

Överföring av HIV-smitta genom läkemedlet Preconativ

Ur KB:s samlingar

Digitaliserad år 2014



National Library
of Sweden

SOU

1993:61

Betänkande av Preconativutredningen

Överföring av HIV-smitta genom läkemedlet Preconativ

SOU 1993:61

Betänkande av Preconativutredningen

Ref KB 0cc



Statens offentliga utredningar
1993:61
Socialdepartementet

Överföring av HIV-smitta genom läkemedlet Preconativ

Betänkande av Preconativutredningen
Stockholm 1993

SOU och Ds kan köpas från Allmänna Förlaget som ingår i C E Fritzes AB. Allmänna Förlaget ombesörjer också, på uppdrag av Regeringskansliets förvaltningskontor, remissutsändningar av SOU och Ds.

Beställningsadress: Fritzes kundtjänst
106 47 Stockholm
Fax: 08-20 50 21
Telefon: 08-690 90 90

Till statsrådet Bo Könberg

I februari 1993 behandlade dagspressen i en rad artiklar de fall av överföring av HIV-smitta som 1985 skett genom läkemedlet Preconativ tillverkat av det svenska företaget Kabi Vitrum AB.

Den 4 mars 1993 bemyndigade regeringen statsrådet Bo Könberg att tillkalla en särskild utredare - omfattad av kommittéförordningen (1976:19) - med uppgift att utreda berörda myndigheters och det producerande företags handlande i samband med överföringen av HIV-smittan. Genom beslut den 18 mars 1993 förordnades presidenten i Försäkringsöverdomstolen Leif Ekberg till särskild utredare. Som experter förordnades samtidigt professorn i klinisk farmakologi Rune Dahlqvist, Umeå, docenten i barnmedicin Johan Gentz, Stockholm, professorn, experten i blodgruppserologi och transfusionslära, Juhani Leikola, Helsingfors, professor emeritus i klinisk virologi Erik Lycke, Hammenhög, samt docenten i klinisk immunologi Anders Sjöholm, Lund.

Till sekreterare åt utredningen förordnades kammarrättsassessorn Leif Gäverth.

Utredningen, som antagit namnet Preconativutredningen, får härmed överlämna sin rapport Överföring av HIV-smitta genom läkemedlet Preconativ. I utredningens bedömningar instämmer samtliga experter.

Utredningens uppdrag är härmed slutfört.

Stockholm den 31 maj 1993.

Leif Ekberg

/Leif Gäverth

Innehåll

<i>Sammanfattning</i>	7
1 Inledning	11
1.1 Bakgrund	11
1.2 Utredningsuppdraget	11
1.3 Utredningsarbetet	13
2 Blödarsjuka och AIDS	15
2.1 Allmänt om blödarsjuka	15
2.2 HIV och AIDS	17
2.2.1 Allmänt	17
2.2.2 Metoder för att minska risken för överföring av virusmitta	18
3 Den statliga läkemedelskontrollen	21
3.1 Inledning	21
3.2 Allmänt om regleringen	22
3.3 Tillsyn och kontroll	23
4 Överföring av HIV-smitta genom Preconativ	25
4.1 Inledning	25
4.2 Allmän bakgrund	25
4.3 Registrering av Preconativ	26
4.4 Information om AIDS och HIV	27
4.5 SLA:s och Kabis reaktion på den nya kunskapen	28
4.6 En svensk bloddonator HIV-smittad	29
4.7 Tillverkningen av den smittade Preconativsatsen	32
4.8 Kabi initierar studier av hydrofobgelmetoden	32
4.9 HIV-testning av blod	33
4.10 HIV-testning av Kabis lager av blod	36
4.11 Uppdragsforskarnas första rapport till Kabi	37
4.12 Vissa händelser under hösten 1985 och första kvartalet 1986	38
4.13 Smittoöverföringen genom Preconativ konstateras	39
4.14 Åtgärder i anledning av smittoöverföringen	40
4.15 Sammanträffande mellan SLA och Kabi den 17 april 1986	42

4.16	Miles Fors inspektion	43
4.17	Fortsatta åtgärder för att klargöra hur smittoöverföringen kunde ske	44
4.18	Utvecklingen av Preconativärendet 1987-1993	46
5	<i>Utvärdering av hydrofobgelmetoden</i>	49
5.1	Allmänna synpunkter	49
5.2	Kabis uppdrag till virologerna på KI. Deras experiment 1-6	52
5.3	Mängden HIV i blodplasma	57
5.4	Sammanfattande kommentarer	59
6	<i>Överväganden angående Kabis roll i Preconativärendet</i>	61
6.1	Användande av gelmetoden för inaktivering av HIV	61
6.2	Kabis tillhandahållande av Preconativ under utvärderingstiden	64
6.3	Kabis informationsansvar gentemot SLA	65
6.4	Användandet av testad och otestad blodplasma i samma tillverkning	67
6.5	Sammanfattning	69
7	<i>Överväganden angående SLA:s roll i Preconativärendet</i>	71
7.1	Allmänt om SLA:s tillsyn	71
7.2	Godkännandet av hydrofobgelmetoden för virusinaktivering	73
7.3	Medgivande att använda metoden under pågående utvärdering	74
7.4	SLA:s bevakning av utvärderingen	74
7.5	Bevakning av frågan om Kabis användande av testad och otestad blodplasma i samma tillverkning	76
7.6	SLA:s inspektion av Kabi	76
7.7	Tillsynsmyndighetens bristande dokumentation	78
7.8	Sammanfattning	79
8	<i>Hade det inträffade kunnat undvikas?</i>	81
8.1	HIV-test av blodplasman	81
8.2	Åtgärder för reduktion av mängden HIV i blodplasman	82
8.3	Frågan om ersättningspreparat	83
8.4	Produktinformation och utformning av FASS-texter	84
8.5	Sammanfattning	84
<i>Bilaga</i>	<i>Kalendarium över Preconativ-ärendet</i>	87

Sammanfattning

Trots vidtagna säkerhetsåtgärder smittades fyra blödarsjuka patienter under tiden september-oktober 1985 av HIV i samband med behandling av läkemedlet Preconativ. Detta läkemedel var avsett för blödarsjuka patienter med hemofili B, d.v.s. patienter som saknade koagulationsfaktor IX, och tillverkades då av Kabi Vitrum AB.

I denna rapport redovisas inledningsvis åtgärder som kunde vidtas för att säkerställa att läkemedel framställda av blodplasma var så riskfria som möjligt när det gällde överföring av smitta genom virus, *kap 2*. Kravet på virusinaktivering förstärktes när den nya dödliga sjukdomen AIDS förorsakad av HIV blev känd på 1980-talet.

I *kap 4* tecknas en helhetsbild av vad som hände vid överföringen av HIV-smittan till de fyra blödarsjuka patienterna.

Vid tillverkningen av Preconativ använde Kabi en särskild reningsmetod, hydrofobgelmetoden, för att avlägsna HIV från den blodplasma som användes vid framställningen. De inträffade smittfallen visar att metoden i den tillämpning den hade 1985 inte var tillräckligt säker. I *kap 5* görs en utvärdering av metoden. Utredningens bedömning är att det kan resas invändningar mot det vetenskapliga konceptet för metoden: att förlita sig på en för ändamålet oprövad affinitetskromatografisk metodik för att förhindra överföring av en så allvarlig sjukdom som AIDS. Kabi liksom andra på fältet verksamma felbedömde vid den tidpunkten smittsamheten och mängden HIV i blod från HIV-infekterade individer.

En granskning av Kabis handlande i ärendet redovisas i *kap 6*. Utredningen anser att Kabi inte kan kritiseras för att företaget fortsatte att använda hydrofobgelmetoden i sin tillverkning av Preconativ för att inaktivera – inte bara hepatit B virus där metoden visat sig vara dokumenterat bra – utan också HIV. En omprövning av detta ställningstagande hade Kabi dock bort göra när det i februari 1985 blev bekant att man funnit en blodgivare som visat sig vara HIV-positiv. Utredningen har dock förståelse för att Kabi fortfarande satsade på gelmetoden samtidigt som arbete med utvärdering av metoden omgående sattes igång. Att Kabi vidhöll metoden även sedan en preliminär rapport hade kommit från utvärderingen i augusti 1985 kan däremot beklagas.

Klart klandervärt är enligt utredningens mening att Kabi underlät att informera Socialstyrelsens läkemedelsavdelning (SLA) om utvärderingsrapporten. En skyldighet att informera SLA kan utläsas i 19 a § läkemedelskungörelsen. Genom Kabis underlåtenhet betogs SLA möjligheten att bedöma huruvida fortsatt produktion av Preconativ kunde accepteras med användande av hydrofobgelmetoden som enda reningsmetod.

Kabi hade även i övrigt bort svara för en bättre information angående riskerna för biverkningar vid användandet av Preconativ. En upplysning att Preconativ inte var en 100 procentigt säker produkt och att risk för överföring av HIV-smitta inte kunde helt uteslutas hade bort tas in i FASS och även på annat sätt bort förmedlas till behandlande läkare och berörda patienter.

När det gäller Kabis åtgärd att blanda testad och otestad blodplasma i sin produktion fram till november 1985 gör utredningen den bedömningen att förfarandet var osnyggt men att åtgärden inte kan direkt klandras. Kabi hade däremot tidigare än vad som skedde bort upphöra med försäljningen av Preconativ som var framställt av otestad blodråvara.

Motsvarande granskning av tillsynsmyndighetens handlande i Preconativärendet görs i *kap 7*.

Utredningen har inte funnit stöd för de ibland antydda uppgifterna att tillsynsmyndighetens roll som kontrollinstans skulle ha tunnats ut genom ökad kollegialitet och samarbete med läkemedelsföretagen.

Inte heller har utredningen funnit anledning till kritik mot myndigheten för att den medgav Kabi våren 1985 att fortsätta tillverka Preconativ med användande av gelmetoden särskilt som myndigheten ställde som villkor för sitt godkännande att metoden skulle utvärderas.

Däremot anser utredningen att tillsynsmyndigheten kunde ha varit aktivare i sina efterforskningar av resultat från den pågående utvärderingen och även i övrigt tagit initiativ till bättre kommunikationer med Kabi.

Kritik riktas mot myndigheten för att den inte dokumenterade viktig muntlig information i registreringsärendena och för att alla handlingar i inspektionsärendet angående Kabi är försvunna.

Erfarenheterna från Preconativärendet gör det enligt utredningen motiverat att närmare se över i vilken omfattning godkännande bör inhämtas hos tillsynsmyndigheten för ändringar i tillverkningsförfarandet beträffande registrerade specialiteter. Vidare bör det enligt utredningens bedömning övervägas huruvida en ordning bör införas enligt vilken inledda inspektionsärenden alltid skall avslutas med någon form av beslut.

I det avslutande *kap 8* försöker utredningen besvara frågan huruvida det inträffade hade kunnat undvikas. Frågan är delvis av hypotetisk karaktär och kan inte besvaras med ett klart ja eller nej. Olika frågor diskuteras som skulle kunna tänkas ha påverkat händelseutvecklingen. Med åtgärder som i efterhand inte ter sig orimliga är det inte osannolikt att det inträffade hade kunnat undvikas eller i vart fall begränsas.

1 Inledning

1.1 Bakgrund

Den 12 februari 1993 började Upsala Nya Tidning publicera artiklar och intervjuer angående fyra blödarsjuka patienter som smittats med HIV efter behandling med läkemedlet Preconativ. I en artikelserie under tiden den 22 - 27 februari 1993 riktade tidningen Aftonbladet kritik mot läkemedelsföretaget Kabi Pharmacia AB, som tillverkade Preconativ, för att företaget genom försumlighet eller oetiskt handlande hade orsakat smittoöverföringen.

Publiceringen väckte stor uppmärksamhet. Kabi Pharmacia AB meddelade den 8 mars 1993 att företaget initierat en opartisk utredning för att förutsättningslöst granska företagets agerande och bedöma om den kritik som riktades mot företaget var berättigad. Till utredare utsågs hovrättslagmannen Thorsten Cars som i sin tur tillkallade ett antal experter.

Redan den 1 mars 1993 hade händelsen aktualiserats i riksdagen. I en interpellation av riksdagsledamoten Birgit Henriksson ställdes bl.a. frågan vilka initiativ socialministern var beredd att ta för att hindra att liknande situationer inträffade i framtiden. I en annan interpellation den 9 mars 1993 frågade riksdagsledamoten Berith Eriksson bl.a. om regeringen avsåg att göra en utredning av Socialstyrelsens hantering av Kabi-affären.

Statsrådet Bo Könberg besvarade interpellationerna den 19 april 1993. Han hänvisade till att regeringen den 4 mars 1993 bemyndigat honom att tillkalla en särskild utredare för att granska berörda myndigheters och det producerande företagets handlande i samband med överföring av HIV-smitta genom läkemedlet Preconativ. Han uppgav att utredningen blivit tillsatt den 18 mars 1993 och att den skulle arbeta med stor skyndsamhet.

1.2 Utredningsuppdraget

Enligt utredningens direktiv (Dir.1993:29) är det angeläget att det skapas klarhet kring det producerande företagets och de berörda myndigheternas agerande i samband med smittoöverföringen. Som bakgrund till utredningsuppdraget anges följande:

Under början av 1980-talet vidgades kunskaperna om det virus, HIV, som ger upphov till immunbristsjukdomen AIDS. Det stod då klart att HIV överförs bl.a. genom blod. Detta innebar att olika blodprodukter – t.ex. faktor VIII- och faktor IX-preparat som ges till blödarsjuka – kan överföra viruset. Innan kunskap fanns om hur viruset i blodpreparaten kunde inaktiveras var de främsta åtgärderna för att undvika överföring av smitta genom blodpreparat ett noggrant urval av bloddonatorer och en rekommendation att endast använda produkter framställda med blod från områden där smittan vanligen inte förekom.

I slutet av år 1984 visade vissa rapporter att värmebehandling kunde inaktivera HIV i blodprodukter utan att på ett avgörande sätt förstöra det nödvändiga proteinet i blodprodukterna. Den 22 februari 1985 blev det känt att det även i Sverige fanns HIV-smittade blodgivare. Dåvarande Socialstyrelsens läkemedelsavdelning (numera Läkemedelsverket) beslöt samma dag att alla faktor VIII-preparat skulle värmebehandlas innan de fick användas.

Preconativ tillverkades av Kabi Vitrum AB – som numera gått upp i Kabi Pharmacia AB och som i fortsättningen i denna rapport genomgående benämns som Kabi – och användes för behandling av blödarsjuka med hemofili B, d.v.s. patienter som saknar koagulationsfaktor IX. För virusinaktivering av Preconativ användes den s.k gelmetoden. Metoden var utprovad för ett blodburet gulsotsvirus, hepatit B, och infördes i produktionen 1983.

Vid diskussioner mellan Kabi och Socialstyrelsens läkemedelsavdelning våren 1985 var den samstämmiga bedömningen att gelmetoden var tillräcklig för att avskilja också HIV från blodprodukten. Bedömningen grundade sig bl.a. på likheterna mellan HIV och hepatit-virus. För Preconativ, liksom för övriga produkter på den svenska marknaden, krävdes att metoderna för avskiljning av virus skulle valideras (utvärderas).

Under våren och sommaren 1985 infördes successivt testning av blodgivare. I juni 1985 meddelade Kabi att endast HIV-negativ plasma skulle tas emot efter den 1 augusti och att icke testad råvara skulle testas genom företagets försorg.

I mitten av mars 1986 rapporterades ett fall av misstänkt HIV-smitta hos en blödarsjuk patient som enbart behandlats med Preconativ, varefter försäljningen av Preconativ omedelbart stoppades. Under de närmast följande veckorna rapporterades ytterligare tre fall av HIV-smitta hos patienter som behandlats med Preconativ.

I direktiven preciseras efter denna bakgrundsteckning utredarens uppdrag på följande sätt:

Huvuduppgiften bör vara att ge en helhetsbild av skeendet vid överföringen av HIV-smittan till de fyra blödarsjuka personerna genom behandlingen med Preconativ. Därvid bör granskas vad som förekommit vid Kabi och vid Socialstyrelsens läkemedelsavdelning och vad som skett i samspelet mellan Kabi och berörda myndigheter. En granskning bör också göras av om gällande lagstiftning följts, om Socialstyrelsens tillsyn varit av tillräcklig omfattning och om de berörda handlat i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet. Vidare bör bedömas om smittoöverföringen rimligen borde ha kunnat undvikas genom ett annat handlande från Kabis och Socialstyrelsens sida. Det står utredaren fritt att, om han så finner påkallat, ge förslag som föranleds av vad som kommit fram vid granskningen.

Utredningsarbetet bör bedrivas med största skyndsamhet och redovisas före maj månads utgång 1993.

1.3 Utredningsarbetet

Utredaren och experterna höll sitt första sammanträde den 30 mars 1993 och har därefter träffats vid ytterligare fyra tillfällen. Utredaren har sammanträffat vid olika tillfällen med företrädare för Kabi och för Läkemedelsverket och även haft kontakt med en av de smittade patienterna och hans juridiska ombud samt med Kabis utredare Thorsten Cars. Samtal har också förts med andra personer som bedömts kunna tillföra utredningen material av intresse.

Utredningen i sin helhet har träffat företrädare för Kabi (projektansvarige Monica Einarsson, forskningschefen Marianne Mikaelsson och den medicinske informationschefen Inger Antonsson), för de av Kabi kontrakterade uppdragsforskarna med dåvarande hemort hos Karolinska Institutet (professorn Eva Maria Fenyö och hennes dåvarande chef professor Erling Norrby) samt för Läkemedelsverket (enhetschefen, professorn Ingvar Sjöholm).

Kabi och Läkemedelsverket har ställt ett mycket omfattande skriftligt material till utredningens förfogande.

Arbetet har fått bedrivas under stark tidspress. Detta har medfört att utredningsarbetet inte på alla punkter har kunnat fördjupas så som möjligen skulle kunna vara önskvärt.

2 Blödarsjuka och AIDS

2.1. Allmänt om blödarsjuka

Blödarsjuka, hemofili, är en medfödd blödningssjukdom som endast drabbar män men som förs vidare av friska kvinnor. Sjukdomen yttrar sig i en förlängd koagulationstid och en abnorm blödningsbenägenhet. Det finns två typer av blödarsjuka, hemofili A, som beror på brist av faktor VIII i blodet, och hemofili B, som orsakas av brist på faktor IX. Faktor VIII och faktor IX är två separata proteiner. Man brukar skilja på tre svårighetsgrader av sjukdomen. De svårt sjuka har en koagulationsfaktorhalt på mindre än 1 %. De moderata fallen har en halt mellan 1 och 4 % medan de mildt sjuka ligger mellan 5 och 25 % av den normala koagulationsfaktorhalten.

Patienter med svår hemofili får efter endast obetydliga slag och stötar och många gånger utan påvisbar yttre anledning stora och utbredda blödningar i huden och muskulaturen. Vid minsta skada, t ex skärsår kan patienten få svåra ostillbara blödningar som kan hålla på i veckor. Om en operation företas utan föregående behandling leder den till förblödning. De mest typiska blödningssymtomen utgörs av ledblödningar, vanligen lokaliserade till knäleder, fotleder och armbågsleder. Upprepade blödningar i en led utvecklar destruktion av leden och kan också initiera en betydande muskelatrofi. Tidigare, då ingen behandling fanns tillgänglig, blev patienterna till följd av ledblödningarna avsevärt invaliderade och var i stor utsträckning hänvisade till rullstol och kryckor. Åtskilliga avled i unga år. Patienter med mild hemofili brukar inte uppvisa några svåra spontana blödningar och inte heller ha ledblödningar. De blöder främst i samband med skador och kirurgiska ingrepp.

En sammanställning av antalet blödarsjuka 1990 visar att det då fanns 412 hemofilifamiljer med 666 blödarsjuka personer. Ca 30 % hade den svåra formen och 56 % den milda formen. Av de sjuka hade 80 % hemofili A och 20 % hemofili B. Medianlivslängden vid svår hemofili var i början av seklet 11 år men har numera ökat till över 58 år. För milda och moderat sjuka skiljer sig medianlivslängden obetydligt från vad som gäller för den manliga befolkningen i övrigt.

Den viktigaste behandlingen av patienter med blödarsjuka utgörs av substitutionsterapi. Man försöker normalisera blödningsdefekten genom

att tillföra den saknade faktorn VIII eller IX. För patienter med hemofili A fanns sedan 1980 ett modernt svenskt preparat, Octonativ, som tillverkades av Kabi. För patienter med hemofili B var sedan 1969 faktor IX-koncentrat för kliniskt bruk tillgängliga i Sverige, däribland Preconativ, tillverkat av Kabi. Preconativ blev registrerat som farmaceutisk specialitet 1973. Under de senaste åren har Kabi tagit fram ett nytt faktor IX-preparat Nanotiv.

Läkemedel för blödarsjuka tillförs patienten intravenöst. Eftersom medlet framställs av humanblod har problem tidigt kunnat konstateras med virusförekomst i donationsblodet. Särskilda metoder har utvecklats för virusinaktivering såvitt gäller framförallt olika former av hepatit(gulsots)-virus och senare även HIV. Ett särskilt problem med faktor IX-preparat har varit de komplikationer som bestått i en ökad risk för tromboser (blodproppar). Numera anses dessa problem i allt väsentligt övervunna och samtliga preparat som används i Sverige anses som riskfria då det gäller överförande av hepatitvirus och HIV.

Det är viktigt att behandla olika blödningar och deras följd tillstånd men ännu viktigare att förebygga deras uppkomst. Sedan 1958 har man i Sverige givit unga pojkar med svår hemofili A profylaktisk faktor VIII-behandling. För pojkar med hemofili B startade motsvarande behandling 1972. Infusioner ges vanligen tre resp två gånger i veckan. Sedan 1984 skedde behandlingen huvudsakligen med Octonativ resp Preconativ. Behandlingen sker för det mesta i hemmet, genom föräldrarnas försorg och sedan patienten blivit 10-12 år gammal av honom själv. Resultaten är mycket positiva och kan möjliggöra att patienterna får leva ett fullt normalt liv. Hemofilisjukdomen har på så sätt kunnat avdramatiseras.

Under de senaste åren har banbrytande molekylärbiologiska upptäckter gjorts då det gäller faktor VIII och faktor IX. Detta har öppnat möjligheten för DNA-baserad diagnostik av bärare av hemofili. Inom en relativt nära framtid anses det från forskningshåll sannolikt att både faktor VIII- och faktor IX-koncentrat kan framställas med rekombinant genteknologi. Man behöver då inte använda humanplasma som råvara och därmed elimineras risken för överföring av blodburna virus.

Tragedin inom svensk hemofilivård är att 98 patienter med blödarsjuka har smittats med HIV, varav fyra behandlats med Preconativ och 94 med andra företrädesvis importerade preparat. Av dessa patienter smittades åtta redan 1980 medan flertalet smittades under tiden därefter fram till 1984. Inom forskningen hoppas man att behandlingsmöjligheter tillkommer som gör det möjligt att förhindra utvecklingen av AIDS.

2.2 HIV och AIDS

2.2.1 Allmänt

Sjukdomen AIDS är en virusjukdom som kan ha sitt ursprung i de centrala delarna av Afrika och som har spritts till USA och Europa. I USA iaktogs sjukdomen första gången omkring 1979. I Sverige konstaterades de första fallen av AIDS 1982.

AIDS karaktäriseras av en nedsättning av kroppens immunförsvar som leder till svåra infektioner. Det är vanligt att patienten också får vissa maligna tumörer, främst Kaposi sarkom. Sjukdomen har mycket hög dödlighet.

Under 1984 konstaterades ett samband mellan AIDS och ett s.k. retrovirus, som i USA kallades HTLV-III och i Frankrike LAV och numera kallas HIV. Detta virus isolerades första gången 1983. Smittämnet påvisades bl.a. i blod och i sperma. Smittspridningen skedde genom sexuella kontakter, intravenös injektion av narkotika och vid tillförelse av blod och vissa blodprodukter. Sjukdomen uppträdde mest bland homosexuella och bisexuella män. Även personer med intravenöst drogmissbruk insjuknade liksom blödarsjuka och personer som fått blodtransfusion.

Vid testning kan förekomst av HIV inte beläggas men väl förekomst av antikroppar mot HIV. Antikroppar kan påvisas tidigast tre veckor efter smittotillfället, men det kan i vissa fall ta flera månader för kroppen att bilda antikroppar mot viruset. Man utgår från att den som en gång smittats av HIV kommer att vara smittbärare och smittsam under återstoden av sitt liv.

Redan 1984 visste man att den som hade antikroppar mot HIV med största sannolikhet var bärare av HIV och därmed potentiellt smittsam. Risken är mycket stor att en sådan person förr eller senare utvecklar AIDS. Hur lång tid efter smittotillfället som AIDS inträder varierar kraftigt från individ till individ. I medeltal sker det efter ca 10 år.

För att förhindra överföring av smitta genom blod och blodpreparat inriktade man åtgärderna inledningsvis mot ett noggrant urval av bloddonatorer och en rekommendation att endast använda produkter framställda med blod från områden där smittan vanligen inte förekom. Utförliga föreskrifter och allmänna råd angående AIDS utfärdades av Socialstyrelsen i mars 1985 sedan det blivit känt i februari 1985 att det även i Sverige fanns HIV-smittade blodgivare. Enligt statistik från Statens bakteriologiska laboratorium (SBL), som inleddes med året 1983, hade det året anmälts 6 fall av HIV-positiva män. År 1984 hade det anmälts 10

fall, samtliga män, och 1985 315 fall, varav 247 män och 68 kvinnor. Antalet anmälda fall uppgick 1986 till 967 totalt och har därefter legat mellan 300 och 400 årligen fram till 1993.

Socialstyrelsens föreskrifter innehöll bl.a. förbud att ta blod och plasma för transfusion och för tillverkning av blodprodukter från särskilt angivna grupper av personer som bedömdes som riskpersoner. I föreskrifterna angavs vidare att det hade visats att antikroppar mot HIV i stor utsträckning fanns hos blödarsjuka som behandlats med importerade blodprodukter medan personer som behandlats uteslutande med svenska preparat dittills syntes vara antikroppsnegativa. För att minska smittrisken hade man på senare tid börjat behandla faktorkoncentrat vid tillverkningen så att HIV sannolikt avlägsnades eller avdödades, t.ex. genom värmebehandling. För information borde – sades det i föreskrifterna – ansvarig läkare kontakta någon av landets koagulationsenheter för val av lämpligt preparat i det enskilda fallet.

2.2.2 Metoder för att minska risken för överföring av virusmitta

Ett av de allvarligaste problemen vid användning av blodprodukter är risken för överföring av virusmitta. Sedan 1970-talet har åtgärder vidtagits för att komma till rätta med smittspridningen av olika former av hepatit-virus. Insatser beträffande HIV aktualiserades hos Kabi under 1984.

Någon universalmetod för eliminering av virus från blodprodukter har inte ansetts föreligga, eftersom vissa proteiner inte tål de betingelser som krävs för en total virusavdödning. De olika metoder för reduktion av virus som diskuterades i mitten av 1980-talet kan delas in i två huvudklasser. Den ena avsåg *inaktivering* av virus genom värme eller på kemisk väg. Den andra inriktades på *avlägsnande* av virus genom adsorption, fällning eller filtrering.

Värmebehandling är en klassisk metod för virusavdödning. Den förekommer i tre former, våtvärme-, torrvärme- och ångvärmebehandling. Olika varianter föreligger med hänsyn till temperaturnivå och uppvärmningstid. Värmebehandling av faktorpreparat skedde först i USA där särskilda problem förelåg med hepatitsmitta. Det första värmebehandlade faktor VIII-preparatet var ute på den amerikanska marknaden i maj 1983. Många andra utländska tillverkare, i synnerhet de som använde amerikansk plasma, började med värmebehandling under 1984 men ända fram till maj 1985 fanns det icke-värmebehandlade preparat på den amerikanska marknaden.

I Sverige startade Kabi försök med värmebehandling av frystorkat Octonativ i september 1984. Avsikten var att metoden skulle medföra inaktivering av både hepatitvirus och HIV. Senare på hösten beslutade Kabi – efter vissa rapporter bl.a. vid en kongress i Groningen i november 1984 om att torrvärmebehandling under 24 timmar vid 68 grader inaktiverade HIV utan att förstöra koagulationsfaktorerna – att intensifiera försöken med sådan behandling av Octonativ med målet att starta en klinisk studie i mars 1985. Samtidigt förfogade Kabi över material som visade att situationen för faktor IX-koncentrat var svårare eftersom man befارade att risk kunde föreligga för trombosbildning. Försök med värmebehandling av sådana koncentrat inleddes därför inte förrän senare.

Det bör inflikas att den värmebehandling som introducerades i USA i början av 1980-talet inriktades i första hand på faktor VIII-koncentrat. Anledningen var att antalet patienter med hemofili A var betydligt större än antalet patienter med hemofili B och att de förstnämnda behandlades med mycket större mängder preparat. Numera vet man att värmebehandling är en lika effektiv inaktiveringsmetod för faktor IX-preparat som för faktor VIII-preparat.

När det i februari 1985 blev känt att det fanns HIV-smittade blodgivare i Sverige införde Kabi över en helg torrvärmebehandling av all produktion av Octonativ. Dessutom återkallades samtliga levererade satser för samma behandling.

Det österrikiska företaget Immuno hade vid den tidpunkten infört en inaktiveringsmetod med ångvärme som ansågs ge mycket god effekt. Kabi hade – som framgår av en intern promemoria från juni 1985 – fått erbjudande om licens på denna metod men inte fått tillräcklig teknisk dokumentation för ett ställningstagande.

Kemisk inaktivering sker genom tillsättning av kemikalier som påverkar viruspartiklarna. Metoden var inledningsvis problematisk eftersom den också påverkade koagulationsfaktorerna. Svårigheter förelåg dessutom att avlägsna tillsatta kemikalier vilket är absolut nödvändigt för preparat som används profylaktiskt under lång tid. Metoden har vidareutvecklats och är numera den dominerande. Den vanligaste kemiska metoden i dag bygger på solvent-detergent-tekniken, SD, som innebär behandling av blodplasman med lösningsmedel och ett ytaktivt ämne. Metoden anses i det närmaste 100-procentigt säker för att förhindra överförande av både HIV och hepatit.

Virus kan vidare avlägsnas genom *adsorption till en hydrofobgel* med utnyttjande av affinitetskromatografiska metoder. Tekniken har utvecklats av Kabi som ansökt om patent på densamma i olika ansökningar ingivna

till Patent- och registreringsverket i juli 1975 samt mars och maj 1976. Den infördes vid Kabis framställning av Preconativ redan 1983. Från början var syftet att reducera risken för överföring av hepatitvirus. Ganska snart gjordes bedömningen att tekniken också var effektiv för att avlägsna HIV. Metoden visade sig däremot mindre lämplig för rening av Octonativ eftersom faktor VIII-komponenter också adsorberades till gelen och därigenom förorsakade utbytesförluster. När uppgifterna kom den 20 februari 1985 att det fanns HIV-smittade bloddonatorer i Sverige och värmebehandling infördes för Octonativ, gjorde Kabi bedömningen att hydrofobgeltekniken kunde eliminera HIV i faktor IX-koncentrat i tillräcklig omfattning. Framställning av Preconativ fortsatte därför med den tekniken. Närmare beskrivning av tekniken ges i *kap 5*.

Möjlighet finns också att avlägsna virus genom *fällning* eller *filtrering*. Dessa metoder är dock inte tillräckligt effektiva för att komma till praktisk användning vid framställning av blödarmedicin och beskrivs därför inte närmare.

3 Den statliga läkemedelskontrollen

3.1 Inledning

Den statliga kontrollen och tillsynen på läkemedelsområdet syftar till att ge konsumenterna tillgång till effektiva och säkra läkemedel av god kvalitet och att uppnå en ändamålsenlig användning av läkemedel. Det praktiska kontroll- och tillsynsarbetet är inriktat på att se till att läkemedlen vid varje tidpunkt uppfyller de krav som då gäller och att läkemedlen används på ett godtagbart sätt. Samtidigt som läkemedelskontrollen måste uppfylla högt ställda krav får den inte vara överdrivet kritisk så att tillgången till nya och bättre eller billigare läkemedel – som forskningen och utvecklingsarbetet kan leda fram till – fördröjs.

Ansvar för den statliga kontrollen åvilade vid den tidpunkt som är aktuell i Preconativärendet Socialstyrelsen och inom styrelsen dess läkemedelsavdelning. Den förkortas genomgående i denna rapport SLA. Enligt då gällande arbetsordning svarade SLA för frågor som rörde läkemedel, innefattande bl.a. registreringsärenden, biverkningsvärdering, kliniska prövningar, licenser, analytisk och biologisk kontroll, farmakopéärenden samt inspektion av tillverkning, laboratorier och skilda hantlingsled. Avdelningen skulle också följa, initiera och bedriva forsknings- och utvecklingsarbete samt svara för informations- och upplysningsverksamhet. Fr.o.m. den 1 juli 1990 har läkemedelsavdelningen brutits ur Socialstyrelsen och utgör nu en fristående myndighet, Läkemedelsverket, med säte i Uppsala och med samma uppgifter som SLA.

Grundläggande föreskrifter om kontroll och tillsyn finns i läkemedelsförordningen (1962:701). Riksdagen har beslutat att ersätta denna förordning med en läkemedelslag (prop. 1991/92:107, SoU 1991/92:21) som ännu inte börjat gälla. Så skall ske samtidigt som avtalet om ett europeiskt ekonomiskt samarbetsområde (EES-avtalet) träder i kraft. Redogörelsen i fortsättningen bygger på innehållet i läkemedelsförordningen. Bestämmelserna om läkemedelskontrollen återkommer i allt väsentligt oförändrade i läkemedelslagen.

3.2 Allmänt om regleringen

Läkemedelsområdet har i vårt land varit underkastad en förhållandevis sträng reglering ända sedan 1600-talets senare del. Regleringen har successivt lett fram till att tillverkning och införsel av läkemedel liksom handel med läkemedel kräver särskilt tillstånd. Regler härom finns i läkemedelsförordningen. Som en övergripande portalbestämmelse framstår 4 § där det sägs att ett läkemedel skall vara av fullgod beskaffenhet och får inte vid normal användning medföra skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten.

Med läkemedel förstås enligt 1 § i princip sådan vara som vid invärtes eller utvärtes bruk syftar till att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdomar hos människor och djur. Undantag görs för bl.a. blod för infusionsändamål, alltså obearbetat blod eller s.k. helblod, som alltså inte faller in under läkemedelsförordningen till skillnad från preparat som framställs av blod t.ex. medicin till blödarsjuka.

Den helt dominerande formen av läkemedel utgörs av farmaceutiska specialiteter varmed förstås standardiserade läkemedel avsedda att tillhandahållas förbrukaren i tillverkarens originalförpackning (2 §). Enligt 15 § får en farmaceutisk specialitet inte försälas utan att vara registrerad hos tillsynsmyndigheten. Sådan registrering får bara ske om specialiteten befunnits ändamålsenlig. Under vissa förutsättningar kan tillsynsmyndigheten medge försäljning av en icke registrerad specialitet på licens. Förutsättningarna för sådan licensförsäljning redovisas närmare i Socialstyrelsens föreskrifter SOSFS 1981:87.

Enligt 16 § läkemedelskungörelsen (1963:439) skall en ansökan om registrering innehålla en lång rad uppgifter däribland om specialitetens farmakologiska, toxikologiska och kliniskt terapeutiska egenskaper samt indikationer, kontraindikationer, biverkningar och dosering. Vid ansökan skall fogas dokument som styrker dessa uppgifter. För registrering av farmaceutiska specialiteter har Socialstyrelsen utfärdat Råd och anvisningar (nr 31). Den för Preconativärendet gällande versionen av dessa Råd och anvisningar var utfärdad i november 1980. Socialstyrelsen har även i andra avseenden meddelat råd och anvisningar som gäller läkemedelshanteringen.

Sverige har inom ramen för EFTA-samarbetet anslutit sig till bl.a. Pharmaceutical Inspection Convention (PIC). Inom PIC och Världshälsoorganisationen (WHO) har man utvecklat gemensamma riktlinjer för tillverkningsstandarder, "Basic Standards of Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products" (GMP) som gäller också för tillverkning av

läkemedel i Sverige. Huvudprincipen i GMP är att kvaliteten på ett läkemedel inte enbart skall knytas till det färdigproducerade preparatet. Hela produktionskedjan skall uppfylla de föreskrivna kvalitetskraven. En god tillverkningsssed måste utarbetas och bygga på säkra rutiner inom alla led av tillverkningen. För varje enskilt läkemedel skall det finnas en "master formula" som innehåller detaljerade föreskrifter om hur alla moment i tillverkningen skall utföras, vilken utrustning som skall användas samt vilka kontroller som skall göras före, under och efter ett visst moment. Dessutom skall det ingå uppgifter om läkemedlets komposition samt kvalitetskrav för olika beståndsdelar. För varje tillverkningsssats som framställs skall det upprättas ett satsprotokoll ("batchrecord"). Detta protokoll skall innehålla uppgifter om bl.a. hur de olika momenten utförts, vilken mängd råvara som vägts in, identifiering av använd råvara, genomförda kontroller samt resultaten av dessa.

Ytterligare bestämmelser om de krav och standarder som ett läkemedel skall uppfylla finns i farmakopén, en av staten auktoriserad förteckning över läkemedel. En sådan har funnits sedan 1688. Från 1978 används en sameuropeisk farmakopé i enlighet med regeringens beslut den 8 december 1977 (SOSFS 1977:108 och 109).

3.3 Tillsyn och kontroll

Socialstyrelsen (från den 1 juli 1990 Läkemedelsverket) skall enligt 17 § läkemedelsförordningen utöva tillsyn över efterlevnaden av förordningen och i anslutning till denna meddelade föreskrifter. För att kunna utöva tillsynen på ett effektivt sätt har tillsynsmyndigheten bl.a. rätt att få tillträde till lokal där läkemedel tillverkas, rätt att ta prov av läkemedel och att företa undersökning. Om det behövs för att tillsynsverksamheten skall kunna fullgöras får myndigheten förelägga lämpligt vite.

Läkemedelstillsynen kan delas upp i förhandskontroll och efterkontroll. Förhandskontrollen baseras på det författningsreglerade kravet på registrering av farmaceutiska specialiteter. Ett beslut om registrering föregås av en omfattande dokumentation för vilken sökanden i första hand svarar. Tillsynsmyndighetens utredning utmynnar ofta i utförliga utredningsprotokoll. Interna och även externa vetenskapliga experter medverkar i detta arbete.

Efterkontrollen, som sker efter det att registrering meddelats, är också viktig. Den sker genom granskning av ny dokumentation, nya vetenskapliga rön samt genom inspektionsverksamhet hos tillverkare m.fl. Efter-

kontrollen inriktas särskilt på produktionsförhållandena, produkternas ändamålsenlighet och marknadsföringen. Grundläggande är kontrollen av tillverkarnas totala kvalitetssäkringssystem, som inkluderar bl.a. god tillverkningssed (GMP). Ofta kan en säkrare bild av ett läkemedels biverkningar erhållas sedan det använts under en viss tid. Efterkontrollen är därför viktig för uppföljning av läkemedelsbiverkningar.

Skulle det visa sig att ett läkemedel inte längre i något avseende uppfyller de nödvändiga kraven skall tillsynsmyndigheten vidta åtgärder. Det kan bli fråga om att uppmana tillverkaren att ändra sin tillverkningsmetod, ändra sin information om produkten, osv. Enligt 15 § läkemedelsförordningen får tillsynsmyndigheten förelägga registreringshavaren att visa att specialiteten är ändamålsenlig, om det uppstått anledning att ifrågasätta detta. Som en yttersta åtgärd kan myndigheten återkalla registreringen. Registrering kan också upphöra att gälla på begäran av den som fått registreringen. En anledning till sådan återkallelse är ofta att försäljningen av specialiteten är så liten att det inte längre bedöms ekonomiskt lönsamt att behålla den på marknaden och att betala avgifter. Seriösa tillverkare följer mycket noga sin produkt och dokumenterar de erfarenheter i olika avseenden som kommer fram under användningen.

För tillsynsmyndighetens inspektionsverksamhet finns bestämmelse – utöver i 18 § läkemedelsförordningen – i 26 § läkemedelskungörelsen. Riktlinjer för genomförandet av en inspektion finns i Pharmaceutical Inspection Convention (PIC). Enligt dessa skall inspektionen ske på visst sätt och inspektionsrapporten skall behandla och besvara vissa frågor i en särskilt angiven ordning. Syftet med en internationell standard vid upprättandet av inspektionsprotokoll är att resultaten av inspektionen lättare skall kunna utnyttjas av kontrollmyndigheter i andra länder.

Inspektionsverksamheten är en mycket viktig del av tillsynsmyndighetens uppgifter. Under senare år har verksamheten inte på samma sätt som förr koncentrerats på stickprovsvisa efterkontroller utan fått en mer problem- eller systemorienterad inriktning. Olika projekt startas när specifika problem rörande vissa preparatgrupper kunnat identifieras. På samma sätt tas initiativ då jämförande studier av en större grupp preparat från olika tillverkare visat sig motiverade. Inspektion av den gamla modellen förekommer numera i stort sett endast när särskild anledning föreligger.

4 Överföring av HIV-smitta genom Preconativ

4.1 Inledning

Enligt utredningens direktiv är huvuduppgiften att ge en helhetsbild av skeendet vid överföring av HIV-smitta till fyra blödarsjuka personer genom läkemedlet Preconativ. Beskrivningen av händelseförloppet bör inbegripa en granskning av vad som förekommit vid det producerande företaget – i denna rapport genomgående kallat Kabi – och vid Socialstyrelsens läkemedelsavdelning, i fortsättningen kallad SLA.

Ett kalendarium som i kronologisk ordning återger alla viktigare delar av händelseförloppet har fogats till rapporten som *bilaga*. Avsikten är att en sådan redovisning skall underlätta en snabb orientering i tidssammanhangen.

4.2 Allmän bakgrund

Industriell tillverkning av läkemedel för behandling av blödarsjuka påbörjades vid Kabi under 1960-talet. Kabi har därefter som enda svenska företag upprätthållit en inhemsk produktion av blödarmedicin. Företaget innehar en dominerande ställning på hela området för framställning av blodprodukter.

Som råvara vid tillverkning av blödarmedicin används blodplasma som samlas in vid blodcentraler i Sverige och i utlandet. Tillgången på svensk plasma var fram till 1980-talet begränsad och läkemedelsindustrin var för sin produktion beroende av import från andra länder främst från Finland. Andelen svensk råvara ökade i början av 1980-talet och utgjorde ungefär 85 % av den plasma som Kabi använde i sin tillverkning 1984. Återstoden importerade Kabi från Finland. Kabi synes ha använt ca 50 ton plasma per år för framställning av koagulationsfaktorkoncentrat vid 1980-talets mitt. Kabis produktion av faktor VIII-koncentrat täckte vid den tiden 50-60 % av behovet på den svenska marknaden. Preparat, importerade i första hand från USA, användes i övrigt. När det gällde

produktionen av faktor IX-koncentrat synes Kabis produktion i stort sett ha varit tillräcklig för den inhemska försörjningen.

Det allvarligaste problemet vid användning av blodprodukter är risken för överföring av virusmitta. För vissa preparat framställda genom fraktionering av humanplasma, t.ex. albumin, hade problemen i mitten på 1980-talet i stort sett övervunnits. Någon risk för spridning av virusinfektioner vid användning av det preparatet ansågs inte längre föreligga. Där- emot förelåg det beträffande andra preparat vid den tidpunkten åtskilliga rapporter om överföring av hepatit B och hepatit non-A nonB (hepatit C). Dokumentation började också bli tillgänglig som visade att den nya virus- sjukdomen AIDS kunde spridas via faktor VII- och faktor IX-preparat. Inom läkemedelsindustrin både här i landet och i utlandet hade åtgärder sedan länge satts in för att eliminera riskerna så långt möjligt med överförande av hepatitsmitta. När kunskapen om AIDS kom sattes omgående krafter in på att förhindra spridande av den sjukdomen genom blodbaserade preparat.

4.3 Registrering av Preconativ

Det av Kabi tillverkade faktor IX-koncentratet med benämningen Preconativ registrerades av SLA som farmaceutisk specialitet den 25 maj 1973. I FASS (läkemedelsindustrins gemensamma läkemedelsförteckning) angavs att Preconativ framställdes ur humanplasma och att en viss risk för överförande av hepatitsmitta var ofrånkomlig med preparat av sådan typ.

Kabis forskning var inriktad på att minimera denna risk, vilket ledde till framtagande av den virusavskiljande teknik, gelmetoden, som ovan beskrivits och som bygger på en adsorptionsteknik med utnyttjande av en hydrofobgel. I olika ansökningar till Patent- och registreringsverket med början den 9 juli 1975 ansökte Kabi om patent på metoden.

Efter viss intern utvärdering av metoden ansökte Kabi den 24 januari 1983 hos SLA om godkännande av ändrad produktionsmetod för Preconativ. Av ansökan framgick att orsaken till ändringen var att Kabi ville minska risken för överföring av hepatit B. Ändringen innebar att gelmetoden infördes i tillverkningen. I ansökan beskrevs detta på följande sätt: Den ursprungliga produktionsmetoden har ändrats genom att i fraktioneringen införa kromatografi på octanohydrazid-Sepharose 4B gel som också innefattar ett koncentrationssteg genom ultrafiltrering. Frystorkning har ersatts av diafiltrering.

SLA beslöt - efter viss komplettering från Kabis sida av den insända dokumentationen - den 28 april 1983 att med anledning av Kabis ansökan godkänna "den modifierade isoleringsprocessen för specialiteten". Beslutet fattades på SLA:s registreringsbyrå av en av byråns handläggare. Av vad som senare framgått uppfattades inte ändringen som en föreskriftsmässig ändring av tillverkningsmetoden utan som ett komplement till en redan godkänd metod innebärande att ytterligare ett reningssteg infördes.

Preconativ tillhandahölls av Kabi fram till den 14 mars 1986 då försäljningen av Preconativ stoppades i samband med att fallen med smittöverföring av HIV blev kända. Den 24 oktober 1986 anmälde Kabi en ny tillverkningsmetod som byggde på torrvarmebehandling vid 68 grader under 48 timmar. Efter godkännande av SLA kunde Kabi fr.o.m. den 23 december 1986 ånyo förse marknaden med Preconativ, som var värmebehandlat och dessutom hade genomgått ett modifierat och säkrare gelsteg.

Kabi har sedermera tagit fram ett nytt faktor IX-preparat, Nonativ, som renas med solvent-detergent-tekniken och som har ersatt Preconativ. På Kabis ansökan den 29 mars 1993 beslöt Läkemedelsverket den 1 april 1993 att registreringen av Preconativ skall upphöra fr.o.m. den 1 juli 1993.

4.4 Information om AIDS och HIV

Det första fallet av AIDS i Sverige konstaterades 1982. Sjukdomens livshotande karaktär gjorde att myndigheter, forskare och läkemedelsindustri omgående tog upp frågor som rörde sjukdomen. Inte minst viktigt var problemet hur man skulle kunna förhindra att sjukdomen fördes vidare. Sedan 1984 hade man klart för sig att smittspridningen skedde genom HIV som hade påvisats i bl.a. blod. Redan i mars 1983 utfärdade Socialstyrelsen föreskrifter som ålade läkare skyldighet att vid misstanke om eller konstaterat fall av AIDS anmäla detta till Statens bakteriologiska laboratorium (SBL).

SBL fick en central roll som bevakare av utvecklingen på AIDS-området och som centrum för forskning, information och debatt. Företrädare för Kabi deltog enligt tillgänglig dokumentation fr.o.m. den 17 februari 1983 i möten anordnade av SBL, WHO och andra för lägesredovisning och överläggning om behovet av åtgärder. Redan vid det första mötet konstaterades att, om sjukdomen framkallades av virus, paralleller kunde

dras till problemen med hepatit B. Orsaken till AIDS var emellertid vid den tidpunkten inte känd. Vid samma möte framhölls från läkare som ansvarade för behandlingen av blödarsjuka hur viktigt det var att behandlingen kontinuerligt kunde fortsätta.

Under 1983 hade ett nytt retrovirus, HIV, upptäckts i USA och Frankrike. Under första hälften av 1984 kunde viruset isoleras från AIDS-patienter i USA. Uppfattningen att detta virus var orsaken till AIDS började vinna stöd. I artiklar i Svensk Läkartidning i juni och september 1984 framfördes denna teori som sannolik. Samtidigt redovisades att epidemiologiska data från USA tydde på att AIDS-smitta kunde överföras med blod även från symtomfria eller symtomfattiga personer. Det dröjde därefter inte länge tills man ansåg etiologin till AIDS klar. Sjukdomen framkallades genom HIV.

4.5 SLA:s och Kabis reaktion på den nya kunskapen

AIDS hade i USA och Europa mest uppträtt bland homo- och bisexuella män. Även personer med intravenöst narkotikamissbruk hade insjuknat liksom blödarsjuka och personer som fått blodtransfusion. Av dessa omständigheter drogs slutsatsen att smittoöverföringen kunde ske genom bl.a. blod och sperma.

Socialstyrelsen anknöt sannolikt till detta redan i de nya föreskrifter om blodgivning, blodtransfusion m.m. (SOSFS 1984:27) som styrelsen fattade beslut om den 12 juli 1984. Enligt föreskrifterna skulle personer som tillhörde speciella högriskgrupper för AIDS inte accepteras som blodgivare. Anledningen sades dock uttryckligen vara att hepatit och syfilis förekom i ökad frekvens i dessa riskgrupper. Föreskrifterna utkom från trycket den 21 september 1984 och trädde i kraft den 1 oktober 1984.

Kabi – som kontinuerligt arbetade med problemen att komma till rätta med virusöverföring och som tillfört Preconativutredningen åtskilligt material angående detta arbete – inledde i september 1984 försök med värmebehandling av frystorkat faktor VIII-koncentrat, Octonativ. Det hade då inrapporterats från USA och andra länder att denna metod kunde användas för inaktivering av virus i blodplasman. Sedan Kabi fått del av ytterligare rapporter under hösten 1984 däribland från en kongress i Groningen i november 1984 där uppvärmning till 68 grader under 24 timmar ansågs ge goda resultat utan att förstöra koagulationsfaktorn, beslöt Kabi

att intensifiera försöken med torrvärmebehandling av Octonativ. Avsikten var att en klinisk studie skulle kunna starta i mars 1985.

För Preconativ valde Kabi en annan lösning. Den av SLA godkända gelmetoden bedömdes som ett överlägset alternativ för virusrening av faktor IX-koncentrat. Den hade visat sig effektiv för rening av hepatitvirus och Kabi bedömde att den på grund av likheter mellan hepatitvirus och HIV beträffande ytstrukturen skulle kunna vara lämplig också för avskiljning av HIV. Dessutom förfogade Kabi över material som visade komplikationer med uppvärmning av faktor IX-koncentrat med hänsyn till risken för trombosbildning. Kabi inledde dock efter årsskiftet 1984/85 vissa försök för att studera värmebehandling också av Preconativ. Anledningen var att Kabi inte skulle stå helt utan reningsmetod för den händelse att gelmetoden inte skulle hålla måttet. Kabi var emellertid övertygad om denna metod effektivitet och några mer genomgripande studier av värmebehandlingsmetoden bedrevs inte. Försök pågick dock under våren 1985 närmast för att undersöka om värmebehandling kunde bli ett komplement till den hydrofoba metoden. Under dessa försök studerades särskilt trombogeniciteten men man fann inte någon allvarlig påverkan i det hänseendet.

Fortlöpande var man både hos Kabi och SLA medvetna om de risker för virusöverföring som kunde föreligga vid användning av blodprodukter. I februari 1985 överenskoms att Kabi och SLA skulle mötas den 12 mars 1985 för diskussion av dessa risker. I ett brev den 5 februari 1985 till SLA preciserade Kabi diskussionspunkterna. Bl.a. önskade Kabi ta upp risken för överföring av HIV genom blodprodukter, HIV (antikropps)-testning av blodgivare samt olika metoder att inaktivera virus, däribland värmebehandling och gelmetoden.

4.6 En svensk bloddonator HIV-smittad

Innan det planerade mötet mellan SLA och Kabi kom till stånd fick Kabi från en blodcentral reda på att det i efterhand konstaterats antikroppar mot HIV hos en blodgivare vars plasma hade använts i produktionen av Octonativ. Kabi vidarebefordrade denna information till SLA i en skrivelse den 20 februari 1985 och beslöt påföljande dag att dra in Octonativ för att genomföra värmebehandling av preparatet.

SLA konstaterade för sin del i ett beslut den 22 februari 1985 att enligt tillgängliga rapporter värmebehandling syntes kraftigt minska virulensen hos det eller de retrovirus som hos människa kunde ge upphov till AIDS.

En värmebehandling av faktor VIII-preparat syntes inte allvarligt påverka dessa preparats biologiska aktiviteter. Med hänvisning härtill och till risken att från smittade blodgivare överföra aktivt virus till faktor VIII-preparat föreskrev SLA att i främsta hand värmebehandlade preparat (68 grader C, 24 timmar eller motsvarande) skulle användas för behandling av blödarsjuka.

I en skrivelse till SLA samma dag alltså fredagen den 22 februari 1985 informerade Kabi om sitt beslut den 21 februari att dra in Octonativ för värmebehandling. Kabi anförde bl.a.: Förberedelser för värmebehandling av Octonativ har pågått sedan hösten 1984 men formell dokumentation har ännu inte sammanställts. Trots detta har Kabi med anledning av rapporten om en seropositiv svensk blodgivare beslutat att omedelbart vidtaga följande åtgärder, nämligen

1. Alla satser Octonativ som finns ute på marknaden dras in från apotek och returneras till Kabi. Selektiv indragning från patienter kommer att ombesörjas av behandlande läkare som har informerats.
2. Alla satser Octonativ som levereras från Kabi efter den 25 februari har värmebehandlats i torrt tillstånd under 24 timmar vid 68 grader C. Processen har validerats.

Det kan således konstateras att Kabi i stort sett över en veckohelg kunde lägga om sin tillverkningsmetod och garantera fortsatt tillgång på Octonativ virusinaktiverat genom värmebehandling.

Frågan om virusrening av Preconativ togs upp vid det planerade mötet mellan Kabi och SLA den 12 mars 1985. Företrädare för Kabi redovisade de erfarenheter som man hade av tekniken att adsorbera virus genom en hydrofobgel. De framhöll att resultaten dittills visade att virus bands till gelen men det var svårt att avgöra till vilken grad. Virus hade nämligen en förmåga att förutom till gelen också bindas till faktor VIII-komplexet. Detta var orsaken till att man för sådana preparat använde värmebehandling i stället för affinitetskromatografi. För att studera virusbindningen vidare skulle Kabi samarbeta med bl.a. SBL. Beträffande eventuell värmebehandling av Preconativ framförde Kabi att sådan gick att göra utan någon större halförlust, men att en viss risk för tromboser kunde föreligga vilket Kabi höll på att studera. Kabi ställde avslutningsvis frågan hur man skulle handskas med otestat blod som lämnats av en givare som vid senare bloddonation visat sig vara HIV-positiv. Det beslutades att SLA skulle diskutera den frågan vidare och återkomma till Kabi med besked.

SLA accepterade vid sammanträdet att Kabi fortsatte med gelmetoden vid framställningen av Preconativ. Anledningen var att SLA uppfattade

gelmetoden som tillfredsställande säker med ledning av den information som fanns tillgänglig då. Det hade inte från något håll vid den tidpunkten framförts någon tvekan till SLA om metodens tillförlitlighet. Alternativen med värmebehandling hade inte heller genom framlagd dokumentation visat sig absolut tillförlitliga, åtminstone inte vid de temperaturnivåer som hade använts understigande 68 grader. Samtidigt krävde SLA emellertid att en utvärdering av gelmetoden skulle sättas igång utan dröjsmål. Kravet framställdes muntligen och följdes i enlighet med SLA:s rutiner inte upp med något skriftligt föreläggande.

En vecka senare, den 19 mars 1985, beslöt Socialstyrelsen nya föreskrifter och allmänna råd angående AIDS (SOSFS 1985:4). I föreskrifterna uppgavs bl.a. att metoder att påvisa antikroppar mot HIV numera fanns tillgängliga även om de inte kunde anses helt säkra. Styrelsen förklarade att kraftfulla åtgärder måste vidtas för att begränsa smittspridningen. Som ett led i dessa strävanden utreddes i samarbete med SBL och blodcentralerna möjligheterna att genom kontroll av eventuell HIV-antikroppsörekomst hos blod- och plasmagivare minska risken för spridning av AIDS genom blod och blodprodukter. Socialstyrelsen föreskrev som ett komplement till sina föreskrifter (SOSFS 1984:27) om blodgivning, blodtransfusion m.m. att blod och plasma för transfusion och för tillverkning av blodprodukter inte fick tas från personer som tillhörde någon av särskilt angivna riskgrupper, däribland homosexuella och bisexuella män, intravenösa missbrukare, prostituerade m.fl. Samtidigt uttalade styrelsen att man funnit antikroppar i stor utsträckning hos blödarsjuka som behandlats med importerade blodprodukter medan personer som behandlats med svenska preparat dittills syntes vara antikroppsnegativa. För att minska smittrisen hade man på senare tid börjat att vid tillverkningen behandla faktorkoncentraten så att HIV sannolikt avlägsnades eller avdöddades, t.ex. genom värmebehandling. För information borde ansvarig läkare - framhölls det i föreskrifterna - kontakta någon av landets koagulationsenheter för val av lämpligt preparat i det enskilda fallet. Föreskrifterna kom ut från trycket den 3 maj 1985 och trädde i kraft två veckor senare.

4.7 Tillverkningen av den smittade Preconativsatsen

Under april 1985 tillverkades – såvitt framgår av sedermera genomförda undersökningar – den sats Preconativ som överfört HIV-smitta till de fyra blödarsjuka patienterna.

Satsen tillverkades ur en plasmapool på ca 600 kg vilket motsvarar plasma från ca 1 500 givare. Satsen godkändes den 29 maj 1985 av Kabi och levererades till apotekens mottagarcentral (ADA) under augusti 1985. Ingen del av satsen gick på export.

De fyra patienterna behandlades med denna sats under september-oktober 1985. En av de fyra smittades vid en operation den 10 september 1985. Totalt behandlades 21 personer med satsen.

I plasmapoolen ingick en plasmadonation, tappad på ett sjukhus den 25 juni 1984, från en givare som under januari 1986 upptäcktes vara HIV-positiv i ELISA-test. Testen upprepades och konfirmerades med Westerblot analys under januari-februari 1986. Meddelande om den smittade blodgivaren inkom till Kabi den 28 februari 1986.

4.8 Kabi initierar studier av hydrofobgelmetoden

Som ett led i utvärderingen av hydrofobgelmetoden tog Kabi under våren 1985 kontakt med de två forskarna Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö, knutna till virologiska institutionen på Karolinska Institutet i Stockholm, där professor Erling Norrby var chef. Eva Maria Fenyö var vid den tidpunkten universitetslektor och Birgitta Åsjö forskarassistent. Det bedömdes som viktigt att just virologisk expertis kopplades in på studierna. Eftersom sådan expertis inte fanns inom Kabi fick Kabi söka den externt. I ett formellt avtal den 30 maj 1985 mellan forskarna och Kabi angavs att uppdraget avsåg studier på inaktivering av HIV i blodprodukter och omfattade en experimentell undersökning av använda tillverkningsförfaranden. Avsikten var framför allt att studera effekten av hydrofob gelbindning. Särskilt skulle kontrolleras hur det till preparatet tillsatta virusets infektivitet förhöll sig under optimerade odlingsbetingelser. Arbetet skulle utföras vid institutionen för virologi på Karolinska Institutet. Arbeta med HIV krävde tillgång till speciellt risklaboratorium, vilket institutionen förfogade över hos SBL. Försöken beräknades kunna fortskrida med en hastighet av 12 prover/månad med början den 1 maj 1985. Den totala omfattningen av arbetet kunde inte bestämmas men arbetet beräknades

fortgå till minst juni 1986. För arbetet skulle Kabi betala viss i avtalet angiven ersättning. Konsistoriet vid Karolinska Institutet godtog den 10 maj 1985 att institutionen åtog sig forskningsuppdraget.

Kabi har till Preconativutredningen uppgivit att syftet med studierna var att bedöma reduktionen i HIV-titer i olika processteg för olika plasma-produkter. Med hjälp av sådan information kunde Kabi beräkna den totala reduktionen och säkerhetsmarginalen för resp. produkt, ett ansvar som låg helt på Kabi. Forskarna hade inte de uppgifter om bl.a. faktorutbyte från plasma till färdig produkt som krävdes för säkerhetsvärderingen. Experimenten var mycket komplicerade och det hölls en tät kontakt mellan Kabi och forskarna för försöksplanering och resultatavrapportering.

Redan den 23 april 1985 påbörjades det första försöket och i maj fanns preliminära resultat från detta. Försök 2 skedde i juni. Båda försöken genomfördes med nyuppsatta tekniker som fortfarande var under utveckling. Försök 3 och 4 verkställdes av Birgitta Åsjö vid Center for Disease Control (CDC) i Atlanta, USA, under september 1985. Samtidigt gjordes försök 5 på Karolinska institutet men försöket misslyckades på grund av infektion. Försök 6 slutligen gjordes på samma ställe under december 1985. Utfallet av försöken redovisas närmare i kap 5.

I ett brev den 13 augusti 1985 sände Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö över en rapport, daterad den 8 augusti 1985, med data och vissa slutsatser från försöken 1 och 2. Detta material redovisas närmare under avsnitt 4.11

4.9 HIV-testning av blod

Under mars månad 1985 hade metoder att testa blod på förekomst av antikroppar mot HIV blivit tillgängliga i Sverige. Metoderna uppmärksammades omgående av blodcentralerna och i mitten av maj månad påbörjade en del centraler HIV-testning av blodgivare. Stockholms läns landsting införde den 12 juni som första landsting obligatorisk test av samtliga blodgivare. Andra landsting följde efter och vid september månads utgång HIV-testades alla blodgivare i landet.

Frågan hade dessförinnan tagits upp i olika skrivelser till Socialstyrelsen. Även Socialdepartementet hade tillskrivits redan i februari 1985. Föreningen för blödarsjuka i Stockholm uttryckte i ett brev den 5 mars 1985 till Socialstyrelsen sin oro för spridning av AIDS genom blodprodukter och krävde bl.a. att alla blodgivare skulle testas och att alla prepa-

rat för blödarsjuka skulle vara värmebehandlade. Socialstyrelsen inhämtade den 18 mars från klinikchefen vid blodcentralen vid Akademiska sjukhuset i Uppsala att testning var möjlig beträffande förekomst av antikroppar för HIV men att tillgången på testmaterial ännu var mycket begränsad och att därför endast ett mindre antal blodgivare kunde undersökas. Situationen skulle sannolikt förbättras under året. Föreningen för blödarsjuka i Sverige återkom i ett brev den 2 april 1985 till Socialstyrelsen med krav på testning av samtliga blodgivare och krav på värmebehandling av alla på den svenska marknaden förekommande plasmakoncentrat. Socialstyrelsen besvarade de båda föreningarnas brev genom en skrivelse den 2 juli 1985, i vilken styrelsen redovisade bl.a. de åtgärder som under mellantiden hade vidtagits med avseende på testning av blodgivare.

En av dessa åtgärder var att Socialstyrelsen den 3 maj 1985 beslöt att tillskriva samtliga hälso- och sjukvårdsnämnder i landet och påtala det angelägna i att test avseende antikroppar mot HIV av samtliga blodgivare borde genomföras snarast möjligt. I framtiden borde blodgivare kontrolleras minst en gång per år och helst vid varje tappningstillfälle. På liknande sätt borde HIV-test utföras på spermagivare och givare av vävnader och organ för transplantation. I skrivelsen redovisade styrelsen att metoder för att påvisa förekomst av antikroppar mot HIV nyligen blivit tillgängliga för användning i stor skala. Reagens fanns kommersiellt tillgängliga och hade godkänts av den amerikanska hälsovårdsmyndigheten (FDA). Styrelsen som alltså utformade sin skrivelse som en rekommendation (testning *borde* genomföras) – förklarade att den så snart det var praktiskt möjligt skulle föreskriva att endast blod och plasma från givare som givit negativt resultat i antikroppstest fick användas för framställning av blodprodukter.

En anledning till att Socialstyrelsen inte föreskrev obligatorisk testning redan vid detta tillfälle var att varje test då medförde ganska höga kostnader och att styrelsen inte ville belasta landstingen med nya utgifter. Styrelsen räknade samtidigt med att rekommendationen snabbt skulle få genomslag. Detta blev också fallet och fr.o.m. den 1 oktober testades i princip alla blodgivare. Föreskrifter om obligatorisk testning utfärdades av Socialstyrelsen förts 1989 (SOSFS 1989:38).

Den 19 juni 1985 översände SLA information angående AIDS och läkemedel till samtliga fackliga och jämförbara tidskrifter på hälso och sjukvårdsområdet och hemställde att informationen så snabbt som möjligt skulle införas i tidskriften. Samma information sändes samtidigt över till Landstingsförbundet för vidare distribution till de enskilda landstingen. I informationen framhöll SLA att den kontinuerligt följde utvecklingen av

kunskaperna om HIV och särskilt uppmärksammade riskerna med överföring av aktivt virus via läkemedel av humant ursprung och möjligheter-na att inaktivera eller avlägsna virus i kontaminerad råvara. SLA uppgav vidare att samtliga blodgivares blod inom kort skulle testas på förekomst av antikroppar mot HIV. För olika läkemedel av humant ursprung gällde enligt informationen bl.a. följande:

"Faktor VIII-preparat. Samtliga produkter på den svenska marknaden är värmebehandlade vid 60-68 grader C. En sådan behandling synes inaktivera virus. Förlusten av F VIII-aktivitet och av von Willebrand-faktorn är måttlig.

Faktor IX-preparat. Värmebehandling för att avdöda virus eller kromatografisk separation av virus utföres på preparaten på den svenska marknaden."

Även Kabi tog initiativ när det gällde att införa testning av blodgivare. I en skrivelse redan den 4 juni 1985 till samtliga blodcentraler anförde Kabi att företaget för att ytterligare öka säkerheten med sina preparat snarast önskade övergå till att framställa dessa från plasma som vid anti-HIV-test var initialt negativ. Kabi skulle därför sätta upp ett laboratorium för att utföra testning. Alla donationer som inte hade testats i blodcentralens regi kunde därför testas av Kabi. Kabi beräknade att ha testningen i gång löpande fr.o.m. den 1 juli 1985 och laboratoriet skulle drivas som ett projekt under ett år. Kabi anförde vidare:

"Plasma som testats kan börja levereras redan under juni. Det är angeläget att snarast övergå till tillverkning från enbart testa-negativ-plasma och att därför ett gemensamt övergångsdatum fastläggs. Utvecklingsläget vid blodcentralerna motiverar att *all plasma som tappas från och med den 1 augusti 1985* provtas av blodcentralerna och testas för anti-HIV av sjukvården eller av Kabi.

För att få en bild av behovet av tester i Kabis regi önskas bilagan i retur före den 15 juni 1985."

I bilagan skulle blodcentralerna besvara vissa frågor vid vilken tidpunkt centralen kunde beräknas själv svara för testningen.

Det i skrivelsen angivna datumet för införande av obligatorisk test - hos blodcentralerna eller Kabi - flyttades senare fram från den 1 till den 15 augusti 1985.

4.10 HIV-testning av Kabis lager av blod

Från den 15 augusti 1985 blev således all till produktion avsedd nylevererad plasma HIV-testad. En fråga uppstod hur Kabi skulle förfara med det lager av blodråvara som Kabi hade byggt upp före detta datum.

Professor Ingvar Sjöholm har till Preconativutredningen uppgivit att han uppfattade det som självklart att Kabi i fortsättningen endast skulle använda testad blod i sin produktion. Stöd för denna uppfattning anser han sig ha i den i avsnitt 4.9 citerade ordalydelsen av det brev som Kabi den 4 juni tillställde landets blodcentraler. En ordning att blanda testad och icke testad råvara i produktionen skulle enligt Sjöholm strida mot god tillverkningssed. Sjöholm eller någon annan på SLA tog dock inte kontakt med Kabi för att få denna uppfattning bekräftad.

Kabi har å sin sida framhållit att brevet till blodcentralerna den 4 juni inte säger något annat än att Kabi hade en ambition att gå över till användande av endast testad råvara. Tidpunkten för övergången berördes däremot inte i brevet. Möjlighet att testa blodlagret fanns inte eftersom Kabi inte hade tillgång till individuella blodprov från blodgivarna. Skulle hela lagret med en gång kasseras hade råvarubrist uppstått som kunde äventyra försörjningen av blödarmedicin. Det behövdes en övergångsperiod på ett antal månader för att klara en sådan övergång vilket enligt Kabi måste vara väl känt för SLA. Kabi tog själv inte någon kontakt med SLA för att informera om det fortsatta användandet av icke testad råvara.

I det material som Preconativutredningen haft tillgång till har inte kunnat återfinnas någon dokumentation angående frågan om användande av icke testad råvara samtidigt med användande av testad råvara. I vissa tidningsartiklar har antytts att frågan skulle ha varit uppe vid ett telefonsamtal mellan dåvarande avdelningschefen för SLA, numera generaldirektören för Läkemiddelsverket Kjell Strandberg, och en företrädare för Kabi den 1 juni 1985. Strandberg har på utredningens fråga inte kunnat erinra sig något sådant samtal. Av ett internmeddelande på Kabi daterat den 12 juni 1985 framgår att ett telefonsamtal ägt rum med Strandberg den 1 juni men att det då diskuterades hur man skulle förfara med blod från donator som senare visade sig HIV-positiv. Enligt meddelandet hade Strandberg uppgivit att SLA tagit ett principbeslut att plasma från en sådan givare skulle kasseras. Någon anledning att retrospektivt söka fram tidigare donationer från samma givare när det gällde registrerad produkt vars produktionsmetod var godkänd förelåg däremot inte.

Kabi synes ha använt icke testad blodråvara i sin produktion fram till den 15 november 1985. Testad och icke testad vara blandades i samma

batch, till en del beroende på att man ville åstadkomma fulla batcher (600 kg) för varje blodgrupp (A, 0, AB+B). Det var å andra sidan aldrig Kabis avsikt att kassera den otestade blodplasman eftersom man vid framställningen av båda faktorpreparaten hade virusrening genom värmebehandling resp. gelmetoden och det dessutom förekommit så få smittade bloddonationer. Fram till mitten av april 1986 fanns faktor VIII-preparat framställda ur otestad plasma kvar på marknaden. Motsvarande datum för faktor IX-preparat var den 14 mars 1986.

4.11 Uppdragsforskarnas första rapport till Kabi

Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö upprättade den 8 augusti 1985 en rapport med data från de två första försöken. Rapporten, som omfattade fem sidor därav två handskrivna, sändes över till Kabi med ett brev den 13 augusti. I brevet beklagade Eva Maria Fenyö att rapporten försenats eftersom det inte hade funnits någon sekreterarhjälp under juli månad. I rapporten redovisades några kommentarer och några slutsatser. De sistnämnda hade följande lydelse:

- Hydrofob gelen binder 93.3 - 95 % av HTLV-III som tillsattes Preconativet.
- Denna reducering räcker inte till att eliminera 6×10^3 IE (=infektiösa enheter), följaktligen kan infektiöst virus påvisas i Faktor IX preparat som har renats fram genom hydrofob gel.

Eva Maria Fenyö har inför Preconativutredningen uppgivit att hon trots formuleringen ovan inte uppfattade forskningsresultaten dittills som alarmerande. Hon vidtog därför ingen annan åtgärd än att hålla sin chef Erling Norrby informerad.

Rapporten inkom till Kabi under pågående semestertid och det dröjde sannolikt någon eller några veckor innan den granskades. Då tog emellertid Kabi omedelbart kontakt med forskarna. Rapporten innehöll ett antal beräkningar och slutsatser som inte stämde överens med Kabis. Kabi uppfattade dock rapporten trots dess brister så att den indikerade att HIV adsorberades till gelen. Det fanns också indikationer på att ammoniumbikarbonatbufferten kunde ha en inaktiverande effekt. Eftersom den bufferten ingick i Kabis tillverkningsprocess var det inget negativt. Kabi ansåg däremot att det inte gick att dra några säkra slutsatser om i vilken omfattning gelen band HIV. Detta hoppades man att de fortsatta kvantitativa studierna skulle ge svar på. Inom Kabi uppfattade man rapporten

som ett internt arbetsmaterial som det inte fanns anledning att sända vidare. Någon kontakt togs därför inte med SLA.

Vid ett internt koordinationsmöte på Kabi den 29 augusti 1985 redovisades bl.a. de två hydrofobgelförsök som hade gjorts. Resultaten dittills betecknades som förbryllande och hade gjort det angeläget att använda även en annan analysmetod. Birgitta Åsjö skulle därför fortsätta med modellförsök i USA.

I svar till SLA den 13 september 1985 på en förfrågan från SLA den 25 juni 1985 om dokumentation som visade att fraktioneringsförfarandet inte medförde risk för överförande av HIV beträffande vissa angivna produkter (andra än Preconativ) bifogade Kabi en rapport PLASMA DERIVATIVES - risk of AIDS transmission upprättad den 30 augusti 1985. I denna tog Kabi särskilt upp sina produkter för blödersjuka och angav beträffande Preconativ att preliminära försök på virologiska institutionen vid Karolinska Institutet hade visat att HIV adsorberades till hydrofobgelen och att ytterligare studier skulle göras för en kvantifiering. Kabi uppgav vidare att endast negativ HIV-testad plasma togs emot efter den 15 augusti 1985 och att endast svensk plasma användes för framställning av koagulationskoncentrat.

Någon annan information angående de under hösten 1985 pågående fortsatta försöken att utprova gelmetoden vidarebefordrade Kabi inte till SLA. Ingvar Sjöholm har inför Preconativutredningen uppgivit att han vid olika tidpunkter och i olika sammanhang muntligen begärde uppgifter från Kabi hur utvärderingen av gelmetoden fortlöpte. Något besked fick han inte. Av minnesanteckningar från avdelningsmöten på SLA under tiden september 1985 - januari 1986 framgår att frågan om virusinaktivering av faktorkoncentrat uppmärksammades och att behov bedömdes föreligga av validering av inaktiveringsmetoderna. Företrädare - för Kabi har inför utredningen vitsordat att Ingvar Sjöholm efterlyste besked om hur utvärderingen fortlöpte.

4.12 Vissa händelser under hösten 1985 och första kvartalet 1986

I september 1985 genomförde Birgitta Åsjö försök 3 och 4 av gelstudier i USA samtidigt som försök 5 och 6 fortsatte vid Karolinska Institutet. Vid ett hemofilmöte i Malmö den 15 november 1985 där Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö var närvarande redovisades vissa resultat av HIV-studierna. Birgitta Åsjö behandlade samma ämne vid ett symposium

i Göteborg i januari 1986. Någon slutlig utvärdering av försöken hade dock inte gjorts vid denna tidpunkt.

Kabi hade som redan angivits upphört att använda otestad plasma för produktion av blödarmedicin fr.o.m. i vart fall den 15 november 1985. Dock fortsatte Kabi att tillhandahålla tidigare tillverkat Preconativ som framställts av icke HIV-testad råvara. Detta förhållande väckte oro hos Föreningen för blödarsjuka i Sverige som i en skrivelse den 18 december 1985, inkommen till Kabi den 7 januari 1986, frågade bl.a. hur stora lager Kabi hade av blodpreparat tillverkade av otestad plasma och vid vilken tidpunkt Kabi räknade med att endast testade produkter skulle finnas på marknaden. I ett svar den 10 februari 1986 anförde Kabi bl.a. att Preconativ tillverkades endast av svensk plasma och att varje plasmaenhet kontrollerades på frånvaro av hepatit B antigen och antikroppar mot HIV. För Preconativ hade i produktionen införts ett specifikt reningssteg som visat sig effektivt adsorbera experimentellt tillsatt hepatitvirus och HIV. Några direkta svar på föreningens redovisade frågor lämnades inte.

Frågan om ersättning till blödarsjuka som smittats med HIV vid behandling inom samhällets vårdorganisation togs upp i en interpellationsdebatt i riksdagen den 11 mars 1986. Dåvarande socialministern Gertrud Sigurdsen nämnde i sitt svar att socialdepartementet och AIDS-delegationen med allvar följde frågan hur man skulle kunna stödja blödarsjuka som smittats med HIV. Statsrådet anförde vidare att Kabi sedan 1985 värmebehandlade sina preparat och sedan sommaren 1985 testade samtliga blodgivare. Statsrådet bedömde därför risken för smittspridning vid behandling med blod och blodprodukter som i allt väsentligt eliminerad.

4.13 Smittoöverföring genom Preconativ konstateras

Fredagen den 14 mars 1986 rapporterades från koagulationslaboratoriet vid Malmö Allmänna sjukhus att man vid en rutinkontroll påvisat HIV-antikroppar hos en 17 årig pojke med hemofili B. Pojken behandlades regelbundet med Preconativ och tillhörde inte någon av riskgrupperna för AIDS.

Den 24 och den 25 mars rapporterades ytterligare tre fall av misstänkta HIV-positiva hemofili B patienter behandlade med Preconativ i Malmö. Ett av dessa kunde senare avskrivs som falskt positivt.

I anledning av det inträffade kallades samtliga svenska patienter, som behandlats med Preconativ under 1985 av koagulationsspecialisterna i Stockholm, Göteborg och Malmö, till HIV-kontroll under mars-april varvid ytterligare en positiv patient upptäcktes den 8 april. Denne hade i samband med operation behandlats med Preconativ den 10-11 september 1985.

4.14 Åtgärder i anledning av smittoöverföringen

Det inträffade utlöste omedelbart stor aktivitet.

Kabi beslöt att omgående dra in Preconativ. En telefonkedja startade på kvällen fredagen den 14 mars via apoteket C.W.Scheele i Stockholm och gick under följande dag ut till de apotek som hade lördagsöppet. Kedjan startade på nytt på måndag morgon. Under lördagen postades samtidigt brev till samtliga apotek med upplysningen att all försäljning av Preconativ hade stoppats i avvaktan på utredning.

Den 17 mars 1986 sände Kabi meddelande om sitt indragningsbeslut till egna lager, grossister, läkemedelsprovlager, apotek m.fl. med besked att samtliga förpackningar Preconativ skulle rapporteras för kreditering till ADA. Som orsak till indragningen angavs att preparatet skulle värmebehandlas.

Under tiden fram till dess Preconativ åter fanns tillgängligt på marknaden (den 23 december 1986) tillgodosågs behovet av faktor IX-koncentrat genom det österrikiska preparatet Prothromplex som ännu inte blivit registrerat som farmaceutisk specialitet men som kunde tillhandahållas på licens. Ansökan om registrering hade kommit in till SLA från det producerande företaget, Immuno, redan den 16 december 1980 men ansökan hade avstyrkts i av SLA inhämtade konsultutlåtanden den 9 november 1982 och den 1 mars 1985 eftersom preparatet inte var värmebehandlat. Sedan Immuno den 10 maj 1985 uppgivit att ångvärmebehandling hade införts vid tillverkningen av preparatet begärdes – med viss försening beroende på SLA:s handläggningsförhållanden – i början av 1987 validering av ångbehandlingen. Sedan svar inkommit den 23 april registrerades Prothromplex som farmaceutisk specialitet den 12 juni 1987. Det kan antecknas att Prothromplex dessförinnan tillhandahållits i två särskilda fall, där patienten utvecklat antikroppar mot faktor IX, på licens efter beslut av SLA den 25 november 1985 och den 14 februari 1986.

I en skrivelse till SLA den 18 mars 1986 meddelade Kabi att det inte kunde uteslutas att den aktuella 17-åriga Malmöpatienten hade smittats av

HIV genom Preconativ och att läkare ansvariga för hemofilivården i Malmö, Stockholm och Göteborg till följd härav hade krävt att Preconativ skulle värmebehandlas. Kabi uppgav vidare att försök med värmebehandling av Preconativ tidigare hade genomförts och att försöken hade visat att detta förfarande var möjligt. Förutom viss haltnedgång (ca 5-10%) hade inga förändringar av preparatets egenskaper kunnat observeras. Kabi redovisade i skrivelsen vidare att följande åtgärder hade vidtagits: 1. Försäljningen av Preconativ hade stoppats på apoteken. 2. När landets faktor IX-försörjning hade säkerställts genom leverans av värmebehandlat Preconativ eller importerad produkt, kom alla satser av ej värmebehandlat Preconativ att dras in från apotek och returneras till Kabi. Information till patienter och selektiv indragning från patienter kom att ombesörjas av behandlande läkare.

Kabi uppgav vidare i skrivelsen att alla satser Preconativ som levererades från Kabi efter den 17 mars 1986 skulle vara värmebehandlade i torrt tillstånd under 24 timmar vid 68 grader C. Den första värmebehandlade satsen hade skickats på klinisk satskontroll till två angivna sjukhus. Det kan antecknas att Kabi senare valde att inte släppa ut Preconativ på marknaden innan ytterligare studier och modifieringar hade gjorts. Som angivits ovan kom försäljningen av Preconativ inte igång igen förrän den 23 december 1986.

Kabis skrivelse kom in till SLA den 19 mars. Den 25 mars fick SLA uppgift om att totalt fyra patienter befarades ha blivit smittade, varvid SLA omgående startade ett utredningsarbete. Samma dag besökte läkemedelsinspektörerna Lars-Gunnar Kinnander, Roland Forsberg och Miles Fors Kabi. Miles Fors återkom de följande dagarna för att med hjälp av Kabi bl.a. efterforska den smittade satsen Preconativ.

Den 27 mars blev det bekant för SLA att också icke HIV-testad råvara använts i Kabis produktion. SLA gick samma dag ut med en föreskrift att endast produkter framställda från testad plasma fick försälas av Kabi. Två dagar senare modifierades föreskriften så att även andra produkter fick användas om vitalindikation förelåg. Det hade nämligen framkommit att ett generellt förbud skulle kunna äventyra tillgången på faktor IX-koncentrat.

Vid denna tidpunkt hade SLA ännu inte fått del av någon rapport angående de av Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö bedrivna studierna av gelmetoden. Så skedde först den 28 mars 1986 då avdelningen erhöll en rapport - avsänd av Kabi den 26 mars - sammanställd av Monika Einarsson, Kabi, Birgitta Åsjö samt S McDougal, CDC, och daterad den 14 mars 1986. Rapporten betecknades som en interimrapport och slutlig

utvärdering skulle ske under 1987. I rapporten angavs att de dittills gjorda experimenten indikerade att den använda tekniken kunde reducera HIV-virus men att fortsatta undersökningar var nödvändiga. Eva Maria Fenyös och Birgitta Åsjös rapport den 8 augusti 1985 översändes däremot inte men rapporten blev tillgänglig för SLA genom AIDS-delegationens förmedling sannolikt i början av april. Rapporten har aldrig formellt överlämnats av Kabi till SLA.

Fallen med de HIV-smittade blödarsjuka patienterna redovisades av SLA vid ett sammanträffande med Socialstyrelsens generaldirektör och styrelsens samtliga avdelningschefer varvid beslöts att ärendet även i fortsättningen skulle handläggas av SLA.

4.15 Sammanträffande mellan SLA och Kabi den 17 april 1986

Fallen med de HIV-smittade patienterna resulterade i att företrädare för SLA och Kabi sammanträffade den 17 april 1986 på SLA i Uppsala. Inför sammanträdet sände SLA över en skrivelse den 14 april till Kabi där SLA angav att avsikten med mötet var att närmare penetrera Preconativets eventuella kontaminering med HIV. Framför allt borde följande punkter belysas:

1. Kabis valideringsprogram för att studera avlägsnandet av virus ur ev kontaminerad råvara.
2. Bristen på information till SLA om den första valideringsrapporten från augusti 1985.
3. Inblandningen av icke testad råvara vid produktionen av Preconativ.
4. Kvalitetskontrollen av kolonnmaterial som användes för avskiljandet av virus.

Vid mötet försvarade Kabi sin åtgärd att inte sända över augusti-rapporten till SLA. Rapporten innehöll beräkningsfel vilka upphovsmännen medgivit och gav inte besked om kvantifieringsproblemen. Rapporten var avsedd som en underhandsinformation och fortsatta försök var nödvändiga. Kabi ansåg inte heller att rapporten innehöll något som talade för en anmälan till SLA. Kabi hävdade att gelmetoden kunde reducera virus tillfredsställande och att värmebehandlingsalternativet inte i alla avseenden var helt säkert. Metoderna fick bedömas som likvärdiga. Någon anledning att använda metoderna i kombination bedömdes inte föreligga eftersom gelmetoden ansågs hålla måttet. – När det gällde frågan om an-

vändandet av icke-testad råvara förklarade företrädare för SLA att deras uppfattning var att Kabi inte hade otestade produkter på marknaden efter den 15 augusti 1985. Kabi svarade att ett försörjningsproblem i så fall skulle uppstå och att det var praktiskt omöjligt att testa tillverkade produkter i efterhand. Kabi försvarade sig också med att man uttalat att man efter den 15 augusti 1985 bara tog emot testad blodplasma. Man hade däremot inte sagt att man efter detta datum enbart skulle använda testad plasma i produktionen.

4.16 Miles Fors inspektion

Som nämndes ovan inledde läkemedelsinspektören Miles Fors, SLA, inspektion av Kabi den 25 mars 1986. Inspektionen gick från början ut på att försöka identifiera den smittade satsen och att förhindra ytterligare smittspridning. Olika tänkbara orsaker till att virus kunde förekomma i Preonativ diskuterades, bl.a. om felet kunde hänföras till blodplasman, till gelen eller felaktigheter vid själva tillverkningen.

Stora ansträngningar gjordes från Kabis sida för att identifiera den aktuella satsen. Svårigheter förelåg initialt därför att informationen om de smittade patienternas förbrukning inte var fullständig. Vid senare genomgång av behandlingsprotokollen visade sig att samtliga fyra patienter hade behandlats under september-oktober 1985 av 20, 32, 80 resp 12 flaskor Preonativ tillverkade ur en och samma sats, TV nr 54179. I denna sats som tillverkades i april 1985 hade det ingått en plasmadonation från en blodgivare som senare i januari 1986 hade visat sig vara HIV-positiv.

I Miles Fors arbete ingick också att studera de virusavskiljande reningssteg som användes i Kabis produktion. Detta arbete kom dock i fortsättningen att verkställas i första hand av Kabi själv och av de externa forskare som redan på Kabis uppdrag inlett utvärderingen av gelmetoden.

Mellan SLA och Kabi överenskomms att Kabi fortlöpande skulle informera SLA om hur utvärderingsförsöken fortskred. Några självständiga initiativ i detta avseende togs därför inte av SLA.

Miles Fors avled plötsligt den 25 oktober 1986. Han hade då ännu inte avgivit någon rapport från sin inspektion. På SLA bedömdes dock att han i stort sett hade hunnit slutföra inspektionen. I SLA:s inspektionsdiarium från 1986 återfinns inte någon dokumentation angående inspektionen. Mot gällande rutiner åsattes aldrig Kabi-inspektionen något inspektionsnummer. Det har inte heller gått att återfinna några handlingar hos Läke-medelsverket från inspektionen. Även de handlingar av intresse för frågan

som Ingvar Sjöholm lämnade över till Miles Fors är borta. Preconativutredningen har på olika sätt efterforskat materialet men efterforskningarna har inte gett något resultat. Ingen på Läkemedelsverket kan ge någon förklaring till det inträffade. Allmänt vitsordas dock att Miles Fors var en mycket samvetsgrann inspektör.

4.17 Fortsatta åtgärder för att klargöra hur smittoöverföringen kunde ske

Redan från början kom tillförlitligheten i den av Kabi tillämpade gelmetoden för inaktivering av virus i fokus för både SLA:s och Kabis intresse.

SLA vände sig den 10 april 1986 till professor Göran Wadell vid virologiska institutionen på Regionsjukhuset i Umeå, för att som extern konsult ge synpunkter på gelmetoden. Wadell bereddes tillfälle att ta del av Kabis rapport över modellen den 14 mars 1986 (jfr 4.14). I ett svar till SLA den 25 april lämnade Wadell vissa kommentarer till rapporten och anförde under rubriken Slutord: Det är knappast meningsfullt att genomföra denna värdering av en tveksam metod i en situation då föreliggande rapport sammanställdes samma månad som vi redovisat serokonversion mot HIV hos patient som har erhållit faktor IX koncentrat. De allt fler rapporterna om risk för överföring av HIV manar till försiktighet med samtliga inaktiveringsmetoder. Upphettnig är dock det förfaringsätt med vilket störst erfarenhet samlats.

Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö hade under tiden slutfört sina försök för Kabis räkning och överlämnade den 16 maj 1986 en rapport där de sista fyra försöken bedömdes. Slutsatsen i rapporten var enligt de båda forskarna att hydrofobgelens bindningskapacitet för HIV var marginell om ens någon. I en slutrapport den 10 oktober 1986 uppgav forskarna att de hade räknat om vissa bakgrundsvärden från försöken 3 och 4. De förklarade att deras tidigare bedömning att hydrofobgelens bindningskapacitet för HIV var marginell om ens någon kvarstod. De tillade att denna slutsats grundade sig på ett enda försök (3) och även där på extrapolerade värden.

Kabis egen utredningsverksamhet för att klarlägga hur Preconativ kunat överföra HIV-smitta trots virusavskiljning genom gelmetoden resulterade i ett antal rapporter som successivt lämnades över till SLA.

I den första rapporten, daterad den 29 maj och översänd till SLA den 4 juni 1986, presenterades olika hypoteser om vad som kunde ha hänt. Dit-

tills hade ingenting framkommit som entydigt stödde någon av hypoteserna. En rad undersökningar var därför i gång.

Den andra rapporten, daterad den 8 juli, sändes över den 26 augusti 1986. I denna redovisades de fortsatta undersökningarna. Särskilt hade studerats om variationer i utgångsmaterialet kunde medföra sämre kapacitet för virusreduktion genom gelmetoden. Stöd för en sådan teori hade inte framkommit.

I den tredje rapporten, daterad den 18 november och översänd till SLA den 27 november 1986, studerades biokemiska produktionsdata för de olika gelposter som använts vid Preconativtillverkningen. Slutsatsen var att det inte gick att belägga några hypoteser om avvikelser i gelkvalitet eller tekniskt misstag i gelsteget.

Den fjärde rapporten sammanställdes den 28 januari 1987 och sändes över till SLA den 31 mars 1987. I denna studerades huruvida den virusavskiljande förmågan hos gelen påverkades av kontamination med bakterier. Anledningen var att tillverkning av den använda gelen inte kunde ske under sterila betingelser, varför risk för bakteriekontamination kunde föreligga. Undersökningen visade att gelen inte påverkades negativt efter eventuell kontakt med de undersökta bakterierna.

Någon ytterligare rapport – t.ex. med angivande av en entydig orsak till smittoöverföringen – har inte kunnat återfinnas.

SLA har inte själv aktualiserat någon egen utredning utöver den ovan redovisade kontakten med virologen Wadell i Umeå. Från Läkemedelsverket har framhållits att det författningsmässigt ankommer på det producerande företaget att ta fram och överlämna dokumentation angående sina preparat. Det är inte primärt en uppgift för verket att göra detta. Bedömningen gjordes att den avrapportering som Kabi fortlöpande verkställde av sina undersökningar hur smittoöverföringen kunde ha skett var tillfredsställande. SLA saknade därför anledning att efter det rapport nr 4 avlämnats ta något eget initiativ i saken. SLA fattade inte heller något formellt beslut att ärendet därmed var avslutat för SLA:s räkning.

Till de sistnämnda ställningstagandena från SLA:s sida kan ha bidragit att Kabi under hösten 1986 försåg SLA med information om vidtagna åtgärder beträffande tillverkning av Preconativ. I en skrivelse den 14 augusti 1986 uppgav Kabi att tillverkningen åter startats efter det att värmebehandling i torrt tillstånd 48 timmar vid 68 grader C hade införts (tidigare hade Kabi anmält värmebehandling vid samma temperatur under 24 timmar). Vidare hade hydrofobgelsteget modifierats på vissa angivna sätt. Det angavs att värmebehandlingen medförde en måttlig reduktion av faktor IX-utbytet (5-10%). I övrigt hade inga förändringar av preparatets

biokemiska egenskaper observerats. In vivo trombogeniciteten påverkades inte av värmebehandlingen. Det uppgavs vidare att all plasmaråvara var testad och negativ med avseende på både hepatit och anti-HIV. Den första satsen Preconativ tillverkad med dessa ändringar skulle sändas på klinisk satskontroll och dessutom underkastas utökad efterkontroll och utökad klinisk uppföljning.

Den 24 oktober 1986 sände Kabi in en formell anmälan till SLA om modifierad tillverkningsmetod för Preconativ i överensstämmelse med informationen den 14 augusti. Den 11 december slutligen redovisade Kabi att den kliniska uppföljningen var klar och gav in dokumentation. Av materialet framgick att värmebehandlingen inte påverkade faktor IX-koncentratet negativt och att det inte förelåg någon tendens till trombogenicitet hos produkten. Kabi förväntade sig nu en snabb handläggning hos SLA.

Genom beslut den 22 december 1986 godkände SLA den nya tillverkningsmetoden och fr.o.m. den 23 december fanns värmebehandlat Preconativ ute i handeln.

4.18 Utvecklingen av Preconativärendet 1987-1993

Sedan Kabi avlämnat sina fyra rapporter till SLA, den sista i mars 1987, kom Preconativärendet inte att tilldra sig någon nämnvärd uppmärksamhet de närmaste åren vare sig från Kabis eller SLA:s sida. Man bedömde på ömse håll att ärendet blivit tillfredsställande utrett.

Genom den bevakning av ärendet som skett i dagspressen med början i februari 1993 har ärendet på nytt blivit aktuellt. Liknande händelser i andra länder, bl.a. Frankrike och Danmark, har blivit mycket omskrivna och har sannolikt haft betydelse för pressens initiativ.

Vad som skett under åren närmast efter smittoöverföringen är att de fyra blödarsjuka patienterna i olika omgångar erhållit ersättning för att de blivit smittade.

En av de drabbade har för utredningen uppgivit att han ganska omgående tog kontakt med Kabi för diskussion av det inträffade men att Kabi då hävdade att företaget inte kunde ta på sig någon skuld och hänvisade honom till Konsortiet för läkemedelsförsäkring för framställan om ersättningsanspråk.

Från läkemedelsförsäkringen har under våren 1986 betalats ut till var och en av de fyra patienterna en åldersrelaterad ersättning för ideell skada

med ett skattefritt engångsbelopp som utgår med högst 75 000 kr. Detta belopp har räknats upp 1988 med hänsyn till den allmänna prisutvecklingen med 11,5 % eller med högst 8 600 kr. Läkemedelsförsäkringen har därefter betalat ut 160 000 kr i skattefri ersättning till envar av de smittade 1989/1990.

I februari 1991 erhöll de fyra ytterligare 100 000 kr i skattefri ersättning av läkemedelsförsäkringen och samma belopp, 100 000 kr, ex gratia av staten.

Till de smittade har också utgått ersättning från socialförsäkringarna.

Det kan vidare anmärkas att riksdagen i år har antagit en särskild lag om avgiftsfria sjukvårdsförmåner m.m. för vissa HIV-smittade och också uppmärksammat frågan om ersättning till HIV-smittade blödarsjuka m.fl. på annat sätt (jfr Lagutskottets betänkande 1992/93:LU46).

Under 1993 har talan väckts vid allmän domstol om skadestånd i anledning av det inträffade.

5 Utvärdering av hydrofobgelmetoden

Som framgått av föregående kapitel sammanställdes aldrig någon rapport om den sannolika anledningen till att Preconativbehandlingen kunde överföra HIV-smitta till de fyra blödarsjuka patienterna. Det är dock klarlagt att samtliga patienter behandlades med Preconativ hänförligt till en och samma tillverknings-sats och att i denna sats ingått en plasmadonation från en blodgivare som senare visade sig vara HIV-positiv. Det får anses utslutet att smittoöverföringen skett på annat sätt än genom injiceringen av Preconativ. På den punkten har varken Kabi eller SLA/Läkemedelsverket inför utredningen redovisat någon annan uppfattning.

Vid de omfattande undersökningar om förklaringen till det inträffade som Kabi verkställde och avrapporterade till SLA under 1986 och början av 1987 presenterades olika hypoteser. En efter en prövades med stor noggrannhet men ingen av dem gick att belägga.

En hypotes som inte behandlades i någon av rapporterna var huruvida hydrofobgeltekniken över huvud taget var användbar för att i en industriell tillverkning med tillräcklig grad av säkerhet kunna avskilja HIV ur blodråvaran.

I detta kapitel gör Preconativutredningen en sådan utvärdering. För innehållet svarar i huvudsak utredningens experter.

5.1 Allmänna synpunkter

Hydrofobgeltekniken tillhör metoder som brukar rubriceras som "Hydrophobic interaction chromatography" (HIC) och ingår i arsenalen av affinitetskromatografiska hjälpmedel för separation och karakterisering av äggviteämnen, proteiner. I HIC utnyttjar man olika proteiners hydrofoba, dvs. vattenavvisande egenskaper vid olika saltkoncentrationer. När man använder HIC för separation av proteiner kombineras vanligtvis HIC med annan separationsteknik t.ex. jonbytkromatografi, gelfiltrering eller andra affinitetskromatografiska metoder, för att man skall uppnå önskade separations- och reningseffekter. HIC har ibland också använts för studier av virala proteiner. I det nu aktuella sammanhanget var avsikten att med ett HIC-steg ta bort HIV (humant immunbristvirus) ur en blodplasmapre-

paration. Den aktuella hydrofobgeltekniken har av Kabi tidigare med framgång använts för att avlägsna hepatit B virus ur blodplasmapreparationer.

Octanohydrazid-Sepharose 4B, som av Kabi använts för att avlägsna HIV från Preconativ, kan enklast beskrivas som en gelliknande substans med ett grundmaterial eller matrix (Sepharose 4B) till vilket octanohydrazid kopplats. – Denna koppling har för Kabis räkning utförts av Pharmacia. Octanohydrazid-Sepharose 4B ingår inte bland de material för HIC som Pharmacia säljer. – Gelen används uppslammad i en saltlösning med hög jonstyrka och packas i en glaskolonn. I de nedan refererade aktuella experimenten har den höga jonstyrkan erhållits med hjälp av en ammoniumbikarbonatbuffer (0.75 mol/l). Faktorer som påverkar en hydrofobgels bindningsförmåga är: 1. vilken proteinbindande ligand eller bindande komponent som används (i det aktuella fallet: octanohydrazid som genom att bilda kedjor med 8 kolatomer stickande ut från Sepharosematrix fångar upp hydrofoba proteiner), 2. den relativa mängden av liganden, 3. saltkoncentrationen, 4. pH och 5. vid vilken temperatur som reaktionen utförs. Den proteinlösning som skall studeras får passera genom glaskolonnen och i närvaro av den relativt höga saltkoncentrationen (metoden brukar också betecknas som "saltpromoted adsorption") kommer hydrofoba proteiner att bindas till liganden och stanna i gelen. Metoden tillåter därför avlägsnandet av hydrofoba proteiner ur en proteinhaltig lösning t.ex. en preparation av blodproteiner. Om man sedan önskar återvinna de hydrofoba proteinerna från gelen kan detta ske genom att vätska med låg saltkoncentration som sänker jonstyrkan i gelen, får rinna igenom kolonnen. Bindningen till liganden kommer att försvagas när jonstyrkan sjunker, proteinerna lossnar och de frisatta proteinerna rinner ut ur glaskolonnen med vätskan (eluatet).

Förutsättningen för att hydrofobgelmetoden skall kunna användas för att avlägsna virus ur en blodplasmapreparation är att vissa virus på sin yta har proteiner med hydrofoba egenskaper och därför kan bindas till liganden i gelen. Mängden hydrofoba proteiner som kan avlägsnas ur en lösning är emellertid avhängig av bl.a. mängdförhållandena mellan liganden och det studerade proteinet. Är den relativa mängden av liganden för liten eller är bindningsförmågan hos liganden för svag kommer proteiner kunna passera glaskolonnen utan att reagera med liganden. Samma förhållanden inverkar på förutsättningarna för att man med hydrofobgel skall kunna avlägsna virus. Eftersom virus binds till gelen genom att proteiner i viruspartikelns yta reagerar med liganden i gelen, är mängden virus som binds beroende av hur stark bindning som etableras mellan virus ytprotei-

ner och liganden och, som nämnts, av mängdförhållandena mellan ligand och virus. Ligandens relativa bindningsförmåga och mängden virus i den ursprungliga plasmapreparationen blir således avgörande för hydrofobgelmetodens effektivitet. Pharmacias beskrivningar av HIC framhåller den utförliga utprovning som varje variabel i metoden kräver för en optimal användning av HIC, speciellt när HIC avses ingå som ett industriellt tillverkningssteg.

Virus brukar på grundval av genetiska, strukturella, biokemiska och biologiska särdrag indelas i familjer. Indelningen bygger bl.a. på olikheter i viruspartiklarnas struktur och kemiska sammansättning. Dessa olikheter avspeglas också i viruspartiklarnas kemiska ytegenskaper. Ytan på viruspartikeln kan vara sammansatt av flera proteiner eller, som för t.ex. HIV, bestå av en fettmembran i vilken stora proteinkomplex försedda med grenade sockerstrukturer, glykoproteiner, sitter förankrade. Proteinkomplexen på virusytan har både hydrofila och hydrofoba komponenter. De mest utåt riktade delarna, glykoproteiner, är hydrofila medan mer hydrofoba komponenter återfinns längre in mot och inuti viruspartiklarnas fettmembran. Hur starkt en viruspartikel som HIV binds till liganden i HIC beror därför bl.a. på i vilken utsträckning som de hydrofoba komponenterna hos proteinerna exponeras på viruspartikelns yta.

HIV är ett virus som är genetiskt instabilt. Särskilt gäller detta viruspartikelns hydrofila ytproteiner. De hydrofoba delarna av membranproteinerna är visserligen genetiskt sett mer stabila men man kan inte utesluta att det i en viruspopulation också kan förekomma viruspartiklar med avvikande ytegenskaper och annorlunda reaktionsegenskaper i t.ex. en hydrofobgel. Teoretiskt kan man därför inte utesluta att det kan förekomma HIV-partiklar med generellt lägre grad av hydrofobicitet som medför att ett antal kan passera hydrofobgelen utan att bindas till liganden och att det kan förekomma olikheter i styrkan av bindningen till en ligand mellan laboratorieframställt och naturligt förekommande, vilt virus. Bindningen till liganden kan te sig annorlunda med experimentellt framställt HIV än med virus som förekommer i blodet hos en HIV-smittad individ.

Konsekvenser av vad som ovan nämnts blir bl.a. att för användning av HIC industriellt krävs en omsorgsfull utprovning och metodutvärdering, och att utprovningen så nära som möjligt måste efterlikna produktionsmetodiken. För utvärdering av hydrofobgelmetodens användning för att avlägsna HIV från blodplasma har man ringa nytta av erfarenheter som gjorts med ett annat virus. Hepatit B virus är alltför olik HIV för att

kunna ge mer än en mycket begränsad information om metodens effektivitet när det gäller HIV. Den genetiska instabiliteten hos HIV medför att det även efter en omfattande utprövning ändå kan kvarstå osäkerhet om de experimentellt erhållna resultaten ger en täckande information om metodens tillförlitlighet i industriell produktion.

Dessa förhållanden gör att man kan känna en allmän tveksamhet inför själva det vetenskapliga konceptet, användandet av HIC som metod för att avlägsna ett infektiöst virus som man befärrar kan finnas i råmaterialet till en preparation som skall ges som injektion i samband med medicinsk behandling.

Kabis kunskaper om hydrofobgelmetodens skonsamhet mot koagulationsfaktorerna och Kabis goda erfarenheter av metodens effektivitet för att avlägsna hepatit B smitta ur blodpreparationer i förening med förhållandet att hydrofobgelen redan förekom industriellt på Kabi som ett processteg verkar emellertid ha varit avgörande för att man i början av 1985 ansett det obehövt att vänta med försäljningen av Preconativ till dess hydrofobgeltekniken som metod för att utesluta HIV-smitta i preparatet var fullt utvärderad eller att ev komplettera framställningsmetodiken med annan virusinaktiverande teknik. Sannolikt måste ansvariga på Kabi ha varit medvetna om att erfarenheterna från hydrofobgelmetodens effektivitet i samband med hepatitvirus inte var direkt användbara inför HIV-problemen. Detta framgår bl.a. i minnesanteckningar från det i avsnitt 4.15 redovisade sammanträdet mellan Kabi och SLA. Och denna osäkerhet låg givetvis också bakom initiativet till studierna av bindningen av HIV i Octanohydrazid-Sepharose 4B gel som påbörjades i samarbete med Karolinska Institutet (KI). Varken Kabi eller några andra kände 1985 till den uttalade genetiska instabiliteten hos HIV.

5.2 Kabis uppdrag till virologerna på KI Deras experiment 1-6

1985 fanns det endast en forskargrupp i Sverige som hade kunskap om odling av HIV i cellkultur och om metodik för att bestämma HIV:s infektivitet, kvalitativt och kvantitativt. Vid KI:s institution för virusforskning arbetade Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö, då universitetslektor respektive forskningsassistent. Båda var f.ö. vid samma tid också HIV-forskningskonsulter åt Statens Bakteriologiska Laboratorium (SBL). Allt arbete med infektiöst HIV utfördes i SBL:s risklaboratorium. Kabi önskade utvärdera hydrofobgelmetodens användbarhet för att avlägsna HIV ur

blodplasma, ett problem som fått internationell uppmärksamhet efter fall med HIV-smitta i USA och Europa bland hemofiliker som fått koagulationsfaktorpreparat. Kabi tog därför kontakt med professor Erling Norrby vid KI:s virologiska institution. Ett avtal ingicks den 30 maj 1985, enligt vilket Fenyö och Åsjö åtog sig att som experter och externa konsulter för Kabis räkning experimentellt utprova hydrofobgelmetoden som, vilket förtjänar upprepas, redan fanns införd i produktionen för att avlägsna hepatit-smitta från blodplasmapreparationer. Norrby överlät de facto arbetsledningen vid utvärderingen till Fenyö.

Fenyö var en i hög grad självständig, vetenskapligt väl kvalificerad forskare. Hon var dessutom den som för forskning och arbete med retrovirus (den virusfamilj till vilken HIV räknas) var den mest kompetenta och som hade de erforderliga specialkunskaperna. Åsjö var den som var mest förtrogen med den tekniska delen av arbetsuppgiften. I praktiken blev det därför Åsjö som tekniskt utförde det experimentella arbetet. Resultaten diskuterades med Fenyö som muntligt informerade Norrby om hur arbetet fortskred. Det fanns inga ekonomiska intressen för Fenyö och Åsjö inlagda i avtalet, snarast uppfattade de uppgiften som ett uppdrag som de kände sig skyldiga att ta på sig eftersom de då var Sveriges enda experter med de för arbetet adekvata kunskaperna.

De två första experimenten utfördes i april och juni 1985. Försöken var upplagda som småskaleförsök med 10 ml gel och med HIV som framställts på laboratoriet. Kabi såg försöken som ett slags belastningstest för att utröna hur mycket virus som kunde tillföras kromatografikolonnen per ml gel utan att virus passerade genom gelen. Man avsåg att arbeta med en 10.000 gånger större virusmängd än den som man bedömde kunde vara den maximala om en plasmapool i produktionen skulle visa sig vara HIV-innehållande. En svaghet i försöksupplägningen noterades snart. Det var svårt att på laboratoriet producera tillräckligt mycket virus för att ett tillfredsställande stort testområde skulle kunna studeras. Kontaktpersonerna på Kabi (Einarsson och Mikaelsson) hölls fortlöpande informerade om försökens utveckling. Försöken avrapporterades av Fenyö och Åsjö och rapporten, daterad den 8 augusti 1985, skickades till Kabi den 13 augusti 1985. I rapporten står bl.a. slutsatsen att "Hydrofobgelen binder 93.3 - 95% av HIV som tillsattes Preconativet. Denna reducering räcker inte till att eliminera 6×10^3 HIV, följaktligen kan infektiöst virus påvisas i Faktor IX preparat som renats fram genom hydrofob gel." Formuleringen att "infektiöst virus påvisas i Faktor IX preparat som renats fram genom hydrofob gel" kan, som Kabi påpekat, anses mindre väl vald eftersom man kan få uppfattningen att HIV påvisats i den färdiga produk-

ten. Så var inte fallet utan vad konsulterna ville meddela var att försöks-gelen som tillförts HIV, motsvarande 6000 enheter, inte förmått binda denna mängd utan att en liten men mätbar mängd virus passerat kolonnen.

Försök 1 och 2 betraktades av Kabi som s.k. pilotförsök och anmärkningen att reduktionen av infektiöst virus var ofullständig ledde inte till större reaktioner inom Kabi. Snarare noterade man att gelen band HIV, och det i sådan omfattning att det var skäl att fortsätta utvärderingen av hydrofobgelmetoden. En bindningskapacitet motsvarande 93 % ansågs som ett gott resultat. Emellertid bedömdes försöken, så som de utförts på KI och med den metodik som använts, vara tekniskt sett ofullkomliga. I första hand önskade man större mängder virus för vidare försök samt en bättre kvantifiering av infektiöst HIV. En ansträngning att få virus i större mängd från USA misslyckades på grund av att virusmaterialet skadades under transport. Man beslöt då att Åsjö skulle fara över till Center for Disease Control (CDC) i Atlanta, USA, för att där i samarbete med dr J.S. McDougal utföra försök 3 och 4. McDougal hade vid denna tid utvecklat en kvantifieringsmetod för HIV som var väsentligt mer känslig än den metodik som stod till buds på KI. Från denna tid blev Fenyös deltagande i utvärderingen mer perifer och arbetet blev till största delen avhängigt Åsjös insatser.

Åsjö reste till CDC i september 1985. Försöken 3 och 4 genomfördes på CDC, och kompletterades med försök 5 och 6 efter hemkomst. Samtliga försök kunde utföras med större mängder virus och med den känsligare metodiken från CDC. Kabi erhöll fortlöpande information om resultaten men försöksresultaten avrapporterades formellt av Åsjö och Fenyö först den 16 maj 1986. Slutsatsen blev att i försök 3 och 4 erhöles en reduktion av virus motsvarande 2,5 (senare ändrat till 26) respektive 20,6 gånger. Reduktionen ansågs inte säkert kunna tillskrivas hydrofobgelens virusbindande förmåga utan kunde bero på artefakter. "Således enligt vår bedömning är hydrofobgelens bindningskapacitet för HIV marginell om ens någon." Det bör emellertid observeras att när rapporten skickades var redan överföring av HIV-smitta till blödarsjuka i samband med Preconativbehandling i Sverige ett faktum.

En slutrapport gällande samtliga försök skickades från Fenyö och Åsjö den 10 oktober 1986. I denna görs ett tillägg till kommentarerna och slutsatserna från den 16 maj 1986. I tillägget har man räknat om siffervärdena från försöken 3 och 4. Man finner att tidigare angiven reduktion i försök 3 inte borde vara som angivits 2,5 utan 26 gånger (jmf ovan). Men rapporten avslutas med orden: "Således vår tidigare bedöm-

ning att hydrofobgelens bindningskapacitet för HIV är marginell om ens någon, kvarstår. Denna slutsats grundar sig på ett enda försök (3) och även där på extrapolerade värden." Det bör återigen noteras att i bakgrunden fanns då de fyra fallen av HIV-smitta.

Det fanns en åsiktsskillnad som framträder i, å ena sidan, konsulternas från KI uppfattning hur försöksresultaten skulle tolkas och, å andra sidan, Kabis tolkning av resultaten. Man kan anta att denna skillnad i bedömningen blev än mer accentuerad när fallen av HIV-smitta blev kända. Fenyö synes emellertid hela tiden ha tvekat inför hydrofobgelens förmåga att binda HIV. Hon ansåg sig givetvis inte ansvarig för hydrofobgelmetodens funktion i Kabis produktion och hade ju redan i rapporten den 8 augusti 1985 anmärkt om metodens begränsning. Å andra sidan hade försöken 1 och 2 visat att hydrofobgelen band HIV och hon hade då själv inte bedömt att situationen var alarmerande. Hon säger sig ha levt i tron att Kabi arbetade med testat blod. Kabis företrädare uppfattade sig som mer kvalificerade än konsulterna när det gällde bedömningen av den biokemiska metodiken och gjorde sin resultatbedömning ur rent biokemisk synvinkel. Med det betraktelsesättet ansåg de att resultaten var lovande och reagerade inte inför det memento som trots allt också kan utläsas ur Åsjö/Fenyös första rapport. Kabis företrädare synes ha varit ovana med den siffermässigt stora variationen i försöksresultaten, som fanns speciellt i försök 1 och 2 men även i de senare försöken. De var benägna, när försöken 3-6 analyserades, att använda en resultatolkning som reducerade försöksfelet medan konsulterna, kanske i första hand Fenyö, hade en tolkning som gjorde dem mer tveksamma till hydrofobgelmetoden som virusavlägsnande teknik. Kabi ansåg dessutom att flera av uträkningarna som konsulterna utfört var felaktiga.

Det bör nämnas att Åsjö och Fenyö var eniga i sin bedömning av resultaten och att diskussionerna med Kabi (Mikaelsson och Einarsson) fördes i en vänskaplig anda och snarare gällde principerna för tolkningen av resultaten än risken för att HIV skulle kunna överföras med koagulationsfaktorpreparat. Man får intrycket att åsiktsskillnaderna avspeglar principiellt olika uppfattningar: en praktisk, teknisk uppfattning hos företrädarna för Kabi och en, mot bakgrund av erfarenheter från hantering av infektiösa virus, traditionellt mer försiktig hållning hos konsulterna. Liknande synpunkter har framkommit också under utredningens samtal med de olika företrädarna.

Kabi har på utredningens begäran sammanställt en skriftlig resultatanalys. Kabi synes genom sin resultatanalys ha styrkts i sin uppfattning att HIC med octanohydrazid Sepharose 4B, som var skonsamt för koagula-

tionsfaktorerna, också var tillfredsställande effektivt som ett HIV-avlägsnande steg i produktionen.

Fenyö förefaller inte ha varit angelägen om att medverka i den vetenskapliga rapport som man beslöt skulle utarbetas på basis av försöken 1-6. Rapporten nådde bara till manuskriptstadiet innan HIV-fallen efter Preconativbehandling blev kända, och rapporten blev aldrig publicerad. I manuskriptet, daterat den 14 mars 1986, fastslås emellertid av Åsjö, Einarsson och McDougal att "The present study shows that the hydrophobic technique is capable to reduce HIV added to the factor IX concentrate by greater than 10^4 -fold, which should provide a good margin of safety." Denna uppfattning om metodens effektivitet anger Kabis ståndpunkt så som den var innan fallen med HIV-överföring efter Preconativbehandling blev kända. Diskussionerna mellan Kabis representanter och konsulterna intensifierades därefter än mer och fortfarande råder i huvudsak samma åsiktsskillnader beträffande resultattolkningen. Man lyckades således varken 1986 eller senare komma fram till en gemensam slutrapport. Senare har Kabi (1988) i samarbete med Electronucleonics Inc. USA tagit fram försöksresultat som anger att minst $10^{4.4}$ infektiösa enheter av HIV kan avlägsnas från experimentellt infekterat Preconativ genom hydrofobgelmetoden. Bl.a. mot den bakgrunden anser Kabi att man visat att den ovan citerade slutsatsen om den virusreducerande förmågan hos hydrofobgelmetoden (jmf med manuskriptet till den vetenskapliga rapporten) var berättigad.

Som tidigare nämnts fanns hydrofobgelmetoden redan i användning i Kabis produktion 1985 för att ur blodplasma avlägsna hepatit B virus. Försöksserien 1-6 var komplicerad och svår att genomföra och det tog därför lång tid innan försöken var genomförda. Uppenbarligen undervärderade man risken för att svensk blodplasma skulle innehålla HIV. Sannolikt medverkade detta till att Fenyö/Åsjös avrapportering den 8 augusti 1985 inte av Kabi upptogs som incitament till en omvärdering av hydrofobgelmetoden.

Konsulternas betydelse i forskningssamarbetet har uppenbarligen av Kabi uppfattats som, i första hand, en teknisk hjälp. Fenyös tveksamhet inför hydrofobgelmetodens effektivitet synes kanske bl.a. därför ha kommit i bakgrunden. Om det hade gällt att nyintroducera en metodik - inte som nu var fallet utvärdera en redan "accepterad" teknik - måste försök 1-6 bedömas som ett otillräckligt underlag. Försöken 1 och 2 ansågs ju vara pilotförsök, ett av de övriga fyra försöken blev tekniskt sett mindre bra, alltså återstod av försöksuppläggningsen ett underlag baserat på endast tre invändningsfria försök.

I april 1986 fick professor Göran Wadell SLA:s uppdrag att utvärdera hydrofobgeltekniken. Det var då redan känt att smitta överförts med Preconativ. Wadell pekar på flera svagheter i försöksupplägningen (mängden virus som använts i försöken, att det är svårt att helt efterlikna produktionsmetodens förhållanden, de problem som kan uppstå genom att preparationen som sådana är mycket proteinrika, m.m.). Han säger sig ha svårt att bedöma metodens tillförlitlighet och anser att en värdering av "en tveksam metod" i en situation då fall av överföring av HIV-smitta redan är kända knappast förefaller meningsfull.

5.3 Mängden HIV i blodplasma

Det finns ett stort antal metoder som kan användas för att påvisa närvaro av virus och mäta viruskoncentrationer. Vilken metod man väljer beror på vilket virus och vilken viral aktivitet som skall studeras. Metoderna kan vara mer eller mindre känsliga. Generellt gäller att det endast i undantagsfall går att påvisa närvaro av enstaka viruspartiklar. Vanligtvis använder man sig av mått som anges med olika slag av enheter. För mått på infektiositet används ofta enheten ID₅₀. En ID₅₀ är en enhet som motsvarar ett 50 % anslag i de cellkulturer eller djur som infekterats. Infektionsenheter är emellertid relativa begrepp, och kan därför variera beroende på vilken metodik som använts och metodikens känslighet. En ID₅₀ kan således bestå av några enstaka till tusentals, ibland miljontals viruspartiklar, inte bara beroende på vilket virus som studerats utan också avhängigt vilken bestämningsmetod som använts. Resultat erhållna med olika metoder kan därför vara svåra att jämföra.

HIV tillhör de virus som det är svårt att bestämma kvantitativt. 1985 var detta mycket svårt. Känsligheten hos de metoder som man då använde var låg och metodfelet stort, liksom osäkerheten i bestämningarna. Som exempel kan man anföra uppgifter från 1985 som angav att en ID₅₀ motsvarade allt ifrån 100 HIV-partiklar (Pettricciani et al, Lancet, 1985), till 10.000 partiklar (McDougal et al, J.Immunol.Methods, 1985). Än svårare har det varit att uppskatta antalet infektiösa viruspartiklar i blodet hos en HIV-smittad individ. Dels kan mängden virus variera under sjukdomsförloppet, dels är metodiken osäker och dels finns en stor och varierande mängd av det virus som kan påvisas i blodet inuti vita blodceller och är inte mätbart som fritt virus i blodplasma. Med modern s.k. PCR teknik har man uppskattat att HIV-infekterat blod kan innehålla 11 miljoner viruspartiklar per ml (Piatak et al, Science, 1993).

1985 ansåg man att HIV var ett relativt sett mindre smittsamt virus. Antagandet byggde till del på iakttagelser om den förhållandevis modesta smittsamheten vid sexuell överföring av HIV-infektionen men också på jämförelser av i vilken utsträckning som hepatit B virus innehållande blod och blod från AIDS-sjuka patienter kommit att orsaka smittoöverföring i samband med olyckshändelser med nålsstick, injektioner, m.m. Hepatit-infekterat blod verkade vara mycket mer smittsamt än blod från HIV-infekterade. Vi vet numera att smittsamheten av blod från HIV-infekterade var väsentligt underskattad och att under vissa förhållande HIV-infekterat blod sannolikt kan innehålla stora mängder infektiöst virus. Kabi har framfört att man 1985 utgått från antagandet att en ID_{50} motsvarade 100 viruspartiklar i försöken 1-2. Försöksresultatet angav att ungefär 93 % av till glaskolonnen tillsatt virus fastnade i gelen. Med Kabis uppfattning om hydrofobgelmetodens virusavlägsnande förmåga och Kabis kalkyl baserad på försöksresultaten gav detta beräkningen att en ml gel kunde binda ca 56.000 viruspartiklar. Hydrofobgelkolonnen vid framställningen av Preconativ skulle, enligt Kabis bedömning, komma att utsättas för endast ett tiotal viruspartiklar per ml gel. Man räknade därför med att man hade en säkerhetsfaktor som innebar att ca 5000 gånger mer virus kunde tas upp av kolonnen än vad man trodde preparationen ev. skulle kunna innehålla. Med hänsyn även till den virusreducerande effekten av övriga steg i produktionen av Preconativ beräknade Kabi 1986 att endast en miljondels ID_{50} skulle kunna finnas kvar per ml i preparatet och att detta skulle motsvara en viruspartikel per 10 liter (10 000 ml) Preconativ.

Vi vet nu att detta var en felbedömning. En orsak till felbedömningen kan ligga i att människan är avsevärt mer känslig för HIV-infektion än cellodlingar, och att endast en bråkdel av en infektionsenhet i cellodlingsbestämningarna behövs för att etablera infektion hos människa. Men än mer sannolikt är att mängden infektiöst HIV i blodplasma från en HIV-infekterad individ vida översteg vad Kabi, och andra, 1985 antog vara troligt. I efterkalkyler har Kabi beräknat, att med antagandet att en ml plasma från en HIV-infekterad blodgivare innehåller 10 miljoner viruspartiklar (se tidigare ref Petiak et al), skulle den slutliga produkten (Preconativ) kunna innehålla en infektiös viruspartikel per ml. Det är kanske mot denna bakgrund, och med beaktande av mängden preparat som ges i samband med koagulationsfaktorbehandling, som fallen med smittoöverföringen med Preconativ kan få sin förklaring.

5.4 Sammanfattande kommentarer

Octanohydrazid Sepharose 4B gelen har framställts för Kabis räkning av Pharmacia. Kabi hade 1985 goda erfarenheter av att med hjälp av hydrofobgelkromatografi kunna reducera hepatit B virus i blodplasmafraktioner. Erfarenheterna gällde emellertid hepatitvirus och för metodens användning mot HIV-smitta krävdes en ny och omfattande utprövning. Hydrofobgelmetoden var redan införd som ett steg i framställningen av Preconativ när fallen av koagulationsfaktoröverförd HIV-smitta i USA och Europa gav Kabi anledning att experimentellt undersöka metodens förmåga att reducera mängden HIV som tillförts en Preconativpreparation. Kunskaperna 1985 om den troliga förekomsten av HIV-smittade i Sverige ledde till antagandet att högst 1 per 1000 plasmadonationer skulle kunna komma från en HIV-infekterad donator och att mängden virus i en HIV-infekterads blodplasma var relativt liten. Produktionen av Preconativ fortgick därför oberoende av den påbörjade utvärderingen av hydrofobgelmetodens effektivitet för att avlägsna HIV.

Beredskapen i den händelse hydrofobgelmetoden inte fungerade så som man förväntade förefaller ha varit låg. Sedan våren 1985 visste man att värmebehandling av faktor IX-preparat kunde nyttjas utan förhöjd trombosrisk som biverkning, men utprövning av värmebehandling för att inaktivera HIV synes inte ha ingått i planeringen. Från och med den 15 november 1985 reducerades risken för HIV i Preconativ genom att Kabi endast använde blod från HIV-negativa donatorer.

Utfallet av försökserien, som utfördes i samarbete med KI:s virus-institution, tolkades från början olika av konsulterna och Kabi. Inom Kabi ansågs resultaten tala för att hydrofobgelmetoden fungerade så som man förväntat. Men inte heller konsulterna från KI menade att de första resultaten – som de visserligen ansåg visade att den virusbindande förmågan hos hydrofobgelen endast var måttlig – var alarmerande, eftersom de, åtminstone Fenyö, förmodade att Kabi endast använde sig av testat blod. Före fallen med HIV-infektion hos Preconativbehandlade patienter förefaller försöksresultaten inte heller ha lett till några allvarliga överväganden om införandet av alternativa, virusinaktiverande metoder.

Invändningar kan resas mot det vetenskapliga konceptet: att förlita sig på en för ändamålet oprövad affinitetskromatografisk metodik för att förhindra överföring av en så allvarlig sjukdom som AIDS. De många resultatinfluerande variablerna i HIC kräver utförlig utprovning för att man skall nå optimal effekt av metoden. Kabi förlitade sig på hydrofobgelmetoden i sin produktion av Preconativ utan att ha en invändningsfri

vetenskaplig utvärdering av metoden som ett HIV-avlägsnande säkerhetssteg. Det är viktigt att komma ihåg att hydrofobgelmetoden fanns inför i Kabis produktion för att förhindra hepatit-smitta i Preconativ när utvärderingen av metodens effekt på HIV påbörjades. Kanske förhållandet att metoden redan fanns i produktionsprocessen hämmade övervägandena om införandet av alternativa och/eller kompletterande metoder och åtgärder. Kabi liksom andra på fältet verksamma felbedömde 1985 smittsamheten och mängden HIV i blod från HIV-infekterade individer. Troligtvis innehöll den infekterade satsen av råplasma avsevärt mer virus än vad Kabi laborerat med i sina kalkyler. Det är möjligt att produktionskolonnens hydrofobgel blev överbelastad och släppte igenom infektiöst virus. Även andra förklaringar är emellertid möjliga.

6 Överväganden angående Kabis roll i Preconativärendet

När det gäller Kabis agerande och ansvar i Preconativärendet har utredningen inriktat sin granskning framför allt på följande frågor, nämligen Kabis användande av hydrofobgelmetoden för virusinaktivering, Kabis marknadsföring av Preconativ framställt med denna metod, Kabis informationsansvar gentemot SLA samt Kabis blandning av testad och icke testad blodplasma i samma tillverkning.

6.1 Användande av gelmetoden för inaktivering av HIV

Gelmetoden har närmare beskrivits i föregående kap. Den utgörs av en reduktionsmetod som innebär att virus avlägsnas genom bindning till en gel. Teoretiskt kan reduktionsförfarandet tänkas bli upprepat i ett stort antal led så att blodplasman helt befrias från virus. I praktiken kan det dock inte med 100-procentig säkerhet garanteras att alla viruspartiklar avlägsnas. Varje partikel som blir kvar i plasman behåller sin smittoeffekt oförändrad. Här skiljer sig gelmetoden från värmebehandlingsmetoden som påverkar samtliga viruspartiklar i blodplasman och oskadliggör deras infektivitet. Värmebehandling – utförd vid rätt temperatur och under tillräckligt lång tid – är på så sätt en klart överlägsen metod när det gäller virusinaktivering.

Vid valet av reningsmetod måste också andra omständigheter vägas in. Reducering genom gelmetoden påverkar i huvudsak inte blodplasman på annat sätt än att det skadliga viruset adsorberas bort. Med uppvärmning förhåller det sig annorlunda. Blodfaktorkomponenterna kan ta skada eller förlora i effektivitet. En ökad risk för att blodplasman kan framkalla blodpropp har också diskuterats. Dessa problem var i mitten på 1980-talet mest uttalade beträffande faktor IX-preparat. Värmebehandlade sådana preparat kom ut på marknaden först 1985 men slutlig utvärdering när det gällde HIV skedde senare. Innan man fått klart för sig vid vilken temperatur och under hur lång tid värmebehandlingen skulle ske inträffade

HIV-överföring även med värmebehandlade (i dessa fall utländska) preparat. Från mitten av 1985 får dock dessa problem anses i stort sett övervunna.

Kabi hade infört gelmetoden i sin produktion redan 1983, då för att avlägsna hepatit B virus ur blodplasman. Erfarenheterna betecknades som mycket goda och lades till grund för Kabis beslut att använda metoden också för reduktion av HIV. Frågan är om Kabi i det läget överskattade sina tidigare erfarenheter av metoden och gjorde en för lättvindig parallell mellan reduktion av hepatit-virus och reduktion av HIV. I den riskvärdering som Kabi måste göra kunde möjligen en viss risk för hepatit B accepteras eftersom den sjukdomen är mindre allvarlig. Motsvarande riskbedömning borde inte kunna göras för HIV som enligt vad man visste redan 1984/85 ledde till en dödlig sjukdom utan möjlighet till adekvat behandling.

Utredningen vill dock inte kritisera Kabis åtgärd att fortsätta att använda gelmetoden i sin produktion i förhoppning att den också skulle reducera HIV. De alternativ som stod till buds med värmebehandling var vid den tidpunkten, 1984, inte självklart säkrare och någon utvärdering av värmemetoden beträffande HIV förelåg inte. Kabi hade också som ledande tillverkare av blödarmedicin i Sverige att ta hänsyn till det behov av kontinuerlig tillgång på faktor VIII- och faktor IX-preparat som förelåg. En avvägning fick således också ske mellan att tillhandahålla ett preparat som inte i alla avseenden var dokumenterat riskfritt och att inte tillhandahålla något preparat alls. Det senare skulle kunna äventyra de blödersjukas liv och hälsa.

Det bör också framhållas att det vid denna tid inte hade förekommit särskilt många fall av HIV i Sverige. Totalt hade 16 fall anmälts t.o.m. 1984 men det hade ännu inte hittats någon HIV-smittad person bland landets blodgivare. De begränsade kunskaperna om förekomst av HIV-smittade blodgivare ledde till att högst 1 per 1000 plasmadonationer antogs kunna komma från HIV-infekterad donator och att mängden virus i en HIV-infekterad blodplasma var relativt liten.

Den 20 februari 1985 blev det emellertid känt att man upptäckt en blodgivare som visat sig vara HIV-positiv. Frågan uppstår om det i detta läge var användningsfritt att Kabi fattade beslut om att fortsätta behandla faktor IX-preparatet, Preconativ, med gelmetoden samtidigt som Kabi beslöt att omgående införa värmebehandling av faktor VIII-preparatet, Octonativ. Kabi hade visserligen kommit längre i förberedelserna för värmebehandling av Octonativ och funnit att gelmetoden inte i alla avseenden var lämplig för Octonativ eftersom gelen band också en del faktor VIII-

komponenter, men beslutet måste i första hand ses som resultatet av en riskavvägning. Huruvida det i detta läge var riktigt av Kabi att göra en annan riskvärdering beträffande Preconativ och låta tillverkningen fortsätta med bibehållen rening endast genom gelmetoden kan naturligtvis sättas ifråga. Kabi har hänvisat till gelmetodens teoretiska överlägsenhet och till de framgångar som Kabi hade haft med metoden vid rening från hepatit B virus. Vidare har Kabi erinrat om de komplikationer som värmebehandling enligt vad man vid den tiden visste kunde ha för faktor IX-preparat. Kabis ställningstagande framstår mot bakgrund av dessa förhållanden och den kunskap som man då hade om HIV:s smittsamhet som förståeligt. En viktig omständighet i sammanhanget är att det vid den tidpunkten inte framkommit några ifrågasättanden av gelmetodens tillförlitlighet från något håll, en omständighet som – jämte föreliggande information – hade betydelse för SLA:s medgivande den 12 mars 1985 till Kabi att fortsätta med gelmetoden vid Preconativframställningen.

Att Kabi och SLA var överens om att gelmetoden skulle utvärderas beträffande dess effekt på HIV förändrar inte utredningens slutsats. Det kan visserligen sägas att utvärdering rimligen bör föregå ett beslut om godkännande. Hade t.ex. Preconativ inte redan varit registrerat som farmaceutisk specialitet hade förutsättningar sannolikt inte förelegat för en registrering förrän resultatet av utvärderingen förelåg klar. I och med att preparatet redan var registrerat och att en ytterligare reningsmetod hade aktualiserats därefter som följd av en ny smitta, låg det inte något handläggningsmässigt felaktigt i att utvärderingen skedde under tiden som preparatet var tillgängligt på marknaden.

Med hänsyn till den vikt som SLA mycket tydligt lät Kabi förstå att SLA knöt till utvärderingen får det anses ha ålegat Kabi att med kraft och med användande av minsta möjliga tid genomföra utvärderingen. Det är möjligt att denna skulle ha kunnat ske i ett högre tempo än vad som blev fallet. Studierna var dock av mycket komplicerad natur och krävde tillgång till extern expertis, säkerhetsutrustning och särskild teknik som inte var tillgänglig i Sverige. Kabi kan knappast klandras för någon försummelse i detta avseende.

6.2 Kabis tillhandahållande av Preconativ under utvärderingstiden

Att det skulle dröja ganska lång tid innan resultatet av den i april 1985 startade utvärderingen av gelmetoden skulle föreligga måste ha stått klart för både Kabi och SLA. Erfarenhetsmässigt kräver valideringsverksamhet av detta slag en tidsåtgång uppemot ett år eller mer. Detta förhållande synes inte ha aktualiserat frågan huruvida det var lämpligt att under tiden tillhandahålla Preconativ på marknaden. Inte heller har det ansetts motiverat att i FASS-texter beskriva att risk för överförande av HIV inte kunde helt uteslutas. En sådan text fanns beträffande hepatit t.o.m. 1985 års FASS. Fr.o.m. 1986 års FASS angavs endast följande: "För att ytterligare reducera risken för överföring av hepatitvirus och HIV har i produktionen införts ett specifikt reningssteg baserat på affinitetskromatografi." Det har inte heller i det material som utredningen förfogat över framgått att Kabi eller SLA på något sätt varnade läkare och patienter för risken för HIV-smitta vid behandling med Preconativ.

Nu i efterhand kan det sägas att det borde ha varit på sin plats med en sådan varning. I varje fall är det svårt att förstå varför den tidigare FASS-texten beträffande hepatit inte återkom i senare årgångar med samma lydelse också för HIV. Det kan visserligen sägas att varje behandlande läkare själv borde kunna dra slutsatser angående risken eftersom Preconativ framställs av humanplasma. Sådana slutsatser drogs dock inte. Den patient som smittades genom Preconativ vid en operation i september 1985 har inför utredningen uppgivit att han inte fick någon som helst varning för smittrisk genom Preconativ inför operationen. Skulle en varning utfärdas får ansvaret för detta i första hand åvila Kabi. Att Kabi inte vidtog någon åtgärd får tillskrivas Kabis vid denna tid stora övertygelse om gelmetodens effektivitet, en uppfattning som fann stöd i SLA:s medgivande till Kabi att även i fortsättningen använda metoden.

Det har i annat sammanhang framhållits att försäljningen av Preconativ borde ha licensbelagts i avvaktan på utvärderingen av hydrofobgelmetoden och att Kabi borde ha tagit initiativ till en sådan åtgärd. Man skulle därigenom göra behandlande läkare observanta på de risker som behandling med Preconativ skulle kunna ha med avseende på överföring av smitta. Ett beslut om licensbeläggning skulle emellertid förutsätta att registreringen av Preconativ drogs tillbaka. Det kan inte uteslutas att SLA i ett sådant läge hade aktualiserat frågan om samma åtgärder också för andra blodbaserade preparat, t.ex. Octonativ. Det är väl känt att SLA vid denna tidpunkt hade uppfattningen att såväl värmebehandling som

behandling med hydrofobgelteknik hade sina förtjänster men också sina brister och att ingen metod egentligen var bättre eller sämre än den andra. Ingrepp av så allvarlig natur som indragning av registrering av ett preparat framställt med den ena metoden skulle därför möjligen ha kunnat initiera indragning av registreringen av preparat framställda med den andra metoden. Sådana beslut skulle komplicera och kanske allvarligt störa försörjningen av preparat för de blödarsjuka.

Utredningen nöjer sig därför på denna punkt med ett konstaterande att Kabi möjligen hade bort mer än vad som framgår av det material som utredningen haft tillgång till i olika sammanhang – genom artiklar, föredrag och annan information – framhålla att Preconativ inte var en 100 procentigt säker produkt och att risk för överförande av HIV-smitta inte kunde helt uteslutas. En lämplig åtgärd kunde ha varit att vända sig direkt till de läkare som behandlade blödarsjuka och som inte var särskilt många.

6.3 Kabis informationsansvar gentemot SLA

Den med SLA överenskomna utvärderingen av gelmetoden krävde för sitt genomförande tillgång till virologisk expertis som inte fanns inom Kabi. I avsnitt 4.8 har redovisats hur Kabi uppdrog åt Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö att göra en experimentell undersökning. Det låg i sakens natur att forskarna skulle avrapportera sina försök fortlöpande till Kabi och det har vid de sammanträffanden och samtal som utredningen haft med forskarna och företrädare för Kabi framkommit att man redan från början hade mycket täta kontakter och omfattande diskussioner kring arbetet. Någon skriftlig avrapportering verkar inte ha skett förrän Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö den 13 augusti 1985 sände över en rapport, daterad den 8 augusti 1985, med redovisning av vissa primärdata och vissa slutsatser. De sistnämnda gick ut på att gelen band 93,3-95 % av HIV som tillsattes Preconativet men att denna reduktion inte räckte till att eliminera 6 000 infektiösa enheter HIV. Följaktligen kunde infektiöst virus påvisas i faktor IX-preparat som renats fram genom hydrofob gel.

Kabi har betonat att rapporten gällde överbelastningsförsök utan en given parallell till vad man då visste om förekomst av HIV i blodplasma och att slutsatserna måste relateras till detta. Läser man slutsatserna som hänförliga till produktionsförhållanden får man, har Kabi framhållit, en felaktig bild. Det framgår emellertid samtidigt mycket klart att Kabis bio-

kemiska expertis och de båda virologerna hade mycket skilda uppfattningar om tolkningen av det dittills framtagna materialet. En av Kabis företrädare har inför utredningen beskrivit diskussionerna mellan de båda sidorna som en vetenskapskrock. En annan har redovisat att hon läste rapporten med stor irritation eftersom den enligt hennes mening innehöll åtskilliga felberäkningar och tveksamheter. Samtidigt visade rapporten, har det framhållits från Kabis sida, att gelen band virus.

Huruvida Kabi hade bort dra den slutsatsen av augustirapporten att tillverkningen av Preconativ borde stoppas under den fortsatta utvärderingstiden är svårt att säga. Valet stod mellan att stoppa produktionen eller fortsätta att producera med gelmetoden. Att Kabi bestämde sig för att på det i augusti föreliggande materialet välja det sistnämnda alternativet kan nu i efterhand beklagas. Valet stod – har det sedermera visat sig – knappast i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Att det möjligen fick anses göra det då kan dock inte uteslutas.

Det må vara hur som helst med vilken tolkning som hade mest fog vid denna tidpunkt. Frågan har belysts och kommenterats i föregående kapitel. Vad som framstår som klart anmärkningsvärt är att Kabi valde att hålla SLA helt utanför varje som helst information om rapporten. Varken när rapporten kom in till Kabi i augusti 1985 eller senare har Kabi överlämnat den till SLA eller informerat SLA om rapportens innehåll. Rapporten är de facto ännu inte överlämnad till SLA av Kabi. Detta är desto egendomligare som SLA som uttrycklig förutsättning för Kabis fortsatta användande av gelmetoden redan vid sammanträdet den 12 mars 1985 krävde att metoden blev validerad. Företrädare för SLA har uppgivit att SLA muntligen vid ett flertal tillfällen efterlyst hos företrädare för Kabi redovisning av valideringsförsöken och att Kabi därvid svarat att något material av värde inte var att redovisa. Detta har Kabi bekräftat inför utredningen. Bortsett från att svaret var felaktigt i sak var det också ett avsteg från den överenskommelse som Kabi träffat med SLA om utvärderingen. SLA hade all anledning att förvänta sig att Kabi skulle lojalt följa den överenskommelsen.

Kabi har invänt att rapporten från forskarna var att betrakta som ett internt underhandsmaterial. Invändningen kan – när det gäller att bedöma Kabis skyldighet att informera SLA – knappast förtjäna avseende. Med stor tydlighet har framgått under utredningsarbetet att kontakter mellan SLA och läkemedelsföretag mycket bygger på förtroende för varandra, för öppenhet och brett informationsutbyte. Att denna ordning plötsligt skulle upphöra vid en rapport som gällde ett ytterst angeläget

säkerhetsärende bara för att rapporten innehöll information som Kabi ville ifrågasätta kan inte accepteras.

Enligt 19 a § läkemedelskungörelsen åligger det den som fått registrering av en farmaceutisk specialitet att informera SLA om bl.a. nya rön beträffande specialiteten som kan vara av betydelse för registreringen. Det är uppenbart att denna föreskrift skulle få omedelbar tillämpning om utvärderingen skulle visa att gelmetoden inte hade godtagbar effekt mot HIV. Enligt utredningens bedömning kan det hävdas att forskarnas augustirapport hade ett så stort informationsvärde att det – oberoende av Kabis ifrågasättande – i enlighet med 19 a § ålegat Kabi att vidarebefordra rapporten till SLA eller informera SLA om rapportens innehåll. Det bör också antecknas att Kabi inte heller hade någon anledning att förvänta sig att SLA skulle informeras om rapporten genom någon annans försorg. Kabis försummelse förstärks av att SLA också under hösten 1985 vid ett flertal tillfällen efterfrågat dokumentation från valideringen men trots detta inte fått del av rapporten eller något annat material.

Genom att inte vidarebefordra den aktuella informationen har Kabi förtagit SLA möjligheten att ompröva sitt ställningstagande att Preconativ alltjämt fick tillverkas med användande av gelmetoden. Det är inte meningsfullt att spekulera i vilka åtgärder SLA hade vidtagit om SLA fått del av rapporten. När väl smittfallen blev kända i mars 1986 vände sig SLA omgående till en extern virologkonsult och fick synpunkter som satte gelmetodens tillförlitlighet i fråga. Det kan inte uteslutas att något liknande hade kunnat ske redan i augusti/september 1985 och givit SLA anledning att dra in registreringen för Preconativ eller vidta andra åtgärder.

6.4 Användandet av testad och otestad blodplasma i samma tillverkning

Sedan maj 1985 gällde Socialstyrelsens föreskrifter att blod och plasma inte fick tas från personer som tillhörde vissa närmare angivna riskgrupper. I samma månad började de första blodcentralerna att testa blodgivare på förekomst av antikroppar mot HIV. Vid september månads utgång testades i praktiken alla blodgivare i landet. Kabi tog själv ett initiativ genom en skrivelse den 4 juni 1985 till samtliga blodcentraler i landet som resulterade i att Kabi fr.o.m. den 15 augusti endast tog emot blodplasma som var testad. Det lager av otestad plasma som Kabi redan hade fortsatte Kabi att använda tillsammans med testad plasma fram till den 15

november 1985. Kabi tillhandahöll också produkter framställda av otestad plasma fram till mitten av april 1986.

Det får anses lovvärt att Kabi i juni 1985 aviserade sin avsikt att genomföra obligatorisk testning av alla bloddonationer inom kort. Vad Kabi vid den tidpunkten inte förefaller att ha tagit klar ställning till var hur Kabi skulle förfara med det lager av otestad blodplasma som företaget förfogade över. Det verkar som om företaget saknade en genomtänkt strategi för hur övergången till användande av enbart testad råvara skulle verkställas. Det var allmänt bekant att en sådan övergång krävde en viss omställningstid på två till tre månader. En sådan tid kunde i och för sig mätas ut mellan Kabis brev den 4 juni och slutdatum då all ny råvara skulle vara testad. Det kunde därför inte helt uteslutas att Kabis uppläggning kunde uppfattas så att det efter den 15 augusti inte längre skulle användas någon otestad råvara i produktionen. Att dra samma slutsats av formuleringen i Kabis brev den 4 juni – vilket SLA gjorde – är däremot knappast rimligt. I brevet sägs ingenting om Kabis ineliggande lager av otestat blod och brevet var utformat som en enkät till blodcentralerna om deras testningskapacitet. Var SLA osäker om den rätta tolkningen av brevet hade SLA lämpligen kunnat kontakta Kabi vilket inte skedde.

Vad som möjligen kan efterlysas även i detta avseende är information från Kabi till SLA. Socialstyrelsen ägnade stor uppmärksamhet åt säkerhetsfrågor i samband med blodgivning och hade utfärdat föreskrifter i ämnet. När Kabi för sin del införde ännu mer restriktiva föreskrifter kunde det möjligen anses motiverat att Kabi informerade SLA om sitt beslut. Om Kabi hade tagit en sådan kontakt hade det missförstånd mellan Kabi och SLA som sedan uppstod kunnat undvikas. SLA hade också givits möjligheter att lämna synpunkter och eventuella anvisningar för i vilken omfattning den otestade blodplasman hade kunnat användas i produktionen.

Under tiden fram till den 15 november 1985 använde således Kabi såväl testad som icke-testad blodplasma i sin tillverkning. Eftersom det under den tiden inte fanns någon föreskrift om obligatorisk testning av blodgivare eller bloddonationer kan Kabis förfarande inte anses formellt felaktigt. Det borde också stå klart för t.ex. SLA att en övergång till endast testad råvara krävde sin övergångstid för att inte äventyra störning i den industriella processen och för att säkra tillräcklig tillgång på färdig produkt. Det kan möjligen hävdas att det var något osnyggt att Kabi handlade som Kabi gjorde men företaget kan inte direkt klandras för att det använde det gamla lagret av otestad blodplasma tillsammans med testad

plasma. Det hör också till saken att Kabi hela tiden hade ett led med i produktionen som innebar att virus inaktiverades genom värmebehandling eller gelteknik.

Efter mottagandet av Eva Maria Fenyös och Birgitta Åsjös rapport i augusti 1985 hade Kabi dock bort fråga sig om det var klokt att använda otestat blod just till framställningen av Preconativ. Fler och fler rapporter hade då inkommit från utlandet om framgångar med värmebehandlingsmetoden. Att använda den metoden vid utnyttjande av otestad råvara borde därför framstå som mer försvarligt. Den testade blodplasman kunde då reserveras för tillverkningen av Preconativ.

När det slutligen gäller huruvida det var riktigt av Kabi att sälja Preconativ tillverkat på otestad plasma ända fram till den 14 mars 1986 är utredningen närmast av den uppfattningen att detta knappast kan accepteras. Införandet av kravet på test av blodgivare var ett led i Kabis strävan att förbättra säkerheten hos sina produkter. Det måste således förutsättas att nya produkter var säkrare än gamla. Denna omständighet hade bort föranleda Kabi att – så snart som produktionen på testat Preconativ tagit fart – upphöra med försäljningen av äldre lager otestat Preconativ. Detta hade enligt utredningens bedömning bort kunna ske betydligt tidigare än vad som nu blev fallet. Kabi kan inte undgå kritik på den här punkten.

6.6. Sammanfattning

Kabi kan inte kritiseras för att företaget fortsatte att använda hydrofobgelmetoden i sin tillverkning av Preconativ för att inaktivera inte bara hepatit B virus utan också HIV. En omprövning av detta ställningstagande hade bort ske när det i februari 1985 blev bekant att man funnit en blodgivare som visat sig vara HIV-positiv.

Preconativutredningen har dock förståelse för att Kabi fortfarande satsade på gelmetoden samtidigt som arbete med utvärdering av metoden omgående sattes igång. Att Kabi vidhöll metoden även efter uppdragsforskarnas första rapport den 8 augusti 1985 med vissa preliminära slutsatser angående gelteknikens tillförlitlighet kan däremot beklagas.

Klart klandervärt är att Kabi underlät att informera SLA om augusti-rapporten. En skyldighet att informera SLA kan utläsas i 19 a § läkemedelskungörelsen. Genom Kabis underlåtenhet betogs SLA möjligheten att bedöma huruvida fortsatt produktion av Preconativ kunde accepteras med användande av hydrofobgelmetoden som enda reningsmetod.

Kabi hade även i övrigt bort svara för en bättre information angående riskerna för biverkningar vid användandet av Preconativ. En upplysning att Preconativ inte var en 100 procentigt säker produkt och att risk för överföring av HIV-smitta inte kunde helt uteslutas hade bort tas in i FASS och även på annat sätt bort förmedlas till behandlande läkare och berörda patienter.

När det gäller Kabis åtgärd att blanda testad och otestad blodplasma i sin produktion fram till den 15 november 1985 gör utredningen den bedömningen att förfarandet var osnyggt men att åtgärden inte kan direkt klandras. Kabi hade däremot tidigare än vad som skedde bort upphöra med försäljningen av Preconativ som var framställt på otestad blodråvara.

7 Överväganden angående SLA:s roll i Preconativärendet

När det gäller SLA:s roll i Preconativärendet har utredningen inriktat sin granskning framför allt på följande frågor, nämligen allmänt om SLA:s tillsyn, godkännandet av hydrofobgelmetoden för virusinaktivering, medgivandet att metoden fick användas medan utvärdering pågick, uppföljningen av utvärderingen, bevakningen av frågan om Kabis användande av testad och otestad blodplasma i samma tillverkning, SLA:s inspektion och insatser när smittfallen inträffat samt myndighetens rutiner beträffande dokumentering.

7.1 Allmänt om SLA:s tillsyn

Enligt 17 § läkemedelsförordningen (1962:701) ålåg det Socialstyrelsen att utöva tillsyn över efterlevnaden av förordningen och i anslutning därtill meddelade föreskrifter. Vid den tid som är aktuell i ärendet åvilade tillsynsuppgiften styrelsens läkemedelsavdelning, SLA. För att kunna utöva tillsynen på ett effektivt sätt hade SLA enligt 18 § bl.a. rätt att få tillträde till lokal där läkemedel tillverkades, rätt att ta prov av läkemedel och att företa undersökning. Om det behövdes för att tillsynsverksamheten skulle kunna fullgöras fick SLA förelägga lämpligt vite.

Syftet med den statliga tillsynen är att genom olika kontroll- och informationsinsatser, grundade på vetenskaplig kompetens och metodik samt beprövad erfarenhet, främja säkerhet och effektivitet i försörjning och användning av läkemedel. Endast läkemedel som på ett vetenskapligt invändningsfritt sätt dokumenterats vara effektiva, säkra och av hög tillverkningskvalitet skall godkännas för användning i hälso- och sjukvården. I 4 § läkemedelsförordningen anges de grundläggande kraven på ett läkemedel så att det skall vara av fullgod beskaffenhet och inte vid normal användning får medföra skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Ett läkemedel kan således accepteras även om det på något sätt kan vara skadligt för patienten. En avvägning måste i sådana fall alltid göras mellan nyttan och skadan med medlet. I den avväg-

ningen kan pendeln tillåtas göra olika stora utslag beroende på sjukdomens svårighetsgrad. Är det fråga om en livshotande sjukdom där behandlingsalternativen är få kan man få acceptera ett läkemedel även om det ger upphov till svåra biverkningar. En komplikation är att vår kunskap har sina begränsningar och att det därför bli nödvändigt att ständigt hålla sig á jour med tillkommande erfarenhet och nya rön inom forskning, teknik och andra områden.

Det nuvarande systemet för läkemedelskontroll bygger på en skyldighet för tillverkaren att ta fram det material som behövs för den statliga tillsynen. Det är alltså denne som skall ge underlag för tillsynsmyndighetens beslut. Och det är även denne som har bevisbördan för att ett läkemedel uppfyller grundläggande krav på kvalitet, effekt och säkerhet och inte har oacceptabla biverkningar. Å andra sidan åvilar det tillsynsmyndigheten att bedöma materialet på ett vetenskapligt sätt. Vidare åligger det myndigheten – när läkemedlet väl blivit tillgängligt för klinisk användning – att bedriva uppföljande efterkontroll i takt med nyvunna kunskaper och erfarenheter.

Det är givet att tillsynsmyndighetens uppgifter är mycket viktiga och ansvarskrävande. Myndighetens verksamhet skall fungera som en garanti för att den enskilde kan ha tilltro till de läkemedel som erbjuds i landet. En sådan tilltro förutsätter att kommersiella intressen aldrig får gå före den enskildes säkerhet till liv och hälsa och att tillsynen alltid grundas på bedömningar som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Preconativutredningen har inte under den korta tid som stått till förfogande kunnat göra någon djupare undersökning av hur tillsynsmyndigheten allmänt sett lever upp till dessa mål. Den granskning som utredningen har kunnat genomföra har dock inte givit anledning till något särskilt uttalande utöver följande.

Det har från vissa håll antytts att tillsynsmyndighetens framtoning som företrädare för den statliga kontrollen blivit något för tam. Förhållandet mellan läkemedelsföretagen – i varje fall de svenska företagen – och tillsynsmyndigheten skulle ha utvecklats sig mer och mer i riktning mot samförstånd och samarbete. Skillnaden i rollerna som kontrollerad och kontrollant skulle samtidigt ha suddats ut.

Det har från företrädare från både SLA och Kabi framhållits att kontakterna dem emellan bygger på förtroende för varandra men också på respekt för varandras skilda funktioner på läkemedelsområdet. Sammanträffanden sker inte bara i anslutning till pågående ärenden utan också i stor utsträckning i samband med kurser, konferenser och symposier i

Sverige och i utlandet liksom vid sammanträden med olika offentliga och privata organ där både läkemedelsindustrin och tillsynsmyndigheten är representerade. Det faller av sig självt att det genom sådana breda kontaktytor kan växa fram en känsla av samhörighet och kollegialitet framför allt på det vetenskapliga området. Utredningen har inte funnit att denna utveckling – såvitt framgår av det material som utredningen förfogat över – gått så långt att den påverkat tillsynsmyndighetens fria och oberoende ställning. Det finns därför inte anledning till något kritiskt påpekande.

7.2 Godkännandet av hydrofobgelmetoden för virusinaktivering

Den 24 januari 1983 anökte Kabi om godkännande av hydrofobgelmetoden för framställning av Preconativ. Av ansökan framgick att Kabi däri-genom ville minska risken för överföring av hepatit B. SLA beslöt, efter viss skriftväxling med Kabi, den 28 april 1983 att godkänna den "modifierade isoleringsprocessen för specialiteten". Beslutet fattades av en handläggare på SLA:s registreringsbyrå.

Mot beslutet i sak kan inte riktas någon kritik. Vid tidpunkten för beslutet förelåg en tillfredsställande dokumentation från Kabis sida angående gelmetodens användbarhet för adsorption av hepatit-virus.

Huruvida ärendet borde prövas och avgöras av en handläggare eller föras upp på en högre beslutsnivå kan naturligtvis diskuteras. Av de anvisningar som Socialstyrelsen hade utfärdat för Registrering av farmaceutiska specialiteter och som gällde vid beslutstillfället (Nr 31) framgår att olika handläggningskrav kunde ställas om ärendet gällde en helt ny tillverkningsmetod eller en metod som kompletterade den tidigare tillverkningsmetoden, t.ex. som i detta ärende genom införandet av ett extra reningssteg. Någon skyldighet för Kabi att inhämta SLA:s godkännande förelåg sannolikt inte. Att Kabi ändå lämnade in en ansökan kan troligen hänga samman med att Kabi ville redovisa geltekniken i kommande FASS-text.

Mot bakgrund av vad nu anförts ser utredningen inget fel i att beslutet om godkännande träffades på handläggarnivå.

Erfarenheterna från Preconativärendet kan däremot enligt utredningens bedömning göra det motiverat att närmare se över i vilken omfattning godkännande bör inhämtas för ändringar i tillverkningsförfarandet för registrerade specialiteter.

7.3 Medgivande att använda metoden under pågående utvärdering

Utredningen har i avsnitt 6.1 bedömt Kabis beslut att fortsätta behandla Preconativ med gelmetoden – efter beskedet att man funnit en HIV-positiv blodgivare – samtidigt som Kabi beslöt att införa värmebehandling såvitt gällde Octonativ. Utredningen har efter redovisning av olika skäl som kunde tala för Kabis bedömning uttryckt förståelse för Kabis beslut.

Med hänvisning till dessa skäl kommer utredningen till samma slutsats när det gäller att bedöma SLA:s beslut att medge Kabi att använda gelmetoden även i fortsättningen. Företrädaren för SLA har inför utredningen uppgivit att SLA stödde sitt ställningstagande dels på den information som vid den tidpunkten var tillgänglig beträffande gelmetodens lämplighet för virusadsorption, dels på det förhållandet att det inte från något håll kommit fram något ifrågasättande beträffande teknikens tillförlitlighet. Även om det bör påpekas att den information som fanns om teknikens lämplighet för adsorption av HIV var mycket begränsad, är utredningen beredd att acceptera SLA:s ställningstagande.

Ytterligare en anledningen till att utredningen är beredd att godta SLA:s beslut är att beslutet kombinerades med ett krav på utvärdering av metoden och att SLA förvissat sig om att Kabi ställde upp på detta krav.

7.4 SLA:s bevakning av utvärderingen

Utvecklingen av HIV-problemet följdes enligt vad utredningen kunnat finna med stor uppmärksamhet hos SLA och Socialstyrelsen i övrigt. Åtgärder vidtogs bl.a. för att så långt möjligt undvika att få HIV-smitta i bloddonationer. SLA:s företrädare har inför utredningen uppgivit att han snabbt blev informerad om Kabis uppdrag till de två forskarna på Karolinska Institutet och om starten för deras försök. Han har också uppgivit att han upplystes om fortsatta försök i USA. Vidare har han angivit att han under sommaren 1985, hösten 1985 och första kvartalet 1986 vid upprepade tillfällen muntligen efterfrågat hur utvärderingen fortlöpte. Han hade emellertid inte fått några andra svar av Kabi än att försöken fortsatte och att de dittills visat att hydrofobgelen band HIV. Något skriftligt material hade han inte fått, således inte den redan den 13 augusti 1985 till Kabi avsända rapporten av den 8 augusti med vissa slutsatser. Han har inför utredningen uppgivit att han bedömde det som klart klandervärt av

Kabi att undanhålla SLA information och därigenom förta SLA möjligheten att ompröva registreringen av Preconativ eller vidta andra åtgärder.

Närmare hörd om sina efterforskningar hos Kabi har han uppgivit att dessa uteslutande hade framförts muntligt. Någon skriftlig framställning eller något skriftligt föreläggande hade inte gjorts, eftersom en sådan åtgärd inte framstod som növändig med hänsyn till det goda informationsutbyte som eljest rådde mellan Kabi och SLA. Han kunde inte ange hur många påminnelser som hade gjorts, i vilka sammanhang de hade förekommit och vad de mera exakt hade haft för innehåll. Någon dokumentation om gjorda påminnelser fanns inte heller. Några försök att erhålla upplysningar direkt från forskarna hade han inte gjort.- Företrädare för Kabi har vitsordat att muntliga förfrågningar om resultat från utvärderingen hade förekommit men har samtidigt sagt att de inte uppfattade kontakterna som preciserade krav på information.

Utredningen har i avsnitt 6.3 allvarligt klandrat Kabi för dess underlåtenhet att sända över augusti-rapporten till SLA eller informera SLA om rapportens innehåll. En sådan åtgärd borde i det rådande läget vara självklar. Utredningen har dock inte kunnat undgå att få intrycket att SLA själv har en viss del i skulden till att myndigheten blev utan information. De efterlysningar som gjorts från SLA:s sida vid olika tillfällen förefaller ha framförts på ett alltför kraftlöst sätt och de har i vart fall inte givit något resultat. Det borde ha stått klart för SLA att forskarna och Kabi hade fortlöpande kontakt och att forskarna rimligen på något sätt avrapporterade hur deras arbete fortskred. Det kunde därför ha varit på sin plats att SLA direkt efterhörde om det förelåg något skriftligt material. I ett sådant läge hade Kabi knappast kunnat ha underlåtit att omnämna augustirapporten.

Man skall också ha i minnet att SLA bedömt det som mycket angeläget att en utvärdering skedde av gelmetoden och kopplat detta som ett villkor till metodens fortsatta användande. Med beaktande av detta förhållande framstår det som förvånande att SLA inte med större eftertryck krävde upplysningar under utvärderingsarbetets gång.

7.5 Bevakning av frågan om Kabis användande av testad och otestad blodplasma i samma tillverkning

Utredningen har i avsnitt 6.4. behandlat Kabis tillvägagångssätt att fram till den 15 november 1985 blanda testad och otestad blodplasma i sin produktion. Kabis åtgärd har bedömts som osnygg men inte direkt klandervärd. En brist i kommunikationerna mellan Kabi och SLA har också kommenterats.

SLA har hävdad att Kabis åtgärd att blanda testad och icke testad råvara strider mot god tillverkningsd på läkemedelsområdet och även mot den information som Kabi gick ut med i sitt brev den 4 juni 1985 till samtliga blodcentraler. I det brevet förklarade nämligen Kabi att det var angeläget att snarast övergå till tillverkning från enbart testad – negativ – plasma.

Utredningen har redan anfört att Kabis brev den 4 juni inte innehåller något uttalande om att Kabi från en viss tidpunkt skulle använda endast testad blodplasma i sin produktion och att SLA gör en övertolkning av texten i brevet.

Eftersom SLA reagerat så starkt på Kabis tillvägagångssätt att använda det gamla lagret av otestad råvara tillsammans med ny testad råvara inställer sig frågan varför SLA – när myndigheten fick kännedom om Kabis brev den 4 juni 1985 till blodcentralerna – inte tog kontakt med Kabi för att efterhöra vilka planer företaget hade. Ett enkelt telefonsamtal hade kunnat klargöra saken och SLA hade därmed blivit i stånd att bedöma det lämpliga och etiska i Kabis åtgärd.

Jämväl på denna punkt gör utredningen således konstaterandet att kommunikationerna inte fungerat helt tillfredsställande mellan Kabi och SLA och att även SLA får ta på sig ett visst ansvar för detta.

7.6 SLA:s inspektion av Kabi

I avsnitt 4.16 har redovisats hur läkemedelsinspektören Miles Fors den 25 mars 1986 inledde en inspektion av Kabi sedan smittfallen blivit kända. Att SLA omgående initierade en inspektion i anledning av det inträffade är en naturlig följd av föreskrifterna i 17 § läkemedelsförordningen och 26 § läkemedelskungörelsen.

Inspektionen förefaller också ha genomförts med omsorg och utan tidsutdräkt, åtminstone att döma av det material – minnesanteckningar och annat – som återfinns i Kabis dokumentation. Vad som är särdeles an-

märkningsvärt däremot är att det inte finns någon som helst dokumentation angående inspektionen i SLA:s handlingar. Inspektionen är inte ens uppförd i myndighetens inspektionsdiarium och den har aldrig mynnat ut i någon slutrapport eller något ställningstagande från myndighetens sida. Miles Fors egna anteckningar och de till Miles Fors från annan befattningshavare hos SLA överlämnade handlingarna angående Preconativärendet har inte kunnat återfinnas. Utredningens efterforskningar av materialet har inte lett till något resultat.

Några närmare föreskrifter som reglerar hur en inspektion skall dokumenteras och följas upp finns inte i läkemedelsförfattningarna. Genom den internationella regleringen på området, PIC, finns vissa riktlinjer och SLA själv hade vid den aktuella tidpunkten sedan länge byggt upp fasta rutiner. Varje inspektion åsattes inledningsvis ett internnummer i en löpande serie för verksamhetsåret. Sedan rapport över inspektionen upprättats registrerades denna i myndighetens diarium. I rapporten togs in inspektörens bedömningar och förslag. Sedan ärendet avslutats arkiverades samtliga handlingar i det aktuella företagens s.k. file.

Det kan bara konstateras att samtliga dessa rutiner har underlåtit i Preconativärendet. Ingen på SLA har kunnat ge någon förklaring till detta. Underlåtenheten är desto mer anmärkningsvärd som inspektionen rörde det mest uppseendeväckande och allvarliga ärende om läkemedelsbiverkningar som SLA dittills hade haft. Ärendet benämndes i termer som katastrof, ehuru SLA enligt vad som uppgivits för utredningen vid den tidpunkten inte upplevde att myndigheten hade något som helst ansvar för det inträffade.

Utredningen kan för sin del endast konstatera att SLA på den här punkten inte har följt sina egna rutiner och att underlåtenheten försvårar och i vissa avseenden omöjliggör en efterföljande granskning av myndighetens åtgöranden i ärendet.

Som angivits ovan har inspektionen av Kabi i anledning av Preconativärendet inte heller resulterat i någon slutlig bedömning av det inträffade från SLA:s sida. Av allmänna förvaltningsrättsliga utgångspunkter borde följa att varje ärende som en tillsynsmyndighet initierar också avslutas med något slag av beslut. Det måste vara av värde både för den som inspekteras och för den som eljest är berörd av ärendet att få del av tillsynsmyndighetens bedömning. Likaså kan det vara av intresse för andra företrädare för läkemedelsindustrin, för företrädare för hälso- och sjukvården samt för allmänheten att få del av hur tillsynsmyndigheten ser på frågor om tillverkning och tillhandhållande av läkemedel.

Nog väcker det förvåning att SLA inte ens i detta mycket speciella ärende har funnit anledning att fatta ett slutligt beslut med redovisning för det inträffade, för eventuella förklaringar till vad som skett och överväganden inför framtiden hur liknande saker skall kunna förhindras.

Utredningen kan inte uttrycka någon direkt kritik mot SLA för att något sådant beslut inte fattats eftersom föreskrifter och praxis inte tvingade myndigheten att göra så. Ingenting hade emellertid hindrat myndigheten att med hänsyn till allvaret i det inträffade ändå fatta ett sådant beslut.

Enligt utredningens mening kan det vara motiverat att närmare utreda huruvida en ordning bör införas enligt vilken inledda inspektionsärenden alltid avslutas med någon form av slutligt beslut.

7.7 Tillsynsmyndighetens bristande dokumentation

Det har redan i olika sammanhang framgått att SLA i Preconativärendet arbetade med en något informell attityd i sina kontakter med läkemedelsföretag och andra och låtit förtroendet för dem ta över behovet av egen dokumentering av inhämtade uppgifter och vidtagna åtgärder. Detta förhållande har också som framhållits ovan försvårat möjligheten att i efterhand följa tillsynsmyndighetens insatser i ärendet.

Enligt 16 § förvaltningslagen i dess lydelse vid den aktuella tidpunkten fanns det en anteckningskyldighet för uppgifter som lämnades av sökande i ett ärende, om en anteckning ansågs behövlig. Bestämmelsen lämnade ganska fritt utrymme för i vilken omfattning anteckningar behövde ske. Ytterst fick detta avgöras med ledning av den aktuella frågans vikt. Det bör då antecknas att Preconativärendet avsåg i sin egenskap av registreringsärende myndighetsutövning mot enskild, att det innehöll många svåra och känsliga ställningstaganden av närmast interimistisk karaktär, bl.a. tillstånd att använda en tillverkningsmetod som inte validerats, och att riskvägningarna i ärendet var svårare och mer komplicerade än i de flesta andra registreringsärenden. Enligt utredningens mening hade det därför varit befogat att SLA i tämligen stor omfattning förde anteckningar över sina muntliga kontakter med Kabi och andra i ärendet. SLA kan inte undgå kritik för sin underlåtenhet i detta avseende.

Genom den nya förvaltningslagen som trädde i kraft den 1 januari 1987 har reglerna om myndigheternas anteckningskyldighet skärpts. Enligt 15 § i den nya lagen åligger det en myndighet som får uppgifter på annat sätt än genom en handling och som kan ha betydelse för utgången i ett ärende, att anteckna uppgiften om ärendet avser myndighetsutövning mot

någon enskild. Med hänsyn härtill och till att Läke-medelsverket – enligt vad utredningen förstätt – redan har tagit upp frågan hur tillsynsmyndighetens dokumentering skall ombesörjas framöver, avstår utredningen från att själv lägga något förslag i saken.

7.8 Sammanfattning

De ibland antydda uppgifterna, att förhållandet mellan tillsynsmyndigheten och läkemedelsföretagen skulle ha utvecklats sig mer och mer i riktning mot samförstånd och samarbete och att skillnaden i rollerna som kontrollerad och kontrollant samtidigt skulle ha suddats ut, har inte kunnat bekräftas genom Preconativutredningens arbete. Tillsynsmyndighetens fria och oberoende ställning har såvitt utredningen kunnat finna inte påverkats av den kollegialitet på det vetenskapliga området som förvisso föreligger mellan aktörerna på läkemedelsområdet.

SLA:s beslut att medge fortsatt tillverkning av Preconativ våren 1985 med användande av gelmetoden lämnas utan kritik särskilt som SLA ställde som villkor för sitt godkännande att metoden skulle utvärderas.

Kabi har tidigare klandrats för att företaget inte informerade SLA om utvärderingsarbetets fortskridande. Utredningen anser dock att SLA inte själv kan undgå kritik för att myndigheten inte mer kraftfullt än vad som skedde efterlyste information från Kabi.

Även när det gäller kontakterna mellan SLA och Kabi i frågan om användande av testad och otestad blodplasma i samma tillverkning har kommunikationerna mellan parterna varit bristfälliga. SLA får ta på sig ett visst ansvar även för detta.

Tillsynsmyndigheten har i stor omfattning underlåtit att dokumentera uppgifter som muntligen tillförts Preconativärendet. Samma torde gälla generellt för andra registreringsärenden. Denna kritiska iakttagelse har Läke-medelsverket redan uppmärksammat på och åtgärder övervägs enligt vad verket låtit förstå för en ändring. Vad som framstår som särskilt anmärkningsvärt i Preconativärendet är att all dokumentation angående SLA:s inspektion av Kabi är borta. Någon förklaring härtill har inte gått att få.

Erfarenheterna från Preconativärendet gör det enligt utredningens mening motiverat att närmare se över i vilken omfattning godkännande bör inhämtas hos tillsynsmyndigheten för ändringar i tillverkningsförfarandet beträffande registrerade specialiteter. Vidare bör det enligt utredningens mening utredas huruvida en ordning bör införas enligt vilken inledda inspektionsärenden alltid skall avslutas med någon form av beslut.

8 Hade det inträffade kunnat undvikas?

Det är numera klarlagt att de fyra blödarsjuka smittades genom Preconativbehandling under tiden september-oktober 1985, att den smittade satsen Preconativ tillverkades av Kabi i april 1985 och att den smittade blod-donationen tappades på ett sjukhus i juni 1984. Enligt utredningens direktiv skall en bedömning göras om smittoöverföringen rimligen borde ha kunnat undvikas genom ett annat handlande från Kabis och SLA:s sida. Frågan är delvis av hypotetisk beskaffenhet och kan inte besvaras med ett klart ja eller nej. I det följande behandlas några frågor som skulle kunna tänkas ha påverkat händelseutvecklingen.

8.1 HIV-test av blodplasman

Den grundläggande orsaken till smittoöverföringen är att Kabi för tillverkningen av den aktuella satsen Preconativ använde sig av en blod-donation som var HIV-smittad. Hade all råvara testats på förekomst av antikroppar mot HIV skulle den smittade donationen ha kunnat sällas ut och kasseras. Möjligheter att genomföra HIV-test för praktiskt bruk blev tillgängliga i mars 1985 men allmän testning av blodplasma var inte genomförd förrän vid september månads utgång. Fr.o.m. mitten av november 1985 var all nyproduktion av Preconativ baserad på HIV-testad plasmaråvara. Det kan möjligen påstås att Kabi kunde ha genomfört övergången något tidigare men det skulle i så fall endast röra sig om någon eller några månader. Eftersom den aktuella satsen Preconativ tillverkades i april 1985 skulle inte en sådan åtgärd ha kunnat förhindra tillverkningen av den smittade satsen.

8.2 Åtgärder för reduktion av mängden HIV i blodplasman

När risken för överföring av HIV med inhemska plasmaproduktur blev uppenbar i mars 1985 i och med påvisandet av HIV-infektion hos en svensk blodgivare, hade värmebehandling visat sig vara användbar för inaktivering av HIV i faktor VIII-koncentrat. De nyttjade metoderna för värmebehandling varierade dock och frågan om metodernas effektivitet var delvis kontroversiell. Värmebehandling av Octonativ, Kabis faktor VIII-preparat, infördes snabbt i slutet av mars 1985 på basen av utländska och egna erfarenheter.

Motsvarande åtgärd vidtogs inte beträffande Preconativ av två skäl. För det första använde Kabi redan en metod för virusreducering i denna tillverkning, hydrofobgelmetoden, som visat sig väl lämpad för avlägsnande av hepatit B-virus och vars effektivitet i det avseendet fick anses som tillräckligt belagd. För det andra saknades det vid denna tid internationellt etablerad dokumentation beträffande värmebehandling av faktor IX-koncentrat och Kabis egna studier av sådan behandling hade inte kommit särskilt långt.

När det gäller användandet av hydrofobgelmetoden har utredningen i kapitel 5 redovisat metodens svagheter vilka förstärktes genom den felbedömning som Kabi - på grund av dåvarande kunskap - gjorde om mängden HIV i smittat blod. Tveksamheter föreligger i och för sig om metodens användbarhet för att förhindra överföring av en så allvarlig smitta som HIV innan utvärdering av metodens effektivitet skett. Utredningen har emellertid uttalat förståelse för att Kabi och SLA bedömde metoden - i brist på annan säkrare metod - som användbar våren 1985.

Vad utredningen däremot har svårare att förstå är varför Kabi inte med kraft samtidigt bedrev försök med värmebehandling av Preconativ. Studier med värmebehandling av faktor IX-koncentrat hade Kabi inlett i början av 1985. Avsikten var bl.a. att studera risken för trombogenicitet. Sedan våren 1985 visste man dock genom utländska erfarenheter att värmebehandling av faktor IX-koncentrat kunde ske utan förhöjd tromboserisk som biverkning. Om Kabi hade fortsatt sina försök med värmebehandling av faktor IX-preparat med större intensitet än som nu blev fallet hade ett värmebehandlat Preconativ med nödvändiga kliniska studier rimligen kunnat vara tillgängligt under senhösten 1985.

Med tanke på att de fyra blödarsjuka patienterna HIV-smittades under tiden september-oktober 1985 är det inte säkert att en övergång till

värmebehandling av Preconativ skulle ha kunnat förhindra smittoöverföringen. För detta skulle i så fall krävas att alla tidigare tillverkade satser Preconativ skulle ha dragits in. En sådan åtgärd framstår som mindre trolig med tanke på de problem som i så fall skulle ha uppstått beträffande tillgången på svensktillverkat faktor IX-preparat.

Frågan får emellertid anses komma i ett annat läge när Kabi i augusti 1985 får del av de preliminära bedömningarna av sina uppdragsforskare angående gelmetodens tillförlitlighet. Utredningen har tidigare i avsnitt 6.3 konstaterat att Kabi skulle ha informerat SLA om innehållet i forskarnas rapport den 8 augusti. Genom att underlåta detta har Kabi omöjliggjort för SLA att göra en egen riskbedömning i det nya kunskapsläget och besluta om åtgärder. Det är naturligtvis svårt att bedöma vilka åtgärder SLA i så fall hade aktualiserat. Om SLA beslutat att licensbelägga Preconativ i avvaktan på en slutlig utvärdering är det möjligt att den blödarsjuka som smittades vid en operation den 10 september 1985 hade - genom den uppmärksamhet kring risken för HIV-smitta som licenskravet hade medfört - senarelagt operationen och klarat sig från smitta. För detta hade dock fordrats att SLA handlade med mycket stor skyndsamtighet och hade möjlighet att bedöma de påtagliga konsekvenser för tillgången på blödarmedicin som en avregistrering av Preconativ - som krävs för licensbeläggning - hade inneburit. För övriga tre smittade patienter - som enligt vad utredningen förstätt - är beroende av kontinuerlig behandling med blödarmedicin hade denna åtgärd isolerad knappast kunnat medföra att smitta undvikits.

8.3 Frågan om ersättningspreparat

När Preconativ drogs in den 14 mars 1986 i samband med att det första smittfallet hade rapporterats medgav SLA användning av det österrikiska faktor IX-preparatet Prothromplex, tillverkat av Immuno, för att täcka sjukvårdens behov. Ansökan om registrering kom in till SLA redan i december 1980 men dokumentation om validering av värmebehandling kom in först den 23 augusti 1985.

Det kan således konstateras att det fanns ett ersättningspreparat latent tillgängligt i det tidsmässigt kritiska skedet. Om bedömningen inom Kabi och/eller SLA från och med våren 1985 hade varit att behandling med Preconativ innebar en reell om än liten risk för överföring av HIV, kunde användning av Preconativ ha upphört eller begränsats i avvaktan på antingen att man införde värmebehandling av preparatet eller genomförde

övergång till HIV-testad plasma i tillverkningen. Som ersättningspreparat till Preconativ skulle man då kunna använda Prothromplex på licens.

Hypotetiskt skulle åtgärder enligt dessa linjer ha kunnat förhindra överföringen av HIV-smitta till de fyra blödarsjuka patienterna. Det måste emellertid samtidigt framhållas att man på våren 1985 inte visste mer om den faktiska säkerheten med Prothromplex jämfört med Preconativ.

8.4 Produktinformation och utformning av FASS-texter

I avsnitt 6.2 har utredningen funnit att Kabi i sin informationsverksamhet hade bort mer än som blev fallet framhålla att Preconativ inte var en 100 procentigt säker produkt och att risk för överföring av HIV-smitta inte kunde helt uteslutas. Bl.a. har utredningen anmärkt på att Kabi i de texter som Kabi sänt in till FASS (sker som regel i oktober året före årgången) tagit bort varningen för hepatit-smitta och aldrig fört in någon varning för HIV-smitta utan endast hänvisat till det specifika reningssteget baserat på affinitetskromatografi.

Det kan självfallet inte bortses från att en bättre information – inte minst riktad direkt till specialkliniker för blödarsjuka – om risken för smitta, hade gjort behandlande läkare försiktigare i sin användning av Preconativ. De behandlade patienterna hade också kunnat informeras och beredas möjlighet att själva ta ställning till behandling med Preconativ. Det är ganska troligt att åtminstone den person som smittades vid operationen den 10 september 1985 då hade tvekat att genomföra operationen vid det tillfället så mycket sannolikare som det fanns ett tidigare fall av smittoöverföring i familjen i samband med operation.

En bättre information från Kabi om riskerna med Preconativ i avvaktan på den validering av hydrofobgelmetoden som SLA hade begärt hade kunnat bidra till ett undvikande eller begränsande av det inträffade.

8.5 Sammanfattning

Med åtgärder som i efterhand inte ter sig orimliga är det inte osannolikt att det inträffade hade kunnat undvikas eller i vart fall begränsas. Konsekvenserna av HIV-infektion, som ger problematiken en annan vidd än risken för överföring av t.ex. hepatit B-smitta, hade motiverat en mer öppen redovisning av svårigheterna och en mer rationell hantering av

ärendet. Bristande kunskapsunderlag om smittsamheten av HIV och mängden HIV i blodplasma, allt för stort förtroende till gelmetoden och otillräckligt informationsutbyte mellan Kabi och SLA har klart bidragit till de olycksbringande bedömningar som gjorts och som föranlett de fyra smittfallen.

Kalendarium över Preconativ-ärendet

25 maj 1973

Preconativ registrerades som en farmaceutisk specialitet hos Socialstyrelsens läkemedelsavdelning, SLA, på ansökan av Kabi som ett faktor IX - preparat.

9 juli 1975

Kabi ansökte om patent på en hydrofob affinitetskromatografi-metod för avskiljande/koncentrering av hepativirus typ B ur blandningar av biologiskt material, den s.k. gelmetoden.

24 januari 1983

Kabi ansökte om godkännande av ändrad produktionsmetod för Preconativ. Enligt ansökan avsåg Kabi att använda gelmetoden för att reducera risken att hepatitvirus typ B överfördes genom Preconativ.

8 mars 1983

Socialstyrelsen beslutade om föreskrifter (SOSFS 1983:6) med skyldighet för läkare som misstänker eller konstaterar fall av AIDS att anmäla detta till Statens Bakteriologiska Laboratorium, SBL.

28 april 1983

SLA godkände Kabis gelmetod för tillverkning av Preconativ.

25 juni 1984

Den aktuella bloddonationen med HIV-smittat blod ägde rum.

12 juli 1984

Socialstyrelsen beslutade om föreskrifter rörande blodgivning, blodtransfusion m.m. (SOSFS 1984:27) och allmänna råd om blodverksamhet (SOSFS 1984:28). Föreskrifterna trädde i kraft den 1 oktober 1984.

September 1984

Kabi inledde försök med värmebehandling av faktor VIII-preparat (Octonativ). Kliniska studier planerades att genomföras i mars 1985.

Början av 1985

Kabi påbörjade försök med värmebehandling av Preconativ.

5 februari 1985

Kabi översände ett förslag på diskussionspunkter till ett kommande möte med SLA den 12 mars 1985. Bl.a. önskade Kabi att diskutera risk för överföring av HIV genom blodprodukter, testning av blodgivare avseende förekomst av HIV samt olika metoder att inaktivera virus, däribland värmebehandling och gelmetoden.

20 februari 1985

Kabi fick kännedom om att HIV-smittad blodgivare hittats i Sverige. Tre plasmadonationer tappade 1984 från denne givare har ingått i Octonativ-satser, men inte i Preconativ. Kabi beslutade att stoppa försäljningen av Octonativ.

21 februari 1985

Kabi drog in Octonativ för värmebehandling.

22 februari 1985

SLA beslutade att alla faktor VIII-preparat skulle värmebehandlas (68°C i 24 timmar eller motsvarande).

25 februari 1985

Värmebehandlat Octonativ fanns åter i handeln.

12 mars 1985

Kabi redogjorde vid mötet med SLA bl.a. för de olika inaktiveringsmetoder företaget använde för respektive produkt. SLA accepterade att Kabi fortsatte med gelmetoden och krävde att en utvärdering av metoden skulle äga rum. Man diskuterade även hur Kabi skulle handskas med otestat blod som lämnats av givare som vid senare bloddonation visats vara

HIV-positiv. Det beslutades att SLA skulle diskutera denna fråga vidare och återkomma till Kabi med besked.

Mars 1985

Metoder att HIV-testa blod blev kommersiellt tillgängliga i Sverige. Metoderna var godkända av den amerikanska motsvarigheten till Socialstyrelsen, FDA.

Våren 1985

De blödarsjukas förening och enskilda personer tillskrev Socialstyrelsen och Socialdepartementet och varnade för riskerna med HIV-smitta via blödarmediciner. Skrivelserna innehöll såväl krav på åtgärder för att förhindra HIV-smitta som frågor rörande vad Socialstyrelsen avsåg att göra för att hindra att blödarsjuka skulle bli HIV-smittade av medicin.

Våren 1985

Kabi fortsatte sina försök med värmebehandling av Preconativ. Försöken visade i maj 1985 att risk inte förelåg för trombogenicitet.

April 1985

Den smittade satsen Preconativ (Tv 54179) som orsakade de fyra smittofallen tillverkades.

23 april 1985

Kabi påbörjade sina studier för att visa att gelmetoden även fungerade på HIV. Kabi konsulterade Birgitta Åsjö och Eva Maria Fenyö som skulle utföra testerna. Under april månad utfördes det första i en serie av försök.

3 maj 1985

Socialstyrelsen beslutade den 19 mars 1985 om föreskrifter och allmänna råd angående AIDS (SOSFS 1985:4). Dessa utkom dock från tryckeriet först den 3 maj 1985 och trädde i kraft två veckor senare. I dessa föreskrevs – som komplettering till SOSFS 1984:27 – att blod och plasma för transfusion liksom för tillverkning av blodprodukter inte fick tas från personer som tillhörde vissa uppräknade riskgrupper, bl.a. sådana som vid undersökning visat sig ha antikroppar mot HIV. I beslut av Social-

styrelsen denna dag angående införande av test av blod- och plasmagivare avseende HIV uttalade styrelsen i form av en rekommendation att det var angeläget att test avseende antikroppar mot HIV av samtliga blodgivare genomfördes snarast möjligt. I framtiden borde blodgivare kontrolleras minst en gång per år och helst vid varje tappningstillfälle.

Mitten av maj 1985

En del blodcentraler påbörjade HIV-testning av blodgivare.

30 maj 1985

Ett formellt uppdragsavtal slöts mellan Kabi och Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö, Institutionen för Virologi, Karolinska Institutet, innebärande att forskarna skulle utföra utvärderingsstudier av gelmetoden.

1 juni 1985

Enligt ett internt Kabi-meddelande skall ett telefonsamtal mellan avdelningschefen Kjell Strandberg, SLA, och Lars - Olof Johansson, Kabi , ägt rum. Enligt internmeddelandet skall man ha diskuterat hur man skulle förfara med tidigare bloddonationer från blodgivare som senare visat sig vara HIV-positiva.

4 juni 1985

Kabi tillställde samtliga blodcentraler skrivelse med anledning av att man fann det angeläget att övergå till att använda testad råvara i produktionen.

12 juni 1985

Stockholms läns landsting införde som första landsting HIV-test av samtliga blodgivare.

19 juni 1985

SLA gick ut med information till samtliga aktuella facktidskrifter och alla landsting om de risker för smittospridning av AIDS via de läkemedel som fanns på den svenska marknaden.

Juni - juli 1985

Experiment nr två av HIV-modellstudien av gelmetoden utfördes.

25 juni 1985

SLA tillskrev Kabi och begärde dokumentation senast den 15 september 1985 som utvisade att risk för HIV-smitta inte förelåg för vissa uppräknade blodbaserade preparat (dock ej Preconativ).

8 augusti 1985

Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö upprättade rapport över de två första försöken.

13 augusti 1985

Rapporten av den 8 augusti 1985 avsändes till Kabi.

15 augusti 1985

Kabi tog till sin produktion inte längre emot blod som inte provtagits och befunnits vara negativt vad avser HIV, men man fortsatte att använda inneliggande lager av otestat blod.

30 augusti 1985

Som svar på SLA:s förfrågan upprättade Kabi rapporten "Plasma Derivatives - risk of Aids transmission". I den sades bl.a. att endast HIV-negativ plasma togs emot av Kabi sedan den 15 augusti 1985. Vidare sades att modellstudier pågick avseende gelmetodens effekt på HIV. I rapporten framhölls att preliminära experiment visat att gelen adsorberar HIV samt att ytterligare studier planerades för att göra en kvantifiering.

September 1985

Birgitta Åsjö utförde försök nr 3 och 4 i gelstudien hos Center for Disease Controll i Atlanta, USA.

13 september 1985

Kabi avsånde rapporten av den 30 augusti 1985 till SLA.

September - oktober 1985

Under denna tid smittades de fyra blödarsjuka patienterna, varav en genom operation den 10 september 1985. Ytterligare 17 patienter behandlades med samma tillverkningsansats, dock utan att bli smittade.

1 oktober 1985

Vid denna tidpunkt hade i stort sett samtliga blodcentraler genomfört HIV-testning av blodgivare. Däremot testade ännu inte alla blodcentraler samtliga donationer.

Hösten 1985

Ingvar Sjöholm, SLA, stötte vid upprepade tillfällen på hos Kabi och önskade besked om gelmetoden fungerade mot HIV. Sjöholm fick lugnande besked om att allt pekade i rätt riktning. Påstötningar gjordes också under vintern.

12 november 1985

Kabi översände ny FASS-text för sina blodprodukter till SLA avsett för 1986 års FASS och uppgav beträffande Preconativ bl.a. att preparatet genomgick ett virusavskiljande reningssteg.

15 november 1985

Kabi upphörde enligt egen uppgift med att använda otestad blodplasma för produktion av blödarmedicin. Dock fortsatte man att sälja tidigare producerat Preconativ – och andra blodpreparat – som var tillverkat på otestad blodplasma.

7 januari 1986

Inkom skrivelse upprättad den 18 december 1985 till Kabi från Föreningen för blödersjuka i Sverige. I skrivelsen begärdes upplysningar bl.a. om hur stort lagret var av blodprodukter tillverkade av otestad blodplasma. Vidare önskades besked om när endast produkter tillverkade på testad blodplasma skulle finnas på marknaden.

Januari 1986

Blodgivaren som donerat det smittade blodet som användes vid tillverkningen av den ifrågasatt satsen med Preconativ upptäcktes vara positiv vid HIV-test.

30 Januari 1986

Birgitta Åsjö höll ett föredrag inför ett lokalt symposium i Göteborg om hydrofobgel-adsorption av HIV. Vid symposiumet diskuterades de olika inaktiveringsmetoderna.

Februari 1986

De sista testerna av gelmetoden slutfördes.

10 februari 1986

Kabi svarade på skrivelsen från Föreningen för blödarsjuka i Sverige och uppgav att varje plasmaenhet kontrollerades på frånvaron av hepatit B antigen och antikroppar mot HIV. Vidare sades att det för Preconativ hade införts ett specifikt reningssteg, som effektivt adsorberade hepatitvirus och HIV.

11 mars 1986

Vid en debatt i riksdagen lämnade socialminister Gertrud Sigurdsen svar på interpellation om vissa ersättningsfrågor för AIDS-smittade. Statsrådet anförde bl.a. att sedan början av 1985 värmebehandlade Kabi samtliga där tillverkade blodpreparat och sedan sommaren 1985 testades samtliga blodgivare i vårt land. Risken för smittspridning vid behandling med blod och blodprodukter inom hälso- och sjukvården ansågs enligt statsrådet vara i allt väsentligt eliminerad.

14 mars 1986

Det uppdagades vid en rutinkontroll på Allmänna Sjukhuset, Malmö, att en 17-årig blödarsjuk (hemofili B-patient) blivit HIV-smittad av Preconativ. Kabi genomförde på kvällen telefonkedja för att stoppa försäljningen av Preconativ.

15 mars 1986

Kabi bekräftade per brev till apotek m.fl. att försäljningen av Preconativ hade stoppats.

17 mars 1986

Kabi drog in samtliga förpackningar med Preconativ för att de skulle värmebehandlas.

18 mars 1986

Kabi meddelade SLA att HIV-smitta sannolikt hade överförts genom Preconativ. I skrivelsen redogjorde Kabi bl.a. för vilka åtgärder som vidtagits med anledning av det inträffade.

24-25 mars 1986

Ytterligare tre blödarsjuka (hemofili B-patienter) rapporterades smittade av HIV genom Preconativ. Ett av fallen kunde dock senare avskrivas som falskt positivt.

25-27 mars 1986

Läkemedelsinspektörerna Lars-Gunnar Kinnander, Roland Forsberg och Miles Fors besökte Kabi den 25 mars 1986. Vid detta tillfälle berättade professor Lars-Erik Böttiger, Kabi, att man funnit en HIV-smittad blodgivare som lämnat blod som använts vid framställning av Preconativ. Miles Fors återkom de två följande dagarna för att med hjälp av Kabis personal efterforska den smittade satsen Preconativ. Någon rapport avlämnades inte och Miles Fors arbetsmaterial och till honom utlånade minnesanteckningar av Ingvar Sjöholm har inte kunnat återfinnas. Miles Fors avled den 25 oktober 1986.

26 mars 1986

Kabi översände utvärderingsrapport angående gelmetodens förmåga att reducera HIV i Preconativ (Scientific Report 86 96 139) till SLA. Rapporten var avsedd att publiceras i Transfusion, men så skedde aldrig.

27 mars 1986

SLA beslutade att endast produkter framställda av testad plasma fick säljas av Kabi.

29 mars 1986

SLA modifierade sin föreskrift av den 27 mars 1986 på så sätt att även produkter tillverkade på otestad plasma fick användas om vitalindikation förelåg.

Mars – april 1986

Samtliga svenska hemofili B-patienter som behandlats med Preconativ under 1985 kallades till HIV- kontroll, varvid ytterligare en HIV- positiv patient upptäcktes.

14 april 1986

SLA översände ett koncept till Kabi angående ett kommande möte den 17 april 1986. Enligt konceptet skulle man diskutera Kabis utvärderingsprogram, bristen på information från Kabi angående rapporten av den 8 augusti 1985, inblandningen av icke-testad råvara vid produktionen av Preconativ samt kvalitetskontroll av kolonnmaterialiet som användes vid gelmetoden.

17 april 1986

Ett enligt parterna upprört möte ägde rum mellan SLA och Kabi. Vid mötet kritiserade SLA Kabi bl.a. för att man använt sig av icke-testad plasma i produktionen efter den 15 augusti 1985. SLA kritiserade vidare Kabi för att Kabi inte överlämnat rapporten av den 8 augusti 1985 till SLA.

25 april 1986

Professor Göran Wadell, Virologen, Regionsjukhuset i Umeå, som hade fått i uppdrag av SLA att som extern konsult göra en bedömning av gelmetoden lämnade sitt utlåtande.

Slutet av april 1986

Kabi drog in resterande förpackningar av Octonativ som var tillverkade av icke-testad blodplasma.

14 maj 1986

Ingvar Sjöholm lämnade redogörelse för Preconativ-ärendet inför AIDS-delegationen. Enligt föredragningspromemoria upprättad den 7 maj 1985 lade SLA hela ansvaret för det inträffade på Kabi.

16 maj 1986

Eva Maria Fenyö och Birgitta Åsjö avlämnade rapport till Kabi över de sista försöken med gelmetoden. Enligt deras bedömning var hydrofobelens bindningskapacitet för HIV marginell om ens någon.

4 juni 1986

Kabi översände den första rapporten, daterad den 29 maj 1986, angående det inträffade till SLA.

14 augusti 1986

Kabi redovisade för SLA vidtagna åtgärder beträffande tillverkningen av Preconativ.

26 augusti 1986

Kabi översände rapport nr 2 daterad den 8 juli 1986 angående utredningen i Preconativ-ärendet till SLA.

10 oktober 1986

Eva Maria Fenyö översände forskarnas slutrapport. Den tidigare slutsatsen redovisad i rapporterna av den 8 augusti 1985 och den 16 maj 1986 kvarstod.

24 oktober 1986

Kabi anmälde ändrad tillverkningsmetod för Preconativ till SLA. Kabi införde torr värmebehandling vid 68°C under 48 timmar.

27 november 1986

Kabi översände rapport nr 3 daterad den 18 november 1986 angående utredningen i Preconativ-ärendet till SLA.

11 december 1986

Kabi översände till SLA material innehållande utvärdering av värmebehandlat Preconativ.

22 december 1986

SLA godkände värmebehandlat Preconativ. Preparatet hade genomgått värmebehandling vid 68°C under 48 timmar.

23 december 1986

Värmebehandlat Preconativ blev tillgängligt i handeln.

31 mars 1987

Kabi översände rapport nr 4 daterad den 28 januari 1987 angående utredningen i Preconativ-ärendet till SLA.

29 mars 1993

Kabi anmälde till Läkemedelsverket att företaget önskade återkalla registreringen för Preconativ fr.o.m. den 1 juli 1993.

1 april 1993

Läkemedelsverket beslutade att registreringen för den farmaceutiska specialiteten Preconativ skall upphöra att gälla fr.o.m. den 1 juli 1993.

KUNGL. BIBL.
1993-07-22
STOCKHOLM

Statens offentliga utredningar 1993

Kronologisk förteckning

1. Styrnings- och samarbetsformer i biståndet. UD
2. Kursplaner för grundskolan. U.
3. Ersättning för kvalitet och effektivitet.
 - Utformning av ett nytt resurstilldelningssystem för grundläggande högskoleutbildning. U.
4. Statligt stöd till rehabilitering av tortyrskadade flyktingar m. fl. S.
5. Bensodiazepiner - beroendeframkallande psykofarmaka. S.
6. Livsmedelshygien och småskalig livsmedelsproduktion. Jo.
7. Löneskillnader och lönediskriminering. Om kvinnor och män på arbetsmarknaden. Ku.
8. Löneskillnader och lönediskriminering. Om kvinnor och män på arbetsmarknaden. Bilagedel. Ku.
9. Postlag. K.
10. En ny datalag. Ju.
11. Socialförsäkringsregister. S.
12. Vårdhögskolor
 - kvalitet - utveckling - huvudmannaskap. U.
13. Ökad konkurrens på järnvägen. K.
14. EG och våra grundlagar. Ju.
15. Svenska regler för internationell omfördelning av olja vid en oljekris. N.
16. Nya villkor för ekonomi och politik - ekonomikommissionens förslag. Fi.
16. Nya villkor för ekonomi och politik - ekonomikommissionens förslag. Bilagor. Fi.
17. Ägandet av radio och television i allmänhetens tjänst. Ku.
18. Acceptans Tolerans Delaktighet. M.
19. Kommunerna och miljöarbetet. M.
20. Riksbanken och prisstabiliteten. Fi.
21. Ökat personval. Ju.
22. Vad är ett statsråds arbete värt? Fi.
23. Kunskapens krona. U.
24. Utlänningslagen - en partiell översyn. Ku.
25. Sociala åtgärder för jordbrukare. Jo.
26. Handläggningen av vissa säkerhetsfrågor. Ju.
27. Miljöbalk. Del 1 och 2. M.
28. Bankstödsnämnden. Fi.
29. Fortsatt reformering av företagsbeskattningen. Del 2. Fi.
30. Rätten till bistånd inom socialtjänsten. S.
31. Kommunernas roll på alkoholområdet och inom missbrukarvården. S.
32. Ny anställningsskyddslag. A.
33. Åtgärder för att förbereda Sveriges jordbruk och livsmedelsindustri för EG. Jo.
34. Förarprövare. K.
35. Reaktion mot ungdomsbrott. Del A och B. Ju.
36. Lag om totalförsvarspflicht. Fö.
37. Justitiekanslern. En översyn av JK:s arbetsuppgifter m.m. Ju.
38. Hälso- och sjukvården i framtiden - tre modeller. S.
39. En gräns för filmcensuren. Ku.
40. Fri- och rättighetsfrågor. Del A och B. Ju.
41. Folk- och bostadsräkning år 1990 och i framtiden. Fi.
42. Försvarets högskolor. Fö.
43. Politik mot arbetslöshet. A.
44. Översyn av tjänsteinkomstbeskattningen. Fi.
45. Trosa bryter sig loss. Bytänkande eller demokratis räddning. C.
46. Vissa kyrkofrågor. C.
47. Konsekvenser av valmöjligheter inom skola, barnomsorg, äldreomsorg och primärvård. C.
48. Kommunala verksamheter i egen förvaltning och i kommunala aktiebolag. En jämförande studie. C.
49. Ett år med betalningsansvar. S.
50. Serveringsbestämmelser. S.
51. Naturupplevelser utan buller - en kvalitet att värna. M.
52. Ersättning vid arbetslöshet. A.
53. Kostnadsutjämning mellan kommuner. Fi.
54. Utvisning på grund av brott. Ku.
55. Det allmännas skadeståndsansvar. Ju.
56. Kontrollen över export av strategiskt känsliga varor. UD.
57. Beskattning av fastigheter, del I
 - Schablonintäkt eller fastighetsskatt? Fi.
58. Effektivare ledning i statliga myndigheter. Fi.
59. Ny marknadsföringslag. C.
60. Polisens rättsliga befogenheter. Ju.
61. Överföring av HIV-smitta genom läkemedlet Preconativ. S.



Statens offentliga utredningar 1993

Systematisk förteckning

Justitiedepartementet

- En ny datalag. [10]
- EG och våra grundlagar. [14]
- Ökat personval. [21]
- Handläggningen av vissa säkerhetsfrågor. [26]
- Reaktion mot ungdomsbrott. Del A och B. [35]
- Justitiekanslern. En översyn av JK:s arbetsuppgifter m.m. [37]
- Fri- och rättighetsfrågor. Del A och B. [40]
- Det allmännas skadeståndsansvar. [55]
- Polisens rättsliga befogenheter. [60]

Utrikesdepartementet

- Styrnings- och samarbetsformer i biståndet. [1]
- Kontrollen över export av strategiskt känsliga varor. [56]

Försvarsdepartementet

- Lag om totalförsvarsplikt. [36]
- Försvarets högskolor. [42]

Socialdepartementet

- Statligt stöd till rehabilitering av tortyrskadade flyktingar m. fl. [4]
- Bensodiazepiner – beroendeframkallande psykofarmaka. [5]
- Socialförsäkringsregister. [11]
- Rätten till bistånd inom socialtjänsten. [30]
- Kommunernas roll på alkoholområdet och inom missbrukarvården. [31]
- Hälso- och sjukvården i framtiden – tre modeller. [38]
- Ett år med betalningsansvar. [49]
- Serveringsbestämmelser. [50]
- Överföring av HIV-smitta genom läkemedlet Preconativ. [61]

Kommunikationsdepartementet

- Postlag. [9]
- Ökad konkurrens på järnvägen. [13]
- Förarprövare. [34]

Finansdepartementet

- Nya villkor för ekonomi och politik – ekonomiskommisionens förslag. [16]
- Nya villkor för ekonomi och politik – ekonomiskommisionens förslag. Bilagor. [16]
- Riksbanken och prisstabiliteten. [20]
- Vad är ett statsråds arbete värt? [22]
- Bankstödsnämnden. [28]
- Fortsatt reformering av företagsbeskattningen. Del 2. [29]

- Folk- och bostadsräkning år 1990 och i framtiden. [41]
- Översyn av tjänsteinkomstbeskattningen. [44]
- Kostnadsutjämning mellan kommuner. [53]
- Beskattning av fastigheter, del I
 - Schablonintäkt eller fastighetsskatt? [57]
- Effektivare ledning i statliga myndigheter. [58]

Utbildningsdepartementet

- Kursplaner för grundskolan. [2]
- Ersättning för kvalitet och effektivitet.
 - Utformning av ett nytt resurstilldelningssystem för grundläggande högskoleutbildning. [3]
- Vårdhögskolor
 - kvalitet – utveckling – huvudmannaskap. [12]
- Kunskapens krona. [23]

Jordbruksdepartementet

- Livsmedelshygien och småskalig livsmedelsproduktion. [6]
- Sociala åtgärder för jordbrukare. [25]
- Åtgärder för att förbereda Sveriges jordbruk och livsmedelsindustri för EG. [33]

Arbetsmarknadsdepartementet

- Ny anställningsskyddslag. [32]
- Politik mot arbetslöshet. [43]
- Ersättning vid arbetslöshet. [53]

Kulturdepartementet

- Löneskillnader och lönediskriminering.
 - Om kvinnor och män på arbetsmarknaden. [7]
- Löneskillnader och lönediskriminering. Om kvinnor och män på arbetsmarknaden. Bilagedel. [8]
- Ågandet av radio och television i allmänhetens tjänst. [17]
- Utlänningslagen – en partiell översyn. [24]
- En gräns för filmcensuren. [39]
- Utvisning på grund av brott. [54]

Näringsdepartementet

- Svenska regler för internationell omfördelning av olja vid en oljekris. [15]

Statens offentliga utredningar 1993

Systematisk förteckning

Civildepartementet

Trosa bryter sig loss. Bytänkande eller demokratis rädning. [45]

Vissa kyrkofrågor. [46]

Konsekvenser av valmöjligheter inom skola, barnomsorg, äldreomsorg och primärvård. [47]

Kommunala verksamheter i egen förvaltning och i kommunala aktiebolag. En jämförande studie. [48]

Ny marknadsföringslag. [59]

Miljö- och naturresursdepartementet

Acceptans Tolerans Delaktighet. [18]

Kommunerna och miljöarbetet. [19]

Miljöbalk. Del 1 och 2. [27]

Naturupplevelser utan buller - en kvalitet att värna. [51]



