

2022-11-30

Dnr Komm2022/00739/S 1985:A

Yttrande om xenotransplantation

Sammanfattning

Xenotransplantation innebär överföring av levande biologiskt material i form av celler, vävnad eller hela organ från djur till människa. Försök med xenotransplantation av organ till en levande och flera hjärndöda personer har nyligen gjorts i USA. En ansökan om att få utföra en klinisk studie med flera patienter behandlas för närvarande (oktober 2022) av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Framtiden för xenotransplantation är svår att förutsäga, men det kan inte uteslutas att det kommer att finnas intresse av att genomföra sådan forskning och behandling i Sverige.

Statens medicinsk-etiska råd (Smer) vill med detta yttrande sätta fokus på de många etiska frågor som uppstår vid xenotransplantation, både i den prekliniska och kliniska forskningen och i en eventuell kommande behandlingsfas. Syftet med yttrandet är att stimulera till samhällsdebatt samt ge underlag för vidare analys kring reglering och praxis.

Enligt Smers bedömning kvarstår de grundläggande djur- och humanetiska frågor om xenotransplantation som väckts i bland annat det betänkande som Xenotransplantationskommittén lämnade 1999. Redan i forskningsfasen aktualiserar xenotransplantation frågor rörande bland annat djurens välfärd och instrumentalisering, gränsen mellan djur och människa, avvägningen mellan risk och förväntad nytta samt samtycke och självbestämmande. Flera potentiella värde- och intressekonflikter väcks, till exempel mellan djurs lidande och vinster för människan samt mellan nyttan av vetenskapliga framsteg och skyddet för den enskilde forskningspersonen och samhället.

Smer anser

- att det är angeläget att driva forskning framåt men bara under etiskt godtagbara former,
- att det finns en avvägning att göra mellan djurs lidande och nyttan för människor men att det är etiskt problematiskt med den typ av fullständig instrumentalisering av djurarter som sker inom xenotransplantation, där djuren enbart föds upp för att tillgodose människans behov av organ, vävnader och celler,
- att frågor om information, samtycke, risker för individer och samhälle samt vilka patienter som ska tillfrågas måste ges särskild uppmärksamhet inför tidiga försök med xenotransplantation,
- att förutsättningar för att gå vidare med kliniska försök bland annat är att den information som ges om förväntade risker och nytta samt osäkerheter är korrekt och tydlig, att det informerade samtycket från patienten/forskningspersonen inhämtas på ett sätt som innebär att denne kan fatta ett självständigt beslut och inte utsätts för påtryckningar, samt att försöket har godkänts av en oberoende instans som bedömt det ur ett vetenskapligt och etiskt perspektiv,
- att det behövs en förnyad samhällsdebatt om xenotransplantation, där de etiska frågorna blir allsidigt belysta, och
- att ett adekvat regelverk måste vara på plats innan eventuella försök med xenotransplantation kan genomföras i Sverige.

1. Inledning

I januari 2022 blev xenotransplantation en världsnyhet när ett grishjärta transplanterades till en svårt sjuk man i USA, som överlevde i två månader. Många bedömare tror att flera kliniska studier av xenotransplantation av organ kommer att genomföras inom en snar framtid. Med xenotransplantation avses överföring av levande biologiskt material i form av celler, vävnad eller hela organ från en art till en annan, till exempel från djur till människa. Till xenotransplantation räknas också så kallad extrakorporeal

perfusion där en patients blod utanför kroppen kommer i kontakt med levande celler från djur och sedan återförs till patienten.¹ Transplantation av sådant material från djur som inte innehåller levande celler, som till exempel hjärtklaffar, insulin, senor och blodkärl, räknas inte som xenotransplantation.

Enstaka försök med xenotransplantation av organ har gjorts sedan början av 1900-talet, dock inte i Sverige, men ingen patient har överlevt under någon längre tid. Under 1990-talet pågick forskning kring olika former av xenotransplantation i olika delar av världen. I Sverige utfördes kliniska försök med xenotransplantation av celler och extrakorporeal perfusion. Efter att forskning hade visat att smittämnen kunde överföras till människor vid xenotransplantation tillsatte regeringen i mars 1997 en kommitté med uppdrag att bedöma etiska, medicinska, juridiska och djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa. Kommittén, som tog sig namnet Xenotransplantationskommittén, skulle överväga och lämna förslag till på vilka villkor kliniska försök skulle få bedrivas. Kommitténs direktiv hänvisade till att det i olika sammanhang förutspåddes att xenotransplantation inom loppet av 5–10 år skulle komma att vara vanligt förekommande.

Under tiden som kommittén arbetade upphörde dock de svenska forskarna med sina kliniska försök. Även i många andra delar av världen upphörde den kliniska forskningen till följd av risken för smittspridning och för att det i stället satsades på stamcells forskning.

I oktober 1999 lämnade kommittén sitt betänkande med förslag om att välkontrollerade kliniska försök i begränsad omfattning och där riskerna bedöms hanterbara skulle få tillåtas. En särskild lag, xenoprövningslagen, skulle införas för att reglera tillståndsprövningen för kliniska försök med xenotransplantation och en nämnd med bred sammansättning med ett starkt inslag av parlamentariskt tillsatta lekmanaledamöter skulle pröva ansökningar om sådana försök. Ett xenoregister och en xenobiobank skulle införas för att underlätta en tidig upptäckt av incidenter som kan tyda på att ett smittämne har överförts.

Xenotransplantationskommitténs betänkande remissbehandlades och de flesta remissinstanser tillstyrkte huvuddragen i förslagen och bedömningarna eller lämnade dem utan erinran. Förslagen genomfördes dock aldrig då det

¹ *Från en art till en annan – transplantation från djur till människa* (SOU 1999:120), s 31

bedömdes att klinisk xenotransplantation inte skulle bli aktuell inom överskådlig tid.

Några kliniska försök med xenotransplantation har inte återupptagits i Sverige. Däremot utförs immunologisk forskning vars resultat har betydelse för xenotransplantation. Både preklinisk och klinisk forskning kring xenotransplantation förekommer dock i andra delar av världen, till exempel USA och Kina. För att bemästra både den immunologiska reaktion som leder till bortstötning av xenotransplantat och risken för överföring av smitta har genredigerade grisar börjat användas som ursprungsdjur.

Det finns förhoppningar om att vi med hjälp av xenotransplantation skulle kunna avhjälpa organbristen och bota eller lindra svåra sjukdomar. Xenotransplantation väcker dock flera medicinska och etiska frågor.

2. Mål och syfte med detta yttrande

Smer har i uppdrag att analysera medicinsk-etiska frågor ur ett övergripande samhällsperspektiv och bedöma konsekvenserna för människovärdet och den mänskliga integriteten i samband med medicinsk forskning, diagnostik och behandling.

När forskning gällande xenotransplantation var aktuellt i Sverige på 1990-talet följde Smer utvecklingen. Rådet anordnade under 1997–2000 i samarbete med bland andra Svenska Läkaresällskapets delegation för etiska frågor respektive Gentekniknämnden ett seminarium och en konferens om xenotransplantation. Xenotransplantationskommittén leddes av Bertil Persson, som var ledamot i Smer. Tre andra rådsmedlemmar ingick också i kommittén.

De genombrott som gjorts i forskningen om xenotransplantation av organ den senaste tiden har aktualiserat frågan på nytt. I detta yttrande sätter Smer fokus på de många etiska frågor som uppstår vid xenotransplantation, både i den prekliniska och kliniska forskningen och i en eventuell kommande behandlingsfas. Yttrandet innehåller också en kortfattad beskrivning av medicinska och rättsliga frågor gällande xenotransplantation. Syftet med yttrandet är att stimulera till samhällelig debatt samt ge underlag för framtida reglering och praxis.

Yttrandet har tagits fram utifrån en genomgång och analys av vetenskaplig och etisk litteratur samt dialog med forskare inom området. Smer har också tagit del av Xenotransplantationskommitténs yttrande från 1999 och bedömt om dess analys och förslag fortfarande är aktuella. Frågan har vid sidan om arbetsgruppsmöten diskuterats och analyserats vid rådets sammanträden under våren, sommaren och hösten 2022. Under Almedalsveckan 2022 anordnade rådet därtill ett etiksamtal på temat som var öppet för allmänheten.

3. Medicinska frågor

3.1 Tänkt tillämpning

De mest uppmärksammade försöken med xenotransplantation rör transplantation av organ. En av de förhoppningar som finns kring xenotransplantation är att metoden skulle kunna bidra till att tillgången på organ kan möta efterfrågan. För närvarande leder organbrist till att personer dör i väntan på transplantation. I Sverige väntade i mitten av 2022 ca 800 personer på nytt organ och de senaste åren har 1–2 personer i veckan dött i väntan på transplantation.² Med xenotransplantation av i synnerhet hjärta och lunga skulle potentiellt fler liv kunna räddas och med xenotransplantation av njure skulle potentiellt symptom kunna lindras och livskvaliteten höjas för många människor med njursvikt. En annan idé som har framförts är att patienter skulle kunna få djurorgan som en tillfällig lösning i väntan på ett mänskligt organ.

Xenotransplantation har potentiellt ett antal fördelar jämfört med transplantation av organ från människor. Man behöver inte vänta på att ett mänskligt organ blir tillgängligt, utan operationer kan planeras och schemaläggas. Organens kvalitet är känd.³ Organ skulle kunna designas för att matcha mottagaren och därmed skulle alla kunna få tillgång till ett nytt organ. Idag har till exempel personer med ovanlig vävnadstyp som utvecklat HLA-antikroppar svårare att få tillgång till donerade organ än andra eftersom antalet givare med samma eller liknande vävnadstyp är mer begränsat.⁴ Patienter som av vissa skäl, bland annat autoimmun sjukdom,

² Mer organdonation. *Statistik och rapporter*. <https://merorgandonation.se/statistik-och-rapporter>, hämtad 2022-06-02

³ Sykes, M. m.fl. (2003). Position Paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. *Xenotransplantation*, 10(3), 194–203. https://www.tts.org/images/stories/ixa/regulatory_documents/10_IXA_Ethics_Committee_Position_Paper_2003.pdf, s 195

⁴ Nuffield Council on Bioethics. (1996). *Animal-to-Human Transplants The ethics of xenotransplantation*, s 7

inte kan ta emot ett mänskligt organ och inte heller behandlas på annat sätt, skulle potentiellt kunna behandlas med xenotransplantation.⁵ Men samtidigt visar undersökningar att det finns delar av befolkningen som inte är beredda att ta emot transplanterat från djur.⁶

Vid sidan om xenotransplantation av organ ställs förhoppningar till xenotransplantation av vävnad och celler, till exempel insulinproducerande ö-celler och hjärnceller. Målet med xenotransplantation av celler är att kunna bota eller lindra sjukdomar som diabetes, Parkinsons och Huntingtons. Betydligt fler patienter skulle potentiellt sett komma i fråga för xenotransplantation av celler än av hela organ.

3.2 Immunologisk reaktion⁷

3.2.1 Organtransplantation

Vid en transplantation av främmande vävnad och organ uppfattar människokroppens immunsystem organet/vävnaden som en inkräktare som ska bekämpas. Immunreaktionens intensitet och karaktär påverkas av graden av olikhet mellan givare och mottagare. Reaktionen vid xenotransplantation är vanligen kraftfullare men också annorlunda än den reaktion som ses vid transplantation mellan olika individer inom samma art (allotransplantation). Immunreaktionen vid xenotransplantation är mer lik den vid allotransplantation om givare och mottagare är av närbesläktade arter, som människan och vissa apor⁸ (konkordant xenotransplantation).

Vid en diskordant xenotransplantation (mellan mindre närbesläktade arter) av organ utlöses en mycket snabb och kraftfull immunreaktion som vanligen förstör det transplanterade organet inom minuter till timmar (hyperakut avstötning). Om den hyperakuta avstötningen kan förhindras initieras inom de första dyggen en så kallad akut humoral (eller vaskulär) xenoavstötning. Inom dagar till veckor efter transplantationen inträffar även en cellulär

⁵ Growth, C-G. (2002). Xenotransplantation ger framtidshopp. Medicinsk kommentar. *Läkartidningen*, nr 4 2002, 252-254. <https://lakartidningen.se/wp-content/uploads/OldPdfFiles/2002/24087.pdf>

⁶ Se t.ex. *Från en art till en annan – transplantation från djur till människa* (SOU 1999:120), kap 13 och 14

⁷ Lu, T. m.fl. (2020). Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research. *Frontiers in Immunology*, 10, 3060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03060>

⁸ Det finns många olika slags apor. De apor som är mest närbesläktade med människan är de s.k. hominiderna – schimpanser, bonobor, gorillor och orangutanger. Därefter kommer markattartade apor (bl.a. babianer och rhesusmakaker) och gibboner. I tidiga försök med xenotransplantation i USA användes organ från schimpanser och babianer. I prekliniska försök där organ från gris transplanteras till apor används i dag babianer, rhesusmakaker och krabmakaker. I Sverige är det som huvudregel förbjudet att använda hominider i djurförsök.

xenoavstötning. Olika delar av kroppens immunförsvar aktiveras i de olika avstöttningsfaserna. För att förhindra den cellulära xenoavstötningen vid xenotransplantation till människor måste starka immunförsvarshämmande mediciner ges, vilket gör patienten mycket infektiöskänslig.

När immunhämmande behandling ges till apor som mottagit organ från gris i prekliniska försök har problem med blodkoagulering uppstått som i vissa fall har lett till mottagarens död. Detta anses vara ytterligare en faktor som gör det svårt att få ett xenotransplantat att överleva längre tid.

3.2.2 Celltransplantation

Vid xenotransplantation av celler innehåller transplantatet inga blodkärl utan cellerna injiceras på lämplig plats och så småningom växer mottagarens kärlsystem in i transplantatet. Följaktligen finns inga främmande blodkärl som kan angripas av avstöttningsreaktionen. Däremot inträffar en cellulär immunreaktion vid xenotransplantation av celler.

3.3 Överföring av smittämnen

Vid xenotransplantation skapas en nära och lång kontakt mellan djurcell och människocell som möjliggör eller eventuellt underlättar överföring av smittämnen, till exempel virus och bakterier, som kan finnas i ursprungsdjurets vävnad och som kan ge upphov till infektion. Smittöverföring kan också ske via vita blodkroppar som kan finnas kvar vid transplantation av hela organ. Immunförsvarshämmande behandling och andra åtgärder som vidtas för att kringgå immunologiska barriärer, och därmed möjliggöra att xenotransplantatet accepteras, kan ytterligare underlätta överföring av smittämnen som inte kan infektera människa under normala förhållanden. Smittämnen från djur, i synnerhet virus, skulle också kunna ge upphov till nya sjukdomsorsakande organismer om de blandas med mänskliga smittämnen.⁹

Ett överfört ämne skulle kunna orsaka sjukdom hos individen som mottagit transplantatet. Sjukdom skulle också kunna spridas till personer i patientens närmaste omgivning eller i värsta fall till allmänheten i form av en zoonotisk pandemi. Enligt den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA:s riktlinjer gällande xenotransplantation är det svårt att förutspå vilka smittämnen som

⁹ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2016). *Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans Guidance for Industry (April 2003, Updated December 2016)*. <https://www.fda.gov/media/102126/download>, s 2

kan orsaka sjukdom i en mottagare av xenotransplantat bara på grundval av en analys av naturligt förekommande zoonoser eftersom det är stora skillnader mellan normal kontakt mellan djur och människor och kontakt mellan en mottagare och ett xenotransplantat.¹⁰

Särskild uppmärksamhet har riktats mot så kallade endogena retrovirus hos grisar, PERV (porcine endogenous retroviruses). Sådana retrovirus kan vara latent smittförande. Under 1990-talet visades i flera studier att PERV under vissa experimentella förhållanden kan infektera mänskliga celler. Detta ledde till ett frivilligt stopp för ytterligare forskning på xenotransplantation bland svenska forskare och i många andra länder. EU och andra forskningsfinansiärer slutade att finansiera sådan forskning och de kommersiella aktörernas intresse vändes alltmer mot stamcells forskning. Forskning fortsatte dock i Kina, Ryssland och vissa östeuropeiska stater. Enligt en översikt från 2021 hade PERV inte överförts till mottagaren i något av de prekliniska eller kliniska försök med xenotransplantation som hittills hade utförts.¹¹

Den man som fick ett grishjärta transplanterat i januari 2022 avled efter två månader. Ett par månader senare offentliggjordes data från försöket som visade att mannen hade blivit smittad av ett så kallat cytomegalovirus från grisen men någon överföring av PERV kunde inte påvisas. Mannen avled till följd av att hjärtat slutade att fungera och inte till följd av att det stöttes bort. Det är i skrivande stund inte klarlagt om virusinfektionen spelade någon roll i förloppet.¹²

4. Forskning och tillämpning

4.1 Genredigerade grisar

Gris anses i dag generellt vara det mest lämpliga ursprungsdjuret för xenotransplantation av organ. Organen från gris är relativt lika mänskliga organ i storlek och grisar har en betydligt kortare generationstid än till

¹⁰ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2016). *Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans Guidance for Industry (April 2003, Updated December 2016)*. <https://www.fda.gov/media/102126/download>, s 2

¹¹ Denner, J. (2021). Porcine endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Viruses*, 13(11), 2156–72.

¹² Griffith, B. P. m.fl. (2022). Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *New England Journal of Medicine*, 387(1), 35–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201422>

exempel apor. På grund av risk för överföring av smitta och av djuretiska skäl används inte längre apor som ursprungsdjur i xenotransplantation.

Sedan 1990-talet har det forskats på framställning av transgena grisar med vissa mänskliga gener i syfte att förhindra organavstötning vid transplantation. Olika varianter av klonade genregdigerade grisar har tagits fram. De senaste åren har framställningen underlättats av den nya CRISPR-tekniken som gjort det enklare och snabbare att förändra enskilda gener och gjort det möjligt att genomföra flera olika genförändringar i samma cell.

2015 skapade ett team vid Harvard Medical School en gris där alla 62 kända kopior av PERV hade slagits ut.¹³ Det råder dock ingen konsensus i frågan om det är nödvändigt att garantera inaktivering av PERV hos de grisar som används för xenotransplantation. Det är vidare inte känt om dessa grisar kan återinfekteras av PERV.¹⁴

Den gris vars hjärta transplanterades till människa i januari 2022 hade tagits fram av ett amerikanskt företag. Grisen hade tio genförändringar, dock ingen som har påverkan på PERV. Fyra gener hade slagits ut, varav tre tillverkar ämnen som orsakar avstötning hos människa. Den fjärde utslagningen hindrade hjärtat från att växa sig för stort. Dessutom hade grisen fått sex mänskliga gener med uppgift att reducera inflammation och motverka koagulering.¹⁵ Tyska forskare har annonserat att de skapar en gris med fem genförändringar som de planerar att använda i försök med babianer och därefter i kliniska prövningar 2025.¹⁶

4.2 Behandling mot PERV-infektion

Risken för PERV-infektion skulle kunna minska med hjälp av bland annat läkemedel och vaccination, men det finns ännu få resultat från studier som undersöker detta.¹⁷

¹³ McAlpine, K. (15 oktober 2015). *Transplanting from Pig to Human*. Harvard Medical School News & Research. <https://hms.harvard.edu/news/transplanting-pig-human>

¹⁴ Lu, T. m.fl. (2020). Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research. *Frontiers in Immunology*, 10, 3060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03060>

¹⁵ Alpman, M. (11 januari 2022). Första grishjärtat slår i människa. *Forskning&Framsteg*. <https://fof.se/artikel/2022/2/forsta-grishjartat-slar-i-manniska/>

¹⁶ Alkousa, R. & Uyanik, A. (3 februari 2022). German researchers to breed pigs for human heart transplants this year. *Reuters*. <https://www.reuters.com/article/health-transplant-pig-germany-idAFL1N2U71UW>

¹⁷ Denner, J. (2021). Porcine endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Viruses*, 13(11), 2156–72.

4.3 Preklinisk forskning gällande xenotransplantation av organ

I prekliniska försök där de immunologiska reaktionerna vid xenotransplantation av organ studeras är det för närvarande standard att använda babianer och makaker som mottagardjur, eftersom de är relativt nära besläktade med människan och har liknande immunförsvar. Sådana försök har utförts i USA.

Primater som fått genredigerade grisenjuror har överlevt i flera år.¹⁸ Babianer som genomgått transplantation av hjärta från en genredigerad gris som livsuppehållande behandling¹⁹ har i några fall överlevt i mer än sex månader. Apor som fått lever eller lungor av gris har inte överlevt längre än en månad respektive två veckor.²⁰

4.4 Kliniska försök gällande xenotransplantation av organ

Under hösten 2021 gjordes två försök i USA med transplantation av genmodifierade grisenjuror till hjärndöda personer. Njurarna fungerade i de 54 timmar som försöket pågick.²¹ I januari 2022 gjordes, som nämnts ovan, ett försök i USA med transplantation av ett hjärta från en genmodifierad gris till en svårt sjuk man som avled efter två månader. Under sommaren 2022 har grishjärtan transplanterats till två hjärndöda personer.²² Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA behandlar i skrivande stund en ansökan av University of Alabama om att utföra xenotransplantation av grisenjuror till 20 patienter med terminal njursvikt.²³

¹⁸ Sykes M & Sachs, DH. (2022). Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. *Nature Reviews Nephrology*, Oct 5. doi: 10.1038/s41581-022-00624-6.

¹⁹ Ett hjärta kan också transplanteras i syfte att hjälpa det existerande hjärtat att fungera bättre. Sådan transplantation definieras inte som livsuppehållande.

²⁰ Lu, T. m.fl. (2020). Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research. *Frontiers in Immunology*, 10, 3060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03060>

²¹ Montgomery, R.A. m.fl. (2022). Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *The New England Journal of Medicine*, 386(20), 1889-1898. doi: 10.1056/NEJMoa2120238

²² Neergard, L (12 juli 2022). Pig organ transplants inch closer with testing in the dead, *AP News*. [Pig organ transplants inch closer with testing in the dead | AP News](https://apnews.com/pig-organ-transplants-inch-closer-with-testing-in-the-dead)

²³ U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. *Porcine Kidney Xenotransplantation in Patients With End-Stage Kidney Disease*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05340426>

4.5 Xenotransplantation av vävnad

Prekliniska studier av xenotransplantation av hornhinnor till apor har gjorts i bland annat Kina och Sydkorea²⁴ men Smer har inte kännedom om huruvida några kliniska försök har påbörjats.

I USA pågår försök att behandla svårt brännskadade människor med hud från genredigerade grisar.²⁵ Huden ska verka som ett tillfälligt skydd innan behandling kan ske med transplantation av patientens egen hud. Resultaten från studien är ännu (oktober 2022) inte publicerade.

4.6 Xenotransplantation av celler

För personer med typ I-diabetes kan ett sätt att slippa ta dagliga insulinsprutor vara att få insulinproducerande så kallade ö-celler transplanterade. Idag tas cellerna vanligtvis från avlidna donatorer. Det första kliniska försöket med xenotransplantation av ö-celler gjordes vid Huddinge sjukhus 1994. Då fick tio patienter ö-celler som isolerats från grisfoster. Hos fyra av patienterna kunde man påvisa att transplanterade fungerade och producerade insulin i som mest 14 månader.

Insulinproduktionen var dock otillräcklig för att reducera patienternas behov av externt tillfört insulin.²⁶ Senare forskning har inriktats på att framställa genredigerade grisar vars ö-celler inte ska stötas bort av mottagaren. Kliniska försök har skett i Nya Zeeland och Argentina.²⁷

Runt millennieskiftet deltog flera svenska universitetssjukhus i ett europeiskt forskningsprojekt med syfte att karakterisera de kritiska neurobiologiska och immunologiska faktorer som föreligger för transplantation av nervvävnad från djur.²⁸ Några kliniska försök gjordes dock aldrig. Målet med xenotransplantation av nervceller är att behandla sjukdomar så som Parkinsons, Huntingtons och epilepsi.

²⁴ Yoon, C.H. m.fl. (2021). Corneal xenotransplantation: Where are we standing?. *Progress in Retinal and Eye Research*, 80, 100876. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100876
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946220300483>

²⁵ U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. *Evaluation of Safety, Tolerability and Efficacy of Xenoskin® for Temporary Closure of Severe Burn Wounds*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03695939>

²⁶ *Från en art till en annan – transplantation från djur till människa* (SOU 1999:120), s 143–145

²⁷ Wynyard, S. (2020). Challenges and practical realities of long-term patient follow-up in three xeno-islet clinical trials: the experience in pig islet xenotransplantation trials in New Zealand and Argentina. *Xenotransplantation*, 27(3), e12605. doi: 10.1111/xen.12605

²⁸ *Från en art till en annan – transplantation från djur till människa* (SOU 1999:120), s 147

Xenotransplantation av leverceller har föreslagits som ett alternativ till levertransplantation för patienter med akut och kronisk leversvikt. Prekliniska försök med apor som mottagare har gjorts i Brasilien.²⁹

4.7 Extrakorporeal perfusion

Vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg gjordes under 1990-talet ett försök med extrakorporeal perfusion där två patienter med upphörd njurfunktion i behov av dialys fick sitt blod cirkulerat genom en grisnjure. Avsikten var att studera om hyperakut avstötning kunde undvikas genom att i förväg kraftigt reducera forskningspersonernas naturliga antikroppar mot gris, samt att studera forskningspersonernas immunologiska svar och omedelbara reaktion på att deras blod cirkulerade genom grisnjuren. Försöken fick avbrytas till följd av att komplikationer uppstod, men patienterna återhämtade sig.³⁰

5. Xenotransplantationskommitténs förslag

Xenotransplantationskommittén lämnade i oktober 1999 förslag om att välkontrollerade kliniska försök i begränsad omfattning skulle få tillåtas i Sverige. Med utgångspunkt i det dåvarande kunskapsläget ansåg kommittén inte att riskerna med xenotransplantation var av sådan art att något permanent eller tillfälligt förbud behövde införas. Enligt kommitténs mening borde dock inga kliniska försök genomföras innan regering och riksdag hade tagit ställning till kommitténs förslag. Kommittén föreslog att tillståndsprövningen för kliniska försök med xenotransplantation skulle regleras i en särskild lag, xenoprövningslagen, med tillhörande förordning. En nämnd med bred sammansättning och ett starkt inslag av parlamentariskt tillsatta lekmanaledamöter skulle pröva ansökningar om sådana försök. Vid tillståndsprövningen skulle nämnden granska försöket från medicinska, etiska, djurskyddsmässiga och rättsliga utgångspunkter. Nämnden skulle ta särskild hänsyn 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, forskningspersoners 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

²⁹ Bonavita, A.G. m.fl. (2010). Hepatocyte xenotransplantation for treating liver disease. *Xenotransplantation*, 17(3), 181–187. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2010.00588.x>

³⁰ *Från en art till en annan – transplantation från djur till människa* (SOU 1999:120), s 145–146

och hälsa. Prövningen skulle dessutom ske i de dåvarande forskningsetikkommittéerna (etikprövningslagen och de regionala etikprövningsnämnderna fanns ännu inte) och de djurförsöksetiska nämnderna.

Kommittén föreslog att skriftligt samtycke till deltagande skulle ges efter att forskningspersonerna 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 skulle när som helst få återkalla sitt samtycke och avbryta sitt deltagande i försöket. Kommittén gjorde också bedömningen att närstående skulle få information om riskerna men inte ha någon vetorätt mot forskningen.

Det föreslagna regelverket ställde krav på att forskningspersonerna skulle följas upp efter ingreppet i tillräcklig omfattning. Uppföljningen kunde enligt förslaget avse provtagning, läkarundersökning eller annan medicinsk undersökning. Forskarna skulle rapportera resultatet av uppföljningen minst en gång per år till nämnden.

Ett xenoregister och en xenobiobank skulle införas för att underlätta en tidig upptäckt av incidenter som skulle kunna tyda på att ett smittämne har överförts. Dessa föreslogs handhas av dåvarande Smittskyddsinstitutet.

Kommittén ansåg sig endast kunna uttala sig om huruvida klinisk forskning skulle tillåtas. Enligt kommittén skulle det krävas en utvärdering och ett förnyat ställningstagande till xenotransplantation från statsmakternas sida innan man senare eventuellt skulle övergå till att använda xenotransplantation som en etablerad behandlingsmetod.

6. Internationella riktlinjer

Under 2000-talets första decennium gav flera internationella organisationer ut riktlinjer och rekommendationer om xenotransplantation. De var samstämmiga kring att det för klinisk forskning om xenotransplantation bland annat krävs adekvata prekliniska data, tillstånd och övervakning av myndigheter samt internationellt samarbete.

Etikkommittén inom The International Xenotransplantation Association (IXA) rekommenderade 2003 att kliniska försök med xenotransplantation

bara ska få utföras under överinseende av myndigheter. Innan kliniska försök inleds måste det enligt IXA finnas adekvata prekliniska data som tar hänsyn till risker för individer och samhälle. Ursprungsdjuren ska komma från sluten uppfödning varifrån kända och potentiella smittämnen har uteslutits. Forskningspersonerna, och vid behov också deras närstående, ska följas upp. IXA såg ett brådskande behov av internationellt samarbete och internationella riktlinjer på området, bland annat mot bakgrund av möjligheten till så kallad medicinsk turism, där människor åker till länder med mindre strikt regelverk för att få behandling med xenotransplantation.³¹

Europarådets ministerkommitté gav 2003 ut rekommendationer om xenotransplantation. Enligt dessa bör tillstånd till kliniska försök med xenotransplantation bara ges om prekliniska studier visat att det, i enlighet med internationellt accepterad vetenskaplig standard, är högst troligt att det inte finns någon risk för folkhälsan samt att den potentiella nivån på effektivitet och säkerhet för patienten kan rättfärdiga risken med ingreppet. Medlemsstaterna ska enligt rekommendationerna ha en plan för att ta hand om händelser kopplade till xenotransplantation, särskilt infektioner, som kan äventyra folkhälsan. Djurens lidande och antalet djur som används ska minimeras. Medlemsstaterna ska också aktivt arbeta för att de grundläggande frågor som väcks av xenotransplantation ska bli föremål för offentlig debatt.³²

Världshälsoorganisationen (WHO) har haft flera internationella konsultationer om xenotransplantation. År 2008 publicerades den så kallade Changshakommunikén med rekommendationer om reglering av kliniska försök med xenotransplantation. WHO rekommenderas att till exempel ha ett system för att identifiera och reagera på smittoutbrott som kan vara resultat av xenotransplantation. Medlemsstaterna rekommenderas bland annat att reglera försök med xenotransplantation, att föra register och att ha medvetenhet och beredskap gällande infektioner till följd av xenotransplantation, även i fråga om patienter som har rest till andra länder för att få xenotransplantat. De som utför försök rekommenderas att bland annat se till att det finns adekvata prekliniska data, vanligen från tester på icke-mänskliga primater, och att ursprungsdjuren föds upp på ett så säkert

³¹ Sykes, M. m.fl. (2003). Position Paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. *Xenotransplantation*, 10(3), 194–203.
https://www.tts.org/images/stories/ixa/regulatory_documents/10_IXA_Ethics_Committee_Position_Paper_2003.pdf

³² Europarådets ministerkommitté. (2003). *Recommendation Rec(2003)10 of the Committee of Ministers to member states on xenotransplantation*.

sätt som möjligt. För de forskningspersoner som väljs ska det inte finnas någon alternativ behandling och de ska förstå risker och konsekvenser, bland annat gällande livslång uppföljning. Det måste finnas planer för uppföljning och hantering av eventuell infektion.³³

WHO har i samarbete med IXA och universitetssjukhuset i Genève satt upp en databas över kliniska försök med xenotransplantation. Databasen uppdateras numera i samarbete med ett kinesiskt sjukhus.³⁴

7. Gällande regelverk

Den svenska Xenotransplantationskommitténs förslag om ett regelverk kring kliniska försök med xenotransplantation med en särskild lag och en särskild nämnd som skulle godkänna kliniska studier genomfördes inte. Något särskilt regelverk kring just xenotransplantation finns inte i Sverige, utan forskning om xenotransplantation är underkastad samma regelverk som annan forskning som avser djur och människor. Sedan kommittén lade sitt förslag har den forskningsetiska lagstiftningen utvecklats. Exempelvis har lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) tillkommit. Det har också kommit ny reglering på EU-nivå. Det är inte alltid tydligt vilket regelverk som skulle bli tillämpligt i fråga om försök med xenotransplantation.

Så kallade läkemedel för avancerad terapi (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) regleras på EU-nivå av EU-förordningen 1394/2007. Celler och vävnader från djur kan under vissa omständigheter räknas som så kallade xenogena cellbaserade produkter, vilka utgör ATMP, bland annat beroende på om cellerna har modifierats och genomgått en tillverkningsprocess. För att få använda ATMP på människa krävs antingen att detta görs inom ramen för en klinisk prövning eller att produkten är godkänd via en central godkännandeprocess vid den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. Tillstånd till en klinisk läkemedelsprövning ges av behörig(a) myndighet(er) i den eller de medlemsstater där prövningen ska genomföras. I Sverige är det Läkemedelsverket som är behörig myndighet. Den etiska granskningen av en ansökan om sådant tillstånd utförs av Etikprövningsmyndigheten och till grund för myndighetens

³³ World Health Organization (WHO). (2018). *The Changsha Communiqué*. https://www.tts.org/images/stories/ixa/regulatory_documents/5_WHO_Global_Consultation_Communique_Changsha_China_-_November_2008.pdf

³⁴ Se <https://humanxenotransplant.org/>

bedömning ligger samma utgångspunkter som gäller för godkännande av annan forskning, se nedan. Inom EU går det också att få tillstånd för att på sjukhus använda ett för en enskild patient specialanpassat läkemedel för avancerad terapi som framställs enligt ett icke-rutinmässigt förfarande (det så kallade sjukhusundantaget). Sådant tillstånd ges i Sverige av Läkemedelsverket. Flera olika villkor måste vara uppfyllda och det går inte på förhand att säga om tillstånd skulle ges för någon form av xenotransplantation. Enligt Läkemedelsverkets bedömning träffar regelverket om ATMP inte forskning och behandling med hela organ från djur.³⁵

Forskning på människor som inte avser kliniska läkemedelsprövningar eller medicintekniska produkter regleras av etikprövningslagen och måste godkännas av Etikprövningsmyndigheten. Enligt etikprövningslagen får forskning godkännas bara om den kan utföras med respekt för människovärdet. Mänskliga rättigheter och grundläggande friheter ska alltid beaktas vid etikprövningen samtidigt som hänsyn ska tas till intresset av att ny kunskap kan utvecklas genom forskning. Människors välfärd ska ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. Vidare får forskning godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Forskning får inte godkännas om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet. Även forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en hjärndöd person måste godkännas av Etikprövningsmyndigheten.

Användningen av försöksdjur regleras av EU-direktivet 2010:63 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. Direktivet syftar till att skapa en harmonisering av försöksdjurskyddet inom EU. En grundläggande princip i EU-direktivet är den så kallade 3R-principen (Replace, Reduce, Refine). Enligt denna princip ska så långt det är möjligt djurförsök ersättas med metoder där djur inte används, antalet försöksdjur minskas och djurens välfärd ökas. Apor åtnjuter särskilt skydd och användning av hominider (schimpanser, bonoboer, gorillor och orangutanger) är som huvudregel förbjuden. De svenska bestämmelserna om försöksdjur finns i djurskyddslagen (2018:1192). Djurförsök får enligt djurskyddslagen utföras endast under förutsättning att det syfte som avses med verksamheten inte

³⁵ Enligt uppgift till Smers sekretariat i juni 2022

kan uppnås med någon annan tillfredsställande metod där djur inte används, att så få djur som möjligt används och att verksamheten utformas så att djuren inte utsätts för större lidande än vad som är absolut nödvändigt. Den som ska använda djur i ett djurförsök måste ha ett godkännande från etisk synpunkt av en regional djurförsöksetisk nämnd, innan användningen påbörjas. Det krävs också tillstånd från Jordbruksverket för att föda upp och för att använda försöksdjur. För att föda upp och hålla försöksdjur som är genmodifierade krävs ytterligare tillstånd från Jordbruksverket.

8. Etisk analys och diskussion

Smer gör i det följande en genomlysning av de etiska frågeställningar som xenotransplantation ger upphov till. Under slutet av 1990-talet och i början av 2000-talet gjordes flera etiska analyser av frågan av andra nationella bioetikråd, internationella organisationer samt av den svenska Xenotransplantationskommittén. En analys av etiska frågor vid xenotransplantation av grishjärtan har dessutom nyligen getts ut av det amerikanska bioetiska forskningsinstitutet the Hastings Center. Med avstamp i dessa analyser har Smer särskilt beaktat om dagens förändrade kunskapsläge innebär att ytterligare etiska frågor har aktualiserats jämfört med tidigare och om nya etiska ställningstaganden bör göras.

8.1 Djurens välfärd

Vid xenotransplantation tas organ, celler eller vävnad från djur. Därmed uppstår frågor om djurens välfärd och rättigheter i förhållande till människors intressen. En grundläggande etisk fråga är om och på vilka villkor människor får använda djur som medel för att nå sina egna syften. Det finns en stor etisk litteratur om djurs rättigheter och välfärd och en rad olika uppfattningar om hur människan bör förhålla sig till djuren. Dessa uppfattningar grundar sig ofta i en syn på vad som skiljer människor och djur. En sådan syn kan ha sin grund i religiösa eller filosofiska uppfattningar och/eller baseras på kunskap om olika djurarters medvetande och känslor.

I forskning med xenotransplantation gör sig den så kallade djurförsöksetiska paradoxen gällande. Paradoxen sammanfattar det dilemma som djurförsök innebär: vi använder (icke-mänskliga) djur i försök, eftersom de är tillräckligt lika oss (för att ge relevanta resultat) – och eftersom de är tillräckligt olika

oss (för att vi ska kunna motivera det lidande vi orsakar).³⁶ I Sverige är det allmänt accepterat att djurförsök behövs för att utveckla nya läkemedel och andra behandlingsmetoder, även om skilda uppfattningar finns. I den etiska prövningen av djurförsök vägs försökets betydelse mot djurets lidande. Det är alltså inte på förhand givet exakt vilket lidande som kan accepteras i djurförsök, utan i de djurförsöksetiska nämnderna görs en avvägning mellan olika intressen. Möjliga alternativ till djurförsök vägs också in.

Om man accepterar denna princip om intresseavvägning mellan människa och djur tillåts både antalet djur som används och varje djurs lidande vara desto större ju större den förväntade nyttan är för människor. Nyttan av en fungerande och riskfri xenotransplantationsverksamhet är förstås väldigt stor, men man måste också väga in sannolikheten att en sådan nytta verkligen kan uppnås. Om sannolikheten för framgång är liten så bör man inte utsätta djur för lidande.

Vid xenotransplantation uppkommer också frågan om vilka arter som bör användas som givare och mottagare i prekliniska försök. Både etiska, medicinska och praktiska skäl gör sig då gällande. I de tidigare försöken med xenotransplantation av organ till människor användes apor som ursprungsdjur eftersom apor är nära besläktade med människan och den immunologiska reaktionen därför inte förväntades vara lika stark som vid transplantation av organ från andra djur. I Sverige är det som huvudregel förbjudet att använda hominider (schimpanser, bonobor, gorillor och orangutanger) och gibboner som försöksdjur. Dessa anses vara alltför lika människor för att det ska vara etiskt acceptabelt att använda dem i djurförsök. Det är dessutom svårt att föda upp dem på ett etiskt godtagbart sätt. I fråga om xenotransplantation finns det dessutom en högre risk för överföring av smitta till människor från apor än från till exempel grisar.

I dag är genredigerade grisar det helt dominerande ursprungsdjuret i forskning om xenotransplantation. Grisars organ är mer lika människors organ vad gäller storlek och de växer betydligt snabbare än apors organ. Det är också lättare att föda upp grisar än apor under de strikta förhållanden som krävs för att motverka överföring av skadliga organismer till mottagaren.

³⁶ Vetenskapsrådet. (2017). *God forskningssed*, s 33.
https://www.vr.se/download/18.2412c5311624176023d25b05/1555332112063/God-forsknings-sed_VR_2017.pdf

Babianer och rhesusapor, som inte tillhör hominiderna, används dock som mottagardjur i forskning om xenotransplantation av grisorgan. Det medicinska skälet att mottagardjuret ska vara likt människan väger då tungt. Om djur som är mer olika människan skulle användas finns en större risk att resultaten inte skulle vara till någon nytta och det skulle därför vara oetiskt att använda djur i sådan forskning. Xenotransplantationsforskning leder alltså till en ökad användning av apor i djurförsök.

Xenotransplantationskommittén accepterade att människan håller tamdjur av nyttoinriktade skäl såsom forskning, och bestämmer om de ska få födas, hur länge de ska få leva och hur de ska avlivas. Kommittén hade som utgångspunkt att försöksdjuren ska få leva ett ”gott djurliv”, vilket innebär att gällande djurskyddslagstiftning ska följas, att djuren ska ha en god hälsa och en rimlig möjlighet att utöva sitt naturliga beteende samt att eventuella genetiska modifieringar av ursprungsdjuret inte i sig ska medföra något ytterligare lidande. Xenotransplantationskommittén ansåg att det såväl av etiska och djurskyddsmässiga skäl som med hänsyn till smittrisen är oacceptabelt att använda apor som ursprungsdjur. Däremot kunde apor i begränsad omfattning få användas som mottagardjur under den prekliniska forskningsfasen.

Framställningen av de genmodifierade och klonade grisar som nu används för xenotransplantationsändamål väcker delvis nya etiska frågor. EU:s etikråd European Group on Ethics in Science and New Technologies, EGE, ställer sig frågan om djuretiska kommittéer är helt medvetna om kända och okända risker och nyttoaspekter hos den nya genredigeringstekniken.³⁷ De genmodifierade grisar som används som ursprungsdjur i forskning om xenotransplantation får sannolikt inte utlopp för sitt naturliga beteende, utan måste insemineras, förlösas med kejsarsnitt, växa upp i en steril miljö utan kontakt med andra djur, få lugnande medel och kanske utsättas för flera olika kirurgiska ingrepp.³⁸ Hur själva genredigeringarna påverkar grisarnas välfärd, medvetande och känslor är okänt.

Man kan också ställa sig den mer övergripande frågan hur långt människan kan och bör gå när det gäller att designa djur och natur för att passa de egna syftena. Vid sidan om de nya frågor som genredigeringen väcker ökar

³⁷ European Group on Ethics in Science and New Technologies. (2021). *Ethics of Genome Editing*. Opinion no. 32.

³⁸ Johnson, L..S.M. (19 januari 2022). *Xenotransplantation: Three Areas of Concern*. Hastings Bioethics Forum. <https://www.thehastingscenter.org/xenotransplantation-three-areas-of-concern/>

kunskaperna om djurs medvetande och känslor. Vi vet i dag att grisar är intelligenta och sociala djur. Grisar klarar av att spela enkla datorspel och de kan lösa uppgifter som barn inte klarar i en viss ålder. De har också en förmåga att planera.³⁹ Detta väcker frågor om huruvida grisar verkligen är så olika oss att vi kan motivera det lidande vi orsakar dem.

Om xenotransplantation skulle bli en vanligt förekommande behandlingsmetod skulle det innebära en utökning av antalet djur som används för mänskliga ändamål. Dessa genmodifierade djur skulle framställas med det enda syftet att bidra med organ, vävnad och celler till människor, vilket förutsätter en helt instrumentell syn på djuren. Hur många grisar eller andra djur som skulle behöva födas upp i xenotransplantationssyfte går inte att förutspå utifrån dagens kunskapsläge. Xenotransplantation skulle även kunna komma att användas för långt fler patienter och sjukdomar än de som forskningen i dag är inriktad på. De frågor kring djurens välfärd och i vilken utsträckning människan får använda djur för sina egna intressen som redovisats i detta avsnitt i fråga om djurförsök kommer då att göra sig gällande i betydligt större skala.

8.2 Gränsen djur/människa

Som påpekats ovan bygger människans användning av djur i bland annat djurförsök på idén att människor i något avgörande avseende skiljer sig från djuren. Ofta framförs att djur har lägre moralisk status än människor. Vid xenotransplantation luckras gränsen mellan djur och människor upp, både när transplantatet överförs till människan, och i de fall mänskliga gener överförs till de grisar som är ursprungsdjur i syfte att underlätta transplantationen. Detta kan väcka frågor kring den etiskt avgörande gräns mellan de två kategorierna djur och människa som många tar för given. Flera instanser har kommit till slutsatsen att en gris med bara ett fåtal mänskliga gener inte bli mänsklig eller en hybrid.⁴⁰ Men frågan om var gränsen går kan komma att bli svårare att avgöra i en framtid där fler genredigeringar görs eller där annan teknik utvecklas som till exempel odling av mänskliga organ i djur.

Undersökningar visar att människor har olika inställning till att ta emot organ, vävnad och celler från djur. Det finns skillnader mellan olika länder

³⁹ Se t.ex. Broom, H. m.fl. (2009). Pigs learn what a mirror image represents and use it to obtain information. *Animal Behaviour*, 78(5), 1037–1041.

⁴⁰ Nuffield Council on Bioethics. (1996). *Animal-to-Human Transplants The ethics of xenotransplantation*, s. 54

men också skillnader inom länder. Kulturella och religiösa förställningar kan spela roll. Xenotransplantationskommittén utförde 1998 en enkätundersökning i Sverige enligt vilken 60 procent av respondenterna i åldern 18–75 var positivt inställda till att ta emot organ från djur för transplantationsändamål, under förutsättning att resultat och smittrisker är desamma som vid transplantation från människa. 40 procent var alltså negativt inställda eller osäkra. Patienter som väntade på njurtransplantation var i högre utsträckning positiva än allmänheten. Om osäkerheten gällande resultat och smittrisk var större än vid transplantation från människa var dock bara 16 procent positiva i båda grupperna. Både allmänhet och patienter som väntade på njurtransplantation var i högre utsträckning positivt inställda till att ta emot celler och vävnad från djur än att ta emot hela organ.⁴¹ Även bland de personer som mottagit djurceller finns olika inställning. Vissa anser att det är oproblemiskt att luckra upp gränsen mellan djur och människa medan andra ger uttryck för att det är problematiskt.⁴² Denna typ av existentiella och moraliska värderingar kan dock förstås komma att förändras om xenotransplantation skulle visa sig vara en effektiv behandlingsmetod och därför bli vanligt förekommande.

En viktig etisk fråga är hur människors olika inställning till xenotransplantation ska bemötas. Om xenotransplantation tillåts kommer det sannolikt finnas människor som inte är beredda att motta ett xenotransplantat. På motsvarande sätt kommer det sannolikt finnas människor som är beredda att åka utomlands för behandling om xenotransplantation inte utförs i Sverige men i andra länder. Frågan om hur människors olika inställning ska bemötas berörs vidare i avsnitt 8.7.

8.3 Risk och nytta

Ett grundläggande etiskt problem vid forskning på människor är avvägningen mellan två intressen som båda är legitima men ibland kommer i konflikt med varandra. Det ena är intresset av ny kunskap som kan vara till nytta för samhället i stort men också för de enskilda forskningspersonerna. Det andra intresset är värt om den enskilde, som innebär att

⁴¹ *Från en art till en annan – transplantation från djur till människa* (SOU 1999:120), kap. 14 och Bilaga 4

⁴² Lundin, S. (16 mars 2022). Ethnographic Fieldwork Among Pigs and People: What Can We Learn from Previous Xenotransplantations?. *Medical Humanities Blog*. <https://blogs.bmj.com/medical-humanities/2022/03/16/ethnographic-fieldwork-among-pigs-and-people-what-can-we-learn-from-previous-xenotransplantations/>

forskningspersoner ska skyddas mot olika former av skada eller risk för skada relaterad till forskningen.

Som vid utveckling av andra nya innovativa metoder inom vården är klinisk forskning som inbegriper xenotransplantation förknippad med en risk att försöket leder till skadliga effekter. Ett utmärkande drag hos xenotransplantation är dock att inte bara de enskilda forskningspersonerna utsätts för risk, utan även omgivningen. Om en patogen organism överförs till den person som mottar xenotransplantatet finns en risk för att smitta sen överförs till personer i dennes närhet. I värsta fall riskerar en ny zoonotisk pandemi liknande hiv, sars eller covid-19 att drabba samhället.

Inför forskning på människor ska en avvägning göras mellan risk och förväntad nytta. Forskningen kan bara motiveras om den förväntade nyttan överstiger riskerna. Även i en behandlingssituation görs en avvägning mellan risk och nytta men då är det förväntad risk och nytta för den enskilda patienten som räknas.

Den vetenskapliga diskussionen om risk för smittspridning har framför allt handlat om PERV. Risken för överföring av PERV till människor gjorde att alla försök med xenotransplantation avbröts inom EU i slutet av 1990-talet. Sedan dess har ny kunskap tillkommit. Ingen överföring av PERV till människa efter xenotransplantation har påvisats i de kliniska försök som har gjorts. Däremot visade försöket med xenotransplantation av grishjärta i januari 2022 att ett virus från grisen överfördes till patienten trots att man testat grisen flera gånger utan att ha hittat någon förekomst av just detta virus. En del av de genredigeringar som görs av ursprungsdjuren syftar till att minska risken för överföring av smittämnen. Det finns dock ingen konsensus i forskarsamhället kring behovet av att redigera bort PERV-gener. I den etiska och medicinska litteraturen påpekas att det också skulle kunna finnas risk att en smitta sprids genom smittämnen som ännu är okända eller som förändras när de transplanteras från gris till människa. Denna risk har bedömts vara mycket liten men omöjlig att fastställa exakt.⁴³

Det finns många osäkerheter kring de olika formerna av xenotransplantation både vad gäller riskerna och den potentiella nyttan. I de riktlinjer om xenotransplantation som beskrivits ovan uttrycks bland annat att man ska ta hänsyn till riskerna och att riskerna ska vara tillräckligt små. Men vad betyder

⁴³ Nuffield Council on Bioethics. (1996). *Animal-to-Human Transplants The ethics of xenotransplantation*, s 73

det? Vissa risker kan aldrig beräknas exakt, till exempel risken för att ett nytt okänt smittämne uppstår och orsakar en pandemi. Däremot kan en sådan risk bedömas vara mindre ju fler försök som görs utan att några okända smittämnen upptäcks. Det faktum att xenotransplantation är ett icke reversibelt ingrepp gör riskbedömningen ännu viktigare eftersom man inte kan ångra ingreppet om konsekvenserna visar sig vara sämre än man förutspått. I den andra vågskålen ligger den förväntade nyttan. Att genom olika former av xenotransplantation kunna behandla dödliga och svåra sjukdomar som i dag orsakar stort lidande har ett stort värde men man måste också väga in hur sannolikt det är att det målet nås. Ju större sannolikheten är, desto större är den förväntade nyttan. Även här är det fråga om att göra svåra bedömningar.

Xenotransplantationskommittén ansåg 1999 att kunskapsluckorna fortfarande var för stora för att en säker bedömning av risken för överföring av smitta skulle kunna göras, men landade i att välkontrollerade kliniska försök i begränsad omfattning skulle få tillåtas om en nämnd hade bedömt att riskerna med försöket var hanterbara med hänsyn tagen till skyddsåtgärder och andra försiktighetsmått. De flesta remissinstanser tillstyrkte huvuddragen i förslagen och bedömningarna eller lämnade dem utan erinran. Några remissinstanser (bland andra Uppsala universitet, Kungl. Skogs- och lantbruksakademien och Sveriges Kristna Råd) förde dock fram kritik mot kommitténs risk/nyttabedömning. Bland annat hävdades att de stora kunskapsluckor som finns gör en säker riskbedömning omöjlig och att försiktighetsprincipen därför bör vara ledande och överordnad. Landstingsföreträdare för Miljöpartiet önskade ett moratorium.

Trots att kunskapen om bland annat PERV har ökat sedan Xenotransplantationskommitténs analys är risken för överföring av patogena organismer och smittspridning fortfarande ett genomgående tema i riktlinjer om försök med xenotransplantation. I den amerikanska läkemedelsmyndighetens FDA:s riktlinjer uppmanas de som ska granska kliniska prövningar med xenotransplantation att vid sidan av skyddet för forskningspersonerna även granska de potentiella riskerna för infektion av sjukvårdspersonal, familj, vänner och samhället i stort, samt förslagen om hur dessa risker ska hanteras. I risk/nyttaanalysen ska riskerna för folkhälsan ingå. Den som genomför den kliniska prövningen ska testa för alla möjliga

smittämnen samt vara beredd att utveckla tester för ämnen som inte var kända vid tiden för försöket.⁴⁴

Xenotransplantationskommittén kom efter en avvägning mellan risker och potentiella vinster fram till att kliniska försök bör tillåtas om försiktighetsåtgärder vidtas, så som reglering, uppföljning och smittspårning. Flera internationella organisationer har kommit fram till en liknande ståndpunkt. Även när det gäller försiktighetsåtgärder finns dock en avvägning att göra mellan olika intressen. Ju strängare åtgärderna är, desto större blir besväret för de personer som ska följas upp och desto högre blir kostnaderna för samhället.

En viktig fråga inom risk/nyttaavvägning är vem som ska anförtros uppgiften att göra avvägningen och avgöra hur stor grad av försiktighetsåtgärder som behövs. Det är troligt att olika intressenter bedömer och värderar risker och nytta på olika sätt. De forskare och företag som ägnar sig åt utveckling av xenotransplantation kan ha ett intresse av att forskning och tillämpning kommer till stånd och därmed ha en tendens att lägga mindre vikt vid risker och mer vikt den förväntade nyttan. Även en svårt sjuk person kan, i ett läge där inga andra behandlingsalternativ står till buds, vara beredd att acceptera en inte obetydlig grad av risk och värdera även små chanser till bot högt. I Sverige måste, som beskrivits ovan, all forskning på människor godkännas vid en etikprövning innan den får utföras. Vid prövningen tas ställning till risker och nytta. Forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Därtill ska människors välfärd ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov.

8.4 Informerat samtycke

Frågan om värdering av risk och nytta hänger samman med frågan om informerat samtycke från forskningspersonerna. Enligt etikprövningslagen får forskning utföras bara om forskningspersonen frivilligt har samtyckt till forskningen efter att ha fått information om den. Informerat samtycke från patienter är ett krav även inom sjukvården. Det kan dock i samband med nya osäkra behandlingsmetoder både inom forskning och vård uppstå en

⁴⁴ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. (2016). *Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans Guidance for Industry (April 2003, Updated December 2016)*. <https://www.fda.gov/media/102126/download>

konflikt mellan å ena sidan respekten för personens självbestämmande och å andra sidan de stora svårigheterna att ge ett fullt informerat samtycke när kännedomen om effekter och möjliga risker är ofullständig. Från etisk utgångspunkt är det viktigt att analysera under vilka omständigheter människor kan förväntas ge ett frivilligt informerat samtycke till att delta i riskfylld forskning eller behandling. Svårt sjuka personer är i en särskilt utsatt position eftersom de både är i ett kunskapsmässigt underläge och i stort behov av behandling. I en sådan situation är det svårt att fatta ett helt autonomt beslut. Vissa hävdar att svårt sjuka personer befinner sig i ett slags gisslansituation där de inte fullt ut kan värdera risk och nytta på ett korrekt sätt. Det är därför viktigt att patientens riskbenägenhet inte utnyttjas som en möjlighet att utföra tvivelaktiga experiment. Andra hävdar att även personer i denna situation har tillräckligt god förmåga att fatta beslut om att delta i forskning och behandling. En svårt sjuk patient med låg sannolikhet till överlevnad utan ett nytt organ kan ha ett eget intresse av en operation med ganska liten chans att lyckas och kan då samtycka till ett ingrepp med stor risk för misslyckande. Det finns också människor som är beredda att ta risker för att den medicinska vetenskapen ska gå framåt så att andra ska kunna få effektiv behandling i framtiden.

För att ett frivilligt informerat samtycke ska kunna ges måste den information som erhålls vara neutral och korrekt. Det har även rekommenderats att det informerade samtycket ska inhämtas av särskilt utbildad personal som inte är del av forskargruppen, så att risken för påtryckningar minskar.⁴⁵

Xenotransplantation ger också upphov till andra frågor om informerat samtycke. För att kunna upptäcka eventuella infektioner till följd av xenotransplantationer måste de personer som fått ett xenotransplantat övervakas under resten av sina liv. Med jämna mellanrum måste prover tas. Frågan uppstår då om forskningspersonerna måste förbinda sig till att medverka i denna livslånga uppföljning. Enligt etikprövningslagen har man när som helst rätt att återta sitt samtycke till att delta i forskning, men vad händer i så fall med den viktiga uppföljningen? För att undvika smittspridning har det hävdats att även forskningspersonernas anhöriga och

⁴⁵ Nuffield Council on Bioethics. (1996). *Animal-to-Human Transplants The ethics of xenotransplantation*, s 88

sjukvårdspersonal måste delta i liknande uppföljning. Innebär det att även de måste lämna samtycke innan forskning eller behandling påbörjas?

8.5 Tidiga försök på människor

Det har hävdats att mycket av den medicinska utvecklingen, till exempel inom allotransplantation och annan kirurgi, inte hade varit möjlig utan de försök som till en början inneburit att människor har avlidit. De hittills utförda försöken med xenotransplantation av organ till människor har inte varit del av regelrätta forskningsstudier, utan just enstaka försök av experimentell natur. Försöket i USA med xenotransplantation av grishjärta i januari 2022 ansågs av forskarna vara lyckat eftersom personen överlevde i två månader. Försöket, som hade godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, motiverades av så kallad ”expanded access” eller ”compassionate use” som innebär att en patient med ett livshotande tillstånd får tillgång till en medicinsk produkt som ännu inte är godkänd.

Bör vi acceptera att människor deltar i experiment som för forskningen framåt men där de riskerar ökat lidande vid livets slut eller en påskyndad död? Man kan ha olika uppfattningar i denna fråga utifrån hur man ser på de frågor om risk, nytta och informerat samtycke som har diskuterats ovan. Dessa frågor ställs på sin spets i de allra tidigaste försöken då en ny metod eller teknik ska prövas på svårt sjuka människor. Inför de första försöken som involverar människor är osäkerheterna kring risk och nytta som störst och bedömningen av dem som svårast. När det gäller xenotransplantation kan andra medicinska komplikationer uppstå när människor och inte apor ska vara mottagare av xenotransplantat, så tillräcklig evidens om försökens effekter på människor kan inte erhållas enbart genom försök på djur. Det är synnerligen viktigt att bedömningen av risk och nytta görs på ett så neutralt sätt som möjligt.

Risk/nyttabedömningen handlar inte bara om att uppskatta den förväntade överlevnaden utan också exempelvis om vilken livskvalitet man kan förväntas få i livets slutskede som uppmärksammas deltagare i ett kliniskt försök jämfört med om man skulle ha fått palliativ vård. Vilket värde har en kort förlängd överlevnad under svåra omständigheter? Som beskrivits ovan är de enskilda forskningspersonerna eller patienterna i en särskilt utsatt position eftersom de både är i ett kunskapsmässigt underläge och i stort behov av behandling. Frågor om under vilka villkor ett frivilligt informerat

Samtycke kan ges bör därför ges särskild uppmärksamhet vid tidiga försök på människor.

Tidiga försök med xenotransplantation skulle kunna utföras både inom ramen för forskningsprojekt och som så kallade innovativa metoder i vården, som inte utvecklas inom ramen för ett forskningsprojekt. I Sverige har det juridiska utrymmet för att använda experimentella metoder utanför forskningsprojekt bedömts vara synnerligen begränsat, men det förekommer att sådana metoder används i till exempel akuta situationer där en patients liv står på spel eller där det finns risk för kraftigt nedsatt livskvalitet och det saknas etablerade behandlingsalternativ. I Smers rapport 2016:1 Etiska bedömningar i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning diskuteras förutsättningar för användandet av innovativa behandlingsmetoder. Rådet anser i rapporten att innovativa metoder som huvudregel bör utföras och utvecklas inom ramen för forskningsstudier, i enlighet med det regelverk som gäller för forskning. Det går emellertid enligt rådet inte att bortse från att nya innovativa metoder ibland används vid behandling av patienter utanför en forskningsstudie. Rådet anser att innovativa metoder endast i undantagsfall bör användas utanför forskningsstudier, och då under kontrollerade former och alltid på ett sådant sätt att etiska grundvärderingar respekteras.

I USA har försök med xenotransplantation av organ till hjärndöda personer genomförts och där pågår en diskussion om förutsättningarna för och nyttan med denna metod. Att använda hjärndöda personer i stället för primater har den fördelen att man kan studera människokroppens reaktioner på xenotransplantatet. Försöken kan av etiska skäl dock inte pågå särskilt länge. Hittills har den maximala tiden varit tre dygn. Att cirkulationen upprätthålls på konstgjord väg långt efter döden kan till exempel försvåra de anhörigas sorgprocess. Metoden väcker också frågor om respekten för de döda och kan skapa oro kring om ett samtycke till organdonation eller donation av hela kroppen för forskningsändamål kan innebära att man samtycker till denna typ av forskning.

8.6 Uppföljning

Som beskrivits ovan behöver försiktighetsåtgärder vidtas för att minimera eventuella skadliga biverkningar av xenotransplantation i form av överföring av smittämnen från djur till människa och vidare smittspridning. Hur

kraftfulla åtgärder som ska vidtas avgörs av en risk/nyttabedömning. Man måste också ta hänsyn till olägenheter för forskningspersoner och patienter.

För att kunna upptäcka eventuella infektioner till följd av xenotransplantation måste de personer som fått ett xenotransplantat övervakas under resten av sina liv. Med jämna mellanrum måste prover tas. Möjligen måste också personernas anhöriga och sjukvårdspersonal följas upp. För att förhindra smittspridning kan även andra restriktioner bli aktuella. I litteraturen har det lyfts fram att mottagare av xenotransplantat kanske inte är lämpliga som blodgivare och att de kan utsätta andra vid smittorisk vid sexuella kontakter. Frågan om det är lämpligt för dem att skaffa biologiska barn har också diskuterats.

Här väcks frågor om individens frihet i förhållande till samhällets förmåga att skydda sig mot smittspridning. Ska uppföljning och restriktioner vara obligatoriska eller frivilliga? Vad måste man samtycka till och vad händer om man inte deltar i uppföljningen? Motsvarande frågor uppkommer i en eventuell behandlingsfas. De flesta forskningspersoner och patienter skulle troligen inte motsätta sig medverkan i uppföljning men vad händer om en person får nedsatt kognitiv förmåga till följd av till exempel demens? Eller om en person vill flytta utomlands? I den svenska smittskyddslagstiftningen ges möjlighet till tvångsåtgärder så som tvångsundersökning och isolering gällande personer som bär på en allmänfarlig sjukdom. Det kan inte uteslutas att personer som genomgått xenotransplantation måste utsättas för tvångsåtgärder om de inte frivilligt medverkar i erforderlig uppföljning. Dessa åtgärder måste dock stå i proportion till risken för smittspridning. Smer har inom ramen för denna analys inte undersökt om smittskyddslagstiftningen är anpassad till de risker för smittspridning som finns vid kliniska försök och behandling med xenotransplantation. Detta är dock en fråga som kräver fortsatt analys, om xenotransplantation blir en reell möjlighet.

I vissa etiska analyser av xenotransplantation har det påpekats att eftersom det krävs strikt uppföljning av både forskningspersonen och dennes anhöriga så kan man fråga sig om även de anhöriga bör lämna samtycke till att personen ska delta. Xenotransplantationskommittén föreslog inte att patientens närstående och andra nära kontakter, till exempel personal, skulle bli föremål för några aktiva åtgärder för uppföljning och kontroll av rent förebyggande skäl. Först om en smittöverföring till mottagaren av

xenotransplantatet kan misstänkas ha skett borde enligt kommittén närstående omfattas av åtgärder som till exempel läkarundersökning och provtagning.

Det bör också påpekas att uppföljning är resurskrävande. I studierna i Nya Zeeland och Argentina av xenotransplantation av insulinproducerande ö-celler genererade de 38 forskningspersonerna och deras kontakter över 30 000 prover under 10 års tid.⁴⁶ Graden av försiktighetsåtgärder är alltså också en fråga om resursprioritering.

8.7 Behandling

Om xenotransplantation skulle bli en godkänd behandlingsmetod väcks ytterligare etiska frågor. Kring dessa är analysen mer spekulativ eftersom det idag saknas kunskap om de potentiella behandlingarnas effektivitet och kostnader.

En av förhoppningarna kring xenotransplantation som behandlingsmetod är att alla kan få tillgång till organ som passar just dem. Detta skulle innebära ökad jämlikhet i tillgången till effektiv behandling och hälsa, samt ökat välbefinnande, under förutsättning att behandlingarna lyckas. En förutsättning är också att behandlingarna inte kommer att anses vara alltför dyra för att bekostas av samhället. Om behandlingar måste finansieras av den enskilda individen kan jämlikheten i stället förväntas minska.

Det är i dag svårt att förutspå huruvida mänskliga organ och djurorgan skulle vara likvärdiga alternativ eller om de skulle vara olika effektiva för olika patientgrupper. För närvarande är det mycket dyrt att framställa organ från genredigerade grisar, men med stor produktion av organ kan styckkostnaden minska. Xenotransplantation skulle möjligen kunna komma att bli ett billigare och ur patientsynpunkt bättre alternativ än till exempel dialys för en njursjuk person. Kanske kan organ, vävnad och celler från genmodifierade djur få ett betydligt större användningsområde än det som dagens forskning är inriktad på.

I detta sammanhang väcks frågor om enligt vilka principer organ ska fördelas om både allo- och xenotransplantation förekommer. Som diskuterats ovan kan vi inte förvänta oss att alla individer kommer att vara beredda att ta

⁴⁶ Entwistle J.W. m.fl. (2022). Clinical xenotransplantation seems close: Ethical issues persist. *Artificial Organs*, 46(6), 987–994. doi: 10.1111/aor.14255. Epub 2022 Apr 22.

emot ett xenotransplantat. Ska samhället tillhandahålla andra, kanske dyrare, behandlingar för att patienter inte vill genomgå xenotransplantation? Ska det finnas olika väntelistor för organ från djur och organ från människa? Om transplantation av grisorgan blir en övergångslösning i väntan på ett mänskligt organ, ska den som har fått ett sådant flyttas längre ner på väntelistan gällande ett nytt mänskligt organ? Och ska sjukvårdspersonal få avstå från att delta i xenotransplantation?

Ytterligare en fråga som har diskuterats i den etiska litteraturen är huruvida xenotransplantation kan leda till minskat intresse att donera bland människor eller till att mänsklig organdonation helt skulle försvinna. Farhågor har rests om att försök med xenotransplantation kan få till följd att donationsviljan sjunker, eftersom människor kan få uppfattningen att vanlig organdonation inte längre kommer att behövas.

På ett globalt plan väcks fler frågor. Kommer behandlingsmetoden att vara dyr och därmed bara komma ett fåtal personer till gagn? Denna fråga är inte unik för xenotransplantation utan uppstår alltid i samband med bioteknologisk innovation. Rika länder står för utvecklingskostnaderna och får också inledningsvis tillgång till behandlingarna. Om metoden sen används i större skala kan kostnaderna komma att minska och användningen öka även i andra delar av världen. I så fall skulle utveckling av xenotransplantation kunna leda till att organstöder och illegal organhandel motverkas eller upphör.

9. Överväganden och ställningstaganden

I USA har försök med xenotransplantation av organ till levande och hjärndöda personer nyligen skett. Flera bedömare tror att regelrätta kliniska studier kommer att bli verklighet inom en snar framtid. En ansökan om att genomföra en större klinisk studie gällande xenotransplantation av grisljurar till svårt sjuka patienter har lämnats in till den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Även i Tyskland finns intresse av att genomföra kliniska studier av xenotransplantation med organ. Forskning kring xenotransplantation pågår också i andra delar av världen. Denna utveckling väcker funderingar om vilken utveckling som kan komma att ske i Sverige och hur vi i olika delar av samhället bör förhålla oss till xenotransplantation.

Framtiden för xenotransplantation kommer bland annat att vara avhängig av hur samhället ställer sig till de etiska frågor som xenotransplantation väcker, liksom av hur eventuella kliniska försök faller ut, om smittöverföring kan påvisas, hur dyr metoden blir och vilka andra behandlingsmetoder som utvecklas. Ett möjligt scenario är att det kommer att finnas intresse av att genomföra kliniska studier och djuruppfödning även i Sverige och kanske också forskning på hjärndöda personer. Ett annat scenario är att forskning och utveckling enbart kommer att bedrivas i andra länder. Ytterligare ett scenario är att forskningen kring xenotransplantation avstannar och i så fall kanske xenotransplantation aldrig blir en etablerad behandlingsmetod. Eller så introduceras metoden i någon form så småningom i Sverige. Ett annat scenario är att sådan behandling enbart kommer att erbjudas utomlands och vissa svenskar väljer att genomgå behandlingen där.

Mot bakgrund av att ett ökat intresse för xenotransplantation kan komma att uppstå i Sverige vill Smer med detta yttrande sätta fokus på de många etiska frågor som området väcker. Enligt Smers bedömning kvarstår de grundläggande djur- och humanetiska frågorna kring xenotransplantation som behandlats i bland annat Xenotransplantationskommitténs betänkande. Vissa frågor aktualiseras inom all verksamhet med xenotransplantation, medan andra har betydelse bara i en forsknings- eller behandlingsfas. Rådets överväganden och ställningstaganden i detta yttrande handlar framför allt om de allmänna etiska frågor som xenotransplantation väcker och de etiska frågor som uppstår i forskningsfasen. Frågor om xenotransplantation som reguljär behandling inom hälso- och sjukvården i Sverige eller utomlands kommer rådet att återkomma till om de aktualiseras i framtiden.

En grundläggande fråga som väcks inom både djurförsök, kliniska försök och behandling med xenotransplantation är hur långt människan får gå när det gäller att föda upp och genredigera djur för sina egna intressen. Smer ställer sig bakom synsättet att det finns en avvägning att göra mellan djurs lidande och nyttan för människor. Ett visst lidande kan accepteras om nyttan är tillräckligt stor. Smer kan i dagsläget dock inte bedöma hur stort lidande djuren utsätts för och hur stor vinsten är för människor.

En ytterligare aspekt på frågan om hur vi behandlar djur är att xenotransplantation innebär att genmodifierade grisar eller andra djur föds upp enbart för att tillgodose människans behov av organ, vävnader och celler. En sådan djurart blir fullständigt instrumentaliserad och djuren kan

inte leva ett för arten naturligt liv. Är detta acceptabelt? Smer kan konstatera att även djur inom till exempel matproduktion, som är en långt större verksamhet än xenotransplantation, är fullständigt instrumentaliserade och föds upp enbart i syfte att människor ska få mat. Att en instrumentalisering redan sker i många fall kan dock enligt Smer inte rättfärdiga att djur instrumentaliserar inom nya områden så som xenotransplantation. Smer anser att denna typ av fullständig instrumentalisering av djurarter är etiskt problematisk, i synnerhet när djuren inte kan leva ett för arten naturligt liv.

En annan grundläggande etisk fråga är hur stora risker människor ska få utsättas för i syfte att få fram nya behandlingsmetoder. Denna fråga är inte unik för xenotransplantation utan gäller även andra nya innovativa metoder. Ett särdrag hos xenotransplantation är dock att inte bara de enskilda forskningspersonerna utsätts för risk, utan även resten av samhället, i form av risken för överföring av patogena organismer och spridning av samhällsfarlig smitta.

Tidiga försök med en ny metod på människor väcker flera värde- och intressekonflikter, till exempel mellan intresset av att å ena sidan främja medicinsk utveckling och ge svårt sjuka patienter ett sista hopp om överlevnad och å andra sidan intresset av att en behandling eller ett försök ska vara så riskfritt som möjligt. En annan konflikt är den mellan respekten för patientens självbestämmande och svårigheten att fatta ett informerat beslut när risker och nytta är delvis okända.

Frågor om information, samtycke och risker för individer och samhälle vid tidiga försök med xenotransplantation måste enligt Smers bedömning ges särskild uppmärksamhet. Även frågan om vilka patienter som ska tillfrågas måste noga övervägas. Ska det till exempel vara de allra svårast sjuka? En förutsättning för att gå vidare med kliniska försök är att den information som ges om förväntade risker och nytta samt osäkerheter är korrekt och tydlig. Det informerade samtycket från patienten/forskningspersonen måste inhämtas på ett sätt som innebär att denne kan fatta ett självständigt beslut och inte utsätts för påtryckningar. Frågor om vem som ska ge informationen samt hur och när patienter ska tillfrågas måste noga genomlysas. Hänsyn måste också tas till hur grad av sjukdom och andra faktorer påverkar människors förmåga att fatta helt autonoma beslut. Dessutom måste ett försök ha godkänts av en oberoende instans som bedömt försöket ur ett vetenskapligt och etiskt perspektiv.

Innovation och teknisk utveckling är en förutsättning för en god hälso- och sjukvård. Enligt Smer är det angeläget att driva forskning framåt men bara under etiskt godtagbara former. Smer anser att ett adekvat regelverk måste vara på plats innan eventuella försök med xenotransplantation kan genomföras i Sverige. Xenotransplantationskommittén föreslog en särskild reglering av kliniska försök med xenotransplantation, som de flesta remissinstanser var positiva till. Sedan kommittén lade fram sitt förslag har det tillkommit både ny kunskap om till exempel immunreaktioner och smittoöverföring i samband med xenotransplantation och ny lagstiftning om bland annat etikprövning av forskning. Smer har gjort en övergripande beskrivning av den svenska lagstiftningen men har inom ramen för denna beredning inte i detalj analyserat om det svenska regelverket är adekvat utformat och om beslutsfattande myndigheter är tillräckligt förberedda för att hantera de särskilda frågor kring exempelvis risk, nytta, informerat samtycke, självbestämmande, uppföljning och skyddsåtgärder som kliniska försök med xenotransplantation är förknippade med. Detta bör utredas.

Smer anser vidare att det behövs en förnyad samhällsdebatt om xenotransplantation, där de etiska frågorna blir allsidigt belysta, vilket kan hjälpa beslutsfattare och enskilda som i olika sammanhang kommer att behöva ta ställning till frågor om xenotransplantation att bli väl förberedda.

Smer hoppas att detta yttrande kan stimulera till samhälls- och vetenskaplig debatt om xenotransplantation samt utgöra underlag för vidare analys kring reglering och praxis. Smer kommer att fortsätta att följa utvecklingen inom området.

Yttrandet beslutades vid ordinarie sammanträde den 28 oktober 2022.

I beslutet har deltagit Sven-Eric Söder, ordförande, Åsa Gyberg-Karlsson, Ulrika Jörgensen, Sofia Nilsson, Lina Nordquist och Anton Nordqvist, samtliga ledamöter i rådet. Ledamoten Michael Anefur har efter sammanträdet anslutit sig till beslutet. I beredningen av ärendet har även deltagit Lilas Ali, Göran Collste, Titti Mattsson, Kerstin Nilsson, Olle Olsson, Bengt Rönngren, Nils-Eric Sahlin, Mikael Sandlund, Marie Sten och Kristina Wikner, samtliga sakkunniga i rådet.

En arbetsgrupp bestående av Lilas Ali, Göran Collste, Titti Mattsson, Anton Nordqvist och Nils-Eric Sahlin har bistått sekretariatet i beredningen av ärendet. Lotta Eriksson, huvudsekreterare, har medverkat i beredningen. Carolina Östgren, utredningssekreterare, har varit föredragande i ärendet.

För rådet,

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Sven-Eric Söder". The signature is written in a cursive style with some stylized flourishes.

Sven-Eric Söder

ordförande