

Medicinska experiment på människor

Experiment på människor intar en alltmer betydande position inom medicinsk forskning. Därför är det viktigt att ställa de problem som är förenade med detta faktum under konstruktiv och kritisk debatt, framhåller i denna artikel med. och fil. kand. Christer Sundström, Uppsala. Ställt utom allt tvivel är att det förekommer experiment på människor som kan betecknas som oetiska, därför att de bl.a. inneburit en avsevärd risk för försökspersonen. Man skiljer på två typer av experiment på människor, för vilka den etiska bedömningen blir något olika. Frågan om samtycke från försökspersonen är här den centrala frågan.



Christer Sundström

Det är nödvändigt att utveckla den medicinska debatten på en bredare bas än den som sjukhuskorridorer och läkarrum utgör. Skälen till detta är flera. Dels borde den medicinska etiken vara ett forum där olika grupper kan påverka varandra och tillvarata sina intressen, dels tror jag det föreligger en önskan om stöd i vissa svåra frågor från intellektuella lekmän. Vidare vore det a priori skadligt om läkaretiken utvecklades i ett slags vakuum, oberoende av påverkan utifrån. Det förefaller som om denna inställning blir alltmer utbredd. Det kan möjligen tas som ett symptom på en pågående attitydförskjutning, från patriarkalisk självgodhet till någon sorts demokratisk ståndpunkt. Vissa läkare invänder här att lekmannen inte har de i sammanhanget relevanta praktiska erfarenheterna för att kunna göra en medicinetisk bedömning. Jag tror i motsats till dessa att det är möjligt att formulera problemställningarna så att även lekmannen kan göra sig gällande i principdiskussioner.

Humanexperimentets ställning

Inom den läkaretiska debatten tillhör frågan om

humanexperimentets etik de mindre diskuterade. Detta förhållande gäller åtminstone här i landet. Denna fråga är klart distanserad av t.ex. eutanasi-problemet, dödsdefinitionens problematik och de frågeställningar som transplantationskirurgins framsteg aktualiserat. Inte desto mindre tillhör denna fråga de centrala inom medicin-etiken.

Av många skäl kan det systematiska medicinska experimenterandet på människor anses vara en modern företeelse. I varje fall som ett praktiskt etiskt problem.

Det har uppgetts att 90 % av världens vetenskapsmän genom alla tider lever just idag. Detta är kärnan i vår tids kunskapsexplosion. Med den höga prioritering som medicinsk forskning har idag följer att det finns stora potentiella möjligheter att humanexperiment förekommer i en tidigare aldrig anad utsträckning. Det föreligger en kontinuerlig ökning av de ekonomiska resurserna för den medicinska forskningens del. Som exempel kan nämnas att forskningsanslagen till National Institutes of Health i USA under en tjugooårsperiod stigit från 700.000 \$ (1945) till 436 milj. \$ (1965)! Tidigare utförde forskare (Hunter, Pur-

kinje m.fl.) sina humanexperiment på sig själva. Krav på statistisk säkerhet och den våldsamma expansionen av den terapeutiska arsenalen har emellertid ställt nya krav på humanexperimentet som metod. På senare år har tonvikten alltmer lagts vid det förfarande som innebär att prövning på människor måste föregå en generell användning av en ny behandlingsmetod. Dessutom har humanexperimentet visat sig vara ett mycket värdefullt hjälpmedel för att lösa problem rörande sjukdomars natur och deras behandling. Sist men inte minst har forskningsprestationer fått en allt större betydelse för karriären och därmed också ett högre status. Allt detta har bäddat för humanexperimentets uppsving.

Alla torde vara eniga om att humanexperimenten är en nödvändighet när viktig information som är väsentlig för artens välfärd inte kan erhållas på annat sätt. Det anses vidare att den medicinska vetenskapen inte bara har ansvar för kurering av sjuka och förhindrande av sjukdomar utan också för breddningen av det kunskapsunderlag som den kurativa och preventiva verksamheten vilar på (McCance, R A; 1951). Humanexperimentet kan därför inte a priori anses stigmatiserad (Wiggers, 1950). Frågan är vilka av dessa experiment som kan anses tillåtna i överensstämmelse med någon sorts moralisk bedömning.

Diskutabla experiment

Att det förekommer experiment med människor som är oetiska eller diskutabla ur etisk synvinkel är ett dokumenterat faktum. Beecher har samlat ca femtio sådana vetenskapliga rapporter och anger att Pappworth samlat mer än 500 rapporter. De etiska misstagen ökar, inte bara i antal utan också vad beträffar arten menar Beecher (New Engl J Med 1966).

Jag citerar några av de exempel Beecher anför (ibid).

Exempel 1. Det är känt att reumatisk feber vanligen kan förebyggas med adekvat behandling av luftvägsinfektioner orsakade av streptokocker genom parenteral tillförsel av penicillin. Inte desto mindre undanhöll man den definitiva behandlingen och gav placebo till en grupp om 109 vpl medan bensatinpenicillin G gavs till en annan grupp.

Den terapi som varje patient erhöll bestämdes automatiskt av hans värnpliktsnummer på ett sådant sätt att fler män fick penicillin än de som erhöll placebo. I den lilla grupp patienter som studerades uppträdde 2 fall av akut reumatisk feber och 1 fall av akut nefrit i kontrollgruppen, under det att dessa komplikationer inte inträffade bland de som erhöll bensatinpenicillin G.

Exempel 7. Denna studie av cyclopropananestesi och hjärtarrytmier utfördes på 31 patienter. Den genomsnittliga försökstiden var tre timmar, med en variation från två till fyra och en halv timmar. "Mindre kirurgiska ingrepp" utfördes på alla utom 1 försöksperson. Måttlig till djup anestesi med endotracheal intubation och kontrollerad respiration användes. Koldioxid infördes i det slutna respirationssystemet tills hjärtarrytmier uppträdde. Toxiska koncentrationer av koldioxid uppnåddes och bibehölls under längre tidsperioder. Under cyclopropananestesi uppträdde en rad patologiska hjärtarrytmier. När koldioxidtrycket steg över det normala var ventrikulära extrasystolier talrikare än när koldioxidtrycket var normalt; hos en försöksperson kvarstod ventrikulära arritmier under nittio minuter. (Detta kan leda till dödligt flimmer.)

Exempel 10. Starlings lag — "att hjärtats slagvolym är direkt proportionell mot den diastoliska fyllnadsvolymen" — studerades på 30 patienter med förmaksflimmer och mitralisstenos tillräckligt grav för att erfordra valvulotomi. "Kontinuerliga längdvariationer hos ett segment av vänsterkammarmuskulaturen registrerades samtidigt hos 13 av dessa patienter med hjälp av en kvicksilverfylld motståndsmätare som suturerats till vänstra kammarens yta." Tryckförändringarna i vänstra kammaren bestämdes genom direktpunktion samtidigt med segmentlängden hos 13 patienter och oberoende av segmentlängden hos ytterligare 13 patienter. Fyra liknande patienter studerades utan anestesi genom kateterisering av vänsterhjärtat transeptalt. Hos samtliga 30 patienter uppmättes artärtrycket genom kateterisering av en brachialis.

Exempel 17. Levande cancerceller injicerades i 22 humana försöksobjekt som del i en undersökning av immunitet mot cancer. Enligt en nyligen publicerad översikt informerades försökspersonerna (hospitaliserade patienter) "enbart om att de skulle få 'några celler' — "...ordet cancer hade helt utelämnats..."

Exempel 18. Ett melanom transplanterades från en dotter till hennes moder, som informerats och givit sitt samtycke, "i hopp om att vinna en smula kunskap om cancerimmunitet och i hopp om att produktionen av tumörantikroppar kunde bli till hjälp vid behandlingen av cancerpatienten". Eftersom dottern avled dagen efter transplantationen av tumören till modern, tycks det hopp som kommit till uttryck ha varit mer teoretiskt än praktiskt och dotterns tillstånd beskrevs som "terminalt" vid den tidpunkt då modern ställde upp som frivillig mottagare. Det primära transplanterade exciderades med bred marginal på den tjugofjärde dagen efter det transplanterade placerades i modern. Hon avled till följd av metastaserande melanom på den etthundrafemtioförsta dagen efter transplantationen. Bevisen för att denna patient avled av diffust melanom som metastaserades från en liten bit transplanterad tumör betraktades som fullt bindande.

Beecher framhåller att i endast två av de femtio exempel han insamlat nämns ordet "samtycke".

I de övriga fallen kan frivilligheten starkt ifrågasättas. Att frivillighet är ett mål som man vid varje form av humanexperiment bör sträva mot att upprätthålla har, betonar Beecher, etiska, sociala och legala skäl.

Av skäl som ovan anförts, syns det mig därför angeläget att penetrera de problem och frågeställningar som är förknippade med vetenskapligt experimenterande på människor.

Distinktioner

I september 1961 presenterade WMAs etiska kommitté en preliminär version av vad som senare skulle bli Helsingforsdeklarationen. I inledningen heter det: "An experiment on a human being is an act whereby the investigator deliberately changes the internal or external environment in order to observe the effects of such a change." Denna formulering är delvis truistisk och delvis felaktig (det finns humanexperiment som inte kan betraktas som avsiktliga; ett humanexperiment kan innebära att man underlåter att förändra den inre/ yttre miljön) och har också uteslutits ur den slutgiltiga Helsingforsdeklarationen.

Om man betraktar humanexperimentet ur en nyttodimension inser man nödvändigheten av att göra en distinktion mellan olika typer av experiment på människor.

kliniska experiment — experimentresultaten har direkt/indirekt värde för försökspersonen (fp);

solidariska experiment — experimentresultaten har värde endast för icke-fp; (icke-fp = patienter i allmänhet eller vetenskapen).

Denna distinktion är av fundamental betydelse vid bedömningen av ett experiments etiska värde.

Etisk bedömning

Vid bedömningen av experiment på människor föreställer jag mig att två moment är särskilt relevanta. Det gäller experimentvärderingen och urvalet av försökspersoner. Experimentvärderingen omfattar dels en skattning av riskerna för fp, dels en värdering av experimentets angelägenhetsgrad och liknande.

Värdering av riskerna för försökspersonen

Experimentriskfrekvens = (def) varje förmodad ökning av riskfrekvensen utöver bakgrundsriskfrekvensen.

Riskerna för den i experimentet deltagande försökspersonen måste noggrant övervägas. Här spelar många faktorer in. Undersökarens skicklighet kan ibland avgöra om ett experiment kan utföras eller ej. Undersökningsplatsens resurser för avhjälpande av komplikationer är nödvändig att överväga. Experimentet kan exv. utföras i en operationssal med tillgång till utbildad personal och kvalificerade maskinella och terapeutiska resurser, vilket medför att man kan tolerera ett ökat risktagande för försökspersonen jämfört med ett experiment som utförs på någon institutionsvind utanför sjukhuset. Försökspersonens ordningsnummer är vidare av betydelse. Under i övrigt samma omständigheter förefaller det som om riskerna för fp nr 1 är större jämfört med riskerna för fp nr 1+n. Värderingen av riskerna för försökspersonen måste därför genomföras för fp nr 1. Vidare har vidtagna försiktighetsåtgärder och kontrollen över experimentsituationen givetvis relevans för riskvärderingen. Har experimentet tidigare utförts på djur och dessas reaktioner i stort är kända innebär detta givetvis att risktagandet minskar. Har undersökaren utfört experimentet på sig själv minskar ytterligare risktagandet.

Värdering av experimentets angelägenhetsgrad, resultatvärdering.

Har experimentet möjlighet att introducera en ny behandlingsmetod? Hur stora är chanserna att patientens tillstånd kommer att förbättras? Hur stor användning och vilket värde kommer den nya behandlingsmetoden att få? Hur många patienter berörs av behandlingsmetoden? Hur stora är behandlingsriskerna? Innebär experimentet att man erhåller kunskap om sjukdomens natur? Hur pass väsentlig är denna kunskap? Är den nya behandlingsmetoden enbart symtomatisk?

Dessa frågor är endast ett axplock bland det flertal möjliga som hör hemma under denna rubrik. Att denna värdering av experimentet och förväntade resultat inte är helt avgörande för experi-

mentets utförande förstår man av den möjlighet som föreligger genom att slumpexperiment kan ge högst värdefulla kunskaper som man inte kunnat förvänta av experimentet.

Det bör påpekas att de två olika typerna av experiment som diskuterades ovan, förhåller sig något annorlunda ur båda dessa aspekter. Utför man ett experiment som försökspersonen själv kan dra fördel av tolererar man dels en större risk, dels hänger f.p.s tillstånd intimt samman med experimentets angelägenhet. Är patientens utgångsläge dåligt prognostiskt blir nästan varje ny behandlingsmetod angelägen.

Urval av försökspersoner

Den centrala frågan i detta sammanhang gäller försökspersonens frivillighet. I alla koder som författats till ledning för forskning på människor betonas att försökspersonen måste lämna sitt samtycke till deltagande efter det denne informerats om experimentets natur, målsättning, metodik, risker och resultatens ev. värde (för försökspersonen själv, för andra). Vidare påpekas att försökspersonen måste ge sitt samtycke utan tvång och ha laglig rätt att bestämma över sig själv.

Beecher (JAMA 1966) anger skäl av tre kategorier för att i alla sammanhang sträva mot att upprätthålla denna frivillighet som den ideala situationen. (1) Etisk: Ingen har privilegium att välja deltagare till riskabla experiment utan personens kännedom och samtycke. (2) Samhället kan inte i längden tolerera forskares dominans över andra med den möjliga följden att individers hälsa eller liv förslösas. (3) Legal: Lagen är djupt engagerad i ett skyddande av mänsklig integritet och liv.

Trots denna självklara målsättning finns en rad dunkla punkter som något grumlar denna enighet. Jag skall något exemplifiera principens begränsade tillämpbarhet. (1) Man kan mycket väl tänka sig experiment där varje form av information till försökspersonen äventyrar experimentresultatet. (2) Det finns experimentsituationer där riskerna är så obetydliga att det inte kan anses vara mödan värt att informera patienten och begära hans medgivande eller där frivilligheten kan anses underförstådd. Exempel på sådana experiment är fast-

ställandet av normalvärdet för ett ämne i urin och blod; provtagningarna infogas obemärkt i den vanliga vådrutinen. (3) Det finns vidare experiment där varje form av frivillighet är reducerad till ett tomt skal och därmed saknar all ursprunglig innebörd. Beroendeförhållandet mellan den experimenterande läkaren och dennes patient kan vara så starkt att patienten samtycker till varje förfrågan från läkaren. Experimentets risker kan vara okända eller oförutsebara varför informationen till försökspersonen blir missvisande eller ofullständig. Genomsnittsriskerna är kända men förhållandena är så komplicerade och tekniskt subtila att de inte kan anses vara möjliga att förmedla till en inkompetent. Experimentsituationen kan innefatta moment som innebär risker om vilka meningarna är delade.

Vidare kan man principiellt tänka sig situationer då inte ens försökspersonens samtycke kan anses rättfärdiga experimentets fullföljande. Exempelvis där på något sätt tvång kan tänkas påverka försökspersonens ställningstagande (fångar, studenter, laboratoriepersonal). Eller där riskerna för fysisk eller psykisk skada är särskilt stora. Varje individ har principiellt rätt att frivilligt acceptera en risk, men denna rättighet kan anses upphöra i situationer som är förenade med stora risker och där syftet är enbart vetenskapligt.

Varför är det nu så noga med frivilligheten? Vi har sett att den i många sammanhang reduceras till en nullitet och därför inte kan betraktas som nödvändig i dessa situationer. Samtidigt är många gånger frivilligheten otillräcklig för att vara grundvalen för ett riskabelt experiment. Det kan således förhålla sig så att frivilligheten varken är nödvändig eller tillräcklig för genomförandet av farliga experiment på människor.

Trots dessa svårigheter betonas ivrigt vikten av det frivilliga deltagandet vid experiment med människor som försöksobjekt. Man kan spåra flera skäl bakom detta förhållande. (1) Människovärdet och den personliga integriteten sammanhänger intimt med våra föreställningar om friheten. Vi vill själva välja och veta vad vi väljer. (2) Frivilligheten betonas för att individens 'scale of values' ska beredas möjlighet att konfronteras med valsitua-

tionen. Det kan påpekas att samhället sanktionerar vissa värdeskalor medan vissa sådana inte anses godtagbara. Inom sjukvården är ett aktuellt exempel den möjlighet läkarna har att bereda minderåriga livsräddande vård trots att föräldrarna av olika skäl nekar. (3) En diskutabel verksamhet kan eventuellt rättfärdigas genom dess frivillighet. Att detta inte är en generell sanning är uppenbart om man bara tänker på att man t.ex. inte frivilligt tillåts knarka eller utsätta sig för grövre misshandel. (4) Frivilligheten kan användas som ett vapen i kampen mot utvecklandet av vetenskapen som ett värde i sig. (5) Det frivilliga deltagandet kan ev. åberopas för att bevara sjukhusens, vårdens och läkarnas anseende och förhindra att dessa råkar i vanrykte.

Koder

Alltsedan Nürnbergprocessens dagar har det gjorts flera försök att kodifiera och därigenom reglera läkarnas experimenterande med människor. Nürnbergkoden var den första av dessa men den måste anses väl kategorisk i sina formuleringar för att verkligen kunna tjäna sitt syfte. Koden tillkom i samband med anklagelserna mot naziläkarna för deras grymma experimenterande med bl.a. judiska fångar. Sedan dess har olika läkarförbund runt om i världen antagit modifieringar av denna kod. Det sista tillskottet till denna flora är Helsingforsdeklarationen, som antogs vid Världsläkarförbundets kongress i Helsingfors 1964.

Svårigheten med koder som Helsingforsdeklarationen är att de är så generellt hållna. Och skulle de noggrannt specificeras blev de snart omoderna. Utvecklingen går snabbt framåt och aktualiserar ständigt nya problem. Det vet vi när vi begrundar de problem som njurtransplantationer, konstgjord njurbehandling och hjärttransplantationer uppväckt. Medicinen besitter en våldsam utvecklingspotential.

Läkarens roll

I sista hand är det den ansvarige läkaren som har avgörandet i sin hand. Honom åligger det att avgöra vilka experiment som ska och vilka som inte ska utföras på de försökspersoner han valt ut.

Hans ansvar ökar ytterligare när försökspersonerna inte kan förväntas förstå experimentsituationen eller där denna inte kan förklaras pga hänsyn till experimentresultatet.

Forskarens överväganden får formen av en beslutsprocess med företrädesvis nyttoaspekter. Experimentets risker och annan relevant information måste vägas mot dess angelägenhetsgrad och förväntad vinst för artens välfärd. Sådana värdekalkyler, som överlämnas till någons fria bedömande och avgörande, är vanliga inom livets alla områden och är en företeelse som vi inte kan vara utan. Värdekalkylen förutsätter dock ett antal grundläggande antaganden som antas vara sanna i någon mening.

Vad man måste verka för är att de mer eller mindre givna antagandena, värderingarna och reglerna utsätts för debatt och att forskarens värdekalkyler blir så medvetna och upplysta som möjligt. Samt att redan utförda experiment utsätts för prövning och kritik i dessa avseenden.

LITTERATUR

- Bean, W. B.* A testament of duty. *J Lab Clin Med* 39, 1952, 3.
- Beecher, H. K.* — Experimentation in man. *JAMA* 169, 1959, 461.
- Beecher, H. K.* — Some fallacies and errors in the application of the principle of consent in human experimentation. *Clin Pharm Ther* 3, 1962, 141.
- Beecher, H. K.* — Consent in clinical experimentation — myth and reality. *JAMA* 195, 1966, 34.
- Beecher, H. K.* — Ethics and clinical research. *New Engl J Med* 274, 1966, 1354.
- Editorial.* Ethics of human experimentation. *Brit Med J* 1964, 2, 135.
- Editorial.* The ethics of human experimentation. *New Engl J Med* 270, 1964, 1014.
- Editorial.* Declaration of Helsinki. *New Engl. J Med* 271, 1964, 473.
- Editorial.* Transplantation 4, 1966, 237.
- Freund, P. A.* Ethical problems in human experimentation. *New Engl J Med* 273, 1965, 687.
- Hill, A. B.* Medical ethics and controlled trials. *Brit Med J* 1963, 1, 1043.

(Forts. sid. 536)