaste inslagen i det avseendet är en infrastruktur som är väl rustad att hantera de risker och kunskapsluckor som finns och en tillräcklig handlingsberedskap för att bemästra de incidenter som kan inträffa.

Enligt kommitténs bedömning innebär det nuvarande regelsystemet inte tillräckliga garantier i det avseendet. Nödvändiga inslag som sär-

skild expertis vid prövningen av ett kliniskt försök, en nationell likformighet i bedömningen, ett fast men ändå dynamiskt regelverk som särskilt avser xenotransplantation, möjligheter att fatta formellt bindande beslut och möjligheter till överprövning saknas. Vi finner därför att xenotransplantation måste särbehandlas och att det inte räcker med den prövning som i dag sker i forskningsetikkommittéer och djurförsöksetiska nämnder.

En sådan genomtänkt, försiktig hållning som kommittén förordar leder nämligen till att xenotransplantation bör omgärdas av en särskild beslutsprocess, ett särskilt regelverk och en infrastruktur i övrigt som främjar möjligheter att tidigt upptäcka och åtgärda incidenter.

### 19.2.3 Prövning av vägvalet i förhållande till djurs välbefinnande

Som vi tidigare slagit fast måste kommitténs vägval – ett tillåtande av endast välkontrollerade kliniska försök i begränsad omfattning – också prövas i förhållande till dess påverkan på djurs välfärd. En ytterligare förutsättning är således att principen om ett gott djurliv är uppfyllt.

I avsnitt 18.3 har vi ställt upp tre grundförutsättningar som skall vara uppfyllda för att principen om ett "gott djurliv" skall anses tillgodosedd. Xenotransplantation skall utföras inom ramen för gällande djurskyddslagstiftning. Djuren skall också ha en rimlig möjlighet att utöva sitt naturliga beteende och ha en god hälsa. De genetiska modifieringar som kan vara nödvändiga får slutligen inte i sig medföra något lidande för djuren.

De försök som redan pågår internationellt med xenotransplantation som mål innebär en ökning av antalet försöksdjur. Om kliniska försök tillåts kommer detta sannolikt att ytterligare intensifiera forskningen också med försöksdjur. I den kliniska forskningsfasen torde man dock kunna utgå från att de ursprungsdjur och avelsdjur som används hålls på ett godtagbart sätt från djurskyddssynpunkt. Det är viktigt att djurhållningen dokumenteras i enlighet med de krav som allmänt gäller för ackreditering och att tillsynen är regelbunden och utförs av kompetenta personer.

Enligt kommitténs bedömning förutsätter ett tillgodosende av principen om ett gott djurliv att de uppställda grundförutsättningarna är uppfyllda. Prövningen skall göras individuellt för varje projekt i samband med den särskilda prövningen. För att säkerställa att en sådan prövning görs måste förutsättningarna infogas i själva regelverket.

För det första måste djurskyddslagstiftningen följas för att tillstånd skall kunna beviljas. Detta är primärt en fråga för den djurförsöksetiska

nämnden att pröva, men den efterföljande prövningen i en central beslutsinstans måste också bygga på den förutsättningen.

För det andra krävs att djuren på ett rimligt sätt kan utöva sitt naturliga beteende och ha en god hälsa. Stränga krav på biosäkerhet får inte äventyra detta. I den prövning som en central beslutsinstans gör skall granskningen av hur det föreslagna försöket påverkar djurs välbefinnande vara ett viktigt inslag. Av ansökan måste framgå hur ursprungsdjur och avelsdjur har fötts upp och lever. Vidare måste djurskyddsinspektörer kontrollera hur djuren betar sig i den miljö där de hålls. Det måste också ske en kontroll i efterhand, t.ex. av observationsdjurs beteende och hälsa. En central beslutsinstans föreslås även få till uppgift att följa upp resultatet av de försök som har godkänts. I den uppföljningen utgör djurens beteende och hälsa en mycket viktig faktor. Negativa följder för djurens beteende och hälsa skall leda till att tillståndet återkallas och att försöket avbryts.

För det tredje krävs att en genmodifiering i sig inte leder till ett ökat lidande för djuren. En central beslutsinstans bör även här ha ett särskilt ansvar för att denna grundförutsättning är uppfylld. Det kan ske genom prövning av dokumentationen i den ursprungliga ansökan. Men också här blir djurskyddstillsynen och uppföljningen av försöken i efterhand i förening med möjligheten att återkalla tillståndet, de viktigaste inslagen.

Under förutsättning att det för varje enskilt projekt görs en gedigen prövning i enlighet med den beslutsprocess och det regelverk som skisserats och att man därvid finner att grundförutsättningarna är uppfyllda kan kommitténs vägval - att endast kliniska försök i begränsad omfattning bör få tillåtas - vara förenlig med principen om ett "gott djurliv".

## 19.3 Den närmare innebörden av kommitténs vägval

**Kommitténs bedömning och ställningstagande:** Ett genomförande av kommitténs vägval innebär att ett särskilt regelverk och andra verktyg för en implementering av försiktighetsprincipen skall föreligga innan de första ansökningarna om kliniska försök prövas. Verktygen består av ett regelverk, en central beslutsinstans och en därtill knuten beslutsprocess samt inrättandet av ett xenoregister och en xenobiobank. En utvärdering och ett förnyat ställningstagande skall göras innan xenotransplantation får övergå i en behandlingsfas. I avvaktan på remissbehandling och den vidare beredningen av våra förslag bör inga kliniska försök genomföras.

### 19.3.1 Allmänt om innebörden av kommitténs vägval

Innebörden av kommitténs vägval är att dagens regelsystem inte innefattar tillräckliga garantier för att försiktighetsprincipen får ett tillräckligt genomslag i tillämpningen. En robust och ändamålsenlig infrastruktur som ger dessa garantier måste med andra ord finnas den dag den första ansökan om ett kliniskt försök med xenotransplantation prövas.

Innehållet i en sådan infrastruktur består av verktyg som på olika sätt är ägnade att ge försiktighetsprincipen en större konkretion. Verktygen består av ett särskilt regelverk för xenotransplantation, en särskild beslutsprocess för prövning av ansökningar om kliniska försök med xenotransplantation samt ett särskilt xenoregister och en särskild xenobiobank.

### 19.3.2 Ett särskilt regelverk och andra förutsättningar

#### **Ett särskilt regelverk**

Kommitténs vägval innebär att ett särskilt regelverk för xenotransplantation bör införas. Regelverket är avsett att gälla under den kliniska forskningsfasen. Det nu föreslagna regelverket innehåller de grundläggande bestämmelserna om förfarandet och skall vara så dynamiskt uppbyggt att det kan kompletteras med nya och mer detaljerade bestämmelser, om den framtida utvecklingen och nya kunskaper så kräver.



Det föreslagna regelverket består av en särskild lag, xenoprövningslagen, som reglerar den kompletterande tillståndsprövning som skall gälla för förfaranden som utgör xenotransplantation, samt en därtill knuten xenoprövningsförfordning. Dessa författningar behandlar i huvudsak själva beslutsprocessen som skall omgärda prövningen av en ansökan om kliniskt försök, men innehåller också vissa grundläggande bestämmelser om informerat samtycke samt uppföljning och kontroll. Den centrala beslutsinstansens, xenotransplantationsnämndens, kompetens och uppgifter regleras också i en särskild instruktion. Nämnden skall även kunna utfärda föreskrifter och allmänna råd efter samråd med Socialstyrelsen, Jordbruksverket och Centrala försöksdjursnämnden.

Xenoregistret och xenobiobanken skall regleras i en särskild lag.

Det närmare innehållet i regelverket behandlas allmänt i följande avsnitt om kliniska försök, patientens ställning, uppföljning och kontroll samt register och biobank. För en mer detaljerad redogörelse hänvisas till författningsförslaget och författningskommentaren.

### **En central beslutsinstans och en särskild beslutsprocess**

För att tillse att endast välkontrollerade kliniska xenoförsök genomförs och att det sker i begränsad omfattning anser kommittén att det behövs en central beslutsinstans. En särskild nämnd, xenotransplantationsnämnden, bör därför tillskapas. Nämnden har viktiga uppgifter i samband med beslutsprocessen som att slutligt pröva ansökningar om kliniska försök med xenotransplantation och medverka till att kompletterande föreskrifter och allmänna råd som avser villkor för kliniska försök eller ansökningsförfarandet utfärdas. Men nämnden skall också ha till uppgift att följa upp de försök som har godkänts i nämnden, utgöra en beredningsresurs för regering och riksdag i frågor som gäller xenotransplantation samt informera om och kontinuerligt bevaka den internationella och nationella utvecklingen på xenotransplantationsområdet.

För en närmare redogörelse om nämndens ställning och uppgifter och om innehållet i den särskilda beslutsprocessen hänvisas till kapitel 20.

### **Ett särskilt xenoregister och en särskild xenobiobank**

Två andra verktyg, som vi bedömt som nödvändiga för genomförandet av kommitténs vägval, är inrättandet av ett särskilt xenoregister och en särskild xenobiobank. Avsikten är att dessa verktyg skall underlätta en tidig upptäckt och snabba åtgärder mot incidenter som kan tyda på att en smittoöverföring har ägt rum. De underlättar också smittspåringsarbetet och genomförandet av nödvändiga retrospektiva analyser. En närmare redogörelse för xenoregistret och xenobiobanken finns i kapitel 23.

### **19.3.3 Utvärdering och förnyat ställningstagande innan behandlingsfas**

Kommitténs ställningstagande har inriktat sig på vad som bör gälla i den kliniska forskningsfasen. Vi har därvid godtagit att välkontrollerade kliniska försök med xenotransplantation skall kunna genomföras i begränsad omfattning, om de nämnda verktygen för att verkställa försiktighetsprincipen föreligger.

De erfarenheter och den kunskap som man vinner under den kliniska forskningsfasen skall sedan ligga till grund för den värdering av xenotransplantation som måste ske inför en eventuell övergång till behandlingsfasen. Den forskning som bedrivs syftar ju bl.a. till att överbrygga de kunskapsluckor som finns. Tanken är att en säkrare bedömning av teknologins potential och risker därigenom skall kunna göras.

Vi föreslår därför att nämnden får till uppgift av regeringen att, sedan en viss tid förflutit, initiera en utvärdering av de kliniska försök som genomförts och att den utvärderingen sedan blir ett viktigt underlag för bedömningen av om xenotransplantation bör få användas som behandlingsmetod inom den svenska sjukvården. Det krävs alltså ett förnyat ställningstagande till xenotransplantation från statsmakternas sida för att detta skall kunna ske. Den bedömningen bör då avse alla de aspekter som vi har berört, men kunskapsunderlaget och de praktiska erfarenheterna från de kliniska försöken innebär att beslutsunderlaget får förutsättas vara bättre än det som föreligger i dag.

I övervägandena inför övergången till en behandlingsfas bör också delvis andra bedömningsgrunder och principer styra, t.ex. vad gäller allmänna prioriteringar och metoder för resursallokering inom hälso- och sjukvården. Finansieringsfrågor får dessutom en annan tyngd. Patientperspektivet väger tyngre än det i forskningen vägledande kunskapsperspektivet (jfr kapitel 16 om våra allmänna utgångspunkter).

### 19.3.4 Den interimistiska fasen

Under den tid som kommitténs arbete har pågått har de svenska forskargrupperna frivilligt avstått från att till de regionala forskningsetikkommittéerna ansöka om att få bedriva kliniska försök i avvaktan på resultatet av kommitténs överväganden. Detta har vittnat om ett förtroende från forskargruppernas sida för det arbete som kommittén bedrivit.

Kommitténs förslag kommer nu att skickas ut på remiss och sedan bli föremål för beredning inom regeringen innan frågan kan underställas riksdagens prövning. Det är viktigt att den demokratiska beslutsprocessen får ha sin gång och att alla intressenter får komma till tals i den öppna samhällsdebatt om xenotransplantation som bör följa på våra förslag, både inom ramen för remissförfarandet och på andra sätt. Enligt kommitténs mening bör därför inga kliniska försök genomföras innan regering och riksdag därefter har tagit ställning till våra förslag.

Vi utgår från att forskargrupperna fortsätter att visa den respekt för den demokratiska beslutsprocessen som de tidigare har gjort och att de i avvaktan på riksdagens ställningstagande fortsätter att upprätthålla sitt frivilliga moratorium. Det torde för övrigt vara omöjligt att under den interimistiska fasen få tillstånd av en forskningsetikkommitté att genomföra ett kliniskt xenoförsök. Några särskilda övergångsbestämmelser är därför inte nödvändiga. Ett särskilt regelverk för xenotransplantation och andra verktyg för ett genomförande av försiktighetsprincipen bör kunna föreligga den 1 januari 2001.

## 20 Kliniska försök

### 20.1 En central beslutsinstans för prövning av ansökningar om kliniska försök

#### 20.1.1 Allmänt om xenotransplantationsnämndens uppbyggnad och kompetens

**Kommitténs förslag:** En central beslutsinstans, xenotransplantationsnämnden, inrättas med särskild kompetens för att pröva ansökningar om kliniska försök med xenotransplantation.

Enligt våra direktiv är en av våra främsta uppgifter att avgöra vem som skall fatta beslut om ansökningar om kliniska försök. Som framgår av kommitténs ställningstagande anser vi att försiktighetsprincipen kräver att det inrättas en central beslutsinstans för att pröva dessa ansökningar. Utgångspunkten är att endast välkontrollerade försök bör kunna tillåtas. Omfattningen av försöken bör också begränsas i syfte att minimera riskerna.

En bedömning av om ett kliniskt försök med xenotransplantation skall godkännas kräver kompetens inom en rad olika ämnesområden. Det framgår om inte annat av den mångfald av aspekter som vi har försökt belysa tidigare i betänkandet. Vi har där framhållit att xenotransplantation måste diskuteras utifrån medicinska, etiska, rättsliga och djurskyddsmässiga utgångspunkter. Det är därför rimligt att detta också återspeglar sig i sammansättningen av den instans som skall pröva tillåtligheten av ett kliniskt försök. Nämnden bör därför ha en sådan kompetens att den kan förutse och bedöma de medicinska, etiska, juridiska och djurskyddsmässiga problem som kan uppkomma.

Medicinsk kompetens kan - beroende på det forskningsprojekt som ansökan avser - t.ex. krävas vad gäller så skilda fält som transplantation, immunologi, fysiologi, mikrobiologi, infektionssjukdomar och epidemiologi. Detsamma gäller i princip för den veterinärmedicinska kompetensen.

För att kunna bedöma de etiska och rättsliga aspekterna torde krävas medverkan av etiker (medicinsk etik och djuretik) och jurister. Ett riktigt bedömande av de djurskyddsmässiga aspekterna kan dessutom kräva speciella insikter i bl.a. fysiologi, etologi och djurhållning. Förutom vad som nu har sagts kan uppkomma behov av medverkan av t.ex. psykologer eller andra beteendevetare eftersom uppfattningar som rör identitet och kroppsbild har betydelse för bedömningen.

Som vi också tidigare har framhållit är xenotransplantation en teknologi som väcker en rad komplexa frågor som behöver diskuteras och debatteras offentligt. En bred folklig förankring torde vara en förutsättning för att xenotransplantation skall kunna tillämpas kliniskt i den utsträckning som kan vara medicinskt motiverad. För att uppnå en sådan förankring är det nödvändigt att det finns ett betydande lekmannainslag i nämndens sammansättning. Det finns även i övrigt ett betydande allmänintresse av att få insyn och inflytande i beslutsprocessen. Nämndens sammansättning bör vara sådan att den inger förtroende hos allmänheten. Enligt vår bedömning kan detta ske genom att parlamentariskt utsedda ledamöter utgör mer än hälften av ledamöterna i den särskilda nämnden.

Det finns också en rad intresseorganisationer som på olika sätt är berörda av xenotransplantationsverksamheten. Enligt vår uppfattning bör man emellertid undvika att tillsätta särskilda intresseledamöter, något som kan leda till en alltför polariserad inställning till ansökningarna från nämndens sida och som dessutom innebär en risk för att besluten inte får samma auktoritet beroende på att nämnden inte upplevs som tillräckligt självständig i förhållande till olika aktörers intressen. Den offentliga insynen och debatten i xenotransplantationsfrågan tillgodoses enligt kommitténs bedömning bäst genom ett starkt parlamentariskt inslag i valet av ledamöter. Härigenom markeras också att själva beslutsprocessen vilar på ett starkt allmänintresse och inte kan sägas vara beroende av olika särintressen.

Vid utseende av expertledamöter i nämnden bör man vara uppmärksam på den jävsproblematik som ligger i att forskare själva är aktiva inom xenotransplantation. Det måste också uppmärksammas att det finns starka kommersiella intressen med större eller mindre anknytning till forskare. Å andra sidan är forskare inom xenotransplantation många gånger de främsta experterna på området och därför nödvändiga för att tillståndsärendet skall kunna bedömas på ett riktigt sätt. Hur avvägningen bör göras mellan dessa båda till synes motstridiga intressen får överlämnas till regeringens bedömande i samband med förordnandet av ledamöter.

Nämnden bör således till ca hälften bestå av experter från en rad olika discipliner och till ca hälften av parlamentariskt utsedda lekmän.

Dessutom bör det finnas en ordförande och en ersättare för denne som båda bör vara domstolsjurister. Ett lämplig antal kan vara femton ledamöter. I så fall skulle nämnden bestå av sju parlamentariskt utsedda lekmanaledamöter och sex expertledamöter, förutom ordförande och vice ordförande. Dessutom bör det finnas vissa möjligheter att adjungera andra expertledamöter för särskilda ärenden.

### 20.1.2 Xenotransplantationsnämndens organisation och verksamhet

**Kommitténs förslag:** Xenotransplantationsnämnden skall tills vidare organiseras som en egen nämndmyndighet. Den nya nämndens verksamhet skall, förutom prövning av ansökningar om kliniska försök, bl.a. bestå av uppföljning och utvärdering av kliniska försök, kontinuerlig bevakning av forskningsläget, utarbetande av förslag till reformer av regelverket samt utfärdande av rekommendationer och riktlinjer. Om xenotransplantation i framtiden blir en etablerad behandlingsmetod, bör xenotransplantationsnämnden avvecklas och dess beslutsfunktioner föras över till andra beslutsmyndigheter.

Nästa fråga som måste avgöras är hur den nya, centrala beslutsinstansen för xenotransplantation skall organiseras. Här kan man tänka sig några olika organisationsmodeller. Antingen kan man knyta nämnden till en redan existerande myndighet och låta denna stå för kanslistöd och budgetansvar m.m. Man kan också tänka sig att tillskapa en helt ny myndighet under mera kommittéliknande förhållanden, en s.k. nämndmyndighet. Eftersom det är många olika myndigheter som är berörda av xenotransplantationsverksamheten kan man slutligen tänka sig en modell med en myndighetsgemensam nämnd, dvs. att flera olika myndigheter står för kanslistödet och har budgetansvaret. Vid valet mellan dessa olika modeller bör enligt kommitténs mening följande omständigheter beaktas.

För att säkerställa att man får en tillräcklig kompetens i nämnden är det viktigt att ledamöterna och deras ersättare har personliga mandat och inte t.ex. som företrädare för en viss myndighet. Det bör vara regeringen som utser ledamöterna. Som vi tidigare har nämnt skall minst hälften av dem vara parlamentariskt utsedda.

Nu nämnda omständigheter talar för att nämnden inte knyts till en befintlig myndighet. I så fall bör nämligen värmyndigheten normalt bestämma ramarna för verksamheten och utse ledamöterna eller i vart

fall ha i ett bestämmande inflytande över nämndens verksamhet (se Statskontorets analysmodell i rapporten Statens nämndmyndigheter [1997:7A] Del 1 s. 61 ff.). I fall ett särskilt beslutsorgan fattar beslut i eget namn med bindande rättsverkan utanför den egna organisationen är den också enligt förvaltningsrättsliga principer att betrakta som en egen myndighet. Vår tanke är just att den nya, centrala beslutsinstansens beslut skall få en sådan rättsverkan. Även denna omständighet talar för att nämnden inte inordnas under någon befintlig myndighet.

Dessutom är flera olika myndigheter berörda. Det kan därför vara svårt att inordna nämnden under bara en befintlig myndighet. En modell med en myndighetsgemensam nämnd innebär emellertid också problem. Bristande samordning kan lätt skapa situationer där nämnden inte får den oberoende och självständiga ställning som framstår som nödvändig.

I det sammanhanget kan man inte heller bortse från att beslutsinstanser som berör forskningen i betydande utsträckning har ansetts böra stå fria i förhållande till statsmakterna och dess myndigheter, även om den samhälleliga insynen bör vara god. Inom forskningsområdet är det av tradition också så att besluten brukar fattas av kollektiva beslutsorgan. Som exempel kan nämnas de beslut om fördelning av forskningsanslag som de olika forskningsråden fattar.

Den nya beslutsinstansens huvudsakliga uppgifter innefattar prövning av ansökningar om att få bedriva kliniska försök, uppföljning och utvärdering av försöken, bevakning av forskningsläget samt vid behov utarbetande av förslag till förändringar i de villkor som reglerar xenotransplantationsverksamheten. Det rör sig således om uppgifter som har stor påverkan på den forskning som kan bedrivas på området. Även om tanken är att det parlamentariska inslaget skall vara betydande skall detta inte ses som en möjlighet till politisk styrning utan just som en möjlighet till insyn från samhällets sida. Vad som nu har sagts talar för att nämnden organiseras som en självständig nämndmyndighet med kollektiva beslutsfunktioner.

Det är dessutom på det sättet att nämnden troligen kommer att behövas endast under en övergångsperiod. Nämligen i den inledande forskningsfasen när teknologin är ny och då det fortfarande föreligger bristande kunskap om de konsekvenser som kan bli följden av att teknologin används. I dagsläget råder det också en betydande osäkerhet om hur stor verksamheten blir, vilket talar för att inte tillskapa en alltför fast struktur kring beslutsfunktionerna. Vad som nu har sagts talar också för att nämnden inrättas som en särskild nämndmyndighet.

Slutligen är det viktigt att man utnyttjar hela den befintliga kompetensen inom området. Flera skäl talar därför för att samma nämnd som beslutar om kliniska försök också tjänstgör som utredningsinstans och som en förmedlare av nya rön inom xenotransplantationsforskningen. En

liknande organisation har tillskapats i Storbritannien genom UKXIRA, dock att detta organ i avvaktan på lagstöd inte är beslutande utan rådgivande. En nämndmyndighet kan enligt vår mening förena uppgifter som är beslutande och uppgiften att vara en utrednings- och förslagsinstans.

Om xenotransplantation i en framtid blir en mera etablerad form av terapi på det sätt som allotransplantation är i dag, bör beslutsfunktionerna flyttas över till andra myndigheter inom hälso- och sjukvårdsområdet. I det sammanhanget bör framhållas att Socialstyrelsen har tillsyn över den befintliga transplantationsverksamheten och prövar också nya medicintekniska produkter medan Läkemedelsverket har tillsyn och beslutsfunktioner när det gäller nya läkemedel samt kliniska läkemedelsprövningar och kliniska prövningar av medicintekniska produkter. Det senare efter en överenskommelse med Socialstyrelsen. Det förefaller därför rimligt att beslutsfunktionerna i detta skede lämnas över till någon eller båda dessa myndigheter. En rimlig utgångspunkt är att xenotransplantationsnämnden avvecklas om och när xenotransplantation bedöms som en etablerad behandlingsform.

Med hänsyn tagen till de kunskapsluckor som finns och med beaktande av försiktighetsprincipen bör man sträva efter att göra ramverket och regelsystemet för xenotransplantation så flexibelt som möjligt. Det går inte att i dag skapa ett färdigt system. Hela uppbyggnaden av systemet, dess infrastruktur om man så vill, kan behöva ändras och anpassas till nya forskningsrön och nya förhållanden med relativt kort varsel. Vi finner det därför lämpligt att xenotransplantationsnämnden också får till uppgift att föreslå reformer, följa forskningsutvecklingen såväl nationellt som internationellt samt att utfärda rekommendationer och riktlinjer när det gäller olika detaljfrågor, t.ex. när det gäller formerna för ansökningsförfarandet och uppföljningen och kontrollen av patienterna.

Nämnden bör dessutom bl.a. ha till uppgift följa upp och utvärdera de kliniska försök som genomförs.



## 20.2 Beslutsprocessen

### 20.2.1 Xenotransplantationsnämnden och övriga berörda beslutsinstanser

**Kommitténs förslag:** En ansökan om kliniska försök skall lämnas in till och prövas av xenotransplantationsnämnden. Som ett led i beredningen och innan något beslut meddelas på central nivå skall yttrande inhämtas från den regionala forskningsetikkommittén och den djurförsöksetiska nämnden. Tillstånd till försöket skall inte kunna lämnas om de sistnämnda beslutsinstanserna inte ger sitt godkännande.

Nämnden föreslås få till uppgift att pröva om ett kliniskt xenotransplantationsförsök skall tillåtas eller inte.

Djurförsök i den prekliniska fasen bör inte omfattas av xenotransplantationsnämndens ansvarsområde, utan bör liksom i dag prövas enbart av en djurförsöksetisk kommitté och vad gäller tillstånd till verksamheten av Jordbruksverket. De djurförsöksetiska kommittéerna och Jordbruksverket har emellertid beslutsfunktioner också i den kliniska fasen. Användningen av ursprungsdjur vid xenotransplantation måste nämligen ses som en användning av djur för sådana vetenskapliga och andra ändamål som avses i 19 § djurskyddslagen (se avsnitt 10.5). Med andra ord kommer ursprungsdjuret att anses som försöksdjur och därmed kommer hanteringen av dem att omfattas av det nuvarande regelverket för försöksdjur. Jordbruksverket har också det övergripande ansvaret för allt djurskydd och för tillsynen över att kraven i djurskyddslagen tillgodoses. En fråga som måste avgöras är därför hur beslutsgången närmare bör konstrueras. Vilken instans bör fatta beslut först?

Forskningsetikkommittéerna prövar om ett kliniskt försök på människa skall godkännas eller avslås. Den forskningsetiska granskningen sker i princip i fem olika steg. För det första görs en bedömning av forskningsprojektets vetenskapliga bärkraft och hållbarhet. Det andra steget medför en bedömning av om projektet medför risker för skada eller obehag för patienter eller andra försökspersoner. Därefter sker en uppskattning av det förväntade värdet av den kunskap som projektet kan tänkas ge. Sedan görs en vägning av riskerna för skada eller obehag mot den nytta som projektet kan förväntas ge. Slutligen görs en bedömning

av vilken information som har getts och om samtyckesproceduren uppfyller de etiska kraven.

Tanken är visserligen att xenotransplantationsnämnden skall göra motsvarande prövning i det föreslagna systemet som redan görs i de olika forskningsetikkommittéerna, men villkoren kommer att i större utsträckning vara reglerade i författning. Dessutom kommer xenotransplantationsnämndens prövning att vara mer specialiserad (på grund av den särskilda kompetensen) och vila på ett bredare underlag än vad som i dag är möjligt att ta fram hos en forskningsetikkommitté. Frågan uppkommer därför om kliniska försök med xenotransplantation också skall prövas i en forskningsetikkommitté. Kommittén anser att så bör vara fallet. Den regionala forskningsetikkommittén bör kunna ge prövningen en lokal förankring som kan vara nödvändig för att bedöma ett forskningsprojekts bärkraft. Dessutom bör den forskningsetiska prövningen mera ske på motsvarande sätt som vid andra typer av kliniska försök. Prövningen i forskningsetikkommittén blir med andra ord mera allmän till sin karaktär. Nämnden har i stället bättre kompetens att bedöma frågor som mera specifikt avser xenotransplantation.

Vad som nu anförts innebär således att en ansökan om kliniskt försök med xenotransplantation enligt vår mening bör prövas såväl i xenotransplantationsnämnden som i de regionala forskningsetikkommittéerna och de djurförsöksetiska nämnderna. Vi bedömer att det är mest rationellt och från flera utgångspunkter lämpligast att ansökningsförfarandet inleds hos xenotransplantationsnämnden och att den som ett led i sin beredning av ansökningsöverlämnar denna för yttrande och prövning till både den tillämpliga forskningsetikkommittén och den tillämpliga djurförsöksetiska nämnden. Med ett sådant förfaringsätt kan man uppnå en rationell beslutsproceduren och en nationell samordning utan att den lokala förankringen går förlorad. Samtidigt bör det främja en större enhetlighet i de regionala humanetiska och djuretiska prövningarna i frågor som gäller kliniska försök med xenotransplantation.

Det bör vara en förutsättning för vidare prövning hos xenotransplantationsnämnden att försöket har godkänts av såväl den regionala forskningsetikkommittén som den djurförsöksetiska nämnden. Med andra ord bör forskningsetikkommittéerna och de djurförsöksetiska nämnderna få vetorätt vad gäller kliniska försök med xenotransplantation. Denna vetorätt bör ha stöd i författning.

Tillståndsplikten enligt den nu beskrivna beslutsprocessen bör vara straffsanktionerad. Dessutom bör det finnas ett straffsanktionerat förbud att genomföra xenotransplantation på något annat sätt än inom ramen för ett kliniskt försök.

En målsättning bör vara att tillståndsprövningen i nämnden är så offentlig som är möjlig. I vissa fall kan dock skyddet av patientens integritet och hänsyn till patientsekretessen hindra en full öppenhet.

Vidare kan frågan om s.k. ekonomisk sekretess bli aktuell i vissa fall. Enligt vår bedömning omfattas nämndens prövning i det avseendet av regleringen i 8 kap. 12 § andra stycket sekretesslagen (1980:100). Enligt den bestämmelsen gäller sekretess i myndighets verksamhet, som består i etisk bedömning av biomedicinska projekt innefattande försök på människa, för uppgift om enskilda affärs- och driftförhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs. Bestämmelsen har således försetts med ett *rakt skaderekvisit*, vilket innebär att presumptionen är för offentlighet.

## 20.2.2 Granskning av utomstående experter

**Kommitténs förslag:** Prövningen i xenotransplantationsnämnden skall föregås av en oberoende granskning av tre utomstående och oberoende experter, varav minst en skall ha beteendevetenskaplig eller humanistisk bakgrund. Granskarna skall utses av nämnden.

Ansökningsprocessen bör liksom oftast sker med t.ex. vetenskapliga artiklar granskas av några utomstående och oberoende experter, som därefter får ge ett utlåtande till nämnden. En sådan procedur säkerställer att xenotransplantationsnämnden har ett gott beslutsunderlag och främjar dessutom dess ställning som en oberoende och självständig beslutsinstans där problemställningar får sin belysning ur flera olika aspekter.

Granskningen av de oberoende experterna bör inte vara begränsad till en medicinsk bedömning av projektets vetenskapliga hållbarhet och dess befarade risker och förväntade nytta. Det bör även ske en mera beteendevetenskaplig eller humanistisk granskning av ansökningarna. På grund härav bör det ställas krav på att minst en av de oberoende experterna har beteendevetenskaplig eller humanistisk bakgrund. Ett lämpligt antal granskare i normalfallet kan vara tre stycken. Granskarna skall utses av nämnden.

### 20.2.3 Frågor om överklagande m.m.

**Kommitténs förslag:** Beslut om tillstånd eller avslag på ansökningen skall fattas av nämnden som kollektiv. Ett beslut om avslag skall kunna överklagas hos allmän förvaltningsdomstol.

Det slutliga beslutet om ett kliniskt försök skall få inledas eller inte bör fattas av nämnden som kollektiv. För beslutförhållanden ställs krav på att minst två tredjedelar av ledamöterna är närvarande och dessutom att minst hälften av lekmanaledamöterna deltar.

Beslutet bör vara bindande och ha som rättsverkan att ett kliniskt försök inte får startas om ansökan avslås. Med hänsyn härtill följer av allmänna förvaltningsrättsliga principer att ett avslagsbeslut skall kunna överklagas av den som beslutet avser, dvs. sökanden (jfr vad som numera gäller för beslut av de djurförsöksetiska nämnderna). Beslutet skall kunna överklagas till allmän förvaltningsdomstol, i praktiken länsrätten i det län där xenotransplantationsnämnden är placerad. Prövningstillstånd bör krävas för prövning i kammarrätten.

Det förhållandet att nämnden är rikstäckande, har en unik kompetens och har ett betydande inslag av parlamentariskt tillsatta ledamöter, vilket i sig skulle tala för en begränsning av möjligheterna till överklagande, medför att överprövningen i praktiken oftast kommer att vara av mer formell natur. Det normala förfarandet vid ett avslagsbeslut torde bli att det senare görs en ny ansökan till xenotransplantationsnämnden.

## 20.3 Reglering av villkor och restriktioner

**Kommitténs förslag:** I det särskilda regelverket ställs upp vissa allmänna villkor och restriktioner för genomförandet av kliniska försök. I övrigt bör prövningen i xenotransplantationsnämnden och nämndens utfärdande av mer detaljerade riktlinjer styra vilka villkor och restriktioner som bör gälla.

Vilka villkor och restriktioner som bör gälla för ett kliniskt försök skiljer sig åt bl.a. beroende på vilken typ av xenotransplantation det är fråga om och vilket ursprungsdjur som kommer att användas. Dessutom medför utvecklingen att nya kunskaper kontinuerligt kommer fram. Av dessa anledningar framstår det som mindre lämpligt att i lag eller

förordning ställa upp detaljerade krav på t.ex. transplantationsteamets sammansättning, uppfödningen av ursprungsdjur och olika åtgärder för uppföljning och kontroll. Prövningen av vilka villkor och restriktioner som skall gälla för ett visst försök bör i stället främst avgöras genom nämndens beslut i det enskilda fallet och genom att nämnden kan utfärda mer detaljerade riktlinjer t.ex. för vissa typer av projekt.

Däremot bör det särskilda regelverket lägga fast vilka yttre ramar för nämndens prövning som bör gälla. Vissa allmänna villkor och restriktioner skall därför anges i detta.

För att nämnden skall få ett tillräckligt underlag för sin prövning skall i det särskilda regelverket föreslås finnas bestämmelser som anger vad en ansökan om kliniskt försök skall innehålla. I vårt förslag till xenoprövningsförordning ställs bl.a. krav på angivande av analysmetoder för smittspårning, program för uppföljning och kontroll, vilken information som lämnats till försökspersonen och närstående samt en redogörelse och dokumentation av uppfödningen av ursprungsdjur.

Vidare gäller enligt vårt förslag till xenoprövningslag en allmän rambestämmelse för nämndens prövning där hänsyn bl.a. skall tas till risker med särskilt iakttagande av vilka skyddsåtgärder och försiktighetsmått som kan vidtas. Enligt rambestämmelsen gäller också att nämnden vid sin prövning särskilt skall beakta hur försöket kan väntas påverka djurs välbefinnande och hälsa.

Dessutom framgår av regelverket en allmän bestämmelse i förordningsform om krav på uppföljning och kontroll samt bestämmelser om informerat samtycke.

Vårt förslag om att inrätta ett särskilt xenoregister och en särskild xenobiobank för också med sig behov av att reglera befattning med personuppgifter och biologiskt provmaterial som har samband härmed. I övrigt finner kommittén att nämndens prövning av enskilda projekt och de övriga inslagen i den särskilda beslutsprocessen säkerställer att erforderliga villkor och restriktioner för kliniska försök kommer att ställas upp. Efter att viss tid har förflutit och nya erfarenheter har vunnits har nämnden möjligheter att utfärda mer detaljerade riktlinjer om vilka villkor och restriktioner som bör gälla.

## 21 Patientens ställning

### 21.1 Särskilda insatser för inhämtande av informerat samtycke

**Kommitténs bedömning och förslag:** Inhämtande av informerat samtycke till kliniska försök med xenotransplantation kräver särskilda insatser när det gäller informationens innehåll och när det gäller hur informationen presenteras och samtycke inhämtas. Informationen och samtycket skall också dokumenteras skriftligen. Huvuddragen av de särskilda insatserna skall regleras i författning. Det finns inte behov av att bygga upp ett system för oberoende rådgivning eller användande av speciella informatörer. Däremot bör en person med psykologisk kompetens knytas till forskarlaget.

#### 21.1.1 Inledning

I direktiven framhålls att överföring av organ, vävnader och celler från djur till människa innebär nya och svårbedömda risker för patienten, särskilt i den inledande experimentella fasen (den kliniska forskningsfasen enligt vår terminologi), och att det därför är av särskild vikt att det skapas förutsättningar som verkligen möjliggör ett informerat samtycke. I vårt uppdrag ingår därför att överväga och föreslå vilka särskilda insatser som krävs för att ett informerat samtycke skall kunna inhämtas.

#### 21.1.2 Vilka särskilda insatser kan behövas?

En första fråga som behöver diskuteras är således vilka särskilda insatser som bör krävas när det gäller samtyckesproceduren i jämförelse med vad som krävs vid kliniska försök i allmänhet. Det förhållandet att xenotransplantation som ny medicinsk teknologi kan innebära nya och svårbedömda risker är naturligtvis något som måste framgå av informationen

till den tilltänkte försökspersonen, men är knappast unikt för teknologin som sådan.

Vilka omständigheter vid xenotransplantation är det då som kan tänkas medföra ett behov av särskilda insatser när det gäller inhämtande av informerat samtycke? Enligt kommitténs mening finns det några omständigheter som det i det sammanhanget särskilt bör framhållas.

Viktigast torde den omständigheten vara att det kan föreligga en risk för tredje man, främst för försökspersonens nära kontakter. Men även den omständigheten att xenotransplantation innebär ett överskridande av artgränser och därmed sätter ljuset på skillnaderna mellan människan och andra djur är viktig i det här sammanhanget. Detta är något som vi tidigare har belyst i samband med redogörelsen för människors föreställningar om transplantationer. Dessutom måste man beakta hur allmänheten mera generellt ser på nya teknologier av den typ som xenotransplantation är.

Vi bedömer därför att det finns behov av särskilda insatser. Följande punkter berörs närmare i det följande.

- Informationens innehåll,
- hur informationen presenteras och samtycke inhämtas,
- tidpunkten för inhämtande av samtycke,
- krav på förnyat samtycke under projektets gång,
- särskilda formkrav och
- behov av särskild författningsreglering.

### 21.1.3 Informationens innehåll

Det är naturligtvis av stor betydelse vad informationen har för innehåll. När det gäller xenotransplantation finns det anledning att särskilt betona att det ges information om vad som är känt och vad som är okänt eller osäkert när det gäller de risker som kan vara förknippade med verksamheten. Så långt det är möjligt bör informationen innehålla vilka typer av (utfalls)risker som kan vara aktuella, t.ex. risk för överföring av smittämnen vid direkt kontaktsmitta och hur dessa i så fall med olika åtgärder kan förebyggas eller minimeras. I informationen bör också betonas att kunskapsunderlaget för närvarande är bristfälligt och att därför finns kunskapsluckor. Informationen skall med andra ord innehålla både vad man vet och inte vet om riskerna baserat på de senaste vetenskapliga rönen men på ett för allmänheten begripligt språk.

Informationen bör även innehålla något om de immunologiska och fysiologiska problem som kan tänkas föreligga och vilka åtgärder som krävs för att bemästra dem.

Patienten bör dessutom få information om proceduren kring hur xenotransplantaten tillvaratas. Med andra ord bör det lämnas en kortfattad redogörelse för hur ursprungsdjuren föds upp och lever, vilken genmodifiering som eventuellt kan ha vidtagits och hur systemet för kvalitetskontroll och säkerhet av transplantaten är uppbyggt.

En annan viktig del som informationen bör innehålla är knutet till systemet för uppföljning och kontroll efter ingreppet. Patienten bör så långt det är möjligt att förutse få information om vad uppföljningen och kontrollen kommer att innebära för egen del och för hans närstående. Det kan t.ex. röra sig om med vilka intervall som provtagningar kommer att äga rum, vilka prover som kommer att tas och vilka tester som kommer att utföras samt vilka åtgärder som kommer att vidtas vid symtom på eventuell överföring av smitta. Överhuvudtaget bör informationen innehålla vilka restriktioner för patientens framtida livsföring som ett genomförande av xenotransplantation kan tänkas medföra, t.ex. skyddsåtgärder vid sexuellt umgänge och förbud mot att donera blod eller vävnader till andra människor.

#### 21.1.4 Proceduren kring hur informationen presenteras och samtycke inhämtas

Enligt MFR:s riktlinjer bör det normala förfarandet vara att tilltänkta försöksdeltagare får både muntlig och skriftlig information om forskningsprojektet innan de fattar något beslut om deltagande. Enligt kommitténs mening finns det särskild anledning att betona vikten av att ett sådant förfaringsätt verkligen följs vid forskningsprojekt som rör xenotransplantation. Den skriftliga informationen bör självfallet vara skriven på ett för lekmän begripligt språk och inte vara alltför lång. Försökspersonen bör också få information vid flera tillfällen. Här kan man också tänka sig en modell där det först ges en övergripande information och senare mer detaljerad och individualiserad information.

Som framhållits i avsnitt 18.2.4 är det viktigt att patienten också får hjälp och stöd att bearbeta informationen, dvs. relatera den till sin egen person och speciella situation. De reaktioner som väcks av informationen måste få uttryckas och ytterligare information tillföras när det behövs. Tillräcklig tid för bearbetningen måste också anslås. En person med psykologisk kompetens bör knytas till forskarlaget för att utgöra en stödfunktion och samtalspartner för patienterna och deras närstående. Med tanke på xenotransplantationens komplexa natur bör patienter som bedöms få stora svårigheter att hantera ingreppet avrådas från att delta.

Kommittén vill också betona vikten av det görs en bedömning av patientens förmåga att följa olika rekommendationer ("compliance"). Det



är mycket viktigt att patienten är motiverad att följa de förhållningsregler och riktlinjer som gäller, eftersom det råder speciella biologiska omständigheter vid xenotransplantation och många personer kan vara berörda. Det är förstås också viktigt att säkerställa att viljan att delta i försöket inte bottnar i otillräcklig information eller i att patienten inte har förstått eller tagit till sig informationen.

En särskild fråga är om informationen eller möjligheter till kompletterande information bör lämnas av en från forskningsgruppen fristående informatör. Som har framgått görs det rekommendationer om att patienter bör få möjlighet till information från en oberoende källa såväl i Kennedy-rapporten som i Nuffield-rapporten.

Kommittén har stannat för att inte lämna någon sådan rekommendation. En uppbyggnad av ett från transplantationsteamet oberoende system för information och rådgivning innebär en ganska stor apparat och torde vara förenat med stora svårigheter att genomföra på någorlunda praktiskt sätt. Frågan är också vad man har att vinna på att bygga upp ett sådant system. Den bärande tanken måste vara att informationen därmed både blir eller i vart fall utåt sett framstår som mer trovärdig än om den skulle lämnas av någon eller några som är knutna till forskargruppen eller transplantationsteamet. Men enligt kommitténs mening bygger detta på ett väl formalistisk synsätt. Det avgörande måste ju i stället vara trovärdigheten och innehållet i den information som lämnas och inte vem som rent faktiskt lämnar den. Dessutom går det inte heller att bortse från att inom forskargruppen återfinns den krets av personer som har störst kunskaper om projektets olika delar och därmed även vet mest om de risker och möjligheter som det kan innebära.

Däremot bör man, som vi återkommer till, utforma regelverket på ett sådant sätt att det säkerställs att den information som lämnas till de tilltänkta försökspersonerna är adekvat och vederhäftig. I regelverket bör också klart framgå det personliga ansvar som den enskilde forskaren har i detta hänseende.

### 21.1.5 Tidpunkten för inhämtande av informerat samtycke

I samband med bl.a. xenotransplantation har det diskuterats om ett samtycke skall lämnas redan innan patienten blir allvarligt sjuk. Det är självklart så att det krävs att patienten samtycker till att delta i kliniska försök med xenotransplantation, men att kräva att personer i förväg bestämmer sig, innan de rent faktiskt har drabbats av en allvarlig sjukdom och verkligen står inför en konkret valmöjlighet är knappast rimligt. Det skulle framstå som både orimligt och olämpligt, om en patient i behov av ett transplantat, redan från början skulle vara avskuren från möjligheten att i en sådan situation genomgå ett försök med xenotransplantation, därför att patienten i ett långt tidigare skede när frågan inte var aktuell har sagt nej till sådana försök.

### 21.1.6 Krav på förnyat samtycke

Xenotransplantation är för närvarande föremål för intensiv forskning runt om i världen. Nya kunskaper och erfarenheter erhålls kontinuerligt, men fortfarande är kunskapsluckorna stora. Det är därför viktigt att nya kunskaper om t.ex. smittriskerna som kan tänkas påverka försökspersonernas beredvillighet att medverka i forskningsprojekt som rör xenotransplantation kommuniceras vidare till dem för förnyat informerat samtycke. Av regelverket bör framgå att sakliga förändringar i kunskapsläget kräver förnyat informerat samtycke från försökspersonernas sida. Vad som nu har sagts gäller emellertid redan i dag enligt MFR:s riktlinjer.

### 21.1.7 Särskilda formkrav och behov av författningsreglering

Mot bakgrund av den vikt som bör läggas vid informationen och inhämtande av frivilligt samtycke finner kommittén att det finns skäl att föreskriva att såväl informationen som samtycket bör dokumenteras skriftligen. Muntlig information bör även ges i närvaro av en psykolog eller motsvarande. Det finns också ett behov av att reglera informationsplikten och samtyckesproceduren i författning.

## 21.2 Information till närstående och andra berörda

**Kommitténs bedömning och förslag:** Information bör också ges till patientens närstående. De bör däremot inte ha någon vetorätt eller motsvarande rätt till medbestämmande. Motsvarande bör gälla för andra berörda grupper. Tredje mans "informerade samtycke" bör i stället handhas av samhället genom utformningen av regelverket och beslutsprocessen.

### 21.2.1 Information till närstående

Som har framgått är en av omständigheterna som gör xenotransplantation speciell som ny medicinsk teknologi att det kan föreligga potentiella risker för patientens närstående eller andra nära kontakter, främst vad avser sexuella kontakter. På grund härav måste vi också överväga vilken information och vilket "medbestämmande" som bör gälla för dessa personer.

Närstående blir i hög grad berörda av de restriktioner och inskränkningar i livsföringen som patienten kan drabbas av som en följd av en xenotransplantation. De kan också bli berörda av den uppföljning och kontroll samt den registrering som kan följa, särskilt om en incident inträffar.

Med beaktande av hur pass berörda närstående således är bör även de få del av informationen. Åtminstone bör detta gälla för de som är allra närmast berörda, t.ex. makar, registrerade partners eller andra personer som varaktigt sammanbor med patienten under äktenskapsliknande förhållanden. Informationen bör kunna ske antingen muntligen eller skriftligen. Den bör vara anpassad till målgruppen och innehålla en redogörelse för de risker och möjligheter som xenotransplantation kan innebära, vad uppföljningen kan innebära för deras del samt innefatta en redogörelse för patientens levnadsrestriktioner och hur dessa kan tänkas påverka närstående. I patientens informerade samtycke till att delta i ett kliniskt försök bör ingå ett medgivande av att närstående får del av informationen.

Det förhållandet att det föreligger en skyldighet att informera närstående innebär naturligtvis inte att de har någon vetorätt eller någon annan form av rätt till "medbestämmande". En sådan rätt för tredje man är principiellt tveksam och mindre lämplig. I stället bör samhället ha ett

ansvar för att tillgodose tredje mans intressen i dessa avseenden. Det bör ske genom utformningen av regelverket och beslutsprocessen.

### 21.2.2 Information till andra berörda grupper

Även andra grupper blir berörda av xenotransplantationsverksamheten. Det gäller särskilt sjukvårdspersonal och de som har hand om uppfödningen av ursprungsdjur. Också de bör få del av information om eventuella smittorisker och vilka åtgärder som bör vidtas för att förebygga eller minimera dessa. Deras respektive arbetsgivare bör ha ansvaret för informationen och vilka åtgärder för uppföljning och kontroll som kan bli aktuella.

## 21.3 Urval av patienter

**Kommitténs bedömning:** Vilka typer av xenotransplantationsförsök som kan tillåtas skall avgöras av xenotransplantationsnämnden. Detta styr urvalet av patienter till de inledande försöken.

### 21.3.1 Överväganden i internationella rapporter

#### **Nuffield-rapporten**

I rapporten betonar man att många medicinska innovationer inte är omedelbart framgångsrika och att detta mycket väl kan gälla för xenotransplantation också. Dessutom framhåller man att försök med nya behandlingsmetoder i sig innebär okända och oförutsägbara risker. I samband med behandlingen av frågan hur man i det läget skall kunna skydda de första patienternas välfärd uttalas att det endast kan anses acceptabelt att erbjuda xenotransplantation av hela organ till patienter som saknar effektiv, alternativ behandling. I rapporten pekas på patienter i behov av hjärttransplantation som en grupp som kan komma i fråga. En annan grupp som pekas ut är patienter med njursvikt som inte längre kan behandlas effektivt med dialys. Det rör sig således om "livräddande försök". Enligt rapporten är det också med hänsyn till den potentiella folkhälsoriskerna svårt att försvara andra försök på människor än sådana som syftar till att rädda liv på patienter utan alternativa behandlingsmetoder.

### **Kennedy-rapporten**

Vad gäller urvalet av patienter till de inledande försöken framhålls att eftersom endast terapeutiska försök kan bli aktuella så måste det framstå som troligt att de är till någon nytta för försökspersonerna samtidigt som de ger ny, allmän kunskap. Vilka patientgrupper som bör komma i fråga kan enligt rapporten mycket väl variera beroende på vilken terapi som är aktuell.

Kennedygruppen anser att patienter som är döende eller så sjuka att de knappast får någon nytta av behandlingen inte bör väljas. Det är inte för patienternas bästa att delta och det innebär en sämre prövning av teknologin som sådan. I rapporten framhålls att en del patienter kommer att vilja delta trots att det är osannolikt att behandlingsmetoden är till deras nytta. Frågan om de bör få delta är först och främst en fråga för professionell, medicinsk bedömning och för den etiska prövningen i samband med den konkreta ansökningen om kliniskt försök.

Sammanfattningsvis kan således konstateras att det i Kennedy-rapporten mera betonas ställningstagandet att få så mycket kunskap som möjlig genom att man pekar på svårigheterna att förlita sig på döende eller mycket svårt sjuka patienter i de inledande försöken.

## 21.3.2 Kommitténs överväganden

### **Frågeställning och etisk konflikt**

Frågan om vilka patienter som bör komma i fråga för de inledande kliniska försöken är etiskt komplicerad. I viss utsträckning kan man här tala om en motsättning mellan ställningstagandet att vinna så mycket kunskap som möjligt från varje försöksstudie (tonvikten läggs vid maximering av nyttan, studierna bör vara välkontrollerade och väl förberedda) och ställningstagandet att endast godta patienter som riskerar sitt liv och som saknar alternativ behandling (tonvikten läggs vid minimering av skada, endast i dessa situationer kan man med beaktande av försiktighetsprincipen ta någon risk eftersom patienternas behov väger så tungt).

Läggs tonvikten vid kunskapsmaximering talar det för att välja försök med som kan ge påtaglig symtomlindring och livskvalitetshöjning (t.ex. cellulära xenotransplantationer i syfte att bota diabetes eller Parkinsons sjukdom eller njurtransplantationer), medan om tonvikten läggs vid minimering av skada så bör endast försök med livräddande behandling väljas (hjärta, "leverdialys" som brygga till dess att levertransplantation med organ från människa kan genomföras).

I det sammanhanget måste också Helsingforsdeklarationens bestämmelse i artikel II 3 vägas in. Enligt denna bestämmelse skall patienten i en forskningsstudie alltid ges bästa möjliga behandling. Hur skall man se på detta krav när det gäller valet av patientgrupper i beaktande av att allotransplantation åtminstone under överskådlig tid måste anses vara en "bättre behandling? Detta gäller främst patienter i behov av njurtransplantation, eftersom de i högre grad än andra patientgrupper med hjälp av dialys kan vänta på en allotransplantation.

Eftersom det nästan uteslutande kommer att röra sig om terapeutisk forskning så måste det också finnas en på vetenskap och beprövad erfarenhet grundad förväntan om att försöket kommer att lyckas och att patienten får någon nytta av det. Läkaren och annan sjukvårdspersonal har en skyldighet att tillvarata patientens bästa och får inte kompromissa i det hänseendet för att det är bättre för forskningen eller för samhället.

### **Urvalet av patienter enligt vårt förslag**

Den avgörande frågan är om det med beaktande av smittriskerna är acceptabelt att välja patientgrupper som har en alternativ behandling och som därigenom inte är i behov av livräddande åtgärder. Förutsättningen är då att xenotransplantation för dessa grupper kan utgöra en behandlingsmetod som medför en påtaglig symtomlindring och livskvalitetshöjning. Möjligheter att erbjuda dessa patientgrupper att delta i kliniska försök skulle medföra förutsättningar för betydligt mera välkontrollerade och välplanerade studier än om man enbart får förlita sig på kliniska försök med akuta patienter utan alternativ ("the option of last resort").

Som vi tidigare anfört i samband med identifieringen av riskfaktorer (se avsnitt 18.4) innefattar troligen xenotransplantation av hela organ på ett generellt plan fler riskfaktorer än cellulära xenotransplantationer och 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 ändå en individuell risk/nytta-bedömning av varje projekt göras.

Det måste därför i första hand bli en fråga för xenotransplantationsnämnden att avgöra vilka typer av xenotransplantationsförsök som kan tillåtas. Nämndens ställningtaganden i tillståndsfrågan kommer i sin tur att styra urvalet av patienter till de inledande försöken.

## 21.4 Särskilt utsatta patientgrupper

**Kommitténs förslag:** Underåriga patienter och patienter som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke skall få delta i kliniska försök endast om det föreligger synnerliga skäl med hänsyn till deras behov. Innebörden härav är att utsatta patientgrupper kommer att kunna ingå kliniska xenoförsök enbart i sällsynta undantagsfall och i vart fall inte kunna delta i de inledande försöken. Deltagandet får inte ske mot den underåriges eller psykiskt stördes vilja. Samtycke skall lämnas av den som har rätt att företräda den underårige eller den psykiskt störde i personliga angelägenheter.

### 21.4.1 Inledning

Enligt direktiven skall vi särskilt överväga om barn bör få delta i försök med xenotransplantation. Våra överväganden bör också avse personer som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke.

Underåriga och personer som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke till medicinska åtgärder är ofta i en utsatt ställning och i behov av särskilda skyddsregler (jfr t.ex. 8 § transplantationslagen). Det anses också att man bör vara restriktiv med att använda dem som försökspersoner i kliniska försök. Frågan är därför om de överhuvudtaget bör tillfrågas om deltagande i de inledande kliniska försöken med xenotransplantation. Samtidigt förhåller det sig så att bristen på organ för transplantation till barn är särskilt svår och barn som grupp har därför mycket att vinna på att xenotransplantation utvecklas till en ny terapi.

### 21.4.2 Frågans behandling i internationella rapporter

*Nuffield-rapporten.* I rapporten rekommenderas att barn inte bör ingå i de inledande försöken. Denna rekommendation skall ses mot bakgrund av att barn inte bör anlitas som försökspersoner, om forskningen med samma resultat kan utföras på vuxna människor. Enligt rapporten torde nämligen de främsta problemen ha att göra med avstötning, vilka är desamma för barn och vuxna. Samma rekommendation görs beträffande personer som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke.

*Kennedy-rapporten.* I rapporten rekommenderas att barn och personer som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke inte bör få delta i de inledande försöken, åtminstone inte förrän man har kunnat konstatera att behandlingsmetoden är (någorlunda) säker och effektiv.

### 21.4.3 MFR:s riktlinjer avseende forskning på utsatta grupper

Enligt MFR bör grundprincipen för forskning med utsatta grupper vara följande. Syftet med forskningen skall vara att få fram kunskaper som är relevanta för de utsatta gruppernas hälsobehov; forskning skall inte utföras på utsatta grupper som lika gärna kan utföras på andra grupper - det skall finnas en kunskapsvinst som inte kan erhållas på annat sätt. En önskan att inte delta skall självfallet respekteras.

Som utsatta grupper räknas barn, senildementa, utvecklingsstörda, psykiskt sjuka, personer i emotionell kris, personer med nedsatt medvetandegrad, person som är omhändertagna av samhället, etc.

### 21.4.4 Kommitténs överväganden och förslag

Vi bedömer att de första kliniska försöken med xenotransplantation kan utföras på vuxna, beslutskompetenta personer och att det därför normalt saknas särskilda skäl att låta barn och andra utsatta grupper delta i dessa. Regeln bör därför vara att underåriga och personer som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke inte i inledningskedet bör få delta i kliniska försök som avser xenotransplantation. Detsamma bör gälla för andra utsatta grupper.

Möjligheten att få delta i kliniska försök som kan ge bot eller lindring av ens hälsotillstånd är emellertid också en rättighet som inte bör undanhållas för särskilt utsatta patientgrupper. Åtminstone om de första försöken i ett visst projekt är effektiva så att bot eller lindring av deltagande patienters hälsotillstånd kan förväntas ter det sig oskäligt och orättfärdigt att sätta upp något absolut förbud mot att särskilt utsatta patientgrupper får delta. Det rör sig således uteslutande om situationer när patientperspektivet väger mycket tungt även i den kliniska forskningsfasen.

I sällsynta undantagsfall, om det föreligger synnerliga skäl med hänsyn till deras behov, föreslår kommittén därför att även underåriga och de som på grund av psykisk störning saknar förmåga att lämna samtycke skall kunna få delta i ett xenoförsök. Deltagandet skall vara i överens-



stämmelse med deras vilja. Samtycke skall lämnas av den som har rätt att företräda dem i personliga angelägenheter.

## 22 Uppföljning och kontroll

### 22.1 Patienten

**Kommitténs förslag:** Xenotransplantationsnämnden har vid sin prövning att godkänna ramarna för den uppföljning som är tänkt att äga rum vid genomförandet av en viss studie. Forskargruppen har det primära ansvaret att rapportera om det uppkommer misstanke om att en patient har drabbats av en misstänkt xenorelaterad infektion. Som ansvarig för xenoregistret och xenobiobanken skall Smittskyddsinstitutet ta initiativ till epidemiologiska undersökningar och höra med veterinärmedicinsk expertis när detta bedöms vara erforderligt. Socialstyrelsen skall ha tillsyn över verksamheten. Grundläggande bestämmelser om uppföljning och kontroll av patienter som genomgått xenotransplantation föreslås finnas på förordningsnivå. Närmare detaljbestämmelser bör emellertid utformas efter förslag av xenotransplantationsnämnden eller i form av rådgivande riktlinjer.

#### 22.1.1 Inledning

Ett tillbörligt iakttagande av försiktighetsprincipen syftande till att minimera eventuella smittorisker för med sig krav på att det finns en tillräckligt robust grundstruktur för uppföljning och kontroll av patienten efter en genomförd xenotransplantation. Viktiga verktyg i det här sammanhanget är ett särskilt xenotransplantationsregister och en särskild biobank bestående av biologiska prover från patienter och ursprungsdjur. Frågor som mera direkt berör registret och biobanken behandlas i kapitel 23. I detta avsnitt tas i stället upp frågor som berör vilka åtgärder som bör vidtas för uppföljning av patienterna när det gäller efterföljande läkarundersökningar, screeningprogram och provtagningar samt vilka möjligheter det bör finnas till olika former av kontrollåtgärder.

### 22.1.2 Utgångspunkter för utformningen av ett system för uppföljning och kontroll

Vid utformningen av ett system för uppföljning och kontroll av xenotransplantationspatienter bör målsättningen vara att systemet präglas såväl av flexibilitet som robusthet. Flexibilitet behövs för att säkerställa att man snabbt kan vidta lämpliga åtgärder på basen av ny kunskap som i sin tur medför ändrade förhållanden. Robusthet behövs för att tillse att systemets grund är tillräckligt hållbar så att alla incidenter som inträffar i realiteten uppmärksammas och blir föremål för analys och värdering ur risksynpunkt.

En annan utgångspunkt bör vara att undvika tillskapandet av irreversibla företeelser. Det skall så långt det är möjligt finnas utrymme att stanna upp för att undvika vidare icke-önskvärda följder av ett visst förfarande. Med andra ord bör systemet präglas av största möjliga reversibilitet.

En viktig utgångspunkt är också att patientens självbestämmande och integritet upprätthålls så långt det är möjligt. Åtgärderna bör bygga på frivillighet och utformas i samråd med patienten. Det är naturligtvis så att alla patienter som genomgått en transplantation följs upp till nytta för dem själva. En kontinuerlig medicinsk behandling och fortsatt läkarkontakt efter ingreppet är därför naturliga inslag inom transplantationsverksamheten redan i dag.

Endast i undantagsfall - när alla alternativa åtgärder är uttömda - bör det komma i fråga att vidta åtgärder för uppföljning och kontroll som är av tvångskaraktär. I en sådan situation måste också folkhälsointresset i det konkreta fallet klart väga över patientens eget intresse av att inte gå med på en viss åtgärd. Det intresse som skall tillgodoses genom åtgärden måste också på ett mer övergripande plan anses så vitalt att det berättigar till det intrång i patientens självbestämmande och integritet som en åtgärd utan samtycke alltid innebär. Enligt kommitténs bedömning är så fallet om man upprätthåller den restriktiva syn på tvångsåtgärder som den nuvarande smittskyddslagstiftningen och i än högre grad Smittskyddskommitténs förslag till reformering av denna lagstiftning vilar på. Kommittén har därför som utgångspunkt att de tvångsåtgärder som kan övervägas i detta sammanhang måste ha stöd i gällande smittskyddslagstiftning.

Tyngdpunkten i systemet bör ligga på olika former av förebyggande åtgärder snarare än på åtgärder som vidtas i efterhand. Vad som nu sagts hindrar emellertid inte att det klarläggs och preciseras vilka åtgärder som behöver vidtas, om en smittoöverföring rent faktiskt äger rum (se avsnitt 22.4).

Som allmän utgångspunkt gäller naturligtvis även här att våra överväganden främst tar sikte på den kliniska forskningsfasen. Det är mycket möjligt att andra överväganden avseende systemet för uppföljning och kontroll bör göras under behandlingsfasen.

Mot bakgrund av den snabba utvecklingen inom xenotransplantationsområdet och den roll som kommittén har ter det sig också mindre lämpligt att utforma detaljregler för vilken uppföljning och kontroll av patienterna som bör äga rum inom ramen för ett visst forskningsprojekt. Huvudansvaret för detta bör i stället åvila Xenotransplantationsnämnden. Kommitténs överväganden avser därmed främst vilka författningsbestämmelser och generella riktlinjer som bör gälla för uppföljningen och kontrollen under den kliniska forskningsfasen samt hur ansvaret och organisationen bör vara uppbyggd under denna fas.

### 22.1.3 Ansvar och organisation

Åtgärder för uppföljning och frivilliga kontroller av patienten efter ingreppet är ofta en integrerad del av det kliniska försöket. Det visar sig t.ex. i det faktum att ett samtycke att delta i försöket normalt omfattar även deltagande i den efterföljande uppföljningen och kontrollen. På grund av sin grundsjukdom är patienter som kan bli föremål för xenotransplantation ofta inställda på att hålla kontakt med sjukvården. Alla patienter som genomgått en transplantation har dessutom behov av en kontinuerlig medicinsk behandling för att t.ex. hindra avstötning. Det sagda illustrerar att det i normalfallet knappast kommer att uppstå några svårigheter att följa upp patienter som genomgått en xenotransplantation och att vid behov genomföra provtagningar. Därav framgår också att huvudansvaret för uppföljningen och kontrollen bör åvila den behandlande läkaren, vilket under den kliniska forskningsfasen torde motsvara den som leder forskningsgruppen (prövningsledaren). Verksamhetschefen vid den klinik där ingreppet har ägt rum har dock det yttersta ansvaret för att de patienter som har behandlats vid kliniken följs upp på ett riktigt sätt.

Ett viktigt inslag i uppföljningsarbetet är att bedöma och analysera orsaker till olika incidenter ("adverse events"). Naturligtvis är detta primärt en uppgift för forskargruppen både som ett led i forskningen och som en konsekvens av ansvaret för patienternas säkerhet när det gäller olika biverkningar. I likhet med vad som gäller för läkemedel finns det emellertid också ett starkt allmänintresse involverat. Allmänintresset är vad gäller läkemedel i huvudsak knutet till att Läkemedelsverket har ansvar för och hanterar det s.k. biverkningsregistret. Frågan är hur detta allmänintresse bör tillgodoses när det gäller xenotransplantation där

dessutom allmänintresset är än starkare genom att inte bara patienten utan även tredje man riskerar att drabbas.

Vi föreslår som framgår av kapitel 23 att Smittskyddsinstitutet (SMI) skall ha hand om xenoregistret och xenobiobanken. Det faller sig därför naturligt att SMI på nationell nivå får till uppgift att ta emot och sammanställa uppgifter från de lokala forskargrupperna eller från andra lokala aktörer om incidenter i samband med xenotransplantation. SMI bör också i samråd med smittskyddsläkarna och forskargrupperna ta initiativ till epidemiologiska undersökningar om inrapporterade incidenter eller andra uppgifter ger anledning därtill. SMI bör också i förekommande fall rådgöra med veterinärmedicinsk expertis på SVA.

De som är verksamma inom hälso- och sjukvården eller som annars bedriver kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete är skyldiga att lämna uppgifter till registret. Därigenom kommer forskargruppen och kliniken att omfattas av denna skyldighet.

Socialstyrelsen har tillsyn över såväl hälso- och sjukvården som smittskyddsverksamheten. Det framstår därför som följdriktigt att även tillsynen över xenotransplantationsverksamheten åvilar Socialstyrelsen.

En av Xenotransplantationsnämndens huvuduppgifter blir att granska och pröva ansökningar om kliniska försök. Ett mycket viktigt inslag i den bedömningen blir att avgöra om tillräckliga åtgärder för att minimera smittoriskerna kommer att vidtas inom ramen för det föreslagna försöket. Systemet för uppföljning och kontroll är i det sammanhanget en avgörande faktor. I mångt och mycket kommer därför nämnden att genom sin prövning fastställa ramarna för vilka konkreta åtgärder för uppföljning och kontroll som kommer att krävas. Nämnden bör emellertid också få till uppgift att utfärda rådgivande riktlinjer angående basnivåer för uppföljning och kontroll vid olika typer av xenotransplantationer. Som framgår i det följande bör också en del övergripande bestämmelser ges på förordningsnivå.

#### 22.1.4 Reglering

Xenotransplantation är en ny teknologi som ger upphov till en rad komplexa frågor av etisk, rättslig, medicinsk och djurskyddsmässig natur. Ett tillåtande även av kliniska försök i begränsad omfattning förutsätter att verksamheten omgärdas med ett tillräckligt skyddsnät i form av ett klart och tydligt regelverk. I belysning av detta finner kommittén att åtminstone de grundläggande bestämmelserna om uppföljning och kontroll bör författningsregleras. Lämpligen sker detta i förordning. Med hänsyn till den snabba vetenskapliga utvecklingen bör emellertid de närmare detaljbestämmelserna utformas successivt efter förslag från Xeno-

transplantationsnämnden. Denna instans bör också få till uppgift att ta fram rådgivande riktlinjer för vilka åtgärder för uppföljning och kontroll som krävs vid olika typer av tillämpningar.

### 22.1.5 Läkareundersökningar och provtagningar

Som vi tidigare anført bör nämnden genom sin verksamhet - i bedömningar av individuella ansökningar eller i riktlinjeform - utforma detaljregleringen. Kommittén inskränker därför sina överväganden till de mer grundläggande kraven på uppföljning och kontroll.

Ett sådant grundläggande krav är att patienten vid återkommande tillfällen genomgår läkarundersökningar och provtagningar för att man skall kontrollera om något smittämne har överförts. En allmän bestämmelse med denna innebörd föreslås införas xenoprövningsförordningen.

Normalt bör denna uppföljning kunna äga rum inom ramen för de rutinmässiga återbesöken hos den behandlande läkaren och den ordinära eftervården i övrigt som alla transplantationspatienter genomgår. Tidsintervallet är beroende av vilken typ av xenotransplantation som är aktuell. I omedelbar anslutning till ingreppet torde det normala vara att läkarundersökningar och provtagningar ske med relativt korta tidsintervall för att efter ca ett år successivt minska i frekvens. En utgångspunkt för många typer av xenotransplantationer kan vara att patienten åtminstone vid två tillfällen per år genomgår såväl läkarundersökning som provtagningar.

Det bör ställas krav på att de biologiska prover som tas från patienterna analyseras med adekvata analysmetoder, vilket t.ex. kan inkludera molekylärbiologiska analysmetoder som PCR. De insamlade och analyserade proverna skall bevaras i xenobiobanken.

## 22.2 Återkallelse av samtycke

**Kommitténs bedömning:** Det finns inte skäl att gå ifrån principen i Helsingforsdeklarationen om att patienter eller andra försökspersoner när som helst har rätt att återkalla sitt samtycke och avbryta sin medverkan i forskningsprojektet inklusive den efterföljande uppföljningen. En sådan återkallelse innebär inte automatiskt att uppföljning av medicinska skäl avbryts. Åtgärder påkallade av smittskyddet och som sker utan samtycke bör emellertid få vidtas endast om de har stöd i gällande smittskyddslagstiftning.

I den internationella diskussionen har det ibland framställts som ett problem att en försöksperson enligt Helsingforsdeklaration har rätt att återkalla sitt samtycke och avbryta fortsatt deltagande i ett forskningsprojekt. Från en del håll har t.o.m. framförts åsikten att xenotransplantation och andra nya medicinska teknologier bör medföra att Helsingforsdeklarationen ändras bl.a. på denna punkt. Tanken bakom denna uppfattning torde vara att den som har samtyckt till att delta i ett projekt som kräver omfattande uppföljning har ingått någon form av "bindande" åtagande ställa upp på denna.

Enligt kommitténs mening måste man skilja mellan å ena sidan uppföljning som är en del av forskningsprojektet och å andra sidan uppföljning som är betingat av medicinska eller smittskyddsmässiga skäl. Att deltagande i kliniska försöksstudier bygger på frivillighet är en fundamental grundförutsättning för den biomedicinska forskningen och en av de grundläggande forskningsetiska principerna. Kommittén finner det orimligt att ens överväga inskränkningar i den typen av grundläggande etiska principer i samband med kliniska xenoförsök. Något undantag från Helsingforsdeklarationen när det gäller rätten till avbrytande bör därför inte införas.

En återkallelse av samtycket att delta i forskningsprojektet medför emellertid inte automatiskt att patienten kan undandra sig att delta i uppföljning som är betingat av medicinska (för patientens eget bästa) eller smittskyddsmässiga skäl (för skyddet av folkhälsan). De flesta patienter som av olika skäl inte längre vill delta i själva forskningsprojektet ställer säkerligen upp på en sådan uppföljning.

I de fåtal fall där man kan befara att personer inte frivilligt kommer att medverka i uppföljningen bör sedvanliga rutiner för smittskyddsarbete tillämpas. Enligt kommitténs mening är det inte befogat att för

xenotransplantation göra undantag från eller komplettera den allmänna smittskyddslagstiftningen.

## 22.3 Nära kontakter

**Kommitténs förslag och bedömning:** Patientens nära kontakter skall inte bli föremål för några särskilda aktiva åtgärder för uppföljning och kontroll av förebyggande skäl. Först om en smittoöverföring sker bör nära kontakter omfattas av olika former av åtgärder för uppföljning och kontroll.

Kommittén har tidigare kommit fram till patientens nära kontakter, t.ex. nära anhöriga, inte behöver lämna sitt samtycke till en xenotransplantation men att de skall få del av informationen. Som en konsekvens härav bör inte heller nära kontakter generellt sett av förebyggande skäl bli föremål för åtgärder för uppföljning och kontroll, t.ex. provtagning. Utgångspunkten bör därför vara att först i en situation där det finns skälig misstanke om att det har skett en smittöverföring till patienten bör nära kontakter bli föremål för olika åtgärder för uppföljning och kontroll.

En annan sak är att hälso- och sjukvårdspersonal av sin arbetsgivare kan bli ålagda viss uppföljning och kontroll grundat på hygieniska skäl eller arbetsmiljöskäl. Man kan t.ex. tänka sig att arbetsgivaren vill att personal som är verksamma inom xenotransplantationsområdet lämnar s.k. utgångsblodprov.

Det går dock inte att bortse från att nära kontakter själva kan ha ett intresse av att medverka i uppföljningen, t.ex. genom att lämna ett utgångsblodprov. Ett sådant prov bör då även arkiveras i xenobiobanken. Några aktiva åtgärder bör emellertid inte vidtas från samhällets sida i denna fas.



## 22.4 Åtgärder vid överföring av smitta

**Kommitténs bedömning:** Om det konstateras att ett smittämne som kan ha samband med xenotransplantation har överförts till en patient eller någon annan person skall sedvanliga åtgärder för bekämpning och smittspårning vidtas. Xenoregistret och xenobiobanken är i det sammanhanget viktiga hjälpmedel. Det kan förutses att åtgärder som bygger på frivillighet räcker i flertalet fall. Jämförelse kan göras med de åtgärder som vidtas mot olika former av blodbunden smitta. Tvångsåtgärder kräver stöd i gällande smittskyddslagstiftning.

### 22.4.1 Inledning

Den för samhället viktigaste riskvärderingen inför ställningstagande till kliniska studier av xenotransplantation är frågan om transplantation från djur till människa kan leda till nya smittsamma infektioner (se avsnitt 6.3 och 6.4). I första hand riskerar mottagaren av transplantatet att utsättas för smitta, i andra hand mottagarens anhöriga och nära kontakter. I förlängningen kan man inte utesluta risken för nya virussjukdomar som sprider sig bland allmänheten.

I enlighet med försiktighetsprincipen bör klinisk xenotransplantation bara tillåtas om smittrisen anses som hanterbar. I första hand bör man så långt som möjligt förebygga risken för överföring av smittämnen bl.a. genom speciella kontroller av ursprungsdjuren, något som tas upp i andra avsnitt i betänkandet. Risken påverkas också av andra faktorer, som exempelvis vilken typ av vävnad som transplanteras och av vilken behandling som krävs för att hämma mottagarens immunförsvar. Detta innebär som vi tidigare framhållit att varje typ av xenotransplantation kräver en individuell riskbedömning.

För att en studie ska kunna godkännas måste forskargruppen utarbeta ett uppföljningsprogram för att upptäcka och utreda eventuella infektioner. Vi anser det olämpligt att här ge detaljerade anvisningar för uppföljningen av de enskilda patienterna. Dessa påverkas av studiens karaktär och fram för allt av den kunskap och de metoder som då finns tillgängliga. Uppföljningsprotokollet kommer därför att vara en viktig del i den bedömning som, enligt vårt förslag, skall göras beträffande varje enskild studie i samband med prövningen i Xenotransplantationsnämnden.

Detta avsnitt behandlar istället vilken beredskap som finns i samhället för att upptäcka nya infektioner och hindra spridandet av dessa och i

vilken mån det befintliga åtgärdssystemet är tillämpligt vid xenotransplantation.

#### 22.4.2 Smitta hos mottagaren

Infektion hos mottagaren av ett transplantat har varit ett av de dominerande problemen vid *allogransplantation*. Framförallt beror det på att den immunhämmande behandlingen sänker patientens försvar mot infektioner. Tillkomst av mer specifika immunhämmande läkemedel tillsammans med nya antibiotika och förebyggande behandling med antivirala medel har i hög grad reducerat detta problem. Infektion kan uppstå på tre olika sätt; överföring av smitta med transplantatet, reaktivering av vilande virus hos mottagaren och konventionell smittoöverföring. De två senare skiljer sig inte särskilt vid xenotransplantation jämfört med allogransplantation. Däremot kräver risken för smittöverföring med transplantatet särskilda ställningstaganden vid xenotransplantation.

Mottagaren av ett xenotransplantat informeras i förväg om risk för överföring av smitta och om vikten av noggrann kontroll för att snabbt identifiera en eventuell infektion. Tidig upptäckt av eventuella infektioner är viktigt dels för mottagaren själv, dels för att hindra spridning till anhöriga och andra nära kontakter. Eftersom infektioner kan spridas innan patienten utvecklat symptom är det viktigt att den xenotransplanterade patienten följer vissa regler i sin livsföring. I informationen ingår därför en diskussion om att undvika smittfarligt beteende och till exempel krav på att avstå från att bli blodgivare. Patienten måste också vara inställd på livslånga kontroller.

För den enskilde patienten kan en risk/nytta-värdering göras; risken för infektion ställs mot möjligheten att bli fri från sjukdom. Endast patienter som är väl motiverade och positiva både till kontroller och till åtgärder för att undvika spridning av eventuell smitta bör accepteras för xenotransplantation.

Efter transplantationen kräver vidmakthållande av transplantatsfunktionen nära kontakt med specialistsjukvård och därmed naturliga infektionskontroller. Även vid förlust av transplantatet kräver den grundsjukdom som föranlett transplantationen fortsatt kontakt med sjukvården. Också i en sådan situation förväntas patienten vara positiv till identifiering av eventuell smitta. Förutom att det kan vara en fördel för patienten själv så är det en förutsättning för att snabbt kunna vidta åtgärder för att hindra smittöverföring till anhöriga och nära kontakter.

För att minimera konsekvenserna av en smittöverföring är det viktigt att ett effektivt system för att upptäcka infektionskomplikationer finns etablerat och att åtgärder vidtas snabbt och enligt i förväg uppgjorda

planer. Misstanke om infektion relaterad till xenotransplantation måste rapporteras såväl till ansvarig smittskyddsläkare som till nämnden och till SMI för införande i xenoregistret. Via registren kan patienter som genomgått samma typ av transplantation eller fått vävnad från samma ursprungsdjur identifieras och kallas till utvidgad uppföljning. I detta läge kan också sparad biologiskt material från patienter och ursprungsdjur användas för att utreda infektionens ursprung och natur. Denna utredning handläggs i samarbete med Smittskyddsinstitutet. Information om en eventuell infektion skall också ges via de internationella samarbetsystem som är under uppbyggnad på initiativ av bland annat WHO. På motsvarande sätt kan svenska myndigheter få snabb information om den internationella utvecklingen.

Ett speciellt problem utgör patienter som åker utomlands för att genomgå xenotransplantation. Eftersom god uppföljning inte kan garanteras bör svenska forskargrupper åtminstone initialt avstå från att inkludera patienter som inte är bosatta i Sverige i xenotransplantationsstudier. Om en svensk patient genomgår xenotransplantation i utlandet skall han så snart som möjligt remitteras till en svensk grupp med specialkompetens. Patienten och närstående skall informeras och patienten erbjudas uppföljning. Uppgifter om patienten skall också föras in i xenotransplantationsregistret och lämpliga prover arkiveras i xenobiobanken. Det kan också vara aktuellt att diskutera fallet i internationella samarbetsorgan. Bland annat WHO har uttalat sig mot sådan s.k. xenoturism då den anses riskabel ur smittsynpunkt.

Om man hos mottagaren av ett xenotransplantat identifierar infektion med ett hos människa tidigare okänt smittämne måste patienten acceptera att leva på ett sådant sätt att smittoöverföring undviks. Framst gäller detta restriktioner vid intima kontakter. Förhållningsregler skall diskuteras med ansvarig smittskyddsläkare. Erfarenhet av smittskyddsarbete visar god efterlevnad i frivillig form i allra flesta fall.

För att tvångsåtgärder skall kunna tillgripas krävs stöd i gällande smittskyddslag, vilket för med sig att den aktuella sjukdomen i princip måste ha tillförts den särskilda listan över samhällsfarliga sjukdomar genom riksdagsbeslut.

Enligt 22 § smittskyddslagen finns en viss anmälningsskyldighet även för andra sjukdomar än sådana som har bedömts vara samhällsfarliga eller anmälningspliktiga. Det kräver dock att sjukdomen är eller misstänks vara smittsam och att den antingen har fått en anmärkningsvärd utbredning inom ett område eller uppträder i en elakartad form. Om det förslag till ny smittskyddslag, som föreslagits av Smittskyddskommittén, skulle genomföras utvidgas dock den lagstadgade rapporteringsskyldigheten till bl.a. omfatta fall av smittsam sjukdom där sjukdomen är före-

mål för nationell epidemiologisk uppföljning (se 16 § i förslaget till ny smittskyddslag SOU 1999:51 s. 30).

Smittskyddsläkarna i berörda sjukvårdsområden skall i samarbete med behandlande läkare ha det operativa ansvaret för att vidta smittskyddsåtgärder. Den lokala organisationen på sjukhusen kommer stor utsträckning att användas i det praktiska smittskyddsarbetet vid en eventuell incident. De olika forskargrupperna/klinikerna skall därvid följa de riktlinjer för uppföljning och kontroll som Xenotransplantationsnämnden förutsätts utfärda.

### 22.4.3 Smitta hos mottagarens nära kontakter

Vid misstanke om att en mottagare av ett xenotransplantat infekterats med ett hos människa tidigare okänt smittämne blir det nödvändigt att kalla även nära kontakter till provtagning. Detta gäller naturligtvis även om smitta som skulle kunna ha överförts via ett xenotransplantat primärt konstateras hos en anhörig. Det ter sig då angeläget att även undersöka närstående till andra patienter som genomgått xenotransplantation. I synnerhet gäller detta för patienter som fått sitt transplantat från samma besättning av ursprungsdjur. Åtgärder och restriktioner utarbetas av ansvarig smittskyddsläkare i samarbete med Smittskyddsinstitutet som också tar ställning till behovet av en utvidgad epidemiologisk utredning. Vid spridning av smitta till andra än mottagare av xenotransplantat skall rapportering också ske i enlighet med vad som tidigare angivits för xenotransplanterade patienter.

Inför en xenotransplantation skall även närstående informeras om smittriskerna och de levnadsrestriktioner och framtida kontroller som mottagaren kan behöva genomgå. Närstående skall också informeras om att de vid skälig misstanke om smittöverföring själva kan kallas till kontroll. Vid misstanke om infektion torde provtagning för identifiering av smitta också vara i den närståendes intresse, varför några tvångsåtgärder sannolikt inte behöver tillgripas.

I gruppen nära kontakter ingår också den sjukvårdspersonal som deltar i patientens behandling. Här ingår såväl personalkategorier som har direktkontakt med patienten som den laboratoriepersonal som hanterar blod- och vävnadsprover. I en ansökan om xenotransplantation till Xenotransplantationsnämnden skall åtgärder för att informera personalen och att identifiera eventuell smittöverföring beskrivas. I det praktiska arbetet kring patienten torde de rutiner som skapats för vård av blodsmittade patienter vara lämpliga även vid xenotransplantation.

#### 22.4.4 Smitta hos allmänheten

Den allvarligaste konsekvensen av xenotransplantation vore uppträdandet av en ny infektion som sprids bland allmänheten. Om detta skulle ske trots noggrann uppföljning av de transplanterade patienterna kan det finnas behov av vidgade isoleringsåtgärder. Förhållningsregler och åtgärder beror på vilka egenskaper smittämnet har. Det som framförallt diskuteras gäller överföring av nya eller på något sätt förändrade virus. Sannolikt kommer i så fall smitta att överföras med kroppsvätska vid nära kontakter eller till exempel vid blodtransfusion. Det ligger då nära till hands att göra jämförelser med kända blodburna smittor.

Smittskyddet i Sverige liksom i västvärlden i övrigt förlitar sig i stor utsträckning på att den enskilde medborgaren tar sitt solidariska ansvar för att begränsa spridningen av smittsamma sjukdomar i samhället. Vid smittfarligt beteende ställs stora resurser till förfogande för att åstadkomma en förändring. Först som en sista utväg tillgrips olika former av tvångsåtgärder.

Dagens snabba kommunikationer och frekventa resande underlättar spridningen av infektionssjukdomar. En infektion överförd vid xenotransplantation i ett annat land skulle naturligtvis kunna få konsekvenser även i Sverige. Det är därför angeläget att xenotransplantationsstudier endast genomförs i länder med adekvata regelsystem och god specialkompetens. På motsvarande sätt är det angeläget att eventuella infektionskomplikationer snabbt görs kända internationellt och att erfarenheter och kompetens ställs till förfogande även utanför det egna landets gränser.

Sverige bör ta fortsatt del i det internationella samarbetet med information kring och rekommendationer för xenotransplantation, inklusive i diskussionen om ett internationellt xenotransplantationsregister.

## 23 Register och biobank

### 23.1 Behov och allmänna utgångspunkter

Det finns som framgått av kommitténs ställningstagande ett behov av att tillskapa ett särskilt xenoregister och inrätta en särskild xenobiobank som kan utgöra viktiga verktyg som underlättar en tidig upptäckt av och snabba åtgärder mot olika former av incidenter. De underlättar också smittspårning och nödvändiga retrospektiva analyser av provmaterialet.

Som framgått av redogörelsen i bakgrundsavsnittet finns det i det läget en hel del frågeställningar främst av rättslig och etisk natur avseende register och biobanker som måste övervägas och lösas.

När det gäller frågeställningarna av etisk natur kan i viss mån hänsyn till integritet och självbestämmande komma att stå i motsatsställning till säkerhets- och försiktighetsåtgärder grundade på principen att inte skada. Frågeställningarna av rättslig natur har mer att göra med vilka regelsystem som är tillämpliga, vilken lagteknisk lösning som bör väljas och den oklarhet i rättsläget som förefaller råda när det gäller biobanker av den typ som en samling biologiska prover från xenopatienter och ursprungsdjur skulle utgöra.

Det finns också frågor av mer praktisk natur som vi måste överväga, t.ex. frågor om vem som skall vara personuppgiftsansvarig för ett xenoregister respektive vem som skall ha hand om xenobiobanken, hur ett register eller en biobank i praktiken skall byggas upp och administreras samt vilka uppgifter som skall registreras och hur uppgiftsskyldigheten bör utformas.

## 23.2 Ett särskilt xenoregister

**Kommitténs förslag:** Ett särskilt register för xenotransplantation skall inrättas på nationell nivå (xenoregistret). Registret skall regleras i en särskild lag. Smittskyddsinstitutet (SMI) skall vara personuppgiftsansvarigt för registret. I registret skall få registreras uppgifter om patienter som genomgått xenotransplantation samt olika uppgifter om ursprungsdjuret och dess härkomst. Uppgifter om patientens nära kontakter skall registreras endast om det föreligger särskilda omständigheter.

### 23.2.1 Behovet och tillåtligheten av ett särskilt nationellt register

För att på nationell nivå kunna följa upp och kontrollera patienter efter en xenotransplantation finns det behov av att samla in och lagra vissa uppgifter ur patientjournalerna i ett särskilt register. Förekomsten av ett sådant xenoregister är dessutom ett viktigt redskap i smittskyddsarbetet. Härigenom säkerställer man att det går att snabbt komma i kontakt med samtliga berörda patienter, om en incident inträffar som tyder på att en smittoöverföring har skett. Vi bedömer därför finns behov av att inrätta ett särskilt register på nationell nivå som avser xenotransplantation.

En sådan lagring och insamling av identifierbara patientuppgifter som krävs för ett xenoregister är att anse som behandling av personuppgifter och omfattas således av regleringen i PUL, oberoende av om det sker genom automatiserad eller manuell behandling. Det framstår emellertid som uppenbart att registeruppgifterna bör lagras i en databas och vår utgångspunkt är därför det kommer att röra sig om automatiserad behandling av personuppgifter.

De uppgifter som bör samlas in och lagras gäller uppgifter om patientens vård och behandling. Eftersom det således rör sig om uppgifter om hälsa är de att betrakta som känsliga personuppgifter enligt 13 § PUL. Ett sådan behandling av känsliga personuppgifter är emellertid tillåten enligt 18 § samma lag, om det är nödvändigt för vården och behandlingen.

Vi finner att en sådan behandling är nödvändig för att samhället på ett godtagbart sätt skall kunna bygga upp ett system för uppföljning och kontroll av de patienter som har genomgått xenotransplantation. Regis-

tret, som främst är påkallat av smittskyddsskäl, bör naturligtvis omgärdas med sedvanligt skydd för den personliga integriteten.

Ett register av det slag som vi avser torde dessutom uppfylla kraven på ett hälsodataregister enligt lagen om hälsodataregister, förutsatt att det förs av en central förvaltningsmyndighet inom hälso- och sjukvårdsområdet. Ett hälsodataregister får användas för bl.a. såväl uppföljning av hälso- och sjukvård som för forskning och epidemiologiska undersökningar.

Vi bedömer med hänsyn till det sagda att det både föreligger förutsättningar för och ett behov av att inrätta ett särskilt xenoregister på central nivå.

Uppgifter om den enskilde patienten måste också på något sätt vara länkat till uppgifter om det individuella ursprungsdjuret och den djurbesättning som djuret tidigare ingick i. Detta bör enligt kommitténs uppfattning ske genom att det i registret också tas in vissa uppgifter om det individuella ursprungsdjuret och den besättning som djuret härrör från.

### 23.2.2 Författningsteknisk lösning

Lagen om hälsodataregister kommer visserligen att vara tillämplig på xenoregistret. Därigenom finns det i och för sig generella bestämmelser som kan fyllas ut med mer detaljerade bestämmelser. Eftersom det rör sig om ett nytt register med integritetskänsliga uppgifter på ett område av allmänt intresse anser kommittén emellertid att riksdagen i lag bör godkänna inrättandet av registret. Registret är också nära kopplat till xenobiobanken som av andra skäl måste regleras i lagform. Xenoregistret bör därför lämpligen regleras i en särskild lag gemensamt med regleringen av xenobiobanken.

### 23.2.3 Personuppgiftsansvarig

Som vi redan har angett inrättas registret främst av smittskyddsskäl. Det ter sig därför naturligt att SMI i första hand övervägs som personuppgiftsansvarigt för detta. SMI är också en sådan central förvaltningsmyndighet inom hälso- och sjukvårdsområdet som anges i lagen om hälsodataregister. Dessutom förs redan i dag det s.k. epidemiregistret hos myndigheten, vilket delvis i sin uppbyggnad bör kunna jämföras med xenoregistret, t.ex. när det gäller bevakning av incidenter ("adverse events") och epidemiologiska undersökningar av misstänkta samband mellan incidenter och xenotransplantation. De andra myndigheter som kan övervägas är Socialstyrelsen och Läkemedelsverket. Socialstyrelsen



har emellertid tillsynsansvaret över verksamheten i den mån den utgör hälso- och sjukvård och bör därför vara fristående. Läkemedelsverket har visserligen vissa erfarenheter när det gäller biverkningsregistret och uppföljningen av kliniska försök med läkemedel, men verkets mandat är ändå begränsat till läkemedel och läkemedelsnära produkter. Sammantaget synes det mesta peka på att SMI bör utses till personuppgiftsansvarigt organ. Kommitténs förslag är därför att SMI får denna uppgift.

#### 23.2.4 Registrets innehåll

I registret skall föras in uppgifter om patienten och om ursprungsdjuret. Vad gäller patienten bör detta kunna ske genom ett selektivt urval av de uppgifter som finns antecknade i patientjournalen. När det gäller ursprungsdjuren skall det specifika xenotransplantatet kunna utläsas liksom uppgifter om det individuella ursprungsdjuret och dess härkomst (uppfödning, besättning etc.).

Uppgifter om patientens nära kontakter bör normalt inte registreras. Endast om det föreligger särskilda omständigheter bör sådana uppgifter föras in i registret. En sådan särskild omständighet kan vara att en patient har drabbats av något oförklarligt symtom som kan tyda på smitta och att dennes nära kontakter därför också kan vara drabbade. I en sådan situation bör även uppgifter om nära kontakter som t.ex. kan ha framkommit i samband med smittspårningsarbete kunna föras in.

I registret bör också finnas kortfattade uppgifter om den klinik där ingreppet utförts och om den läkare som är ansvarig för studien (prövningsledaren).

### 23.3 En särskild xenobiobank

**Kommitténs förslag:** En särskild xenobiobank skall inrättas för att kunna användas vid eventuella retrospektiva analyser och smittspårningar. Biobanken skall vara länkad till xenoregistret. Biobanken skall drivas i offentlig regi genom SMI:s försorg.

### 23.3.1 Biobankens ändamål och uppbyggnad

I den särskilda biobanken skall samlas biologiska prover som har tagits från patienter och ursprungsdjur. Provmaterialet skall kunna användas vid eventuella retrospektiva analyser och smittspårningar. Ändamålet bör därför anges som uppföljning av hälso- och sjukvård samt smittskydd. Proverna bör däremot normalt inte lämnas ut för forskning. Materialet i biobanken bör ses som en form av försäkring i en eventuell situation när xenorelaterad smittspridning kan befaras ha inträffat.

Biobanken bör byggas upp i anslutning till xenoregistret och vara länkad till detta. Uppgifter om bevarat provmaterial och var detta är arkiverat bör därför framgå av registret.

### 23.3.2 Vem skall vara ansvarig för biobanken?

Xenobiobanken måste bestå under lång tid. Det kräver att biobanken handhas av en stabil organisation. Inrättandet av en biobank sker för att tillgodose allmänhetens intresse av att eventuella risker kan minimeras och incidenter upptäckas på ett tidigt stadium. Mot denna bakgrund är det viktigt att biobanken har en trovärdig uppbyggnad. Det sagda medför att biobanken bör drivas i offentlig regi och handhas av en offentlig myndighet.

Det finns starka skäl att den som är ansvarig för xenoregistret också bör ha hand om biobanken. SMI, som dessutom är expertmyndighet inom smittskyddsområdet och med stor vana av att bevara och handskas med biologiskt material, bör därför bli ansvarig även för xenobiobanken.

### 23.3.3 Skyldighet att lämna biologiska prover

I biobanken skall biologiska prover från patienter och ursprungsdjur samlas och arkiveras för att eventuellt i framtiden kunna användas för retrospektiva analyser. Den som genomför kliniska försök med xenotransplantation eller, eventuellt i framtiden, behandling med xenotransplantation skall åläggas en skyldighet att lämna biologiska prover från patienterna och ursprungsdjuret till biobanken. Denna skyldighet bör regleras i författning. En sådan reglering kan också behövas för att utländska företag eller myndigheter skall ställa upp på att prover lämnas vidare.

### 23.3.4 Finansiering av biobanken

En biobank där proverna med stor sannolikt skall bevaras under lång tid är förhållandevis kostsam. Det framstår därför som rimligt att denna till en del finansieras genom avgifter. Biobanken är emellertid i första hand att se som en form av försäkring för samhällets räkning. Den bör därför också till en del finansieras med allmänna medel. Avgiftsnivån bör i likhet med vad som gäller vid läkemedelsprövningar kunna skilja sig åt beroende på om det är fråga om akademisk forskning eller fråga om kommersiell forskning med stöd av läkemedels- eller bioteknikindustrin.

### 23.3.5 Författningsteknisk reglering

Som framgår av redogörelsen i bakgrundsavsnittet är rättsläget när det gäller biobanker för närvarande mycket oklart. Det sagda talar för att inrättandet av en biobank bör regleras i en särskild lag. Lämpligen sker detta gemensamt med regleringen av xenoregistret.

## 24 Övriga frågor som tas upp i direktiven

### 24.1 Fördelning av biologiskt material från djur respektive människa

**Kommitténs bedömning:** Under den kliniska forskningsfasen bör patienter som accepteras för både allo- och xenotransplantation även vara aktuella för allotransplantation fram tills dess att en eventuell xenotransplantation genomförs.

#### 24.1.1 Inledning

I direktiven framhålls under rubriken fördelning av organ:

”Under den experimentella fasen, men även den dag transplantation av djurorgan [vävnad eller celler] eventuellt skulle vara en vedertagen behandlingsmetod, blir det en grannlaga uppgift att avgöra vilken patient som skall få ett organ från människa och vilken som skall få ett organ [vävnad eller celler] från djur”.

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

Det råder olika förutsättningar för fördelning av biologiskt material från djur respektive människa i den fas som i direktiven kallas den experimentella, och som utredningen valt att benämna den kliniska forskningsfasen, och i behandlingsfasen. Den kliniska forskningsfasen präglas av en osäkerhet beträffande resultaten. Fördelning av organ i behandlingsfasen är beroende av vad som framkommer i kliniska försök.

Fördelning av organ kan också påverkas av eventuell resursbrist både vad gäller allo- och xenotransplantat. Detta är beroende av prioriteringar i ett vidare perspektiv med hänsyn till fördelning av ekonomiska resurser

inom hela sjukvården och för samhällsinsatser i stort. Då bör sedvanliga principer vid resursknapphet gälla. Principerna för prioritering i detta sammanhang framgår av 2 § i HSL och i de riktlinjer för prioritering som framgår av bestämmelsens förarbeten. (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.)

Innan vi fördjupar resonemanget om fördelningsprinciper i klinisk forsknings- respektive behandlingsfas, vill kommittén fastslå två faktorer som är gemensamma för båda faserna, nämligen en aspekt relaterad till handlingsalternativ och en rättviseaspekt.

### 24.1.2 Faktorer gemensamma för klinisk forsknings- respektive behandlingsfas

#### **Handlingsalternativ**

För de patienter som kan komma ifråga för transplantation från djur och från människa finns det två handlingsalternativ. Antingen kan transplantation av organ, vävnader eller celler från människa *och* från djur accepteras eller så finns acceptans för enbart transplantation från endera djur eller människa. Det finns, som framgått, en rad skillnader mellan att genomgå en transplantation från människa och från djur. En av dessa skillnader handlar om väntetid. Den patient som accepterar att genomgå xenotransplantation torde behöva vänta endast under en begränsad planeringstid jämfört med den ovissa väntan som föreligger vid transplantation med organ från en avliden från människa.

#### **En rättviseaspekt**

Det är viktigt att rättvisa råder gentemot de patienter som väljer transplantation från djur lika väl som mot de patienter som väljer transplantation från människa. Vi menar med rättvisa att man inte skall särbehandlas varken i positiv eller negativ bemärkelse. Patienter som genomgått transplantation från djur och där transplantationen misslyckats bör inte få förtur på listan för organ från människa. Dessa patienter skulle då få en fördel gentemot andra patienter, som väntar på transplantation med organ från människa. Å andra sidan skall patienterna inte behöva vänta längre p.g.a. att de redan "fått en chans" i form av transplantation från djur.

### 24.1.3 Fördelning i klinisk forskningsfas

#### **Njurtransplantation**

Patienter som väntar på njurtransplantation har en alternativ livsuppehållande behandling i form av dialys, som dock inte erbjuder samma livskvalitet som transplantation. Patienten står därmed inte under samma press som de patientgrupper, som saknar varaktig alternativ behandling. Detta talar för att man kan vänta en längre tid på transplantation från människa. Det är trots detta sannolikt så att det finns patienter som kan vara intresserade av transplantation med njure från djur. Man kan då låta patienten stå kvar på listan för transplantation från människa intill den dag transplantation från djur kan erbjudas.

Patienter som genomgått transplantation från djur är inte aktuella för allotransplantation så länge som det förstnämnda transplantatet fungerar. Vid förlust av transplantatsfunktionen kan allotransplantation åter komma ifråga. Om transplantatet från djur inte fungerat eller endast fungerat under en kort tid, kan det vara rimligt att patienterna skall få tillgodoräkna sig den eventuella väntetid som de haft på allotransplantationslistan före genomförd xenotransplantation. Däremot är det inte rimligt att förlust av ett xenotransplantat leder till särskild förtur för allotransplantation.

#### *För- och nackdelar för patienterna*

Xenotransplantation ökar antalet alternativ för den njursjuka patienten. Detta kan ha positiva effekter men även upplevas som en stressituation. Det är många faktorer att ta hänsyn till, både för egen del och för närståendes del. Patientens möjlighet att ge ett informerat samtycke bör dock vara relativt god, eftersom det kan ske utan tidspress. Det finns tillfälle att ge upprepad muntlig och skriftlig information och att svara på frågor från patienten.

Ur den enskilde patientens perspektiv kan det innebära fördelar att stå kvar på väntelista för allotransplantation i väntan på xenotransplantation. Den största känslomässiga vinsten för patienten kan vara att man inte känner sig lika pressad att fatta ett beslut om transplantation från djur. Ur ett rättviseperspektiv har man hela tiden möjligheten att få en njure från människa under den tid förberedelser vidtas för transplantation från djur. Man blir således inte åsidosatt medan man väntar på njure från djur. För att säkerställa detta bör det, då en njure är tillgänglig för allotransplantation, i fördelningssituationen inte vara känt vilka patienter som enbart kan få transplantat från människa respektive vilka som också är aktuella för transplantat från djur. Annars kan det finnas en risk att

den personal som är involverad, när man har en njure från människa, omedvetet påverkas att *inte* välja den aktuella patienten eftersom man vet att vederbörande ändå kan bli transplanterad. Rättviseaspekten sätts då ur spel till förmån för patienter som inte accepterar xenotransplantation. Detta problem kan man lösa t.ex. med avidentifierade listor. De förväntade resultaten vid allo- respektive xenotransplantation har naturligtvis stor betydelse och måste tas med i avvägningen.

Om man kräver att patienten skall avföras från listan för allotransplantation i samma stund som förberedelser för xenotransplantation påbörjas, kan pressen för den njursjuka i själva beslutssituationen blir större. Om det skulle visa sig att en passande njure från en människa finns tillgänglig under väntetiden blir detta alternativ aldrig aktuellt för patienten.

Det finns emellertid också andra kategorier att ta hänsyn till, nämligen övriga väntande patienter. För dessa, vore det en fördel, om den som accepterar en njure från djur tas bort från listan över väntande på njure från människa. Då minskar konkurrensen om den bristvara som allotransplanterats utgör. Den situation som annars uppkommer är att om en njursjuk som sagt ja till transplantation från djur under väntetiden blir transplanterad med en njure från människa, så har denna njure transplanterats till en patient som kunde ha tänkt sig ett annat alternativ.

#### *Parallell till donation från närstående*

Man kan dra en parallell mellan att stå kvar på allotransplantationslistan och vänta på xenotransplantation och den situation som uppstår när en njursjuk patient har anmälts till transplantationslistan för njure från en avliden och det sedan uppdragas att det finns en närstående som vill donera en njure. Den utredning som görs på den tilltänkte donatorn tar olika lång tid, men kan variera mellan tre och tolv månader. I praktiken står den njursjuka ofta kvar på väntelistan under en del av eller hela utredningstiden. Man tar dock hänsyn till att det finns en närstående som eventuellt kommer att donera en njure. Den praktiska utformningen varierar med sannolikheten för att det blir en njurdonation. Motivet för denna hänsyn är just att den njursjuka inom en nära framtid med stor sannolikhet kommer att bli transplanterad med möjlighet till ett bättre resultat. Ur patientens synvinkel är detta att föredra framför en mera osäker transplantation med njure från en avliden donator. Till detta kommer den närståendes psykologiska reaktion om den sjuka får en avliden persons njure mitt under slutfasen av den utredning som förhoppningsvis skall leda till att den närstående kan bidra till ett bättre liv

för den sjuke. Njurdonation är ofta också ur donatorns synvinkel en positiv händelse. Det är berättigat att ta hänsyn till att det finns ett potentiellt alternativ för den njursjuka patienten också ur andra patienters synvinkel, nämligen övriga patienter på väntelistan som inte har möjlighet att få en njure från en närstående.

Det finns således en viss likhet vad gäller transplantation från närstående och xenotransplantation, vad gäller möjligheten att planera ingreppet. Det är dock så, att resultaten av transplantationen är bättre vid donation från närstående jämfört med om man fått en njure från en avliden person. Vid xenotransplantation förväntas resultaten istället att åtminstone initialt vara sämre än vid allotransplantation från en avliden.

### *Slutsats*

Kommittén anser att den njursjuka patienten som vill bli transplanterad med organ från djur skall ha möjlighet att stå kvar på allotransplantationsväntelista ända fram tills dess att xenotransplantation genomförs. Skälen för det är minskad press i beslutssituationen och en rättvisaspekt gentemot den enskilda patienten. Detta menar vi väger tyngre än hänsynen till de andra patienterna. Ovanstående synsätt kan innebära att planering för xenotransplantation genomförs inklusive organanskaffning och förbehandling av patienten, men att patienten ändå genomgår allotransplantation om en lämplig njure från människa blir tillgänglig. Stora resurser kan därvid ha behövt satsas till ingen nytta. Ett alternativt synsätt är att patienten avförs från allotransplantationslistan när planering för xenotransplantation går in i slutskedet. Det sistnämnda innebär en slags bromssträcka, för att undvika att ursprungsdjur och dyrbara resurser går till spillo. Det är i så fall forskargruppernas ansvar att bedöma och lämna förslag (inklusive kostnadsberäkning) på lämpligt tidsintervall för denna s.k. bromssträcka.



### **Hjärttransplantation**

Denna patientgrupp har en annan utgångspunkt än de njursjuka. Det finns ingen varaktig alternativ behandling att erbjuda i väntan på transplantation. I princip kan man ändå tillämpa samma resonemang som anförts ovan gällande njursjuka. Man bör dock tillägga att pressen att fatta beslut för transplantation från djur är större för hjärtsjuka patienter, just p.g.a. avsaknaden av behandling och därmed vetskapen att om man inte får ett hjärta i tid så avlider man. Därför finns det i fråga om hjärtsjuka ännu tyngre skäl att låta patienten stå kvar på väntelista för hjärta från människa.

Möjligheten för patienten att ge ett informerat samtycke kan vara mindre god om man väntar tills patienten blivit mycket dålig. Detta beror dels på rent medicinska skäl men också på det faktum att patienten kan känna sig oerhört pressad med utsikten att inte få ett hjärta i tid. Ett problem är att det kan vara svårt att förutse sjukdomens progresstakt, dvs. hur lång tid som förväntas återstå tills patienten blir kritiskt sjuk och avlider om inte ett transplantat kan erbjudas relativt omedelbart. Ett särskilt förhållande råder för patienter som behandlas med Heart-mate®: ett temporärt mekaniskt hjärtstöd i väntan på transplantation. Komplikationsrisken ökar om patienten måste vänta länge på transplantation.

Det är viktigt att ta upp frågan om xenotransplantation i god tid för att ge möjlighet till upprepad information. Det är ett sätt att minska pressen och skapa förutsättningar för ett informerat samtycke.

### **Transplantation av bukspottkörtel/ö-celler**

För diabetiker utgörs alternativen av fortsatt insulinbehandling, transplantation av hela bukspottkörteln eller transplantation enbart av de insulinproducerande cellerna (s.k. ö-celler).

Idag utförs bukspottkörtel- och ö-cellstransplantation endast till patienter som utvecklat diabetisk njurskada och som också behöver ett njurtransplantat. De läkemedel som måste ges för att hämma immunförsvaret efter en transplantation medför risk för allvarliga biverkningar. Dessa patienter måste ändå behandlas med immunförsvarshämmande läkemedel för sitt njurtransplantat. Först när bättre metoder för att hämma avstötningsreaktionen utvecklas är det rimligt att behandla diabetes med transplantation hos en större grupp patienter. Diabetes är en vanlig sjukdom och behovet kommer då att vida överstiga den tillgängliga vävnaden från mänskliga donatorer. Xenotransplantation av

ö-celler från gris kan ge möjlighet att transplantera alla därför lämpade patienter.

Under den kliniska forskningsfasen förefaller det vara rimligt att patienten också kan komma ifråga för allotransplantation. Man skulle kunna tänka sig ytterligare ett alternativ nämligen att man till en och samma patient ger celler från både människa och djur. Sådana forskningsplaner finns för närvarande på Huddinge sjukhus (se kapitel 8).

Angående informerat samtycke är situationen jämförbar med förhållandena för njursjuka patienter.

#### 24.1.4 Fördelning i behandlingsfas

Det är för tidigt att i nuvarande situation, innan man vet mer om resultaten av klinisk forskning, ta ställning till vilka fördelningsprinciper som skall gälla om xenotransplantation blir en vedertagen behandling. Med den kunskap vi har idag förefaller det mest rimligt att patienten, när transplantation blir aktuell, i samråd med sin läkare fattar beslut om vilken typ av transplantation som kan vara den bästa för just den enskilde individen. Prioriterings- och resursfördelning får sedan ske enligt sedvanliga principer inom hälso- och sjukvård.

## 24.2 Riktlinjer för kvalitetskontroll och säkerhet

**Kommitténs bedömning:** Kontrollen av xenotransplantatens säkerhet och kvalitet under den kliniska forskningsfasen genomförs huvudsakligen genom de kvalitetssäkringsrutiner som den som bedriver forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation förutsätts utarbeta. Kvalitetssäkringsrutinerna kommer att granskas och bedömas av Xenotransplantationsnämnden i samband med tillståndsprovningen och uppföljningen av studien. I de fall det biologiska materialet är importerat kommer detta också att gälla för utländska kvalitetssäkringsrutiner. Vägledande riktlinjer bör utformas av nämnden. Tillsynsmyndigheternas utvärderingar och inspektioner av verksamheten är en viktig faktor för att säkerställa att kraven på kvalitetskontroll och säkerhet är uppfyllda.

### 24.2.1 Inledning

I direktiven har särskilt tagits upp att vi skall föreslå riktlinjer för hur kontrollen av kvalitet och säkerhet skall gå till. Kommittén har endast berört frågan med inriktning på vad som bör gälla under klinisk forskningsfas. Vad som skall gälla i detta avseende om xenotransplantation kan bli en etablerad behandlingsform måste baseras på de kunskaper som erhållits under klinisk forskningsfas.

### 24.2.2 Ansvar för kvalitets- och säkerhetskontrollen

Under den kliniska forskningsfasen kommer den huvudsakliga kontrollen av xenotransplantatens kvalitet och säkerhet att ske genom tillämpningen av de kvalitetssäkringsrutiner (standard operating procedures, SOP) som den som bedriver kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation får förutsättas utforma. Dessa kvalitetssäkringsrutiner får sedan granskas av Xenotransplantationsnämnden i samband med tillståndsprövningen och uppföljningen av enskilda projekt. Mot denna bakgrund anser kommittén att det huvudsakligen bör överlämnas till nämnden att utfärda vägledande riktlinjer för hur kontrollen av säkerhet och kvalitet av xenotransplantaten bör bedrivas. Vi vill därför bara ge några kortfattade kommentarer av allmänt slag.

Forskargrupperna måste ha kvalitetssäkringsrutiner för hur de kliniska försöken skall genomföras och utvärderas i olika stadier. Inom ramen för dessa rutiner skall sedvanliga principer för god klinisk sed och god laboratoriesed med krav på dokumentation och användning av ackrediterade laboratorier följas. En annan mycket viktig del av kvalitetssäkringsarbetet är att tillse att det finns tillräckliga kunskaper och kompetens hos forskargruppens egen personal när det gäller t.ex. frågor om smittskydd och biosäkerhet. I rutinerna förutsätts därför ingå ett program för utbildning och kompetenshöjning av personalen. Det bör också finnas utarbetade rutiner för kontroller och provtagningar av personalen som skall följas, om en incident skulle inträffa. Det bör också finnas möjligheter för personal som så önskar att lämna ett utgångsblodprov.

Några allmänna reflektioner kan göras beträffande de olika stadierna.

Den som bedriver avel och uppfödning av djur avsedda för xenotransplantation måste ha ett program för kontinuerlig kartläggning och kontroll av djuren. Ett sådant program skall innefatta dokumentation av vilka rutiner som används på uppfödningens anläggningen och av alla incidenter som inträffar. I programmet måste också ställas krav på återkommande provtagningar och kliniska undersökningar av djuren utförda av

en veterinär. Det skall vidare krävas att proverna analyseras på ett ackrediterat mikrobiologiskt laboratorium. Djurens beteende skall regelbundet bedömas av en etolog eller av någon med motsvarande kompetens.

Transporter från uppfödninganläggningen till platsen för uttagsoperationen måste kunna genomföras på ett från både djurskydds- och biosäkerhetssynpunkt acceptabelt sätt och enligt i förväg fastställda rutiner.

Rutinerna för uttagsoperationen måste medge att högt ställda krav på säkerhet kan uppfyllas samtidigt som djurskyddslagstiftningens krav på minsta möjliga lidande för djuren tillgodoses. Här kan särskilt pekas på rutiner för undvikande av kontamination och användande av moderna metoder för fullgod bedövning.

Rutinerna för genomförande av själva ingreppet måste också bygga på ett i förväg fastställt kvalitetssäkringssystem. I detta system skall man dokumentera och säkerställa teamets sammansättning och kompetens, kliniken faciliteter och utrustning samt rutiner för hygien och sterilisering och rutiner för genomförande av mikrobiologiska analyser. I samband med ingreppet måste också tas prover från både patienten och själva transplantatet för förvaring i xenobiobanken.

Ett program för uppföljning och kontroll av xenotransplantaterade patienter skall utformas och granskas av nämnden i samband med tillståndsprövningen. Programmet skall vara upplagt och genomföras på ett sådant sätt att alla incidenter som inträffar kan analyseras och åtgärdas på ett så tidigt stadium som möjligt. Det skall också möjliggöra insamlandet av uppgifter till xenoregistret och av biologiskt provmaterial till xenobiobanken samt incidentrapportering till nämnden. Vad gäller närstående och andra berörda personer skall det finnas en handlingsplan på vilka åtgärder som skall vidtas för uppföljning och kontroll i den situationen att en incident inträffar.

Det skall naturligtvis även finnas rutiner för uppföljning och kontroll av ursprungsdjurens och observationsdjurens hälsa och välbefinnande. Dessa rutiner kommer dock i huvudsak utformas av den som bedriver avel och uppfödning av djur avsedda för xenotransplantation.

Det är viktigt att endast ackrediterade och välrenommerade laboratorier används. Den av WHO utformade kriterielistan för uteslutande av olika smittämnen vid xenotransplantation kan därvid vara en utgångspunkt för bedömningen av vilka analyser som kan behöva genomföras (se WHO-rapporten *Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management*, WHO/EMC/ZOO/98.1, annex 1).

Forskargruppernas interna kvalitetssäkringsrutiner kommer att bli föremål för granskning och värdering både i samband med tillståndsprövningen och i den efterföljande uppföljningen och utvärderingen. Att

projektens program för kontroll av säkerhet och kvalitet är av tillräckligt hög standard utgör ett viktigt led i den riskvärdering som Xenotransplantationsnämnden skall företa vid prövningen av om en enskild ansökan skall bifallas eller inte. Nämnden måste också i samband med uppföljningen av projekten genom rapporter och de inspektioner som tillsynsmyndigheterna gör få information om hur rutinerna efterföljs och fungerar.

### 24.2.3 Kontrollen av säkerhet och kvalitet vid importerat biologiskt material

Forskningen inom xenotransplantation liksom annan biomedicinsk forskning är i högsta grad internationell. En viktig fråga blir därför hur kontroll av säkerhet och kvalitet skall gå till när det biologiska materialet som är avsett att användas i ett xenoförsök har importerats till Sverige.

Kvalitetssäkringsrutinerna bör vara utformade med utgångspunkt från internationella standarder. Avel och uppfödning av ursprungsdjur och omständigheterna kring genomförandet av uttagsoperationen måste därför dokumenteras på ett likartat sätt oberoende av från vilket land det biologiska materialet härrör. Det innebär att även utländska program för avel och uppfödning av djur avsedda för xenotransplantation och rutiner för uttagande av xenotransplantat kommer att kunna bli föremål för Xenotransplantationsnämndens prövning på motsvarande sätt som inhemska kvalitetssäkringsrutiner. Som framgår av regelverket åligger det sökanden att tillse att erforderlig information och dokumentation i dessa avseenden bifogas ansökan annars kan denna avslås enbart på denna grund.

Xenotransplantationsnämndens prövning och uppföljning av studier kommer därför även vad avser importerat biologiskt material att lägga fast ramarna för hur kontrollen av säkerhet och kvalitet bör bedrivas.

### 24.2.4 Tillsynsmyndigheternas roll

En annan viktig roll innehas av de olika tillsynsmyndigheterna Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Jordbruksverket. Framför allt innefattar denna möjligheter till utvärderingar, inspektioner och stickprovskontroller som i sin tur kan ge information om kvalitetssäkringsrutinerna följs och om de rent faktiskt fungerar eller om de behöver förändras i något eller några avseenden. Tillsynsverksamheten utgör därför en viktig faktor för att säkerställa att erforderliga krav på kontroll och säkerhet uppfylls.

Det åligger Socialstyrelsen att genom bl.a. utvärderingar och inspektioner utöva tillsyn över den verksamhet som bedrivs inom ramen för hälso- och sjukvården. Enligt 6 kap. 3 § lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område skall tillsynen främst syfta till att förebygga skador och eliminera risker i hälso- och sjukvården.

I den mån en viss typ cellterapi med djurceller bör betraktas som läkemedel utövas tillsynen i stället av Läkemedelsverket enligt 23 och 24 §§ läkemedelslagen (1992:859).

I djurskyddslagstiftningen föreskrivs att regelbundna inspektioner skall göras av djurskyddsinspektörer för att kontrollera försöksdjurens förhållanden. Som vi tidigare har framhållit är det viktigt att djurens beteende och fysiologiska egenskaper och mikrobiologiska status följs upp och kontrolleras kontinuerligt. Den centrala tillsynen över efterlevnaden av djurskyddslagen och andra föreskrifter på djurskyddsområdet utövas enligt 24 § djurskyddslagen (1988:534) av Jordbruksverket.

## 25 Generella direktiv

Kommittén har haft att beakta regeringens direktiv till samtliga kommittéer och särskilda utredare om att pröva offentliga åtaganden (dir. 1994:23), om att redovisa jämställdhetspolitiska konsekvenser (dir. 1994:124), om att redovisa regionalpolitiska konsekvenser (dir. 1992:50) samt konsekvenser för brottsligheten och det brottsförebyggande arbetet (dir. 1996:49). Dessa direktiv upphävdes den 1 januari 1999 och ersattes av 15 § kommittéförordningen (1998:1474).

I denna bestämmelse sägs att om förslagen i ett betänkande har betydelse för den kommunala självstyrelsen, skall konsekvenserna i det avseendet anges i betänkandet. Detsamma gäller när ett förslag har betydelsen för brottsligheten och det brottsförebyggande arbetet, för sysselsättning och offentlig service i olika delar av landet, för små företags arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor i övrigt i förhållande till större företags, för jämställdheten mellan kvinnor och män eller för möjligheterna att nå de integrationspolitiska målen.

Kommittén anser att det endast finns skäl att kommentera förslagets betydelse för brottsligheten och det brottsförebyggande arbetet samt för jämställdheten mellan kvinnor och män. Kostnadskonsekvenser tas upp i kapitel 26.

Som vi tidigare framhållit förekommer det att veterinärer och skötare av försöksdjur hotas och utsätts för skadegörelse av vissa djurrättsaktivister. Eftersom vårt förslag kan innebära ett utökat användande av försöksdjur, finns det risk för att förslaget snarast kan bidra till en ökad brottslighet av ovan beskrivet slag. Det är därför svårt att hävda att det bidrar till det brottsförebyggande arbetet. Det bör dock framhållas att kommittén har haft som grundkrav att djurskyddslagstiftningen skall upprätthållas fullt ut i syfte att inte riskera djurens välbefinnande. Svenska myndigheter har dessutom nyligen tagit initiativ för att stävja brottslighet, som är riktad mot försöksdjursverksamhet.

I HSL anges att *vård* skall ges på lika villkor för hela befolkningen. Kommittén har huvudsakligen uttalat sig om den kliniska forskningsfasen och inte behandlingsfasen, men det förtjänar att påpekas att kvinnor såväl som män skall ha möjlighet att delta i kliniska försök i samma utsträckning. Vid tillsättningen av ledamöter i Xenotransplantationsnämnden skall jämställdhetsaspekter beaktas. Sammanfattningsvis

anser kommittén att några negativa effekter för jämställdheten inte följer av vårt förslag.

Kommittén anser inte att det framlagda förslaget i övrigt får någon sådan inverkan på de nämnda områdena att någon särskild redovisning av konsekvenserna är motiverad.



## 26 Kostnadskonsekvenser

### 26.1 Uppdraget

Kommittén skall också ta ställning till de ekonomiska konsekvenserna av sina förslag. Eftersom betänkandets förslag har begränsats till att gälla den kliniska forskningsfasen av xenotransplantation begränsas också värderingen av ekonomiska konsekvenser för staten till denna fas.

### 26.2 Forskning och utveckling

Finansiering av forskningsprojekt inom xenotransplantation sker genom anslag som söks i konkurrens med andra forskningsprojekt. Anslagsgivare är offentliga och privata fonder samt universitet och högskolor. Utvecklingen av xenotransplantation har också ett stort kommersiellt intresse och redan idag satsas stora resurser inom läkemedelsindustrin på forskning som förväntas leda till framtida ekonomiska vinster i den mån xenotransplantation blir en etablerad klinisk behandlingsmetod.

Kommitténs förslag om att tillåta klinisk forskning inom xenotransplantation under speciella betingelser innebär att forskningsmedel i sedvanlig konkurrens kommer att tilldelas projekt med inriktning på xenotransplantation. Också forskningsmedel från läkemedelsföretag och medicinsk industri kan riktas till forskargrupper inom Sverige. Liksom vid annan probleminriktad forskning kan man förvänta sig att även forskning inom xenotransplantation leder till allmän kompetenshöjning och forskningsresultat av betydelse också för andra verksamheter.

Utgångspunkten är att fortsatt forskning inom xenotransplantation finansieras inom ramen för tillgängliga forskningsmedel.

## 26.3 Central beslutsinstans

Endast en ungefärlig värdering kan göras avseende kostnaderna för den centrala beslutsinstansen. Med en sammansättning i enlighet med kommitténs förslag kan den årliga kostnaden beräknas uppgå till cirka 400 000 kr.

Till grund för beräkningen ligger en bedömning att det årligen skall komma in högst åtta ansökningar som vardera skall bedömas av tre granskare och att beslutsinstansen sammanträder fyra gånger per år. Kommittén har antagit att arvode utgår till ordf. med 3 000 kr/mån, till v. ordf. med 1 500 kr/mån, till granskare med 3 000 kr/ärende och till ledamöterna med 1 100 kr/sammanträde. Varje sammanträde beräknas medföra resekostnader på 40 000 kr och dessutom bör finnas ett reseanslag på 60 000 kr.

Beräkningarna förutsätter att ordinarie arbetsgivare betalar full lön enligt den tradition som gäller då offentligt anställda medverkar i kommittéer och sammanträden för centrala myndigheter. Detta kan innebära svårigheter att rekrytera personer med tillräcklig kompetens. Ett särskilt problem utgör den förändring som skett inom universitet och högskolor och som innebär att professorer och andra forskare i stor utsträckning förväntas finansiera sin verksamhet med forskningsmedel som söks i öppen konkurrens. Fokusering på den egna och institutionens forskning ger därvid ett bättre konkurrensläge än att som expert medverka i kommittéer och annat arbete för centrala myndigheter.

Finansiering av den centrala beslutsinstansen kan antingen ske via avgift för varje ansökan eller med offentliga medel eller med en kombination av dessa båda alternativ. Vid en avgiftsfinansiering skulle ovanstående beräkning leda till en kostnad på 50 000 kr per ansökan. Eftersom en sådan avgiftsnivå kan ha en hämmande verkan särskilt på universitetsbaserade forskningsprojekt utan inblandning av kommersiella intressen har kommittén föreslagit att beslutsinstansen huvudsakligen skall finansieras av allmänna medel. I en inledningsfas är antalet ansökningar också en mycket oviss faktor, något som i hög grad påverkar finansieringen. Dessutom bör en kompletterande avgift på 25 000 kr tas ut för varje ansökan. För rena universitetsprojekt utan kommersiella intressen kan avgiftsreduktion medges.

## 26.4 Register och biobank

Kommittén föreslår att ett särskilt register inrättas för uppföljning av patienter som genomgått xenotransplantation. Till detta register knyts en biobank för långtidsförvaring av blodprover och andra vävnadsprover. Register och biobank föreslås ingå i Smittskyddsinstitutet. De extra kostnader som därmed genereras beräknas till högst 500 000 kr/år för lokaler och apparatur. En person med forskarutbildning anställs på halvtid för skötsel och administration till en beräknad kostnad av 260 000 kr/år. Tjänsteinnehavaren förväntas också fungera som sekreterare för den centrala beslutsinstansen inom sin halvtidstjänst.

Kommittén har som framgått ansett, mot bakgrund av att register och biobank har ett stort allmänintresse, att finansiering delvis bör ske med allmänna medel och delvis med avgifter. I kostnadsberäkningen utgår emellertid kommittén från att all finansiering sker med allmänna medel.

## 26.5 Kostnadskonsekvens för staten

Med ovanstående beräkningar och förslag innebär etablerandet av ett särskilt regelverk och en särskild beslutsprocess för klinisk forskning inom xenotransplantation en årlig kostnadsökning för staten på högst 1 160 000 kr. Kostnadsökningen är således förhållandevis marginell ur statsfinansiell synpunkt samtidigt som samhället därigenom får en infrastruktur som kan hantera fortsatt forskning inom xenotransplantation på ett trovärdigt och säkert sätt. Kostnadsökningen bör därför kunna finansieras genom tillägg till statsbudgeten, främst en höjning av anslaget till Smittskyddsinstitutet. Denna bedömning måste ses i belysning av vilka kostnadskonsekvenser som kan bli följden av att xenotransplantation blir etablerad behandling, varigenom hälsorelaterade behov bättre kan tillgodoses.

## 26.6 Kostnadskonsekvens om xenotransplantation blir etablerad behandling

Om klinisk forskning leder till att xenotransplantation blir etablerad klinisk behandling kommer de ekonomiska effekterna sannolikt att bli mycket stora. På vissa områden kan xenotransplantation tänkas förbilla sjukvården. Inom andra områden kan xenotransplantation tänkas medföra en påtaglig ökning av sjukvårdskostnaderna, särskilt om behandlingen leder till livräddande åtgärder för stora patientgrupper som

annars skulle ha avlidit. Kostnaden måste då ses i ett vidare perspektiv. Vid resursbrist får prioritering ske i enlighet med bestämmelserna i HSL.

Idag erbjuds alla patienter med njursvikt livsuppehållande dialysbehandling oberoende av ålder eller komplicerande sjukdom. Medicinskt lämpade patienter erbjuds njurtransplantation och om sådan kan genomföras innebär det en besparing för sjukvården på i genomsnitt 2,7 miljoner kronor för varje transplantation.

Kostnaderna vid klinisk xenotransplantation blir helt beroende av vilka resultat man kan uppnå med behandlingen och hur alternativ behandling därmed påverkas. SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, konstaterar i sitt SBU-Alertdokument *Xenotransplantation – med exempel från njurtransplantation* att det idag inte går att utifrån kliniska data beräkna de ekonomiska konsekvenserna av xenotransplantation för hälso- och sjukvården och andra samhällssektorer.

Med hjälp av modeller baserade på vissa antaganden har SBU ändå försökt att skatta de framtida ekonomiska konsekvenserna av xenotransplantation som ett behandlingsalternativ vid kronisk njursvikt. Under förutsättning att resultatet är detsamma som vid allotransplantation, att läkemedelskostnaden är densamma och att indikationen är oförändrad skulle xenotransplantation medföra en besparing jämfört med dagens kostnader. Ytterligare förutsättningar är att ett ursprungsdjur enbart kostar 50 000 kr och att det inte föreligger någon risk för smittspridning. Om indikationerna för transplantation vidgas ökar besparingen genom att färre patienter skulle kräva dialys. Man påpekar att högre kostnad för ursprungsdjur respektive krav på långvariga kontroller på grund av infektionsrisk istället skulle kunna medföra en kostnadsökning. Kommittén bedömer att detta senare scenario är mera sannolikt.

Inför det att xenotransplantation eventuellt blir etablerad behandling skall ny prövning göras och denna skall inkludera ekonomisk värdering i ett vidare sjukvårdsperspektiv. Den kliniska forskningsfasen kan då väntas ha medfört ett helt annat och bättre underlag för beräkningarna.

## 27 Författningskommentar

### 27.1 Förslaget till xenoprövningslag

#### 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.

I paragrafen ges den grundläggande definitionen av xenotransplantation. Genom hänvisningar i andra författningar kommer den att gälla för hela det särskilda regelverket.

Enligt *första stycket* menas med xenotransplantation i första hand medicinska åtgärder som innefattar överföring av levande biologiskt material från djur till människa. Det skall röra sig om viabelt biologiskt material, dvs. material som innehåller levande celler. Den grundläggande tanken med xenotransplantation är ju att överföra biologiskt material som kan fungera fysiologiskt i mottagarens kropp.

Enligt *andra meningen* likställs härmed s.k. extra-corporeal perfusion som innebär att en patients blod eller kroppsvätska utanför kroppen kommer i kontakt med levande biologiskt material från djur och där blodet eller kroppsvätskan sedan återförs till patienten. Som exempel kan nämnas s.k. leverdialys ("bioartificiell lever") där levande celler från gris används i en medicinteknisk produkt. Andra exempel är när patientens blodbana kopplas samman med hela djurorgan med hjälp av en dialyspump på det sätt som skedde med en grisljure i de två experimentella försöken i Göteborg 1994-95 (se avsnitt 8.3).

Med medicinska åtgärder avses detsamma som åtgärder som utgör hälso- och sjukvård enligt 1 § HSL, dvs. åtgärder för att förebygga, utreda och behandla sjukdomar och skador. Definitionen i HSL är vid-

sträckt och omfattar bl.a. transplantation, men även olika former individinriktad och miljöinriktad förebyggande vård (t.ex. epidemiologiska undersökningar) innefattas. Avgränsningen görs ofta på så sätt att hälso- och sjukvården anses omfatta sådan verksamhet som kräver medverkan av medicinskt utbildad personal.

I *andra stycket* finns en definition av biologiskt material. Med sådant material avses organ, vävnad, celler eller delar därav som är avsett för transplantation eller annat jämförbart ändamål. Att även delar av celler har angetts beror på att den snabba utvecklingen inom molekylärbiologi och biomedicin kan innebära att endast vissa vitala delar av en cell kommer att användas. Så länge det är fråga om viabelt material av animalt ursprung som är avsett för transplantation eller annat jämförbart ändamål bör det omfattas av det särskilda regelverket.

Det biologiska materialet skall vara avsett för transplantation eller annat jämförbart ändamål. Med sistnämnda uttryck avses t.ex. extracorporeal perfusion.

Om levande biologiskt material från djur är en integrerad del av en medicinteknisk produkt bör produkten prövas enligt det av oss föreslagna regelverket för xenotransplantation. Lagen (1993:584) om medicintekniska produkter och det bakomliggande EU-direktivet avseende sådana produkter omfattar nämligen endast icke-viabelt material (jfr Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd [SOSFS 1994:20] om medicintekniska produkter 2 § p. 5 g).

I den grundläggande läkemedelsdefinitionen i 1 § läkemedelslagen (1992:859) anges att varan för att vara läkemedel bl.a. skall vara avsedd att tillföras människor eller djur. Kravet på tillförande har tolkats som att varan skall vara avsedd att helt eller delvis absorberas i organismen (se prop. 1991/92:107 s. 69 f.). Genom detta krav utesluts bl.a. implantat och diagnostiska produkter från läkemedelslagens tillämpningsområde. Enligt förarbetena bör donerat helblod undantas, medan olika former av industriellt bearbetade blodprodukter hänförs till läkemedel.

Vad gäller xenotransplantat torde organ, vävnad och s.k. fria celler inte anses som läkemedel, utan behandlas på samma sätt som helblod. Cellterapiprodukter som innehåller xenogena levande celler och tillverkas industriellt kan däremot anses som läkemedel (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.

Det finns ännu inga xenogena cellterapiprodukter som är färdiga att släppas ut på marknaden. Frågan är hur den kliniska prövningen av sådana produkter skall gå till, om de skall betraktas som läkemedel. Det finns ännu inga gemensamma EU-regler för kliniska prövningar. Ett förslag till direktiv om implementering av god klinisk sed vid klinisk läkemedelsprövning har lagts fram av kommissionen (OJ C 306, 8.10.1997, s. 9) men är fortfarande föremål för beredning. Enligt det nu reviderade förslaget skall direktivet tidigast börja gälla någon gång under år 2001 (se 1999/C 161/05).

Så länge det inte finns några bindande gemenskapsregler för själva den kliniska prövningen bör för industriellt utvecklade cellterapiprodukter krävas tillstånd att starta prövningen såväl av Xenotransplantationsnämnden som av Läkemedelsverket enligt 7 § läkemedelslagen.

## 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.

Den beslutsprocess som regleras i denna lag och i föreskrifter som utfärdats med stöd av denna lag görs enligt paragrafens *första stycke* exklusiv och obligatorisk. Ansökningar om att få bedriva kliniska försök med xenotransplantation måste prövas enligt den av oss föreslagna särskilda beslutsprocessen.

Enligt *andra stycket* införs ett förbud mot att utföra xenotransplantation på annat sätt än genom ett kliniskt försök. Förbudet är straffsanktionerat i 8 § och medför att det knappast kan anses försvarligt att utföra ens livräddande behandling med xenotransplantation i en akutsituation, om inte detta sker inom ramen för ett tillstånd att bedriva kliniska försök. Förbudet motiveras av den risk för tredje man som föreligger vid xenotransplantationer som inte är välkontrollerade och inte har varit föremål för en noggrann tillståndsprövning.

## 3 §

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

Av paragrafen framgår att tillståndsprövningen skall göras av Xenotransplantationsnämnden. Frågan om beslutsinstansens organisation och kompetens samt om uppbyggnaden av den särskilda beslutsprocessen har behandlats i den allmänna motiveringen (se avsnitt 20.1 och 20.2). Kravet på tillstånd är obligatoriskt. Tillståndsplikten är straffsanktionerad enligt 8 §.

#### 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.

I paragrafens *första stycke* regleras förhållandet mellan prövningen i nämnden och den etiska prövningen i den regionala forskningsetikkommittén. Frågan har tidigare berörts i allmänmotiveringen (se avsnitt 20.2.1). Som framgår av paragrafen är ett godkännande från en forskningsetikkommitté ett obligatoriskt krav. Forskningsetikkommittén har med andra ord tillagts en vetorätt. Innebörden av denna blir att kommittéernas prövning som annars i formell mening endast är rådgivande blir bindande om den gäller kliniska försök med xenotransplantation. Eftersom ansökningarna skall lämnas in till Xenotransplantationsnämnden får ärendet skrivas av där om något godkännande inte ges. Ett sådant avskrivningsbeslut kan överklagas av sökanden. En likartad ordning gäller redan i dag avseende kliniska läkemedelsprövningar i sådana fall där tillstånd inte ges, eftersom godkännande saknas från en regional forskningsetikkommitté.

I *andra stycket* finns en definition på forskningsetikkommitté. Definitionen behövs därför att egentligt författningsstöd saknas för kommittéernas verksamhet. Den ansluter nära till definitionen i 19 § andra stycket PUL. Termen "forskningsetikkommitté" används i stället för "forskningsetisk kommitté" beroende på att forskningsetikkommitté numera är den vedertagna termen. Härmed avses således de regionala forskningsetikkommittéer som är knutna till de medicinska fakulteterna i de olika sjukvårdsregionerna och där Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik intar en samordnande och policyskapande roll.

I övrigt har i förhållande till regleringen i PUL lagts till att det för instanser som inte är knutna till ett universitet eller högskola skall vara fråga om en *jämförbar* instans som i mera betydande omfattning



finansierar forskning. Tillägget motiveras av att det klart skall framgå att det inte är tillräckligt med en prövning i en intern etisk kommitté hos ett läkemedelsföretag eller någon annan kommersiell intressent.

## 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.

I paragrafens *första stycke* finns en hänvisning till tillståndsprövningen enligt 21 § djurskyddslagen (1988:534). Som framgår av den allmänna motiveringen innebär användning av djur för xenotransplantation en sådan användning av djur för vetenskapligt ändamål som avses i 19 § djurskyddslagen (jfr avsnitt 7.1.3 och 10.6.2). Innebörden av detta är att ursprungsdjuren skall anses som försöksdjur och att det särskilda regelverket i djurskyddslagstiftningen som avser sådana djur blir tillämpligt. Det krävs därför godkännande av en djurförsöksetisk nämnd innan ett kliniskt försök med xenotransplantation får påbörjas.

Den djurförsöksetiska nämnden har vetorätt på motsvarande sätt som forskningsetikkommittén enligt 4 §. Vad i övrigt gäller förhållandet mellan Xenotransplantationsnämnden och de djurförsöksetiska nämnderna i beslutsprocessen hänvisas till den allmänna motiveringen (se avsnitt 20.2.1).

De djurförsöksetiska nämndernas organisation och sammansättning framgår av 41-49 §§ djurskyddsförordningen (1988:539). För en allmän beskrivning hänvisas till vår tidigare redogörelse för djurskyddslagstiftningen (se avsnitt 10.6.3).

I *andra stycket* regleras den särskilda situationen att xenotransplantatet har importerats. För att Xenotransplantationsnämnden i en sådan situation skall få ett bättre underlag för att pröva de djurskyddsmässiga aspekterna av en viss studie krävs att sökanden i sin ansökan dokumenterar hur uppfödningen och djurhållningen av ursprungsdjuren har gått till samt hur uttagsoperationen har genomförts (jfr 3 § i förslaget till xenoprövningsförordning [2000:000]). För att tillse att prövningen av djurs välbefinnande och hälsa vilar på samma underlag i de nu berörda fallen som i de fall där uttagsoperationen görs i Sverige bör Xenotransplantationsnämnden inhämta yttrande från en djurförsöksetisk nämnd om uppfödningen och hållandet av ursprungsdjuren samt omständigheterna kring uttagsoperationen står i överensstämmelse med bestämmelserna i

djurskyddslagstiftningen. Den djurförsöksetiska nämndens yttrande kommer huvudsakligen vila på redogörelsen och dokumentationen i ansöknings, men det bör också finnas möjligheter för denna nämnd att höra med motsvarande beslutsinstanser i det land varifrån det biologiska materialet kommer.

Enligt vår uppfattning kan det vara lämpligt att utse en särskild djurförsöksetisk nämnd för att avge yttrande i de nu berörda fallen. Om så skall ske och i så fall vilken nämnd som bör utses får avgöras av Centrala försöksdjursnämnden.

## 6 §

Vid tillståndsprovningen 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.

Bestämmelsen kan sägas utgöra portalparagrafen för den tillståndsprovning som skall företas av Xenotransplantationsnämnden. I den anges utifrån vilka utgångspunkter som provningen skall ske. Frågan har tidigare berörts i den allmänna motiveringen (se särskilt avsnitt 19.2.2, 20.1.1 och 20.1.2).

Nämnden skall enligt första meningen i bestämmelsen granska försöket från medicinska, etiska, djurskyddsmässiga och rättsliga utgångspunkter. Samtliga dessa aspekter skall vägas in i provningen. I fyra punkter har sedan angetts vissa omständigheter som särskilt skall beaktas. De ansluter nära till de principer som vi tidigare har valt som utgångspunkter för vårt ställningstagande (jfr avsnitt 17.2, 18.3.4 samt 19.2.2 och 19.2.3).

I *första punkten* anges vad vi har benämnt **kunskapskravet**. Kliniska försök är ett led i en forskningsprocess där kunskaper som kan vara till nytta för framtida patienter och samhället i stort är av vital betydelse. Nämnden skall därför i sin provning bedöma t.ex. om en viss studie innebär ett uppfyllande av målsättningen att söka kunskaper på områden

med stor potential där det är möjligt att på sikt tillgodose starka hälso-relaterade behov.

Enligt *andra punkten* skall också särskilt beaktas i vilken grad försöket kan terapeutiskt hjälpa de deltagande patienterna. Patienternas behov kan tala starkt för att försöket genomförs, t.ex. om det rör sig om livräddande behandling.

I *tredje punkten* anges att de risker för skada eller obehag för patienters, andra försökspersoners eller andras fysiska eller psykiska hälsa som försöket kan innebära skall särskilt beaktas vid prövningen, varvid hänsyn också skall tas till de skyddsåtgärder och andra försiktighetsmått som kan vara påkallade till följd av riskerna. Härigenom inkorporeras **försiktighetsprincipen** i själva tillståndsprövningen. Detta ansluter till vad vi tidigare har kommit fram till rörande behovet av en individuell riskvärdering för varje projekt (se avsnitt 18.4).

Det bör särskilt framhållas att både riskerna för försöksdeltagarna själva och riskerna för nära kontakter eller andra personer skall beaktas. För försökspersoner som inte är patienter samt för nära kontakter och andra utomstående personer kan endast minimala risker accepteras (jfr avsnitt 17.2.4). Om försöket sannolikt kan komma till nytta för patienterna kan dock större risker för dem accepteras.

Enligt *fjärde punkten* skall slutligen särskilt beaktas hur försöket kan väntas påverka djurs välbefinnande och hälsa. Djurens välfärd är således en viktig bedömningsgrund för nämndens tillståndsprövning. Eftersom det talas om *djurs* välbefinnande och hälsa avses inte endast det aktuella ursprungsdjuret utan även t.ex. avelsdjur och observationsdjur.

Nämndens prövning bör också ha en mer generell prägel och avse hur den typ av xenotransplantation som föreslås i en ansökan kan tänkas påverka djurens välfärd i ett större djurskyddsmässigt perspektiv. Som exempel kan nämnas, om det för en viss typ av xenotransplantation krävs en mer vittgående genmodifiering som kanske leder till att ett större antal försöksdjur kommer behöva användas under den prekliniska forskningsfasen och det kan leda till fysiologiska problem för vissa djur, bör nämnden kunna beakta detta och vägra tillstånd. Detta bör gälla även om just det aktuella ursprungsdjuret inte uppvisar några tecken på sådana problem.

## 7 §

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

Prövningstillstånd krävs vid överklagande till kammarrätten.

Nämndens beslut i tillståndsärenden skall kunna överklagas till allmän förvaltningsdomstol. Frågan har tidigare berörts tämligen utförligt i den allmänna motiveringen, varför hänvisas till detta avsnitt (se avsnitt 20.2.3).

## 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.

Enligt paragrafen skall den som uppsåtligen eller av oaktsamhet bryter mot förbudet att utföra xenotransplantation på annat sätt än inom ramen för ett kliniskt försök eller som genomför ett kliniskt försök utan erforderligt tillstånd kunna straffas.

Straffskalan är böter eller fängelse i högst sex månader. Normalstraffet är böter. Fängelse torde kunna komma i fråga endast för uppsåtliga gärningar. Medverkan till brott enligt denna paragraf är straffbar enligt 23 kap. 4 § första stycket BrB. Endast fullbordade brott är straffbara.

## 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.

Enligt paragrafen bemyndigas regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer att meddela ytterligare föreskrifter om villkor för kliniska försök, beslutsprocessen och nämndens arbetsformer och sammansättning.

Vårt förslag innehåller vissa sådana föreskrifter. Här kan hänvisas till förslaget till xenoprövningsförordning och förslaget till förordning med instruktion för Xenotransplantationsnämnden.

## 27.2 Förslaget till lag om register och biobank för xenotransplantation

Vårt förslag till lag om register och biobank för xenotransplantation måste i vad avser 3 kap. om xenobiobanken ses mot bakgrund av att regeringen genom beslut den 17 juni 1999 (dnr S1999/2313/HS och 1999/4970/HS) har givit Socialstyrelsen i uppdrag att göra en översyn av frågor som är förknippade med användning av humanbiologiskt material i biobanker samt att lämna förslag till en särskild lagstiftning om biobanker. Uppdraget skall redovisas till regeringen senast den 1 maj 2000. Vi har mot denna bakgrund avstått från att uttala några mer generella principer rörande t.ex. äganderätten och förfoganderätten till biologiskt provmaterial som förvaras i en biobank. Vårt förslag till reglering av xenobiobanken har med beaktande därav fått en mera konkret utformning.

### 1 kap. Allmänna bestämmelser

#### Definitioner

##### 1 §

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

Här kan hänvisas till kommentaren till 1 § 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.

I paragrafen finns en definition av ursprungsdjur betingat av lagtekniska skäl. Bakgrunden till användningen av termen "ursprungsdjur" har berörts tidigare i den allmänna motiveringen (se kapitel 1).

## 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.

Av paragrafen framgår att Smittskyddsinstitutet skall handha registret och vara personuppgiftsansvarigt för detta. Registret benämns xenoregistret. Frågan om ansvarig myndighet har tidigare berörts i den allmänna motiveringen (se avsnitt 23.2.3).

Med personuppgiftsansvaret följer enligt 9 § PUL ett antal skyldigheter. Dessa innebär bl.a. att personuppgifter skall behandlas lagligt, korrekt och i enlighet med god sed.

### **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.

Lagen om hälsodataregister är avsedd att utgöra en ramlag för alla centrala register som förs av centrala förvaltningsmyndigheter inom hälso- och sjukvården. I princip utgör xenoregistret ett hälsodataregister. I den mån ingen avvikande reglering görs i denna lag har vi därför funnit det lämpligt att låta lagen om hälsodataregister vara tillämplig.

Av PUL följer att bestämmelser i lagar och förordningar som avviker från PUL gäller framför denna. I förevarande paragraf uttrycks förhållandet mellan PUL och denna lag på det sättet att PUL gäller om inget annat sägs i denna lag eller i lagen om hälsodataregister (1998:543). Det innebär bl.a. bestämmelser om information samt bevarande och gallring ges i PUL.

I PUL anges att en personuppgift inte får bevaras längre än vad som är nödvändigt med hänsyn till ändamålet med registret. Eftersom ändamålet innebär bl.a. uppföljning och möjligheter till smittspårning som kan avse virus med mycket långa latensperioder torde det vara nödvän-

digt att bevara uppgifterna under lång tid, i vart fall i 40-50 år. Det kan emellertid vara onödigt att lägga fast någon särskild tidsgräns, eftersom kunskaperna om latensperioder kan förändras. Den allmänna regleringen i PUL bör därför gälla.

## 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 forskningsetik-kommitté.

I bestämmelsen regleras för vilka ändamål som registret får föras. Frågan har tidigare kort berörts i den allmänna motiveringen (se avsnitt 23.2.1). Genom ändamålsbestämmelsen anges den yttre ramen för vad de uppgifter som finns i xenoregistret får användas till. Ändamålsbestämningen har avgörande betydelse för vilka uppgifter som får tas in i registret och hur uppgifterna får behandlas. Den är därför av stor vikt för den personliga integriteten. Det åligger SMI att som personuppgiftsansvarigt för registret se till uppgifterna i detta används på ett sätt som står i överensstämmelse med ändamålsbestämningen.

Inrättandet av registret är främst påkallat av smittskyddsskäl. Det ändamålet täcks av ändamålen ”uppföljning av hälso- och sjukvård” och ”för epidemiologiska undersökningar”. Det kan emellertid vara klokt att inte begränsa ändamålsstyrningen i högre grad än vad som gäller enligt lagen om hälsodataregister. Registret bör därför också få användas för framställning av statistik, utvärdering och kvalitetssäkring av hälso- och sjukvård samt för forskning (jfr 3 § lagen om hälsodataregister).

De angivna ändamålen avviker något från regleringen i 3 § lagen om hälsodataregister. Xenoregistrets ändamål inryms emellertid inom de ändamål som anges i sistnämnda lag. Närmast i förtydligande syfte anges att registret också får användas för åtgärder för smittskydd, eftersom möjligheter till bättre smittspårning är ett av huvudskälen till inrättandet av registret. Detsamma gäller för angivandet av ändamålet

utvärdering och kvalitetssäkring av kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete inom xenotransplantation.

Eftersom det rör sig om känsliga personuppgifter bör användning av registret för forskning godkännas av en forskningsetikkommitté (jfr 19 § andra stycket PUL).

## **Innehåll**

### **4 §**

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

I paragrafen anges att xenoregistret för varje person endast får innehålla vissa uppgifter som anges i en uttömmande beskrivning i 5 §. Som tilläggskrav gäller att uppgifterna skall vara behövliga i förhållande till de ändamål som angavs i föregående paragraf.

### **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 uppfödningens anläggning skall alltid anges.
4. Uppgifter om de vävnadsprover och andra biologiska prover från personen och ursprungsdjuret som har lämnats för förvaring i xenobiobanken.
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.



Av paragrafen framgår vilka uppgifter som får registreras beträffande patienter och andra försökspersoner. Frågan om registrets innehåll har tidigare behandlats i den allmänna motiveringen (se avsnitt 23.2.4).

Enligt *punkt 1* får de uppgifter om en person registreras som kan sägas utgöra grunduppgifter om identitet och liknande.

I *punkt 2* anges att vissa uppgifter som har samband med patientens hälsotillstånd får registreras. I praktiken kommer uppgifterna att hämtas från patientens journal.

Enligt *punkt 3* får även uppgifter om ursprungsdjuret registreras. Det är viktigt att individualiserade uppgifter om ursprungsdjuret kan erhållas, om patienten drabbas av någon incident som kan ha samband med ett xenoförsök. I likhet med vad som gäller för vissa andra djurslag som används som försöksdjur bör ställas krav på att ursprungsdjur får ett särskilt identifikationsnummer. Detta skall alltid anges. Vidare skall det finnas uppgifter om den besättning som ursprungsdjuret ingick i så att andra berörda patienter kan spåras, om t.ex. ett smittämne har överfört.

Av *punkt 4* framgår att uppgifter om de vävnadsprover och annat biologiskt provmaterial som tagits från patienter och andra försökspersoner och som lämnats för förvaring i xenobiobanken skall registreras. Som framgår av den allmänna motiveringen (se avsnitt 23.3.1) innebär vårt förslag att xenobiobanken skall vara länkad till registret.

I *punkt 5* anges att uppgifter om den klinik där försöket har ägt rum och om ansvarig försöksledare får registreras. I xenoregistret bör endast dessa uppgifter finnas. Det får förutsättas att vederbörande kliniker och forskargrupper själva dokumenterar vilka personer som på olika sätt har varit delaktiga i ett visst kliniskt försök.

Av *punkt 6* framgår att uppgifter om patientens eller försökspersonens närstående eller andra nära kontakter får registreras endast om det föreligger särskilda omständigheter. Frågan har tidigare berörts i avsnitt 23.2.4. I princip krävs det att en incident har inträffat för att dessa uppgifter skall få registreras. Det förhållandet att den närstående själv har lämnat in biologiskt provmaterial för förvaring i xenobiobanken bör anses som en sådan särskild omständighet som medför rätt till införande i registret (se avsnitt 22.3).

## 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.

För hälsodataregister gäller bestämmelserna om uppgiftsskyldighet i 6 § lagen om hälsodataregister. Där föreskrivs att den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården skall lämna uppgifter till registret för de ändamål som gäller för detta. Det gäller således både sjukvårdshuvudmännen och olika privata vårdgivare. Transplantation ses som vård och behandling. Kommittén finner en sådan uppgiftsskyldighet rimlig även vad gäller xenoregistret. Samma uppgiftsskyldighet bör gälla för den som annars bedriver kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation. Man kan nämligen tänka sig att någon som är verksam inom xenotransplantationsforskningen inte är att betrakta som vårdgivare.

Själva xenotransplantatet kommer i de flesta fall att framställas inom industrin, sannolikt också genom uppfödning av ursprungsdjur i andra länder. Därför bör den som fått tillstånd ha en skyldighet att lämna de uppgifter till registret om ursprungsdjuret och dess härkomst m.m. som kan behövas enligt 5 § 3.

## Sökbegrepp

### 7 §

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

I paragrafen regleras bruket av sökbegrepp. Vi har inte ansett det nödvändigt att begränsa sökbegreppen, eftersom en sådan begränsning kan inskränka registrets användbarhet. Någon begränsning finns inte heller i lagen om hälsodataregister.

## Direktåtkomst

### 8 §

Endast Smittskyddsinstitutet får ha direktåtkomst till uppgifterna i registret.

I paragrafen slås fast att ingen utanför Smittskyddsinstitutet får ha direktåtkomst till xenoregistret. Att SMI såsom personuppgiftsansvarigt skall ha en sådan åtkomst är en självklarhet.

Tillgången till registret inom SMI bör vara begränsad till ett fåtal personer. Antalet bör begränsas till vad som är nödvändigt för att arbetet med registerföringen, xenobiobanken och andra tillåtna behandlingar av personuppgifter skall kunna utföras.

## 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 §.

Som framgår av 8 § är det endast SMI som har direktåtkomst till registret. Utlämnande av uppgifterna på medium för automatiserad behandling måste kunna ske till Xenotransplantationsnämnden för att denna skall kunna fullgöra sina uppgifter.

I övrigt bör utlämnande av uppgifterna på medium för automatiserad behandling inskränkas och få ske endast om mottagarens användning av uppgifterna är förenlig med registrets ändamål.

Det åligger SMI att såsom personuppgiftsansvarigt för registret prövar frågan om utlämnande. Det kan emellertid uppkomma situationer när ett utlämnande väcker frågor av mer principiell natur. I sådana situationer kan det vara lämpligt att SMI hör med Xenotransplantationsnämnden.

## **Sekretess**

### **10 §**

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

I paragrafen görs en hänvisning till sekretesslagen.

Bestämmelsen om patientsekretess i 7 kap. 1 § sekretesslagen torde inte gälla för registerverksamhet. Denna paragraf är nämligen bara tillämplig på sådan hälso- och sjukvård och annan medicinsk verksamhet som är individuellt inriktad. Med hänsyn härtill bör en särskild sekretessbestämmelse som motsvarar den normala patientsekretessen införas som en ny 41 § i 7 kap. sekretesslagen.

## **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.

Det framstår som rimligt att låta bestämmelserna om skadestånd och rättelse i PUL gälla även för xenoregistret. Dessa är utformade på ett sådant sätt att de endast gäller vid överträdelse av PUL. Genom förevarande paragraf görs PUL:s bestämmelser i dessa avseenden tillämpliga även då personuppgifter behandlas i strid med denna lag.

## **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.

Många beslut som fattas av SMI och som gäller behandling av personuppgifter enligt denna lag är interna eller administrativa. Enskilda berörs dock direkt av beslut om information som skall lämnas efter ansökan enligt 26 § PUL och om rättelse enligt 28 § samma lag. Besluten är av

det slaget att de bör få överklagas hos allmän förvaltningsdomstol. Prövningstillstånd bör krävas för prövning i 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.

Genom paragrafen ges regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer bemyndigande att meddela ytterligare föreskrifter om uppgiftsskyldigheten, begränsningar i registrets ändamål och 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.

Av paragrafens *första stycke* framgår att SMI skall vara ansvarig för xenobiobanken. Frågan om ansvarig myndighet har tidigare behandlats i avsnitt 23.3.2. SMI får genom bestämmelsen rätt att motta, samla in, förvara, registrera, analysera och på annat sådant sätt förfoga över vävnadsprover eller annat biologiskt provmaterial som lämnats för förvaring i xenobiobanken. Förfogandet får emellertid endast ske för de ändamål som anges i 2 §. Uppräkningen avseende olika typer av förfoganden är avsedd att vara uttömmande. Med uttrycket ”på annat sådant sätt

förfoga över” avses ett förfogandesätt som är klart jämförbart med den uppräknade som görs. Av integritetsskäl är det viktigt att förfoganden över materialet i biobanken hålls strikt till sådana handhavanden som behövs för att fullgöra ändamålet med biobanken.

I *andra stycket* finns en definition av biobank. Det skall vara fråga om en strukturerad samling av biologiskt provmaterial. Samlingen skall med andra ord vara ordnad på ett systematiskt sätt som medger sökning. Det skall vidare vara fråga om provmaterial från människor eller djur vars ursprung kan spåras. Kravet på spårbarhet är viktigt för patient-säkerheten och behövs också av smittskyddsskäl.

## 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.

I paragrafen anges för vilka ändamål som materialet i biobanken får användas.

I *punkt 1* anges mikrobiologiska analyser och undersökningar för att spåra förekomsten av smittämnen. Behovet av en särskild biobank betingas främst för att möjliggöra retrospektiva analyser i syfte att spåra eventuella smittämnen.

I *punkt 2* anges att materialet därutöver får användas för epidemiologiska undersökningar och åtgärder för smittskydd. Det kan röra sig om undersökningar av materialet som inte direkt tar sikte på att spåra smittämnen, men som är nödvändiga för den epidemiologiska undersökningen eller smittskyddsarbetet.

Enligt *punkt 3* får materialet också användas för uppföljning, utvärdering och kvalitetssäkring. Oftast rör det sig i dessa fall om forskargruppernas egna undersökningar. Även Xenotransplantationsnämnden kan emellertid ta initiativ till undersökningar med stöd av denna punkt som ett led i nämndens uppföljning av de kliniska försöken.

## 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.

I paragrafen regleras vilka typer av biologiskt material som får finnas i xenobiobanken och från vem som detta får tas. I xenobiobanken får således förvaras biologiskt material från patienter eller andra försökspersoner, från närstående eller andra nära kontakter, från avlidna och från ursprungsdjur och dess besättning.

I *andra stycket* görs en begränsning på så sätt att tagande och förvaring av biologiskt material i biobanken endast får göras i den utsträckning som det behövs för att tillgodose vitala allmänna intressen. Som exempel på vitala allmänna intressen omnämns säkerheten för patienter och andra försökspersoner, intresset av att förebygga fara samt intresset av spåra och minska spridningen av sjukdomar. Uppräkningen är endast exemplifierande.

I *andra stycket* regleras också bevarandetiden. Det biologiska provmaterialet skall bevaras i minst 50 år, om inget annat bestäms i det särskilda fallet. Nya kunskaper om smittriskan kan i det sammanhanget innebära att både längre och kortare bevarandetider kan bli aktuella.

I *tredje stycket* finns en särskild begränsning som avser närstående och andra nära kontakter. Biologiskt provmaterial från dem får endast lämnas för förvaring om de själva begärt detta eller om det behövs för

att förebygga fara eller annan väsentlig olägenhet. Det sistnämnda fallet torde kräva att en incident som tyder på smittöverföring har inträffat.

### **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.

Genom bestämmelsen ställs krav på adekvat information till och skriftligt samtycke från den som donerar det biologiska materialet. Om ändamålet med förvaringen ändras krävs ett nytt samtycke.

### **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.

Om den som genomgått en xenotransplantation avlider kan det finnas skäl att ta ut vissa biologiska prover och lämna dem för förvaring i xenobiobanken. Tagande och insamling skall på samma sätt som föreskrivs i obduktionslagen ske med respekt för den avlidne.

Som framgår av *andra stycket* kräver ingreppet att det inte är oförenligt med den avlidnes inställning. I vissa undantagsfall bör emellertid prover kunna tas även mot den avlidnes eller de närståendes inställning, om det behövs för att förebygga fara eller annan väsentlig olägenhet. Ett exempel kan vara om det misstänks att den avlidne dött till följd av en infektion relaterad till xenotransplantation. Om dödsorsaken är oklar får en klinisk obduktion enligt 9 § obduktionslagen utföras i strid med den



avlidnes eller de närståendes inställning, om det är av särskild betydelse att dödsorsaken fastställs. Så torde vara fallet om den avlidne genomgått en xenotransplantation.

Undantagsfallen motsvarar de som enligt 23 § obduktionslagen gäller för uttagande av implantat.

### **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 uppfödningens anläggningen 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.

Paragrafen reglerar tagande och insamling av biologiskt provmaterial från djur. Det kan gälla både för ursprungsdjur och djur i samma besättning som ursprungsdjuret (observationsdjur). Provmaterialet skall samlas in i samråd med ägaren.

I paragrafen ställs vidare krav på att den som bedriver avel och uppfödning av djur avsedda för xenotransplantation har ett utarbetat program för kontinuerlig kartläggning och kontroll av djuren. Ett sådant program skall bl.a. avse återkommande provtagningar och kliniska undersökningar av djuren. Dessa skall utföras av en veterinär.

Den som bedriver forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation har enligt *tredje stycket* ett ansvar för att endast ursprungsdjur från uppfödningens anläggningar som uppfyller dessa krav används.

I *fjärde stycket* finns en erinran om de särskilda bestämmelser som finns i den s.k. provtagningslagen (se avsnitt 10.5) och som gör det möjligt att ta prover från djur utan ägarens samtycke i vissa fall.

## 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.

I paragrafen regleras skyldigheten att lämna in provmaterial för förvaring i biobanken. Skyldigheten kan sägas motsvara den uppgiftsskyldighet som ofta föreskrivs till olika register. Frågan har tidigare berörts i den allmänna motiveringen (se avsnitt 23.3.3).

I *första stycket* föreskrivs att den som bedriver kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete med xenotransplantation är ansvarig för att biologiskt provmaterial enligt 3 § lämnas för förvaring i xenobiobanken. Det primära ansvaret åvilar således försöksledaren. Det kan också förutses att ett godkännande av ett kliniskt försök kommer att vara förknippat med villkoret att biologiskt provmaterial lämnas.

Enligt *andra* och *tredje stycket* utsträcks denna skyldighet till att vissa fall omfatta behandlande läkare samt obduktionsläkare och läkare vid mikrobiologiskt laboratorium. I dessa senare fall krävs att man funnit ett smittämne som kan misstänkas bero på xenotransplantation.

Skyldigheten avser inte givaren. Tagande av biologiskt provmaterial kräver alltid skriftligt samtycke enligt 4 §.

## 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.

Paragrafen reglerar under vilka förhållanden som provmaterial får lämnas ut från biobanken. Utlämnat material skall alltid kodas. Endast SMI får förvara kodnyckeln.

Om utlämnandet sker för forskningsändamål skall detta prövas i en regional forskningsetikkommitté (jfr MFR:s riktlinjer för biobanker). Uttag av provmaterial som kan ta slut (känsligt provmaterial) måste också granskas vetenskapligt. En sådan granskning bör ske inom ramen för en prövning i 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.

Förfarandet med provmaterialet som strider mot denna lag skall kunna föranleda ersättningsskyldighet, om någon drabbats av skada eller kränkning av den personliga integriteten. Den kan t.ex. röra sig om fall där någon har förfogat över provmaterial för andra ändamål än vad som framgår av 2 §. Staten bör vara ersättningsskyldig för dessa skador.

## Avgifter

### 10 §

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

Som framgår av den allmänna motiveringen skall xenobiobanken delvis finansieras med avgifter (se avsnitt 23.3.4). Uttagande av avgifter kräver enligt 2 § avgiftsförordningen (1992:191) stöd i lag eller förordning eller ett särskilt regeringsbeslut. Avgifternas storlek bör avgöras 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).

För uppgifter som kan fås fram från biologiskt provmaterial gäller bestämmelserna i sekretesslagen. Eftersom framtagande av analysresultat eller motsvarande får sägas vara individriktad gäller bestämmelsen om patientsekretess i 7 kap. 1 § sekretesslagen (jfr kommentaren till 2 kap. 10 §).

## **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.

I paragrafen föreskrivs att Socialstyrelsen skall ha tillsyn över verksamheten i xenobiobanken. Hänvisningar görs till tillsynsbestämmelserna i lagen 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.

SMI:s beslut i särskilda fall bör kunna överklagas till allmän förvaltningsdomstol. Det kan t.ex. röra sig om en enskild forskargrupp som har begärt att få ut visst provmaterial. Prövningstillstånd bör krävas för prövning i kammarrätten.

## Ytterligare föreskrifter

### 14 §

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

I paragrafen bemyndigas regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer meddela ytterligare föreskrifter om xenobiobanken.

## 27.3 Förslaget till ändring i sekretesslagen

### 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 närtstående 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.

Paragrafen är ny. Som vi tidigare har anført i anslutning till kommentaren rörande xenoregistret är bestämmelsen om patientsekretess i 7 kap. 1 § sekretesslagen tillämplig bara på sådan hälso- och sjukvård och annan medicinsk verksamhet som är individuellt inriktad. Denna bestämmelse torde därför inte vara tillämplig på registerverksamhet (jfr prop. 1998/99:72 s. 57 f.). En särskild sekretessbestämmelse som motsvarar patientsekretessen måste därför införas avseende behandling av uppgifter i xenoregistret.

### 16 kap. 1 §

I likhet med 7 kap. 1 § bör den nya bestämmelsen i 7 kap. 41 § omfattas av undantag från meddelarfriheten.

## 27.4 Förslaget till xenoprövningsförordning

Förordningar förses sällan med motiv. Vi har därför endast mycket kortfattat kommenterat bestämmelserna i förslaget till xenoprövningsförordning.

### Definitioner

#### 1 §

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

Se kommentaren till 1 § 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.

I bestämmelsen anges vad en ansökan om att få bedriva kliniska försök skall innehålla.

I *första stycket* anges huvudförutsättningarna nämligen en redogörelse dels för vilket syfte och vilken nytta som projektet kan medföra, dels för vilka risker som kan vara förknippade med detta. Redogörelsen skall ligga till grund för en risk/nytta värderingen i tillståndsprövningen och får ses i belysning av bestämmelsen i 6 § förslaget till xenoprövningslag.

I *andra stycket* anges vissa särskilda krav på innehållet i ansökan när det gäller t.ex. analysmetoder, en plan för uppföljning och kontroll, vilken information som kommer att lämnas till deltagarna och deras närstående och på vilket sätt som informationen kommer att ges.

I *tredje stycket* finns en erinran om ansökningen kan avslås, om den inte uppfyller innehållskraven i denna paragraf.

### 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.

I bestämmelsen föreskrivs vilka krav som skall ställas på innehållet i en ansökan när det gäller underlaget för bedömningen av djurs välbefinnande och hälsa enligt 6 § 4 i förslaget till xenoprövningslag.

I *andra stycket* finns även här en erinran om att ansökningen kan komma att avslås, om inte kraven i bestämmelsen uppfylls.

### 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 medicinerings, 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.

I bestämmelsen anges de grundläggande ramarna för den uppföljning och kontroll som bör ske samt vilken information om detta som skall lämnas. Här hänvisas till den allmänna motiveringen (se främst avsnitt 22.1.3-5 och 21.1.3).

## 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.

I paragrafen regleras frågan vilka särskilda insatser som bör krävas vid inhämtande av informerat samtycke till xenotransplantation. Också här hänvisas till den allmänna motiveringen (se avsnitt 21.1).

## 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.

I paragrafen regleras i vilka fall barn och andra utsatta patientgrupper skall få delta i kliniska försök med xenotransplantation. Frågan har berörts relativt utförligt tidigare (se avsnitt 21.4).



**7 §**

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

Genom paragrafen ges en generell möjlighet att delegera normgivningsmakt till en av regeringen utpekad myndighet.

**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 lekmannedamöterna 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).

I 8-13 §§ finns mer detaljerade bestämmelser om beslutsprocessen. Här hänvisas till den allmänna motiveringen (se avsnitt 20.2).

**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.

I paragrafen anges vissa grundkrav för nämndens sammansättning vid prövningen av tillståndsärenden. Här hänvisas till avsnitt 20.1.1.

**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.

I bestämmelsen föreskrivs att en ansökan, innan den prövas slutligt, skall bli föremål för extern granskning av minst tre utomstående experter. Här hänvisas till den allmänna motiveringen (se avsnitt 20.2.2).

**16 §**

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

Ytterligare föreskrifter skall kunna meddelas om nämndens sammansättning och arbetsformer.

## 27.5 Förslaget till förordning med instruktion för Xenotransplantationsnämnden

Förslaget till förordning med instruktion för Xenotransplantationsnämnden är utformad som en sedvanlig instruktion. Det saknas därför skäl att närmare kommentera denna.

## Referenser

### Allmänna referenser

Aborterade foster m.m. (SOU 1991:42). Betänkande av Transplantationsutredningen, Stockholm, 1991.

Beddard S. och Lyons D. The Science and Ethics of Xenotransplantation. A report by Uncaged Campaigns, Sheffield 1998.

Beteendebhov och välbefinnande. Några etologiska principer, Centrala försöksdjursnämnden, CFN:s skriftserie nr 36/1998.

Broomé B. och Eklundh C. Den nya grundlagens igångsättning och erfarenheterna inom kanslihuset, Statsvetenskaplig tidskrift 1976, s. 32-43.

Cooper D.K.C. *et al.* (eds.) Xenotransplantation. The transplantation of Organs and Tissues Between Species, Springer, Berlin Heidelberg, 2 uppl. 1997.

Draft Public Health Service Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation; Notice. Federal register 1996:61, No. 185 (Monday September 23) 49919-49932 Federal register, Part IV, Department of Health and Human Services, Public Health Service. (Federala riktlinjer, USA).

Forskningsetiska riktlinjer för nyttjande av biobanker, särskilt projekt innefattande genomforskning, Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik, 1999.

Forskningsetisk prövning (SOU 1989:74). Betänkande av Forskningsetiska utredningen, Stockholm 1989.

Forsman B. Forskningsetik - en introduktion, Studentlitteratur, Lund, 1997.

Forskningspolitik (SOU 1998:128). Slutbetänkande av Forskning 2000, Stockholm, 1998.

God sed i forskningen (SOU 1999:4). Slutbetänkande av Kommittén om forskningsetik, Stockholm, 1999.

Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E 6, Consolidated Guideline 1.5 96, EMEA, London, 1997.

Hellners T. och Malmquist B. Nya förvaltningslagen med kommentarer, Fritzes förlag AB, 4 uppl. 1995.

Human biobanks - ethical and social issues, Nordic Committee on Bioethics, Nord 1997:9, Nordiska Rådet, Köpenhamn, 1997.

Hälsodata Vårdregister (SOU 1995:95). Betänkande av Hälsodatakommittén, Stockholm, 1995.

Institute of Medicine, Committee on Xenograft Transplantation: Ethical Issues and Public Policy. Xenotransplantation Science, Ethics, and Public Policy. Washington. National Academy Press 1996 (IOM-rapporten).

Integritet Offentlighet Informationsteknik (SOU 1997:39). Betänkande av Datalagskommittén, Stockholm, 1997.

Julvez J. Xenogreffes, Etablissement Francais des Greffes, Paris, 1998.

Kommissionens meddelande om gemenskapsförfarande för godkännande för försäljning av läkemedel (98/C/ 229/03), Europeiska gemenskapernas officiella tidning C 229/4-17.

Landstingens ansvar för kliniskt forsknings- och utvecklingsarbete (SOU 1994:132). Delbetänkande av HSU 2000, Stockholm, 1994.

Lekmannastyre i experternas tid (SOU 1998:102). Demokratiutredningens skrift nr 6, Stockholm, 1998.

Lemne C. Handbok för kliniska prövare, Studentlitteratur, Lund, 3 uppl. 1997.

Lorentz M. (red.) Genteknik och transgena djur. Sammanställning från CFN-seminarium den 4 maj 1994, Centrala försöksdjursnämnden, CFN:s skriftserie nr 28, Stockholm, 1994.

Munthe C. Etiska aspekter på jordbruk, Jordbruksverket, Rapport 1997:14, Jönköping, 1997.

Naturligt beteende och försöksdjur. Sammanställning från CFN-seminarium den 4 november 1998, Centrala försöksdjursnämnden, CFN:s skriftserie nr 37/1999.

Nilstun T. Forskningsetik i vård och medicin, Studentlitteratur, Lund, 2 uppl. 1994.

Nuffield Council on Bioethics. Animal-to-Human Transplants: the ethics of xenotransplantation. London 1996 (Nuffield-rapporten).

Opinion of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission on the Ethical Aspects of Human Tissue Banking, Bryssel, 21 juli 1998.

Patienten har rätt (SOU 1997:154). Delbetänkande av HSU 2000, Stockholm, 1997.

- |                   |  |
|-------------------|--|
| Prop. 1987/88:93  | Djurskyddslag, m.m.  |
| Prop. 1991/92:107 | Ny läkemedelslag m.m.  |
| Prop. 1994/95:143 | Vissa ändringar i läkemedelslagstiftningen m.m.              |
| Prop. 1996/97:5   | Forskning och samhälle.                                      |
| Prop. 1996/97:60  | Prioriteringar inom hälso- och sjukvården.                   |
| Prop. 1997/98:58  | Amsterdamfördraget (Del 1 och 2).                            |
| Prop. 1998/99:4   | Stärkt patientinflytande.                                    |
| Prop. 1998/99:88  | Bekämpning av smittsamma djursjukdomar.                      |
| 1996/97:SoU14     | Prioriteringar inom hälso- och sjukvården (Socialutskottet). |

1997/98:JoU12           Ändringar i djurskyddslagen, m.m.  
(Jordbruksutskottet).

Regeringsbeslut den 17 juni 1999. Uppdrag till Socialstyrelsen rörande biobankar (S 1999/2313/HS och S1999/4970/HS).

Regner G., Eliason M., Heuman S. Sekretesslagen. En kommentar, Norstedts Juridik AB, Stockholm 1998 m. Komplement.

Riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning. Forskningsetisk policy och organisation i Sverige, Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik, Medicinska forskningsrådet, MFR-rapport 2, Stockholm 1996 (MFR:s riktlinjer).

Riktlinjer för god medicinsk forskning, Medicinska forskningsrådet, MFR-rapport 3, Stockholm 1996.

Rynning E. Samtycke till medicinsk vård och behandling. En rättsvetenskaplig studie, Iustus förlag, Uppsala, 1994.

Rättspsykiatrisk forskningsregister (SOU 1996:72). Betänkande av Utredningen om register för forskningen inom rättspsykiatri, Stockholm, 1996.

Sahlin J. Hälso- och sjukvårdslagen. Med kommentarer, Norstedts Juridik AB, Stockholm, 5 uppl. 1997.

Salmonella och andra zoonoser hos djur, Jordbruksverket, Rapport 1998:10, Jönköping, 1998.

Smittskydd, samhälle och individ, Del A och B (SOU 1999:51). Betänkande av 1996 års Smittskyddskommitté, Stockholm, 1999.

Starendal M. (förf.) Xenotransplantation. Från djur till människa - möjligheter och risker. En rapport från en konferens i Stockholm 20 november 1998 arrangerad av Gentekniknämnden m.fl., SPRI-rapport 489, Spris förlag, Stockholm, 1999.

Statens nämndmyndigheter, Del 1 och 2, Statskontoret, rapport 1997:7A, Stockholm, 1997.

The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation. Animal Tissue into Humans. London Stationery Office 1997. (Kennedy-rapporten).

Transplantation - etiska, medicinska och rättsliga aspekter (SOU 1989:98). Betänkande av Transplantationsutredningen, Stockholm, 1989.

Tranöy K.E. Medicinsk etik i vår tid, Studentlitteratur, Lund, 1993.

Walters L. och Palmer J.G. The Ethics of Human Gene Therapy, Oxford University Press, New York, 1997.

Vanderpool H. (ed), The Ethics of Research involving Human Subjects: Facing the 21<sup>st</sup> Century, University Publishing Group, Frederick MD, 1996.

Vårdens svåra val (SOU 1995:5). Slutbetänkande av Prioriteringsutredningen, Stockholm, 1995.

Xenotransplantation: international policy issues, International Issues in Transplantation Biotechnology, including the use of Non-human Cells, Tissues and Organs (workshop, New York 1998), OECD Proceedings, Paris, 1999 (medarbetare Ronchi E.).

Ändringar i djurskyddslagen (DS 1997:11), Jordbruksdepartementet, Stockholm, 1997.

Öman S. och Lindblom H.O. Personuppgiftslagen. En kommentar, Norstedts Juridik AB, Stockholm, 1998.

Översyn av epizootilagstiftningen. Jordbruksverket, Rapport 1997:11, Jönköping, 1997.

## Referenser till särskilda kapitel

### Kapitel 3 Allmänt om xenotransplantation

Brent L. A history of transplantation immunology. Academic Press, 1997.



## Kapitel 4 avsnitt 4.2 Allotransplantation - tidiga erfarenheter

Moore F. D. Ethics in Medicine Tissue Transplants. *The Nation* 1965, 358-362.

## Kapitel 6 avsnitt 6.1 Den immunologiska reaktionen vid xenotransplantation och möjligheter att påverka denna

Bach F.H., ed. *Transplantation Immunology*. Wiley-Liss, 1995.

Bach F., Thomas L. Factors in discordant xenograft survival. Under publikation.

Byrne *et al.* Transgenic pigs expressing human CD59 and decay-accelerating factor produce an intrinsic barrier to complement-mediated damage. *Transplantation* 1997; 63: 149-155.

Cooper D.K.C., Kemp E., Platt J.L. & White D.J.G., eds. *Xenotransplantation*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1997.

Lawson H.L., Platt J.L. Molecular barriers to xenotransplantation. *Transplantation* 1996; 62: 303-310.

Parker *et al.* Transplantation of discordant xenografts, a challenge revisited. *Immunology Today*, 1996; 17: 373-378.

White D.J.G. hDAF transgenic pigs organs: are they concordant for human transplantation. *Xeno* 1996; 4: 50-54.

Wigzell H. *Vårt fantastiska immunförsvar*. Libers förlag, 1984.

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

Ganong W. F. *Review of Medical Physiology*. 19:e uppl. Stanford, Connecticut, USA: Appleton & Lange, 1999.

Hammer C. Evolutionary obstacles to xenotransplantation. In: Cooper D.K.C., Kemp E., Platt J.L. & White D.J.G., eds. *Xenotransplantation*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1997: 716-735.

Nicholas F.W. Genetics of morphological traits and inherited disorders. In: Rotschild M.F. & Ruvinsky A., eds. *The genetics of the pig*. Cambridge, UK: University press, 1998: 71-104.

Tumbleson M. E. & Schook L. B., eds. *Advances in Swine in Biomedical Research*. Vol. 1. New York: Plenum press, 1996.

### Avsnitt 6.3 Smittrisk vid xenotransplantation

Bach F.H. *et al.* Uncertainty in xenotransplantation: Individual benefit versus collective risk. *Nature Medicine* 1998; 4:141-144.

Brown J. *et al.* Xenotransplantation and the risk of retroviral zoonosis. *Trends in microbiology* 1998; 6: 411-415.

Butler D. Last chance to stop and think on risks of xenotransplants. *Nature* 1998; 391: 320-.

Chant K. *et al.* Probable Human Infection with a Newly Described Virus in the Family *Paramyxoviridae*. *Emerg. Inf. Dis* 1998; 4: 273-275.

Chapman L. E. *et al.* Xenotransplantation and xenogeneic infections. *New Engl. J* 1995; 333:1498-1501.

Daar AS. *et al.* Ethics of Xenotransplantation: Animal Issues, Consent, and Likely Transformation of Transplant Ethics. *World J. Surg* 1997; 21: 975-982.

Fishman J. A. Xenosis and xenotransplantation: Addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney International* 1997; 51, Suppl 58: 41-45.

Heneine W. *et al.* No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islets cell xenografts. *Lancet* 1998; 352: 695-699.

Larsson E. *et al.* Försiktig optimism om xenotransplantationer. *Läkartidningen* 1998; 95:1283-1286.

Loos *et al.* Analysis of transmission of porcine endogenous retrovirus in a pig-to-cynomolgus xeno-kidney transplantation model. *The American*

Society of Transplantation (AST) 18<sup>th</sup> Annual meeting/The American Society of Transplant Surgeons (ASTS) 25<sup>th</sup> Annual Meeting 1999.

Löwer R. *et al.* The viruses in all of us: Characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1996; 93: 5177-5184.

Michaels M. *et al.* Screening donors for xenotransplantation. *Transplantation* 1994; 57:1462-1465.

Paradis K. *et al.* Search for Cross-Species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999; 285:1236-1241.

Patience C. *et al.* Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine* 1997; 3: 282-286.

Sikorski R. *et al.* Xenotransplanters Turn Xenovirologists. *Science* 1997; 276:1893.

Stoye J.P. Proviruses pose potential problems. *Nature* 1997; 386:126-127.

Xiang-Jin Meng *et al.* A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1997; 94: 9860-9865.

Örn P. Inget svenskt moratorium för transplantationsförsök. *Läkartidningen* 1998; 95:1220.

## Kapitel 7 Djurskyddsmässiga utgångspunkter

Burns J. H. and Hart H. L. A., eds. *Collected works of Jeremy Bentham. An introduction to the principles of morals and legislation.* London: The Athlone press, 1970.

Engels E.-M. Ehtische überlegungen zur Xenotranplantation. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 1999; 106: 149-154.

FAWC. Second report on priorities for research and development in farm animal welfare. MAFF (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food), Tolworth, UK, 1993.

Forsman B. Research ethics in practice. Göteborg: Vasastadens bokbinderi AB, 1993.

Heineine W., Tibell A., Switzer W. M. *et al.* No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet cell xenografts. *Lancet* 1998; 352: 695-699.

Jamieson D. and Regan T. On the ethics of the use of animals in science. In: Erwin E., Gendin S. and Kleiman L., eds. *Ethical issues in scientific research*. New York & London: Garland Publishing, Inc, 1994: 267-302.

Müller M. and Brem G. Transgenic approaches to the increase of disease resistance in farm animals. *Rev. sci.tech. Off. int. Epiz.* 1998; 17: 365-378.

Ostlie D. J., Cozzi, E., Vial C. M. *et al.* Improved renal function and fewer rejection episodes using SDZ RAD in life-supporting hDAF pig to primate renal transplantation. The American Society of Transplantation (AST) 18<sup>th</sup> Annual meeting 1999.

Paradis K., Langford G., Long Z. *et al.* Search for Cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999; 285: 1236-1241.

Patience C., Patton G. S., Takeuchi Y. *et al.* No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet* 1998; 352: 699-701.

Pennini E. Are our primate cousins "conscious". *Science* 1999; 284: 2073-2076.

Regan T. *The case for animal rights*. Berkely, California: University of California Press, 1983.

Rollins B. E. *The Frankenstein Syndrome: Ethical and social issues in the genetic engineering of animals*. New York: Cambridge University Press, 1995: 181.

Sandøe P. Animal and human welfare - are they the same kind of thing? *Acta Agric. Scand. Sect. A, Animal Sci.* 1996; Suppl. 27: 11-15.

Singer P. *Animal liberation*. New York: Avin books: 1975.

Uddenberg N. Det stora sammanhanget. Moderna svenskers syn på människans plats i naturen. Nora: Bokförlaget Nya Doxa, 1995.

Vial C. M., Bhatti F. N. K., Ostlie D. J. *et al.* Prolonged survival of orthotopic cardiac xenografts in an hDAF transgenic pig-to-baboon model. The American Society of Transplantation (AST) 18<sup>th</sup> Annual meeting 1999.

Wallgren P. och Vallgård J. Serogrisproduktion – presentation, definition och kravlista. Svensk Veterinärtidning 1993; 45: 733-735.

## Kapitel 8 Forskning och utveckling i Sverige med inriktning på xenotransplantation

Real J. L'homme et la bête., Paris: Stock, 1999

## Kapitel 10 Rättsliga utgångspunkter

Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Medicine, Oveido 4.IV.1997, ETS/164 (Europakonvention om mänskliga rättigheter och biomedicin).

Djurförsök (SOU 1998:75). Betänkande av 1997 års utredning om alternativa metoder till djurförsök och försöksdjursanvändningens omfattning i framtiden m.m. Stockholm 1998.

Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (Belmont-rapporten), OPRR Reports, 44 Federal Register (18 april 1979) 23192-97.

Kroppen efter döden (SOU 1992:16). Betänkande av Transplantationsutredningen, Stockholm 1992.

Prop. 1997/98:108 Hälsodata- och vårdregister.

Rynning E. Biobankerna - hög tid för bankspektion?, Förvaltningsrättslig tidskrift 6/98, s. 303-333.

Rynning E. Mänskliga rättigheter och biomedicin - om Europarådets konvention och svensk rätt, Särtryck ur Juridiska Fakultetens i Uppsala årsbok, årgång 7, Uppsala 1997, s. 311-350.

## Kapitel 11 Internationella förhållanden

Draft Guidance Notes on Biosecurity considerations in relation to Xenotransplantation, UKXIRA, 1999.

Draft Report of the Infection Surveillance Steering Group of the UKXIRA, 1999.

Guidance on making proposals to conduct Xenotransplantation on Human Subjects UKXIRA, juli 1998.

Home Office Draft Code of Practice for the housing and care of Pigs intended for use as Xenotransplantation Source Animals, London, 1999.

Proposed Canadian Standard for Xenotransplantation, Ottawa 1999.

Report of WHO Consultation on Xenotransplantation (WHO/EMC-/ZOO/98.2).

The Spanish Guidelines on Xenotransplantation, Spanish Xenotransplantation Subcommittee, 29 juni 1998.

The Swiss Technology Assessment Project on Xenotransplantation (se kap. 13).

Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management (WHO/EMC/ZOO/98.1).

Xenotransplantation. Health Council of the Netherlands: Committee on Xenotransplantation, Report No. 1998/01E, Rijswijk, 1998.

## Kapitel 12 Risker - en allmän bakgrund

Adams J. C. Cholera, cows, and contaminated land: virtual risk and the management of uncertainty, i Bate R.,ed. What Risk? Oxford 1997, s. 285-314.

Brehmer B. Hinder och svårigheter i riskkommunikation, i Diffusa risker, (red. Svensson L.E.), Forskningsrådsnämndens rapport 95:11, Stockholm 1995, s. 85-91 (Cit. Brehmer 1995).

Brehmer B. Some Notes on Psychological Research Related to Risk, i Brehmer B. och Sahlin N.E., eds. *Future Risks and Risk Management*, Dordrecht Boston London, 1994, s. 79-91.

Brehmer B. Upplevd risk. Information från Riskkollegiet, Skrift nr 3, Stockholm 1993.

Brun W. Subjective conceptions of uncertainty and risk, Diss. University of Bergen, 1995.

Craven B.M. och. Stewart G.T. Public Policy and Public Health: coping with potential medical disaster, i Bate R. ed., *What Risk?*, Oxford, 1997, s. 221-241.

Fischhoff B. The Psychology of Risk Characterisation, i Brehmer B. och Sahlin N.E. eds., *Future Risks and Risk Management*, Dordrecht Boston London, 1994, s. 125-139.

Fischhoff, B. Communicating unto others..., *Reliability Engineering and System Safety* 59 (1998) 63-72.

Genteknik - en utmaning (SOU 1992:82), Betänkande av Genteknikberedningen, s. 90-103.

Hermerén G. Den riskabla riskbedömningen, i *Risk, bioteknologi och etik - rapport från Nordiskt utskott för etik inom bioteknologi*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter 1992:503, s.35-43.

Kunreuther H. and Slovic P. eds., *Challenges in Risk Assessment and Risk Management*, *The Annals of The American Academy of Political and Social Science* volym 545 (1996).

Hur riskabel är en risk?. *Medicinsk Vetenskap&Praxis*, Information från SBU nr 4/1997 s. 1-2.

Renn et. al. Perception of uncertainty: Lessons for risk management and communication, i *Nato Advanced Research Workshop - Scientific Uncertainty and it's Influence on the Public Communication Process*, Paris, 1996, s. 163-181.

Sahlin, N.E. Kunskapsrisk, utfallsrisk och moraliskt instabila beslut i *Risk, bioteknologi och etik - rapport från Nordiskt utskott för etik inom bioteknologi*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter 1992:503, s. 49-69.

Sahlin N.E. och Persson J. Epistemic Risk: the Significance of Knowing what One Does Not Know, i Brehmer B. och Sahlin N.E. eds., *Future Risks and Risk Management*, Dordrecht Boston London, 1994, s. 37-62.

Sahlin N.E. Okunnighetens risker, i *Amalgamfrågan*, Forskningsrådsnämndens rapport, Tierp 1998, s. 11-21.

Sahlin N.E och Gärdenfors. P. Varför skall vi minnas våra beslut?, i Andersson Å.E. red., *Huvudinnehåll. Tolv filosofiska uppsatser*, 1993, s. 189-205.

Slovic P. Perceptions of Risk: Paradox and Challenge, i Brehmer B. och Sahlin N.E. eds., *Future Risks and Risk Management*, Dordrecht Boston London, 1994., s. 63-78 (Cit. Slovic 1994).

Stern P.C. och Fineberg H.V. eds., *Understanding risk. Informing Decisions in a Democratic Society*, Committee on Risk Characterization, National Research Council (USA), Washington D.C., 1996.

Sundström-Frisk, C. Kommunikation om mer eller mindre diffusa risker, i *Diffusa risker*, (red. Lars Erik Svensson), Forskningsrådsnämndens rapport 95:11, Stockholm 1995, s. 92-118 (Cit. Frisk-Sundström 1995).

Östberg, G. Att veta vad man gör. Studier i riskhantering, Stockholm, 1993.

## Kapitel 13 Undersökningar om inställning till xenotransplantation

A National Kidney Foundation Study. Executive Summary "Public and Professional Attitudes Toward Xenotransplantation and Other Options to Increase Organ Availability". Prepared by Southeastern Institute of Research, Inc. (SIR), Richmond, VA 1997.

Arundell M.A., McKenzie I.F.C. The acceptability of pig organ xenografts to patients awaiting a transplant. *Xenotransplantation* 1997; 4: 62-66.

Belluci S., Bondolfi A., Hüsing B., Rügsegger A. The Swiss Technology Assessment Project on Xenotransplantation. In: *Xenotransplantation: Scientific Frontiers and Public Policy*. Annals of the New York Academy of Sciences 1998; 862: 155-65.



Biotechnology and the European Public Concerted Action group. Europe ambivalent on biotechnology. *Nature* 1997; 387: 845-847.

Butier D. Poll reveals backing for xenotransplants. *Nature* 1998; 591: 315.

Coffman K. L., Sher L., Hoffman A. *et al.* Survey Results of Transplant Patients' Attitudes on Xenografting. *Psychosomatics* 1998; 39: 379-383.

European Commission, Eurobarometer 46.1. The Europeans and modern biotechnology. Brussels - Luxembourg, 1997.

Fjæstad B., Olsson S. Därför gillar vi inte gentekniken, *Forskning och Framsteg* 1997; 6: 11-15.

Julvez J., Tuppin P., Cohen S. Survey in France of response to xenotransplantation. *Lancet* 1999; 353: 726.

Lundin S. The Boundless Body: Cultural Perspectives on Xenotransplantation. *Ethnos* 1999; 64: 5-31.

Lundin S., Tibell A. Patienters tankar om transplanterade grisceller. *Forskning och Framsteg* 1998; 8: 29-31.

Macer D. and colleagues. Attitudes to Biotechnology in New Zealand and Japan in 1997 (Eurobarometer Survey). <http://www.biol.tsukuba.ac.jp/macer/biotechnzj.html>.

Mohacsi P.J., Blumer C. E., Quine S., Thompson J.F. Aversion to Xenotransplantation. *Nature* 1995; 378: 434.

Mohacsi P. J., Thompson J.F., Nicholson J.K., Tiller D.J. Patients' attitudes to xenotransplantation. *Lancet* 1997; 349: 1031.

Mohacsi P. J., Thompson J.F., Quine S., Attitudes to Xenotransplantation: Scientific Enthusiasm, Assumptions and Evidence. *Annals of Transplantation*, 1998; 3: 2, 38-45

Nilstun T., Melltorp G., Hermerén G. Surveys on attitudes to active euthanasia and the difficulty of drawing normative conclusions. *Scand J Public Health*. Under publikation.

NKF Survey Reveals Positive Feelings on Animal-To-Human Transplants. *Dialysis and Transplantation* 1995; 12: 677.

Nuffield Council on Bioethics. *Animal-to-Human Transplants: the ethics of xenotransplantation*. London 1996.

Okada-Takagi M., Williams T. The Quality of life in transplanted patients and their thoughts about ethical issues. *Bioethics News* 1993; 12: 12-30.

Persson A. Att överskrida gränser. Om xenotransplantation, risker, värderingar och människouppfattning. *VEST* 1998; 11: 31-60.

Sanner M. Blod är tjockare än vatten. *Läkartidningen* 1997; 94: 2098-2102.

Sanner M. Giving and taking - to whom and from whom? People's attitudes toward transplantation of organs and tissue from different sources. *Clinical Transplantation* 1998; 12: 530-537.

The Gallup Organization, Inc., "The American Public's Attitudes Toward Organ Donation and Transplantation", conducted for The Partnership for Organ Donation, Boston, MA, February, 1993.

Ward E. Attitudes to xenotransplantation. *Lancet* 1997; 349: 1775.

## Kapitel 15 Psykologiska, sociala och kulturella aspekter

Lundin S. The boundless body: Cultural perspectives on xenotransplantation. *Ethnos* 1999; 64: 5-31.

Sanner M. Giving and taking - to whom and from whom? People's attitudes toward transplantation of organs and tissue from different sources. *Clinical Transplantation* 1998; 12: 530-537.

Sanner M. Exchanging spare-parts or becoming a new person? People's beliefs about receiving transplants of different origins. Inskickad för publikation.

## Kapitel 17 Etiska principer

Beauchamp, T. L., Childress J. F. Principles of Biomedical Ethics, 4<sup>th</sup> ed, New York: Oxford University Press, 1994.

Genteknik - en utmaning. Betänkande av Genteknikberedningen. SOU 1992:82.

Helsingforsdeklarationen, 1996, The World Medical Association (1964).

Hermerén, G. Kunskapens pris. Forskningsetiska problem och principer i humaniora och samhällsvetenskap. Humanistisk-samhällsvetenskapliga forskningsrådet. 2 uppl. Stockholm: Tryckeri AB Federativ, 1996.

Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik. "Riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning", Forskningsetisk policy och organisation i Sverige, MFR rapport 2. Stockholm: Printus AB/Graphic Systems AB, 1996.

Miljöbalken En skärpt och samordnad miljölagstiftning för en hållbar utveckling, SOU 1996:103.

Nicholson, R. H. (ed), Medical Research with Children: Ethics, Law, and Practice. New York: Oxford University Press, 1986: 76-121.

Sahlin, J. Hälso-och sjukvårdslagen, Med kommentarer. 5 uppl, Stockholm: Norstedt Juridik AB, 1997.

Welin, S. Starting clinical trials of xenotransplantation - some ethical considerations of the early phase. Centrum för forskningsetik Göteborgs Universitet. Inskickad för publikation.

## Kapitel 26 Kostnadskonsekvenser

SBU Alert 1999 03 26, Xenotransplantation – med exempel från njurtransplantation <http://www.alert.sbu.se/visadok.asp?dokument=30>

Karlberg I. Medical priorities in clinical praxis based on cost, effects and distributive justice. MPH 1996:10. Nordiska Hälsovårdshögskolan Göteborg.

## Kommittédirektiv

# Överföring av organ och vävnad från djur till människa

Dir.  
1997:44

---

Beslut vid regeringssammanträde den 6 mars 1997.

### Sammanfattning av uppdraget

En kommitté tillkallas för att bedöma etiska, medicinska, juridiska och djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa.

Mot bakgrund av bl.a. den risk för spridning av smitta från djur till människa som eventuellt kan finnas skall kommittén överväga och lämna förslag till på vilka villkor kliniska försök skall få bedrivas och vilken instans som skall avgöra detta. Kommittén skall också 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 också 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.

### Bakgrund

#### *Forskningsläget*

Forskning och försök med s.k. xenotransplantation, dvs. överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa pågår på olika håll i världen. När det i det följande talas om organ från djur avses inte bara solida organ utan också vävnad eller celler från djur.

I olika sammanhang förutspås att xenotransplantation inom loppet av 5-10 år kommer att vara vanligt förekommande. Sådana transplantationer skulle i princip lösa problemet med organbrist. I dag får många människor som skulle behöva transplanteras vänta länge på transplantation. Om organ från djur skulle kunna användas skulle organ i princip alltid finnas tillgängliga för omedelbar användning. Överföring av organ från djur till människa väcker emellertid också en rad frågor, framför allt av medicinsk och etisk natur. Det gäller bl.a. risk för smittspridning mellan arter, samtyckesfrågor, principer för fördelning av organ från djur resp. organ från människa samt djurskyddsaspekter.

I de modellförsök som pågår används bl.a. djur som är genetiskt förändrade (transgena djur) för att förhindra akut avstötning av djurorganet i människokroppen. Både i Storbritannien och i USA har man nu utvecklat transgena grisar. Detta är ett stort steg på vägen mot överföring av organ från djur till människa. Ett forskarlag i Cambridge, knutet till ett bioteknologiföretag, har tidigare räknat med att den första transplantationen av ett transgent grishjärta till en människa skall kunna ske under 1997. I USA pågår dessutom forskning där grisceller används som alternativ till humana fosterceller för patienter med Parkinsons sjukdom. Sammanlagt tolv patienter med Parkinsons sjukdom och sex patienter med Huntingtons sjukdom har i USA transplanterats med embryonal grisnervvävnad.

Sverige tillhör de länder som bedriver mest forskning inom området. Sammanlagt finns 10-15 forskargrupper i Sverige. Flera av dessa projekt bedriver förutom egen forskning även verksamhet i samarbete med det engelska bioteknologiföretaget. Bland annat bedrivs i Göteborg ett projekt kallat "Xenotransplantation i Göteborg före år 2000". Ett första delmål för det projektet uppnåddes i februari 1995 när en från gris utopererad njure kopplades in i en dialyspatients cirkulation. En annan forskargrupp i Göteborg bedriver forskning som syftar till att använda grislever som temporärt stöd i väntan på transplantation av lever från människa. Vid Lunds universitet bedrivs forskning där man utreder möjligheten att använda nervceller från gris för transplantation till bl.a. patienter med Parkinson. Vid Karolinska Institutet och Huddinge sjukhus bedrivs forskning beträffande transplantation av insulinproducerande celler från gris. Mellan 1990 och 1993 transplanterades 10 diabetiker med insulinproducerande celler framställda från grisfoster.

### *Samhällets inställning*

Frågan om transplantationer av organ och vävnad från djur och hur samhället bör ställa sig till dessa har under det senaste året tagits upp i rapporter från Storbritannien och USA. I en rapport från det brittiska hälsoministeriet, daterad januari 1997, konstateras att den brittiska regeringen bl.a. på grund av risken för spridning av smitta för närvarande inte är beredd att tillstyrka försök på människa. Även inom flera internationella organisationer diskuteras frågan.

I Sverige finns inte något regelverk för xenotransplantationer. Transplantationslagen (1995:831) omfattar således inte transplantation av organ från djur till människa. När det gäller tagande av organ eller annat material från djur finns dock särskilda bestämmelser om bl.a. operativa ingrepp och om användning av djur för vetenskapligt ändamål m.m. i djurskyddslagen (1988:534) och med stöd av lagen meddelade föreskrifter.

### *Överföring av smitta*

Det är i dag inte känt om det via djurorgan eller djurvävnad kan komma att överföras vissa former av virus eller andra smittämnen till människan. Här kan en jämförelse göras med BSE (galna-ko-sjukan), hiv, ebola-virus och andra liknande sjukdomar där det i vissa fall råder osäkerhet om smittan kan ha förts över till människosläktet från djur men där i andra fall klara belägg finns för att det är så.

Djur kan bära på sjukdomsframkallande organismer, t.ex. virus, som inte orsakar sjukdom hos dem men som hos människan skulle kunna få svåra konsekvenser. Ett virus som är harmlöst hos exempelvis grisen skulle kunna uppträda helt annorlunda hos människan.

### *Samtycke*

Överföring av organ eller vävnad från djur till människa innebär nya och svårbedömbara risker för patienten, särskilt för dem som transplanteras i det inledande experimentella skedet. Det är därför av särskild vikt att förutsättningar skapas som verkligen möjliggör ett informerat samtycke.

### *Djurskydd*

Försök med djur är under ständig diskussion. Djurskyddsaspekter måste alltid tas i åtanke. Det finns också en ambition att begränsa försöksdjursanvändningen.

### *Fördelning av organ*

Under den experimentella fasen, men även den dag transplantation av djurorgan eventuellt skulle vara en vedertagen behandlingsmetod, blir det en grannlaga uppgift att avgöra vilken patient som skall få ett organ från människa och vilken som skall få ett organ från djur.

### **Uppdraget**

I Sverige finns som tidigare nämnts inga särskilda riktlinjer för xenotransplantation. Överföring av organ eller vävnad från djur till människa rymmer emellertid frågor som har ett stort samhälleligt intresse.

### *Kliniska försök*

I enlighet med de regler som gäller i Sverige för forskning skall all forskning som innefattar försök på människa bedömas och godkännas av en forskningsetisk kommitté. Den forskningsetiska kommittén skall bl.a. bedöma att förutsättningar finns för informerat samtycke samt bedöma projektets vetenskapliga bärkraft. Det finns dock en skillnad mellan kliniska försök med xenotransplantation och andra kliniska försök. Den risk för spridning av något smittämne som kan finnas gäller naturligtvis i första hand den person som är föremål för försöket men även andra människor kan komma att smittas.

Frågan om risk för spridning av smitta från djur till människa är en fråga av sådan vidd att det inte kan bedömas vara tillfyllest med ett avgörande från en forskningsetisk kommitté.

När det gäller risk för spridning av smitta går således en skiljelinje mellan å ena sidan grundforskning inklusive djurförsök och å andra sidan försök på människa. Utredningen skall bl.a. av det skälet överväga och lämna förslag till på vilka grunder kliniska försök skall få bedrivas och vilken instans som skall avgöra detta.

Utredningen skall också överväga om det finns skäl att inrätta något system för registrering och övervakning av de patienter som eventuellt



transplanteras med organ från djur och vilka åtgärder som i så fall kan komma att krävas om det skulle visa sig att något smittämne överförts från djur till människa. Speciellt viktigt är det naturligtvis att det sker en uppföljning av patienterna i det experimentella inledningskedet.

Utredningen skall också föreslå riktlinjer för hur kontrollen av säkerhet och kvalitet på de djurorgan som kan komma att användas för transplantation till människa skall bedrivas. Hit hör också att föreslå riktlinjer för registrering av givardjur samt arkivering av vävnad från dessa.

### *Övriga frågor*

Eftersom försök med xenotransplantation innebär okända och oförutsägbara risker är det av särskild vikt hur samtyckesförfarandet utformas. När det gäller frågan om samtycke skall utredningen överväga och föreslå vilka särskilda insatser som krävs för att ett informerat samtycke skall kunna inhämtas. En fråga som behöver diskuteras är huruvida det är möjligt att ge samtycke till ett behandlingsförsök som inte bara kan ge konsekvenser för den transplanterade personen utan kanske också för andra människor. En annan fråga är om barn bör få delta i försök med xenotransplantation. Det har också diskuterats att samtycke till transplantation av organ från djur bör lämnas innan man är allvarligt sjuk.

Utredningen skall också föreslå riktlinjer för hur det skall avgöras vem som skall få organ från människa och vem som skall få organ från djur om användning av organ från djur blir en realitet.

Internationella rapporter visar att många människor kan tänka sig att acceptera organ från gris men däremot inte från primater, exempelvis apor. Detta hindrar inte att frågor kan resas om användning av organ från djur till människa. Utredningen skall därför 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.

Utredningen skall även undersöka de djurskyddsmässiga problem som kan uppstå i samband med att djur används för xenotransplantation. Särskilt skall härvid utredas hur en sådan användning kan förenas med djurskyddslagens bestämmelser. Överhuvudtaget bör frågan behandlas utifrån vårt synsätt på djur. Detta kan gälla etiska aspekter t.ex. om det är försvarbart att hålla djur som "reservdelar". Det kan även gälla olika praktiska uppfödningaspekter.

Det finns ett behov av internationell konsensus om vilka risker som är förknippade med xenotransplantation. Kommittén skall mot den

bakgrunden hålla sig underrättad om debatt och ställningstaganden i andra länder och inom internationella organisationer.

Kommittén skall mot bakgrund av sina överväganden och förslag även redovisa eventuellt behov av författningsändringar.

Utredningen skall under arbetets gång samråda med Statens medicinsk-etiska råd, Centrala försöksdjursnämnden samt med berörda forskargrupper.

För kommittén gäller regeringens direktiv till samtliga kommittéer och särskilda utredare om prövning av offentliga åtagande (dir. 1994:23). Kommittén skall också redovisa jämställdhetspolitiska konsekvenser (dir. 1994:124), regionalpolitiska konsekvenser (dir. 1992:50) samt konsekvenser för brottsligheten och det brottsförebyggande arbetet (1996:49).

Kommittén skall ha avslutat sitt arbete senast den 1 juni 1998.

(Socialdepartementet)

# The Virological Risks of Porcine Xenotransplantation

David Onions

Q - One Biotech Ltd.  
West of Scotland Science Park  
Todd Campus  
Maryhill Rd  
Glasgow G20 OXA  
UK

Department of Veterinary Pathology  
The University of Glasgow  
Bearsden Rd. Glasgow G61 1QH

This draft will be published in a modified form by the Office international Epizooties.

## 1 Introduction

Xenotransplantation offers the prospect of a major medical benefit to human society but as for all new therapeutic modalities there are concomitant risks to the individual patient. However, the unique feature of xenotransplantation is that the safety issues transcend concern for the individual and require consideration to be given to the probability of generating variant viruses capable of infecting the general public. Several features of the biology of viruses and xenotransplantation in particular, may favour these events. First xenotransplantation permits porcine viruses to come into intimate contact with human cells in an environment of weakened immunosurveillance. Amongst RNA viruses the lack of repair mechanisms during nucleic acid replication leads to the formation of a quasi-species with a cloud of variants clustered around a consensus sequence. Such variation within the population of viruses aids the rapid selection of strains adapted to replication in human cells. The possibility of genetic interchange between human and porcine viruses through recombination or genetic reassortment is also favoured in this environment and, as the evolution influenza viruses has shown, is a

powerful mechanism for the generation of pandemic viruses. The wider ethical issues associated with xenotransplantation are not considered in this article but microbiological safety and its implications for society, are an important feature of an ethical evaluation.

In a standard risk evaluation scheme the risk of harm associated with viral contamination involves two main factors, the probability of access and the consequences of access of an agent. However, the dynamic nature of virus evolution in a xenotransplant leads to a high degree of uncertainty in assigning probabilities to the elements of a risk assessment. Consequently application of the precautionary principle has been seen as a more useful approach to assessing the risks of xenotransplantation (Nuffield Council 1996). At a practical level this involves reviewing viruses known or suspected of infecting pigs and determining which should be excluded from the donor animals. It is not usually feasible to guarantee that an individual pig or donor organ will be free of a particular virus if it is present within the herd so that, exclusion of viruses from the herd is the primary focus of attention. While much is known about viruses that infect pigs many of the viruses of concern in xenotransplantation are not of major significance in veterinary medicine so that new assay systems have had to be developed.

## 2 Categories of Viruses of Concern

The viruses of concern in xenotransplantation can be divided into several functional groups: (1) zoonotic viruses, (2) viruses which replicate in human cells *in vitro* although they are not regarded as zoonotic, (3) viruses that could be transmitted from porcine to human cells by syncytial spread, (4) viruses that might undergo abortive replication in human cells but could be oncogenic, (5) viruses that have not been shown to replicate in human cells but belong to groups that have shown host range changes, (6) porcine viruses that could damage the transplant under conditions of reduced immunosurveillance, (7) human pathogens that could use the products of human transgenes to infect the transplanted pig organ and may evolve to have new properties, (8) virus infections that indicate that the biosecurity of the facility housing the animals has been breached. These functional groups, but not the individual viruses, are described below. Recommendations on individual viruses that should be excluded from donor pig herds have recently been submitted for publication (Onions et al submitted 1999). The special case of the endogenous porcine retrovirus is described in section 4.

## 2.1 Zoonotic Viruses

These are viruses known to be transmitted from pigs to humans. The influenza A viruses form the most dramatic example of this group. The pig is susceptible to both avian and human strains of influenza A and there is evidence that the pig forms a reservoir in which new genetic reassortments between human and avian strains occurs (Castrucci et al 1993). The influenza pandemic of 1918-19 is believed to have caused deaths of between 20 to 40 million people and retrospective serological studies indicated that the porcine influenza strain causing disease in pigs was antigenically very similar to the human virus responsible for this catastrophic event. This classical H1N1 swine fever virus is still endemic in the pig population and has been isolated from people in which it can cause severe and occasionally fatal disease (Rota et al 1989). Currently, classical H1N1 swine influenza virus is present in both Europe and the United States but in Europe it has largely been replaced by H1N1 strains of avian origin (Brown et al 1993). In addition "human like" H3N2 viruses are present in the European pig population and it is these viruses that have undergone genetic reassortment with avian like H1N1 viruses. Several features of their biology favour the interspecies transmission of influenza A viruses. The receptor for viral binding is sialic acid a moiety that is ubiquitous on avian and mammalian cells and the segmented genome of the viruses results in the rapid generation of new variants through reassortment of these strands. Furthermore as in other RNA viruses the error rate of the virion RNA polymerase is the order of 1 in  $10^4$  nucleotides per replication cycle so that mutations rapidly accumulate. In the Pennsylvanian avian influenza epidemic of 1983 a wild bird H5N2 strain was introduced into domesticated chickens and within a few months the acquisition of 7 mutations in the haemagglutinin gene resulted in an increase in mortality from 10 % to 80 % and an increase in the transmissibility of the virus (Webster et al 1986).

Important as these viruses are in human and veterinary medicine xenotransplantation does not increase the risk to the general public. Moreover control of these viruses should be possible; in the case of influenza virus, by ensuring the housing is bird proof and that the staff are vaccinated.

## 2.2 Porcine viruses that replicate in human cells *in vitro*

A number of porcine viruses replicate in human cells *in vitro* but evidence of their zoonotic potential is weak or absent. For instance, pseudorabies virus (an alpha-herpesvirus) can infect human cells *in vitro* but there is only anecdotal evidence for its role as a zoonotic virus although, it will cause fatal encephalitis in other species like cattle, cats and dogs. Two broad classes of activity may affect the capacity of PRV to induce disease in non-porcine hosts, its ability to infect and be released from cells at the mucosal barrier and the extent to which it undergoes latent or lytic infection in neuronal cells. While pseudorabies, like other alpha-herpesviruses binds to glycosaminoglycans, entry is dependent on interaction with other receptors and requires the activity of at least 4 glycoproteins (gB, gD, gH and gL). The second receptor for the human alpha-herpesvirus HSV has recently been identified as a novel member of the tumour TNF/NGF family which is likely to show a degree of species specificity (Montgomery et al 1996). Exit of the alpha-herpesviruses is also dependent on viral glycoproteins particularly gE and the critical role of the rate of exit of viruses from cells is indicated by the attenuating effect gE deletion on wild type virus. Xenotransplantation may overcome the natural barriers to infection, particularly the mucosal barrier, and once replication is initiated in human cells further selection for human adapted strains is likely to occur under the conditions of reduced immunosurveillance.

Some barriers to infection may not be so easily bypassed; many complex DNA viruses (adenoviruses, herpesviruses and poxviruses) carry genes whose products modulate the host immune response. These products are often homologues of cytokines, cytokine receptors or proteins that downregulate the expression of class I MHC genes. These products are often species specific so that in heterologous hosts the immune response is unimpaired and effectively eliminates the virus. For instance the structural genes and many non-structural genes of canine adenovirus have clearly identifiable homologues in the human adenoviruses (Morrison et al 1997). However the E3 region genes of the human adenoviruses (B, C, D and E subgroups), which contain several genes that inhibit TNF- $\alpha$  induced apoptosis (Gooding et al 1991) or that sequester MHC class I in the endoplasmic reticulum (Andersson et al 1985), have no obvious homologues in the canine virus (Morrison et al 1997). Nevertheless complex viruses have shown species jumps. Adenovirus 76 is an endemic virus in commercial chickens, but its origin was as an adventitious duck virus in live vaccines.

### 2.3 Viruses that may be able to infect human cells by syncytial spread from cell to cell

Some enveloped viruses may be able to spread from the xenotransplant to human tissue through formation of syncytia, even if cell free infectious virions are not produced. Enveloped viruses like *Paramyxoviridae* and *Herpesviridae* are particularly adept at this mode of spread. The gD glycoprotein of several alpha-herpesviruses is essential for the infectivity of virions but when genomes lacking this glycoprotein are transfected into permissive cells, spread of the infection can occur through cell fusion. In the *Paramyxoviridae* viral tropism within a host and between hosts can be affected by the tissue specific proteases required to cleave the fusion glycoprotein (Reviewed by Nagai 1993).

### 2.4 Virus that infect human cells, fail to undergo productive replication but may initiate disease

Experimental transmission of certain members of the herpesviruses, adenoviruses and polyomavirus families can result in tumour formation outside their natural host. For instance human adenovirus 12 is oncogenic in hamsters as is equine herpes virus 1. These events are associated with abortive replication and with integration of part of the viral genome into chromosomal DNA. Abortive replication of animal adenoviruses in human cells has been observed for several viruses including canine and bovine adenovirus features which makes them potentially interesting as vectors but which may also indicate that wild type virus could be harmful.

Other serious, non-neoplastic, diseases have been associated with natural transmission of herpesviruses from one host to another. For example, sheep carry a gamma-herpesvirus OHV-2 which has not been associated with disease in this species. Natural transmission to cattle results in the production of a fatal lymphoproliferative condition, malignant catarrhal fever, but further cattle to cattle transmission does not occur. Partial DNA sequences of two porcine gamma-herpesviruses have recently been described (Ehlers et al 1999) and caution will be required in determining the disease potential of these viruses in people.

## 2.5 Porcine viruses that are not known to replicate in human cells but which belong to groups that have shown significant changes in tropism or host range

One of the most problematic viruses in pig herds is the porcine parvovirus. This small unenveloped single stranded DNA virus is one of the most resistant viruses in the environment and coupled with its ability to cross the placenta makes it very difficult to eradicate. Relatively minor mutational change in the genomes of the autonomous parvoviruses have been associated with dramatic host range changes or changes of virulence and tropism. In 1978 a new pandemic virus infection of dogs which resulted in high morbidity and mortality spread round the world. The origin of this virus (CPV type 2) is almost certainly from a related parvovirus of carnivores most probably the feline parvovirus (FPV). Experimental mutation of the FPV genome indicated that 2 critical amino acid changes within the surface loops of the capsid protein were sufficient to confer on FPV the canine host range, a CPV specific neutralising epitope and haemagglutination characteristics of CPV (Chang et al 1992). The restriction of FPV replication in canine cells is post entry as both CPV and FPV bind to and enter canine cells to at the same rate (Horiuchi et al 1992). Following the original identification of CPV type 2 the virus has become further adapted to replication in the dog and two variants CPV 2a and 2b are now endemic in the canine population. Moreover recent infections of cats with parvovirus now involve these viruses (Parish pers com).

In pigs four broad pathogenic types of parvovirus (PPV) have been distinguished, non-pathogenic strains (e.g. NADL-2), strains pathogenic to non-immunocompetent foetuses, highly pathogenic strains causing death in immunocompetent foetuses (Kresse) and dermatitis in adults and finally enteric strains. There is a high degree of identity between prototype, non-pathogenic strains and highly virulent strains with only 5 amino acids in the VP2 capsid protein distinguishing the Kresse strain from NADL-2 (Bergeron et al 1995). The possibility of host range changes in this virus should not be discounted particularly as PPV is able to replicate in non-porcine cells in vitro a property determined by both the capsid and NS genes (Vasudevacharya and Compans 1992).

The porcine coronaviruses have also shown dramatic changes in tissue tropism. The Transmissible gastroenteritis virus (TGEV) causes severe enteric disease but in the 1980s a new porcine respiratory coronavirus, (PRCV) spread rapidly through European pig population and was determined to be a mutant of TGEV containing a large deletion in the



spike protein (Britton et al 1991). In North America, PRCV strains appear to have evolved independently and where more virulent than their European counterparts. TGEV and PRC belong to the closely related antigenic group 1 coronaviruses which include the human respiratory coronavirus and the feline and canine coronaviruses. Genetic interchange may occur between this group of viruses and there is evidence that one serotype of the feline coronavirus has undergone recombination with the canine coronavirus during its evolution. The high frequency of recombination in coronaviruses may be related to the unusual mechanism of coronavirus replication involving discontinuous transcription and associated polymerase jumping (Reviewed in Lai 1992).

## 2.6 Porcine viruses that may damage the xenotransplant under reduced immunosurveillance

Some viruses may not pose a public health risk or be of consequence in to the health of the transgenic pig but, under the conditions of reduced immuno-surveillance, could damage the xenotransplanted organ. Such viruses are likely to be those that establish latent infections in their host of which the porcine cytomegalovirus is the prime example.

## 2.7 Transmission of human viruses to the xenotransplant

Some human viruses may be able to infect the xenotransplant and damage its integrity. These can be divided into several categories: viruses known to infect pigs like human influenza, viruses where there is serological evidence of infection which could be productive or abortive, e.g. human adenoviruses and rhinoviruses and viruses that have been experimentally transmitted to pigs like human isolates of hepatitis E virus. The complexity of the latter situation is revealed by the recent description of a naturally occurring porcine hepatitis E virus that is capable of causing disease in people (Meng et al 1998).

A further complication in xenotransplantation is that the complement regulating transgenes may also serve as receptors for human viruses; decay-accelerating factor CD55 has been identified as the receptor for echovirus 7 (Ward et al 1994) and CD46 is one of the receptors required by measles virus to infect cells. However, while some murine cells expressing human CD46 transgenes may be permissive for measles virus, other cells and transgenic mice expressing this human protein have

not been shown to support measles virus replication even when the viruses attach to and fuse with the cells (Gerlier et al 1995).

## 2.8 Unknown viruses

Certain virus families like the hepadnaviridae or certain virus groups like the morbilliviruses have not been reported in the pig. However new virus diseases are being recognised or are recently emerging like Menangle and Nipah viruses (Philbey et al 1998, Centers for Disease Control and Prevention 1999). There is no simple solution to the question "*what are the dangers of the viruses you have not identified?*" but one approach is to identify risk categories of viruses and then attempt to demonstrate that the virus genus or family is absent using redundant PCR and related techniques. For instance, redundant PCR has been used to identify the porcine cytomegalovirus in tissue and in turn the amplified sequence has enabled the development of specific assays for this virus (Q-One Biotech Pers. Comm.) Similarly representational difference analysis may be useful in some contexts to exclude the presence of exogenous DNA (or RNA) in a target tissue. For instance in a particular line of pigs, the target organs within a donor breeding herd could be used to screen for unknown agents by RDA (Lisitsyn et al 1993, Chuang et al 1994). Our experience of RDA indicates that there is extensive work load involved in sequence analysis but it is probably worth considering as a final validation of the quality of a particular line. The probability of detecting novel viruses by this technique might be enhanced by immunosuppressing the pigs before analysis.

## 3 Derivation and maintenance of virus free lines

A primary advantage of the pig in xenotransplantation is that there is a body of experience in generating specific pathogen free animals which have a "normal enteric bacterial flora". (Alexander et al 1980, Harris and Alexander 1999). The original founder herd containing a transgene can be used to derive a donor breeding herd by hysterotomy or hysterectomy followed by artificial weaning of the piglets. In practice, in order to generate the numbers of animals required for xenotransplantation it will probably be necessary to have an intermediate amplifying or multiplier herd.

The amplifying herd is a useful stage to improve the health status of the pigs and it would be feasible to consider vaccination to break the

cycle of infection of viruses that are difficult to eradicate like the porcine parvovirus. The donor breeding herd may then be derived from the amplifying herd by hysterotomy or hysterectomy. Vaccination within the donor breeding herd is not usually advisable as one of the key tools in monitoring the health status of the pigs will be their serological status. If vaccines have to be used they should either be traditional inactivated vaccines, subunit vaccines or delivered by single cycle vectors. These vaccines need to be accompanied by serological assays that discriminate between vaccinated pigs and pigs exposed to wild type virus. The donor pig litters may in turn be derived by segregated early weaning and its variants or, if additional security is warranted, by hysterotomy. These animals may then be maintained in litter groups or multiples of litter groups until required for donation.

Once an SPF herd is established maintaining its status is dependent on the quality of the housing and the standard operating procedures within the facility. The staff are the most critical element and of particular importance are their training and motivation. It will be necessary for them to have limits on their contact with a wide range of other animals including pets, to agree to vaccination against a range of viruses and to be prepared to work in masks and protective clothing. Consequently the introduction of automated feeding and cleaning to limit operator contact with the pigs should be a key goal. Vaccination should be used with caution, however, as influenza vaccines may mask symptoms while permitting virus shedding.

The transmission of many viruses of concern is by rodents, birds and in certain regions by arthropod vectors so that the design of the building must incorporate a high degree of biosecurity. Wind spread is also a factor for some viruses and while long distance transmission has been recorded for foot and mouth disease virus it is usually more restricted as in the case of Porcine Reproductive Respiratory Syndrome virus. This feature of viral transmission emphasises the requirement for the housing to be in areas distant from other pig units.

Monitoring the status of the pigs will be necessary at several stages in the breeding pyramid and will be intense in the breeding donor herd and donor cohorts. Serological screening forms the main diagnostic tool but for some viruses like porcine cytomegalovirus, PCR or other techniques are required for diagnosis of infection. An important feature of the operating procedures will be the course of action to be followed if a virus is reintroduced. In many instances this may require the slaughter of all the pigs within the same contained air-space a feature which should be borne in mind when designing the facility. The most intense monitoring will be focused on the donor pig cohorts. In addition to serology sentinel pigs should be removed during the growth phase to

permit more detailed analysis including PCR analysis of tissues and in vitro culture for porcine viruses including viruses capable of replicating on human cells.

Collectively these procedures will ensure the freedom from the great majority of viruses of concern. Certain problem viruses remain, those that cross the placenta like the porcine cytomegalovirus (PCMV), parvovirus and circovirus, viruses that remain latent like PCMV, and the special case of the genetically acquired porcine endogenous retrovirus.

## 4 The porcine endogenous retrovirus (PoERV)

### 4.1 Endogenous retroviruses

Retroviruses belonging to the *Gammaretrovirus* group (formerly type-C oncovirus group) are associated with the induction of leukaemias, lymphomas and other degenerative conditions (Onions 1994). A feature of the replication of retroviruses is the integration of a DNA copy of their genome into chromosomal DNA. Over evolutionary history, retroviral genomes have become integrated into the germ line so that some are transmitted as Mendelian elements termed endogenous proviruses (Coffin 1982). Many of these proviruses are defective and are unable to be expressed as functional viruses while others can be reactivated to produce infectious virions. In other instances the endogenous sequences are not expressed as infectious virus but may serve as substrates for recombination with exogenous retroviruses. For instance we and others have shown that a cat to cat transmitted retrovirus, feline leukaemia virus subgroup A (FeLV-A) can undergo recombination with endogenous retroviral elements to generate a new subgroup called FeLV-B (Stewart et al 1986). The subgroups of retroviruses are defined by the receptor used to enter cells which is governed by the major envelope glycoprotein (SU). DNA probes to regions outside the envelope gene will detect viruses belonging to all members of the group.

## 4.2 The porcine endogenous virus

### 4.2.1 Host range of porcine endogenous viruses

Endogenous retroviruses (PoERVS or PERVS) are spontaneously produced from certain primary and secondary porcine cell cultures or may be induced to do so by various mutagenic events (Armstrong et al 1971, Woods et al 1973, Todaro et al 1974, Lieber et al 1975, Moennig et al 1974, Strandström et al 1974, Bouillant et al 1975, Lieber et al 1975). Initial studies failed to show that porcine endogenous retroviruses were able to infect human cells. In 1996 one of us (DEO) reported to the FDA the infection of human Raji and 293 cells by PK15 cells and independently Robin Weiss and colleagues demonstrated the infection of human cells by PoERVs (Patience et al 1997, Q-One Biotech Ltd and Imutran Ltd 1997, Le Tissier et al 1997, Wilson et al 1998).

Three subgroups of PoERV A, B and C are recognised based on interference properties which by definition indicates that these viruses use separate receptors to enter cells. Both subgroup A and B have infect a range of human cell types (Le Tissier et al 1997) but with an efficiency about  $10^2$  to  $10^3$  lower than for amphotropic murine leukaemia virus (Onions et al 1998, Takeuchi et al 1999) which is widely used as the basis of human gene therapy vectors. Subgroup C has only been shown to infect one human cell line, HT-1080-1 cells, and it is not yet clear whether this virus has a general ability to infect human cells (Takeuchi et al 1999). A further feature limiting the spread of these viruses *in vitro* is that on infection the proviruses frequently become transcriptionally silent.

### 4.2.2 The sequence of the PK15 virus

The complete nucleotide sequence of two PoERVs has been obtained (Q-One Biotech Ltd and Imutran Ltd 1997, Akiyoshi et al 1998). In addition envelope sequences of other viruses have been obtained (Banerjee et al 1997). Some of these may represent type variants within subgroups A, B and C but many have yet to be analysed by pseudotype analysis to confirm their subgroup status.

PoERV-B1 and C share 90.1 % identity within *gag* and 96.8 % identity within *pol*, and are closely related to the gibbon ape leukaemia virus (GaLV). The primer binding sites have been used as a basis for classifying retroviruses. Surprisingly, PoEV-B1 uses a tRNA binding site complementary to glycine 2, a feature which has not been recorded

for any other retrovirus, whereas PoERV-C utilises a proline tRNA primer.

The Long terminal repeat of the PoERV-B1 virus contains enhancers within the U3 region that has motifs that indicative of expression in lymphoid or haematopoietic cells. These include LyF-1 (Lo et al 1991) E47 (Holenberg et al 1995) and ETS-1. It is of interest that spontaneous expression of PoERVs has been observed from activated primary lymphocytes and from endothelial cells (Wilson et al 1998, Martin et al 1998)

#### **4.2.4 Relevance of the data for the development of porcine xenotransplantation**

The acquisition of the complete PoERV sequence has enabled a number of tools to be developed for the detection and analysis of the expression of PoERVs in porcine and human tissue.

The development of clinical trails using porcine tissue must exclude the possibility that infection of human cells will occur with subsequent production of mutated or recombinant proviruses that may spread through the human population (Stoye and Coffin 1995). The poor infectivity and limited expression of PoERV *in vitro* indicates that *in vivo* the virus would probably be unable to establish a productive infection. However, confounding factors are the effects of iatrogenic immunosuppression and the probable loss of the protective complement dependent lysis of retroviruses in pigs transgenic for human complement regulatory genes. Consequently whole organ xenografts may pose a higher risk than tissue transplants like islet cells since, immunosuppression is required, the tissue is likely to be transgenic for complement regulatory genes and a wider range of tissues including endothelial cells are transplanted. A decision tree for progressing to clinical trials might encompass several elements:

1. *Expression of the virus in the pigs:* Are proviruses present in every pig and are they expressed? All pigs examined thus far appear to contain multiple copies of PoERV A & B (Le Tissier et al 1997) whereas subgroup C is more polymorphic with some pigs lacking a prototype subgroup C env sequence with others having ~50 copies (Onions et al 1998). Expression of PoERV sequences appears to be common in many tissues but may be restricted to certain cells like endothelial cells or lymphocytes (G. Langford pers comm.). However recent evidence indicates that some pigs have low level viraemias (Langford and Galbraith pers comm).

2. *Analysis of primate models with porcine xenotransplants.* Provided the cells of the primates can be shown to be permissive for infection by PoERV they are potentially valuable models for assessing the safety of porcine xenotransplantation. Provided the confounding factor of micro-chimaerism can be controlled it should be possible to determine if PoERV infects the primate tissues. In the event that PoERV genomes can be identified in primate cells great caution would be needed before considering clinical trials of whole organ transplants.
3. *Analysis of patients who have received porcine xenografts or xenotransplants.* There are a number of patients who have already received porcine islet cell xenografts that have been examined for PoERV and no evidence for infection has been observed (Heneine et al 1998). One form of analysis is to determine if PoERV sequences are present in PBMCs of these patients. This is more complex than it appears as microchimaerism from porcine cells present in peripheral blood can complicate the analysis. One approach around this problem is to use quantitative PCR techniques and to compare PoERV copy number to a reference porcine gene sequence. Ratios of PoERV copy number to control gene copy number outside a defined range would be indicative infection.

However, analysis of natural models of oncovirus infection indicates that a broader range of assays is required to define all infection states. For instance in cats infected with FeLV the majority eliminate the infection and develop antibodies to the virus. This contrast with HIV and FIV where antibodies indicate active infection. Persistently infected animals, which develop disease and transmit the virus, exhibit plasma viraemias and plasma antigenaemia. However other infection states exist. In one the virus is sequestered in epithelial sites. These animals usually lack virus or viral genomes in the circulation but may have viral antigen and possibly anti-viral antibody. In a true latent state FeLV genomes are detectable in the bone marrow and to a variable extent in the peripheral blood. Such animals usually have detectable anti-viral antibody but no viral antigen in the plasma. Consequently one should be cautious in using one assay system to define the viral status of patients. Western blot systems using both purified virions and recombinant viral proteins have been validated for screening for human antibody to PoERV (Galbraith and Onions unpublished) and highly sensitive PERT and RT-PCR systems have been developed to screen for plasma viraemias (Lovatt et al submitted for publication, Lovatt and Onions unpublished).

#### **4.2.5 The future of porcine xenotransplantation**

With the caveats expressed above it may be possible to proceed in a cautious, step by step approach, to clinical trials, in which a rigorous analysis of the recipient patients will play an important part in validating the safety of the procedure. Should the risks of the endogenous retrovirus pose an unacceptable level of risk there are longer term solutions. Vaccination of patients before transplantation is not unrealistic as there are effective vaccines available against gammaretroviruses in contrast to the lentiviruses. The effects of vaccination on a transplanted organ which could express PoERV proteins would have to be evaluated before this strategy could be applied. The polymorphism of PoERV loci within the pig population indicates that it might be possible to breed pigs lacking functional loci although current data does not favour this solution. Alternatively the development of new cloning technologies for the pig may permit the application of either conventional gene knock out techniques or the introduction of negative regulatory transgenes to control proviral expression.



## References

- Akiyoshi D.E., Denaro M., Zhu H. et al. Identification of a full-length cDNA for an endogenous retrovirus of miniature swine. *J. Virol.* 72: 4503-4507 (1998).
- Alexander T.J.L., Thornton K., Boon G., Lysons R.J., Gush A.F. Medicated early weaning to obtain pigs from pathogens endemic in the herd of origin. *Vet. Rec.* 106: 114-119 (1980).
- Andersson M., Paabo, Nisson T. Impaired intracellular transport of class I MHC antigens as a possible means for adenoviruses to evade immune surveillance. *Cell* 43: 215-222 (1985).
- Armstrong JA., Porterfield JS. and de Madrid AT. C-type virus particles in pig kidney cells. *J. Gen. ViroL* 10: 195-198 (1971).
- Banerjee P. T., Akiyoshi D., Denaro M., Muthukumar S., Greenstein J. R. & Fishman J. A. International congress for xenotransplantation, Nantes, France Abstract 64 (1997).
- Bergeron J., Hébert B., Tijssen P. Genome organisation of the Kresse strain of porcine parvovirus, identification of the allotropic determinant and its comparison with those of NADL-2 and field isolates. *J Virol* (1995).
- Bouillant AMP., Greig AS., Lieber MM. and Todaro GJ. Type C virus production by a continuous line of pig oviduct cells (PFT). *J. Gen. Virol.* 27: 173-180 (1975).
- Britton P., Mawditt KL., Page KW. The cloning and sequencing of the virion protein genes from a British isolate of porcine respiratory coronavirus: comparison with transmissible gastroenteritis virus genes. *Virus Res* 21: 181-198 (1991).
- Brown IH., Ludwig IC., Olsen CW. et al. Antigenic and genetic analyses of H1 N12 influenza A viruses from European Pigs. *J Gen Virol* 78: 553-562 (1997).
- Castrucci MR., Donatelli I., Sidoli L., Barigazzi G., Kawaoka Y., Webster RG. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology* 193: 503-506 (1993).

Centers for Disease Control and Prevention Outbreak of Hendra-like virus—Malaysia and Singapore. 1998-1999. *JAMA* 281: 1787-8. (1999).

Chang S-F., Sgro J-Y., Parrish CR. Multiple amino acids in the capsid of canine parvovirus coordinately determine the canine host range and specific antigenic and haemagglutination properties. *J Virol* 66: 6858-6867 (1992).

Chuang Y., Cesarman E., Pessin MS., Lee F., Culpepper J., Knowles DM. and Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266: 1865-1869 (1994).

Coffin J. Endogenous viruses. In: *RNA Tumor Viruses*. Eds. Weiss R., Teich N., Varmus H. and Coffin J. pp 1109-1203 Cold Spring Harbor (1982).

Ehlers B., Ulrich S. and Goltz M. Detection of two novel porcine herpesviruses with high similarity to gamma-herpesviruses. *Journal of Virology* 80: 971978 (1999).

Gerlier D., Varior-Krishan G., Devaux P. CD46-mediated measles virus entry: a first key to hostrange specificity. *Trends in Microbiology* 3: 338-345 (1995).

Gooding LR., Aquino L., Duerksen et al. The E1B 19,000 molecular-weight protein of group C adenoviruses prevents tumor necrosis factor cytotoxicity of human cells but not of mouse cells. *J. Virol* 65: 3083-3094 (1991).

Harris D.L., Alexander T.J.L. Methods of disease control. In: *Diseases of Swine* (8th edition). B.E. Straw, S.D'Allaire, W.L. Mengeling, D.J.Taylor. (eds). Ames; Iowa State University Press, pp. 1077-1110 (1999).

Heneine W., Tibell A., Switzer WM., Sandstrom P., Rosales GV., Matthews A., Korsgren O., Chapman LE., Folks T., Groth CG. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet* 352: 695-699 (1998).

Hollenberg SM., Sternglanz R., Cheng PF., Weintraub H. Identification of a new family of tissue specific basic-loop-helix proteins with a two-hybrid system. *Mol Cell Biol* 15: 3813-3822 (1995).

Horiuchi M., Ishiguro N., Goto H., Shinagawa M. Characterization of the stage(s) in the virus replication cycle at which host-cell specificity of the feline parvovirus is regulated in canine cells. *Virology* 189: 600-608 (1992).

Lai MM. Genetic recombination in RNA viruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 176: 21-32 (1992).

Le Tissier P., Stoye J. P., Takeuchi Y., Patience C. and Weiss R. A. *Nature Scientific Correspondence* 389, 681-682 (1997).

Le Tissier P., Stoye J., Takeuchi Y., Patience C., Weiss R.A. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 389, 681-682 (1997).

Lieber MM., Sheer CJ., Beneveniste RE. and Todaro GJ. Biological and immunological properties of porcine type C viruses. *Virology* 66: 616-619 (1975).

Lisitsyn N., Lisitsyn N. and Wigler M. Cloning the difference between two complex genomes. *Science* 259: 946-951 (1993).

Lo K., Landau NR., Smale ST. A transcriptional regulator that interacts with a novel class of promoters for lymphocyte-specific genes. *Mol Cell Biol* 11: 5229-5243 (1991).

Martin U., Kiessig V., Blusch J. H., Haverlich A., von der Helm K., Herden T. and Steinhoff G. Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *The Lancet* 352: 692-694 (1998).

Meng X-J., Halibur P.G., Shapiro M.S., et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J. Virol.* 72: 9714-9721 (1998).

Moennig V., Frank H., Hunsmann G., Ohms P., Schwarz H., Schäfer W. and Strandström H. C-type particles produced by a permanent cell line from a leukemic pig. II physical, chemical and serological characterization of the particles. *Virology* 57:179-188 (1974).

Montgomery R., Warner MS., Lum BJ., Spear PG. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. *Cell*/87:427-436(1996).

Morrison MD., Onions DE., Nicolson L. Complete DNA sequence of canine adenovirus type 1. *J. Gen. Virol.* 78: 873-878 (1997).

Nagai Y. Protease-dependant virus tropism and pathogenicity. *Trends in Microbiology* 3: 81-87 (1993).

Patience C., Takeuchi Y., Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine* 3: 282-286 (1997).

"Nuffield Council on Bioethics report on Animal to Human Transplants the Ethics of Xenotransplantation." (ISBN0 9522701) Nuffield Council on Bioethics (1996).

Onions DE. 1995 written evidence to the "Nuffield Council on Bioethics report on Animal to Human Transplants the Ethics of Xenotransplantation." (ISBN0 9522701) Nuffield Council on Bioethics (1996).

Onions DE. Viruses as the aetiological agents of leukaemia and lymphoma. In *Haematological Oncology, Cambridge Medical Reviews Vol 3*. Eds: Burnett A, Armitage J, Newland A and Keating A. pp 35-71 Cambridge University Press (1994)

Onions D., Hart D., Mahoney C., Galbraith D., Smith K. Endogenous retroviruses and the safety of porcine xenotransplantation. *Trends Microbiol* 11: 430-1 (1998).

Q-One Biotech Ltd and Imutran Ltd. International patent application WO 97/140167. (1997).

Philbey A.W., Kirkland, P.D., Ross A.D. et al. An apparently new virus (family paramyxoviridae) infectious for pigs, humans, and fruit bats. *Emerg. Infect. Dis.* 4:269-271 (1998).

Soneoka Y., Cannon P. M., Ramsdale E.E., Griffiths J.C., Romano G., Kingsman S. M. and Kingsman A.J. *Nucleic Acids Res.* 23, 628-633 (1995)

Stewart M., Warnock M., Wheeler A., McFarlane R., Onions D.E., Wilkie N.M. and Neil J.C. Nucleotide sequence of the env Glasgow-1 evidence for the recombinational origin of FeLV-B viruses. *Virology* 154:121-134 (1986).

Stoye PS. and Coffin JM. The dangers of xenotransplantation *Nature Medicine* 1: 100 (1995).

Strandström H., Veijalainen P., Moennig V., Hunsmann G., Schwarz H. and Schäfer W. C-type particles produced from a permanent cell line from a leukemic pig. I origin and properties of the host cells and some evidence for the occurrence of C-type particles. *Virology* 57: 175-178 (1974).

The General Hospital Corporation. International Patent Application WO 97/121836 (1997).

Takeuchi Y., Vile RG., Simpson G., O'Hara B., Collins MK., Weiss RA. Feline leukemia virus subgroup B uses the same cell surface receptor as gibbon ape leukemia virus. *J Virol* 66: 1219-1222 (1992).

Takeuchi Y., Patience C., Magre S., Weiss R.A., Banerjee. P.T., Le Tissier P. and Stoye J.P. Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus. *J. Virol.* 72: 9986-9991 (1999).

Todaro GJ., Benveniste RE., Lieber MM. and Sherr CJ. Characterization of a type C virus released from the porcine cell line PK(15). *Virology* 58: 65-74 (1974).

Vasudevacharya J., Compans RW., The NS and capsid genes determine the host range of porcine parvovirus . *Virology* 187: 515-524 (1992).

Ward, T., Pipkin, P.A., Clarkson, N.A., et al. Decay-accelerating factor CD55 is identified as the receptor for echovirus 7 using CELICS, a rapid immuno-focal cloning method. *EMBO J.* 13:5070-5074 (1994).

Webster RG., Kawaoka Y., Bean Jr, WJ. Molecular changes in A/chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza virus associated with the acquisition of virulence. *Virology* 149: 165-173 (1986).

Wilson C.A., Wong S., Muller J., et al. Type C retrovirus released from porcine primary peripheral blood mononuclear cells infects human cells. *J. Virol.* 72: 3082-3087 (1998).

Woods WA., Papas TS., Hirumi H. and Chirigos MA. *J. Virol.* 12:1184-1186 (1973).

# Scientific Progress and Public Safety: Xenotransplantation Clinical Trials in the USA

Louisa Chapman, MD, MSPH  
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia  
Report for March 1999 consultation  
with the Swedish Committee on Xenotransplantation

## Background

In September 1996, the first statement of proposed US policy on xenotransplantation was published for public comment. The US Public Health Service (PHS) *Draft Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation*, was developed jointly by four PHS agencies of the Department of Health and Human Services (DHHS), which is the US Government's principal agency for protecting the health of all Americans. The four PHS agencies include the Centers for Disease Control and Prevention [CDC], the emergency response / preventive medicine agency; the Food and Drug Administration [FDA], the regulatory agency for food, drugs and medical devices; the National Institutes of Health [NIH], the biomedical research agency; and the Health Resources and Services Administration [HRSA], the agency responsible for health care programs and health professions work force. In January 1997, the Office of the Secretary of the Department of Health and Human Services (DHHS) organized an Interagency Working Group on Xenotransplantation. The Working Group is chaired by the Deputy Assistant Secretary for Science Policy, DHHS and has representatives from CDC, NIH, FDA, HRSA, and the Office of General Counsel, DHHS. This Working Group is charged with recommending to the Secretary an integrated public policy on xenotransplantation, and is responsible for developing a revised DHHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, anticipated to be published in 1999.

Evolving public policy in the US includes a number of safeguards intended to maximize the safety of the public as xenotransplantation moves from laboratory research into clinical trials.

## Guidance Documents

The draft PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, published in the Federal Register in September 1996, and the revised Guideline, anticipated to be published in 1999, discuss general principles for the prevention and control of infectious diseases that may be associated with xenotransplantation, and provides guidance to sponsors of xenotransplantation clinical trials about the development and implementation of clinical protocols.

## Regulatory Framework

All xenotransplantation clinical trials conducted within the United States are subject to regulation by the FDA. FDA regulations specify that any protocol that does not adequately address the safety issues and risks posed by the xenograft is subject to clinical hold (meaning that the trial can not proceed). For example, in response to research findings reported in 1997 by Dr. Patience and colleagues and Dr. LeTissier and colleagues in the United Kingdom, and by Dr. Wilson and colleagues at the FDA in the United States, the FDA placed all porcine xenotransplantation clinical trials on hold on October 16, 1997, pending development by sponsors of sensitive and specific assays for 1) detection of infectious porcine endogenous retrovirus (PERV) in porcine xenografts, 2) post-transplant surveillance for PERV infections in porcine xenograft recipients, as well as the development of informed consent documents that explain the potential clinical implications of the capacity of PERV to infect human cells in vitro. This hold is lifted on a protocol-by-protocol basis as individual sponsors meet these requirements.

In addition to regulatory oversight provided by the FDA, the US Department of Agriculture (USDA) also has a regulatory role vis-à-vis xenotransplantation: it regulates the importation of all animals and animal-origin materials that could represent a disease risk to US livestock, as well as the interstate transport of animals or animal-origin materials within the US. The CDC, Division of Quarantine, regulates the importation of certain animals, including nonhuman primates, because of their potential to cause serious outbreaks of communicable disease in humans.

## Advisory Committees

Formal advisory committees provide a mechanism whereby the U.S. government can seek advice on policy development from non-government experts. The Secretary's Advisory Committee on Xenotransplantation (SACX) is being developed by DHHS to address challenges raised by the potential impact of xenotransplantation on society as a whole. As currently envisioned, the SACX will consider the full range of issues raised by xenotransplantation, including ongoing and proposed protocols, and make recommendations to the Secretary on policy and procedures. The SACX will also provide a forum for public discussion of scientific, medical, public health, ethical, legal and social issues. The PHS recognizes that substantial concerns exist within both scientific and lay communities that nonhuman primate xenografts may be associated with a greater risk of introducing xenogeneic infections. Existing scientific data is inadequate to clearly address this concern. The SACX would provide a forum in which, for example, issues raised by the use of nonhuman primate xenografts could be addressed and recommendations developed on whether and under what conditions the use of nonhuman primate xenografts would be appropriate in the United States.

Another advisory mechanism for xenotransplantation is the Xenotransplantation Subcommittee of the Biologic Modifier Advisory Committee which was specifically established to provide guidance to FDA on xenotransplantation policy. CDC has utilized the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee as a source of expert guidance.

## Public Safeguards

A pilot Xenotransplantation Database is under development by the PHS. It is envisioned that this pilot will be expanded into a National Database to collect data from all clinical centers conducting trials in xenotransplantation and all animal facilities providing animals or xenografts for clinical use. Such a database would increase the capability to recognize rare events that may represent consequences of xenogeneic infections, and to link, on a national level, these events to exposures.

Sponsors of xenotransplantation clinical trials are also required to archive biologic specimens from the source animals, xenograft products, and xenograft recipients for 50 years. These specimens are to be reserved for testing should it become necessary to conduct CDC-directed



PHS investigations of xenotransplantation associated adverse events. As such, they represent a prudent safeguard, facilitating effective emergency response to public health threats that may be triggered by a xenotransplant. The option of developing a central publicly funded PHS biologic specimen archive is under consideration.

### Citizens' Right to Information

Federal law protects the right of citizen's to access information about developing policy. The first amendment to the US Constitution guarantees the right of citizens to petition the government for redress of grievances. The DHHS is currently reviewing a petition on xenotransplantation policy received from a group of concerned citizens. The ability of citizens to influence policy development is further protected by the 1966 Freedom of Information Act, which guarantees citizens access to government documents, and the 1976 Government in Sunshine Act, which prohibits the government from working in secrecy.

### The PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation

The Revised PHS Guideline emphasizes the importance of the protocol development and review process, the informed consent and education processes, and development of adequate protocols for pre-transplant screening and post-transplant surveillance for infectious diseases.

#### **Protocol Development and Review**

The xenotransplantation team should include (1) infectious disease physician(s) with expertise in zoonoses, transplantation, and epidemiology; (2) veterinarian(s) with expertise in infectious diseases of the source animal; (3) specialist(s) in hospital epidemiology and infection control; and (4) experts in research and diagnostic microbiology laboratory methodologies as active participants.

Clinical xenotransplantation centers should have expertise with comparable allotransplantation procedures, utilize accredited virology and microbiology laboratories, and have the capability to identify human and animal infections agents using in vitro and in vivo methodologies (on site or through collaborations).

Investigators must submit an Investigational New Drug (IND) application for FDA review and authorization before proceeding with xenotransplantation clinical trials. Responsibilities for the design and conduct of xenotransplantation clinical trials rests with the sponsor of the FDA IND. Clearly defined methodologies for pre-transplant screening for known infectious agents and post-transplant surveillance for xenogeneic infections are essential parts of clinical xenotransplant trials.

Xenotransplantation clinical protocols will also be subject to review by the SACX. The protocol also must be approved by appropriate local review bodies (Institutional Review Boards, Institutional Animal Care and Use Committees, and the Institutional Biosafety Committees).

### **The informed consent and education processes**

The need for xenograft recipients to comply with long-term or life-long surveillance, the importance of an autopsy upon death, and the long term need for access by the appropriate public health agencies to the recipient's medical records, regardless of the outcome of the clinical trial or the status of the graft, should be emphasized.

The patient should be informed of the uncertainty regarding the risk of infection to both the recipient and the recipient's close contacts. Close contacts are defined as household members and others with whom the recipient participates in activities that could result in exchanges of body fluids. The sponsor should ensure that counseling regarding behavior modification and other issues associated with risk of infection is provided to the patient and made available to the patient's close contacts prior to and at the time of consent, and that such counseling should be continually available thereafter. Xenograft recipients should refrain from donation of body fluids and other parts for use in humans. Extension of this prohibition to include similar donations by close contacts of xenograft recipients is under consideration.

## **Pre-transplantation Screening for Infectious Diseases**

### *Animal Procurement Sources*

Source animal facilities should meet the requirements for accreditation by the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC International). Operating practices should be consistent with the National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996), the Animal Welfare Regulations as amended in 1985, and the PHS Policy on the Humane Care and Use of Laboratory Animals.

Source animals for xenotransplantation should be procured from facilities that have: (1) closed herd or colony of stock raised in barrier facilities (optimally caesarian derived); and (2) adequate surveillance programs for infectious agents. The feed components, including antibiotics or other additives, should be documented for a minimum of one generation prior to the source animal. The absence of mammalian materials other than pasteurized milk products, including recycled or rendered materials, should be specifically documented.

Imported animals or the first generation of offspring of imported animals should not be used unless the animals belong to a species or strain not available in the US. Imported animals must be documented to meet all standards for breeding and maintenance required for domestic animals. All animals introduced into the source colony other than by birth should go meet the standards for animals raised within the facility, and also go through a well defined quarantine and testing period.

The source animal facility, production process and records are subject to inspection by the FDA and the USDA.

### *Source Animal Screening and Qualification: Herd Surveillance*

Programs for screening and detection of known infectious agents in the herd or colony, the individual source animal, and the xenograft should be developed by the sponsor in consultation with appropriate experts including oversight and regulatory bodies. As part of the surveillance program, routine serum samples obtained from randomly selected representative animals should be tested for indicators of infectious agents relevant to the species and epidemiologic exposures. All incidents that may affect herd or colony health should be recorded (e.g., breaks in the environmental barriers of the secured facility, disease outbreaks, or sudden animal deaths). Infection in one animal in the herd justifies a larger clinical and epidemiologic evaluation of the rest of the herd or colony. Assays used for screening and detection of infectious agents

should have well defined and documented sensitivity, specificity, and reproducibility in the setting in which they are employed.

If xenografts are procured without euthanatizing the source animal, the animal's health should be monitored for life. When source animals die, a complete necropsy should follow, regardless of the time elapsed between graft procurement and death.

#### *Individual animal screening and xenograft procurement*

In general, individual source animals should be quarantined for 3 weeks prior to xenograft procurement. During quarantine, individual source animals should be screened for infectious agents relevant to the particular intended clinical use of the planned xenograft. The screening program should be guided by the surveillance and health history of the herd or colony.

Microbiological isolation of a source animal or xenograft during transit is critically important. Transported source animals should be quarantined for a minimum period of three weeks after transportation, and appropriate screening should be performed during the quarantine.

All xenografts intended for clinical use should be as free of infectious agents as possible. Procurement and processing of cells, tissues and organs should be performed using aseptic conditions in designated facilities which are subject to inspection by the FDA.

#### **Post-transplantation Surveillance for Infectious Diseases**

Recipients should be routinely evaluated for adverse clinical events potentially associated with xenogeneic infections throughout their lifetime.

Diagnostic assays and methodologies for surveillance of known infectious agents from the source animal must be available prior to initiation of the clinical trial. The sensitivity, specificity, and reproducibility of these testing methods should be documented under conditions simulating those employed in the xenotransplant procedure. Laboratory surveillance should be conducted for evidence of recipient infection with xenotropic endogenous retroviruses, as well as any other infectious agent known or suspected to be present in the xenograft. When the infectious agents of concern have similar human counterparts, (e.g., simian cytomegalovirus), assays to distinguish between the two should be used in the post-transplantation laboratory surveillance.

### **Hospital infection control practices**

The appropriateness of infection control measures should be considered at the time of transplant and reevaluated during each re-admission. Archiving of acute and convalescent sera obtained in association with acute unexplained illnesses should be performed when appropriate as judged by the infectious disease physician and/or the hospital epidemiologist.

Biosafety level 2 (BSL-2) standard and special practices, containment equipment and facilities should be used for activities involving clinical specimens from xenograft recipients. Particular attention should be given to sharps management and bioaerosol containment. BSL-3 standard and special practices and containment equipment can be employed in a BSL-2 facility when propagating an unidentified infectious agent isolated from a xenograft recipient.

The sponsor should work with the Occupational Health Service and the Infection Control Program in each clinical center to ensure that a comprehensive occupational health services program is developed to educate workers regarding the risks associated with xenotransplantation and to monitor for nosocomial exposures and possible xenogeneic infections in workers. The sponsor should develop protocols for the collection and archiving of sera collected from potentially exposed health care workers prior to exposure to xenografts or recipients to serve as a baseline specimen for comparing sera collected following nosocomial exposures. These sera and information should be maintained for at least 50 years from the time of the xenotransplant despite any change in employment of the health care workers or discontinuation of xenotransplantation procedures at that center.

### **Record keeping and biologic specimen archives**

Systematically archived source animal biologic samples and record keeping that allows rapid and accurate linking of xenograft recipients to the individual source animal records and archived biologic specimens are essential for public health investigation and containment of emergent xenogeneic infections.

The sponsor should maintain a cross-referenced system that links the relevant records of the xenograft recipient, xenograft product, source animal(s), animal procurement center, and significant nosocomial exposures, including documentation of the relevant infectious disease screening and surveillance. The sponsor should maintain these record systems for 50 years beyond the date of transplant.

Aliquots of serum samples collected at animal facilities during routine surveillance and specific disease investigations should be archived and made available for PHS investigations if needed. Source animal biologic specimens designated for PHS use should be archived at the time of graft procurement. Biological specimens obtained from the xenotransplant recipients and designated for public health investigations should also be archived. In the event of death of the recipient, snap-frozen samples stored at  $-70^{\circ}\text{C}$ , paraffin embedded tissue, and tissue suitable for electron microscopy should be collected at autopsy from the xenograft and all major organs relevant to either the transplant or the clinical syndrome resulting in death, and archived. All archived specimens should be maintained for 50 years.

The material submitted for SACX and FDA review should justify the types and quantities of biologic specimens taken for storage.

## Kommitténs undersökning

### Transplantation från djur till människa - inställning hos allmänhet respektive svårt njur- sjuka patienter

#### Inledning

En konsekvens av de goda resultaten vid organtransplantation är att allt fler patienter önskar komma ifråga för transplantation. Minskat antal trafikolyckor och förbättrad intensivvård leder till att färre människor avlider under sådana omständigheter att organ kan tas tillvara för transplantationsändamål. Detta innebär att efterfrågan har blivit större än tillgången. Bristen på organ leder till att patienter som saknar alternativ livsuppehållande behandling för sin sjukdom dvs. hjärt-, lung- och leversjuka patienter, avlider i väntan på transplantation. För njursjuka existerar en alternativ behandling i form av dialys, men det är stor skillnad i livskvalitet mellan att vara dialyspatient respektive njurtransplanterad. Beträffande transplantation av vävnad och celler finns en potential för behandling som skulle göra efterfrågan mångfalt större än tillgången.

En framtida teoretisk möjlighet att öka tillgången på organ, vävnad och celler (levande biologiskt material) är transplantation från djur, s.k. xenotransplantation. De senaste åren har man utrett denna verksamhet i olika länder t.ex. i USA (1), England (2, 14), Nederländerna (3) och Spanien (4). I dessa utredningar har man kommit fram till att det återstår etiska, medicinska, djurskyddsmässiga och juridiska frågor att lösa. De medicinska svårigheterna gäller t.ex. möjligheten att bemästra avstötning och risken att överföra smitta från djur till människa. Det förutsätts emellertid att resultat och risker är acceptabla, när och om kliniska försök genomförs och i förlängningen etablerad klinisk xenotransplantationsverksamhet blir aktuell. I en sådan situation uppstår frågan om hur man efter de inledande kliniska försöken skall fördela transplantat från djur respektive människa (allotransplantation). I valet mellan behandling med xeno- eller allotransplantation kan man tänka sig att väntetiden är en viktig faktor för patienten.

Ett antal attitydundersökningar inom detta område har utförts i andra länder med varierande resultat (5-19). I Sverige har Sanner genomfört en enkät 1996 angående attityder till organdonation och transplantation (20, 21), där det ingår en fråga angående inställning till att ta emot organ från djur. Ytterligare undersökningar har redovisats av Lundin och Tibell (22) och Lundin (23). Även om de medicinska problemen bemästras och vi har ett fungerande regelverk som möjliggör xenotransplantation, så är det till föga hjälp om patienterna inte kan acceptera tanken att genomgå transplantation från djur.

Enligt kommittédirektiven 1977:44 skall utredningen "därför skaffa sig kännedom om vilka attityder människor kan tänkas ha till överföring av organ [vävnad och celler] från djur till människa och hur enskilda individer som transplanterats med organ [vävnad och celler] från djur kan tänkas reagera".

På utredningens uppdrag har Marie Omnell Persson utfört föreliggande undersökning. Uppdraget har genomförts i samarbete med Nils H Persson och Göran Hermerén samt Jonas Ranstam, universitetslektor i folkhälsovetenskap med inriktning mot epidemiologiska metoder vid Malmö högskola.

## Syfte

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.

För att kunna dra generella slutsatser, undersöktes inställningen hos ett slumpmässigt urval av 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. Tanken på att ha djurorgan i sin kropp kan verka främmande för många människor. Patienter med svår njursjukdom och 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 denna patientgrupp.

De tillfrågades allmänna inställning till överföring av levande biologiskt material från djur samt förhållandet mellan inställning och kön,



ålder och utbildning har kartlagts. En annan aspekt som undersökts är hur inställningen till transplantation från djur påverkas vid större osäkerhet om resultat och smittrisker än vid transplantation från människa, och om det är någon skillnad avseende inställning till att ta emot vävnad och celler jämfört med hela organ från djur.

Två särskilda hypoteser testades:

1) Patienter med en livshotande sjukdom är i högre utsträckning än allmänheten positivt inställda till att ta emot levande biologiskt material från djur.

För att testa denna hypotes har vi valt att undersöka patienter, som väntar på njurtransplantation (väntelistegruppen) och jämföra med ett slumpmässigt urval ur allmänheten.

2) Andelen positivt inställda till att ta emot levande biologiskt material från djur är större om något acceptabelt behandlingsalternativ saknas vid en livshotande sjukdom.

Denna hypotes testades med hjälp av frågornas konstruktion.

Den andra hypotesen grundar sig på tanken att en negativ inställning till transplantation med levande biologiskt material från djur modifieras, om det inte finns ett effektivt behandlingsalternativ.

"Inställning" i detta sammanhang avser hur de tillfrågade tar ställning i ett antal hypotetiska situationer.

## Material och metod

### *Frågornas konstruktion och innehåll*

Undersökningen genomfördes med en skriftlig enkät. Vi valde enkäten som undersökningsmetod eftersom vi ville nå ut till en stor undersökningsgrupp. De svarande har också större möjlighet att tänka efter än vid t.ex. en telefonintervju. Det som efterfrågas är den nuvarande inställningen, dvs. hur man *nu* tror att man skulle handla, i en viss framtida situation.

Ambitionen var att skapa en enkät med relativt få frågor, som kunde ge underlag dels för kartläggning av en allmän inställning, dels för acceptans eller förkastande av de särskilda hypoteserna. Frågorna berörde bakgrund samt inställning till transplantation med organ från människa respektive biologiskt material från djur. Vi avstod medvetet från frågan om religionstillhörighet. Daar konstaterar 1994 (24) att man

i de tre stora religionerna judendom, kristendom och islam accepterar tanken på transplantation från djur till människa under vissa förutsättningar. Det är beskrivet i den s.k. Nuffield-rapporten (14) att man också i flera andra religioner accepterar xenotransplantation om människans liv är hotat. Frågan om kronisk sjukdom hos allmänheten var med för att se om här fanns en undergrupp som svarade på likartat sätt som väntelistegruppen.

Vid formulering av frågorna var målsättningen att beskriva realistiska förhållanden för att möjliggöra för den svarande att tänka sig in i situationen. Vid en mera direkt fråga är det annars risk för att man skulle få ett icke genomtänkt svar. De olika frågorna inleddes därför med scenarion med korta beskrivningar av t.ex. en dialyssituation, omständigheterna kring transplantation från människa respektive från djur samt en kort förklaring av diabetes och Parkinsons sjukdom. Enkäten innehöll 22 frågor till allmänheten (bilaga 5) och 23 till väntelistegruppen (bilaga 6). Frågeformuläret skiljer sig åt avseende fem frågor med tanke på de två olika gruppernas situation (och förväntade bakgrundskunskaper).

De svarsalternativ som gavs till frågorna var oftast följande: "mycket negativ", "ganska negativ", "osäker", "ganska positiv" och "mycket positiv". I slutet på enkäten fanns utrymme för egna kommentarer.

#### *Urval och genomförande*

Xenotransplantation är en fråga av intresse för samhället och allmänheten är därför en naturlig undersökningsgrupp. Allmänhetens inställning bildar ett slags "relief" till vad patienterna har för inställning med tanke på den erfarenhet som allmänheten saknar och patienterna har. De svårt njursjuka patienterna valdes p.g.a. deras erfarenhet av en kronisk sjukdom och av hur det är att vänta på transplantation samt deras behov av livsuppehållande behandling. Genom att välja njursjuka fick vi en större grupp än om man skulle valt hjärt- och leversjuka på transplantationsväntelista. Dessutom är de njursjuka i en sådan situation att man, om xenotransplantation i framtiden blir en realitet, skulle ha större möjligheter att diskutera med dem kring detta alternativ. De som är hjärt- och leversjuka på ett sådant sätt att de behöver bli transplanterade, är ofta mera akut sjuka och saknar alternativ behandling. Det är inte säkert att man kan föra samma grundläggande diskussion med dessa patienter.

Allmänheten representeras av ett slumpmässigt urval ur befolkningen mellan 18 och 75 år, sammanlagt 1 000 personer. Uppgifter erhöles från Befolkningsregistret. Patienter med livshotande sjukdomar representeras av 462 patienter som väntade på njurtransplantation vid

transplantationsenheterna i Göteborg, Stockholm, Uppsala eller Malmö den nionde april 1998 (*väntelistegruppen*). Två personer under 18 år är exkluderade. Väntelistan lämnades ut från respektive enhet och adresserna erhöles från Befolkningsregistret. Undersökningen genomfördes med full anonymitet.

En första provenkät besvarades av doktorander vid Enheten för medicinsk etik vid Lunds universitet. Nästa provversion av enkäten delades, efter tillstånd av etisk kommitté, ut till sex njurtransplanterade patienter samt 21 personer av allmänheten. Efter en revidering av enkäten behandlades projektet i sin helhet av den regionala forskningsetiska kommittén. Efter ytterligare omarbetning av enkäten godkändes ansökan den sjunde april 1998. Enkäten skickades per post 1998-04-22, till respektive undersökningsgrupp. Enkäten åtföljdes av ett brev som innehöll en förklaring till varför undersökningen utfördes, kort information om xenotransplantation (bilaga 7, 8) och ett frankerat svarskuvert. I följebrevet påpekades att endast de som förstod svenska språket tillräckligt väl skulle besvara enkäten. En påminnelse skickades ut till samtliga efter fem veckor med ett följebrev (bilaga 9, 10), enkät och svarskuvert.

Besvarandet skedde anonymt. Motivet för anonymitet framför konfidentialitet var att de svarande skulle känna sig helt fria att svara utan rädsla för någon form av registrering vid något tillfälle under studien. Detta ansåg vi vara viktigt speciellt för dem som tillhörde väntelistegruppen. Det var även ett sätt att undvika att man svarade som man trodde att undersökaren ville. Den totala anonymiteten innebar att påminnelse måste skickas till alla, något som påpekades särskilt, både i den första och andra försändelsen. Trots det, var det ett litet antal personer som inte förstod varför de fått påminnelse, och fem personer skickade in enkäten en andra gång. Dessa enkäter exkluderades.

### *Bearbetning och analys*

Inmatning av samtliga data utfördes av en och samma person i databashanteraren MS Access. Efter varje enskild enkätinmatning skedde en kontroll från skärm till enkät. Bearbetning har skett i statistikprogrammet SPSS. Materialet har bl.a. sammanställts i frekvens- och korstabeller. I en del av tabellerna (avseende relationen mellan inställningen till xenotransplantation och kön, respektive inställning och erfarenhet av kronisk sjukdom samt analys av allmänhetens svar före och efter påminnelse) har "mycket positiv" och "ganska positiv" slagits samman till positiv och motsvarande sammanslagning har skett vid redovisning av "mycket negativ" och "ganska negativ". P-värdesberäk-

ningarna baseras på den ursprungliga svarsfördelningen. Signifikans-testerna avseende ålder och utbildning baseras på den sammanslagna svarsfördelningen.

I tabellerna anges det partiella bortfallet (uteblivna svar), men procentsatser beräknas dock enbart på antalet avgivna svar. Avrundning medför att den sammanlagda svarsprocenten i tabellerna inte alltid uppgår till exakt 100 %.

Vid de jämförelser som gjorts avseende väntelistegruppens och allmänhetens inställning har signifikansberäkningarna utförts med Mann-Whitney test. Vid jämförelser av olika attityder hos samma individer har Wilcoxon test använts. Relationen mellan inställningen till xenotransplantation och utbildning respektive ålder har utvärderats med Spearmans rangkorrelationskoefficient. Dessa tester valdes för att de är robusta. Relationen mellan egen organdonation och utbildning respektive ålder har utvärderats med  $\chi^2$  test (chi2). Detta test har också använts för utvärdering av relationen mellan inställningen till xenotransplantation och utbildning respektive ålder.  $\chi^2$  testet användes för att möjliggöra jämförelser med tidigare utförda undersökningar.

## Resultat

### Svarsfrekvens och bortfall

#### *Väntelistegruppen*

En person angav att han inte förstod språket tillräckligt väl för att besvara enkäten och en person hade avlidit varför vi fortsättningsvis utgår från 460 patienter.

De totala antalet på väntelistan utgjordes av 460 patienter varav 287 (62 %) män och 173 (38 %) kvinnor. Två enkäter nådde aldrig adressaterna. Vid första utskicket erhöles 325 enkäter och efter det andra ytterligare 79. Av de totalt 404 enkäterna var sex inte ifyllda. Resultatet av 398 (87 %) bearbetningsbara enkäter redovisas. Könssammansättningen bland *de svarande* var 259 (65 %) män och 139 (35 %) kvinnor. Bortfallet i väntelistegruppen utgörs av totalt 62 (13 %) varav 28 (45 %) män och 34 (55 %) kvinnor. Bortfallet är således litet men något snedfördelat såtillvida att andelen kvinnor är förhållandevis hög.

Det partiella bortfallet på enkäten i väntelistegruppen varierar mellan 1 och 15 på 18 frågor, 22 på en fråga samt uppgår till 40 respektive 43 på två frågor.

### *Allmänheten*

Sju enkäter nådde aldrig adressaterna. Vid första utskicket erhöles 497 enkäter och efter det andra ytterligare 144 enkäter. Av de totalt 641 enkäterna var 45 inte ifyllda. Resultatet av 596 (60 %) bearbetningsbara enkäter redovisas.

Bland de svarande var 294 (49 %) män och 302 (51 %) kvinnor, vilket speglar könsfördelningen i riket för de studerade grupperna. Bortfallet bland allmänheten utgörs av totalt 404 (40 %), och är således jämnt fördelat bland kvinnor och män.

Bland allmänheten är det partiella bortfallet mellan 3 och 13 på 18 frågor samt 58 respektive 65 på två frågor. De två frågorna med störst bortfall i båda grupperna är de frågor, som vi i efterhand exkluderat.

### **Bakgrundsförhållanden hos svarandegruppen**

#### *Ålder*

Medelåldern i väntelistegruppen liksom hos de potentiella svarande är 50 år. Bland allmänheten är medelåldern 45, vilket är helt i nivå med medelåldern i motsvarande åldersgrupp i riket (44). Åldersklassen mellan 50 och 54 har störst antal personer i båda grupperna (84 i väntelistegruppen och 75 hos allmänheten). Åldersfördelningen i fem-årsklasser framgår av tabell 1 (väntelistegruppen) och tabell 2 (allmänheten) i bilaga 11.

#### *Utbildning*

Utbildningsnivån skiljer sig så att väntelistegruppen i högre utsträckning enbart har grundskoleutbildning eller liknande, medan bland allmänheten fler har gymnasie- eller högskoleutbildning, tabell 1.

**Tabell 1)** Vilken av nedanstående utbildningar motsvarar bäst Din högsta utbildning?

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Folk-, grund- och realskola	196	50	193	33
Gymnasieskola eller motsvarande	139	35	249	42
Högskola eller universitet	61	15	150	25
Svar saknas	2		4	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

*Sjukdom*

Nästan 60 % i väntelistegruppen har dialys på sjukhus, drygt en tredjedel har påsdialys och tre procent har hemdialys. Drygt 75 % är nöjda med sin behandling med tonvikt på ganska nöjda. De tillfrågade har väntat på njurtransplantation mellan 1 och 132 månader med en medianväntetid på fem månader. 22 personer avstår från att ange väntetiden.

14 % av de svarande bland allmänheten uppger att antingen de själva eller någon i familjen lider av svår kronisk sjukdom. Tre procent har svarat att de inte vet, fyra personer har inte besvarat frågan.

**Inställning till donation av organ för transplantation från människa**

Om inget annat sägs hänvisas i alla tabeller till frågornas nummer i allmänhetens frågeformulär.

Nästan samtliga i väntelistegruppen, 93 % ställer sig positiva till att donera egna organ för transplantation efter döden. Merparten är mycket positiva, tabell 2. Andelen positiva är störst i åldersgrupperna 30-59 och 60+, tabell 3. Vad beträffar relationen mellan utbildning och inställning till att donera egna organ så har de två utbildningsgrupperna bland vänteliste patienterna en likartad inställning, tabell 5.

Även allmänheten ställer sig positiv till att donera egna organ, om än i mindre utsträckning, 73 %, tabell 2. Andelen positiva är störst bland de yngre och bland medelålders, tabell 4. Spearmans rangkorrelationskoefficient visar också ett svagt samband såtillvida att äldre är mera negativa ( $r_s = -0.097$ ,  $p = 0.018$ ). De med högre utbildning har också störst andel positiva till donation av egna organ, tabell 5.

**Tabell 2)** Fråga 5. Vi utgår från att det vore möjligt att använda något av Dina organ för transplantation efter Din död. Vilken är Din inställning till att donera Dina organ i en sådan situation?

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	5	1	34	6
Ganska negativ	0	0	27	5
Osäker	23	6	96	16
Ganska positiv	66	17	186	31
Mycket positiv	299	76	249	42
Svar saknas	5		4	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

**Tabell 3)** Väntelistegruppens inställning till att donera egna organ i relation till ålder.

Inställning väntelistegrupp	18-29 år		30-59 år		60 år +	
	n	%	n	%	n	%
Negativ	2	13	3	1	0	0
Osäker	2	13	15	5	6	7
Positiv	12	75	276	94	77	93
Svar saknas	0		4		1	
<b>Totalt</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>298</b>	<b>100</b>	<b>84</b>	<b>100</b>

p=0.001 ( $\chi^2$  test)

**Tabell 4)** Allmänhetens inställning till att donera organ i relation till ålder.

Inställning allmänhet	18-29 år		30-59 år		60 år+	
	n	%	n	%	n	%
Negativ	9	7	32	9	20	16
Osäker	18	14	52	15	26	21
Positiv	99	79	256	75	80	64
Svar saknas	0		0		4	
<b>Totalt</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>340</b>	<b>100</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

p=0.048 ( $\chi^2$  test)

**Tabell 5) Vänstelistegruppens och allmänhetens inställning till att donera egna organ i relation till utbildning.**

Inställning	Vänstelistegrupp				Allmänhet			
	Utbildning							
	Lägre		Högre		Lägre		Högre	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativ	1	1	4	2	28	15	33	8
Osäker	11	6	11	6	36	19	59	15
Positiv	181	94	183	92	127	67	306	77
<b>Totalt</b>	<b>193</b>	<b>100</b>	<b>198</b>	<b>100</b>	<b>191</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p=0.417 (Vänstelistegrupp), p=0.016 (Allmänhet), ( $\chi^2$  test)

Svar saknas från 7 personer i vänstelistegruppen respektive bland allmänheten

Lägre utbildning=folkskola, grundskola och realskola.

Högre utbildning=gymnasieskola eller motsvarande, högskola och universitet.

Allmänhetens inställning till att *ta emot organ* från människa, är positiv i 86 % med tonvikt på mycket positiv, tabell 6. Frågan ställdes inte till vänstelistegruppen, eftersom inklusionkriteriet var att de accepterat att stå på väntelista för njurtransplantation.

**Tabell 6) Fråga 6. Tänk Dig in i att Du har en kronisk sjukdom och skulle kunna bli botad genom transplantation. Vilken är Din inställning till att ta emot organ i en sådan situation?**

Inställning	Allmänhet	
	n	%
Mycket negativ	12	2
Ganska negativ	14	2
Osäker	57	10
Ganska positiv	176	30
Mycket positiv	333	56
Svar saknas	4	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

Inställningen till att *anhörigas* organ tillvaratas skiljer sig mellan grupperna. Vänstelistegruppen är i över 80 % positiva med en övervikt för mycket positiva, medan allmänhetens inställning fördelar sig jämnare mellan mycket positiv och ganska positiv, sammanlagt 60 %, tabell 7.



**Tabell 7)** Fråga 7. Vilken är Din inställning till att organ tillvaratas vid en anhörigs dödsfall? (Vi förutsätter att Du inte känner till Din anhöriges egen vilja angående organdonation).

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	3	1	32	5
Ganska negativ	1	0	32	5
Osäker	61	16	172	29
Ganska positiv	88	22	195	33
Mycket positiv	239	61	160	27
Svar saknas	6		5	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

### **Inställning till transplantation med organ från djur, när alternativ behandling finns**

I väntelistegruppen uppger 64 % att de hade läst om eller på annat sätt fått närmare information om transplantation av organ från djur till människor tidigare. Bland allmänheten anser sig 49 % ha fått information. Sex procent i vardera gruppen vet inte om de fått sådan information. Det partiella bortfallet är fyra respektive sju personer.

Under förutsättning att *resultat och smittrisker är desamma* som vid transplantation med njure från en människa är 66 % i väntelistegruppen positiva till transplantation med en *njure* från ett djur. Motsvarande siffra för allmänheten är 60 %. Tyngdpunkten i svaret ligger i väntelistegruppen på mycket positiv och för allmänheten på ganska positiv, se tabell 8. Skillnaderna mellan de båda grupperna är statistiskt säkerställda.

**Tabell 8)** Fråga 11. Vilken är Din inställning till att få en njure från ett djur med *samma resultat och smittrisker* som vid transplantation med njure från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom 3 månader.

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	27	7	51	9
Ganska negativ	20	5	46	8
Osäker	89	22	142	24
Ganska positiv	114	29	211	36
Mycket positiv	147	37	143	24
Svar saknas	1		3	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

$p < 0.001$  (Mann-Whitney)

Om man vid transplantation med *njure* från djur konfronteras med *en större osäkerhet gällande resultat och smittrisker* jämfört med njure från människa föreligger inte längre någon påtaglig skillnad i inställning mellan väntelistegruppen och allmänheten. I båda grupperna ökar andelen negativa och osäkra medan andelen positiva sjunker till 16 % i båda grupperna, tabell 9.

**Tabell 9)** Fråga 12. Vilken är Din inställning till att få en njure från ett djur, med *större osäkerhet gällande resultat och smittrisker* jämfört med njure från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	105	27	127	22
Ganska negativ	74	19	134	23
Osäker	152	38	236	40
Ganska positiv	44	11	73	12
Mycket positiv	21	5	21	4
Svar saknas	2		5	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

$p < 0.517$  (Mann-Whitney)

**Inställning till transplantation med organ från djur, när alternativ behandling saknas.**

Inställningen till att få *hjärta* från djur med *samma resultat och smittrisker* som vid transplantation med hjärta från människa är positiv hos majoriteten i båda grupperna. Andelen med positiv inställning är högre i väntelistegruppen (70 % mot 60 %), tabell 10.

**Tabell 10)** Fråga 15. Vilken är Din inställning till att få ett hjärta från ett djur med *samma resultat och smittrisker* som vid transplantation med ett hjärta från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	27	7	58	10
Ganska negativ	14	4	44	7
Osäker	78	20	135	23
Ganska positiv	132	34	191	32
Mycket positiv	140	36	163	28
Svar saknas	7		5	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Mann-Whitney)

Inställningen till att få *hjärta* från djur men med *större osäkerhet om resultat och smittrisker* liknar inställningen till njure, nämligen att andelen osäkra och negativa ökar i båda grupperna. Fortfarande är det ändå fler i väntelistegruppen än bland allmänheten som kan acceptera transplantation från djur (28 % mot 19 %), tabell 11.

**Tabell 11** fråga 16. Vilken är Din inställning till att få ett hjärta från ett djur med *större osäkerhet om resultat och smittrisker* jämfört med hjärta från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	63	16	123	21
Ganska negativ	68	18	122	21
Osäker	148	38	235	40
Ganska positiv	72	19	94	16
Mycket positiv	35	9	17	3
Svar saknas	12		5	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p=0.001 (Mann-Whitney)

När alternativet är att avlida inom ett år av sin hjärtsjukdom, är andelen positivt inställda till transplantation från djur också större i väntelistegruppen än bland allmänheten (73 % mot 61 %), tabell 12.

**Tabell 12** fråga 18. *Något organ från människa är inte tillgängligt.* Den enda behandling som finns att få är transplantation med ett hjärta från djur. Vilket av nedanstående alternativ skulle Du då föredra?

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Hjärta från djur	281	73	356	61
Acceptera att avlida	10	3	49	8
Vet ej	96	25	178	31
Svar saknas	11		13	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p=0.001 (Mann-Whitney)

#### **Inställning till transplantation med vävnad och celler från djur samt forskning**

Över 80 % i väntelistegruppen är positivt inställda till transplantation med celler från djur vid diabetes eller Parkinsons sjukdom. Samma inställning finns till hjärtklaff från djur. Tyngdpunkten i svaren ligger på mycket positiv. Av allmänheten är 73 %-77 % positiva med en något

jämnare fördelning mellan mycket och ganska positiv, tabell 13-15. Skillnaderna i inställning mellan allmänheten och väntelistegruppen är statistiskt säkerställda.

**Tabell 13)** Fråga 19. Om Du hade diabetes, och kunde bli botad med celler från djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	6	2	17	3
Ganska negativ	5	1	18	3
Osäker	51	13	110	19
Ganska positiv	127	33	203	35
Mycket positiv	198	51	238	41
Svar saknas	11		10	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Mann-Whitney)

**Tabell 14)** Fråga 20. Om Du vore sjuk i Parkinsons sjukdom och kunde bli förbättrad med celler från djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	5	1	18	3
Ganska negativ	7	2	21	4
Osäker	58	15	122	21
Ganska positiv	129	33	185	32
Mycket positiv	188	47	240	41
Svar saknas	11		10	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p=0.001 (Mann-Whitney)

**Tabell 15)** Fråga 21. Sedan länge har man använt hjärtklaffar från gris för att ersätta sjuka hjärtklaffar hos människor. Om Du vore hjärtsjuk, och kunde bli botad med hjärtklaff från ett djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	7	2	18	3
Ganska negativ	8	2	22	4
Osäker	49	13	92	16
Ganska positiv	119	31	194	33
Mycket positiv	206	53	260	44
Svar saknas	9		10	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p=0.003 (Mann-Whitney)

Ca 90 % i väntelistegruppen är positiva till fortsatt forskning kring xenotransplantation. Majoriteten av de svarande är mycket positiva. Allmänheten är i 80 % positiv, tabell 16.

**Tabell 16)** Fråga 22. Vilken är Din inställning till fortsatt forskning inom detta område?

Inställning	Väntelistegrupp		Allmänhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	4	1	23	4
Ganska negativ	7	2	16	3
Osäker	26	7	79	14
Ganska positiv	64	17	131	22
Mycket positiv	282	74	338	58
Svar saknas	15		9	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

### Förhållandet mellan inställning till xenotransplantation och kön, ålder och utbildning

#### Kön

Bland allmänheten är männen i högre utsträckning positivt inställda till xenotransplantation än kvinnorna. Skillnaden är kring tio procent eller högre vad gäller transplantation av organ och knappt tio procent vad gäller celler. Kvinnorna är i något högre utsträckning negativt inställda

men i synnerhet mera osäkra. I samtliga fall är skillnaderna statistiskt säkerställda, se tabell 3 i bilaga 11.

Även i väntelistegruppen tenderar männen genomgående att i högre utsträckning vara positivt inställda till xenotransplantation än kvinnorna. På tre av frågorna är skillnaden tio procent eller mer. Skillnaderna är statistiskt säkerställda på 0.01 nivå enbart på frågan om hjärttransplantation då mänskligt organ inte är tillgängligt, se tabell 4 i bilaga 11.

### *Ålder*

Varken bland allmänheten eller i väntelistegruppen finns det något systematiskt eller starkt samband mellan ålder och inställning till xenotransplantation. Vid behov av hjärttransplantation, då alternativet med ett organ från människa saknas, är allmänheten något mera positiv vid stigande ålder ( $r_s=0.158$ ,  $p<0.001$ ). Beträffande inställningen till njure och hjärta med samma förutsättningar som från människa är allmänheten något mera negativ med stigande ålder ( $r_s=-0.091$ ,  $p=0.026$  respektive  $r_s=-0.154$ ,  $p<0.001$ ). Även väntelistegruppens inställning till att få hjärta från djur under samma förutsättningar som från människa är något mera negativ med stigande ålder ( $r_s=-0.128$ ,  $p=0.011$ ).

Förutom att göra beräkningarna med åldern som en kontinuerlig variabel, så har materialet delats in i tre åldersgrupper. Avseende inställningen till organ från djur är andelen positiva störst i den yngsta gruppen bland allmänheten gällande fem av frågorna, tabell 5 i bilaga 11. I väntelistegruppen förhåller det sig tvärtom så att de yngre är negativa i högre utsträckning. Medelålders (30-59) är positiva i högre utsträckning än övriga på flera frågor, tabell 6 i bilaga 11. Beträffande inställningen till celler och vävnad från djur är skillnaderna mellan åldersgrupperna i flera fall små både bland allmänheten och i väntelistegruppen.

### *Utbildning*

Det finns inte heller något systematiskt eller starkt samband vare sig bland allmänheten eller i väntelistegruppen avseende inställning till xenotransplantation och utbildning. Vid behov av hjärttransplantation, då alternativet med ett organ från människa saknas, är allmänheten något mera negativ vid stigande utbildning ( $r_s=-0.107$ ,  $p=0.010$ ). Däremot är allmänheten något mera positiv vid stigande utbildning dels till att få hjärta under samma förutsättningar som från människa ( $r_s=0.089$ ,  $p=0.031$ ), dels till att få hjärtklaffar från djur ( $r_s=0.101$ ,  $p=0.014$ ).

Väntelistegruppen är något mera positiv med stigande utbildning till att få hjärta under samma förutsättningar som från människa, samt för transplantation av celler och vävnad. Rangkorrelationskoefficienten överstiger emellertid inte 0.176 för någon fråga. Vid behov av hjärttransplantation, då alternativet med ett organ från människa saknas, är väntelistegruppen något mera negativ vid stigande utbildning ( $r_s = -0.104$ ,  $p = 0.042$ ). Detta gäller också frågan om att få njure från djur vid större osäkerhet om resultat och smittrisk än från människa ( $r_s = -0.115$ ,  $p = 0.022$ ).

För att kunna jämföra med andra studier har vi också gjort en indelning i två utbildningsgrupper: en lägre omfattande grundskola/realskola och en högre fr.o.m. gymnasium. Både bland allmänheten och i väntelistegruppen är då de med högre utbildning i större utsträckning positivt inställda till transplantation med organ från djur, och bland dem som har lägre utbildning är andelen osäkra större, tabell 7 och 8 i bilaga 11. Vad gäller allmänhetens inställning till transplantation med celler och vävnad är dock skillnaderna mellan utbildningsgrupperna relativt små. Både för allmänheten och väntelistegruppen är skillnaderna mellan utbildningsgrupperna statistiskt säkerställda för enstaka frågor.

### Första hypotesen

Vår första hypotes var att patienter med en livshotande sjukdom, är i högre utsträckning positivt inställda till att ta emot levande biologiskt material från djur än allmänheten. Denna hypotes bekräftas vad gäller patienter, som väntar på njurtransplantation jämfört med ett slumpmässigt urval ur allmänheten. Skillnaderna mellan andelen positiva i väntelistegruppen och bland allmänheten framgår av tabell 8-15. Den största skillnaden 12 % framkommer på frågan om man föredrar hjärta från djur, om organ från människa inte är tillgängligt. För väntelistegruppen ligger tyngdpunkten i de flesta fall på "mycket positiv" och för allmänheten ligger tyngdpunkten på "ganska positiv" gällande organ men på "mycket positiv" beträffande celler och vävnad. Skillnaderna mellan grupperna är statistiskt säkerställda för samtliga frågeställningar utom gällande njure vid större osäkerhet om resultat och smittrisk.

Allmänheten fick, som tidigare angivits svara på frågan "Lider Du eller någon i Din familj av svår kronisk sjukdom?" Syftet var att undersöka om denna del av allmänheten med erfarenhet av kronisk sjukdom skulle ha en inställning liknande väntelistegruppens. Någon statistiskt säkerställd skillnad fanns inte jämfört med övriga delen av allmänheten, (tabell 9 i bilaga 11).



### Andra hypotesen

Den andra hypotesen var att andelen positivt inställda till att ta emot levande biologiskt material från djur är större om något acceptabelt behandlingsalternativ saknas vid en livshotande sjukdom. För att testa denna jämfördes svaren vid behov av hjärttransplantation med dem för njurtransplantation, där det finns en alternativ behandling i form av dialys.

Bland allmänheten är det ingen påtaglig skillnad avseende andelen positiva till xenotransplantation med hjärta jämfört med njure, tabell 17-18. I den mera utsatta situationen, då alternativet med transplantation med hjärta från människa helt saknas, är andelen positivt inställda endast någon procent högre. Man kan också notera att färre blir negativa och fler blir osäkra. Även om skillnaderna är relativt små, är de statistiskt säkerställda, tabell 19. Därmed ger undersökningen för den andra hypotesen, vad avser allmänheten, endast ett partiellt stöd.

För väntelistegruppen är förhållandena emellertid annorlunda, där det är fler som accepterar en xenotransplantation i en utsatt situation då möjlighet till transplantation med hjärta från människa saknas, tabell 22. I denna grupp är man också i högre utsträckning positivt inställd till hjärta än njure i en situation med större osäkerhet gällande resultat och smittrisker, tabell 21. Däremot är det ingen statistiskt säkerställd skillnad om man kan förvänta sig samma resultat som vid transplantation från människa, tabell 20. Utifrån dessa tre jämförelser får andelen positivt inställda betraktas som större om något acceptabelt behandlingsalternativ saknas vid en livshotande sjukdom (hjärta mot njure). Därmed bekräftas den andra hypotesen för väntelistegruppen.

**Tabell 17)** *Allmänhetens* inställning till att ta emot njure respektive hjärta från djur med samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa.

Inställning allmänhet	Njure samma risk		Hjärta samma risk	
	n	%	n	%
Mycket negativ	51	9	58	10
Ganska negativ	46	8	44	7
Osäker	141	24	135	23
Ganska positiv	211	36	191	32
Mycket positiv	142	24	163	28
Svar saknas	5		5	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p = 0.486 (Wilcoxon)

**Tabell 18)** *Allmänhetens* inställning till att ta emot njure respektive hjärta från djur med större osäkerhet gällande resultat och smittrisker jämfört med transplantation från människa.

Inställning allmänhet	Njure större osäkerhet		Hjärta större osäkerhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	127	22	123	21
Ganska negativ	134	23	122	21
Osäker	236	40	234	40
Ganska positiv	73	12	94	16
Mycket positiv	20	3	17	3
Svar saknas	6		6	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p = 0.040 (Wilcoxon)

**Tabell 19)** *Allmänhetens* inställning till att ta emot njure från djur med samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa och inställningen när människohjärta inte finns tillgängligt.

Inställning allmänhet	Njure samma risk		Människohjärta ej tillgängligt	
	n	%	n	%
Negativ/accept avlida	95	16	49	8
Osäker/vet ej	139	24	178	31
Positiv/föredrar djur	349	60	356	61
Svar saknas	13		13	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 20)** *Väntelistegruppens* inställning till att ta emot njure respektive hjärta från djur med samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa.

Inställning väntelistegrupp	Njure samma risk		Hjärta samma risk	
	n	%	n	%
Mycket negativ	27	7	27	7
Ganska negativ	20	5	14	4
Osäker	85	22	78	20
Ganska positiv	113	29	132	34
Mycket positiv	146	37	140	36
Svar saknas	7		7	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p=0.529 (Wilcoxon)

**Tabell 21)** Väntelistegruppens inställning till att ta emot njure respektive hjärta från djur med större osäkerhet gällande resultat och smittrisker jämfört med transplantation från människa.

Inställning väntelistegrupp	Njure större osäkerhet		Hjärta större osäkerhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	105	27	63	16
Ganska negativ	73	19	68	18
Osäker	144	37	148	38
Ganska positiv	43	11	72	19
Mycket positiv	21	5	35	9
Svar saknas	12		12	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 22)** Väntelistegruppens inställning till att ta emot njure från djur med samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa och inställningen när människohjärta inte finns tillgängligt.

Inställning väntelistegrupp	Njure samma risk		Människohjärta ej tillgängligt	
	n	%	n	%
Negativ/accept avlida	47	12	10	3
Osäker/vet ej	83	21	96	25
Positiv/föredrar djur	257	66	281	73
Svar saknas	11		11	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

#### **Inställningen till xenotransplantation vid större osäkerhet gällande resultat och smittrisk än vid allotransplantation**

Om man ställs inför en större osäkerhet gällande resultat och smittrisk vid njur- respektive hjärttransplantation från djur ändras inställningen hos allmänheten och i väntelistegruppen på ett likartat sätt. Andelen med positiv inställning minskar medan både antalet negativa och antalet osäkra ökar i båda grupperna. Dessa skillnader är statistiskt säkerställda för båda grupperna, tabell 23-26.

**Tabell 23)** *Allmänhetens inställning* till att ta emot njure från djur med samma resultat och smittrisker respektive större osäkerhet angående resultat och smittrisker än vid transplantation från människa.

Inställning allmänhet	Njure samma risk		Njure större osäkerhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	51	9	127	22
Ganska negativ	46	8	134	23
Osäker	142	24	236	40
Ganska positiv	210	36	73	12
Mycket positiv	142	24	21	4
Svar saknas	5		5	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 24)** *Väntelistegruppens inställning* till att ta emot njure från djur med samma resultat och smittrisker respektive större osäkerhet angående resultat och smittrisker än vid transplantation från människa.

Inställning väntelistegrupp	Njure samma risk		Njure större osäkerhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	27	7	105	27
Ganska negativ	20	5	74	19
Osäker	88	22	152	38
Ganska positiv	114	29	44	11
Mycket positiv	147	37	21	5
Svar saknas	2		2	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 25)** *Allmänhetens* inställning till att ta emot hjärta från djur med samma resultat och smittrisker respektive större osäkerhet angående resultat och smittrisker än vid transplantation från människa.

Inställning allmänhet	Hjärta samma risk		Hjärta större osäkerhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	58	10	123	21
Ganska negativ	44	8	122	21
Osäker	135	23	234	40
Ganska positiv	191	32	94	16
Mycket positiv	162	28	17	3
Svar saknas	6		6	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 26)** *Väntelistegruppens* inställning till att ta emot hjärta från djur med samma resultat och smittrisker respektive större osäkerhet angående resultat och smittrisker än vid transplantation från människa.

Inställning väntelistegrupp	Hjärta samma risk		Hjärta större osäkerhet	
	n	%	n	%
Mycket negativ	27	7	63	16
Ganska negativ	14	4	67	17
Osäker	75	20	148	38
Ganska positiv	130	34	72	19
Mycket positiv	139	36	35	9
Svar saknas	13		13	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

### Inställning till celler och vävnad respektive organ från djur

Både allmänhet och väntelistegruppen är i högre utsträckning positivt inställda till att ta emot celler och vävnad än hela organ som njure. Detta gäller även om man för njurtransplantation angivit samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa. Skillnaderna är statistiskt säkerställda. För allmänheten flyttas tyngdpunkten i svaren från ganska positiv till organ, till mycket positiv när det gäller celler och

vävnad. Vi har valt att jämföra med njure eftersom det liksom vid celler och vävnad finns alternativ behandlingsmöjlighet, tabell 27-32.

**Tabell 27)** *Allmänhetens* inställning till att ta emot njure från djur vid samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa respektive celler från djur vid diabetes.

Inställning allmänhet	Njure samma risk		Celler vid diabetes	
	n	%	n	%
Mycket negativ	51	9	17	3
Ganska negativ	45	8	18	3
Osäker	142	24	110	19
Ganska positiv	208	36	203	35
Mycket positiv	140	24	238	41
Svar saknas	10		10	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 28)** *Väntelistegruppens* inställning till att ta emot njure från djur med samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa respektive celler från djur vid diabetes.

Inställning väntelistegrupp	Njure samma risk		Celler vid diabetes	
	n	%	n	%
Mycket negativ	24	6	6	2
Ganska negativ	20	5	5	1
Osäker	87	23	51	13
Ganska positiv	113	30	127	33
Mycket positiv	143	37	198	51
Svar saknas	11		11	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 29)** *Allmänhetens* inställning till att ta emot njure från djur vid samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa respektive celler från djur vid Parkinsons sjukdom.

Inställning allmänhet	Njure samma risk		Celler vid Parkinson	
	n	%	n	%
Mycket negativ	51	9	18	3
Ganska negativ	45	8	21	4
Osäker	142	24	122	21
Ganska positiv	208	36	185	32
Mycket positiv	140	24	240	41
Svar saknas	10		10	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 30)** *Väntelistegruppens* inställning till att ta emot njure från djur vid samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa respektive celler från djur vid Parkinsons sjukdom.

Inställning väntelistegrupp	Njure samma risk		Celler vid Parkinson	
	n	%	n	%
Mycket negativ	24	6	5	1
Ganska negativ	20	5	7	2
Osäker	86	22	58	15
Ganska positiv	114	30	129	33
Mycket positiv	143	37	188	49
Svar saknas	11		11	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)



**Tabell 31)** *Allmänhetens* inställning till att ta emot njure från djur vid samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa respektive hjärtklaffar från djur.

Inställning allmänhet	Njure samma risk		Hjärtklaffar	
	n	%	n	%
Mycket negativ	51	9	18	3
Ganska negativ	45	8	22	4
Osäker	141	24	92	16
Ganska positiv	207	35	194	33
Mycket positiv	142	24	260	44
Svar saknas	10		10	
<b>Totalt</b>	<b>596</b>	<b>100</b>	<b>596</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

**Tabell 32)** *Väntelistegruppens* inställning till att ta emot njure från djur vid samma resultat och smittrisker som vid transplantation från människa respektive hjärtklaffar från djur.

Inställning väntelistegrupp	Njure samma risk		Hjärtklaffar	
	n	%	n	%
Mycket negativ	25	6	7	2
Ganska negativ	20	5	8	2
Osäker	87	22	49	13
Ganska positiv	114	29	119	31
Mycket positiv	143	37	206	53
Svar saknas	9		9	
<b>Totalt</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>398</b>	<b>100</b>

p<0.001 (Wilcoxon)

## Diskussion

### Urval, svarande och bortfall

#### *Väntelistegruppen*

Väntelistegruppen utgör en totalpopulation, nämligen alla svårt njursjuka patienter mellan 18 och 75 år som väntade på njurtransplantation i Sverige vid en viss tidpunkt. Undersökningsgruppen består således inte av alla patienter med svår njursjukdom utan är selekterad så till vida att

den utgörs av de njursjuka som är medicinskt lämpliga och som accepterar att genomgå njurtransplantation. Majoriteten är män liksom i svarandegruppen. Medelåldern i väntelistegruppen som svarat överensstämmer med medelåldern på hela väntelistan, ca 50 år. I väntelistegruppen är det få individer i de yngre åldersklasserna. Det kan bero på att njursjukdom debuterar senare i livet och att de yngre njurpatienterna ofta har en anhörig som kan donera en njure och de är då inte aktuella för väntelistan. Beträffande utbildning har cirka hälften i väntelistegruppen enbart grundskoleutbildning eller liknande.

Bortfallet är minst i väntelistegruppen, endast 13 %. Detta indikerar att det är en mycket motiverad population. Det är dock procentuellt sett fler kvinnor än män som inte svarar. Eftersom bortfallet är relativt litet är vår bedömning att detta inte påverkar resultaten i nämnvärd omfattning.

### *Allmänheten*

Denna undersökningsgrupp är ett slumpurval ur allmänheten mellan 18 och 75 år. Könsfördelningen i riket är i stort sett jämn liksom i svarandegruppen. Medelåldern är drygt 44 år, vilket överensstämmer väl med medelåldern i riket i motsvarande åldersgrupp. Drygt 40 % av allmänheten har gymnasieskola eller motsvarande utbildning. Utbildningsnivån bland de svarande har jämförts med utbildningsnivån för befolkningen 16-74 år och vi har funnit att den procentuella fördelningen överensstämmer väl, tabell 10 i bilaga 11.

Allmänheten avstår från att svara i 40 %. Det hade varit önskvärt med en högre svarsfrekvens för att öka tillförlitligheten i resultaten. Bland dem som inte svarar på enkäten finns troligen olika kategorier: de som inte är anträffbara, de som av principiella skäl inte svarar på enkäter och de som inte känner något engagemang för frågan. Ytterligare en kategori kan vara de som inte förstår språket tillräckligt väl. De som känner ett engagemang för ämnet och som är positivt respektive negativt inställda har sannolikt i större utsträckning skickat in sina svar. Detta resonemang styrks av det faktum att väntelistegruppen, som borde känna ett aktivt engagemang, har svarat i högre utsträckning än allmänheten.

För att undersöka huruvida allmänheten, som svarade efter påminnelse, var negativa eller osäkra i högre utsträckning än de som svarade direkt, gjordes en jämförelse av svaren gällande vissa frågor. Det förefaller finnas systematiska skillnader så till vida att det är större andel osäkra i påminnelsegruppen. Skillnaderna är dock inte stora. Resultatet redovisas i tabell 11 i bilaga 11. Detta stämmer överens med vad som visats i tidigare studier av Sanner (20, 25, 26). Om man kan betrakta

dem som svarat först efter en påminnelse som i högre grad representativa för den grupp som inte svarat alls än de som svarar direkt, så talar detta fynd för att bortfallsgruppen avviker från svarandegruppen på så sätt att andelen osäkra är större där.

Om vi antar att alla i bortfallet är negativa, reduceras andelen positiva från 60 % till 35 % avseende allmänhetens inställning till transplantation med njure respektive hjärta från djur då förutsättningarna är desamma som vid transplantation från människa. I väntelistegruppen är förändringen inte lika stor, eftersom bortfallet är mindre (andelen positiva till njure minskar från 66 % till 57 % och för hjärta är motsvarande siffror 70 % till 59 %). Beträffande inställningen till transplantation med celler vid diabetesjukdom reduceras andelen positiva från 75 % till 44 % bland allmänheten (i väntelistegruppen från 84 % till 71 %), och motsvarande siffror för inställningen till fortsatt forskning är 80 % till 47 % (i väntelistegruppen 90 % till 75 %). Det är dock inte rimligt att tänka sig att samtliga icke svarande skulle ha en negativ inställning.

Man kan inte utesluta att det bland de bearbetade enkäterna finns någon dubblett. Eftersom det första svarskuvertet var frankerat och det andra märkt frisvar (med adress färdig på kuvertet) var det möjligt att registrera antalet kuvert med frimärken. Vi menar att om det överhuvudtaget finns dublettenkäter så är de så få att påverkan på resultaten blir minimal.

Sammanfattningsvis kan detta tolkas som att de som svarat på enkäten är representativa för respektive population.

### *Inställning*

Den inställning man uttrycker i svaret på en viss fråga är inte alltid det detsamma som hur man faktiskt skulle handla i en viss situation. Med andra ord de svar man avger vid ifyllandet av en dylik enkät är en indikation på hur man tror att man skulle förhålla sig i en hypotetisk situation. Detta måste man ha i åtanke, när man värderar resultatet. Det är också så att inställningen kan ändras beroende på att nya kunskaper och erfarenheter tillförs. En av de svarande bland allmänheten uttrycker det såhär: "Det är lätt att som frisk reflektera negativt på att införa en del av ett djur i sin kropp. Om man däremot själv skulle hamna i situationen som svårt sjuk är det fullt möjligt att man skulle revidera sin inställning i frågan, livet är en trots allt så kärt att principerna står undan".

I Nationalencyklopedin framhålls följande: "Några [attityder] är mer övergripande och speglar inställningen till företeelser som på olika sätt berör något centralt eller viktigt i individens liv. Attityder längre ner i

hierarkin avser alltmer specifika objekt. Mer övergripande attityder har visat sig vara mycket stabila. Försök att påverka och förändra dem möts av psykologiskt motstånd av individen" (27). Förutsatt att transplantation från djur till människa är en företeelse som berör något viktigt i ens liv indikeras att inställningen till att tillvarata biologiskt material från djur för att rädda människor, skulle kunna vara relativt stabil.

### *Validitet*

Vissa frågor är tveksamma ur validitetssynpunkt. Detta innebär att det finns en osäkerhet huruvida frågan mäter vad den är avsedd att mäta. Detta gäller fråga 9 (allmänhetens enkät) "Vilken är Din inställning till att få dialysbehandling resten av livet"? där man kan svara dels utifrån möjligheten till livsuppehållande behandling, dels utifrån den bundenhet denna behandling medför. Beträffande inställningen till att stå på väntelista för transplantation med en njure från en avliden människa (fråga 10) kan man svara utifrån att väntelistan är en möjlighet, ett hopp om en behandling som innebär högre livskvalitet än dialys eller utifrån att man ogillar situationen att vänta. Samma resonemang kan tillämpas avseende att stå på väntelista för hjärttransplantation från människa (fråga 14). När frågan gäller vad man föredrar och valet står mellan dialys, njure från människa och njure från djur (fråga 13), föreligger ett partiellt bortfall på ca tio procent i vardera gruppen. Svartalternativen ser annorlunda ut på denna fråga och instruktionen för besvarandet är inte tydlig nog. Många svar är inkonsekventa. Samma resonemang gäller avseende valet mellan hjärta från människa eller djur (fråga 17).

Vi har avstått från redovisning av svaren på dessa frågor, eftersom frågorna kan ha tolkats på olika sätt. Vi vet inte om svaren avspeglar olika tolkning eller olika inställning.

### **Generalisering**

Vi anser att de som svarat är representativa för allmänheten respektive patienter, som väntar på njurtransplantation. Vi anser också att bortfallet får betraktas som acceptabelt för den här typen av undersökningar. De frågor som inte anses uppfylla kraven på validitet har inte bearbetats. Vår uppfattning är att de resultat som presenteras här bör kunna gälla för allmänheten, möjligen med reservationen att om alla hade svarat hade man fått en större andel osäkra. Avseende den undersökta njursjuka patientgruppen anser vi att man bör kunna generalisera till patienter med livshotande sjukdom där transplantation är en behandlingsmöjlighet t.ex.

hjärt- och leversjuka. Dessa patientgrupper befinner sig i samma situation som njursjuka med behov av livsuppehållande åtgärder. Därmed uppstår också en likartad psykologisk belägenhet där man kan känna sig hotad till livet.

Man skulle kunna föra resonemanget vidare till patienter med t.ex. Parkinsons sjukdom. Denna patientgrupp har också erfarenhet av en svår kronisk sjukdom, även om den inte är livshotande som för de patienter som väntar på njurtransplantation. Om transplantation är en behandlingsmöjlighet för patienter med Parkinsons sjukdom, kan man tänka sig att de skulle kunna ha en likartad inställning som den här undersökta patientgruppen.

## Diskussion av resultaten

### *Inställning till att donera egna organ*

För att möjliggöra jämförelser med tidigare undersökningar i Sverige genomförda av Sanner, gjordes indelningen avseende ålder och utbildning på samma sätt som i hennes undersökningar. Resultaten pekar i vissa avseenden, beträffande allmänheten, i samma riktning som i dessa undersökningar, dvs. att andelen positiva till donation av egna organ är högre bland yngre respektive de med högre utbildning.

Attityderna till organdonation har förhållit sig relativt stabila under en lång period. Sanners undersökning från 1996 genomfördes ett par månader efter den nya transplantationslagen trätt i kraft (20, 21). Resultaten visar att andelen positiva till donation av egna organ minskat i åldern 18-59 år. Totalt sett var 61 % positiva till donation av egna organ i Sanners undersökning, vilket skall jämföras med 73 % (95 % konfidensintervall 69.9 % - 77.0 %) i vår undersökning avseende allmänheten. Resultaten av vår undersökning ligger mer i linje med vad som framkommit vid tidigare undersökningar som genomförts 1992 då andelen positiva till egen donation var 70 % och 1993 då andelen var 67 % (25).

Även inställningen till organtillvaratagande från anhörig är i högre grad positiv i vår undersökning 60 % (95 % konfidensintervall 56.0 % - 64.0 %) jämfört med 38 % 1996. Siffrorna från 1992 och 1993 är 41 % respektive 37 %.

Över 90 % i väntelistegruppen är positiva till att donera organ för transplantation. Med tanke på att de själva väntar på transplantation och är medvetna om behovet, är det en grupp som är väl motiverad för organdonation. Nästan lika många är positiva till att organ tillvaratas vid en anhörigs dödsfall.

*Inställning till att ta emot organ från människa*

Beträffande inställning till att ta emot organ är 86 % (95 % konfidensintervall 83.2 % - 88.8 %) positiva jämfört med 85 % i Sanners undersökning från 1996. Frågan om att själv ta emot organ har inte ställts till väntelistegruppen, eftersom de faktiskt står på väntelista för transplantation.

*Tänkbara orsaker till skillnad i inställning*

De skillnader som finns i resultat mellan dessa undersökningar kan ha olika förklaringar. Svartalternativen ser olika ut, så till vida att i de tidigare undersökningarna har man kunnat ange om man är negativ, osäker och positiv medan i denna studie har man haft möjlighet att också svara "ganska negativ" respektive "ganska positiv". Det är inte omöjligt att en del som i de tidigare undersökningarna är "osäkra" skulle ha varit "ganska positiva" i denna undersökning. Sammanhanget i vilket frågorna ställts varierar också. I vår undersökning ställs frågorna om organ-donation i direkt anslutning till frågorna om xenotransplantation. I de andra enkäterna har frågorna fokuserat på transplantation från människa.

Inställningen kan också ha ändrats i positiv riktning. Transplantationsfrågan har fått stor uppmärksamhet i media. Tendensen är densamma som i tidigare undersökningar nämligen att man är mest positiv till att erhålla organ, sedan kommer att donera själv och längst ned på skalan att medge att organ tillvaratas från anhöriga. Andelen negativa till organdonation för egen del överensstämmer ungefärligen med de tidigare utförda undersökningarna 10 % fränsett resultatet 1996, där andelen negativa är 18 %. Det skulle tala för att andelen osäkra minskat och man kan spekulera i om detta är resultatet av den information, som ges kontinuerligt gällande organdonation och transplantation. Frågan om tillvaratagande av organ vid en anhörigs dödsfall ställdes mot bakgrund av den nya lagen och detta kan ha påverkat resultatet. Å andra sidan är frågorna formulerade på ett relativt likartat sätt.

*Relationen mellan inställning till xenotransplantation och kön, ålder respektive utbildning*

I synnerhet bland allmänheten är andelen positiva till xenotransplantation störst bland män, men tendensen finns också i väntelistegruppen. I Sanners undersökning från 1996 är kvinnorna mindre benägna än männen att acceptera djurorgan (20). Detta förhållande gäller också i den Gallupundersökning som genomfördes i USA 1993, 44 % mot 56 % (5).

Analysen av inställning relaterat till ålder respektive utbildning med Spearmans rangkorrelationskoefficient visar inte något systematiskt eller starkt samband vare sig för allmänheten eller väntelistegruppen. Om man däremot använder  $\chi^2$  test och analyserar efter att ha slagit samman "mycket positiv" med "ganska positiv" och motsvarande sammanslagning av "mycket negativ" med "ganska negativ", ser man på en del av frågorna för allmänheten ett mönster som i viss mån följer mönstret avseende inställningen till att donera egna organ från människa. Det vill säga andelen positiva är störst bland yngre respektive dem med högre utbildning. Väntelistegruppens inställning i förhållande till ålder är mera heterogen. Möjligen skulle man kunna tolka det som att dessa patienter är mera förtroga med transplantationssituationen och att bakgrundsfaktorer då inte spelar så stor roll.

*De särskilda hypoteserna*

Vi formulerade vår första hypotes utifrån att man som frisk har svårt att sätta sig in i olika behandlingsalternativ vid livshotande sjukdom. Väntelistegruppen har en insikt i och erfarenhet av vad det innebär med en kronisk svår sjukdom med behov av livsuppehållande behandling. Resultatet av undersökningen bekräftar också att den undersökta patientgruppen med en livshotande sjukdom i högre utsträckning är positivt inställd till att ta emot levande biologiskt material från djur än allmänheten. Vi jämförde de båda gruppernas inställning till att få njure, hjärta, celler och vävnad från djur. Skillnaden mellan grupperna är dock inte alltid så stor. Den tydligaste skillnaden framstår gällande inställning till transplantation av hjärta då organ från människa helt saknas.

En möjlighet var att den del av allmänheten (14 %), som har erfarenhet av kronisk sjukdom själva eller i sin familj skulle ha en positiv inställning till transplantation från djur i högre utsträckning än den "friska" allmänheten. Vi kunde dock inte finna sådana samband. Man skall emellertid ha i åtanke att frågan om kronisk sjukdom var mycket ospecifikt ställd.

Man kan förvänta sig att andelen positivt inställda till transplantation från djur skulle vara betydligt större om det saknas behandlingsalternativ vid en livshotande sjukdom. Det var utifrån denna tankegång vi formulerade vår andra hypotes. 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 vi väntat oss. Orsaken till detta är oklar. Möjligen är de som är negativa till xenotransplantation inte ens under pressade omständigheter mer intresserade av transplantation från djur. Det kan också vara så att man har svårt att överhuvudtaget tänka sig in i situationen. Ungefär 30 % bland allmänheten och en fjärdedel i väntelistegruppen har svarat "vet ej", när de står inför valet att ta emot ett hjärta från djur eller avlida. 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. "Church of Scotland" skriver i ett paper om "The Ethics of Xenografting", som skickades till "Nuffield Council on Bioethics" i juni 1995 om hjärtat som platsen för känslor (särskilt kärlek), mod, entusiasm och innersta tankar. Man framhåller dock att från en biblisk ståndpunkt ser man kroppen som en helhet och tillskriver inte någon enskild kroppsdel essentiell mänsklighet och att ha ett "icke humant" hjärta skulle inte i sig göra våld på ens mänsklighet (28).

Resultatet beträffande väntelistegruppen kan kanske förklaras av att de har lättare att identifiera sig med problematiken. Om hjärt- och lever-sjuka hade tillfrågats kanske skillnaderna hade blivit ännu tydligare, eftersom dessa patienter i praktiken är mera utsatta än njursjuka. Ett ytterligare faktum som talar mot vår andra huvudhypotes är att man var i betydligt högre utsträckning positivt inställd till livskvalitetförhöjande xenotransplantation av celler än livräddande xenotransplantation av hela organ.

#### *Andra undersökningar*

I en studie publicerad 1995 och genomförd av National Kidney Foundation (NKF) i USA med 2000 transplanterade och icke transplanterade patienter skulle 74 % av de transplanterade acceptera ett xenotransplantat om de behövde ett nytt transplantat och inget organ från människa fanns tillgängligt (6). En studie genomförd i Australien och publicerad 1997 med 113 patienter, som dels var potentiella transplanta-



tionskandidater, dels transplanterade, svarade 42 % att de skulle acceptera ett djurorgan vare sig djuret var nära besläktat med eller avlägset människan (7). Detta skall jämföras med 850 dialyspatienter i Storbritannien, där 78 % var villiga att acceptera en njure från gris (8). Ytterligare en undersökning har utförts i Australien på 277 patienter som väntade på transplantation av njure, hjärta eller hjärta-lunga (9). Av de 188 patienter som svarade ansåg 48 % att de skulle acceptera ett xenotransplantat för egen del och 45 % för en familjemedlem. På frågan om på vilka villkor man ansåg ett xenotransplantat acceptabelt, svarade 55 % "när inget organ från människa finns tillgängligt". Transplantation från djur som ett förstahandsval angavs av 4 %.

Inställningen i väntelistegruppen i vår undersökning är positiv till njure från djur inom ett konfidensintervall (95 %) mellan 61.1 och 70.4 under förutsättning att resultat och smittrisker är desamma som vid transplantation från människa. Motsvarande siffror för inställningen till hjärta från djur är 65.0-74.1.

I de studier som behandlar allmänhetens inställning tas frågan om xenotransplantation också upp på olika sätt. I Gallupundersökningen från 1993 utförd på uppdrag av "The Partnership for Organ Donation" med 6 127 telefonintervjuer framgår att ungefär 50 % av de tillfrågade accepterar såväl fenomenet xenotransplantation som en transplantation av djurorgan för egen del, när ett passande organ från människa inte är tillgängligt (5). Sanners undersökning från 1996 med 1059 svarande har det lägsta antalet positiva bland allmänheten (40 %) till att ta emot organ från djur (20, 21). 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. I en studie genomförd av NKF 1997, där man undersökt flera olika gruppers inställning till xenotransplantation angav nästan 75 % av allmänheten att de skulle överväga xenotransplantation för en anhörig om organ eller vävnad från människa inte fanns tillgängligt (10, 11).

Även sjukvårdspersonalens inställning är kartlagd i olika undersökningar. Mohacsi et al i Australien, redovisar i ett "Letter" i Nature 1995 1 728 "akutsjuksköterskors" inställning till att dels acceptera ett organ från en art nära besläktad med människan (t.ex. babian eller schimpans), dels att acceptera ett organ från en art avlägsen människan (t.ex. gris eller får). Svaren på båda frågorna var likvärdiga, ca 66 % instämde inte i påståendena, ca 19 % instämde och ca 15 % var osäkra (12). I en undersökning, genomförd för den franska transplantationsbyråns räkning ("French Transplant Agency) och publicerad i Lancet 1999 redovisas bl.a. acceptansen för xenotransplantation hos 91 läkare, 128 sjuksköterskor, 85 tekniker och 321 studeranden (13). Svarefrekvensen var 97 %. Av de tre första grupperna var 39-47 % involverade i trans-

plantationsverksamhet. Av läkare och sjuksköterskor gav 73 % respektive 74 % sitt godkännande till xenotransplantation. Motsvarande siffror för tekniker och studerande var 68 % respektive 80 %. Drygt 68 % av läkare och tekniker skulle endast i en situation på "liv och död" acceptera xenotransplantation, motsvarande siffror för sjuksköterskor är drygt 60 % och för de studerande 72 %.

Konfidensintervallet för positiv inställning bland allmänheten i vår undersökning ligger mellan 55.7 - 63.6 för njure och för hjärta 55.9 - 63.8 om resultat och smittrisker är desamma som vid transplantation från människa.

#### *Transplantation från djur med större osäkerhet angående resultat och smittrisker än vid transplantation från människa*

Man kan förvänta sig att acceptansen för transplantation från djur skall minska om det finns en påtaglig risk för smittspridning eller sämre resultat. Båda grupperna följs väl åt i sin reaktion på den ändrade frågeställningen. När osäkerheten ökar gällande resultat och smittrisker ökar också antalet osäkra och framförallt negativa i båda grupperna. Det tyder på en konsistens i svaren inom och mellan allmänheten och väntelistegruppen. Denna skepsis är vad man kan förvänta sig. Osäkerhet föder osäkerhet och negativ inställning.

I den tidigare nämnda franska undersökningen svarade drygt 40 % av läkarna och teknikerna, 29 % av sjuksköterskorna och 23 % av de studerande att de accepterade ett xenotransplantat trots infektionsrisken för mottagarens kontakter (13). Det vill säga acceptansen föll i alla grupper, vilket är samma mönster som i vår undersökning. 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.

#### *Inställning till vävnad och celler från djur*

När det gäller inställningen till celler och vävnad jämfört med organ så kan man ha olika teorier om varför man är mer positiv eller negativ till det ena eller det andra. Ett organ från djur 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 är mera diffust och odefinierbart men är å andra sidan mindre. I många sammanhang betraktas det som är större som viktigare ur ett psykologiskt perspektiv, men i den här situationen kan nog också det som är mindre te sig väl så viktigt och kanske t.o.m. mera hotfullt. Dessa tankar har ventilerats med diabetiker som transplanterats i Huddinge med cellöar från grisfoster. Patienterna uppfattar organ som något konkret och celler som svårare att få grepp om. Dessa patienter prioriterar överlevnad framför eventuella etiska och existentiella risker (22, 23). I vår undersökning är man i högre utsträckning positivt inställd till celler och vävnad än organ. Exempel på egna kommentarer från väntelistegruppen: "Transplantation av hela organ är tveksamt. Däremot behöver nackdelarna vid transplantation av celler inte vara så stora. Vid hjärttransplantation har man inga valmöjligheter, dö eller överleva", "Vävnader och celler känns mindre motbjudande än delar från djur". Även allmänheten kommenterar: "...Jag är inte kunnig i ämnet, men instinktivt känns det som en skillnad mellan att använda djurceller och hela organ från djur. Människan lever redan till stor del på naturens bekostnad, varför det känns oetiskt att använda djurens organ".

Det är intressant 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 och har genomgått olika processer bl.a. för att förstöra eventuella smittämnen.

Alternativ med större osäkerhet om resultat och smittrisker har inte tagits upp vid celltransplantation såsom vid frågorna om njure och hjärta. Tendensen i svarsmonstret 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.

### *Inställning till forskning*

Båda grupperna är mycket positiva till forskning i synnerhet vänteliste-gruppen. Detta talar för att det finns en grupp individer som ställer sig negativa eller osäkra till att själva ta emot levande biologiskt material från djur för transplantation men ändå är positivt inställda till att forskning bedrivs på detta område. Inställningen till forskning varierar i andra undersökningar. Av de 2 000 patienterna i NKF-studien från 1995 sade sig 65 % acceptera forskning på området (6). Knappt hälften bland de 1 200 ur allmänheten i NKF-studien från 1997 (10, 11) ansåg att forskningen *definitivt* skall få fortsätta. I en elevgrupp på 238 personer (11-18 år ) i Storbritannien, ansåg 55 % att forskning för att åstadkomma organ från grisar för transplantation skulle få fortsätta (14). Den franska undersökningen visade resultat, som överensstämmer mera med våra, 87 %-94 % önskade att forskningen fortsätter (13).

### *Val av djurart, uppfödning och genmodifiering*

Två frågor som behandlas i vissa andra undersökningar, dock inte i vår, är huruvida det är rätt att föda upp djur för xenotransplantation och vilken djurart man föredrar. I början av 90-talet genomfördes en undersökning i Australien på dels en grupp patienter som genomgått transplantation av hjärta och lungor, dels på en grupp patienter där majoriteten blivit njurtransplanterade (15). I den första gruppen tyckte 78 % att det var moraliskt försvarbart att föda upp djur för "reservdelskirurgi" och i den andra gruppen svarade 61 % ja. I Mohacsis studie på 113 patienter ansåg 48 % av patienterna det lämpligt att föda upp djur för att tillhandahålla organ för transplantation (7), i Arundells studie med 188 patienter var motsvarande siffra 69 % (9).

Majoriteten av de transplanterade patienterna i NKF studien från 1995 menade att djurart inte spelar någon roll (6). I Arundells studie menade 27 % av patienterna att gris var acceptabelt för xenotransplantation, ca 13 % föredrog apa och 24 % menade att alla djur kunde accepteras (9). I NKF studien av allmänheten från 1997 framkommer att man är mera negativ till grisar som givardjur än apor, vilket skiljer sig från andra studier och det framgår inte hur informationen om dessa ursprungsdjur givits (10, 11). Efter att ha fått information om valet av gris som ursprungsdjur gavs stöd för xenotransplantation av över 80 % av läkare, tekniker och studenter i den franska studien (13). Bland sjuksköterskorna var motsvarande siffror ca 75 %.

Frågan om genmodifiering av djur för att framställa organ för transplantation till människa har belysts bl.a. i en s.k. Eurobarometerstudie

med över 16 000 intervjuer under slutet av 1996 (16). För Sveriges räkning deltog ca 1 000 slumpmässigt utvalda individer från 15 år och uppåt. Undersökningen genomfördes för att studera den europeiska inställningen till bioteknik och omfattade många olika frågor. Bland EU:s medlemsländer ansåg 36 % att det är moraliskt försvarbart att införa mänskliga gener i djur för att framställa organ för transplantation till människa (såsom till gris för mänskliga hjärttransplantat). I Arundells undersökning ansåg 64 % av patienterna att det var lämpligt att genetiskt modifiera djur för transplantationsändamål (9).

#### *Avslutande synpunkter*

Daar framhåller i Nature 1998 (10) att allmänhetens respons på xenotransplantation påverkas av hur man "saluför" det, som en sista utväg eller som den bästa möjligheten.

Som framgår varierar också inställningen till xenotransplantation i olika undersökningar. Målgruppernas sammansättning och frågornas formulering ser olika ut och därför är det omöjligt att göra en direkt jämförelse av svaren. Det blir en grov skattning delvis med reservation för inkompleta data. Därför är det också svårt att göra ett uttalande om huruvida vår undersökning som helhet är i linje med vad som framkommit tidigare.

Inställningen påverkas förmodligen också av faktorer som t.ex. vilken bakgrundskunskap man har i ämnet, ålder, kön, utbildning och inställning till *allog*transplantation. Rimligtvis bör dock den största påverkan på inställningen ha att göra med huruvida man är i behov av ett transplantat för sin överlevnad eller för att få en bättre livskvalitet.

### Sammanfattningsvis anser vi att vår undersökning visar:

- Det finns inte 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.
- Patienter, som väntar på njurtransplantation (väntelistegruppen), är i högre utsträckning positivt inställda till att ta emot levande biologiskt material från djur för transplantationsändamål än allmänheten.
- Allmänheten är inte påtagligt mer benägen att acceptera xenotransplantation i ett livshotande läge än i en situation där det finns behandlingsalternativ. Hos väntelistegruppen finns däremot en klar tendens till större acceptans i ett livshotande läge.
- 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 hos väntelistegruppen på ett markant men likartat sätt. Den positiva inställningen minskar och i synnerhet antalet negativa men även antalet osäkra ökar i båda grupperna.
- 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.
- Inställningen till fortsatt forskning kring xenotransplantation är positiv både hos allmänheten och bland patienter som väntar på njurtransplantation.

## Referenser

1. Institute of Medicine, Committee on Xenograft Transplantation: Ethical Issues and Public Policy. *Xenotransplantation Science, Ethics, and Public Policy*. Washington. National Academy Press 1996.
2. The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation. *Animal Tissue into Humans*. London Stationery Office 1997. (s.k. Kennedy-rapporten).
3. Health Council of the Netherlands: Committee on Xenotransplantation. *Xenotransplantation*. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1998; publication no. 1998/01E.
4. Report of the Subcommittee of Xenotransplantation of the Permanent Commission of Transplants of the Interterritorial Council of the National Health System. *Xenotransplantation: recommendations for the regulation of these activities in Spain*. 1998 (Stencil).
5. The Gallup Organization, Inc., "The American Public's Attitudes Toward Organ Donation and Transplantation", conducted for The Partnership for Organ Donation, Boston, MA, February, 1993.
6. NKF Survey Reveals Positive Feelings on Animal-To-Human Transplants. *Dialysis and Transplantation* 1995; 12: 677.
7. Mohacsi P. J., Thompson J.F., Nicholson J.K., Tiller D.J. Patients' attitudes to xenotransplantation. *Lancet* 1997; 349: 1031.
8. Ward E. Attitudes to xenotransplantation. *Lancet* 1997; 349: 1775.
9. Arundell M.A., McKenzie I.F.C. The acceptability of pig organ xenografts to patients awaiting a transplant. *Xenotransplantation* 1997; 4: 62-66.
10. Butier D. Poll reveals backing for xenotransplants. *Nature* 1998; 591: 315.
11. A National Kidney Foundation Study. Executive Summary "Public and Professional Attitudes Toward Xenotransplantation and Other Options to Increase Organ Availability". Prepared by Southeastern Institute of Research, Inc. (SIR), Richmond, VA 1997.

12. Mohacsi P.J., Blumer C. E., Quine S., Thompson J.F. Aversion to Xenotransplantation. *Nature* 1995; 378: 434.
13. Julvez J., Tuppin P., Cohen S. Survey in France of response to xenotransplantation. *Lancet* 1999; 353: 726.
14. Nuffield Council on Bioethics. *Animal-to-Human Transplants: the ethics of xenotransplantation*. London 1996.
15. Okada-Takagi M., Williams T. The Quality of life in transplanted patients and their thoughts about ethical issues. *Bioethics News* 1993; 12: 12-30.
16. European Commission, Eurobarometer 46.1. *The Europeans and modern biotechnology*. Brussels - Luxembourg, 1997.
17. Macer D. and colleagues. *Attitudes to Biotechnology in New Zealand and Japan in 1997 (Eurobarometer Survey)*. <http://www.biol.tsukuba.ac.jp/macer/biotechnzj.html>
18. Belluci S., Bondolfi A., Hüsing B., Rügsegger A. The Swiss Technology Assessment Project on Xenotransplantation. In: *Xenotransplantation: Scientific Frontiers and Public Policy*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 862: 155-65.
19. Coffman K. L., Sher L., Hoffman A. *et al.* Survey Results of Transplant Patients' Attitudes on Xenografting. *Psychosomatics* 1998; 39: 4: 379-383.
20. Sanner M., Blod är tjockare än vatten. *Läkartidningen* 1997; 94: 2098-2102.
21. Sanner M. Giving and taking - to whom and from whom? People's attitudes toward transplantation of organs and tissue from different sources. *Clinical Transplantation* 1998; 12: 530-537.
22. Lundin S., Tibell A. Patienters tankar om transplanterade grisceller. *Forskning och Framsteg* 1998; 8: 29-31.
23. Lundin S. The Boundless Body: Cultural Perspectives on Xenotransplantation. *Ethnos* 1999; 64: 5-31.



- 
24. Daar AS. Xenotransplantation and religion: the major monotheistic religions. *Xeno* 1994; 2: 61-4.
  25. Sanner MA., Hedman H., Tufveson G. Evaluation of an organ-donor-card campaign in Sweden. *Clinical Transplantation* 1995; 9: 326-333.
  26. Sanner MA. A Comparison of Public Attitudes Toward Autopsy, Organ Donation, and Anatomic Dissection, A Swedish Survey. *JAMA* 1994; 271: 4: 284-288.
  27. Marklund K., red. Nationalencyklopedin. Andra bandet. Höganäs; Bra Böcker, 1990.
  28. Church of Scotland: Society, Religion and Technology Project: The Ethics of Xenografting - Transplanting Animal Organs into Humans. <http://dialspace.dial.pipex.com/town/terrace/aa244/xennuf03.html>

# Kommitténs undersökning: Enkät till allmänheten

## Undersökning om inställning till transplantation med organ från människor och från djur

Frågorna är uppdelade i olika avsnitt. Frågorna besvaras genom att Du kryssar i rutan för det alternativ, som Du tycker passar bäst för Dig. OBS! Endast en ruta ska kryssas i på varje fråga!

---

### I detta avsnitt följer frågor som gäller Din bakgrund

1. Kön

man

kvinn

2. Ålder

Hur gammal är Du?

..... år

3. Vilken av nedanstående utbildningar motsvarar bäst Din högsta utbildning?

Folkskola, grundskola, realskola

Gymnasieskola eller motsvarande

Högskola, universitet

4. Lider Du eller någon i Din familj av svår kronisk sjukdom (t.ex. diabetes, MS eller liknande)?

Ja

Nej

Vet ej

---

**I detta avsnitt följer frågor, som gäller Din inställning till donation av organ för transplantation från människa, t.ex. hjärta eller njurar**

5. Vi utgår från att det vore möjligt att använda något av Dina organ för transplantation efter Din död. Vilken är Din inställning till att donera Dina organ i en sådan situation?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

6. Tänk Dig in i att Du har en kronisk sjukdom och skulle kunna bli botad genom transplantation. Vilken är Din inställning till att ta emot organ i en sådan situation?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

7. Vilken är Din inställning till att organ tillvaratas vid en anhörigs dödsfall? (Vi förutsätter att Du inte känner till Din anhöriges egen vilja angående organdonation).

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

---

**I detta avsnitt följer frågor som gäller Din inställning till transplantation med organ från djur**

8. Har Du läst om eller på annat sätt fått närmare information om transplantation av organ från djur till människa tidigare?

Ja       Nej       Vet ej

Tänk Dig in i att Du är njursjuk. För att överleva måste Du rena blodet via en s.k. dialysapparat. Detta innebär att Du tre gånger i veckan året om får dialysbehandling. Varje behandling tar ca 5 timmar.

En annan behandlingsform är transplantation med organ från människor. Ett problem är emellertid bristen på organ.

Vi utgår från att det vore möjligt att transplantera njurar från djur. Ännu råder en osäkerhet vad gäller risk att överföra virus vid transplantation från djur till människa. Intensiv forskning pågår för att komma tillrätta med detta problem.

**Ovanstående beskrivning gäller frågorna 9-13.**

9. Vilken är Din inställning till att få dialysbehandling resten av livet?

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mycket negativ           | Ganska negativ           | Osäker                   | Ganska positiv           | Mycket positiv           |

10. Vilken är Din inställning till att stå på väntelista för transplantation med en njure från en avliden människa och vänta i ovisshet om när transplantationen blir av? Väntetiden blir troligen 2 år.

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mycket negativ           | Ganska negativ           | Osäker                   | Ganska positiv           | Mycket positiv           |

11. Vilken är Din inställning till att få en njure från ett djur med *samma resultat och smittrisker* som vid transplantation med njure från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mycket negativ           | Ganska negativ           | Osäker                   | Ganska positiv           | Mycket positiv           |

12. Vilken är Din inställning till att få en njure från ett djur, med *större osäkerhet gällande resultat och smittrisker* jämfört med njure från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Mycket negativ     
  Ganska negativ     
  Osäker     
  Ganska positiv     
  Mycket positiv

13. Vilket av alternativen i frågorna 9-11 skulle Du föredra?

Alternativ i **fråga 9**     
  Alternativ i **fråga 10**     
  Alternativ i **fråga 11**

Tänk Dig in i situationen att Du istället för att vara njursjuk har en allvarlig hjärtåkomma, som endast kan botas med hjärttransplantation. Det finns ingen livsuppehållande behandling motsvarande dialys för njursjuka. Ett problem är emellertid bristen på organ för transplantation från människa.

Vi utgår från att det vore möjligt att transplantera hjärtan från djur. Ännu råder en osäkerhet vad gäller risk att överföra virus vid transplantation från djur till människa. Intensiv forskning pågår för att komma tillrätta med detta problem.

**Ovanstående beskrivning gäller frågorna 14-18.**

14. Vilken är Din inställning till att stå på väntelista för transplantation med ett hjärta från en avliden människa? Risken finns att Du dör i väntan på transplantation, eftersom man inte vet hur lång väntetiden blir.

Mycket negativ     
  Ganska negativ     
  Osäker     
  Ganska positiv     
  Mycket positiv

15. Vilken är Din inställning till att få ett hjärta från ett djur, med *samma resultat och smittrisker* som vid transplantation med ett hjärta från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Mycket negativ     
  Ganska negativ     
  Osäker     
  Ganska positiv     
  Mycket positiv

16. Vilken är Din inställning till att få ett hjärta från ett djur, med *större osäkerhet om resultat och smittrisker* jämfört med hjärta från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

17. Vilket av alternativen i frågorna 14-15 skulle Du föredra?

Alternativ i **fråga 14**       Alternativ i **fråga 15**

18. Tänk Dig in i den situation som beskrivs i rutan ovanför fråga 14, med ett undantag: *Något organ från människa är inte tillgängligt*. Den enda behandling som finns att få är transplantation med ett hjärta från ett djur. Vilket av nedanstående alternativ skulle Du då föredra? Kryssa bara i ett alternativ!

Få ett hjärta från ett djur och att vet att operationen kan genomföras inom tre månader       Acceptera situationen att Du inom ett år kommer att avlida i Din hjärtsjukdom       Vet ej

---

**I detta avsnitt följer frågor som gäller Din inställning till transplantation med vävnad och celler från djur**

19. Diabetes, dvs sockersjuka beror på bristfällig insulinproduktion. Vid den svåra formen av diabetes måste man tillföra kroppen insulin i spruta flera gånger dagligen. En vanlig komplikation vid diabetes är skada på blodkärlen. Detta kan leda till symtom från ögonen, njurarna, nervsystemet, hjärtat och benen. Forskning pågår med syfte att kunna bota/lindra sjukdomen genom att spruta in insulinproducerande celler från djur. Om Du hade diabetes och kunde bli botad med celler från djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

20. Parkinsons sjukdom beror på att vissa hjärnceller blir sjuka. Sjukdomen yttrar sig i långsamma rörelser, gångsvårigheter, stelhet, darrningar i händerna och stel mimik. Forskning pågår med syfte att kunna bota/lindra sjukdomen genom att spruta in hjärnceller från djur till patientens hjärna. Om Du vore sjuk i Parkinsons sjukdom och kunde bli förbättrad med celler från djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

21. Sedan länge har man använt hjärtklaffar från gris för att ersätta sjuka hjärtklaffar hos människor. Om Du vore hjärtsjuk, och kunde bli botad med hjärtklaff från ett djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

22. Idag har vi inte tillräcklig kunskap gällande transplantation av organ, vävnad och celler från djur till människa. För närvarande bedrivs forskning inom området. Syftet med denna forskning är att övervinna de medicinska svårigheter, som är förknippade med transplantationer från djur till människa. Svårigheterna gäller t.ex. avstötning (transplantatet förlorar sin funktion) och risken att överföra smitta från djur till människa. Vilken är Din inställning till fortsatt forskning inom detta område?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mycket negativ	Ganska negativ	Osäker	Ganska positiv	Mycket positiv

Om Du vill kommentera frågorna är Du välkommen att göra det här!  
Fortsätt vid behov på baksidan

.....

.....

.....

.....

**VARMT TACK FÖR DIN MEDVERKAN!**



# Kommitténs undersökning: Enkät till njur-sjuka

## Undersökning om inställning till transplantation med organ från människor och från djur

Frågorna är uppdelade i olika avsnitt. Frågorna besvaras genom att Du kryssar i rutan för det alternativ, som Du tycker passar bäst för Dig. OBS! Endast en ruta ska kryssas i på varje fråga!

---

### I detta avsnitt följer frågor som gäller Din bakgrund

1. Kön

man

kvinn

2. Ålder

Hur gammal är Du?

..... år

3. Vilken av nedanstående utbildningar motsvarar bäst Din högsta utbildning?

Folkskola,  
grundskola,  
realskola

Gymnasieskola  
eller motsva-  
rande

Högskola,  
universitet

---

**I detta avsnitt följer frågor som gäller Din situation som njursjuk i väntan på njurtransplantation.**

4. Vilken behandling har Du för Din njursjukdom?

- |                          |                          |                          |                                      |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>             |
| Bloddialys på sjukhus    | Bloddialys i hemmet      | Påsdialys                | Har ännu ej startat dialysbehandling |

5. Vilken är Din inställning till Din nuvarande behandling?

- |                          |                          |                            |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mycket missnöjd          | Ganska missnöjd          | Varken nöjd eller missnöjd | Ganska nöjd              | Mycket nöjd              |

6. Hur länge har Du väntat på transplantation?

..... månader

---

**I detta avsnitt följer frågor, som gäller Din inställning till donation av organ för transplantation från människa, t.ex. hjärta eller njurar**

7. Vi utgår från att det vore möjligt att använda något av Dina organ för transplantation efter Din död. Vilken är Din inställning till att donera Dina organ i en sådan situation?

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mycket negativ           | Ganska negativ           | Osäker                   | Ganska positiv           | Mycket positiv           |

8. Vilken är Din inställning till att organ tillvaratas vid en anhörigs dödsfall? (Vi förutsätter att Du inte känner till Din anhöriges egen vilja angående organdonation).

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mycket missnöjd          | Ganska missnöjd          | Osäker                   | Ganska nöjd              | Mycket nöjd              |
-

**I detta avsnitt följer frågor som gäller Din inställning till transplantation med organ från djur**

9. Har Du läst om eller på annat sätt fått närmare information om transplantation av organ från djur till människa tidigare?

Ja

Nej

Vet ej

Vi utgår från att det vore möjligt att transplantera njurar från djur. Ännu råder en osäkerhet vad gäller risk att överföra virus vid transplantation från djur till människa. Intensiv forskning pågår för att komma tillrätta med detta problem.

**Ovanstående beskrivning gäller frågorna 10-14.**

10. Vilken är Din inställning till att få dialysbehandling resten av livet?

Mycket negativ

Ganska negativ

Osäker

Ganska positiv

Mycket positiv

11. Vilken är Din inställning till att stå på väntelista för transplantation med en njure från en avliden människa?

Mycket negativ

Ganska negativ

Osäker

Ganska positiv

Mycket positiv

12. Vilken är Din inställning till att få en njure från ett djur med *samma resultat och smittrisker* som vid transplantation med njure från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Mycket negativ

Ganska negativ

Osäker

Ganska positiv

Mycket positiv

13. Vilken är Din inställning till att få en njure från ett djur, med *större osäkerhet gällande resultat och smittrisker* jämfört med njure från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

14. Vilket av alternativen i frågorna 10-12 skulle Du föredra?

Alternativ i **fråga 10**       Alternativ i **fråga 11**       Alternativ i **fråga 12**

Tänk Dig in i situationen att Du istället för att vara njursjuk har en allvarlig hjärtåkomma, som endast kan botas med hjärttransplantation. Det finns ingen livsuppehållande behandling motsvarande dialys för njursjuka. Ett problem är emellertid bristen på organ för transplantation från människa.

Vi utgår från att det vore möjligt att transplantera hjärtan från djur. Ännu råder en osäkerhet vad gäller risk att överföra virus vid transplantation från djur till människa. Intensiv forskning pågår för att komma tillrätta med detta problem.

**Ovanstående beskrivning gäller frågorna 15-19.**

15. Vilken är Din inställning till att stå på väntelista för transplantation med ett hjärta från en avliden människa? Risken finns att Du dör i väntan på transplantation, eftersom man inte vet hur lång väntetiden blir.

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

16. Vilken är Din inställning till att få ett hjärta från ett djur, med *samma resultat och smittrisker* som vid transplantation med ett hjärta från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

17. Vilken är Din inställning till att få ett hjärta från ett djur, med *större osäkerhet om resultat och smittrisker* jämfört med hjärta från människa? Operationen kan planeras och genomföras inom tre månader.

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

18. Vilket av alternativen i frågorna 15-16 skulle Du föredra?

Alternativ i **fråga 15**       Alternativ i **fråga 16**

19. Tänk Dig in i den situation som beskrivs i rutan ovanför fråga 15, med ett undantag: *Något organ från människa är inte tillgängligt*. Den enda behandling som finns att få är transplantation med ett hjärta från ett djur. Vilket av nedanstående alternativ skulle Du då föredra? Kryssa bara i ett alternativ!

Få ett hjärta från ett djur och att vet att operationen kan genomföras inom tre månader       Acceptera situationen att Du inom ett år kommer att avlida i Din hjärtsjukdom       Vet ej

---

**I detta avsnitt följer frågor som gäller Din inställning till transplantation med vävnad och celler från djur**

20. Diabetes, dvs sockersjuka beror på bristfällig insulinproduktion. Vid den svåra formen av diabetes måste man tillföra kroppen insulin i spruta flera gånger dagligen. En vanlig komplikation vid diabetes är skada på blodkärlen. Detta kan leda till symtom från ögonen, njurarna, nervsystemet, hjärtat och benen. Forskning pågår med syfte att kunna bota/lindra sjukdomen genom att spruta in insulinproducerande celler från djur. Om Du hade diabetes och kunde bli botad med celler från djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

21. Parkinsons sjukdom beror på att vissa hjärnceller blir sjuka. Sjukdomen yttrar sig i långsamma rörelser, gångsvårigheter, stelhet, darrningar i händerna och stel mimik. Forskning pågår med syfte att kunna bota/lindra sjukdomen genom att spruta in hjärnceller från djur till patientens hjärna. Om Du vore sjuk i Parkinsons sjukdom och kunde bli förbättrad med celler från djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

22. Sedan länge har man använt hjärklaffar från gris för att ersätta sjuka hjärklaffar hos människor. Om Du vore hjärtsjuk, och kunde bli botad med hjärklaff från ett djur, vilken är Din inställning till en sådan åtgärd?

Mycket negativ       Ganska negativ       Osäker       Ganska positiv       Mycket positiv

23. Idag har vi inte tillräcklig kunskap gällande transplantation av organ, vävnad och celler från djur till människa. För närvarande bedrivs forskning inom området. Syftet med denna forskning är att övervinna de medicinska svårigheter, som är förknippade med transplantationer från djur till människa. Svårigheterna gäller t.ex. avstötning (transplantatet förlorar sin funktion) och risken att överföra smitta från djur till människa. Vilken är Din inställning till fortsatt forskning inom detta område?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mycket negativ	Ganska negativ	Osäker	Ganska positiv	Mycket positiv

Om Du vill kommentera frågorna är Du välkommen att göra det här!  
Fortsätt vid behov på baksidan

.....

.....

.....

.....

**VARMT TACK FÖR DIN MEDVERKAN!**

# Kommitténs undersökning: Informationsbrev till allmänheten

## Undersökning om inställning till transplantation

Malmö 1998-04-20

Denna enkät skickas ut till ett antal slumpmässigt utvalda personer i Sverige. Enkäten tar upp frågor, som handlar om **transplantation med organ från människor och från djur**. Deltagandet är helt frivilligt och enkäten besvaras helt **anonymt**. Din adress har vi fått från befolkningsregistret.

Regeringen har tillsatt en kommitté som ska bedöma bl.a. etiska aspekter av transplantationer från djur till människa. Denna undersökning är ett led i detta arbete. Syftet är att kartlägga inställningen hos befolkningen till transplantation med organ, vävnad och celler från djur. Inställningen till denna typ av transplantationer är ett viktigt underlag för de beslut, som ska fattas om den fortsatta verksamheten. Härvid är Din hjälp viktig!

Många väntar idag på transplantation av livsviktiga organ. Eftersom det råder brist på organ för transplantation händer det att man väntar förgäves och dör av sin sjukdom. För att hjälpa fler patienter, diskuterar man i många länder att genomföra transplantation med organ från djur. För närvarande bedrivs forskning inom området. Syftet med denna forskning är att övervinna de medicinska svårigheter, som är förknippade med transplantationer från djur till människa. Svårigheterna gäller t.ex. avstötning (transplantatet förlorar sin funktion) och risken att överföra smitta från djur till människa. I framtiden är det teoretiskt tänkbart att man transplanterar t.ex. en njursjuk patient med en njure från en gris eller en patient med Parkinsons sjukdom med celler från gris.

För att resultatet av denna enkätundersökning ska bli tillförlitligt, är det angeläget att så många som möjligt besvarar enkäten. Därför är vi mycket tacksamma, om Du vill medverka. Men det är naturligtvis helt frivilligt. Ditt svar kan inte identifieras på något sätt, eftersom enkäten fylls i utan att namn anges. Vi har ej heller något kodningssystem. Om gensvaret blir dåligt, skickas en påminnelse ut. Eftersom ifyllandet är anonymt, får även Du som svarat en påminnelse. Du kan bortse från den, om Du redan har skickat in enkäten.



Om Du inte vill besvara frågorna, är vi tacksamma, om Du ändå skickar tillbaka enkäten i bifogat kuvert. Om Du p.g.a. språksvårigheter inte kan besvara enkäten, vore det också bra, om Du skickar tillbaka den och anger att Du inte förstår språket. **If you are unable to fill out the questionnaire due to language problems, please send back the questionnaire and tell us that the reason is that you can not understand Swedish.**

Du som har frågor är välkommen att ringa Marie Omnell Persson på Departementens utredningsavdelning i Malmö 040- 35 58 51, dagtid säkrast mellan klockan 10.00-12.00.

Svaren skickas i det bifogade kuvertet, som är frankerat. Vi är tacksamma för Ditt svar **inom 2 veckor**.

Marie Omnell Persson	Nils H Persson	Göran Hermerén
Transplantations-	Chefsöverläkare	Prof medicinsk etik
koordinator	Kliniken för kärl- och	Enh för medicinsk etik
Departementens	njursjukdomar	Lunds Universitet
utredningsavdelning	Universitetssjukhuset MAS	Lund
Malmö	Malmö	

# Kommitténs undersökning: Informationsbrev till njursjuka

## Undersökning om inställning till transplantation

Malmö 1998-04-20

Denna enkät skickas ut till dem som väntar på njurtransplantation i Sverige. Enkäten tar upp frågor, som handlar om **transplantation med organ från människor och från djur**. Deltagandet är helt frivilligt och enkäten besvaras helt **anonymt**. Dina personuppgifter har vi fått från den transplantationsenhet, som Du tillhör.

Regeringen har tillsatt en kommitté som ska bedöma bl.a. etiska aspekter av transplantationer från djur till människa. Denna undersökning är ett led i detta arbete. Syftet är att kartlägga inställningen hos befolkningen till transplantation med organ, vävnad och celler från djur. Inställningen till denna typ av transplantationer är ett viktigt underlag för de beslut, som ska fattas om den fortsatta verksamheten. Eftersom Du har en speciell erfarenhet som njursjuk är Din hjälp viktig!

Som Du vet, väntar många idag på transplantation av livsviktiga organ. Eftersom det råder brist på organ för transplantation händer det att man väntar förgäves och dör av sin sjukdom. För att hjälpa fler patienter, diskuterar man i många länder att genomföra transplantation med organ från djur. För närvarande bedrivs forskning inom området. Syftet med denna forskning är att övervinna de medicinska svårigheter, som är förknippade med transplantationer från djur till människa. Svårigheterna gäller t.ex. avstötning (transplantatet förlorar sin funktion) och risken att överföra smitta från djur till människa. I framtiden är det teoretiskt tänkbart att man transplanterar t.ex. en njursjuk patient med en njure från en gris eller en patient med Parkinsons sjukdom med celler från gris.

För att resultatet av denna enkätundersökning ska bli tillförlitligt, är det angeläget att så många som möjligt besvarar enkäten. Därför är vi mycket tacksamma, om Du vill medverka. Men det är naturligtvis helt frivilligt. Ditt svar kan inte identifieras på något sätt, eftersom enkäten fylls i utan att namn anges. Vi har ej heller något kodningssystem. Om gensvaret blir dåligt, skickas en påminnelse ut. Eftersom ifyllandet är

anonymt, får även Du som svarat en påminnelse. Du kan bortse från den, om Du redan har skickat in enkäten.

Om Du inte vill besvara frågorna, är vi tacksamma, om Du ändå skickar tillbaks enkäten i bifogat kuvert. Om Du p.g.a. språksvårigheter inte kan besvara enkäten, vore det också bra, om Du skickar tillbaks den och anger att Du inte förstår språket. **If you are unable to fill out the questionnaire due to language problems, please send back the questionnaire and tell us that the reason is that you can not understand Swedish.**

Du som har frågor är välkommen att ringa Marie Omnell Persson på Departementens utredningsavdelning i Malmö 040- 35 58 51, dagtid säkrast mellan klockan 10.00-12.00.

Svaren skickas i det bifogade kuvertet, som är frankerat. Vi är tacksamma för Ditt svar **inom 2 veckor**.

Marie Omnell Persson	Nils H Persson	Göran Hermerén
Transplantations-	Chefsöverläkare	Prof medicinsk etik
koordinatör	Kliniken för kärl- och	Enh för medicinsk etik
Departementens	njursjukdomar	Lunds Universitet
utredningsavdelning	Universitetssjukhuset MAS	Lund
Malmö	Malmö	

# Kommitténs undersökning: Påminnelsebrev till allmänheten

## Påminnelse angående

### Undersökning om inställning till transplantation

Malmö 1998-05-28

För några veckor sedan skickade vi ut en enkät med frågor gällande **transplantation med organ från människor och från djur**. Enkäten skickades till ett antal slumpmässigt utvalda personer i Sverige. Alla har inte svarat. Därför skickar vi ett påminnelsebrev. Eftersom enkäten besvarades **anonymt**, måste vi skicka påminnelse till alla. Om Du redan skickat in Din enkät, kan Du bortse från denna påminnelse. ***Du ska alltså inte skicka in enkäten en gång till.***

**This is a reminder. If you already have returned the questionnaire, please ignore this reminder. You should not return the questionnaire once more.**

**Deltagandet är helt frivilligt.** Men för att resultatet av denna undersökning ska bli tillförlitligt, är det angeläget att så många som möjligt besvarar enkäten. Därför är vi mycket tacksamma, om Du vill medverka. Ditt svar kan inte identifieras på något sätt, eftersom enkäten fylls i utan att namn anges. Vi har ej heller något kodningssystem.

Regeringen har tillsatt en kommitté som ska bedöma bl.a. etiska aspekter av transplantationer från djur till människa. Denna undersökning är ett led i detta arbete. Syftet är att kartlägga inställningen hos befolkningen till transplantation med organ, vävnad och celler från djur. Inställningen till denna typ av transplantationer är ett viktigt underlag för de beslut, som ska fattas om den fortsatta verksamheten. Härvid är Din hjälp viktig!

**Observera**, vi vänder oss nu endast till Dig, som tidigare inte skickat in enkäten. Du, som redan har svarat, kan kasta denna påminnelse.

Om Du har frågor, är Du välkommen att ringa Marie Omnell Persson på Departementens utredningsavdelning i Malmö 040 - 35 58 51, dagtid säkrast mellan klockan 10.00-12.00.

Svaren skickas i det bifogade **portofria** kuvertet. Vi är tacksamma för Ditt svar **inom 1 vecka**.

Marie Omnell Persson  
Transplantations-  
koordinator  
Departementens  
utredningsavdelning  
Malmö

Nils H Persson  
Chefsöverläkare  
Kliniken för kärl- och  
njursjukdomar  
Universitetssjukhuset MAS  
Malmö

Göran Hermerén  
Prof medicinsk etik  
Enh för medicinsk etik  
Lunds Universitet  
Lund

# Kommitténs undersökning: Påminnelsebrev till njursjuka

## Påminnelse angående

### Undersökning om inställning till transplantation

Malmö 1998-05-28

För några veckor sedan skickade vi ut en enkät med frågor gällande **transplantation med organ från människor och från djur**. Enkäten skickades till dem, som väntar på njurtransplantation i Sverige. Alla har inte svarat. Därför skickar vi ett påminnelsebrev. Eftersom enkäten besvarades **anonymt**, måste vi skicka påminnelse till alla. Om Du redan skickat in Din enkät, kan Du bortse från denna påminnelse. ***Du ska alltså inte skicka in enkäten en gång till.***

**This is a reminder. If you already have returned the questionnaire, please ignore this reminder. You should not return the questionnaire once more.**

**Deltagandet är helt frivilligt.** Men för att resultatet av denna enkätundersökning ska bli tillförlitligt, är det angeläget att så många som möjligt besvarar enkäten. Därför är vi mycket tacksamma, om Du vill medverka. Ditt svar kan inte identifieras på något sätt, eftersom enkäten fylls i utan att namn anges. Vi har ej heller något kodningssystem.

Regeringen har tillsatt en kommitté som ska bedöma bl.a. etiska aspekter av transplantationer från djur till människa. Denna undersökning är ett led i detta arbete. Syftet är att kartlägga inställningen hos befolkningen till transplantation med organ, vävnad och celler från djur. Inställningen till denna typ av transplantationer är ett viktigt underlag för de beslut, som ska fattas om den fortsatta verksamheten. Eftersom Du har en speciell erfarenhet som njursjuk är Din hjälp viktig!

**Observera**, vi vänder oss nu endast till Dig, som tidigare inte skickat in enkäten. Du, som redan har svarat, kan kasta denna påminnelse.

Om Du har frågor, är Du välkommen att ringa Marie Omnell Persson på Departementens utredningsavdelning i Malmö 040 35 58 51, dagtid säkrast mellan klockan 10.00-12.00.

Svaren skickas i det bifogade **portofria** kuvertet. Vi är tacksamma för Ditt svar **inom 1 vecka**.

Marie Omnell Persson  
Transplantations-  
koordinator  
Departementens  
utredningsavdelning  
Malmö

Nils H Persson  
Chefsöverläkare  
Kliniken för kärl- och  
njursjukdomar  
Universitetssjukhuset MAS  
Malmö

Göran Hermerén  
Prof medicinsk etik  
Enh. för medicinsk etik  
Lunds Universitet  
Lund

## Kommitténs undersökning: Tabeller

**Tabell 1)** Vänstergruppen, åldersklass och kön

<b>Ålder</b>	<b>Man</b>	<b>Kvinna</b>	<b>Totalt</b>
15-19	2		<b>2</b>
20-24	1	2	<b>3</b>
25-29	8	3	<b>11</b>
30-34	9	12	<b>21</b>
35-39	29	8	<b>37</b>
40-44	28	14	<b>42</b>
45-49	40	21	<b>61</b>
50-54	48	35	<b>83</b>
55-59	35	19	<b>54</b>
60-64	37	14	<b>51</b>
65-69	17	11	<b>28</b>
70-74	5		<b>5</b>
<b>Totalt</b>	<b>259</b>	<b>139</b>	<b>398</b>

**Tabell 2)** Allmänhet, åldersklass och kön

<b>Ålder</b>	<b>Man</b>	<b>Kvinna</b>	<b>Totalt</b>
15-19	13	8	<b>21</b>
20-24	33	26	<b>59</b>
25-29	24	22	<b>46</b>
30-34	34	31	<b>65</b>
35-39	19	40	<b>59</b>
40-44	27	21	<b>48</b>
45-49	23	25	<b>48</b>
50-54	35	40	<b>75</b>
55-59	23	22	<b>45</b>
60-64	30	21	<b>51</b>
65-69	17	23	<b>40</b>
70-74	15	18	<b>33</b>
75-79	1	5	<b>6</b>
<b>Totalt</b>	<b>294</b>	<b>302</b>	<b>596</b>



**Tabell 3<sup>1</sup>** ) Allmänhetens inställning till transplantation från djur, relation till kön.

Fråga	Kön														p-värde		
	Man							Kvinna									
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt			
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Njure	43	15	52	18	198	68	293	100	54	18	90	30	156	52	300	100	0.001
samma risk																	
Njure större osäkerhet	111	38	120	41	61	21	292	100	150	50	116	39	33	11	299	100	<0.001
Hjärta	43	15	58	20	191	65	292	100	59	20	77	26	163	55	299	100	0.001
samma risk																	
Hjärta större osäkerhet	110	38	113	39	68	23	291	100	135	45	122	41	43	14	300	100	0.003
Mänskligt organ ej tillgängligt	24	8	65	23	199	69	288	100	25	8	113	38	157	53	295	100	<0.001
Celler vid diabetes	17	6	44	15	229	79	290	100	18	6	66	22	212	72	296	100	0.004
Celler vid Parkinson	21	7	45	16	224	77	290	100	18	6	77	26	201	68	296	100	0.010
Hjärtklaffar	19	7	36	13	234	81	289	100	21	7	56	19	220	74	297	100	0.003

p-värdet beräknat med Mann-Whitney test

<sup>1</sup> Beträffande inställning till att ta emot ett hjärta från djur då mänskligt organ inte finns tillgängligt, har "acceptera att avlida" jämförts med "negativ", "vet ej" jämförts med "osäker" och "få hjärta från djur" jämförts med "positiv". Det gäller tabell 3-9.

**Tabell 4)** Väntelistegruppens inställning till transplantation från djur, relation till kön.

Fråga	Kön																p-värde
	Man								Kvinna								
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Njure	22	9	65	25	171	66	258	100	25	18	24	17	90	65	139	100	0.087
samma risk																	
Njure större osäkerhet	105	41	108	42	44	17	257	100	74	53	44	32	21	15	139	100	0.033
Hjärta	21	8	51	20	181	72	253	100	20	15	27	20	91	66	138	100	0.083
samma risk																	
Hjärta större osäkerhet	84	33	94	38	73	29	251	100	47	35	54	40	34	25	135	100	0.487
Mänskligt organ ej tillgängligt	4	2	53	21	194	77	251	100	6	4	43	32	87	64	136	100	0.007
Celler vid diabetes	3	1	28	11	220	88	251	100	8	6	23	17	105	77	136	100	0.053
Celler vid Parkinson	4	2	34	14	213	85	251	100	8	6	24	18	104	77	136	100	0.481
Hjärtklaffar	6	2	26	10	220	87	252	100	9	7	23	17	105	77	137	100	0.025

p-värdet beräknat med Mann-Whitney test

**Tabell 5)** Allmänhetens inställning till transplantation från djur, relation till olika åldersgrupper.

Fråga	Ålder																								p-värde
	18-29 år								30-59 år								60 år+								
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Njure samma risk	17	14	23	18	86	68	126	100	48	14	87	26	204	60	330	100	32	25	32	25	64	50	128	100	0.087
Njure större osäkerhet	61	48	46	37	19	15	126	100	148	44	140	41	51	15	339	100	52	41	50	40	24	19	126	100	0.033
Hjärta samma risk	15	12	23	18	88	70	126	100	57	17	76	23	204	61	337	100	30	23	36	28	62	48	128	100	0.083
Hjärta större osäkerhet	46	37	52	41	28	22	126	100	151	45	124	37	63	19	338	100	48	38	59	47	20	16	127	100	0.487
Mänskligt organ ej till- gängligt	5	4	28	22	92	74	125	100	26	8	105	31	204	61	335	100	18	15	45	37	60	49	123	100	0.007
Celler vid diabetes	8	7	23	19	93	75	124	100	17	5	61	18	259	77	337	100	10	8	26	21	89	71	125	100	0.053
Celler vid Parkinson	12	10	23	19	89	72	124	100	19	6	72	21	246	73	337	100	8	6	27	22	90	72	125	100	0.481
Hjärtklaffar	5	4	17	14	102	82	124	100	24	7	53	16	259	77	336	100	11	9	22	18	93	74	126	100	0.025

p-värdet beräknat med  $\chi^2$  test

**Tabell 6) Vänstelistegruppens inställning till transplantation från djur, relation till olika åldersgrupper.**

Fråga	Ålder																								p-värde
	18-29 år								30-59 år								60 år+								
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Njure samma risk	4	25	2	13	10	63	16	100	36	12	57	19	204	69	297	100	7	8	30	36	47	56	84	100	0.009
Njure större osäkerhet	10	63	4	25	2	13	16	100	130	44	115	39	52	18	297	100	39	47	33	40	11	13	83	100	0.571
Hjärta samma risk	2	13	4	25	10	63	16	100	31	11	49	17	214	73	294	100	8	10	25	31	48	60	81	100	0.075
Hjärta större osäkerhet	9	56	3	19	4	25	16	100	91	31	110	38	89	31	290	100	31	39	35	44	14	18	80	100	0.047
Mänskligt organ ej till- gängligt	0	0	4	25	12	75	16	100	6	2	69	24	215	74	290	100	4	5	23	28	54	67	81	100	0.480
Celler vid diabetes	1	6	1	6	14	88	16	100	10	4	38	13	241	83	289	100	0	0	12	15	70	85	82	100	0.387
Celler vid Parkinson	1	6	1	6	14	88	16	100	11	4	43	15	236	81	290	100	0	0	14	17	67	83	81	100	0.325
Hjärtklaffar	2	13	1	6	13	81	16	100	12	4	36	12	243	84	291	100	1	1	12	15	69	84	82	100	0.245

p-värdet beräknat med  $\chi^2$  test

**Tabell 7)** Allmänhetens inställning till transplantation från djur, relation till olika utbildningsgrupper.

Fråga	Utbildning														p-värde		
	Lägre								Högre								
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv			Totalt	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Njure	34	18	57	30	101	53	192	100	63	16	83	21	252	63	398	100	0.030
samma risk																	
Njure större osäkerhet	78	41	80	42	32	17	190	100	183	46	154	39	61	15	398	100	0.531
Hjärta	35	18	53	28	103	54	191	100	67	17	80	20	250	63	397	100	0.074
samma risk																	
Hjärta större osäkerhet	76	40	88	46	26	14	190	100	168	42	146	37	84	21	398	100	0.031
Mänskligt organ ej tillgängligt	18	10	73	39	97	52	188	100	31	8	105	27	256	65	392	100	0.006
Celler vid diabetes	12	6	39	21	139	73	190	100	23	6	71	18	299	76	393	100	0.740
Celler vid Parkinson	10	5	44	23	136	72	190	100	29	7	78	20	286	73	393	100	0.460
Hjärtklaffar	13	7	37	20	140	74	190	100	27	7	54	14	312	80	393	100	0.198

p-värdet beräknat med  $\chi^2$  test

**Tabell 8)** Vänteliste gruppens inställning till transplantation från djur, relation till olika utbildningsgrupper.

Fråga	Utbildning														p-värde		
	Lägre								Högre								
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv			Totalt	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Njure samma risk	26	13	48	25	122	62	196	100	20	10	40	20	139	70	199	100	0.273
Njure större osäkerhet	76	39	79	41	40	21	195	100	102	51	72	36	25	13	199	100	0.023
Hjärta samma risk	25	13	48	25	119	62	192	100	16	8	30	15	151	77	197	100	0.007
Hjärta större osäkerhet	54	29	81	43	54	29	189	100	76	39	66	34	53	27	195	100	0.075
Mänskligt organ ej tillgängligt	7	4	52	27	132	69	191	100	3	2	43	22	148	76	194	100	0.188
Celler vid diabetes	7	4	32	17	151	80	190	100	4	2	19	10	173	88	196	100	0.063
Celler vid Parkinson	7	4	33	18	149	79	189	100	5	3	25	13	167	85	197	100	0.317
Hjärtklaffar	9	5	30	16	152	80	191	100	6	3	19	10	172	88	197	100	0.122

p-värdet beräknat med  $\chi^2$  test

**Tabell 9<sup>2</sup>** ) Allmänhetens inställning till transplantation från djur, relation till kronisk sjukdom.

Fråga	Kronisk sjukdom																p-värde
	<i>Ja</i>								<i>Nej</i>								
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Njure	11	13	19	23	54	64	84	100	83	17	114	23	294	60	491	100	0.831
samma risk																	
Njure större osäkerhet	33	39	40	48	11	13	84	100	222	45	187	38	80	16	489	100	0.604
Hjärta	12	14	21	25	51	61	84	100	86	18	107	22	296	61	489	100	0.563
samma risk																	
Hjärta större osäkerhet	37	44	33	39	14	17	84	100	201	41	194	40	94	19	489	100	0.733
Mänskligt organ ej tillgängligt	5	6	25	30	54	64	84	100	43	9	142	29	298	62	483	100	0.733
Celler vid diabetes	2	4	14	17	67	80	84	100	29	6	90	19	365	75	484	100	0.516
Celler vid Parkinson	3	4	16	19	65	77	84	100	35	7	98	20	351	73	484	100	0.572
Hjärtklaffar	3	4	13	16	68	81	84	100	36	7	71	15	377	78	484	100	0.590

p-värdet beräknat med Mann-Whitney test

<sup>2</sup> Antalet individer bland allmänheten med erfarenhet av kronisk sjukdom är 84 (14 %). De som besvarat frågan om kronisk sjukdom med "vet ej" ingår inte i tabellen.

**Tabell 10)** Utbildning allmänheten (svarande) och i riket i %

<b>Utbildning</b>	<b>Svarande</b>	<b>Riket</b>
Låg	33	31
Mellan	42	44
Hög	25	23

Rikets "folk- och grundskola" har slagits samman och jämförs med enkätens "folk-, grund- och realskola" (låg utbildning), rikets "gymnasial utbildning <=2 år och gymnasial utbildning 3 år" jämförs med enkätens "gymnasieskola eller motsvarande" (mellan), rikets "eftergymnasial <3 år, dito >=3 år samt forskarutbildning" jämförs med enkätens "högskola, universitet" (hög). Beräkningen är gjord inom utbildningsgruppen som helhet och inte inom respektive åldersgrupp. Uppgift saknas för två procent gällande riket.



**Tabell 11)** Svar före och efter påminnelse till allmänheten

Fråga	<i>Före påminnelse</i>								<i>Efter påminnelse</i>								p-värde
	Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		Negativ		Osäker		Positiv		Totalt		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Donera egna organ	46	10	69	15	346	75	461	100	15	12	27	21	89	68	131	100	0.026
Tillvarata anhörigas organ	48	10	130	28	282	61	460	100	4	12	42	32	73	56	131	100	0.095
Njure samma risk	78	17	108	23	276	60	462	100	19	15	34	26	78	60	131	100	0.638
Hjärta samma risk	80	17	105	23	276	60	461	100	22	17	30	23	78	60	130	100	0.604
Celler vid diabetes	32	7	79	17	347	76	458	100	3	2	31	24	94	73	128	100	0.558
Fortsatt forskning	34	8	59	13	364	80	457	100	5	4	20	15	105	81	130	100	0.698

p-värdet beräknat med Mann-Whitney test