

FALLET MACCHIARINI

Utredning av verksamheten med
transplantationer av syntetiska luftstrupar
vid Karolinska Universitetssjukhuset

Rapport
2016-08-31

Ordförklaringar

Nedanstående definitioner har hämtats ur Medicinsk ordbok (1) eller Merriam-Webster's Medical Dictionary (2). När definition saknas i dessa källor, är definitionen vår egen.

Term	Definition	Ref.
Bioengineering	Tillämpningen av biologiska tekniker för att skapa modifierade versioner av en organism; i fråga om luftstrupar har termen används för modifiering av de biologiska egenskaperna av ett organ.	(2)
Biokompatibel	Förenlig med levande vävnad eller levande system genom att inte vara toxisk, skadlig eller fysiologiskt reaktiv och inte skapa immunologisk reaktion.	(2)
Bronk	Luftrör (avgreningar från luftstrupen ut i lungorna).	(1)
ECMO	Syresättning utanför kroppen genom ett membran med syfte att låta lungor och/eller hjärta få vila och läka; "konstgjorde lunga".	(1)
Epitel	Yttersta cellagret i hud och slemhinna.	(1)
Fistel	Onormal kanal i kroppen.	(1)
In vitro-studier	Studier utanför den levande kroppen.	(2)
In vivo-studier	Studier i den levande kroppen.	(1)
Nekrotrakea	Luftstrupe från avliden person.	Egen
Regenerativ kirurgi	En del av den regenerativa medicinen (se nedan) där kirurgiska tekniker också är involverade.	Egen
Regenerativ medicin	En gren av medicinen som utvecklar behandlingar som ersätter vävnad som drabbats av skada eller sjukdom med ny vävnad. Behandlingarna kan röra tillväxt av de celler som redan finns på plats eller transplantation av celler, vävnader eller organ som preparerats utanför kroppen.	(2)
Stent, stentning	Rörformig protes som håller gångar eller kärl öppna, respektive användning av en sådan protes.	(1)
Trakea	Luftstrupe.	(1)
Translationell forskning	Medicinsk forskning som syftar till att underlätta övergång från vetenskapliga upptäckter till utveckling och implementering av nya sätt att förebygga, diagnosticera och behandla sjukdom.	(2), något modifierat

Referenser

1. Medicinsk ordbok. <http://medicinskordbok.se/>.
2. Merriam-Webster's Medical Dictionary. <http://www.merriam-webster.com/dictionary/>.

Förord

I samråd med Stockholms läns landsting beslutade sjukhusdirektören Melvin Samsom vid Karolinska Universitetssjukhuset den 12 februari 2016 att ge ett uppdrag till en extern utredare att undersöka och klarlägga omständigheterna kring de operationer med syntetiska luftstrupar som genomfördes vid sjukhuset åren 2011–2013. Utifrån de fakta utredningen kom fram till, skulle utredaren lämna rekommendationer om förbättringar.

Till utredare utsågs Kjell Asplund, professor emeritus i medicin vid Umeå universitet, tidigare generaldirektör vid Socialstyrelsen. Denne tillsatte en arbetsgrupp bestående av Nils Blom, tidigare chefsjurist vid Socialstyrelsen och Folkhälsomyndigheten, Katarina Johansson, ordförande för patientorganisationen Nätverket mot cancer samt Jesper Persson, överläkare i internmedicin och tidigare chefläkare vid Skåne Universitetssjukhus.

Pernilla Östlund, projektledare vid Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) anställdes den 1 mars 2016 som utredningssekreterare. Clara Wahren, Stockholms läns landsting, har bistått med administrativt stöd. Landstinget har ställt lokaler till förfogande.

Vi har anlitat två externa granskare för kapitel 11 och 12, professor Ingemar Petersson, forskningschef vid Skånes universitetssjukvård (SUS) och professor Jack Lysholm, chef för Registercentrum Norr, Umeå. Två externa experter, Lars Ek, överläkare i lungmedicin vid Skånes Universitetssjukhus och docent Jan Nyman, överläkare i onkologi vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg, har bidragit med synpunkter på de två först transplanterade patienternas diagnos och prognos. Ansvar för de slutliga rapporttexterna ligger dock på utredningen.

Vi har i arbetsgruppen genomgående mötts med stor vilja att bidra med underlag och egna tolkningar av händelseförloppen. Ingen av dem vi önskat intervjua har avböjt. Vi vill varmt tacka alla dem som ställt upp för intervjuer och bidragit med material till utredningen.

Utredningsuppdraget är härmed slutfört.

Stockholm 2016-08-31

Kjell Asplund

Innehåll

SAMMANFATTNING	7-21
1. Utredningens uppdrag och arbete	23
1.1 Uppdraget och uppdragets innehåll.....	23
1.2 Projektorganisation	23
1.3 Utredningens huvudfokus	23
1.4 Avgränsningar.....	24
1.5 Relation till andra utredningar	24
1.6 Utredningens arbetssätt.....	25
1.6.1 Metod	25
1.6.2 Juridiska förutsättningar	25
1.6.3 Skriftligt material	25
1.6.4 Intervjuer	26
1.6.5 Macchiarinis synpunkter.....	26
1.6.6 Granskning.....	27
Referens	27
2. Medicinsk bakgrund till luftstrupstransplantationer	28
2.1 Luftstrupen och dess sjukdomar.....	28
2.1.1 Luftstrupen.....	28
2.1.2 Luftstrupens sjukdomar.....	29
2.1.3 Behandling av luftstrupsförträngningar	29
2.2 Luftstrupstransplantationer	29
2.2.1 Nekrotrakea (luftstrupe från avliden)	30
2.2.2 Syntetisk luftstrupe	31
2.3 Läkemedel	33
2.4 Sammanfattning.....	34
Referenser	34
3. Rekryteringen av Macchiarini och hans verksamhet vid sjukhuset.....	37
3.1 Strategiska överväganden.....	37
3.2 Rekryteringen av Macchiarini.....	37
3.3 Macchiarinis etablering vid KI och sjukhuset	41
3.4 Uppbyggnad av ett internationellt nätverk	43
Referenser	45
4. De tre patienter som luftstrupstransplanterades vid Karolinska Universitetssjukhuset	47
4.1 Tre patienter har genomgått luftstrupstransplantationer	47
4.1.1 När föddes idén om att använda en syntetisk luftstrupe?	47
4.1.2 Informella kontakter ledde fram till slutsatsen att det inte behövdes några tillstånd.....	50
4.1.3 Transplantationsprotokoll.....	52
4.1.4 Läkemedel	52
4.1.5 Tre olika material i luftstruparna	53
4.1.6 Bioreaktorn och kopplingar till HART.....	53
4.1.7 Analyser av vävnadsprov	54
4.1.8 Ekonomi	55
4.2 Övriga patienter.....	56
4.2.1 Lex Maria-fallet.....	56
4.2.3 Anmälan om forskningsoredlighet rörande ECMO-behandlad patient.....	57
Referenser	57
5. Avvecklingen av Macchiarinis kliniska verksamhet	59
5.1 Tidiga signaler	59
5.2 Operationsförbud på thoraxkliniken under våren 2013	59
5.3 Haveriutredning föreslås.....	61
5.4 Övriga betänkligheter.....	61
5.5 Flera beslut tas under hösten 2013	61
5.5.1 Möte mellan ÖNH- och thoraxklinikerna.....	61
5.5.2 Macchiarini redovisar sina erfarenheter med luftstrupstransplantationerna	61
5.5.3 Audit med inbjuden expert från England.....	62

5.6 Avslutande bedömningar	63
Referenser	63
6. Anmälningar och annan kritik mot Macchiarinis kliniska verksamhet	64
6.1 Tidiga signaler och varningar	64
6.2 Delaere	64
6.3 Visselblåsarna	64
6.4 Inspektionen för vård och omsorg (IVO)	66
6.5 Läkemedelsverket	66
6.6 Centrala etikprövningsnämnden (CEPN)	67
6.7 Åklagare	67
Referenser	67
7. Etik och riktlinjer	69
7.1 Nytt, risk och kunskapsosäkerhet	69
7.2 Självbestämmande och informerat samtycke	69
7.3 Ny medicinsk bedömning (second opinion)	70
7.4 Behandling på vitalindikation och av humanitära skäl (compassionate use)	70
7.5 Användning av nya obeprövade metoder	71
Referenser	73
8. Legalt regelverk	74
8.1 Hälso- och sjukvårdslagen	74
8.2 Patientlagen	74
8.3 Patientdatalagen	75
8.4 Patientsäkerhetslagen	75
8.4.1 Tillsyn, vård och forskning	76
8.5 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2005:28) om anmälningsskyldighet enligt lex Maria	77
8.6 Etikprövningslagen	77
8.7 Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2005:12) om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården	78
8.8 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete	78
8.9 Läkemedelslagstiftningen	79
8.10 Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk	79
8.11 Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor	79
8.12 Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:3) om läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget	80
8.13 Vävnader och celler	80
8.14 Regelverket om medicintekniska produkter	81
8.15 Flera regelverk tillämpliga	82
8.16 Nödrätt i brottsbalken	82
9. Patientsäkerhet	83
9.1 Inledning	83
9.2 Metoder för att stärka patientsäkerheten	83
9.3 Mätning av patientsäkerhetskulturen	86
Referenser	87
10. Sjukhusets hantering av Macchiarinifallet	89
10.1 Lokalt regelverk vid Karolinska Universitetssjukhuset och Stockholms läns landsting under perioden 2011 till 2013	89
10.1.1 Arbets-, delegations- och beslutsordning	89
10.1.2 Etikpolicy och uppdragsbeskrivning för Etikrådet vid sjukhuset	89
10.1.3 Hantering av utlandspatienter	90
10.1.4 Innovationsplatsen	90
10.1.5 Riktlinjer patientsäkerhet	90
10.1.6 Riktlinje för åtkomst av patientjournal	91
10.1.7 Rekryteringsrutiner	91
10.2 Åtgärder vidtagna av Karolinska Universitetssjukhuset och Stockholms läns landsting med anledning av Macchiarinifallet	91

10.2.1	Visselblåsarfunktion.....	91
10.2.2	Grupp som ska se över forskningen vid Karolinska Universitetssjukhuset.....	92
10.2.3	Beredningsgrupp för strategiska rekryteringar	92
10.2.4	Inventering av behandling där Paolo Macchiarini varit inblandad.....	92
10.2.5	Informerat samtycke från patient om att vara med i media	92
10.3	”Marknadsföringen” av operationerna	92
10.3.1	Första transplantationen	92
10.3.2	Ettårsjubileet på Island	93
10.3.3	Andra patienter.....	94
10.4	Sjukhuset i mediadebatten.....	94
10.4.1	Sjukhusets ståndpunkter.....	94
10.4.2	Uttalanden i anslutning till TV-serien Experimenten och därefter.....	95
10.4.3	Bredare offentlig debatt.....	96
10.4.4	Anmälningarna mot Macchiarini.....	96
10.4.5	Intern information	97
	Referenser	98
11.	Analys och sammanfattande bedömningar.....	101
11.1	Utgångspunkter för våra analyser.....	101
11.2	Macchiarinis anställning vid sjukhuset	101
11.2.1	Strategiska satsningar	101
11.2.2	Rekrytering	102
11.2.3	Internationellt nätverk.....	104
11.2.4	Avvecklingen av Macchiarinis kliniska verksamhet.....	105
11.3	Inför transplantationerna.....	106
11.3.1	Fanns tillräckligt vetenskapligt underlag för transplantation av syntetisk luftstrupe?	106
11.3.2	Klinisk forskning eller inte?	107
11.3.3	Vitalindikation och compassionate use (behandling av humanitära skäl).....	110
11.3.4	Autonomi och informerat samtycke	111
11.3.5	Klinisk bedömning inför transplantationerna	112
11.4	Under och efter transplantationerna.....	116
11.4.1	Läkemedelsbehandlingen.....	116
11.4.2	Klinisk uppföljning	116
11.4.3	Närvaro vid operationerna	117
11.4.4	Förfarandet vid obduktionen av patient 1.....	118
11.5	Organisation, ansvar.....	118
11.6	Bedömning av vad som skett i förhållande till lagar, föreskrifter och internationella riktlinjer.....	121
11.7	Patientsäkerhet	125
11.8	Möjliga bidragande orsaker till händelseutvecklingen	127
11.8.1	Grupptänkande och bandwagon-effekt	127
11.8.2	Förhållningssätt.....	128
11.8.3	Relationerna till KI.....	130
11.8.4	Ekonomiska förhållanden.....	131
11.9	Anmälningar mot Macchiarini.....	131
11.10	Media	132
11.11	Konsekvenser för klinisk forskning och för sjukhusets medarbetare.....	133
11.12	Sjukhusets åtgärder.....	134
	Referenser	135
12.	Rekommendationer	138
12.1	Ledningssystem.....	138
12.2	Rekryteringsprocessen.....	138
12.3	Regelverk, riktlinjer och etik.....	138
12.4	Patientsäkerhet.....	139
12.5	Kliniskt beslutsfattande	140
12.6	Klinisk forskning.....	141
12.7	Nya obeprovade metoder	141
12.8	Samarbetet med KI	142
12.9	Ekonomi.....	142
12.10	Medarbetare.....	142
	Referens	143
Bilaga.....		144

SAMMANFATTNING

INNEHÅLL SAMMANFATTNING

Kort resumé av händelseförloppet	9
Macchiarini rekryterades till sjukhuset trots varningssignaler	10
Patienternas tillstånd var inte omedelbart livshotande	11
Många brister före, under och efter transplantationerna.....	12
Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt inför transplantationerna	13
Transplantationerna borde ha etikprövats.....	14
Macchiarini och verksamhetscheferna ansvariga	15
Lagar och andra föreskrifter följdes inte	16
Flera problem kring patientsäkerheten.....	16
Bristen på kritiska frågor och okunskap om regelverket kan ha bidragit till händelseutvecklingen.....	17
Komplex relation mellan sjukhuset och KI.....	17
Den eventuella oredligheten kan ha påverkat vården	18
Macchiarinifallet har fått allvarliga konsekvenser för klinisk forskning och för sjukhusets medarbetare	18
Sjukhuset har vidtagit vissa åtgärder	19
Patientsäkerhet och rutiner behöver förbättras.....	19
Vårt uppdrag och dess genomförande	20

Kort resumé av händelseförloppet

Paolo Macchiarini anställdes i slutet av 2010 som professor vid Karolinska Institutet (KI) och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset (sjukhuset). År 2011 utförde han världens första transplantation av en syntetisk luftstrupe preparerad med benmärgsceller, något som väckte stor uppmärksamhet i såväl fackkretsar som massmedia. Under 2011–2013 transplanterade han ytterligare två patienter med syntetisk luftstrupe på sjukhuset, en av dessa vid två tillfällen.

Den första av de tre transplanterade patienterna dog 30 månader efter ingreppet efter svåra komplikationer från den syntetiska luftstrupen. Den andra patienten avled efter fyra månader av oklar anledning. Den tredje patienten drabbades av mycket svåra komplikationer som har krävt kontinuerlig sjukhusvård sedan transplantationen 2012. Vid ett amerikanskt sjukhus genomgick denna patient i maj 2016 transplantation av lunga, luftstrupe och matstrupe från en avliden donator.

När de ogynnsamma resultaten och andra omständigheter kring operationerna blev uppenbara för klinik- och sjukhusledningarna avslutades Macchiarinis anställning vid Karolinska Universitetssjukhuset i november 2013.

I augusti 2014 anmälde fyra läkare Macchiarini till KI:s rektor för forskningsoredlighet. Enligt anmälarna innehöll Macchiarinigruppens vetenskapliga artiklar felaktig klinisk information. Rektor tillsatte en extern utredare som fann att anklagelserna mot Macchiarini i allt väsentligt var korrekta. Rektor tog dock beslut att fria Macchiarini från anklagelserna om oredlighet i forskning.

I april 2015 polisanmälde Läkemedelsverket Karolinska Universitetssjukhuset för brott mot läkemedelslagen. Inspektionen för vård och omsorg (IVO) polisanmälde i juni 2015 sjukhuset för brott mot etikprövningslagen. I juni 2016 delgav åklagare Macchiarini misstanke om grovt vållande till annans död och grovt vållande till kroppsskada. Åklagaren uteslöt inte att fler medarbetare vid sjukhuset skulle komma att delges misstanke om brott.

Tilltagande kritik mot Macchiarini, hans forskning och hans transplantationer kulminerade i januari 2016 i TV-serien *Experimenten*. KI:s rektor och hans närmaste medarbetare avgick. Personalansvarsnämnden vid KI beslutade i mars 2016 att avskeda Macchiarini.

En rad utredningar har initierats med anledning av Macchiarinifallet, några med direkt fokus på Macchiarini och hans verksamhet, några av mer övergripande karaktär. Sjukhuset och KI har båda tillsatt externa utredningar, sjukhuset med inriktning på Macchiarinis kliniska verksamhet och då särskilt luftstrupstransplantationerna (denna utredning), KI med inriktning på hur institutet hanterat Macchiarinis akademiska verksamhet.

Macchiarini rekryterades till sjukhuset trots varningssignaler

Macchiarini rekryterades som överläkare vid sjukhuset trots att det fanns starkt kritiska omdömen från hans tidigare arbetsgivare. Vi rekommenderar att sjukhuset kvalitetssäkrar sin rekryteringsprocess, särskilt när det gäller tjänster delade med KI.

Anställningen av Macchiarini vid KI och sjukhuset ingick i en sammanhållen strategi att bygga ett centrum för avancerad luftvägskirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset och KI. I internationell media hade Macchiarini, genom en transplantation av en specialpreparerad luftstrupe från en avliden person, blivit uppmärksammad som en synnerligen innovativ kirurg. I professionella kretsar ansågs han vara en tekniskt driven kirurg. I hans person och hans verksamhet förenades positivt laddade begrepp som "translationell forskning", "regenerativ medicin", "stamceller", "nanoteknik", "internationellt ledande" och "stjärnkirurg". Det är lätt att begripa att det samlade konceptet kring rekryteringen av Macchiarini föreföll mycket attraktivt och visionärt. På hög ledningsnivå förefaller dock entusiasmen för Macchiarini ha varit klart större inom KI än på sjukhuset.

Det fanns förväntningar att han mycket snart skulle komma igång med luftstrupstransplantationer vid sjukhuset. De höga förväntningarna kan ha bidragit till alltför snabba beslut när Macchiarini anställdes.

Från de sjukhus där han tidigare arbetat (i Italien, Tyskland och Spanien) fanns signaler om bristande kvaliteter som kirurg i andra avseenden än de operationstekniska, framför allt när det gällde indikationsställningar, det vill säga vilka typer av operationer som utfördes på vilka patienter. Från flera håll fick man på KI-sidan och delvis på öron-näsa-hals-kliniken (ÖNH-kliniken) också signaler om att han hade samarbetssvårigheter. I London, där han haft forskningssamarbete men inte varit anställd, ansågs ändå inte samarbetsproblemen vara värre än att de kunde bemästras.

Innan Macchiarini anställdes utförde han en "provoperation" där Stockholmskollegorna var imponerade av hans tekniska kompetens. Från sjukhussidan togs inga egna referenser på Macchiarinis kliniska meriter förrän i ett mycket sent skede av rekryteringsprocessen. De varningssignaler som då kom undertrycktes. Påtryckningar från KI och viss tidspress förefaller ha bidragit till att Macchiarini anställdes som överläkare trots de starkt negativa signalerna från hans tidigare kliniska medarbetare.

Macchiarini är thoraxkirurg men man bestämde att han skulle ha sin akademiska och kliniska verksamhet förlagd till öron-näsa-hals-enheten (ÖNH-enheten) vid KI respektive ÖNH-kliniken i Huddinge (thoraxkliniken finns i Solna). Vi har uppfattat att KI-ledningen var pådrivande i detta beslut. Att Macchiarini anställdes vid ÖNH-kliniken i Huddinge men kom att förlägga huvuddelen av sin kirurgiska verksamhet till thoraxkliniken i Solna bidrog till oklara ansvarsförhållanden, något som gav en så självständig person som Macchiarini möjlighet att alltför fritt röra sig mellan de båda klinikerna.

Även om vi i denna rapport finner flera systemfel som kan ha bidragit till att Macchiarinifallet utvecklades som det gjorde, anser vi att just detta fall inte kan tas som intäkt för att mer generellt döma ut ambitionen att rekrytera internationella toppkrafter till klinisk forskning i Sverige.

Patienternas tillstånd var inte omedelbart livshotande

Inte hos någon av de tre transplanterade patienterna fanns något omedelbart hot mot livet före operationerna. På längre sikt hade fortskridande cancer hos två av patienterna med mycket stor sannolikhet lett till döden. Hos den tredje patienten innebar komplikationer till hennes luftstrupsskada, särskilt då svåra infektioner, ett betydande hot mot livet.

Patient 1 var en 36-årig man som 2009 hade opererats och strålbehandlats på Island för en sällsynt form av luftstrupscancer. På grund av kliniska symtom misstänktes återfall i cancer. Utredning visade förträngning av luftstrupen. Från USA inhämtades en extern bedömning; man ansåg att behandlingsmöjligheterna var uttömda och föreslog palliativ vård. Patientens isländske läkare kontaktade då Karolinska Universitetssjukhuset där man erbjöd sig bedöma patienten och eventuellt genomföra en luftstrupstransplantation.

Operationen utfördes på ÖNH-kliniken i Huddinge i juni 2011. På kliniken fanns ingen hjärtlungmaskin vilket innebar att patientens liv äventyrades. Under operationen blev det tydligt att materialet i den syntetiska luftstrupen inte var optimalt. Patienten hämtade sig dock och kunde efter drygt fyra veckors vård på Karolinska Universitetssjukhuset återvända till Island för fortsatt rehabilitering. Han återupptog sina doktorandstudier och disputerade 2012.

I november 2011 remitterades han tillbaka till Karolinska Universitetssjukhuset på grund av tilltagande symtom från luftvägarna. Han kom sedan att behandlas vid sjukhuset vid ett stort antal tillfällen, från december 2011 och fram till sin död i januari 2013. Hans allmäntillstånd försämrades, fistelbildning konstaterades och han drabbades av ständigt återkommande infektioner. Vid obduktionen fann man att den transplanterade luftstrupen lossnat. Dessutom fann man kronisk infektion i bröstkorgen och propp i höger lungartär. Det fanns dock ingen kvarvarande cancer.

Patient 2, en 30-årig man från USA, hade en sällsynt cancerform som drabbat luftstrupen, diagnosticerad 2009. Det fanns inga metastaser. Han hade behandlats med cytostatika (cellhämmande medel) och strålning. Efter att ha hört om den första luftstrupstransplantationen vid Karolinska Universitetssjukhuset, tog han via sin läkare kontakt med sjukhuset för eventuell transplantation. Han transplanterades i november 2011 med syntetisk luftstrupe.

Mikroskopisk analys visade att man inte avlägsnat all cancervävnad. Efter åtta veckors vård kunde han återvända till USA. I mars 2012 avled han plötsligt. Ingen obduktion tycks ha utförts. Det har spekulerats i olika dödsorsaker, både sådana som haft direkt med transplantationen att göra och sådana som berott på hans underliggande cancersjukdom.

Patient 3 var en 22-årig turkisk kvinna som 2011 hade drabbats av en svår luftstrupsskada i anslutning till en handsvettsoperation med avskärning av nervbanor från ryggmärgen till händerna. Hennes högra lunga fungerade inte och det fanns en fistel mellan luftstrupen och lungsäcken på höger sida. Hon led av ständig hosta och slembildning. Vid en operation i juli 2012 avlägsnade Macchiarini höger lunga och luftstrupen ersattes med ett rör till det stora luft-röret till vänster lunga.

Två veckor senare utfördes transplantation med syntetisk luftstrupe. Efterförloppet blev komplicerat och hon behandlades med ECMO ("konstgjord lunga") under en månad. Det fanns tecken på luftläckage mellan luftstrupen, matstrupen och ut genom operationssåret.

När den transplanterade luftstrupen började kollapsa genomfördes en andra transplantation med syntetisk luftstrupe i juli 2013. I efterförloppet drabbades patienten av en rad svåra komplikationer, bland annat proppbildningar och njursvikt som krävde dialysbehandling. På grund av fistelbildning tvingades man avlägsna hennes matstrupe.

Alltsedan transplantationen har hon sjukhusvårdats och krävt ständiga upprensningar av luftvägarna men delvis kunnat vara uppegående. I maj 2016 genomgick hon i USA en transplantation av flera organ, inklusive luftstrupen, med material från mänsklig givare. I augusti 2016 vårdas hon fortfarande på sjukhus men är delvis uppegående.

Många brister före, under och efter transplantationerna

Det fanns uppenbara svagheter i hur det informerade samtycket inhämtades, hur de multidisciplinära konferenserna inför operationerna fungerade och i kontinuiteten i kontakten mellan patient och behandlande läkare efter transplantationerna. Det syntetiska materialet hade brister. Läkemedelsbehandlingen avvek från vad som kan accepteras. Man inhämtade inte tillräcklig information om förloppet hos den först transplanterade patienten när man beslutade att operera de båda andra.

Informerat samtycke. De tre patienterna var fullt beslutskapabla. Inför operationerna informerades de av Macchiarini eller hans medarbetare. Att patienterna fick ge skriftligt informeratsamtycke var okonventionellt för svensk sjukvård men i princip ett bra initiativ och i överensstämmelse med internationella riktlinjer. Vi har endast kunna finna att patient 1 undertecknat ett informeratsamtycke. Den skriftliga informationen innehöll dock texter som varken gjorde det möjligt för patienten att förstå innehållet eller avstå från ingreppet. Om informationen presenterats för en etikprövningsnämnd hade den inte godkänts. Patienterna gavs inga möjligheter att diskutera operationsbesluten med någon oberoende expert.

Multidisciplinära konferenser. Inför besluten att transplantera genomfördes multidisciplinära konferenser för två av de tre patienterna. Ingen konferens genomfördes inför någon av de båda transplantationerna som den tredje patienten genomgick.

Vi bedömer att initiativet till multidisciplinära konferenser var högst motiverat, särskilt som det gällde en helt ny typ av kirurgiskt ingrepp med okända risker. Vid de aktuella konferenserna diskuterades dock inte de avgörande frågorna kring vilket vetenskapligt underlag som fanns och vilka risker transplantationerna kunde tänkas innebära för patienterna. Viktig expertis saknades. Konferenserna kom att ge stöd till transplantationsverksamheten och medförde att ansvarsförhållandena kunde uppfattas som oklara. Det slutliga ansvaret för att luftstrupstransplantationerna genomfördes låg dock på den opererande kirurgen (Macchiarini).

Klinisk information inför ställningstagande. Inför operationerna av patient 2 och särskilt 3 samlade man inte in tillräcklig information om förloppet för patient 1, eller så tog man inte tillräcklig hänsyn till den information man hade.

Syntetiskt material. Vid de fyra transplantationerna användes tre olika syntetiska material. Det tycks ha funnits flera orsaker till materialbytena, bland annat att materialet var svårt att sy i, att det var alltför styvt för att kunna ersätta den mänskliga luftstrupen, samt materialsvikt (kollapsande luftstrupe). Vi menar att materialbytena tyder på att alltför litet var känt om materialet för att det skulle börja användas hos patienter. Dessutom var den syntetiska luftstrupens diameter inte alltid optimal.

Läkemedel. I anslutning till de två första transplantationerna användes tillväxtstimulerande läkemedel. För den tredje patienten har vi i journalen inte kunnat finna någon information om att man tillfört tillväxtstimulerande läkemedel. I annan dokumentation som kommit utredning-

en till del, ser det dock ut som att patient 3 fått samma typ att läkemedelsbehandling.

Det saknades tillstånd från Läkemedelsverket att använda de tillväxtstimulerande läkemedlen för detta ändamål och i de doser som gavs. Alla tre patienterna drabbades av större proppbildningar och det kan inte uteslutas att läkemedlen kan ha bidragit till detta.

Patient-läkarkontinuitet. Som opererande kirurg var Macchiarini patientansvarig läkare och därmed ansvarig för vården av patienterna efter operationerna. Han förefaller initialt ha tagit detta ansvar för patient 1 och möjligen patient 2. Men Macchiarini var verksam på flera andra sjukhus. Detta gjorde att han ofta var svårtillgänglig när patienterna drabbades av komplikationer – patient-läkarkontinuiteten upprätthölls inte. Detta blev särskilt tydligt under det mycket långa och komplicerade vårdförloppet för patient 3 men gällde även senare faser av vården av patient 1.

Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt inför transplantationerna

Vår samlade bedömning är att det saknades tillräckligt vetenskapligt underlag för att hos människor transplantera en syntetisk luftstrupe besådd med benmärgsceller, kombinerat med tillförsel av tillväxtstimulerande läkemedel. Konceptet stred inte bara mot vetenskap och beprövad erfarenhet; det var också för tidigt att genomföra en vetenskaplig studie på människor.

Transplantation av luftstrupe har länge diskuterats som behandlingsalternativ om man tvingas avlägsna luftstrupen på grund av tumör eller svår skada eller om brosket är så försvagat att luftstrupen riskerar falla samman. De två huvudlinjerna i forskningen kring luftstrupstransplantation har rört (a) luftstrupe eller andra strukturer som tas från avlidna personer (nekroluftstrupe; så kallad biologisk stomme) samt (b) luftstrupe av syntetiska material.

Vid tidpunkten för luftstrupstransplantationerna vid Karolinska Universitetssjukhuset hade åtskilliga djurexperimentella studier genomförts. Resultaten hade varit blandade. Macchiarinigruppen hade rapporterat delvis framgångsrika experiment med transplantation hos grisar med luftstrupe från andra grisar. Andra forskargrupper hade rapporterat om utväxt av luftvägsepitel på syntetiska transplanterade luftstrupar, dock av annat material än vad som kom att användas hos patienterna som Macchiarini opererade. Överlevnaden hos försöksdjur efter transplantation med syntetisk luftstrupe hade varit högst varierande.

Macchiarini och medarbetare rapporterade 2008 om en transplantation med specialpreparerad luftstrupe från en avliden person genomförd i Barcelona. Enligt rapporten var transplantationen framgångsrik och man publicerade senare en femårsuppföljning. En andra transplantation med specialpreparerad luftstrupe från en avliden person genomfördes i London 2010 och rapporterades två år senare ha varit framgångsrik.

De transplantationer som 2011–2013 genomfördes vid Karolinska Universitetssjukhuset var de första i världen där man använde syntetiska luftstrupar hos människa. Det har i den vetenskapliga litteraturen funnits kraftigt divergerande uppfattningar om detta är en framkomlig väg eller inte. När transplantationerna genomfördes fanns inga resultat från försök på hela försöksdjur där man använt de specifika tekniker som tillämpades vid de kliniska transplantationerna (kombinationen av det specifika syntetiska materialet, preparationen med benmärgsceller samt tillförseln av tillväxtfaktorer).

Transplantationerna borde ha etikprövats

En rad omständigheter talar för att transplantationerna rörde sig om klinisk forskning, vilket enligt etikprövningslagen också avser utveckling på vetenskaplig grund. De borde ha genomgått etikprövning. Det är osannolikt att projektet då godkänts.

I debatten kring Macchiarinis transplantationsverksamhet har sjukhuset framhållit att det handlat om sjukvård för svårt sjuka människor där andra behandlingsalternativ varit uttömda. I enlighet med detta har sjukhuset hävdat att det rört sig om *compassionate use* (behandling av humanitära skäl) och att det inte skulle ha handlat om klinisk forskning. Därför har inte godkännande från etikprövningsnämnd krävts.

KI:s utredare Bengt Gerdin, Vetenskapsrådet, IVO och en rad debattörer har däremot ansett att luftstrupstransplantationerna rört sig om klinisk forskning. Vi har funnit en rad omständigheter som talar för att transplantationerna rörde sig om klinisk forskning, vilket enligt etikprövningslagen också avser utvecklingsarbete på vetenskaplig grund. Enligt vår bedömning skulle regelverket för forskning ha följts – då hade en rad oklarheter kring etiktillstånd och tillstånd från Läkemedelsverket undanröjts.

Det förefaller ha funnits ett stort humanitärt inslag (*compassionate use*) när man tog beslut att transplantera. Men detta innebär inte att andra etiska värden kan sättas åt sidan. Det kan inte heller användas för att motivera avsteg från rådande regelverk, särskilt det som gäller skyddet för patienten och patientsäkerheten. Ett humanitärt inslag minskar inte behovet av granskning enligt etikprövningslagen. Vi finner det mycket osannolikt att transplantationerna skulle ha godkänts av etikprövningsnämnd utifrån det vetenskapliga underlag som fanns tillgängligt 2011.

Sjukhuset har (liksom KI) stått fast vid uppfattningen att luftstrupstransplantationerna inte handlat om klinisk forskning. Vi bedömer att detta ställningstagande, om det vidhålls, kan medföra risk för fortsatt glidning i tillämpningen av regelverket kring klinisk forskning vid sjukhuset.

Macchiarini och verksamhetscheferna ansvariga

Som opererande kirurg hade Macchiarini ett direkt ansvar för att transplantationerna genomfördes. En verksamhetschef har ansvaret för patientsäkerheten på sin klinik. Deltagarna i de multidisciplinära konferenser som föregick transplantationerna hade ett visst professionellt delansvar.

Verksamhetschefen på ÖNH-kliniken hade det formella ansvaret för Macchiarinis anställning som överläkare. Han vidtog flera välmotiverade åtgärder för att stödja och kontrollera Macchiarinis etablering vid kliniken, men dessa åtgärder visade sig vara otillräckliga för en så svårstyrd medarbetare. För dessa brister hade verksamhetschefen det formella ansvaret.

Under den tid Macchiarini var anställd vid ÖNH-kliniken kom han att utföra tre av de fyra transplantationerna och merparten av sina övriga operationer vid thoraxkliniken. Det fanns brister i samordningen mellan klinikerna vilket bidrog till oklara ansvarsförhållanden.

Beslut om att transplantera patient 1 och 2 togs vid multidisciplinära konferenser. När man som deltagare i multidisciplinära konferenser stödde transplantationsbesluten tog man som konsult på sig ett visst professionellt delansvar. Det fritar inte på något sätt den opererande kirurgen (Macchiarini) från det slutliga ansvaret för att luftstrupstransplantationerna genomfördes. Macchiarini var också patientansvarig läkare och därmed ansvarig för patienternas vård efter operationerna. Han tog inte detta ansvar för patient 3, inte heller under de senare faserna av vården av patient 1.

Verksamhetschefen har det formella ansvaret för att den vård som bedrivs på kliniken är patientsäker och i enlighet med regelverken. Här fanns det brister och för detta har således verksamhetscheferna vid ÖNH- och thoraxklinikerna ett ansvar.

Vi bedömer att verksamhetschefen vid thoraxkliniken agerade adekvat när han blev fullt införstådd med de ofördelaktiga resultaten av de tre transplantationerna. Macchiarini fick inte längre operera. Från ÖNH-klinikens sida ville man förlänga hans förordnande som överläkare när det gick ut i november 2013. Efter ingripande från sjukhusdirektören och hans stab beslutades dock att avsluta Macchiarinis anställning vid sjukhuset. Sjukhuset stod emot påtryckningar från KI att förlänga förordnandet.

Lagar och andra föreskrifter följdes inte

Utredningens slutsats utifrån de inträffade händelserna är att sjukhuset saknat ett bra förhållningssätt till hälso- och sjukvårdens regelverk. Det gjordes flera avsteg från regelverken.

Som tidigare framgått bedömer vi att transplantationerna av de syntetiska luftstruparna utgjort klinisk forskning. Sjukhuset borde därför ha tillämpat etikprövningslagens bestämmelser. Avsaknaden av forskningsetisk granskning blev av avgörande betydelse för händelseförloppet.

Tillstånd skulle också ha behövts från Läkemedelsverket för användning av kombinationen syntetisk luftstrupe, preparation med benmärgsceller och användning av icke-godkända läkemedel. Några sådana tillstånd fanns inte.

Kontakterna med olika tillståndsgivande instanser sköttes informellt, oftast via telefonsamtal. Det har gett utrymme för divergerande tolkningar. Vi finner det oacceptabelt att man avstått från att använda formellt korrekta vägar för att bedöma i vad mån tillstånd behövdes för olika delar av transplantationskonceptet.

Bestämmelserna för hälso- och sjukvården var delvis tillämpliga vid dessa operationer. Ledningssystemet har till viss del varit bristfälligt. Regleringen om information och samtycke och ny medicinsk bedömning har inte hanterats på ett tillfredsställande sätt.

Flera problem kring patientsäkerheten

Under vår utredning har det kommit signaler om brister i patientsäkerhetsarbetet vid de båda involverade klinikerna, möjligen också vid sjukhuset i stort. Macchiarinifallet kan ha bidragit till att det finns risk för att patienter vårdade vid universitetssjukhus känner sig mindre trygga.

Vi har inte haft ambitionen att genomlys hela sjukhusets patientsäkerhetskultur och patientsäkerhetsarbete. Vårt intryck är ändå att sjukhuset i det stora hela förefaller ha en adekvat organisation och arbetar med de verktyg och modeller som behövs för ett ändamålsenligt patientsäkerhetsarbete.

Macchiarinifallet har dock avslöjat brister i ledning och styrning av verksamheten. Ingen risikanalys gjordes inför ingreppen och systematisk uppföljning saknades. Patientsäkerheten måste enligt vår mening sättas i första rummet när nya metoder införs.

Vi är medvetna om att lex Maria inte primärt är inriktad på händelser i vården av nu aktuell karaktär. Men vi anser ändå att anmälan enligt lex Maria borde ha lämnats in, i vart fall efter operationen av den tredje patienten. En anmälan hade med all säkerhet utmynnat i att sjukhuset genomfört en händelseanalys. Även om Macchiarini redan hade fått avsluta sin transplantationsverksamhet, hade en händelseanalys kunnat identifiera mer generella patientsäkerhetsproblem. Möjligen kan man säga att vår utredning nu utgör en okonventionell form av händelseanalys.

Baserat dels på våra intervjuer, dels på de mätningar av patientsäkerhetskultur som sjukhuset genomfört, finns det åtskilligt som tyder på brister i patientsäkerhetskulturen vid båda de kliniker vi granskat, framför allt på thoraxkliniken (även om dessa mätningar ska bedömas med försiktighet beroende på låg svarsfrekvens i enkäterna).

Bristen på kritiska frågor och okunskap om regelverket kan ha bidragit till händelseutvecklingen

Grupptänkande, bandwagon-effekter, en mycket konkurrensinriktad vårdmiljö, många informella ledare samt bristande kunskap om och respekt för regelverk, tillhör de faktorer som kan ha bidragit till händelseutvecklingen.

Med stor sannolikhet bidrog grupptänkande till att varningssignaler i anslutning till Macchiarinis anställning inte togs på tillräckligt allvar. Grupptänkande kan också ha bidragit till att Macchiarinis kliniska kollegor inte kom med invändningar eller ställde tillräckligt kritiska frågor inför transplantationerna. Den initiala bilden av Macchiarini som synnerligen framgångsrik forskare och kirurg förefaller ha skapat en bandwagon-effekt, det vill säga när vagnen väl kommit i rullning så gällde det att hänga med.

Vi har i vår utredning försökt få grepp om den miljö som gjort händelseutvecklingen i Macchiarinifallet möjlig. Vi redovisar här några av våra iakttagelser, väl medvetna om att det inom sjukhuset finns mycket stora variationer i vårdkulturen.

- I en så starkt konkurrensutsatt miljö som Karolinska Universitetssjukhuset finns på sina håll en tystnadskultur – man är försiktig med öppen kritik uppåt för att inte äventyra sin position.
- Eftersom en stor andel av läkarna är tungt akademiskt meriterade och har sina KI-tjänster förenade med klinisk tjänstgöring på sjukhuset, finns många informella ledare.
- Kunskapen om och respekten för regelverken förefaller variera inom sjukhuset. Det är inte ovanligt att man genar i kurvorna genom informella kontakter med myndigheter. I Macchiarinifallet finns sådana exempel.
- Från sjukhusledningen har man haft ambitioner att motarbeta en repressiv kultur. Detta arbete förefaller inte ha fått fullt genomslag på hela sjukhuset.
- Karolinska Universitetssjukhuset har en lång tradition av att betraktas som landets ledande inom såväl sjukvård och forskning, något som medför risk för att brister och tillkortakommanden inte kommer i dagen. Det kan finnas behov av att ytterligare utveckla sjukhusets arbete med värdegrunder.

Komplex relation mellan sjukhuset och KI

Till följd av skilda utvecklingsstrategier har ledningens engagemang för Macchiarini varit större på KI än på sjukhuset. Sjukhuset har i Macchiarinifallet inte varit tillräckligt självständigt gentemot KI.

KI och sjukhuset har haft skilda grundläggande strategier för hur de önskat att sjukhuset skulle utvecklas. Medan KI velat satsa på excellenta forskare och topprekryteringar av medarbetare med delade tjänster, har sjukhusledningen eftersträvat ett system för kontinuerlig förbättring med syftet att skapa en trovärdig och patientsäker organisation. På hög ledningsnivå var följaktligen KI:s uppbackning av Macchiarini mer helhjärtad än sjukhusets.

KI har, på gott och ont, haft stort inflytande på beslut som tagits inom sjukhusets organisation, ett inflytande som förmodligen är större än vid andra svenska universitetssjukhus.

När Macchiarinis forskningsverksamhet kritiserades av anmälare och i media ställde sjukhuset enligt vår uppfattning alltför välvilligt upp på KI:s linje i försvaret av Macchiarini.

Den eventuella oredligheten kan ha påverkat vården

Eventuell forskningsoredlighet kring den först transplanterade patienten kan ha påverkat vården av de båda efterföljande patienterna. Varnings-signaler måste tas på största allvar.

När den första anmälan om oegentligheter i Macchiarinis forskning inlämnades till KI hade Macchiarinis anställning vid sjukhuset redan avslutats. Vi bedömer att eventuell oredlighet i forskning möjligen kan ha påverkat vården av patienterna genom att förloppet för den först opererade patienten beskrevs alltför positivt. Det ledde till att man inte ifrågasatte att patient 2 och 3 skulle transplanteras.

Det var olyckligt att fokus initialt kom att ligga på frågan om eventuellt olaga journalintrång istället för på grundfrågorna om Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset. Det kan uppfattas som en repressiv åtgärd gentemot medarbetare som påtalar missförhållanden.

Macchiarinifallet har fått allvarliga konsekvenser för klinisk forskning och för sjukhusets medarbetare

Att återställa förtroendet för den kliniska forskningen kräver långsiktiga, helhjärtade insatser baserade på god etik, hög patientsäkerhet samt respekt för de regelverk som finns. Många medarbetare vid sjukhuset har skadats av Macchiarinifallet. Riktade arbetsmiljöinsatser krävs.

Macchiarinis transplantationsverksamhet har skadat den kliniska forskningen inte bara vid Karolinska Universitetssjukhuset utan också i Sverige i stort. Att återställa förtroendet för forskningen kräver långsiktiga, helhjärtade insatser. Vi vill betona att det som hänt kring Macchiarini på intet sätt står i motsats till djärv och innovativ klinisk forskning. Sådan forskning förutsätter etikgranskning och kan mycket väl kombineras med ett starkt skydd för patienten och med hög patientsäkerhet.

Det är uppenbart att många av sjukhusets medarbetare på olika nivåer tagit skada av Macchiarinifallet. Det har i debatten funnits en oförsonlighet, rentav hätskhet, som många farit mycket illa av. Detta kan ses som en arbetsmiljöfråga. Det förefaller oss vara angeläget att motsättningarna tonas ner och en "försoningsprocess" inleds.

Sjukhuset har vidtagit vissa åtgärder

Fyra initiativ från sjukhusets sida finner vi vara särskilt relevanta för att försöka åtgärda de problem som uppdragats i samband med Macchiarinis verksamhet:

- En arbetsgrupp kommer att arbeta med frågor i gränslandet mellan sjukvård och klinisk forskning.
- En visselblåsarfunktion har inrättats.
- Chefläkaren har nyligen samlat in uppgifter om vilka patienter Macchiarini opererat vid sjukhuset utöver de tre transplanterade patienterna.
- Ett arbete för att stärka patientssäkerheten har inletts vid thoraxkliniken.

Patientsäkerhet och rutiner behöver förbättras

Baserat på våra iakttagelser har vi sammanställt en rad rekommendationer om förbättringsåtgärder till sjukhusledningen.

I vårt uppdrag har ingått att lämna rekommendationer om förbättringar som skulle kunna minska risken för händelser liknande Macchiarinifallet. Utifrån de iakttagelser vi gjort har vi sammanställt en rad rekommendationer. De flesta av dessa bygger på förslag som kommit från de personer vi intervjuat, många av dem medarbetare vid sjukhuset. Våra rekommendationer är inriktade på förbättringsmöjligheter beträffande patientsäkerhet, organisation och rutiner. Vi sammanfattar här de viktigaste av rekommendationerna, väl medvetna om att de i kondenserad form kan te sig allmänt hållna.

Rekrytering. Rekryteringsprocessen måste kvalitetssäkras och sjukhuset måste visa större självständighet gentemot KI vid rekryteringen av kliniskt verksamma medarbetare.

Regelverk och riktlinjer. Eftersom mycket talar för att kunskapen om regelverk och riktlinjer är begränsad på många håll inom sjukhuset, krävs stora utbildningsinsatser. Särskilt angeläget är det att bjuda in Läkemedelsverket för att klargöra vilka regler som gäller inom dess område.

Patientsäkerhet. Patientsäkerheten måste stå i centrum. Systematisk genomgång av det vetenskapliga underlaget, riskanalys och systematisk uppföljning bör regelmässigt göras när nya metoder införs i vården. Staben för kvalitet och patientsäkerhet bör få utökat och tydligare ansvar för att patientsäkerhetsfrågor sätts i första rummet och att sjukhuset följer och anpassar sig till forskningen inom patientsäkerhetsområdet.

Det har funnits indikationer på att patientsäkerhetskulturen på thoraxkliniken inte varit tillfredsställande. Ett förbättringsarbete pågår. Sjukhusledningen bör noggrant följa detta arbete.

Kliniskt beslutfattande. Arbetsformen multidisciplinär konferens bör kvalitetssäkras. Grupp-tänkande bör förebyggas, ansvaret för de beslut som tas behöver vara tydligare och överväganden och beslut måste vara väl dokumenterade.

Verksamhetschefen har ett ansvar för kontinuitet i vården, något som behöver lyftas fram. Detta ansvar blir särskilt angeläget att upprätthålla när det gäller högspecialiserad vård där kompetensen är koncentrerad till en enda eller ett fåtal personer.

Klinisk forskning och införande av nya obeprövade metoder. I det påbörjade sjukhus- och KI-arbetet med interna riktlinjer för nya obeprövade metoder bör särskild vikt läggas vid att säkerställa följsamhet till etikprövningslagen och regelverket kring kliniska prövningar. Flera

av utredningens rekommendationer syftar till att stärka etiken när nya metoder introduceras i vården och därmed bevara respekten för den kliniska forskningen. Särskild etisk kompetens bör knytas till introduktionen av nya metoder i vården (det etiska råd som för närvarande finns vid sjukhuset har en annan inriktning). Utrymmet för enskilda medarbetare att utan extern granskning börja tillämpa nya obeprövade metoder måste minimeras.

Medarbetare. Flera rekommendationer syftar till att minska utrymmet för sådan självständighet som kan leda till bristande patientsäkerhet. Sjukhusledningen bör fortsätta arbetet med att motarbeta repressiva inslag, inte minst i patientsäkerhetsarbetet. Sjukhuset bör också ta itu med de motsättningar och arbetsmiljöproblem som Macchiarinifallet skapat.

Vårt uppdrag och dess genomförande

Karolinska Universitetssjukhusets sjukhusdirektör gav i februari 2016 ett utredningsuppdrag med direktiv att besvara följande frågor kring Macchiarini och de luftstrupstransplantationer han genomfört vid sjukhuset:

- Under vilka omständigheter och på vilka villkor anställdes Paolo Macchiarini vid sjukhuset och vilka var omständigheterna kring att hans anställning avslutades?
- Hur såg beslutsprocessen och dokumentationen ut inför operationsbesluten?
- Var valet av åtgärd korrekt utifrån tillgänglig kunskap, gällande lagstiftning och riktlinjer? Detta avser såväl de kirurgiska ingreppen som den efterföljande vården.
- Vilka etiska bedömningar gjordes inför operationerna och senare under sjukdomsförloppet?
- Vilka riktlinjer och andra styrdokument fanns vid tidpunkten för genomförandet av operationerna och följdes dessa?
- Vilken roll har beslutsfattare på olika nivåer inom sjukhuset haft när det gäller besluten kring operationerna och vården? Vilka senare åtgärder har vidtagits med anledning av Macchiarinis verksamhet?
- Har det funnits andra omständigheter av direkt relevans för en specifik bedömning av Macchiarinis verksamhet vid Karolinska Universitetssjukhuset?

I uppdraget ingick även att lämna rekommendationer om förbättringar utifrån de fakta som framkom under utredningen.

Uppdraget tilldelades Kjell Asplund, professor emeritus i medicin vid Umeå universitet, ordförande i Statens medicinsk-etiska råd (Smer) och tidigare generaldirektör vid Socialstyrelsen. Denne utsåg till sin hjälp en arbetsgrupp bestående av Nils Blom, tidigare chefsjurist vid Socialstyrelsen och Folkhälsomyndigheten, Katarina Johansson, ordförande i patientorganisation Nätverket mot cancer och Jesper Persson, överläkare och tidigare chefläkare vid Skånes Universitetssjukhus. Pernilla Östlund, med Statens beredning för medicinsk och social utvärdering som ordinarie arbetsplats, har varit utredningssekreterare.

Utredningens fokus har legat på patientsäkerhetsfrågor i vid bemärkelse. Vi har granskat omständigheterna kring de tre patienternas luftstrupsoperationer och belyst frågor kring den patientsäkerhetskultur som rådde i anslutning till de tre patienternas operationer och fortsatta vård. Processer, dokumentation och beslut har kontrollerats mot de styrdokument och riktlinjer som gällde under den aktuella perioden.

För att kunna dra lärdomar av Macchiarinifallet har vi strävat efter att beskriva inte bara *vad* som hänt utan också försökt få en insyn i *hur* det kunde hända.

Det har funnits en uppenbar risk att våra analyser och bedömningar skulle komma att präglas av efterklokhet. Vi har därför, så långt det varit möjligt, utgått från det kunskapsläge och, regelverk som rådde vid den tidpunkt då olika beslut i Macchiarinifallet togs.

En stor mängd skriftligt material har samlats in under utredningen, bland annat:

- de tre patienternas journaler
- övriga dokumenterade överväganden och beslut
- vetenskapliga publikationer
- lokala styrdokument
- styrdokument från myndigheter och nationella och internationella professionella organisationer
- relevant lagstiftning
- korrespondens
- sjukhusets patientsäkerhetsberättelse och kvalitetsbokslut 2011–2014
- sjukhusets patientsäkerhetskulturmätningar 2010–2013.

Under utredningen har drygt 60 personer intervjuats. De flesta av dessa har haft direkt anknytning till Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset. Vi har även intervjuat representanter för myndigheter, fackförening, patientorganisationer, personer som varit särskilt aktiva i den allmänna debatten kring Macchiarini samt personer som haft mer övergripande information i frågor kring nya obeprövade metoder i vården. Synpunkter från Macchiarini har kommit utredningen till del genom en längre intervju, mejlkorrespondens samt skriftligt material som han tillställt utredningen.

Under utredningen har fyra externa granskare kopplats in, två har gjort prognosbedömningar av patient 1 och 2 och två andra har granskat kapitel 11 (Analys och sammanfattande bedömningar) och 12 (Rekommendationer).

Andra utredningar behandlar frågor kring Macchiarinis verksamhet vid KI samt anklagelserna om oredlighet i Macchiarinigruppens forskning.

1. Utredningens uppdrag och arbete

1.1 Uppdraget och uppdragets innehåll

Ledningen för Karolinska Universitetssjukhuset (även benämnt sjukhuset) har velat utreda händelseförloppet före, under och efter de luftstrupstransplantationer som utförts på tre patienter vid sjukhuset. Sjukhusdirektör Melvin Samsom beslutade därför 2016-02-12, tillsammans med chefläkare professor Nina Nelson Follin vid staben för Kvalitet och Patientsäkerhet och efter samråd med Stockholms läns landsting, att tillsätta en extern utredning. Uppdraget tilldelades Kjell Asplund, professor emeritus, ordförande i Statens medicinsk-etiska råd (Smer) och tidigare generaldirektör vid Socialstyrelsen.

Uppdraget var att utreda:

- Under vilka omständigheter och villkor Paolo Macchiarini anställdes vid sjukhuset och vilka omständigheterna var kring att hans anställning avslutades.
- Hur beslutsprocessen och dokumentationen inför operationsbesluten såg ut.
- Om valet av åtgärd var korrekt utifrån tillgänglig kunskap, gällande lagstiftning och riktlinjer. Detta avser såväl de kirurgiska ingreppen som den efterföljande vården.
- Vilka etiska bedömningar som gjordes inför operationerna och senare under sjukdomsförloppet.
- Vilka riktlinjer och andra styrdokument som fanns vid tidpunkten för genomförandet av operationerna och om dessa följdes.
- Vilken roll beslutsfattare på olika nivåer inom sjukhuset har haft när det gäller besluten kring operationerna och vården, samt vilka åtgärder som har vidtagits med anledning av Macchiarinis verksamhet.
- Om det funnits andra omständigheter av direkt relevans för en specifik bedömning av Macchiarinis verksamhet vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Utifrån de fakta som framkom skulle utredningen formulera rekommendationer om förbättringar.

1.2 Projektorganisation

Utredaren har utsett sin egen arbetsgrupp som bestått av:

- Nils Blom, tidigare chefsjurist vid Socialstyrelsen och Folkhälsomyndigheten
- Katarina Johansson, patientrepresentant, ordförande för Nätverket mot cancer
- Jesper Persson, tidigare chefläkare vid Skånes universitetssjukhus
- Pernilla Östlund, utredningssekreterare

Gruppen har via Stockholms läns landsting haft tillgång till administrativa resurser motsvarande 20 procent av heltid. Stockholms läns landsting har bekostat utredningen samt ställt lokaler till arbetsgruppens förfogande.

1.3 Utredningens huvudfokus

Fokus har legat på patientsäkerhetsfrågor i vid bemärkelse. Utredningen har utgått från en granskning av förhållandena kring de tre patienter som genomgick luftstrupstransplantationer, men har också belyst frågor kring den patientsäkerhetskultur som rådde i anslutning till de tre patienternas operationer och fortsatta vård. Processer, dokumentation och beslut har kontrollerats mot de styrdokument och riktlinjer som gällde under den aktuella perioden.

1.4 Avgränsningar

Uppdraget är avgränsat till Macchiarinis luftstrupstransplantationer vid Karolinska Universitetssjukhuset. Det innebär att följande frågor har legat utanför vårt uppdrag:

- Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset avseende annat än de tre luftstrupsoperationerna
- Macchiarinis verksamhet vid andra sjukhus
- frågor kring Macchiarinis anställning vid Karolinska Institutet (KI)
- frågor rörande eventuell oredlighet i forskningen
- frågor som rör KI-ledningens hantering av Macchiarinifallet.

Dessa frågor nämns i vår rapport om de varit av direkt betydelse för bedömningen av Macchiarinis transplantationsverksamhet vid Karolinska Universitetssjukhuset, men vi har inte haft ambitionen att analysera dem närmare.

1.5 Relation till andra utredningar

Det har tillsatts flera andra utredningar för att direkt eller indirekt granska Macchiarinifallet. Den utredning som ligger närmast denna, ”Karolinska Institutet och Macchiarini-ärendet. En extern granskning 2016”, har letts av Sten Heckscher med uppdrag att utreda vissa frågor rörande Macchiarini ur ett KI-perspektiv. Utredningen har tillsatts av Konsistoriet, KI:s universitetsstyrelse.

Vi har haft löpande kontakt med Heckscherutredningen för att klargöra våra avgränsningar och undvika dubbelarbete samt samverka i de fall det har varit möjligt. Vi har bland annat haft några gemensamma intervjuer och delat en del skriftligt material som har varit av intresse för båda utredningarna.

Övriga utredningar:

- *Utredning om oredlighet i forskning.* Regeringen tillsatte denna utredning i oktober 2015. Den ska bland annat granska behovet av en ny organisation för oberoende utredningar av forskningsfusk. Den ska vara klar den 25 november 2016. Utredare är Margareta Fahlgren, professor i litteraturvetenskap.
- *Översyn av regelverken för forskningsetik och gränsområdet mellan klinisk forskning och hälso- och sjukvård.* Denna utredning tillsattes av regeringen i juni 2016 med Gudmund Toijer som utredare. Uppdraget ska redovisas till utbildningsdepartementet senast den 31 augusti 2017.
- *Etiska aspekter på användning av nya obeprövade metoder i vården.* Projektet har initierats av Statens medicinsk-etiska råd (Smer) och handlar om de etiska problem som kan uppstå i gränslandet mellan sjukvård och forskning samt om det finns behov ett tydligare regelverk eller riktlinjer. Smers rapport beräknas vara klar hösten 2016.
- *Kliniska riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter.* Samarbetsprojekt mellan Svenska Läkaresällskapet och Kungliga Vetenskapsakademien. Publicerad 16 juni 2016.
- *Granskning av granskning.* Universitetskanslersämbetet har begärt in utredningen av KI så snart den är färdigställd, liksom en redogörelse från KI för vilka åtgärder som ska vidtas.
- *Oredlighetsutredningar vid KI och Centrala etikprövningsnämnden.* KI har åter öppnat det tidigare oredlighetsärendet föranlett av de fyra läkarnas anmälan 2014. I den utredningen inhämtar KI yttrande från expertgruppen för oredlighet i forskning vid Centrala etikprövningsnämnden (CEPN). Anmälan inkom till CEPN i slutet av juni 2016. Till CEPN har inlämnats ytterligare tre ärenden med Macchiarinianknytning: (a) djurexperimentell studie av luftstrupstransplantation publicerad av Macchiarinigruppen i Nature Communications 2014, anmälan inlämnad av de fyra läkare som anmälde Macchiarini 2014, (b) experimentell artikel om syntetisk luftrörsstomme publicerad av Macchiarinigruppen i Biomaterials 2014, anonym

anmälare, (c) anmälan om obehörigt utnyttjande av forskningsdata riktad mot en av de fyra anmälande läkarna, anmälan inlämnad av Macchiarinis tyske medarbetare. Yttranden om ärendena (a) och (b) beräknas vara klara under förhösten 2016. Ärende (c) har nyligen inkommit till CEPN.

- *Rättsliga rådet vid Socialstyrelsen*. Åklagarämbetet i Stockholm lämnade i januari 2016 en begäran om yttrande från rådet. I månadsskiftet juli-augusti 2016 var ärendet fortfarande oavslutat.
- *KI:s granskning av Paolo Macchiarinis CV*. Granskningen bekräftar att CV:t innehåller flera felaktigheter.
- *Förundersökning*. Såväl Inspektionen för vård och omsorg (IVO) som Läkemedelsverket har polisanmält Macchiarinis kliniska verksamhet vid Karolinska Universitetssjukhuset. En förundersökning pågår om grovt vållande till annans död och grovt vållande till kroppsskada med anledning av operationerna på Karolinska Universitetssjukhuset.
- *Lokala utredningar*. Uppmärksamheten kring Macchiarinis verksamhet vid KI och sjukhuset har medfört att man på flera håll i landet börjat se över sitt regelverk kring användningen av nya obeprövade metoder i vården.

1.6 Utredningens arbetssätt

1.6.1 Metod

Metodiken är baserad på de grundläggande frågeställningar som beskrivs i SKL:s handbok för händelseanalys, men på grund av ärendets komplexitet har metodiken modifierats (1). Jämfört med konventionell händelseanalys har arbetsgruppen mer ingående sökt efter olika typer av skriftlig dokumentation och genomfört betydligt fler intervjuer. Detta för att belysa olika perspektiv på omständigheterna kring Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset.

1.6.2 Juridiska förutsättningar

Samråd har skett med chefsjurist vid Stockholms läns landsting om utredningens juridiska förutsättningar. Arbetsgruppens medlemmar har undertecknat sekretessförbindelser, vilka samlats in av chefläkare Nina Nelson Follin, Karolinska Universitetssjukhuset. Under sekretess har arbetsgruppen haft tillgång till journaler och annan skriftlig patientbunden information samt till patientuppgifter som framkommit vid intervjuer.

Arbetsgruppen har arbetat självständigt från uppdragsgivaren. Gruppens rapport har blivit allmän handling först om och när den inkommit till uppdragsgivaren.

1.6.3 Skriftligt material

En stor mängd skriftligt material har samlats in under utredningen, bland annat:

- de tre patienternas journaler
- övriga dokumenterade överväganden och beslut
- vetenskapliga publikationer där patienterna presenterats
- lokala styrdokument
- styrdokument från myndigheter
- relevant lagstiftning
- professionella styrdokument, nationella och internationella
- korrespondens i Macchiarinifallet
- protokoll och minnesanteckningar

I mejlkorrespondens, som ofta skrivs i hast, förekommer ibland stavfel. Vi har genomgående i rapporten valt att citera utan att göra några korrigeringar.

1.6.4 Intervjuer

Tidigt i utredningen gjordes en orienterande intervjuomgång med ett mindre antal nyckelpersoner för att identifiera de personer som borde intervjuas. Intervjuer med de mest centrala personerna har genomförts som personliga möten, i första hand med hela arbetsgruppen närvarande, i andra hand med utredare och utredningssekreterare.

Intervjuer med andra personer har genomförts antingen som personliga möten eller telefonmöten. Vid alla intervjuer har minst två av gruppens medlemmar varit närvarande.

Kompletterande frågor har ställts i telefonintervjuer eller via mejl.

Följande personer och aktörer har omfattats av intervjuerna:

Direkt berörda

- Paolo Macchiarini
- ansvariga för Macchiarinis anställning vid sjukhuset
- deltagare i beslut inför operationer
- medoperatörer
- ansvariga för patienternas postoperativa vård och uppföljning
- de läkare som anmälde Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset till KI:s rektor och Centrala etikprövningsnämnden
- verksamhetschefer vid öron-näsa-hals- och thoraxklinikerna
- chefläkare vid tiden för operationerna och därefter
- sjukhusets utvecklings- och innovationschef
- sjukhusdirektörer vid tiden för operationerna och därefter
- ansvariga för sjukhusets externa kommunikation i anslutning till operationerna

Indirekt berörda

- lokala ordföranden för Läkarförbundet
- Läkemedelsverket
- Socialstyrelsen

Utredningen har även intervjuat externa experter och opinionsbildare. Vi har dessutom haft möten med representanter för följande patientorganisationer:

- Mun- & Halscancerförbundet
- Cancerföreningen PALEMA
- Lungcancerförbundet STÖDET
- Riksförbundet Hjärtlung

Utredningen har totalt intervjuat eller haft möten med 62 personer (Bilaga 1).

1.6.5 Macchiarinis synpunkter

Synpunkter från Paolo Macchiarini har kommit utredningen till del genom en längre intervju, följt av mejlkorrespondens för vissa klarlägganden. Macchiarini har även tillställt utredningen material i form av bland annat beskrivning av händelseförlopp, transplantationsprotokoll, vetenskaplig litteratur samt sin mejlkorrespondens med framför allt medarbetare och chefer på Karolinska Universitetssjukhuset och KI.

1.6.6 Granskning

Vi har anlitat två externa granskare för kapitel 11 och 12, professor Ingemar Petersson, forskningschef vid Skånes universitetssjukvård (SUS) och professor Jack Lysholm, chef för Registercentrum Norr, Umeå. Två externa experter, Lars Ek, överläkare i lungmedicin vid Skånes Universitetssjukhus och docent Jan Nyman, överläkare i onkologi vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg, har bidragit med synpunkter på de två först transplanterade patienternas diagnos och prognos.

Vissa beskrivande texter, dock inga patientuppgifter, har förankrats hos berörda myndigheter.

Referens

1. Handbok. Riskanalys och händelseanalys. Tredje reviderade upplagan: Sveriges kommuner och landsting; 2015.

2. Medicinsk bakgrund till luftstrupstransplantationer

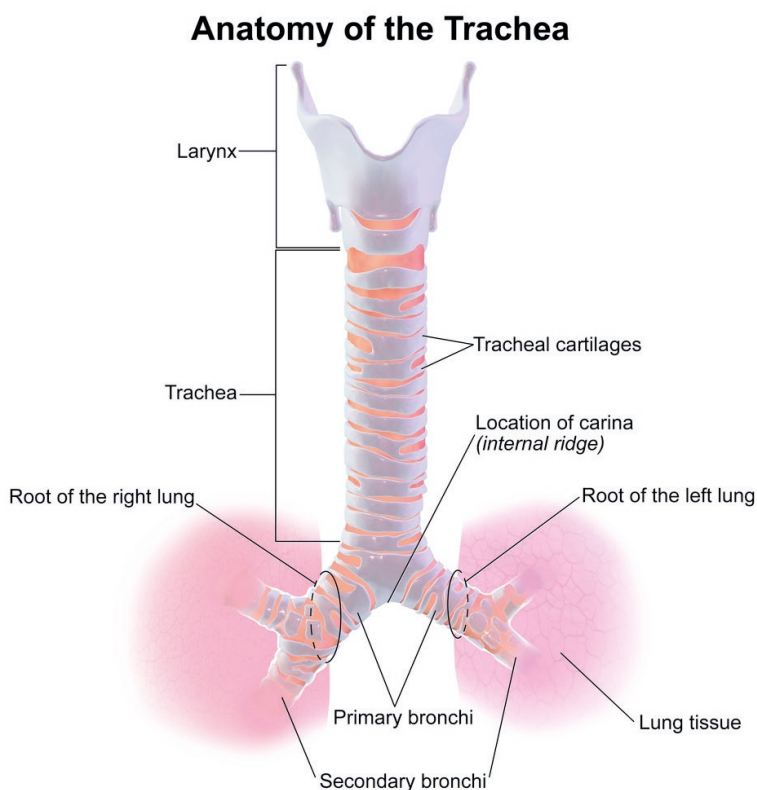
I detta kapitel ger vi en kort beskrivning av luftstrupen och de sjukdomar där luftstrupstransplantationer skulle kunna bli aktuella (2.1). I diskussionerna kring Macchiarinis transplantationer vid Karolinska Universitetssjukhuset har en central fråga varit om det fanns tillräckligt med vetenskapligt underlag för att börja med transplantationer av syntetiska luftstrupar hos människor. Vi redogör därför också kortfattat för den vetenskapliga litteraturen om luftstrupstransplantationer (2.2) och ger en översikt över de tillväxtstimulerande läkemedel som användes i samband med transplantationerna (2.3).

2.1 Luftstrupen och dess sjukdomar

2.1.1 Luftstrupen

Luftstrupen, trakea, är ett 10–16 centimeter långt rör som förbinder struphuvudet med lungorna. Diametern är hos en vuxen person cirka 2,5 centimeter. Det är ett till synes enkelt ihåligt organ för transport av luft till och från lungorna. Men till skillnad från många andra organ där transplantation kan bli aktuellt, exponeras luftstrupen ständigt för den yttre miljön, något som innebär en hög infektionsrisk.

Luftstrupen har 15–20 hästskoformade elastiska broskringar (tracheal cartilages) som omsluter röret och håller det öppet (figur 2.1). Den är belägen i ett kärlrikt område bakom aortabågen och framför matstrupen och delar sig till de två huvudbronkerna (luftrören; primary bronchi), en till vardera lungan.



Figur 2.1

Luftstrupens anatomi (källa: Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762).

Larynx struphuvud; trachea luftstrupe; tracheal cartilage luftstrupsbrosk; location of carina (internal ridge) delningställets plats (inre kam), primary bronchi huvudluftrör; secondary bronchi sekundära luftrör; lung tissue lungvävnad.

Förutom brosk finns i luftstrupsväggen muskelceller (som drar ihop sig vid hosta), bindväv, blodkärl som står för näringstillförseln samt nervtrådar. Den inre ytan är beklädd med en slemhinna med epitelceller. En del av epitelcellerna producerar slem för att hålla luftstrupen fuktig och skydda den, andra celler har flimmerhår som transporterar slem och partiklar från lungorna upp mot svalget.

2.1.2 Luftstrupens sjukdomar

De klart vanligaste sjukdomarna som drabbar luftstrupen är infektioner och inflammationer. I övrigt är sjukdomar i luftstrupen relativt ovanliga.

Luftstrupen kan förträngas av tumörer, såväl godartade som elakartade. Cancer som utgår från luftstrupen är ovanlig – under 2014 vårdades färre än tio patienter i Sverige med denna diagnos [1]. Efter skador på luftstrupen, till exempel i samband med trafikolyckor eller efter strålbehandling, kan ärrbildningar med förträngningar uppstå.

Det finns sällsynta medfödda luftstrupssjukdomar, dels missbildningar av en eller flera broskringar med förträngningar som följd, dels så uttalad försvagning av brosket att luftstrupen riskerar att falla samman (trakeomalaci).

2.1.3 Behandling av luftstrupsförträngningar

Vid förträngningar, oavsett orsaken, som är så svåra att de orsakar andningssvårigheter, kan det förträngda avsnittet avlägsnas och ändarna sys samman. En förutsättning är att längden på den delen av luftstrupen som tas bort understiger sex centimeter.

Annars är stentning den vanligaste åtgärden – ett rör förs in i luftstrupen och håller den öppen. Röret kan vara av syntetiskt material (absorberbart eller icke-absorberbart) eller metall.

Det finns också möjligheter att med öppen kirurgi, laserkirurgi, andra kirurgiska tekniker eller strålbehandling avlägsna åtminstone delar av en tumör eller annan förträngning. I sällsynta fall kan en längre del av luftstrupen (eller hela) behöva avlägsnas på grund av tumör. Det är i dessa situationer som transplantation av luftstrupe har aktualiserats.

2.2 Luftstrupstransplantationer

I såväl facklitteraturen som i det allmänna språkbruket har begreppet transplantation kommit att användas både när luftstrupen ersätts av organ från mänsklig donator (egentlig transplantation) och när man ersätter luftstrupen med syntetiskt material. Även om ersättning med syntetiskt material strängt tolkat inte rör sig om transplantation, har vi i denna rapport valt att använda begreppet transplantation också när luftstrupen ersätts av ett syntetiskt organ, detta för att inte krångla till terminologin (på engelska används ibland begreppet replacement som bättre beskriver vad det rör sig om).

Transplantation av luftstrupe har länge diskuterats som behandlingsalternativ om man tvingas avlägsna luftstrupen på grund av tumör eller svår skada eller om brosket är så försvagat att luftstrupen riskerar falla samman. De två huvudlinjerna i forskningen kring luftstrupstransplantation har rört (a) luftstrupe eller andra strukturer som tas från avlidna personer (nekrotrakea) samt (b) luftstrupe av syntetiska material.

Transplantation av luftstrupe från avliden kan genomföras som ”konventionell” transplantation. Men man kan också, i likhet med syntetisk luftstrupe, använda nekrotrakea som stomme efter att levande celler avlägsnats. I experimentella försök har stommen ibland satts in utan preparation. Men vanligare är att man försökt att klä den med celler med målet att dessa ska utvecklas till normala luftvägsceller (epitelceller) respektive broskceller.

Idealt bör stommen vara biokompatibel, det vill säga inte orsaka avstöttningsreaktioner. Den ska vara icke-toxisk och inte innehålla cancerframkallande ämnen. Den måste också uppfylla vissa mekaniska krav på att vara tillräckligt hållfast och inte brytas ner, samtidigt som den ska vara flexibel. För en funktionell luftstrupe krävs även att epitelceller växer fast och att det finns tillräcklig kärlförsörjning [2].

För att ge en överblick av det forskningsläge som rådde när luftstrupstransplantationerna genomfördes vid Karolinska Universitetssjukhuset, sammanfattar vi här resultaten från ett urval av in vivo-studier hos försöksdjur (studier på hela djur) och människor publicerade till och med 2012, särskilt de studier som redovisat längre tids uppföljning. Även om vi haft som ambition att ge en bild av det samlade kunskapsläget, gör vi inga anspråk på att det rör sig om en systematisk litteraturöversikt.

Eventuella oegentligheter i Macchiarinigruppens forskning har tidigare utretts av KI och

av den expert, Bengt Gerdin, som KI anlitat. Vi har i texten angett vilka studier som kommer från Macchiarinigruppen men har inte tagit ställning till om de är korrekta eller inte, eftersom oredlighetsfrågan nu utreds på nytt, denna gång av expertgruppen för oredlighet vid Centrala etikprövningsnämnden.

2.2.1 Nekrotrakea (luftstrupe från avliden)

De tre patienter som luftstrupstransplanterades vid Karolinska Universitetssjukhuset opererades åren 2011–2012 (patient 3 genomgick en andra transplantation 2013). Vi har därför valt att dela upp denna summariska översikt i vad som var känt vid tiden för transplantationerna (till och med 2012) och vad som tillkommit därefter.

Prekliniska studier till och med 2012. Ett betydande antal experimentella studier har genomförts vid laboratorier världen över med sikte på att utveckla en teknik som skulle vara anpassad för transplantation av donerad luftstrupe från avlidna personer, så kallad nekrotrakea. Flera av dessa har publicerats av Macchiarini och hans medarbetare.

Luftstrupe från givardjur brukar prepareras genom att man avlägsnar levande celler för att eliminera risken för avstöttningsreaktioner. Resultaten har varit blandade. Macchiarinigruppen har rapporterat att grisar som transplanterats med preparerad nekrotrakea som före transplantationen exponerats för epitelceller på insidan och broskceller på utsidan ("bio-engineering"), överlevt i upp till 60 dagars observationstid utan att det uppstått någon avstöttningsreaktion [3,4]. Det är förmodligen dessa studier Macchiarini avsett när han vid informationen till patienterna och i den senare debatten sagt att det funnits egna experimentella studier på stora djur.

I dessa studier rapporterade Macchiarinigruppen samtidigt att man i andra försöksgrupper (grisar) med mer begränsade transplantationsförberedande insatser varit tvungen att avliva djuren i förtid på grund av svåra komplikationer [3]. Även andra forskargrupper hade före 2011 rapporterat problem vid experimentell transplantation av nekrotrakea hos grisar (till exempel [5]).

Det fanns någon enstaka rapport om att man efter transplantation med nekrotrakea hos grisar kunde observera i stort sett normalt luftvägsepitel åtta veckor efter ingreppet [5]. I en mer komplicerad djurmodell (nässllemhinna från människa överfördes till luftstrupe från råtta som i sin transplanterades till möss med reducerat immunförsvar) fick man utväxt av humant luftvägsepitel. [6]. Utan kärlförsörjning bryts broskvävnaden ner och flera olika metoder för att stimulera kärlnybildningen hade lanserats före 2011 [7-9].

Även andra organ och vävnader än luftstrupe hade använts vid experimentella luftstrupstransplantationer, till exempel vävnad från aorta, tunntarm, bukhinna och hjärtsäck, dock med mycket begränsad eller ingen långsiktig framgång.

Kliniska studier till och med 2012. Den första transplantationen av luftstrupe hos människa utfördes 1979 [10]. Det rörde sig då om en "konventionell" transplantation (allotransplantation) med en luftstrupe från en avliden person.

Allotransplantationer av luftstrupe innebär två större problem. Det första är gemensamt för allotransplantationer i allmänhet – för att förhindra avstötning av organet krävs livslång immundämpande terapi men inte ens detta är någon garanti mot att den transplanterade luftstrupen stöts bort. Det andra problemet rör kärlförsörjningen. Man har provat olika tekniker, till exempel att svepa in den transplanterade luftstrupen i en bit av det rikligt kärlförsedda tarmkåset (omentet) [11]. Det var också den teknik som Macchiarini använde för att försöka skapa kärlförsörjning till de syntetiska luftstruparna.

För att komma tillrätta med avstöttningsproblemen och behovet av immundämpande läkemedel (med risk för biverkningar) har man arbetat med att modifiera luftstrupar från avlidna ("bio-engineering"). År 2004 transplanterade Macchiarini och hans medarbetare en 1,5 x 1,5 cm stor tunntarmsbit från gris, vilken preparerats med bioengineeringteknik, till luftstrupsväggen hos en patient [12]. Man rapporterade tidig utväxt av luftvägsepitel och god kärlförsörjning efter sex veckor.

Den första transplantationen hos människa med nekrotrakea preparerad med bio-engineeringsteknik genomfördes av Macchiarini och hans medarbetare i Barcelona 2008 [13]. Patienten var en 30-årig kvinna med medfödd försvagning av brosket i luftstrupen (trakeomalaci), något som gjorde att luftstrupen riskerade att falla samman. Den transplanterade luftstrupen hade förbehandlats under sex veckor för att eliminera levande celler som skulle kunna orsaka avstöttningsreaktion. Man hade även gjort en utsädd av broskceller och celler från näslemhinna. Macchiarini och hans medarbetare beskrev ingreppet som framgångsrikt på kort sikt. Man rapporterade tidig inväxt av luftvägsepitel (inom en månad) i den transplanterade luftstrupen [13].

År 2012 rapporterade en forskargrupp i London transplantation av nekrotrakea som behandling av svår luftstrupsförträngning hos en 10-årig pojke. Ett år efter transplantationen iaktogs inväxt av luftvägsepitel och två år efter ingreppet angavs att pojken hade fungerande luftvägar och att han inte behövde någon mediciner [14].

Macchiarini har till vår utredning inlämnat en lista över nio transplantationer med nekrotrakea som han genomfört under åren 2008–2011 på grund av trakeomalaci (försvagning av luftstrupsbrosket), fistelbildning, cancer eller medfödd svår förträngning [15]. Fem patienter var vid liv 37–67 månader efter ingreppet. Fyra hade avlidit efter 1–24 månader.

Publikationer efter 2012. I den litteratur som tillkommit efter transplantationerna på Karolinska Universitetssjukhuset har problem vid transplantation av nekrotrakea hos försöksdjur rapporterats [16,17].

Macchiarini och hans medarbetare publicerade 2014 en 5-årsuppföljning av den patient som transplanterades i Barcelona 2008. Man beskrev förloppet och hennes tillstånd som tillfredsställande, om än inte helt utan komplikationer [18].

I en uppföljande rapport fyra år efter transplantationen av nekrotrakea hos den pojke i London som tidigare beskrivits [14] rapporterade forskargruppen att hans tillstånd var gott – han gick då i skolan. Han hade dock behövt omfattande behandling och de totala behandlingsekostnaderna under dessa första fyra år beräknades till över en halv miljon dollar [19].

Den belgiske öron-, näs- och halskirurgen Delaere och hans medarbetare har presenterat en alternativ operationsteknik. Deras utgångspunkt har varit att man måste säkra kärlförsörjningen till den transplanterade nekrotrakean genom att först implantera den under huden på underarmen under cirka fyra månader, detta för att kapillärer ska växa in i implantatet. De har rapporterat att tekniken tillämpats vid åtta transplantationer hos sex patienter [20]. Forskargruppen har i den vetenskapliga litteraturen rapporterat långtidsöverlevnad hos fyra av patienterna [8,21,22]. Delaere har meddelat oss att man håller på att färdigställa ett manus där långtidsöverlevnad beskrivs även för de resterande 2 patienterna [23].

2.2.2 Syntetisk luftstrupe

Vid de tre luftstrupstransplantationerna vid Karolinska Universitetssjukhuset har man använt tre olika syntetiska material. I prekliniska studier har en lång rad forskargrupper världen över studerat en mängd olika syntetiska material.

Vi beskriver här enbart studier av solida eller porösa polymerer ("plaster"), däremot inte studier där man använt andra material, till exempel metaller och glas.

Prekliniska studier till och med 2012. Det finns ett antal studier av transplantation av syntetiska luftstrupar hos försöksdjur (råttor, möss, kaniner, hundar). I de flesta av dessa studier har man före transplantationen besatt implantaten med celler av olika typer. Flera rapporter om utväxt av luftvägsepitel på de syntetiska transplantaten har publicerats (till exempel [2,3,24-27]). Dödligheten efter transplantation med syntetisk luftstrupe hos försöksdjur har varierat från låg (t ex [25-27]) till mycket hög (till exempel [28-30]).

Vid den första luftstrupstransplantation på Karolinska Universitetssjukhuset användes ett material (POSS-PCU-polymer; POSS står för polyoctahedral silsesquioxanes och PCU för poly(carbonate-urea) urethane) som före operationen preparerats med benmärgsceller (som bland annat innehåller stamceller, om än till liten andel) för att skapa utväxt av epitelceller på de porösa

polymerytorna. POSS-PCU brukar betecknas som ett nanomaterial och har sedan mitten av 2000-talet undersökts som biomaterial i prekliniska studier. Materialet hade före 2011 testats på försöksdjur i sterila miljöer [31,32]. Man har av detta material skapat bland annat syntetiska hjärtklaffar, blod- och lymfkärl, stentar och ytteröron, dock utan att materialet förefaller ha nått klinisk tillämpning. Utvecklingen av POSS-PCU har till största delen skett av forskare i London [32,33], vilka Macchiarini samarbetat med [32,33].

Macchiarini och hans forskargrupp rapporterade 2012 resultaten av laboratoriestudier av andra polymerer där man undersökt hur celler kan växa på dessa material *in vitro* ("provrörsförsök") [34].

Vid tidpunkten för luftstrupstransplantationerna vid Karolinska Universitetssjukhuset 2011–2012 hade Macchiarini och/eller hans medarbetare inte rapporterat några resultat från försök på hela försöksdjur där man använt de tekniker som tillämpades vid luftstrupstransplantationerna hos de tre patienterna, det vill säga olika polymerer exponerade för benmärgsceller och med tillförsel av tillväxtfaktorer.

Vid de sammanlagt fyra transplantationerna (två hos patient 3) använde man tre olika sorters polymermaterial. Dessa material hade genomgått toxicitets- och biokompatibilitetstester vid andra laboratorier, men de hade inte testats som luftstrupar i djurmodeller.

Kliniska studier till och med 2012. Den transplantation av syntetisk luftstrupe som genomfördes vid Karolinska Universitetssjukhuset i juni 2011 var den första i sitt slag i världen (patient 1). Transplantationen väckte redan när den gjordes betydande uppmärksamhet i massmedia. I november 2011 publicerades en vetenskaplig rapport i den välrenommerade tidskriften *The Lancet*. I kapitel 4 redogör vi närmare för denna transplantation.

Lancet-artikeln har citerats flitigt – 196 citeringar i slutet av juli 2016 enligt Web of Science. I översiktsartiklar har den oftast betraktats som en genombrottsstudie inom området transplantation av syntetiska organ (t ex [2]). Det har dock i den vetenskapliga litteraturen även funnits kritiska röster som beskrivit Macchiarinigruppens metodologiska ansats som orealistisk [20].

Det kliniska förloppet för patient 2 förefaller inte ha rapporterats i den vetenskapliga litteraturen. Patient 3 har nämnts kort (utan att det kliniska förloppet redovisats) i ett arbete om cellöverlevnad från 2013 [35].

Vid en översiktlig litteratursökning har vi inte kunnat finna att andra forskare än Macchiarinigruppen publicerat kliniska resultat från transplantation med syntetisk luftstrupe hos patienter (juli 2016).

Publikationer och andra erfarenheter efter 2012. Med anledning av Aktuellintervjun med Macchiarini i maj 2016 [36] skrev de fyra läkare som anmält honom för forskningsoredlighet en PM där de kommenterade det Macchiarini sagt i intervjun. I denna PM beskrev läkarna att Macchiarinigruppen inledde djurexperiment med den metod som användes vid de kliniska transplantationerna först efter det att den tredje patienten fått sin första syntetiska luftstrupe [37]. I Macchiarinigruppens första försök ska 5–7 råttor ha transplanterats, varav hälften dog inom två dygn och den andra hälften överlevde "några veckor" med tilltagande luftstrupsförträngningar. Dessa resultat publicerades inte.

Därefter inleddes en serie transplantationer av syntetiska luftstrupar hos 8 råttor. Resultaten har publicerats i tre artiklar 2013–2014 [35,38,39]. Två olika syntetiska material testades, tidigare använda vid transplantationerna av patient 2 och 3. De syntetiska luftstruparna hade besatts med mesenkymala stamceller. Forskargruppen rapporterade att man efter en 30 dagar lång observationsperiod iakttog epitelväxt på den syntetiska stommen och begynnande kärlbildning. Det fanns inga tecken på inflammation eller vävnadsdöd. Råttorna sades må bra med rejäl viktökning under uppföljningstiden [38]. Två av dessa artiklar [35,38] ingår i det material som tidigare utretts för forskningsoredlighet och nu utreds på nytt.

Den belgiske ÖNH-professorn Pierre Delaere (som själv använder nekrotrakea, se ovan) har i översiktsartiklar 2014 och 2016 i mycket kraftfulla ordalag tagit avstånd från Macchiarinigruppens strategier [20,40]. Han säger att det inte finns någon som helst vetenskaplig grund för att stamceller skulle kunna ge upphov till luftvägsvävnad när syntetisk luftstrupe används. Som

avslutning på sin senaste artikel betecknar han Macchiarinigruppens ansats som hypotetisk och vetenskapligt ogrundad. De referenser han anger för denna slutsats är dock begränsade: en egen tidigare artikel samt ett reportage i den vetenskapliga tidskriften *Nature* om anklagelserna mot Macchiarini om forskningsoredlighet [41].

Macchiarini har tillstått utredningen en lista över de transplantationer med syntetisk luftstrupe han utfört utöver de vid Karolinska Universitetssjukhuset. Det rör sig om fem patienter opererade under åren 2012–2014 [42]. Fyra av dem transplanterades i Krasnodar (Ryssland) och en i Preoria (USA). Av de fem patienterna hade två omtransplanterats, vilket innebär att sammanlagt sju transplantationer med syntetisk luftstrupe utförts på andra håll än i Stockholm. Av de fem patienterna var åtminstone en fortfarande vid liv (juli 2016); hos denne hade transplantatet avlägsnats efter sju månader. För en av patienterna saknades information om överlevnad. Ett av dödsfallen orsakades av bilolycka.

I vår intervju med professor Martin Birchall, London, uppgav denne att man, inspirerad av Macchiarinis rapport om patient 1, genomförde en transplantation med syntetisk luftstrupe 2011 eller 2012. Patienten avled kort efter transplantationen. Denna patient har inte rapporterats i den vetenskapliga litteraturen.

I den senaste tidens offentliga debatt har hela idén med transplantation av syntetiska luftstrupar ifrågasatts, inte sällan förlöjligats. Det kan då vara värt att påminna om att syntetiska material idag används i rätt stor skala i sjukvården och då kan fungera – i sterila miljöer. I icke-sterila miljöer är problemen långt större. Luftstrupen har i experimentella studier visat sig vara ett organ som innebär alldeles särskilda mekaniska och biologiska utmaningar.

Macchiarini kontaktade i mars 2013 verksamhetschefen vid thoraxkliniken om planer på en klinisk prövning av syntetiska luftstrupar i samarbete med Harvard Bioscience [43]. Eftersom hans transplantationer då hade börjat ifrågasättas, fullföljdes inte denna idé. Men i flera länder pågår en preklinisk utveckling av syntetiska luftstrupar med sikte på transplantation hos människor. Projektet har stora forskningsanslag från bl a EU [44]. Kliniska prövningar har planerats men det finns motsägande uppgifter om de kommit igång eller inte.

2.3 Läkemedel

I anslutning till transplantationerna användes tre preparat på ett sätt som ifrågasatts:

- NeoRecormon (erytropoetin)
- Neupogen (G-CSF; filgrastim; granulocyt-kolonistimulerande faktor)
- TGF- β 3 (transforming growth factor)

Alla tre substanserna användes under prepareringen av de benmärgscellsbesädda syntetiska luftstruparna inför operationerna. NeoRecormon och Neupogen gavs dessutom som injektioner till de två först transplanterade patienterna, möjligen även till den tredje, under två veckor efter operationerna.

Enligt patientprotokoll och vetenskapliga artiklar som Macchiarinigruppen publicerat användes dessa substanser som regenerative boosting therapy, syftet var alltså att stimulera cellnybildningen på de syntetiska luftstruparnas yta.

NeoRecormon är ett läkemedel som är godkänt i Sverige. Det stimulerar nybildningen av röda blodkroppar och har som godkänd indikation behandling av olika former av anemi [45,46]. Den dos som de båda först transplanterade patienterna fick överskred den rekommenderade initialdosen mer än 10 gånger. Vid tiden för transplantationerna vid Karolinska Universitetssjukhuset var det väl dokumenterat att läkemedlet i rekommenderade doser ökar risken för proppbildning med i genomsnitt 60–70 procent [47,48]. Enligt företaget är effekterna och biverkningarna av mycket höga doser av NeoRecormon är inte studerade [45].

Neupogen är ett läkemedel som är godkänt för att stimulera nybildningen av vita blodkroppar hos patienter med brist på vita blodkroppar, till exempel under cancerbehandling med cytostatika [49]. Det kan också mobilisera perifera stamceller hos organdonatorer. Den dos som de båda först transplanterade patienterna låg i nivå med den rekommenderade dosen.

Interaktionen (samspelet) mellan NeoRecormon och Neupogen är inte studerad.

Enligt behandlingsprotokollet användes TGF- β 3 enbart under preparationen av de syntetiska luftstruparna; det gavs aldrig direkt till patienterna. Substansen är inte godkänd för användning hos människa. Tillverkaren, det brittiska företaget Bio-Techne, har angivit att den endast är avsett för forskning och inte för bruk hos människa eller djur [50]. Substansen är bara delvis renad, så man kan inte utesluta att det innehåller till exempel viruskomponenter med oförutsedda konsekvenser om det används för humanändamål. Företaget har framhållit att om det använts för humanbruk så strider det mot deras licensavtal med användarna av substansen [50].

Läkemedelsföretaget Roche, det företag som tillverkar NeoRecormon, och Amgen, tillverkare av Neupogen, har båda uppgivit att användningen som regenerative boosting therapy är främmande för dem och att de tar avstånd från denna obeprövade användning [45,50]. De har inte känt till några studier där läkemedlen använts i detta syfte.

2.4 Sammanfattning

När Macchiarini rekryterades och när transplantationerna genomfördes vid Karolinska Universitetssjukhuset (2010–2013) fanns ett litet antal prekliniska studier som visade uppmuntrande resultat av transplantation av nekrotrakea. Samtidigt var det uppenbart att flera problem återstod att lösa innan man i laboratoriet fullt ut hade utvecklat en framgångsrik och säker metod. Man hade även rapporterat kortsiktigt gynnsamma resultat från två transplantationer med nekrotrakea hos patienter; Macchiarini och hans medarbetare stod för den ena av dessa rapporter.

Beträffande transplantation med syntetisk luftstrupe har det bland experter funnits kraftigt divergerande uppfattning om detta är en framkomlig väg eller inte. Flera rapporter om utväxt av luftvägsepitel på syntetiska transplantat har publicerats. Överlevnaden hos försöksdjur har varierat kraftigt mellan studierna. När luftstrupstransplantationerna vid Karolinska Universitetssjukhuset genomfördes fanns inga resultat från försök på hela försöksdjur där man använt de specifika tekniker som tillämpades vid transplantationerna på Karolinska Universitetssjukhuset. När dessa luftstrupstransplantationer genomfördes hade Macchiarinigruppen ännu inte påbörjat djurstudier med det transplantationskoncept som man använt på patienterna (detta med undantag för den andra transplantationen hos patient 3). Den terapi med tillväxtfrämjande läkemedel som användes som regenerative boosting therapy var i hög grad experimentell.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för diagnoser i slutenvård. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserislutenvard>. 2014.
2. Fishman JM, Wiles K, Lowdell MW, De Coppi P, Elliott MJ, Atala A, et al. Airway tissue engineering: an update. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1477-91.
3. Go T, Jungebluth P, Baiguero S, Asnaghi A, Martorell J, Ostertag H, et al. Both epithelial cells and mesenchymal stem cell-derived chondrocytes contribute to the survival of tissue-engineered airway transplants in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:437-43.
4. Jungebluth P, Go T, Asnaghi A, Bellini S, Martorell J, Calore C, et al. Structural and morphologic evaluation of a novel detergent-enzymatic tissue-engineered tracheal tubular matrix. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:586-93; discussion 592-3.
5. Remlinger NT, Czajka CA, Juhas ME, Vorp DA, Stolz DB, Badylak SF, et al. Hydrated xenogeneic decellularized tracheal matrix as a scaffold for tracheal reconstruction. *Biomaterials* 2010;31:3520-6.
6. Dupuit F, Gaillard D, Hinnrasky J, Mongodin E, de Bentzmann S, Copreni E, et al. Differentiated and functional human airway epithelium regeneration in tracheal xenografts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L165-76.
7. Chue WL, Campbell GR, Caplice N, Muhammed A, Berry CL, Thomas AC, et al. Dog peritoneal and pleural cavities as bioreactors to grow autologous vascular grafts. *J Vasc Surg* 2004;39:859-67.

8. Delaere P, Vranckx J, Verleden G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Leuven Tracheal Transplant G. Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 2010;362:138-45.
9. Walles T, Giere B, Hofmann M, Schanz J, Hofmann F, Mertsching H, et al. Experimental generation of a tissue-engineered functional and vascularized trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:900-6.
10. Rose KG, Sesterhenn K, Wustrow F. Tracheal allotransplantation in man. *Lancet* 1979;1:433.
11. Klepetko W, Marta GM, Wisser W, Melis E, Kocher A, Seebacher G, et al. Heterotopic tracheal transplantation with omentum wrapping in the abdominal position preserves functional and structural integrity of a human tracheal allograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:862-7.
12. Macchiarini P, Walles T, Biancosino C, Mertsching H. First human transplantation of a bioengineered airway tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:638-41.
13. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008;372:2023-30.
14. Elliott MJ, De Coppi P, Spegginorin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, et al. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study. *Lancet* 2012;380:994-1000.
15. Macchiarini P. Outcomes of surgeries with biological tracheal scaffolds 2008-2011. Material inlämnat till utredningen.
16. Hung SH, Su CH, Lin SE, Tseng H. Preliminary experiences in trachea scaffold tissue engineering with segmental organ decellularization. *Laryngoscope* 2016 doi: 10.1002/lary.25932. [Epub ahead of print].
17. Wurtz A, Hysi I, Kipnis E, Copin MC. Recent Advances in Circumferential Tracheal Replacement and Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1334-5.
18. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, Baiguera S, Comin C, Lavorini F, et al. The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *Lancet* 2014;383:238-44.
19. Hamilton NJ, Kanani M, Roebuck DJ, Hewitt RJ, Cetto R, Culme-Seymour EJ, et al. Tissue-Engineered Tracheal Replacement in a Child: A 4-Year Follow-Up Study. *Am J Transplant* 2015;15:2750-7.
20. Delaere P, Van Raemdonck D. Tracheal replacement. *J Thorac Dis* 2016;8:S186-96.
21. Delaere PR, Vranckx JJ, Den Hondt M, Leuven Tracheal Transplant G. Tracheal allograft after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 2014;370:1568-70.
22. Delaere PR, Vranckx JJ, Meulemans J, Vander Poorten V, Segers K, Van Raemdonck D, et al. Learning curve in tracheal allotransplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2538-45.
23. Mejl från professor Pierre Delaere till utredningen 2016-06-14.
24. Chopra DP, Kern RC, Mathieu PA, Jacobs JR. Successful in vitro growth of human respiratory epithelium on a tracheal prosthesis. *Laryngoscope* 1992;102:528-31.
25. Nakamura T, Sato T, Araki M, Ichihara S, Nakada A, Yoshitani M, et al. In situ tissue engineering for tracheal reconstruction using a luminal remodeling type of artificial trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:811-9.
26. Nomoto Y, Suzuki T, Tada Y, Kobayashi K, Miyake M, Hazama A, et al. Tissue engineering for regeneration of the tracheal epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:501-6.
27. Yamashita M, Kanemaru S, Hirano S, Magruffov A, Tamaki H, Tamura Y, et al. Tracheal regeneration after partial resection: a tissue engineering approach. *Laryngoscope* 2007;117:497-502.
28. Grimmer JF, Gunnlaugsson CB, Alsberg E, Murphy HS, Kong HJ, Mooney DJ, et al. Tracheal reconstruction using tissue-engineered cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1191-6.

29. Kojima K, Bonassar LJ, Roy AK, Vacanti CA, Cortiella J. Autologous tissue-engineered trachea with sheep nasal chondrocytes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1177-84.
30. Sekine T, Nakamura T, Ueda H, Matsumoto K, Yamamoto Y, Takimoto Y, et al. Replacement of the tracheobronchial bifurcation by a newly developed Y-shaped artificial trachea. *ASAIO J* 1999;45:131-4.
31. Kannan RY, Salacinski HJ, Ghanavi JE, Narula A, Odlyha M, Peirovi H, et al. Silsesquioxane nanocomposites as tissue implants. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1653-62.
32. Seifalian AM, Salacinski HJ, Tiwari A, Edwards A, Bowald S, Hamilton G. In vivo biostability of a poly(carbonate-urea)urethane graft. *Biomaterials* 2003;24:2549-57.
33. Kannan RY, Salacinski HJ, Butler PE, Seifalian AM. Polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposites: the next generation material for biomedical applications. *Acc Chem Res* 2005;38:879-84.
34. Gustafsson Y, Haag J, Jungebluth P, Lundin V, Lim ML, Baiguera S, et al. Viability and proliferation of rat MSCs on adhesion protein-modified PET and PU scaffolds. *Biomaterials* 2012;33:8094-103.
35. Jungebluth P, Haag JC, Lim ML, Lemon G, Sjoqvist S, Gustafsson Y, et al. Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation. *Biomaterials* 2013;34:4057-67.
36. SVT Nyheter. Macchiarini fortsätter hävda sin oskuld. 2016-05-04. <http://www.svt.se/nyheter/inrikes/macchiarini-fortsatter-havda-sin-oskuld>.
37. PM Referenser och kommentarer till "Transcription of the Interview with Paolo Macchiarini (unbold text) in the Swedish News Program Aktuellt (bold text) on May 4, 2016."
38. Ajallouei F, Lim ML, Lemon G, Haag JC, Gustafsson Y, Sjoqvist S, et al. Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds. *Biomaterials* 2014;35:5307-15.
39. Jungebluth P, Haag JC, Sjoqvist S, Gustafsson Y, Beltran Rodriguez A, Del Gaudio C, et al. Tracheal tissue engineering in rats. *Nat Protoc* 2014;9:2164-79.
40. Delaere PR, Van Raemdonck D. The trachea: the first tissue-engineered organ? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1128-32.
41. Cyranoski D. Investigations launched into artificial tracheas. *Nature* 2014;516:16-7.
42. Mejlsvar från Macchiarini till utredningen 2016-08-01.
43. Mejl från Macchiarini till verksamhetschefen på thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-03-17.
44. European Commission CORDIS. TETRA. Autologous Stem Cell Seeded Tissue Engineered Trachea. http://cordis.europa.eu/project/rcn/198788_en.html.
45. Mejl från Monica Bergius, Roche, 2014-09-19 till anonym mottagare, Karolinska Institutet.
46. FASS. NeoRecormon. <http://www.fass.se/LIF/product?9&userType=0&nplId=19980402000045&docType=6>.
47. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.
48. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:708-14.
49. FASS. Neupogen. <http://www.fass.se/LIF/product?13&userType=0&nplId=19910315000023&docType=6>.
50. Mejl från Ali Ashraf 2014-09-10 och Gaston Friedmann 2014-09-25 (båda vid Bio-Techne) till anonym mottagare, Karolinska Institutet.

3. Rekryteringen av Macchiarini och hans verksamhet vid sjukhuset

3.1 Strategiska överväganden

Av det skriftliga material vi haft tillgängligt och av våra intervjuer framgår att anställningen av Macchiarini vid KI och vid sjukhuset 2010 motsvarade flera behov av strategisk karaktär.

Translationell och klinisk forskning. KI hade redan då stark preklinisk forskning inom området regenerativ medicin. Bryggan över till kliniska tillämpningar var bräcklig och behövde stärkas.

Rikssjukvård. Rikssjukvårdsnämnden beslutar om vilka områden som ska vara rikssjukvård. Sådan vård får bedrivas på högst två sjukhus i landet [1]. År 2005 hade Karolinska Universitetssjukhuset ansökt om att få utföra hjärtrtransplantationer som rikssjukvård, men nämnden hade beslutat att ge uppdraget till universitetssjukhuset i Lund (senare Skånes Universitetssjukhus) och Sahlgrenska sjukhuset.

Karolinska Universitetssjukhuset fick i februari 2010 nej på en förnyad ansökan om hjärtrtransplantationer. Rikssjukvårdsnämnden krävde bland annat att man skulle kunna göra kombinerad hjärt- och lungtransplantation; lungkirurgin var inte tillräckligt utvecklad vid sjukhuset. Sjukhuset ålades av Socialstyrelsen att avveckla sin hjärtrtransplantationsverksamhet [2,3].

Många inom KI och i landstinget uppfattade att Rikssjukvårdsnämndens beslut stred mot ambitionerna att sjukhuset skulle vara ledande i landet inom högspecialiserad vård. Hälso- och sjukvårdsnämnden vid Stockholms läns landsting avsatte därför 60 miljoner för att stötta ansträngningarna att få mer rikssjukvård förlagd till Karolinska Universitetssjukhuset. Inom Stockholms läns landsting bildades 2011 en styrgrupp för rikssjukvård [4]. En satsning på avancerad luftvägskirurgi skulle ligga väl i linje med dessa ansträngningar.

Högprofilerad verksamhet inom ÖNH. KI-institutionen CLINTEC (institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik) omfattar en rad kliniska enheter, däribland öron- näsa- och halssjuksjukdomar (ÖNH). ÖNH-enheten på KI, liksom ledningen för ÖNH-kliniken vid sjukhuset, strävade efter att skapa en mer högprofilerad verksamhet genom att etablera ett kliniskt och translationellt centrum för luftstrupssjukdomar med stark internationell ställning.

Forskningspolitiska trender. När Macchiarini rekryterades (och senare) fanns starka forskningspolitiska signaler att rekrytera internationellt framstående – ”excellenta” – forskare [5]. Dessutom fanns i 2008 års forskningsproposition fem miljarder avsatta för en satsning på strategiska forskningsområden. Inom ramen för denna satsning tilldelades KI 30 miljoner per år i fem år (2010–2014) för stamcells forskning, varav en del användes till att rekrytera Macchiarini. I det senaste årets offentliga debatt har bland andra Nobelpristagaren Arvid Carlsson [6] och professor Agnes Wold [7] framhållit dessa forskningspolitiska satsningar som en bakomliggande orsak till att Macchiarinifallet utvecklades som det gjorde.

3.2 Rekryteringen av Macchiarini

De initiala kontakterna. Anställningsprocessen vid KI beskrivs utförligt i Sten Heckschers utredning av KI:s hantering av Macchiarinifallet.

KI knöt de första kontakterna med Paolo Macchiarini, medan sjukhuset kom in något senare i anställningsprocessen. KI:s rektor var närvarande vid ett EU-symposium i Göteborg, där Macchiarini var en av de inbjudna talarna. Macchiarini följde upp den kontakt som där etablerades med en intresseförfrågan per mejl till rektors vetenskapliga sekreterare [8].

Den första kontakten med sjukhuset förefaller ha tagits i december 2009, då sjukhusets FoUU-direktör på initiativ från KI:s rektor inbjudits till ett möte om Macchiarinirekryteringen. Av mejlkorrespondens framgår att FoUU-direktören var tveksam. Han fann att Macchiarini

gav ett splittrat och kringflackande intryck med aktiviteter på många ställen samtidigt [9]. Macchiarini träffade också i mars 2010 verksamhetschefen på Gastrocentrum (som då var en möjlig klinisk placering för Macchiarini).

Till de förtjänster Macchiarini bedömdes ha hörde att han hade ett stort internationellt nätverk. Under rekryteringsprocessen lanserade han tanken på ett virtuellt European Airway Institute, lett av honom och med en av noderna i Stockholm. Detta Centre of Excellence beskrivs i avsnitt 3.4.

Från KI kontaktades en överläkare på ÖNH-kliniken via mejl. Man ställde frågan om det fanns intresse att anställa Macchiarini vid kliniken och man refererade till att Macchiarini genomfört den första transplantation i världen där man använt en stamcellsbaserad teknik med luftstrupe från en avliden person.

Macchiarini uppfattades vid denna tidpunkt allmänt som en stigande internationell stjärna. Den artikel som 2008 publicerades i Lancet, där han och hans kollegor beskrev den första transplantationen av stamcellspreparerad luftstrupe från en avliden person, hade rönt stor uppmärksamhet. Hans goda internationella rykte illustreras av att han (efter det att han anställdes i Stockholm) på en amerikansk webbplats listades som en av världens 20 mest innovativa nu levande kirurger [10]. Time Magazine placerade 2012 Macchiarinis luftstrupstransplantationer på sin topp-10-lista över aktuella medicinska genombrott [11].

Macchiarini är thoraxkirurg. Efter förfrågan från en italiensk tidning (Corriere della Sera) gjorde ämnesföreträdaren i thoraxkirurgi en rundfråga bland centrala personer på sjukhuset och på KI. Ingen av dem kände till Macchiarini.

I juni 2010 sändes en skrivelse med 14 undertecknare till KI:s rekryteringsutskott [12]. Initiativtagare var prefekten vid CLINTEC. De flesta av undertecknarna kom från den akademiska sidan men bland undertecknarna fanns även den dåvarande verksamhetschefen och den tillträdande verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken. Trots att Macchiarini var thoraxkirurg fanns ingen thoraxkirurg bland undertecknarna.

I skrivelsen motiverade man varför Macchiarini borde anställas vid KI och sjukhuset. Den strategiska betydelsen av denna rekrytering betonades. Macchiarini lyftes fram som "*världsledande*" och "*den absolut ledande forskaren inom regenerativ luftvägstransplantation*". Enligt brevet räknade man med att vara igång med en fungerande verksamhet för regenerativa luftvägstransplantationer inom tre månader efter det att Macchiarini anställdes vid sjukhuset. Man förutsåg också att den regenerativa forskningen skulle kunna spridas till andra närliggande transplantationsområden, som lungtransplantation. KI:s rekryteringsutskott ansåg att det inte behövdes någon sakkunnigbedömning innan man tog beslut om att anställa Macchiarini på deltid.

Av våra intervjuer framgår att entusiasmen för att anställa Macchiarini var klart större inom KI än på sjukhussidan. Den dåvarande sjukhusdirektören uppgav i vår intervju med honom att hans strategi för att utveckla sjukhuset inte innefattade värvningar av solitära internationella "stjärnor". Sjukhusets FoUU-chef var fundersam på grund av Macchiarinis splittrade verksamhet på många platser [9]. Långt innan den nya verksamhetschefen tillträdde vid ÖNH-kliniken i september 2010, utsattes han för stort tryck att acceptera att Macchiarini skulle anställas som överläkare vid kliniken. Samtidigt ska det sägas att såväl den avgående som den tillträdande verksamhetschefen såg stora utvecklingsmöjligheter för kliniken i Macchiarinis kliniska verksamhet.

Varken den avgående eller den tillträdande verksamhetschefen genomförde någon anställningsintervju, något som Macchiarini verifierat i samtal med oss. Självp ger sig Macchiarini ha blivit förvånad över att det inte krävdes ett Certificate of Good Standing i Sverige, som han var van vid från andra länder.

Referenser. Macchiarini hade samarbetat med Martin Birchall, professor i öron-, näsa- och halssjukdomar i Bristol och London, kring utvecklingen av luftstrupstransplantationer. Vid ett personligt besök hos Birchall i London 2010 tog den dåvarande verksamhetschefen på ÖNH-kliniken och en av hans kollegor vid kliniken referenser på Macchiarini; denne var inte anställd i London men hade en oavlönad *honorary position* vid University College of London [13]. Enligt vad Birchall berättat för oss framhöll han Macchiarinis tekniska skicklighet som

kirurg. Samtidigt ansåg han Macchiarini vara en svår person att samarbeta med men att det borde vara möjligt att hantera honom.

Verksamhetschefen på ÖNH-kliniken reste 2010, tillsammans med prefekten vid CLINTEC och enhetschefen vid KI:s ÖNH-enhet, till Florens för att undersöka om det fanns underlag för att etablera ett European Airway Centre enligt det förslag Macchiarini presenterat. De uppger att de då inte nåddes av några negativa signaler om Macchiarini.

Under 2010 besökte Macchiarini Stockholm och etablerade kontakt med en rad forskare inom regenerativ medicin och med kliniska kollegor på sjukhuset. Han "gästopererade" på ÖNH-kliniken och gav då intrycket att vara en tekniskt bländande kirurg. Det fanns dock moment som Stockholmskirurgerna ställde sig frågande till. Macchiarini hade till exempel inför operationen ordnat fram en aortabåge från en avliden person; detta preparat behövde dock aldrig användas.

Utredning har från föreståndaren för Centrum för allergiforskning, professor vid KI, fått en sammanställning av mejlkorrespondens och kommentarer [14]. I augusti 2010 kontaktades han av presidenten i lungforskarnas europeiska organisation (European Respiratory Society), en italienare. Denna framförde allvarlig kritik mot bland annat Macchiarinis forskning och hans kliniska omdöme. KI-professorn samlade då information från tre ställen där Macchiarini tidigare varit verksam: Florens, Barcelona (två referenter) och Hannover. Samtliga var överens om att Macchiarini var en tekniskt bländande kirurg. Det fanns samtidigt starkt kritiska synpunkter kring stora samarbetssvårigheter, oförmåga att acceptera gemensamt fattade beslut och alltför vida och riskfyllda indikationsställningar inför operationer. Därtill kom negativa omdömen om hans personliga egenskaper. Från italienskt håll framhölls att han inte brydde sig om etiska tillstånd. I Italien hade hans CV ifrågasatts av en granskningskommitté vid universitetet i Florens i samband med han sökte en professur (som han inte bedömdes vara kvalificerad för) [15]. Hans anställningar i Italien och Spanien hade avslutats på arbetsgivarnas initiativ.

Negativa signaler kom också från Hannover, där han inte varit universitetsanställd men opererat privatpatienter. Där hade man avslutat samarbetet med Macchiarini på grund av dennes oförmåga att acceptera gemensamt fattade beslut.

Denna information förmedlades till enhetschefen vid KI:s ÖNH-enhet som i sin tur sammanställde kritiken i mejl till den avgående och den tillträdande verksamhetschefen vid sjukhusets ÖNH-klinik [14]. KI-professorn som samlat in informationen om Macchiarini, informerade vid ett personligt möte prefekten vid CLINTEC. Han fick också besked om att KI:s rektor fått "all information".

Vi har inte kunnat finna att man från sjukhussidan tog egna referenser på Macchiarinis kliniska meriter förrän mycket sent i rekryteringsprocessen. Den var långt framskriden när den nye klinikchefen tillträdde på ÖNH-kliniken i september 2010. Denne kontaktade en klinisk kollega i Barcelona, som framhöll att Macchiarini hade ett utmärkt CV och att han var en "*outstanding surgeon*". I övrigt var den spanske kollegans omdömen starkt kritiska. Macchiarini bedömdes ha en svår personlighet och samarbetssvårigheter. Han tog sig också an patienter som andra kirurger bedömt vara inoperabla, något som resulterade i hög dödlighet. De togs som privatpatienter till mycket höga kostnader för familjerna. Macchiarini hade fått sluta som kirurg i Barcelona. Kollegan avslutade sin bedömning "*... can not be recommended to any institution with a high reputation such as yours.*" [16].

I italiensk media hade också annan ofördelaktig information om Macchiarini dykt upp. I tidningsartiklar i augusti och september 2010 beskrevs hans svårigheter att få en akademisk anställning vid universitetssjukhuset i Careggi på grund av kritik mot bland annat de operationer han genomfört. Tidningen Corriere Fiorentino publicerade en större genomgång av hans CV och fann felaktiga uppgifter. Italiens största tidning Corriera della Sera, som tidigare skrivit om Macchiarini, uppmärksammade i förvånade ordalag att han nu skulle anställas i Stockholm.

Av mejlkorrespondens framgår att man från KI-sidan sökte utlåtanden som kunde balansera den negativa av bild Macchiarini som man fått från Italien, Spanien och Tyskland. Man lutade sig tungt mot den relativt gynnsamma bild man fått från London, i första hand från Martin Birchall, och man var rädd för att det goda samarbetet med University College of London och Great Ormand Street Hospital skulle äventyras om man avvisade Macchiarini. Det fanns en föreställning om att Macchiarinis personliga tillkortakommanden ändå kunde hanteras – "*det*

kan vara möjligt att hålla denne man stången, som man tydligt gjort i London” [14]. Samtidigt dök det i mejlkonversationen upp viss tveksamhet inom KI. Chefen för ÖNH-enheten sade sig ha dubier om Macchiarini var hanterbar. I korrespondensen hänvisades till att man avvaktade rektors beslut.

Tillsammans med företrädare för KI tog verksamhetschefen in en kompletterande referens från Toscanas regionpresident [17], där denne talade om att Macchiarini var offer för motsättningar inom medicinska fakulteten i Florens och för en mediakampanj. Regionpresidenten framhöll att Macchiarinis integritet, moral, professionalism och framgångar aldrig ifrågasatts [18]. Utlåtandet tog inte upp hur Macchiarini fungerade i det kliniska arbetet och det är oklart i vad mån regionpresidenten hade insikt i detta.

Hela denna process ägde rum inom KI. Utöver den negativa referens som den nytillträdde verksamhetschefen fick vid sin kontakt med Barcelonakollegan (se ovan) har vi inte kunnat styrka att man från sjukhussidan varit aktivt involverad i diskussionerna kring referenserna från Italien, Spanien, Tyskland och Storbritannien.

Slutfasen av rekryteringen. Den 7 september 2010 undertecknade sjukhusdirektören en överenskommelse med KI att inrätta och tillsätta en gästprofessor i klinisk regenerativ kirurgi förenad med befattning som överläkare vid ÖNH-kliniken med Paolo Macchiarini som innehavare [19]. Rutinen för att underteckna en sådan överenskommelse är att verksamhetschefen och divisionschefen ska ha ställt sig bakom förslaget innan sjukhusdirektören undertecknar. Vi har inga uppgifter om att sjukhusdirektören skulle ha nåtts av några negativa signaler om Macchiarini när han undertecknade överenskommelsen med KI (eller senare under anställningsprocessen). Den 5 oktober undertecknade KI:s rektor överenskommelsen samt ett tillsättningsbeslut angående gästprofessuren.

Det formella anställningsbeslutet vid sjukhuset undertecknades av ÖNH-klinikens verksamhetschef den 11 november [20]. Macchiarinis förordnande vid såväl KI som sjukhuset gällde från 1 december 2010 och tre år framåt. På ansökan från verksamhetschefen fick Macchiarini av Socialstyrelsen ett särskilt förordnande att under ett år utöva läkaryrket i Sverige (förordnandet förlängdes senare vid två tillfällen och kom att gälla hela den period Macchiarini var anställd vid sjukhuset; se också avsnitt 3.3).

Klinisk placering. Macchiarini är thoraxkirurg. Han anställdes dock vid ÖNH-kliniken men kom att genomföra tre av de fyra luftstrupstransplantationerna och de flesta av sina andra operationer vid thoraxkliniken. Eftersom detta kan ha betydelse för ansvarsförhållandena i samband med luftstrupstransplantationerna har vi intresserat oss för besluten kring hans kliniska placering.

Av våra intervjuer framgår att anställning på thoraxkliniken i Solna inte var aktuell – här hade KI sannolikt ett stort inflytande även om vi inte har kunnat klarlägga motiven. I strategin att bygga upp ett centrum för regenerativ medicin ingick att verksamheten skulle förläggas till Huddinge, där mycket av den experimentella verksamheten bedrevs och där det skulle finnas möjligheter till samarbete med Huddinges välrenommerade transplantationsverksamhet inom andra områden. Eftersom Macchiarinis forskning handlade om regenerativ kirurgi beträffande såväl matstrupe som luftvägar, diskuterades initialt en placering av överläkartjänsten vid antingen gastro- eller ÖNH-kliniken, båda i Huddinge.

Det har i våra intervjuer framkommit uppfattningen att det fanns en ”statuskillnad” mellan thoraxkliniken Solna och ÖNH-kliniken Huddinge. Rekryteringen av Macchiarini skulle då delvis ha motiverats av ansträngningar att stärka ÖNH-klinikens status och/eller att utveckla den kirurgiska kompetensen vid kliniken. Tidigare hade professor Martin Birchall, London, hjälpt till vid särskilt avancerade operationer av de nedre luftvägarna på ÖNH-kliniken och nu såg man en möjlighet att få denna kapacitet ”in-house”.

Flera av dem vi intervjuat har haft uppfattningen att KI var engagerat i det slutliga beslutet om placering vid ÖNH-kliniken.

3.3 Macchiarinis etablering vid KI och sjukhuset

Forskning. På initiativ från KI:s rektor träffade KI:s prorektor Macchiarini för att undersöka dennes kunskaper om regelverket för klinisk forskning. Prorektorn fann att Macchiarini hade goda insikter och kunskaper. Under samtalet talade Macchiarini om genomförda djurförsök och att han hade regelbunden kontakt med Läkemedelsverkets generaldirektör – han ansåg att Läkemedelsverkets regelverk verkade luddigt (generaldirektören förefaller ha hänvisat Macchiarini till sina medarbetare, vår anmärkning). Dessutom berättade Macchiarini om sina planer att genomföra en patientserie transplantationer med lungor från avlidna, preparerade med *bio-engineeringsteknik*.

När Macchiarini kom till KI, tog han initiativet att skapa *Advanced Center for Translational Regenerative Medicine (ACTREM)*. Vid detta center skulle man i laboriemiljö undersöka möjligheterna att framställa organ baserade på naturliga och syntetiska stödstrukturer. Man arbetade med flera organ och vävnader i bröstkorgen: luftstrupe, lungor, matstrupe, hjärta, bröstkorgsvägg och diafragma [21]. Avsikten var att ACTREM skulle vara en paraplyorganisation för translationella verksamheter inom den regenerativa medicinen. Vi har inte stött på några exempel på att ACTREM-forskningen nått klinisk tillämpning vid sjukhuset. Söker man på nätet finns ingen information om ACTREM, endast meddelandet på KI:s hemsida: ”ACTREM-gruppen har upplösts”.

Från Macchiarinis laboratorium kom muntlig information som försäkrade att hans tekniker fungerade i experimentella situationer – epitel bildades och det fanns tecken på nybildade blodkärl.

Klinisk verksamhet. Från ÖNH-klinikens sida ansökte man om ett särskilt förordnande från Socialstyrelsen för Macchiarini att vara verksam som läkare i Sverige. Socialstyrelsen gjorde en regelmässig registerkontroll i Storbritannien och Italien (och fick ingen träff) innan man meddelade ett förordnande för ett år. Förordnandet förnyades sedan efter ansökan från ÖNH-kliniken, senast för perioden 2013-12-01–2014-11-30 (dvs. året efter det att Macchiarinis anställning vid sjukhuset upphört). Vid vår intervju med personal från Socialstyrelsen sade man sig inte ha fått några signaler om problem kring Macchiarini.

I samband med att Macchiarini i slutet av 2010 började sin anställning vid ÖNH-kliniken utsåg verksamhetschefen sin företrädare till att vara särskild kontaktperson. Avsikten var att stödja Macchiarini att komma in i svensk sjukvård men också att ordna med praktiska frågor. I ett veckobrev till medarbetarna meddelade den nytillträdde verksamhetschefen att den tidigare verksamhetschefen skulle ”ha ett övergripande ansvar för etablering av Paolos kliniska verksamhet” [22]. Detta kom att inbegripa frågor om tillstånd inför luftstrupsoperationerna.

Verksamhetschefen gav också två erfarna överläkare i uppgift att särskilt stödja Macchiarini i det kliniska arbetet. Vid vår intervju framhöll verksamhetschefen att han med dessa insatser skapat en ”frälsarkrans” av support kring Macchiarini.

Macchiarinis kirurgiska verksamhet kom att huvudsakligen förläggas till thoraxkliniken fastän han under hela sin tid vid sjukhuset var anställd vid ÖNH-kliniken. Macchiarini har i intervju angett att detta hade patientsäkerhetsorsaker: på ÖNH-kliniken i Huddinge fanns inte de kringresurser (t ex ECMO, ”konstgjord lunga”) som krävdes vid avancerade luftvägsoperationer. Att hans verksamhet var delad på två kliniker gjorde att det uppstod vissa diskussioner om ekonomisk ersättning till ÖNH-kliniken för hans insatser vid thoraxkliniken. När patient 3 transplanterades på thoraxkliniken utan att verksamhetschefen på ÖNH-kliniken hade informerats och utan att transplantationsbeslutet föregåtts av någon multidisciplinär konferens, uppstod mer betydande misshälligheter (se också avsnitt 5.3 och 11.2.5).

Vid sjukhuset bildades ett multidisciplinärt råd för luftvägskirurgi eftersom man beförde att avancerade luftstrupsoperationer skulle kunna leda till stora krav på sjukvårdens organisation kring dessa patienter. Den förre detta verksamhetschefen på ÖNH som var satt att ha ett övergripande ansvar för etableringen av Macchiarinis kliniska verksamhet, fick ansvaret. Gastroklinikern, där man är van att arbeta multidisciplinärt, kopplades också in. Det förefaller ändå som om man inte väntade sig att transplantationer skulle bli vanligt förekommande – det är ovanligt

med cancer i luftstrupen utan metastaser där transplantation skulle kunna vara ett tänkbart behandlingsalternativ.

Under Macchiarinis första år vid sjukhuset skapade han många forskningskontakter på KI och sjukhuset och han fick snabbt ett nätverk med många entusiaster. Av våra intervjuer har det dock framgått att det också fanns kliniska kollegor som fann honom ha en påfallande stark självbild i förhållande till sina kliniska och forskningsmässiga insatser.

När Macchiarini anställdes var det nekrotrakea (luftstrupar från avlidna) man i första hand tänkte sig – ingen av dem vi intervjuat kan erinra sig att syntetiska luftstrupar var på tal. Också Macchiarini har uppgett för oss att idén om syntetisk luftstrupe inte dök upp förrän patient 1 kom till sjukhuset. Efter de tre transplantationerna fanns tankar på att börja med transplantation av preparerad nekrotrakea. Professor Birchall, London, konsulterades. Denne ansåg att det krävdes mycket stora resurser för en sådan verksamhet och tankarna avskrevs.

Luftstrupstransplantationerna som Macchiarini utförde vid Karolinska Universitetssjukhuset är fokus för denna utredning. Men Macchiarini hann även med att utföra andra typer av ingrepp under sin anställning på sjukhuset. För att få reda på exakt vad han gjort, beslutade chefläkarna tillsammans med sjukhusdirektören under våren 2016 att alla verksamheter skulle gå igenom om det utförts behandlingar av patienter där Macchiarini varit inblandad. Analysen av de uppgifter som framkommit vid inventeringen pågår fortfarande och vi har endast fått en första muntlig redovisning från sjukhuset [23]. Enligt dessa preliminära uppgifter har Macchiarini endast varit involverad i ingrepp utförda på thorax- och ÖNH-klinikerna. Det rör sig om totalt 29 ingrepp, antalet patienter är färre eftersom en del patienter genomgått flera ingrepp. Sjukhuset har tagit in en expert, en pensionerad läkare från thoraxkliniken på sjukhuset, för att göra en klinisk bedömning och dela in patienterna i kategorierna haft nytta, haft tveksam nytta och ingen nytta av ingreppet. Bedömaren har, vid skrivandet av denna rapport, gått igenom 14 patienter, där tre är patient 1, 2 och 3. Övriga elva patienters utfall har kategoriserats enligt följande:

- Tre patienter har haft nytta av ingreppet (bl a en femårig flicka)
- Fem patienter har haft tveksam nytta av ingreppet
- Tre patienter har inte haft någon nytta av ingreppet

Alla ingrepp är kirurgiska, huvudsakligen avancerad cancerkirurgi. De tre patienter som inte har haft någon nytta av ingreppen var väldigt sjuka och ingreppen speciella. Enligt uppgift från chefläkaren kommer en extern granskare till utreda de fall där patienterna inte har haft nytta av behandlingen.

Återstående ingrepp har alltså utförts på ÖNH-kliniken men vi har i skrivande stund inte mer information. En av de operationer Macchiarini utförde där kom sedan att lex Maria-anmälas (se avsnitt 4.2.1). Macchiarini var även inblandad till en del icke-kirurgisk verksamhet (se avsnitt 4.2.2)

Ekonomiska förutsättningar. Under uppbyggnadsfasen av Macchiarinis forskning och kliniska verksamhet fick han kraftfullt ekonomiskt stöd från landstinget och sjukhuset. Han fick medel från ALF-budgeten, särskilda medel från FoU-budgeten samt del av Hälso- och sjukvårdsnämndens satsning på rikssjukvård vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Macchiarini var också framgångsrik som sökande av externa forskningsanslag. Vi tar här kortfattat upp dessa, eftersom hans kliniska verksamhet fick återverkningar på anslagen. Macchiarini och hans grupp fick två anslag från Vetenskapsrådet för preklinisk forskning, 1,8 miljoner för ett projekt om biotekniskt framställt hjärta och 10 miljoner för odlad naturlig och artificiell matstrupe. Trots att Vetenskapsrådets anslag gällde preklinisk forskning, avslutade rådet det senare anslaget i förtid. Huvudanledningen till beslutet var att man ansåg att de transplantationer Macchiarini genomfört rörde sig om klinisk forskning som inte etikprovats [24]. Man hade då betalat ut strax under 7 miljoner kronor [25]. Ett EU-anslag avslutades också i förtid (se avsnitt 3.4). Medieuppgifter om att Macchiarini haft anslag från Knut och Alice Wallenbergs stiftelser tycks vara baserade på att stiftelsen avtackades i någon/några av de vetenskapliga artiklar Macchiarini publicerat. Anledningen till detta var att Macchiarinigruppen hade anlitat en teknikplattform

stödd av stiftelsen. Macchiarini sökte vid tre tillfällen anslag från Wallenbergstiftelsen, dock utan framgång [26].

3.4 Uppbyggnad av ett internationellt nätverk

När Macchiarini anställdes hade han ett mycket omfattande internationellt nätverk. Han hade arbetat i Frankrike, Italien, Spanien, Tyskland, Storbritannien och USA (ibland i oavlönad ställning). Enligt den dåvarande verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken fick Macchiarini som uppgift att utveckla det internationella nätverket; detta innefattade att han skulle operera utomlands (han hade deltidsanställning vid KI och sjukhuset). Också från KI-sidan (CLINTEC-institutietens prefekt och ÖNH-enhetens chef) var det tydligt att Macchiarini skulle bygga ett internationellt nätverk med Stockholm som nod. Enligt dem ingick det både forskning och operationer utomlands i tjänsten [27].

European Airway Institute. Tidigt i rekryteringsprocessen lanserade Macchiarini tanken på ett virtuellt European Airway Institute med noder i Stockholm, Florens och London. Detta Centre of Excellence skulle i första hand arbeta med vård av patienter med svårbehandlade luftvägssjukdomar och med undervisning och forskning [28]. Professor Martin Birchall vid University College of London har för oss uppgett att initiativet kom från honom men att Macchiarini på eget initiativ tog över och kom att driva det från Stockholm.

Som ett led i bildandet av det internationella nätverket besökte verksamhetschefen och den tidigare verksamhetschefen på ÖNH-kliniken Florens tillsammans med Macchiarini i februari 2011. Samarbetet mellan Stockholm och Florens och förutsättningarna för ett European Airway Institute diskuterades.

Sedan Macchiarini anställdes vid KI och sjukhuset sökte han utvidga European Airway Institute till att omfatta fler centra, bland annat Moskva, Krasnodar och Houston. I och med att Macchiarini 2013 lämnade Karolinska Universitetssjukhuset förefaller idén om ett European Airway Institute ha gått i graven.

Internationella videokonferenser. Som ett led i uppbyggnaden av ett internationellt nätverk tog Macchiarini initiativet till internationella videokonferenser. En första sådan konferens var bilateral med Florens och förlöpte tekniskt väl. I februari 2012 arrangerades en videokonferens med utvidgat deltagande. Macchiarini har under den senare tidens diskussion tagit denna videokonferens som intäkt för att man från sjukhuset och KI varit informerad om hans verksamhet i Ryssland och att man deltagit i besluten om luftstrupstransplantation av patienter i Krasnodar.

Videokonferensen i februari 2012 samordnades av Macchiarinis koordinator för laboratorieverksamheten vid KI. Vid konferensen deltog läkare från fem centra i fyra länder: Stockholm, Krasnodar, Moskva, Florens och Houston.

Vi har fått olika bilder av syftet med videokonferensen. Enligt Macchiarini var syftet att diskutera enskilda patientfall och ta ställning till fortsatt handläggning. Deltagarna från Stockholm (frånsett Macchiarini) har gett en annan bild av videokonferensen. De har framhållit att syftet med mötet var att undersöka om det var möjligt att utveckla en plattform för internationella virtuella möten för kliniskt kunskapsutbyte och i förlängningen eventuellt vetenskapligt utbyte [29]. De har påpekat att de deltog i sina administrativa funktioner (verksamhetschef och tidigare verksamhetschef vid ÖNH-kliniken samt enhetschef på KI-sidan) och att ingen av dem kunde bidra som medicinska experter inom området luftstrupskirurgi. Med undantag för en kort journalanteckning hade ingen av dem varit involverad i vården av de två patienter som vid denna tidpunkt transplanterats i Stockholm och ingen av dem hade vetenskapligt samarbete med Macchiarini.

Stockholmsdeltagarna har framhållit att de inte deltagit i några operationsbeslut och att ansvaret för beslut ligger på den opererande kirurgen och ledningen vid den utländska klinik där patienten opereras [29]. De uppger sig inte ha känt till Macchiarinis kirurgiska verksamhet i Ryssland vid denna tidpunkt.

Enligt ett referat (utan författare) från rysk sida diskuterades möjliga kandidater för luftstrupstransplantation. Inför konferensen hade material från sju patienter sammanställts. Från Karolinska Universitetssjukhuset presenterades en patient där man föreslog att en begränsad del av luftstrupen skulle avlägsnas, således ingen transplantation. För tre av de andra patienterna fanns förslag att de skulle transplanteras med syntetisk luftstrupe. Två patienter i Krasnodar kom också att senare transplanteras.

De tre deltagarna från Stockholm (utöver Macchiarini) ansåg att det blev uppenbart att videokonferensen av språkliga, tekniska och andra skäl inte var något optimalt forum för kunskapsöverföring. Planerna på regelbundet återkommande videokonferenser lades ner efter detta försök [29]. Enligt Macchiarini svalnade intresset för det internationella kliniska samarbetet från ÖNH-klinikens sida när hans kirurgiska verksamhet alltmer kom att förläggas till thoraxkliniken.

Macchiarinis samarbete med Krasnodar. Det har inte ingått i vår uppgift att granska Macchiarinis verksamhet i Ryssland. Vi redovisar ändå här den information som vi har fått ta del av. Det finns dokument som visar att Macchiarini hade en koppling till Krasnodar troligtvis redan under 2011. Det finns en odaterad projektplan med titeln "Investigating the molecular mechanisms and underlying pathways of regenerative medicine approached to the tissue-engineering and cell therapy of airways and lungs" [30]. Av tidsplanen framgår att projektet var tänkt att påbörjas i oktober 2011. Det står på fler ställen "our group" med referenser till artiklar där Macchiarini och hans närmsta man, en tysk thoraxkirurg, är medförfattare. Vi finner det därför för troligt att denna projektplan var en del av den anslagsansökan till den ryska regeringen som sedan beviljades. Det finns även ett stödande dokument från universitetet "*The university's objectives associated with the establishment of the research laboratory and its role in the achievement of these objectives as well as their compliance with the university's development strategy*" [31].

Två personer från Krasnodar, en laboratorieläkare och en biomedicinsk analytiker, tillbringade två veckor i Macchiarinis labb på KI i april 2012. Enligt rapporter från besöket så var syftet att lära sig att decellularisera organ, att beså syntetiska stommar med celler och att använda bioreaktorn [32,33]. De förefaller alltså helt ha ägnat sig åt laboratoriearbete och deras rapporter från vistelsen innehåller inget om patientrelaterade aktiviteter i Stockholm.

En 6-månadersuppföljning av de två transplantationerna som utförts på Regional Clinical Hospital i Krasnodar publicerades som ett abstrakt vid European Conference on General Thoracic Surgery 2013 [34]. Där beskrevs de två transplantationerna som ett resultat av ett samarbete mellan ryska, svenska och amerikanska forskare och kirurger och att alla författare hade anslag från ryska regeringen. Macchiarini och hans närmsta man, den tyske thoraxkirurgen, står som medförfattare från KI, tillsammans med fem författare från sjukhuset i Krasnodar och en författare från Kuban State Medical University i Krasnodar.

På den ryska officiella hemsidan för projektet "Regeneration of airways and lung" står Macchiarini som "leading scientist" och KI står som deltagare i projektet. På hemsidan står även videokonferensen i februari 2012 beskriven som den första internationella videokonferensen om regenerativ medicin under ledning av Paolo Macchiarini. Projektet hade anslag från den ryska regeringen (Grant of the Government of the Russian Federation for the state support of scientific researches, which are conducted under the guidance of leading scientists in Russian educational institutions of higher professional education (agreement No. 11.G34.31.0065 dated October 19, 2011) [35]. Enligt våra intervjuer var det först i början av 2012 som det började bli uppenbart för Macchiarinis kliniska medarbetare i Stockholm att han hade verksamhet även i Krasnodar.

EU-anslag. År 2012 erhöll ett europeiskt konsortium (*Biotrachea*) med KI som samordnare ett större forskningsanslag på nära 4 miljoner euro från EU för projektet *Biomaterials for Tracheal Replacement in Age-related Cancer via a Humanly Engineered Airway*. Macchiarini var huvudsökande. Utöver KI deltog 12 akademiska och kommersiella partners från Italien, Tyskland,

Frankrike och Storbritannien. Målsättningen var att experimentellt utveckla syntetiska luftstru- par med det långsiktiga målet att påbörja kliniska försök.

Projekttiden var 2012–2017. Enligt ett uttalande från EU, citerat av den Macchiarinikritiske bloggaren Leonid Schneider, drog EU i förtid tillbaka sitt ekonomiska stöd och krävde åter- betalning, eftersom man fann att projektet misslyckats med att knyta en etikkommitté till sig [36]. Det kan vara värt att notera att EU nyligen gett ett större forskningsanslag med målet att genomföra en klinisk prövning av transplantationer av syntetiska luftstru- par preparerade med stamceller och med en annan huvudman [37], dvs. samma forskningslinje som Macchiarini följt.

Under åren 2012–2015 deltog Macchiarini och hans forskargrupp vid KI som en av fem part- ners i ett EU-finansierat forskningsprojekt (5 650 000 euro) som syftade till att utveckla en bär- bar konstgjord lunga (AmbuLung) [38]. Projektet, koordinerat från Tyskland, lämnade 2015 en slutrapport.

Referenser

1. Rikssjukvårdsnämnden. <http://www.socialstyrelsen.se/rikssjukvard/omrikssjukvard/riks- sjukvardsnamnden>
2. Socialstyrelsen. Ett halvårs övergångstid för att avveckla hjärttransplantationer. Nyhetsnotis 2010-07-01.
3. Socialstyrelsen. Rikssjukvårdsnämnden avslår ny ansökan om hjärttransplantationer. Nyhetsnotis 2010-06-08.
4. Karolinska Universitetssjukhuset. Manual för rikssjukvårdsarbete, odaterad PM.
5. Vetenskapsrådet. Grant for internationell recruitment of leading researchers. <http://www.vr.se/inenglish/researchfunding/fundinggranted/grantsforinternationalrecruitmentofleadingre- searchers.4.7e727b6e141e9ed702b2fda.html>
6. Carlsson A, Eriksson E, Hellstrand K. Leijonborgs reformer banade väg för katastrofen. Dagens Nyheter, DN Debatt 2016-02-18 <http://www.dn.se/debatt/leijonborgs-reformer-ba- nade-vag-for-katastrofen/>.
7. Wold A. Förfallet på KI, Fokus 2016-02-19, <http://www.fokus.se/2016/02/forfallet-pa-ki/>
8. Mejl från Paolo Macchiarini till rektors vetenskapliga sekreterare, KI. 2009-09-01.
9. Mejl från FoUU-direktör, Karolinska Universitetssjukhuset, till rektors vetenskapliga sekreterare, KI. 2009-12-09.
10. Simon S. 20 most innovative surgeons alive today. 2013. <http://www.healthcare-administration-degree.net/20-most-innovative-surgeons-alive-today/>
11. Park A. Top 10 medical breakthroughs. Lab-grown body parts. Time Magazine, 2012. <http://healthland.time.com/2012/12/04/top-10-health-lists/slide/lab-grown-body-parts/>
12. Förslag att rekrytera Paolo Macchiarini insänt till KI:s rekryteringskommitté. 2010-06-04.
13. Mejl överläkare ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset till utredningen. 2016-06-28.
14. Rapport om referenser på Macchiarini av föreståndaren för Centrum för allergiforskning, KI. 2016-04-26.
15. di Sergi Romagnani. Macchiarini, a letter by Romagnani. Letter sent to the Director of “Corriere Fiorentino”, Paolo Ermini, by Sergio Romagnani, Professor Emeritus of the University of Florence on January 10, 2016.
16. Mejl från Dr Manuel Spretelsen, Barcelona till verksamhetschefen på ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. 2010-09-03.
17. Brev från prefekten för CLINTEC, chefen ÖNH-enheten, KI och verksamhetschef ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset till Enrico Rossi, Presidente de Regione, Toscana 2010-09-12.
18. Rossi E. Brev till CLINTEC:s prefekt 2010-09-20.
19. Wallberg-Henriksson H, Jakobsson B. Överenskommelse om inrättande och tillsättning av anställning som gästprofessor i klinisk regenerativ kirurgi förenad med befattning som över-

- läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset inom Stockholms läns landsting.
Dnr KI 3234/10-236.
20. Anställningskontrakt för Paolo Macchiarini undertecknat av verksamhetschefen för ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. 2010-11-11.
 21. CLINTEC. Jobbannons 2013. <https://ki.mynetworkglobal.com/se/what;job/jobID:21152>.
 22. Veckobrev från verksamhetschef till ÖNH-klinikens medarbetare. 2010-10-04.
 23. Telefonsamtal med chefläkare på Karolinska Universitetssjukhuset ang inventering av Macchiarinis verksamhet. 2016.
 24. Vetenskapsrådet. Beslut att avbryta utbetalning av forskningsbidrag; diarienummer 521-2012-5956. 2015.
 25. Mejl från Vetenskapsrådet ang utbetalning av anslag 2016-07-06.
 26. Knut och Alice Wallenbergs stiftelse. Angående uppgifter i media om Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse och Macchiarinifallet, <https://www.wallenberg.com/kaw/angaende-uppgifter-i-media-om-knut-och-alice-wallenbergs-stiftelse-och-macchiarini-fallet> (odate-rat).
 27. Mejl från prefekten för CLINTEC och enhetschefen för ÖNH-enheten vid CLINTEC till KI:s rektor 2016-04-09.
 28. Macchiarini P, Birchall MA. A proposal to establish a European Airway Institute. Memorandum, draft 1.1 October 2010.
 29. Uttalande från verksamhetschef och fd verksamhetschef på ÖNH-kliniken samt enhetschefen på ÖNH-enheten, KI om den internationella videokonferensen i februari 2012. 2016-02-29
 30. Projektplan. Investigating the molecular mechanisms and underlying pathways of regenerative medicine approached to the tissue-engineering and cell therapy of airways and lungs.
 31. Dokument från Kuban State Medical University i Krasnodar. The university's objectives associated with the establishment of the research laboratory and it's role in the achievement of these objectives as well as their compliance with the university's development strategy. 2011.
 32. Rapport från träning på KI 9-23 april 2012. Associate professor från Kuban State Medical University i Krasnodar. 2012.
 33. Rapport från träning på KI 9-23 april 2012. Senior laboratory assistant från Kuban State Medical University i Krasnodar. 2012.
 34. Polyakov I, Macchiarini P, Jungebluth P, Pashkova I, Gilevitch I, Kononenko V, et al. Artificial tracheo-laryngeal complex transplantation in patients with tracheal diseases: early results (a 6-month follow-up period). The Krasnodar (Russian Federation) experience. Abstract P-213, 21st European Conference on General Thoracic Surgery 2013.
 35. Regeneration of airways and lung, The official website of the project "Investigating the molecular mechanisms and underlying pathways of regenerative medicine approaches the tissue-engineering and cell therapy of airways and lungs". Kuban State Medical University; 2016.
 36. EU statement on Biotrachea termination, citerat i krönika av Leonid Schneider: Macchiarini, Birchall, Sefalian and EU-funded human experimentation. <https://forbetterscience.wordpress.com/2016/03/27/macchiarini-birchall-seifalian-and-eu-funded-human-experimenting/>
 37. European Commission Horizon 2020 Programme CORDIS. Autologous Stem Cell Seeded Tissue Engineered Trachea. http://cordis.europa.eu/project/rcn/198788_en.html.
 38. Ambulatory bio-artificial lung. http://cordis.europa.eu/project/rcn/104053_en.html.

4. De tre patienter som luftstrupstransplanterades vid Karolinska Universitetssjukhuset

Vi inleder detta kapitel med en översikt av den kliniska verksamhet som Paolo Macchiarini bedrev på Karolinska Universitetssjukhuset. Vi beskriver även kortfattat hur det gick till när tre patienter fick syntetiska luftstrupar besådda med benmärgsceller samt ekonomiska aspekter av transplantationerna. Andra patienter som Macchiarini har behandlat har lyfts fram i media och av andra. Sjukhuset har gjort en inventering av hans verksamhet vid sjukhuset och vi avslutar detta kapitel med två exempel på andra patientfall som Macchiarini har varit involverad i.

4.1 Tre patienter har genomgått luftstrupstransplantationer

Vi benämner de tre patienter som fått syntetiska luftstrupar patient 1, 2 och 3, i den ordning de har kommit till sjukhuset. För en kortfattad beskrivning av förloppen för de tre patienterna se Faktaruta 1–3.

4.1.1 När föddes idén om att använda en syntetisk luftstrupe?

Vi har försökt förstå hur och när man började överväga att sätta in en syntetisk luftstrupe. Redan i remissen daterad 12 maj 2011 från patient 1:s isländska läkare används ordet transplantation [1]:

”This patient has already exhausted every medical treatment and his only hope of survival and cure is, given that the tumor is only locally invasive and has no regional or systemic metastasis, the resection of the tumor with a safe reconstruction, either via standard airway surgery or using a transplantation”.

I intervjun med den isländske läkaren framgår det att ordet transplantation lagts till på inrådan av Macchiarini. Då patient 1 skrivs in på Karolinska Universitetssjukhuset den 24 maj 2011 står det att läsa i journalen:

”Pat har nu bedömts av Paolo Macchiarini, härvarandedent kirurg på kliniken och han skall nu under denna vårdtid bedöma CT-bilder och även PET CT-bilder som skall tas under vårdtiden under 2-3 dagar och bedöma möjligheten till radikal kirurgi vilken planeras med utrymning av tumör och transplantation, med en transplanterad polymer med överdragen av patientens egna stamceller.”

I intervjuer med den ÖNH-läkare som gjort intagningsanteckningen samt med Macchiarini framgår att de bedömde att transplantation var enda utvägen. Ett alternativ skulle ha varit att sätta in en så kallad stent i luftstrupen för att hålla luftvägen öppen men ÖNH-läkaren ville inte riskera att orsaka en stor blödning, som hade inträffat då patienten opererades på Island (se nedan). Man undersökte möjligheten att få fram en nekroluftstrupe men fick till svar att det skulle kunna ta upp till sex månader. Macchiarini ansåg att det var för lång väntan och att patienten kunde riskera att dö under tiden. Enligt en PM (ej daterad men verkar vara skrivet i efterhand) författad av Macchiarini gav han ytterligare två motiveringar till att en nekrotransplantation var utesluten. Eftersom han kommit till Sverige nyligen hade han inte hunnit sätta upp ett labb med den nödvändiga utrustningen för att på ett effektivt sätt kunna decellularisera (avlägsna alla immunogena celler från) en nekroluftstrupe. Ett sådant labb hade han tillgång till i Italien och där skulle det även vara lättare att få tag i en luftstrupe, men den isländska försäkringskassan tillät inte att patienten behandlades där [2]. Det enda alternativ som återstod var att använda en syntetisk luftstrupe.

Parallellt med att patienten genomgick undersökningar och att det hölls en multidisciplinär konferens (esofagus/ventrikelkonferens den 27 maj 2011, se faktaruta 1), så beställdes en syntetisk luftstrupe av en professor på University College London (UCL).

Faktaruta 1. Beskrivning av förloppet för patient 1.

Patient 1 var en 36-årig man bosatt på Island som 2009 fick diagnosen lågradig mucoepidermoid cancer i luftstrupen utan metastaser. Han behandlades kirurgiskt och fick sedan strålterapi. Efter operationen hade han också behandlats för miliär (utspridd) tuberkulos. I februari 2011 återkom problemen med hosta och andfåddhet vid ansträngning och en datortomografi-undersökning visade en 25-procentig förträngning av luftstrupen. Från Island kontaktade man ett sjukhus i USA för ett andra utlåtande – svaret blev palliativ behandling (lindrande vård i livets slutskede). Patienten remitterades då till Karolinska Universitetssjukhuset och Paolo Macchiarini för bedömning och eventuell behandling [1]. Patienten var endast informerad om att det skulle vara en kortvarig vistelse i Stockholm. I intagningsanteckningen från maj 2011 är det dock noterat en planerad stor kirurgi med utrymning av tumör och transplantation med en polymer överdragen av patientens egna stamceller. Patientens allmäntillstånd bedömdes som gott men han hade en del stridor (pipande, väsende andningsljud som uppstår vid förträngning av de övre luftvägarna). Två veckor före den planerade transplantation tog man två biopsier från luftstrupen (dock inte från själva tumören på grund av blödningsrisk) som var tumörfria. Undersökning med datortomografi och PET/CT visade en förändring på platsen för den misstänkta tumören. Det går dock inte med dessa metoder att säkert skilja en malign tumör från icke-maligna förändringar, till exempel efter strålbehandling.

Den 27 maj höll man en multidisciplinär esofagus/ventrikelkonferens med läkare från onkologi, gastro, ortopedi, anesthesi, intensivvård, thorax och ÖNH närvarande. Man beslutade att patienten skulle opereras och att Macchiarini skulle samla ihop operationsteamet. Två dagar före operationen aspirerades benmärgsceller från patienten och cellerna användes för att beså den syntetiska luftstrupen i en så kallad bioreaktor. Transplantationen utfördes på ÖNH-kliniken i Huddinge den 9 juni 2011. Luftstrupen och delar av höger och vänster lufttrör togs bort och ersattes med en syntetisk luftstrupe (POSS-PCU). Runt transplantatet lade man en del av patientens tarmkäck med syfte att skydda transplantatet samt tillföra näring och syre. Under operationen drabbades patienten av en stor, direkt livshotande blödning.

Omedelbart före transplantationen besåddes den syntetiska luftstrupen ännu en gång med benmärgsceller och tillväxtfaktorer sattes till. Efter operationen fick patienten injektioner av tillväxtfaktorer under två veckor (se 4.1.4) Av journalen framgår det dock att det förekommit att man inte gett G-CSF på grund av alltför höga nivåer av vita blodkroppar.

Något anmärkningsvärt figurerar Macchiarinis närmaste man i labbet, en tysk thoraxkirurg, flera gånger i journalen. Han var direkt delaktig i vården av patienten, han kontaktades för att ge råd om läkemedelsbehandlingen och han står som operatör 2 vid två bronkoskopier. Den tyske thoraxkirurgen verkar under perioder ha fungerat som en länk mellan Macchiarini och patienten. Enligt uppgift från Socialstyrelsen är han legitimerad läkare sedan 2016-03-18 och har inget särskilt förordnande att arbeta kliniskt i Sverige.

Nio dagar efter transplantationen fick patienten en trombos (propp) i höger lungartär.

Den 8 juli återvände patient 1 till Island. Den isländske thoraxkirurgen kom till Stockholm för att följa med honom på resan. Strax innan patienten återvände till Island hade man vid en datortomografi-undersökning upptäckt ett luftläckage i transplantatets anslutning till det vänstra luftröret.

Efter transplantationen återvände patient 1 flera gånger till Karolinska med cirka tre till fem månaders mellanrum för bronkoskopier. Det första återbesöket skedde i november 2011 med anledning av en planerad bronkoskopi och borttagning av granulationsvävnad. Vid övriga återbesök utfördes bronkoskopier, granulationsvävnad avlägsnades och stentar sattes in eller togs bort. Man upptäckte fistelbildningar mellan luft- och matstrupen samt mellan luftstrupen och mediastinum (utrymmet mellan lungorna).

Mellan återbesöken på Karolinska låg patienten inlagd långa perioder på sjukhus på Island på grund av andningsproblem och blodiga upphostningar. Hans isländske läkare uppmärksammade vid upprepade tillfällen att det fanns stora kommunikationssvårigheter med Macchiarini och Karolinska Universitetssjukhuset och att intresset för patienten var svagt från Stockholms sida.

Patient 1 försämrades successivt. Från och med oktober 2013 behandlades han i palliativt syfte vid Gastrocentrum på Karolinska Universitetssjukhuset. 30 november uppstod en proppbildning i höger arm. I december 2013 gjorde ett mindre kirurgiskt ingrepp eftersom det ansågs omöjligt att ta bort matstrupen utan att oavsiktligt lossa transplantatet. Matstrupen fungerade dessutom som ett stöd för transplantatet. I ett försök att återupprätta normal nutrition gjorde man en tarmoperation.

Forsättning på faktaruta 1.

Patient 1 avled den 30 januari 2014, 32 månader efter transplantationen, på grund av refraktär (icke-behandlingsbar) andningssvikt och tilltäppt luftstrupe. Han vägde då 57 kg. Det fanns initialt skilda åsikter om behovet av obduktion, men frågan löstes snart i samförstånd (se avsnitt 11.4.4). Obduktionen visade att transplantet till 90 procent hade lossnat samt en kraftig inflammation och abscessbildning i bröstkorgen.

Undersökning av alla biopsier som tagits från transplantatet visade inga tecken på att luftvägsepitel har bildats. Istället såg man död vävnad, inflammation, svamp och granulovävnad.

Faktaruta 2. Beskrivning av förloppet för patient 2.

Patient 2 var en 30-årig man från USA som fick diagnosen primär låggradig adenoid cystisk carcinom (ACC) i luftstrupen i juni 2009 efter 2–3 månader av andnöd och stridor. Inga metastaser diagnostiserades. Man gjorde en ballongvidgning och placerade en Y-stent i luftstrupen vilket normaliserade patientens andning. Kemoterapi och strålbehandling (63Gy) ledde till tumörtillbakagång. Patienten remitterades sedan till ÖNH-kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset för syntetisk luftstrupstransplantation. Vid inskrivningen står det i journalen att patienten inte hade några stridor och att allmäntillståndet var gott.

Den 4 november höll man en multidisciplinär konferens med företrädare för radiologi, thoraxkirurgi, ÖNH, allmänkirurgi och gastroenterologi. Macchiarini var närvarande. Beslut togs om att utföra en transplantation i Solna med ”graft med stamcellstillägg” och att Macchiarini med kollegor vid thoraxkirurgiska kliniken skulle ansvara för fortsatt planering.

Operationen ägde rum den 17 november 2011. Analys av den borttagna delen av luftstrupen samt omkringliggande vävnad visar att tumören inte tagits bort radikalt, det vill säga att tumörvävnad fanns kvar hos patienten. Nio dagar efter transplantationen fick patienten lunginflammation och man upptäckte en misstänkt fistel i luftstrupen. Efter två veckor fick patienten en lungemboli i nedre vänstra loben och proppbildning i stora vener på halsen, i bröstkorgen och i armhålan på vänster sida. Efter fem veckor skrevs patienten ut till rehabiliteringsavdelning men kom tillbaka två veckor senare på grund av hosta och slem. Åtta veckor efter transplantation återvände patienten till USA med oral antibiotikabehandling. Undersökning av de två biopsier som tagits från transplantatet fem dagar respektive åtta veckor efter transplantation visade inga tecken på att luftvägsepitel hade bildats.

I mars 2012, 16 veckor efter transplantation, avled patienten plötsligt av okända orsaker. Det finns ingen information om dödsorsaken i Karolinska Universitetssjukhusets journaler.

Faktaruta 3. Beskrivning av förloppet för patient 3.

Den tredje patienten är en 22-årig kvinna från Turkiet. Vid en handsvettsoperation i juli 2011 i Turkiet skadades hennes luftstrupe. Man försökte utan framgång att reparera skadan genom att sy ihop, stenta och lägga in en flik av bröstmuskeln. Efter att ha bedömts för en syntetisk luftstrupstransplantation i mars 2012, skrevs hon in på Karolinska Universitetssjukhuset den 23 juli 2012. Hennes tillstånd bedömdes då vara stabilt men hon led av återkommande hosta. Hon bedömdes inte vid någon journalförd multidisciplinär konferens. Det ska dock noterats att två turkiska professorer i thoraxkirurgi har intygat att de deltagit i ett multidisciplinärt möte inför operationerna [3]. Vi har inte kunnat kartlägga de närmare omständigheterna kring detta möte.

Under en operation före transplantationen (explorativ thorakotomi) uppstod en nödsituation och man tvingas avlägsna höger lunga. Vid ett rör (endotrakealtub) förbands de övre luftvägarna med vänster lungas huvudlufttrör. Patienten fick därefter ECMO-behandling (”konstgjord lunga”).

Den 7 augusti 2012 utfördes luftstrupstransplantation under pågående ECMO-behandling.

Forsättning på faktaruta 3.

För patient 3 verkar det inte ha upprättats något protokoll före operationen på samma sätt som för patient 1 och 2. Det är oklart men möjligt att patient 3 fått samma typ av regenerativ läkemedelsbehandling som patient 1 och 2 (se 4.1.4).

ECMO-behandlingen avslutades fyra dagar efter transplantationen, men på grund av lunginflammation och hjärtstillstånd påbörjades ECMO-behandling igen. Denna behandling fortgick i en månad. Under denna period upptäckte man fistelbildningar mellan luft- och matstrupen samt mellan luftstrupen och brösthålan.

Under våren 2013 började implantatet att kollapsa och stentar lades in längs hela dess längd. Från thoraxklinikens sida tog då initiativ till transplantation med nekrotrakea, men Macchiarinigruppen fann den nekrotrakea som erbjöds (från Göteborg) olämplig och föredrog syntetisk luftstrupe [4]. Man hade vid det laget kommit igång med råttförsök med syntetisk luftstrupe och lutade sig mot gynnsamma korttidserfarenheter från dessa [4]. Macchiarinis medarbetare Jungebluth betecknade nekrotrakeainitiativet som "nothing else than a farce initiated by the thorax clinic" [5].

Den 9 juli 2013 utförde man en omtransplantation med syntetisk luftstrupe, inte heller denna föregången av en journalförd multidisciplinär konferens. En tid innan hade patient återigen lagts på ECMO. Den sjunde postoperativa dagen utvecklade patienten en propp i ECMO-kretsen, komplicerad av en akut arteriell proppvandring till höger ben, något som krävde akut kärlkirurgi för att rädda benet. Massiv hemolys (sönderfall av röda blodkroppar) ledde till akut njurskada med njursvikt och patienten fick hemodialys i sju veckor. Patienten fick en kronisk nedsättning av njurfunktionen. Fistelbildningar mellan luftrör och matstrupe kvarstod efter omtransplantation och man tvingades därför avlägsna matstrupen. För att förbättra chanserna att läka runt transplantatet avlägsnades 2:a till 7:e revbenet, men inte heller detta minskade läckaget av luft från luftstrupen.

Enligt journalanteckningar lämnade Macchiarini fallet i september 2013. Under hösten och vintern 2014–2015 började man söka efter ett transplantationscenter för omtransplantation, nu med organ från avliden donator. I september 2015 skrevs patient 3 ut från thoraxkliniken efter över tre års vårdtid och transporterades till Temple University Hospital, Philadelphia i USA. Där genomgick hon i maj 2016 transplantation av lunga, luftstrupe och matstrupe från en avliden donator.

Under de tre åren på Karolinska Universitetssjukhuset genomgick patienten närmare 200 kirurgiska interventioner, bronkoskopier var fjärde timme dygnet runt och ECMO-support vid tre tillfällen i totalt 72 dygn.

Biopsier från de båda transplanterade syntetiska luftstruparna har inte kunnat påvisa några tecken på normala epitelceller.

4.1.2 Informella kontakter ledde fram till slutsatsen att det inte behövdes några tillstånd

Inför den första transplantationen togs en rad informella kontakter med myndigheter och olika personer. Den som tog de flesta kontakterna var den tidigare verksamhetschefen på ÖNH-kliniken som var utsedd att ha ett övergripande ansvar för etableringen av Macchiarinis kliniska verksamhet. Vi har kunnat finna att det huvudsakligen togs fyra kontakter, med Läkemedelverket, med den vetenskapliga sekreteraren i regionala etikprövningsnämnden, samt med chefläkaren på sjukhuset som i sin tur kontaktade ordföranden i Vetenskapsrådets etikkommitté. I flera av dessa kontakter går historierna isär om vad som sagts.

Den förre verksamhetschefen kontaktade en tjänsteman på Läkemedelsverket via telefon och tyckte sig där få till svar att om det handlade om vitalindikation så behövdes inga tillstånd. Han ansåg sig även ha fått veta att behandlingen var att betrakta som ett icke-läkemedel. Efter telefonsamtalet med Läkemedelsverket skickade han ett mejl till Macchiarini den 12 maj där han skrev [6]:

"I have been in contact with the medical product agency [] whos opinion in this case is that the sole responsibility lies within the framework of the medical authorities (lege artis) in a case where the major indication is survival or not. This opinion was shared by [sekreterare regional etikprövningsnämnden, Stockholm] at the local ethical committee. However should research and clinical research be furthered into a proper clinical project applications to the ethical committee

as well as other authorities must be made.”

I vår intervju med den förre verksamhetschefen på ÖNH-kliniken berättade han att han kommit fram till att det var ett medicinetiskt (och inte forskningsetiskt) problem eftersom patienten var utanför normal behandling. Han påpekade även att Läkemedelsverkets roll är oklar när det gäller material.

Tjänstemannen på Läkemedelsverket har en annan bild av vad som sades. Han har berättat för utredningen att han i maj 2011 fick ett kort telefonsamtal från den förre verksamhetschefen som berättade om ett planerat ingrepp med ett artificiellt transplantat och att patientens egna stamceller skulle användas. Det var en svårt sjuk patient och tjänstemannen på Läkemedelsverket uppfattade att ingreppet var att betrakta som vitalindikation och att operation var nära förestående. Han tog inte ställning till om det var medicinteknik, läkemedel eller om det behövdes några tillstånd utan sa att det måste utredas. Han sa att det måste vara sjukhusets beslut om det var vård eller inte och att Läkemedelsverket inte är tillsynsmyndighet för vård. Information gavs sedan specifikt till Macchiarini under tiden november 2011 till april 2012 via mejl. I denna korrespondens hänvisades till befintlig lagstiftning och krav på att tillstånd från Läkemedelsverket alltid måste sökas för användning av ett läkemedel för avancerad terapi i klinisk prövning eller som så kallad sjukhusundantagsprodukt.

I mars 2012 är det ett möte på Läkemedelsverket där förre verksamhetschefen och Macchiarinis labb-manager beskrev processen för de stamcellsbehandlade syntetiska luftstruparna. En månad senare hålls ett telefonmöte där bland andra Macchiarini och flera tjänstemän på Läkemedelsverket deltog. Under mötet förklarade man från Läkemedelsverkets sida tydligt vad det var som gällde – att den konstgjorda luftstrupen var att betrakta som läkemedel och att utvärdering måste ske under ordnade former och med tillstånd.

I det citerade mejlet ovan refererar den förre verksamhetschefen till att han haft kontakt med den vetenskapliga sekreteraren på regionala etikprövningsnämnden i Stockholm. I intervjun berättade han för utredningen att den vetenskapliga sekreteraren i ett telefonsamtal höll med om att det inte var forskning utan livräddande behandling i multidisciplinär miljö. När den förre verksamhetschefen sedan ville få detta skriftligt bekräftat fick han följande svar [7]:

”Bedömningen av vad som gäller ur ett forskningsetiskt perspektiv avgörs av huvudmannen för forskningen enligt etikprövningslagen EPL, dvs i detta fall av SLL om det inte är delegerat till sjukhusdirektör/verksamhetschef.

EPL säger också att förhandsbesked från etikprövningsnämnden ej kan ges.

Som vi diskuterade kan huvudmannen också överväga vad som står i Hälso- och sjukvårdslagens §26 vari det framgår att sjukvården ansvarar för att följa upp sina rutiner och insatser (kvalitetsutveckling) och utveckla metoder (forskning).

I det som du tog upp i ditt samtal nämnde du att denna operation avses göras på vitalindikation, varav följer att det kanske är mer en medicinsk etisk fråga, än en forskningsetisk fråga.

Jag vill understryka att detta svar är lämnat av mig som privatperson, och att i händelse av att ärendet kommer upp i EPN jag avser meddela jäv”.

Den vetenskapliga sekreteraren berättar om hur han minns det hela [7]:

”2011 blev jag uppringd av VC [] vid ÖNH vid K som berättade att man avsåg göra en operation på en isländsk patient. Han var ganska kryptisk och det var svårt att förstå vad han ville. Det är inte ovanligt att forskare hör av sig och vill ha svar på om de ska skicka in en ansökan.

Det standardsvar vi internt har kommit överens om inom etiknämnden är att inga förhandsbesked kan ges, utan att man måste ansöka om man vill veta vad nämnden anser.

Det är också så jag minns vårt samtal.”

Kontakt togs även med en av de dåvarande chefläkarna för informell diskussion. I diskussionen kom chefläkaren och den förre verksamhetschefen fram till att:

- ingreppet uppfattades röra sig om compassionate use
- det inte betraktades som en radikalt ny metod eftersom Macchiarini tidigare transplanterat nekroluftstrupar
- detta inte var något etiskt problem med hänvisning till Helsingforsdeklarationens artikel 37
- det fanns frågetecken kring användningen av stamceller.

Chefläkaren kontaktade ordföranden i Vetenskapsrådets etikkommitté. Kontakt togs via telefon och mejl. Chefläkaren frågade hur man skulle se på behandling då det inte fanns någon forskning eller beprövad erfarenhet. Ordföranden hänvisade till de riktlinjer som tagits fram av International Society of Stem Cell Research "Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells" och där särskilt rekommendation 34. Denna mejlväxling har, bland annat i media, i efterhand kommit att betraktas som att ordföranden i Vetenskapsrådets etikkommitté gav "grönt ljus" för behandlingen. Ordföranden har därför skrivit ett klargörande där det bland annat står att han enbart hänvisade till regelverket och att stamcellsriktlinjerna inte innebär att man befrias från att söka etik tillstånd [8].

Efter dessa kontakter meddelade den förre verksamhetschefen den 27 maj Macchiarini om vad som framkommit [9]:

"Re the ethical question we have now recieved an answer from [ordföranden i Vetenskapsrådets etikkommitté] below. Please read and consider. I think it supports our original position."

Han har vidarebefordrat ett mejl från chefläkaren som redogör för sin kontakt med ordföranden i Vetenskapsrådets etikkommitté samt infogat rekommendation 34 från stamcellsriktlinjerna.

Sjukhusdirektören har i sin intervju med utredningen berättat att han trodde att man hade alla tillstånd på plats inför den första transplantationen.

Det etiska rådet vid sjukhuset var inte inblandat inför operationen; i rådets protokoll finns ingen notering att man diskuterat Macchiarinis verksamhet. Den chefläkare som tillfrågades var dock även ordförande i etikrådet och det förefaller ha blivit oklart om hans informella råd till Macchiarini (via förre verksamhetschefen på ÖNH-kliniken) kan ha tolkats som att sjukhusets Etikråd ställt sig bakom transplantationerna, något som Macchiarini hävdar.

Både den förre verksamhetschefen och Macchiarini har i efterhand beskrivit händelseförloppet, den förre verksamhetschefen i en tjänsteanteckning daterad 30 november 2014 [10] och Macchiarini i ett brev till tidskriften Lancet i januari 2016 [11].

4.1.3 Transplantationsprotokoll

För patient 1 och 2 finns behandlingsprotokoll upprättade av Macchiarini [12,13]. Protokollen innehåller en beskrivning av den syntetiska luftstrupen, preoperativa undersökningar, aspiration och preparation av benmärgsceller, inkubering av den syntetiska luftstrupen med benmärgsceller i en bioreaktor, transplantation samt postoperativ behandling och uppföljning. Båda protokollen innehåller dessutom ett informerat samtycke som är undertecknat av patient 1 men inte av patient 2. Protokollen ska ha presenterats vid multidisciplinära beslutskonferenser men vi har inte funnit dem i patientjournalerna.

4.1.4 Läkemedel

I protokollen för patient 1 och 2 finns information om vilka läkemedel som skulle användas för att stimulera den regenerativa processen. Syftet var att stimulera nybildning av luftvägsepitel på den syntetiska luftstrupen. De aktiva substanserna i läkemedlen är kolonistimulerande faktor (G-CSF, produktnamn Neupogen Novum) och erythropoietin (EPO; produktnamn NeoRecormin). Enligt protokollen skulle behandlingen påbörjas en (för patient 1) respektive två (för patient 2) dagar före transplantationen men enligt journalerna inleddes läkemedelsbehandlingen för patient 2 på operationsdagen. Behandlingen skulle sedan fortsätta varannan dag två veckor efter operationen. Enligt journalerna fick patient 1 dessa läkemedel varje dag i fjorton dagar och patient två varannan dag i tolv dagar efter operationen. Patient 1 fick dessutom en extra injektion av båda läkemedlen på eftermiddagen den fjortonde dagen.

Doserna för G-CSF stämmer inte heller överens mellan protokoll och journal. Enligt protokollet ska 10 µg/kg administreras vilket för patient 1 skulle motsvara cirka 0,8 mg (patient 1 vägde 78 kg dagen före operationen), men i journalen framgår att han fått 0,3 mg vilket motsvarar strax under 4 µg/kg). Dosen EPO är 40 000 IE i både protokoll och journaler.

Vi har inte kunna hitta något protokoll för patient 3. Det framgår heller inte någonstans i hen-

nes journaler att hon fått någon liknande läkemedelsbehandling. Däremot har vi fått dokument direkt från Macchiarini, bland annat ett behandlingsschema som liknar det för patient 1 och 2. Av datumen att döma kan det avse omtransplantationen av patient 3, men det står inte angivet någonstans i dokumentet, inte heller vem som ordinerat läkemedlen [14].

4.1.5 Tre olika material i luftstruparna

Tillverkare och material i de syntetiska luftstruparna har varierat. Det första luftstrupen tillverkades på University College London av en doktorand i Martin Birchalls grupp (Martin Birchalls forskning finns beskriven i kapitel 2). Birchall och Macchiarini, som tidigare samarbetat, stod vid denna tidpunkt inte längre på god fot med varandra. Enligt vår intervju med Birchall tillverkade hans doktorand luftstrupen och skickade den till Macchiarini utan att Birchall visste om det. Materialet var POSS-PCU (polyedrisk oligomerisk silseskvioxan [POSS] kovalent bunden till polykarbonaturea uretan [PCU]). Materialet hade tidigare använts för syntetiska artärer. Det ska också ha funnits preklinisk utvärdering av materialet, inklusive biokompatibilitetsstudier och toxikologiska studier. Enligt vår intervju med Macchiarini åkte han själv till London för att överse tillverkningen. Ett första exemplar togs fram som var för mjukt. Man tog fram minst tre exemplar innan den slutgiltiga som sedan användes vid transplantationen. Under operationen av patient 1 ska Macchiarini enligt en av medoperatörerna ha konstaterat att materialet var för styvt.

Patient 2 fick en luftstrupe som var tillverkad av ett amerikanskt företag, Nanofiber SolutionsTM i Ohio i USA. Materialet var PET/PU (polyetylentereftalat [PET] och polyuretan [PU]).

Patient 3 genomgick två transplantationer eftersom den första syntetiska luftstrupen kollapsade. Materialet och tillverkaren av den första luftstrupen var densamma som för patient 2. I en minnesanteckning beskrevs att den först transplanterade luftstrupen helt förlorat sina mekaniska egenskaper men att förankringen i omgivande strukturer och stentningen gjorde att luftröret ändå hölls öppet [5]. Under tiden mellan första och andra transplantationen kom man fram till att det bästa vore att ta fram en luftstrupe bestående av 100 procent PET och en sådan togs fram av Harvard Apparatus Regenerative Technology, Holliston, Massachusetts, USA. Enligt Macchiarini är alla material som använts i de syntetiska luftstruparna godkända av Food and Drug Administration (FDA) i USA.

4.1.6 Bioreaktorn och kopplingar till HART

I protokollen för patient 1 och 2 samt i vetenskapliga artiklar beskrivs hur den syntetiska luftstrupen inkuberas tillsammans med benmärgsceller och tillväxtfaktorer i en så kallad bioreaktor [12,13,15,16]. Produktnamnet på bioreaktorn är InBreath 3D Organ Bioreactor. Bioreaktorn togs ursprungligen fram för inkubering av nekroluftstrupar [16]. Den är designad så att den får plats i en cellinkubator och består av en kammare, en motor och en fjärrkontroll. Tanken är att luftstrupen ska bekläs med luftvägsepitel utvändigt och invändigt genom långsam rotation steril miljö och fysiologiska förhållanden under 48 timmar eller längre (tiden varierar i de olika protokollen).

Tillverkaren av bioreaktorn är Harvard Apparatus Regenerativ Technology (HART), Holliston, Massachusetts, USA (företaget heter numera Biostage). Företaget använde transplantationerna av patient 1 och 2 i sin marknadsföring. I ett pressmeddelande en månad efter transplantationen av patient 1 skrev man [17]:

“For first time in history, a patient has been given a new trachea made from a synthetic scaffold seeded with his own stem cells in Harvard Bioscience’s bioreactor. The patient, a 36-year old man who had been suffering from late stage tracheal cancer, that before this surgery would have been inoperable, is well on the way to a full recovery and will be discharged from the hospital tomorrow.

The operation was performed on June 9, 2011 at Karolinska University Hospital in Huddinge, Stockholm, by Professor Paolo Macchiarini of Karolinska University Hospital and Karolinska

Institutet, and colleagues.

[...]

David Green, President of Harvard Bioscience, commented, "We congratulate Professor Macchiarini and the entire scientific and surgical team on achieving this landmark in the history of regenerative medicine. This new type of surgery is likely to greatly expand the patient population that is treatable with organs grown in Harvard Bioscience's bioreactor. Previously, our bioreactor had been used to seed a patient's stem cells onto a donor trachea, so treatment was limited by the supply of donor organs. Now that our bioreactor has proven it can be used to seed a patient's cells onto a synthetic (i.e., manmade) scaffold, patients will not need to wait for a suitable donor trachea to become available."

Det har uppmärksammats i media att personer från företaget deltog under operationerna. Dåvarande VD:n för HART säger i en intervju att personal från HART var närvarande vid alla operationer och det är till exempel filmat att han själv deltog vid transplantationen av patient 2 [18,19]. Vi har inte kunnat finna att något medgivande för detta från någon av patienterna, något som normalt krävs då en utomstående är närvarande vid en operation.

Något annat som uppmärksammats är de möjliga bindningar som Paolo Macchiarini har till företaget. Han har haft del i ett patent men har enligt egen utsago sålt sin andel och skänkt pengarna till välgörenhet. 2013 startade HART ett dotterbolag i Sverige med säte i Stockholms län. Enligt verksamhetsbeskrivningen ska företaget bland annat bedriva forskning och utveckling samt kliniska och regulatoriska och aktiviteter relaterade till utvecklingen och kommersialisering av regenerativa läkemedel. Det finns även uppgifter om att det svenska dotterbolaget ska ha bekostat lön för personal verksamma i Macchiarinis labb på KI. Något avtal med KI eller sjukhuset har inte kunnat spåras [20].

4.1.7 Analyser av vävnadsprov

Samtliga vävnadsprov från de tre patienterna undergår en oberoende kvalitetssäkring som beräknas vara klar under hösten 2016.

Patient 1. Inför transplantationen togs prover från luftstrupen ovanför den synliga tumören; det fanns inga tecken på cancerspridning uppåt i luftstrupsväggen.

I remissen till patologen i anslutning till transplantationen angavs tumörens storlek vara 2,5x1,1x0,9 cm och bukta in i luftstrupen. Den mikroskopiska undersökning som gjordes under operation visade inga tecken på tumörväxt utanför den avlägsnade luftstrupen. Vid senare kompletterande mikroskopisk undersökning kunde man dock inte garantera att det inte fanns tumörspridning. Tumören bedömdes vara av Brandwein klass II, ett mellanstadium mellan lågaggressiv (grad I) och högaggressiv (grad II) cancer.

Två månader efter transplantationen sände en av Macchiarinis medoperatörer tre preparat till analys. De representerade olika delar av syntetisk luftstrupe som odlats med kroppsegna celler (enligt remissen stamceller, förmodligen tagna från patient 1) utan att transplanteras. Man såg inga tecken på välutvecklat cellager.

Prov taget från insidan av transplanteratet vid skopiundersökning två månader efter transplantationen visade huvudsakligen nekrotisk (död) vävnad och växt av svamp och bakterier. Det fanns också granulationsvävnad (nybildad ärrvävnad) med inväxt av kapillärer.

Inget av de prover som togs vid senare uppföljande skopiundersökningar visade övertygande tecken på växt av luftvägsepitel i prover tagna från själva transplanteratet. Däremot såg man inflammerad granulationsvävnad i anslutande områden av luftrören, ibland med sårbildning. Det fanns inga tecken på kvarvarande cancer.

Vid obduktionen låg den syntetiska luftstrupen nästan helt lös i bröstkorgen; uppåt mot struphuvudet hade anslutningen lossnat till 90 procent och nedåt mot luftrören fanns inga anslutningar alls. Transplanteratet omgavs av varig vätska och död vävnad. Det fanns uttalade bindvävsomvandlingar i höger lunga och i bröstkoragsväggen samt en fistel mellan matstrupen och ett av luftrören.

inbox.lev.357415@arkivplats.se

Patient 2. Under operationen gjordes mikroskopisk undersökning av den borttagna luftstrupen, vilken visade att inte all cancervävnad i de båda huvudbronkerna (luftrören) kunnat tas bort. Mer detaljerad undersökning bekräftade den tidigare diagnosen adenocystisk cancer. Man bedömde att den strålbehandling patienten genomgått i hemlandet hade reducerat tumörstorleken med 90 procent. Det fanns inga tecken på spridning av cancer till lymfkörtlarna.

Vid prover tagna från insidan av transplantatet under skopiundersökningar de första två månaderna efter transplantationen såg man vid åtminstone ett tillfälle skivepitel (som inte är normalt luftvägsepitel). Ett prov taget från randzonen mellan transplantatet och patientens eget luftrör visade ”enstaka bronkepitelceller av ordinärt utseende”.

Patient 3. Vid den transplantationsförberedande operationen hos patient 3 avlägsnades höger lunga. När den borttagna lungan undersöktes fanns tecken på inflammation i luftrören samt en del bindvävsbildningar men ingen utbredd lungsjukdom.

Vid uppföljande skopiundersökningar efter transplantationerna togs vävnadsprover dels från insidan av den syntetiska luftstrupen, dels från omgivande delar av luftrören. När det i remissen specificerats att vävnadsbitarna var tagna från transplantatets fann man oftast granulationsvävnad (nybildad ärrvävnad), som ibland var inflammerad. I granulationsvävnaden sågs inväxt av kapillärer. Dessutom fanns nekrotisk (död) vävnad. Tidigt efter den andra transplantationen (juli 2013) såg man vid ett tillfälle ”fragment av respirationsepitel”.

Sammantaget bekräftade de mikroskopiska undersökningarna cancerdiagnoserna hos de två första patienterna. Det fanns inga entydiga tecken på inväxt av normala luftvägsepitelceller på insidan av transplantaten (med reservation för att det i forskningslaboratorier gjordes mer avancerade undersökningar). I de områden där transplantaten anslöt till patienternas egna luftvägar fanns rikligt med kärlförsörd granulationsvävnad, ofta inflammerad.

4.1.8 Ekonomi

Stockholm Care AB är ett landstingsägt aktiebolag som tillhandahåller vård för utländska patienter. Företaget har skött det ekonomiska för de tre patienter som transplanterats på Karolinska Universitetssjukhuset. För vården av patient 1 har sjukhuset fakturerat Stockholm Care cirka 1,4 miljoner kronor och Stockholm Care har i sin tur fakturerat Islands sjukförsäkring (Sjukratryggingar Islands) strax under 1,6 miljon kronor [21]. Den isländska sjukförsäkringen har en specialistgrupp som ska handlägga alla ansökningar om viktig vård utomlands. Gruppen tar ställning till om följande krav är uppfyllda; om behandlingen är nödvändig, om det finns behandlingsmöjlighet i landet (Island), om behandlingen är evidensbaserad och om det ges vid en erkänd institution (man föredrar universitetssjukhus). Ytterligare ett krav är att behandlingen ska vara godkänd av isländska sjukförsäkringen innan behandlingen påbörjas.

Islands sjukförsäkring godkände att patient 1 fick åka till Karolinska Universitetssjukhuset för undersökning, palliativ laserbehandling eller kurativt avlägsnande av tumören. Då det uppdagades att man planerade en transplantation, kontaktade Islands sjukförsäkring Stockholm Care och dåvarande sjukhusdirektören (som är från Island). Ett avtal upprättades mellan Islands sjukförsäkring och sjukhusdirektören som sade att Island endast skulle betala för den del av behandlingen som var evidensbaserad och att sjukhuset bland annat skulle stå för kostnader förenade med eventuella biverkningar.

I vår intervju med en representant för Islands sjukförsäkring framgår det att det varit svårt att dra en tydlig gräns mellan den evidensbaserade och den icke evidensbaserade vården av patient 1. Troligtvis har man betalat mer än vad avtalet specificerade.

Den totala kostnaden för patient 2 uppgick till strax över 1,2 miljoner kronor. Stockholm Care fakturerade cirka 1,4 miljoner men över en halv miljon är fortfarande inte betalt. I det här fallet var det en privatperson som skulle stå för kostnaderna för vården. Då Stockholm Care fick en faxad check när man bad om en betalningsgaranti vände man sig till sjukhusets dåvarande utvecklings- och innovationsdirektör som även hade ansvar för utlandsvård. Efter detta går historierna isär i de intervjuer vi har gjort med förre detta utvecklings- och innovationsdirektören

på sjukhuset, enhetschef och prefekt på CLINTEC, KI samt rektor på KI. Men det som faktiskt hände var att enhetschef och prefekt på KI utfärdade en betalningsgaranti baserad på medel från ett KI/SLL-anslag. Efter att i två år ha försökt driva in en faktura på över en halv miljon kronor valde Stockholm Care att istället ställa fakturan till KI med hänvisning till den utställda betalningsgarantin från CLINTEC. Fakturan har bestridits av CLINTEC som hävdar att betalningsgarantin inte är giltig för den typ av komplikationer som kostnaden avser [21].

Patient 3 tillbringade 30 månader på sjukhuset och kostnaden uppgick i mars 2016 till nästan 85 miljoner kronor [21]. Den turkiska staten har stått för alla kostnader.

4.2 Övriga patienter

En inventering vid Karolinska visar att Macchiarini varit involverad i totalt 29 ingrepp på sjukhuset (se avsnitt 3.3). I vår intervju med Macchiarini säger han: ”Alla pratar om pat 1, 2 och 3. Men vi gjorde en massa annat också och räddade en massa liv med bl a stamceller.” Exakt vad han menar har vi inte lyckats få reda på. Två patientfall, utöver patient 1, 2 och 3, har fått särskild uppmärksamhet och vi har därför valt att kort redogöra för dem här.

4.2.1 Lex Maria-fallet

En av de patienter som Macchiarini har behandlat vid Karolinska Universitetssjukhuset har gjort en lex Maria-anmälan. Patienten var 2010 inskriven på ÖNH-kliniken i Huddinge och hade grav sömnapné med slemhinneöverskott. Han opererades flera gånger i syfte att ta bort slemhinneöverskottet. Vid ett av ingreppen fick han en trakealkanyl insatt som han sedan ville bli av med. Patienten hade även en benpåbyggnad i halskotpelaren och en förträngning i nedre delen av luftstrupen. 2011 hade man en larynxkonferens och kom fram till att man i ett ingrepp kunde lösa alla problem och att Macchiarini var den som kunde göra detta. Ingreppet gjordes på ÖNH-kliniken i Huddinge i april 2011. Eftersom man inte hade verksamhet i Huddinge på helgerna så transporterades patienten till Solna över helgen. Det visade sig då att det inte finns någon operationsberättelse. Enligt de intervjuer vi har gjort med två ÖNH-läkare på sjukhuset så efterfrågades den men Macchiarini gick inte att nå och det rädde stor osäkerhet kring hur man skulle hantera patienten. Då patienten var tillbaka i Huddinge fick han ett andningsstopp på vårdavdelningen. Han fick hjärtstillestånd med anoxiska hjärnskador som följd. Man hade stora problem med att intubera eftersom man inte kände igen anatomi. Operationsberättelsen ska då fortfarande inte ha funnits.

Lex Maria-anmälan gjordes av patienten och en närstående 20 juni och 4 juli 2011 mot Macchiarini och en ÖNH-läkare. Socialstyrelsens (som var tillsynsmyndighet 2012) beslut är daterat den 30 juni 2012. Vårdgivaren hade fått tillfälle att yttra sig och angav fyra identifierade orsaker till händelsen:

- Det saknades skriftlig information till patienterna. Det fanns inga rutiner för att kontrollera eller dokumentera vilken information patienter och anhöriga fått samt om de förstätt given information.
- Brister i dokumentationsrutinerna har identifierats och avsaknad av specifika rutiner för hur icke svensktalande läkare skulle dokumentera i patientjournalen.
- Det saknades rutiner för upprättande av en akutplan vid andningssvårigheter hos patienter som genomgått avancerad övre luftvägskirurgi.
- Brist på kommunikation mellan Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge respektive Solna som opererar luftvägspatienter.

Som genomförda åtgärder angivna av vårdgivaren kan nämnas att en individuell akutplan ska finnas för patienter som genomgått avancerad luftvägskirurgi, att patienter ska få skriftligt och specifik information och att det tydligt ska framgå i journalen att patienten fått och om att patienten förstätt den givna informationen samt att det för utländska läkare som anställs på konsultliknande villkor ska finnas en tydlig rutin för hur dokumentation ska ske i journalsystemet.

I Socialstyrelsens bedömning lyfte de fram att informationen till patienten inte dokumenterats i journalen men att det är en brist som inte föranleder kritik. De tog även upp att det i direkt anslutning till en journalanteckning på engelska (operationsberättelsen var på engelska i det här fallet) ska finnas en också på svenska. Socialstyrelsen fann inga skäl att rikta kritik mot Macchiarini eller ÖNH-läkaren [22].

4.2.3 Anmälan om forskningsoredlighet rörande ECMO-behandlad patient

I diskussionerna om Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset har också frågor om icke-kirurgiska insatser kommit upp. Vi tar därför här upp en anmälan om forskningsoredlighet som rör just en icke-kirurgisk insats och som har vissa paralleller till transplantationsverksamheten.

I maj 2016 inlämnades till KI:s rektor en anmälan (med anonym avsändare) om forskningsoredlighet. Det gällde en artikel publicerad 2015 i den internationella tidskriften *Respiration* [23]. Artikeln hade 26 författare och utgick från 13 institutioner och kliniker, de flesta vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset. Förstaförfattare var Macchiarinis medarbetare Jungebluth och sistaförfattare Macchiarini.

Artikeln var en fallbeskrivning av en patient som behandlats med ECMO (konstgjord lunga) på grund av allvarliga akuta andningssvårigheter. Via luftstrupen tillfördes anrikade mononukleära celler (med förmodat högt innehåll av stamceller) och det tillväxtfrämjande läkemedlet erythropoetin, en behandling som inte tidigare prövats vid detta tillstånd. Författarna rapporterade förbättrad lungfunktion och förbättrade laboratorievariabler men patienten avled efter drygt 5 veckor på grund av multipel organsvikt.

Anmälan gällde både akademiska och kliniska frågor. Till de kliniska hörde bland annat felaktigheter när informerat samtycke inhämtades, felaktig användning av erythropoetin, tveksamheter kring den medicinska säkerheten hos de mononukleära celler som användes, avsaknad av anmälan om dödsfallet till myndigheter och företag.

Anmälan frågade också om andra patienter på sjukhuset behandlats på liknande sätt. Av dokumentationen i ärendet framgår att minst en, möjligen två, ytterligare patienter behandlats med samma experimentella metod [24,25].

Sju av medförfattarna har undertecknat en svarsskrivelse till KI:s rektor [26]. De betonade i svaret att det rörde sig om en fallbeskrivning med de förutsättningar som då gäller. De åberopade Helsingforsdeklarationens artikel 37 om användning av obeprövade metoder i vården, de presenterade den vetenskapliga grunden till att de hade anledning att tro att metoden skulle fungera och de avvisade anklagelsen att ha övertolkat sina resultat.

I sin ansökan till rektor önskade anmälan att Centrala etikprövningsnämnden (CEPN) skulle granska ärendet. I slutet av juli 2016 hade ingen anmälan inkommit till CEPN.

Referenser

1. Remiss patient 1 från isländsk thoraxkirurg, Landspítali, Reykjavik till Paolo Macchiarini, Karolinska Universitetssjukhuset. 2011-05-12.
2. Anteckning om patient 1 från Macchiarini. Odaterad.
3. Intyg från professor Cengiz Gebitekin, Bursa och professor Adnan Sayar, Istanbul till professor Niels Lynöe, ordförande i KI:s etiska råd 2015-01-27.
4. PM från Macchiarinigruppen (författare inte angiven) med beteckningen ”cy-clinical decision”.
5. Minnesanteckning från Philipp Jungebluth angående patient 3. Odaterad.
6. Mejl från fd verksamhetschefen på ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset till Macchiarini. 2011-05-12.
7. Mejlväxling mellan fd verksamhetschefen på ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset och vetenskaplig sekreterare etikprövningsnämnden Stockholm. 2011-05-26.
8. Klargörande fd ordföranden Vetenskapsrådets etikkommitté. Odaterad.
9. Mejl från fd verksamhetschefen ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset till Macchiarini. 2011-05-27.

10. Tjänsteanteckning av före verksamhetschefen ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, angående tillstånd före första transplantationen. 2014-11-30.
11. Macchiarini P. Tracheobronchial transplantation. *Lancet*;387:339. 2016.
12. Transplantationsprotokoll patient 1. Macchiarinigruppen. Odaterad.
13. Transplantationsprotokoll patient 2. Macchiarinigruppen. Odaterad.
14. Patient 3 blood sample. Dokument från Macchiarinigruppen. 2013.
15. Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Le Blanc K, Blomberg P, Bozoky B, et al. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet* 2011;378:1997-2004.
16. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008;372:2023-30.
17. Pressmeddelande från Harvard Bioscience i samband med transplantationen av patient 1. 2011.
18. Film från transplantation av patient 2. <https://vimeo.com/32527358> (nedladdad 2016-07-09, password stockholm 11). 2011.
19. Intervju med David Green. <https://www.youtube.com/watch?v=EzCdH-zUh7c> (nedladdad 2016-07-09). 2013.
20. Mejlväxling med registrator Karolinska Universitetssjukhuset och KI ang avtal med HART. 2016-07-04.
21. Sammanställning av kostnader för patient 1, 2 och 3 från Stockholm Care AB. 2016.
22. Beslut från Socialstyrelsen i ärende anmält enligt lex Maria. 2012-06-30. Dnr 9.2-22158/2011-18. Socialstyrelsen.
23. Jungebluth P, et al. Autologous peripheral blood mononuclear cells as treatment in refractory acute respiratory distress syndrome. *Respiration* 2015;80:481-92.
24. Haag J, Baiguera S, Jungebluth P, Barale D, Del Gaudio C, Castiglione F, et al. Biomechanical and angiogenic properties of tissue-engineered rat trachea using genipin cross-linked decellularized tissue. *Biomaterials* 2012;33:780-9.
25. Future of Organ Development: Alexander Seifalian at TEDMEDLive Imperial College 2013. YouTube-presentation. <https://www.youtube.com/watch?v=DR4D24bDPaQ>.
26. Haag J, Heldring N, Hermanson, Holzgraefe B, Jungebluth P, Kalzén H, et al. Answers to case KI 2-1764/2016; Investigation of potential scientific misconduct.

5. Avvecklingen av Macchiarinis kliniska verksamhet

Avvecklingen av Macchiarinis verksamhet var en stegvis process främst under 2013 med många inblandade. Det togs formella och informella beslut på ÖNH- och thoraxklinikerna och i sjukhusledningen om att han inte längre fick utföra transplantationer, att han inte fick ta hand om de patienter han hade opererat och slutligen att han inte fick operera alls. Det hela ledde till att hans förordnande som överläkare inte förlängdes när det gick ut i månadsskiftet november-december 2013. I detta avsnitt redogör vi för vad som hände på vägen till att förordnandet upphörde.

5.1 Tidiga signaler

Under hela anställningstiden på Karolinska Universitetssjukhuset hade Macchiarini stöd från ÖNH-kliniken, men även länge från thorax-kliniken. Detta illustreras till exempel i ett mejl till Macchiarini från verksamhetschefen den 30 september 2012. Macchiarini satt i husarrest i Italien och verksamhetschefen ville visa sitt stöd [1]:

”Dear Paolo!

Should you need any testimony of you always being on the side of the patient consistently fighting to reduce costs, and of you never trying to get any personal favours out of extremely hard work and dedication, don't hesitate to contact me.

Hang in there!

Hope to see you in Stockholm soon.

[verksamhetschef thoraxkliniken]”

En signal om att allt inte stod rätt till kom under sommaren 2011. I samband med en kurs som professorn i gastroenterologi vid KI arrangerade i Florens för United European Gastroenterology Federation (UEGF) frågade han sina kollegor från Florens om Macchiarini. Dekanen för medicinska fakulteten i Florens och två andra kollegor gav oberoende av varandra en synnerligen negativ bild av Macchiarinis personlighet, där hans oförmåga att skilja på sant och falskt och hans svårigheter att hålla sig till regelverk framhölls. Enligt de italienska kollegorna fanns det även misstankar om oredlighet i forskningen och misstanke om ekonomiska oegentligheter. Dessa negativa signaler förmedlades till CLINTEC-institutionens prefekt men de tycks inte ha nått ansvariga på sjukhussidan.

Verksamhetschefen på ÖNH-kliniken fick vid ett tillfälle förfrågan från en amerikansk klinik där Macchiarini eventuellt skulle börja men verksamhetschefen avrådde kliniken från att anställa honom på grund av samarbetsproblem. Eftersom han slutade som verksamhetschef i april 2012 så får det anses som en tidig signal på att han redan då uppmärksammat att det inte fungerade som det skulle.

Sent under 2012 eller tidigt under 2013 hade dåvarande sjukhusdirektören och utvecklings- och innovationsdirektören ett möte med sjukhusdirektören i Barcelona. Mötet handlade om annat men man kom även in på ämnet Macchiarini. ”Vi anställde honom inte” ska den spanske direktören ha sagt.

5.2 Operationsförbud på thoraxkliniken under våren 2013

Vi har i våra intervjuer fått uppgifter från flera personer att det från thoraxkliniken utfärdades ett operationsförbud under våren 2013. Verksamhetschefen själv uppger att han under våren 2013 bestämde att Macchiarini inte fick göra några fler operationer på thorax, men han fick fortsätta att ta hand om patient 3. Sedan ska situationen med otillfredsställande kontinuitet i vården blivit ohållbar någon gång under sommaren eller hösten och då beslutade verksamhetschefen att

Macchiarini inte fick ta hand om patienten längre. Vi har inte kunnat finna att några av dessa beslut har dokumenterats. Däremot finns det referenser till operationsförbudet på thorax i ett mejl som verksamhetschefen på ÖNH-kliniken skickade till sjukhusdirektören den 11 april 2013 [2]:

”Jag var vid vår diskussion i måndags angående PMs [Paolo Macchiarinis] opererande på Karolinska lite oförberedd på frågeställningen och jag skulle gärna se att bilden modererades ut ett ÖNH perspektiv. Vi har full respekt för de ställningstagande som gjorts på Thorax. Transplantationerna har varit synnerligen krångliga affärer och vi kan instämma i att lägga ett moratorium av fler skäl som tydligt formulerats av [verksamhetschefen på thoraxkliniken].”

[...]

Med anledning av ovanstående tycker vi att ”förbudet att operera” skall modereras till ett ”förbud att operera utan att alla ingrepp dragits i den multidisciplinära gruppen”.

Två dagar innan mejlet skickades till sjukhusdirektören var det en mejlväxling som inbegrep verksamhetschefen, prefekten på CLINTEC och enhetschefen på KI:s ÖNH-enhet samt den före detta verksamhetschefen på ÖNH-kliniken [3]. Den före detta verksamhetschefen skrev till sittande verksamhetschef:

”Jag tycker att du ska informera div ch [divisionschef] om hur vi resonerar rörande PM [Paolo Macchiarini]. Sticker han beroende på att han inte får operera på K tappar vi en klinisk kompetens, ett lab, 2 tjänster (ST forsk o Postdoc forsk), en prof adjungering och möjligheten att vara med inom cellterapiområdet.”

Enhetschefen höll i sitt mejl till verksamhetschefen med och menade att thoraxkliniken inte hade stått fast vid det man kommit överens om angående multidisciplinära konferenser och operationen av patient 3. Han skrev:

”Jag tycker du omgående bör kontakta både [divisionschefen] och [sjukhusdirektören] igen och förklara hur landet ligger och varför Thorax hamnat i den situation där de är.”

Ungefär en månad senare, den 6 maj 2013, skickade Macchiarinis enhetschef på KI ett mejl till verksamhetschefen på ÖNH i samma ärende [4]:

”På onsdag skall PM träffa rektor för att diskutera sin fram tid på KI. Den ser ljus ut, men de orosmoln vi sett på KS himlen ser ut att bestå. Något möte med [sjukhusdirektören] har ju inte heller kommit till stånd och det tycks vara många som agerar i frågan allt medan vi står på sidlinjen.

Mitt förslag är därför att vi sätter lite tryck på [sjukhusdirektören] med ett brev samtidigt som vi rättar ut en del frågetecken och gör ett försök att rätta till den delvis felaktiga historieskrivning som håller på att bli förhårdande i KS ledningen.

Bifogat är ett utkast som till brev som jag hoppas att du kan skriva under på!”

I det bifogade brevet stod det bland annat att ryktesspridningen kring patient 3 började bli besvärande för ÖNH-kliniken och att det multidisciplinära system som hade skapats helt hade förbigåtts i beslut tagna kring patient 3. Brevet var undertecknat med verksamhetschefen namn och avslutades:

”Då vi från ÖNH-kliniken har en önskan att i samarbete med KI fortsätta utvecklingen av regenerativ luftvägskirurgi skulle jag gärna vilja ha ett möte med dig rörande på vilket sätt detta kan tänkas ske framgent. Jag tror också det skulle vara av stort värde att i samband med ett sådant möte ha representanter för KI närvarande.”

Enhetschefen rapporterade sedan till prefekten den 8 maj 2013 att verksamhetschefen hade pratat med sjukhusdirektören och att Macchiarini pratat med rektor [5].

Vi vet inte om brevet sedan skickades av verksamhetschefen på ÖNH-kliniken.

Det har under många av våra intervjuer talats om ett KI-tryck när det gäller Macchiarini och hans verksamhet på sjukhuset. Dessa mejlväxlingar skulle kunna utgöra en del av det trycket.

5.3 Haveriutredning föreslås

Flera personer har hävdats att de efterlyst en haveriutredning. Som exempel kan nämnas Macchiarinis närmaste chef på KI, chefen vid ÖNH-enheten på CLINTEC. Han berättade vid vår intervju med honom att de efterlyste information om hur det hade gått för de patienter som opererats och att de hade hoppats på en haveriutredning. Prefekten för institutionen där Macchiarini var verksam på KI, CLINTEC, har berättat att hon skrivit till verksamhetschefen på ÖNH-kliniken och föreslagit en haveriutredning. Mejlet är skickat den 9 april 2013 [6]:

”Ngn form av ”haveriutredning” av långliggarfallet vore nödvändigt. Vilka beslut fattades som möjliggjorde transport hit och behandling av en så svårt sjuk patient utan föregående konferens? Det här fallet har fått viss negativ uppmärksamhet även utanför K och kommer att behöva hanteras.”

Att verksamhetschefen på ÖNH-kliniken efterlyste en haveriutredning gällande patient 3 framgår i det ovan nämna mejlet till sjukhusdirektören från 11 april 2013, där både enhetschefen och prefekten ligger i kopia [2]:

”Den patient som Thorax behandlar för närvarande har inte diskuterats på någon multidisciplinär konferens vad vi på ÖNH vet. ÖNH har överhuvudtaget aldrig informerats om PMs insatser på Thorax för andra patienter. Nu har man valt att operera denna Turkiska patient utan att först söka råd och stöd i den multidisciplinära konferensen. Vilka beslut fattades om möjliggjorde transport hit och behandling av en så svårt sjuk patient utan föregående konferens? Det här fallet har fått viss negativ uppmärksamhet även utanför K och kommer att behöva hanteras. Någon form av ”haveriutredning” av det aktuella fallet kanske vore på sin plats?”

Att döma av den skriftliga dokumentation vi haft tillgång till gällde ÖNH-klinikens förslag om haveriutredning enbart thoraxklinikens handläggning av patient 3.

5.4 Övriga betänkligheter

Vi har i flera intervjuer fått uppgifter om att det har funnits betänkligheter avseende Macchiarinis verksamhet som vi inte har kunna tidsbestämma. Bland annat har dåvarande utvecklings- och innovationsdirektören berättat att han kontaktade patient 1:s isländske läkare som sa att det fanns signaler om att något inte var som det skulle när det gällde Macchiarini. Den isländske läkaren har själv berättat för utredningen hur lite information han fick om patient 1 innan transplantationen och under de övriga perioder patienten vistades på Karolinska. Han har också berättat hur konstigt han tyckte det var att ingenting var förberett när han kom till Stockholm för att resa tillbaka till Island med patient 1 efter transplantationen.

Även den dåvarande sjukhusdirektören, som varit ovanligt mycket involverad i vården av patient 1 (se avsnitt 4.1.8), hade känselspröten ute i verksamheten och märkte att skepticismen växte.

5.5 Flera beslut tas under hösten 2013

5.5.1 Möte mellan ÖNH- och thoraxklinikerna

Den 13 september 2013 träffades representanter för ÖNH- och thoraxklinikerna, bland annat verksamhetscheferna, och beslutade gemensamt att inga fler luftstrupstransplantationer ”tills vidare” skulle göras på sjukhuset [7].

5.5.2 Macchiarini redovisar sina erfarenheter med luftstrupstransplantationerna

Verksamhetschefen på thoraxkliniken tog initiativet till ett möte där han bjöd in Macchiarini och flera av de personer på thorax-, ÖNH- och gastroklinikerna som varit involverade i vården av patienterna 1, 2 och 3. Mötet hölls den 2 oktober 2013. Verksamhetschefen beskrev syftet med mötet i sin inbjudan till Macchiarini [8]:

“Could you have a presentation of the thracheal stemcelltransplant experience from Karolinska and worldwide the 2 October 1600-1700 and then an hour for discission.

My plan is to invite people clinically involved”

Enligt verksamhetschefen på thoraxkliniken hade Macchiarini en dåligt sammansatt redovisning om sina erfarenheter med luftstrupstransplantationer från Karolinska och andra sjukhus. Efter det mötet beslutade sig verksamhetschefen att ge Macchiarini operationsförbud på thoraxkliniken. Macchiarini meddelades via mejl och genom ett personligt möte. I mejlet motiverades beslutet med följande skäl (återgivet i Läkartidningen, [9]):

- Anastomosen mellan den konstgjorda luftstrupen och patientens egen vävnad släpper med tiden.
- Fistulering till intilliggande vävnad och organ uppstår med tiden.
- Obstruerande granulation i de angränsande bronkerna uppstår med tiden.
- Det är oklart om det sker någon bestående celltillväxt på det syntetiska materialet.

Slutsatsen från thoraxklinikens sida var att metoden måste prövas i försök på större djur innan det var etiskt försvarbart att fortsätta operera patienter, och att man därför stoppade alla vidare operationer med syntetiska luftstrupar. Verksamhetschefen meddelade även dåvarande rektor på KI om sitt beslut eftersom han hade hört att Macchiarini skulle få en fast professur.

5.5.3 Audit med inbjuden expert från England

Den 15 oktober 2013 hölls ett möte med en inbjuden expert inom fältet luftstrupstransplantationer, Martin Birchall från University College of London. Enligt verksamhetschefen på thoraxkliniken var anledningen till mötet att hålla en audit (systematisk och oberoende genomgång) om stamcellsmodifierad luftvägsrekonstruktion där akademi och klinik skulle ha en informell diskussion utan Macchiarinis medverkan. Den tidigare verksamhetschefen på ÖNH-kliniken som skulle ha ett övergripande ansvar för Macchiarinis kliniska verksamhet kallade till mötet [10].

I ett mejl utredningen har fått ta del av visar det sig att den tidigare verksamhetschefen på ÖNH-kliniken skickade en förfrågan till Birchall redan den 23 augusti 2013 [11]:

”I mail you because I would like to ask you for a substancial favour. Basically the situation is att follows. Our mutual friend PM [Paolo Macchiarini] is soon due for a permanent position at the Karolinska Institute(KI) and Hospital. However, due to circumstances all too well known to those aquinted with PM, additional information is necessary before a final descision can be made.

The Chairman (Rector) at KI has thus required an audit or seminar where the current experience regarding tracheal transplants as well as survey of the scientific status related to stemcell mediated airway reconstruction could be presented and evaluated. It is obvious to me that there is a slight hesitation involved here and that clarifying information is requested particularly as to the feasibility to his project quite beside factors that has to do with his personality.”

Enligt detta mejl är det alltså rektor som ska ha tagit det ursprungliga initiativet till en oberoende genomgång, en audit, av Macchiarinis forskning.

Verksamhetschefen för thoraxkliniken redogjorde för hur han uppfattade mötet i vår intervju med honom; enhetschefen och prefekten på KI var positiva till Macchiarini, dåvarande rektor och dåvarande forskningsdekanus på KI samt utvecklings- och innovationsdirektören på sjukhuset var mer lyssnande och han själv och en thoraxkirurg som varit med vid flera av operationerna var emot att Macchiarini skulle fortsätta med sin verksamhet.

I vår intervju med verksamhetschefen för ÖNH berättade han att det var en bra genomgång men att det visade sig att Birchall inte heller kände till den ryska verksamheten. Hans uppfattning var att beslut togs efter mötet att inte fortsätta med metoden eftersom det var förenat med för mycket komplikationer med komplicerade efterförlopp. Metoden verkade inte fungera någon annanstans heller.

Vi har fått minnesanteckningar från mötet av verksamhetschefen för ÖNH där det framgår vilka som deltog samt att man beslutat förlänga förordnandet på ÖNH-kliniken med villkoret multidisciplinär kontroll och ingen verksamhet på thorax alls [12].

5.6 Avslutande bedömningar

Verksamhetschefen på ÖNH agerade efter beslutet på mötet den 15 oktober och tog fram dokument för en förlängning av Macchiarinis förordnande. Men då han den 5 november gick till divisionschefen ville hon inte underteckna dokumentet. Verksamhetschefen vände sig då till utvecklings- och innovationsdirektören som svarade att det kan bero på att sjukhusdirektören lagt sig i [13]. Detta bekräftas även av mejl till rektor från prefekten på KI, där åtagandebrevet är bifogat med underskrift av verksamhetschefen men inte divisionschefen [14]. Enligt dåvarande sjukhusdirektören ville han stötta verksamhetschefen i att hålla emot trycket från KI och skickade därför mejl till divisionschef och verksamhetschef på thorax med meddelandet att det inte var aktuellt att förlänga Macchiarinis anställning. Sjukhusdirektören hade även ett möte med KI:s rektor för att berätta att sjukhuset inte tänkte förlänga förordnandet. Det fanns två anledningar till att sjukhusdirektören inte vill förlänga: Macchiarinis beteende (han var exempelvis oanträffbar långa perioder) samt att metoden inte var mogen att använda på människa.

Macchiarini var inte medlem i Läkarförbundet. Att han inte fick förlängt förordnande blev därför aldrig en sak för facket.

Paolo Macchiarinis förordnande som överläkare vid sjukhuset förlängdes inte när det gick ut 30 november 2013 [15].

Referenser

1. Mejl från verksamhetschef thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset till Macchiarini. 2012-09-30.
2. Mejl från verksamhetschef ÖNH-kliniken till sjukhusdirektör, Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-04-11.
3. Mejlväxling mellan fd och sittande verksamhetschef ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset och enhetschef och prefekt KI. 2013-04-09.
4. Mejl med bilaga från enhetschef KI till verksamhetschef ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-05-06.
5. Mejl från enhetschef till prefekt. KI. 2013-05-08.
6. Mejl från prefekt KI till verksamhetschef ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-04-09.
7. Minnesanteckning möte ÖNH- och thorax-klinikerna, Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-09-13.
8. Mejl från verksamhetschef thorax-kliniken Karolinska Universitetssjukhuset till Macchiarini. 2013-09-16.
9. Lövtrup M. Klinik såg att metoden inte fungerade – stoppade operationerna i det tysta. Läkartidningen 2015;112:DI7A. <http://www.lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2015/06/Klinik-sag-att-metoden-inte-fungerade--stoppade-operationerna-i-det-tysta/>
10. Mejlkonversation som innehåller inbjudan audit från fd verksamhetschef ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-10-03.
11. Mejl fd verksamhetschef ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset till Martin Birchall. 2013-08-22.
12. Minnesanteckning, audit luftvägsrekonstruktion. Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet. 2013-10-15
13. Mejlväxling mellan verksamhetschef ÖNH-kliniken och utvecklings- och innovationsdirektör, Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-11-05.
14. Mejl från prefekt till rektor, KI. 2013-11-20.
15. Entledigande Paolo Macchiarini. 2013-12-04.

6. Anmälningar och annan kritik mot Macchiarinis kliniska verksamhet

I det här avsnittet har vi samlat anmälningar, varningar och annan typ av kritik som förts fram med anledning av Macchiarinis verksamhet på Karolinska Universitetssjukhuset. En del anmälningar och varningar har en väl underbyggd dokumentation, andra har kommit till utredningsgruppens kännedom via intervjuer. Vi har valt att fokusera på det som har kommit sjukhuset till känna och har klinisk relevans. Vi beskriver endast kortfattat de anmälningar som rör Macchiarinis experimentella verksamhet vid KI.

6.1 Tidiga signaler och varningar

I avsnitt 3.2 Rekryteringen av Macchiarini redogör vi för de referenser som togs inför anställningen samt även de tidiga varningssignaler som fanns före och i samband med anställningen. I korthet handlar det om tre kraftigt negativa signaler:

- I augusti 2010 blev en professor på KI kontaktad av en bekant tillika professor i lungmedicin i Modena, Italien, som avråder från att rekrytera Macchiarini. Denna information når sjukhuset.
- I början av september 2010 blev verksamhetschefen på ÖNH-kliniken varnad för att anställa Macchiarini av en överläkare i Barcelona.
- Negativa signaler från referenser tagna på KI-sidan från Barcelona, Florens och Hannover.

6.2 Delaere

Pierre Delaere är specialist i luftvägskirurgi och professor vid universitet KU Leuven i Belgien. Hans forskningsområde är donerade luftstrupar från avlidna som patienten får bära i sin underarm flera månader före operationen för att undvika avstötning (se avsnitt 2.2.1 och till exempel [1]). Han har i den internationella debatten varit starkt kritisk till att använda syntetiska luftstrupar. I september 2011 skrev han till KI:s rektor och framförde en misstanke om forskningsfusk. Rektor svarade Delaere att den publikation som han avsåg publicerades då Macchiarini var anställd vid universitetet i Barcelona och hänvisade honom dit [2]. Den publikation det handlade om var en artikel i Lancet om en kvinna som i Barcelona fått en nekroluftstrupe [3].

Sommaren 2013 kontaktade Delaere rektor igen där han återigen framförde misstanke om forskningsfusk och lade till mera information [4]. Han skickade ytterligare tre mejl, det tredje i juni 2014 där han säger att det är ”a matter requiring urgent attention” och han föreslår att han kan komma till Stockholm för att diskutera det hela [5-7]. Han berättade också att han samarbetade med tre av den fyra anmälande svenska läkarna (se 6.3 Visselblåsarna). Den 30 juni 2014 fick han till svar att en utredning hade satts igång [8]. Delaere hörde sedan av sig ett flertal gånger och undrade hur det gick (t ex [9]). Rektor gav KI:s Etikråd i uppdrag att utreda frågan och deras utlåtande översattes till engelska och skickades till Delaere den 12 april 2015 [10]. Etikrådet menade i sitt utlåtande att det inte fanns någon grund för Delaeres misstanke om forskningsfusk.

6.3 Visselblåsarna

De som i media har kommit att kallas visselblåsarna är tre thoraxkirurger och en anestesiläkare, som är eller har varit anställda på thoraxkliniken på Karolinska Universitetssjukhuset. Vid tiden för den första anmälan var alla fyra anställda på sjukhuset. De tre thoraxkirurgerna är även anknutna till Karolinska Institutet. De har lämnat in anmälan misstänkt forskningsfusk till KI:s rektor den 18 augusti 2014 som de har kompletterat två gånger, 2 mars och 9 maj 2016.

Enligt flera intervjuer var de tre thoraxkirurgerna väldigt entusiastiska och positivt inställda till Macchiarini och hans verksamhet då han kom till sjukhuset. En av kirurgerna deltog till exempel vid operationen av patient 1 och en annan var inblandad i vården av patient 2. Dessa två

arbetade även för att få Macchiarinis närmaste man, som var tysk thoraxkirurg och forskarasistent på KI, anställd på thoraxkliniken på sjukhuset [11].

Bland dem vi har intervjuat, inklusive de fyra visselblåsarna, har det framkommit flera olika versioner av bakgrunden till att de fyra valde att göra en anmälan. Det finns skäl att tro att det funnits olika drivkrafter hos var och en av dem.

Anestesi-läkaren tog ett stort ansvar för vården av patient 3. I slutet av 2013 började han, enligt egen utsaga, leta i den vetenskapliga litteraturen efter en lösning och upptäckte då att Macchiarinis artiklar inte stämde med verkligheten.

Samtidigt hade det under hösten 2013 börjat skära sig mellan en av thoraxkirurgerna och Macchiarinis tyske forskarasistent. Thoraxkirurgen sökte och fick anslag från Vetenskapsrådet för en, enligt forskarasistenten, gemensam idé, och thoraxkirurgen anmäldes för forskningsplagiat (Dnr 2-1309/2014). Anmälan gjordes den 11 april 2014, alltså efter att Macchiarini slutat på sjukhuset. Rektor fann i sitt beslut att thoraxkirurgen varit oaktsam men att det inte handlade om oredlighet [12]. I maj 2016 begärde thoraxkirurgen att CEPN:s expertgrupp för oredlighet i forskning skulle yttra sig i ärendet och i juli 2016 begärde även KI:s vikarierande rektor att expertgruppen skulle yttra sig [13].

I juni 2014 anmälde tre av visselblåsarna, inklusive den thoraxkirurg som tidigare samma år blivit anmäld för forskningsplagiat, till rektor ett arbete i Nature Communications där Macchiarini och hans forskarasistent var medförfattare [14,15]. En månad tidigare hade de även skickat en anmälan till chefredaktören för tidskriften [16]. I början av 2016 skickade de tre visselblåsarna anmälan till CEPN (se 6.6).

Enligt visselblåsarna gick de tidigt med sina misstankar till KI:s rektor. Deras verksamhetschef ska också ha haft full kännedom om att de höll på att samla material till anmälan. Detta bekräftas av den ansökan med projekttitel: *"Sammanställning av 3 patienter som genomgått transplantation med syntetiska trakeagraft vid Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm"*, som skickades in till regionala etikprövningsnämnden den 14 juli 2014 [17]. Den var undertecknad av verksamhetschefen på thoraxkliniken och i ansökan redogjorde man för varför det krävdes fullständig tillgång till de tre patienternas samtliga journalhandlingar. Det innebär alltså att verksamhetschefen, senast vid tidpunkten för undertecknandet (14 juli 2014), rimligen bör ha känt till att en anmälan var på gång. Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm godkände forskningen enligt protokoll 2014/1:9 daterat 2014-10-15 [18].

I ett brev till KI:s rektor den 18 augusti 2014 begärde de fyra läkarna att en utredning av Macchiarini skulle göras med anledning av misstanke om oredlighet i forskning [19]. Till brevet bifogades en analys av sex av Macchiarinis publikationer [20]. I analysen pekade de på avvikelser mellan vad som publicerats och vad som registrerats i patientjournaler. De påtalade även avsaknaden av nödvändiga tillstånd.

Den 12 september 2014 lämnade de fyra läkarna en anmälan till Läkemedelsverket om de luftstrupstransplantationer som utförts på Karolinska Universitetssjukhuset med frågan om de utförts i enlighet med gällande lagar och föreskrifter [21]. Denna ansökan är sedan bidragande till att Läkemedelsverket gjorde en polisanmälan, se avsnitt 6.5. Den 13 oktober vände de sig även med en ansökan om granskning till Centrala etikprövningsnämnden, se avsnitt 6.6.

Det var tyst från KI-håll. Anmälan fick däremot internationell uppmärksamhet, först i New York Times den 24 november 2014 – *"Leading Surgeon Is Accused of Misconduct in Experimental Transplant Operations"* [22]. Nyheten plockades även upp av flera andra, till exempel den vetenskapliga tidskriften Nature som beskrev anmälan från de fyra läkarna, anmälan från Delaere (se 6.2) och att två utredningar hade satts igång [23]. Sedan hamnade hela anmälan inklusive utdrag ur patientjournaler på den amerikanska webbsajten Retraction Watch den 12 december 2014 [24]. Det är inte klart vem eller vilka som la upp journaluppgifterna på den amerikanska webbsajten, de fyra läkarna nekar till att ha gjort det. En intern utredning på Karolinska Universitetssjukhuset visade genom loggutdrag vem som hade varit inne i journalerna och när det hade skett. Detta ledde till två åtgärder från sjukhusets sida: 1. en polisanmälan 22 december 2014 om utlämnande av journalhandlingar utan stöd i lagen samt publicering på internet utan patienters medgivande och 2. de fyra läkarna fick ett korrigerande samtal med verksamhetschefen, den lägsta graden av disciplinär åtgärd [25,26]. Polisutredningen lades ner eftersom man inte kunde

avgöra vem som hade försett Retraction Watch med informationen.

Enligt de fyra läkarna var de av sjukhuset anklagade för att de gjort anmälan på ett felaktigt sätt. De har också uppgivit att de, innan det korrigerande samtalet, hotats med avsked men att verksamhetschefen lyckats förhandla med sjukhusets jurister till enbart varningar. Facket koplades in då varslet kom om förhandling om varning. Något hot om avsked nådde aldrig facket. Efter två till tre förhandlingar landade man i den lägsta graden av disciplinär åtgärd där fackets främsta argument var att man inte skulle straffas för att man blåste i visslan. Man var överens om att uppsåtet varit att belysa vad som förekommit och avslöja eventuella missförhållanden – det var inget journalintrång av nyfikenhetskaraktär. Detta ska även ha förankrats hos sjukhusdirektören.

De fyra anmälade läkarna menar att de innan de skickat in sin anmälan fått rådet av sina chefer att anmäla misstanken om forskningsoredlighet till KI. På KI fick de beskedet att de skulle vända sig till Centrala etikprövningsnämnden, vilket de även gjorde, se avsnitt 6.6. I den första anmälan framgick det att de varit inne i journalerna den 28 och 29 juni samt den 25 juli 2014 för patient 1 och 3. Det är efter man har fått tillstånd från anhöriga att gå in i journalerna men innan man har fått godkännande av regionala etikprövningsnämnden. I sitt svar den 6 april 2015 tillbakavisade Macchiarini alla anklagelser [27]. Den 2 mars och den 9 maj 2016 kompletterade de fyra läkarna sin ursprungliga anmälan till KI med ny information [28].

En av thoraxkirurgerna som var medförfattare på Lancet-artikeln om den första transplantationen med en syntetisk luftstrupe fick i mars 2016 på egen begäran sitt namn borttaget från Lancet-publikationen [29]. Ytterligare tre medförfattare har dragit tillbaka sina medförfattarskap [29].

Eftersom de fyra anmälarna uppfattat klinikledningens åtgärder som repressiva, kan det vara värt att notera en händelse i början av samma år (2014). Nittio medarbetare på thoraxkliniken undertecknade ett upprop mot vad de uppfattade som en repressiv kultur. En läkare vid kliniken som haft kontakt med media i anslutning till en rapport Haverikommissionen om patientsäkerhetsfrågor (se avsnitt 11.7) fick sluta sitt vikariat. Enligt undertecknarna och vad som framkommit i vår intervju med läkaren var anledningen just mediekontakten, enligt sjukhuset låg ekonomiska skäl bakom [30].

6.4 Inspektionen för vård och omsorg (IVO)

IVO gjorde en polisanmälan den 4 juni 2015 – IVO bedömde att ansvarig/ansvariga i ett forskarlag gjort sig skyldig till brott mot lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Ärendet lades senare ner av åklagaren [31].

IVO:s inställning var att de tre operationerna har handlat om forskning vilket inneburit att vetenskap och beprövad erfarenhet frångåtts. IVO ansåg sig därför av formella skäl förhindrade att granska dessa operationer.

IVO har ett aktuellt patientärende/klagomålsärende som avser eftervården av patient 3. Det är pappan till patienten som med stöd av fullmakt klagar på bemötande av vårdpersonalen under de tre år som patienten vårdades på IVA vid Karolinska Universitetssjukhuset innan överflyttning till USA.

IVO har tillskrivit sjukhuset och frågat hur man säkerställer att det i sjukhusets verksamhet införskaffas etiska tillstånd när så är påkallat och fått till svar att det inte finns några problem på det området. I det aktuella fallet var det enligt sjukhuset fråga om vitalindikation varför denna fråga inte aktualiserades då.

6.5 Läkemedelsverket

Som redan har nämnts så skickade de fyra läkarna i september 2014 en ansökan till Läkemedelsverket om granskning av de luftstrupstransplantationer som utförts på Karolinska Universitetssjukhuset och om de utförts i enlighet med gällande lagar och föreskrifter [21]. Denna anmälan, tillsammans med ytterligare en anmälan, samt information på KI:s webbsida, ledde till att Läkemedelsverket gjorde en polisanmälan om misstänkt brott mot läkemedelslagen i april 2015 [32]. Polisanmälan föregicks av ett föreläggande till sjukhuset angående behandling av patienter med

stamcellsmodifierad syntetisk luftstrupe (13 februari 2015) [33].

Ärendet lades sedan ner av åklagare eftersom anmälan avsåg brott som preskriberats (2015-08-18) [31].

6.6 Centrala etikprövningsnämnden (CEPN)

De fyra visselblåsarna skickade även sin första anmälan till CEPN i oktober 2014 (se 6.3) som i sin tur skickade ärendet vidare till IVO [34]. I början av 2016 inkom det en begäran att CEPN ska utöva tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor beträffande forskningsprojekt som bedrivits av Paolo Macchiarini vid Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet. Det handlade om transplantationer utförda i Ryssland. CEPN avskrev ärendet utan vidare handläggning efter att KI i ett yttrande sagt att det inte finns någon koppling till institutet [35].

I övrigt har följande anmälningar skickats till CEPN:

- Tre av visselblåsarna har inkommit med en anmälan om misstänkt forskningsfusk i en artikel i Nature Communications (se 6.3). Enligt uppgifter från CEPN har en rapport från sakkunnig inkommit och kommunicerats och ett yttrande från expertgruppen kan förväntas under hösten 2016.
- KI:s rektor har mottagit en anonym anmälan som skickats vidare till CEPN. Anmälan avser felaktiga bilder i en artikel i tidsskriften Biomaterials där Macchiarini är en av medförfattarna [36]. Ärendet är i sin slutfas.
- Anmälan från Macchiarinis forskningsassistent mot en av visselblåsarna som avser misstanke om plagiering av data i en ansökan till Vetenskapsrådet (se 6.3).
- Under sommaren 2016 inkom en anmälan från KI:s rektor om misstänkt forskningsfusk. Det avser de sex artiklar som de fyra visselblåsarna tar upp i sin ursprungliga anmälan (se 6.3).

6.7 Åklagare

I maj 2015 inleddes en förundersökning avseende vållande till kroppsskada, grovt brott, under tiden 24 juli 2012 till och med den 9 juli 2013 på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. I juni 2016 delgavs Macchiarini misstanke om brott gällande grovt vållande till annans död och grovt vållande till kroppsskada för transplantationerna av syntetiska luftstrupar samt grovt vållande till kroppsskada i samband med en annan operation som utfördes i Huddinge våren 2011.

Referenser

1. Delaere P, Raemdonck DV. Tracheal replacement. Journal of Thoracic Disease 2016;S186-S196.
2. Brevväxling Pierre Delaere och rektor KI 2011-09-12 och 2011-10-20. Dnr 5915/11-608.
3. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Lancet 2008;372:2023-30.
4. Mejl från Pierre Delaere till rektor KI. 2013-07-16.
5. Mejl från Pierre Delaere till rektor KI. 2013-09-18.
6. Mejl från Pierre Delaere till rektor KI. 2014-01-02.
7. Mejl från Pierre Delaere till rektor KI. 2014-06-25.
8. Mejlväxling Pierre Delaere och rektor KI. 2014-06-25 och 2014-06-30. Dnr 2-2167/2014.
9. Mejl från Pierre Delaere till rektor KI. 2015-03-01. Dnr 2-2167/2014.
10. Utlåtande från Etikrådet, KI. 2015-04-12. Dnr 2-2167/2014. Engelsk översättning.
11. Mejl från thoraxkirurg till Macchiarini. 2012-09-04.
12. Beslut rektor KI i ärende om misstänkt oredlighet i forskning. 2015-04-28. Dnr 2-1309/2014.

13. Läkartidningen. 2016;113:D664. <http://www.lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2016/07/KI-begar-CEPN-yttrande-om-visselblasare-i-Macchiariniaffaren/>
14. Anmälan om misstänkt forskningsfusk till rektor KI 2014-06-24. Dnr 2-2184/2014.
15. Sjöqvist S, Jungebluth P, Ling Lim M, Haag JC, Gustafsson Y, Lemon G, et al. Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats. *Nat Commun* 2014;5.
16. Anmälan om forskningsfusk till Nature Communications maj 2014.
17. Ansökan om etikprövning till Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm: "Sammanställning av 3 patienter som genomgått transplantation med syntetiska trakeagraft vid Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm". 2014-07-14.
18. Beslut i Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm 2014-10-15. Protokollsutdrag 2014/1:9.
19. Anmälan misstänkt forskningsfusk till rektor KI 2014-08-18.
20. Analysis of Clinical Outcome of Synthetic Tracheal Transplantation Compared to Results Published in 6 Articles by Macchiarini et al. 2014-08-18. Karolinska Institutet Dnr 2-2184/2014.
21. Anmälan från visselblåsarna till Läkemedelsverket om luftstrupstransplantationerna på Karolinska Universitetssjukhuset utförts i enlighet med gällande lagar och föreskrifter. 2014-09-12.
22. Leading Surgeon Is Accused of Misconduct in Experimental Transplant Operations . *New York Times* 2014-11-24.
23. Cyranoski D. Investigations launched into artificial tracheas. *Nature* 2014;516:16-7.
24. De fyra läkarnas anmälan på Retraction Watch. retractionwatch.com; 2014.
25. Polisanmälan 2014-12-22. Karolinska Institutet Dnr 3858-2014.
26. Protokoll från överläggning ang skriftlig varning 2015-01-23 och 2015-02-19. Karolinska Universitetssjukhuset. Dnr 073/2015.
27. Macchiarinis svar på de fyra läkarnas anmälan. 2015-04-06. 2015.
28. Anmälan om forskningsfusk från de fyra läkarna till KI. 2016-03-03. 2016.
29. Department of Error. *The Lancet*;387:944. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30114-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30114-3/fulltext)
30. Lövtrup M. Kritik mot att läkare fick sluta efter mediekontakt. *Läkartidningen* 2014;111:CSDH. <http://www.lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2014/02/Kritik-mot-att-lakare-fick-sluta-efter-medieuttalande/>
31. Underrättelse om beslut. 2015-08-19. Åklagarmyndigheten ärende AM-53012-15.
32. Polisanmälan från Läkemedelsverket. 2015-04-14. Polismyndigheten Dnr: 5000-K446303-15.
33. Föreläggande till Karolinska Universitetssjukhuset 2015-02-13. Läkemedelsverket Dnr: 6.3-2015-013429.
34. Beslut Centrala etikprövningsnämnden 2014-11-17. Dnr: T 4-2014.
35. Beslut centrala etikprövningsnämnden 2016-04-25. Dnr: T 1-2016.
36. Ajalloucian F, Lim ML, Lemon G, Haag JC, Gustafsson Y, Sjöqvist S, et al. Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds. *Biomaterials* 2014;35:5307-15.

7. Etik och riktlinjer

I detta kapitel tar vi upp övergripande aspekter på de etiska frågor som blivit aktuella i samband med Macchiarinis verksamhet vid Karolinska Universitetssjukhuset. Vi refererar även de professionella riktlinjer som är relevanta. Det finns en lång rad allmänt hållna professionella och etiska riktlinjer. Men för denna diskussion har vi begränsat oss till att redogöra för innehållet i två dokument som är av särskild relevans – Helsingforsdeklarationen och de riktlinjer som International Society for Stem Cell Research presenterat. Det är också tolkningen av dessa två dokument som tagits upp i den offentliga debatten kring Macchiarinis luftstrupsoperationer.

I detta kapitel görs inga bedömningar av transplantationsverksamheten – dessa presenteras i kapitel 11 och 12.

7.1 Nytt, risk och kunskapsosäkerhet

I alla etiska bedömningar inom hälso- och sjukvården ingår att möjlig nytta av en åtgärd för den enskilda patienten vägs mot möjliga risker. När en ny metod införs i vården uppstår dessutom frågan: Vilket vetenskapligt underlag har metoden? Vad vet man om möjliga risker?

Vägningen av nytta, risker och det vetenskapliga underlagets styrka är mest regelstyrd i fråga om läkemedel – här finns ett väl etablerat europeiskt och svenskt regelverk för på vilka grunder ett nytt läkemedel ska godkännas. Säkerheten testas först utanför kroppen (in vitro, till exempel i cellkultur), därefter hos försöksdjur (in vivo) innan läkemedlet stegvis testas på allt fler människor, där man registrerar effekter och eventuella biverkningar. För medicinteknisk utrustning sker i regel testning av själva materialet och viss testning av att produkten fungerar som det är tänkt. Utrustningen ska också vara CE-märkt. I vissa fall kan krävas att nyttan eller riskerna ska vara dokumenterade i kliniska prövningar innan den medicintekniska produkten börjar användas i klinisk praxis (se kapitel 8).

För att kunna besvara frågan om tiden var mogen att börja tillämpa en ny, tidigare oprövad metod hos människor, räcker inte testning och CE-märkning av det syntetiska material som används. Bara det faktum att djurstudier genomförts är inte tillräckligt – försöken måste ha visat att riskerna, både de kortsiktiga och de långsiktiga, är acceptabla i förhållande till potentiell nytta.

När kunskapsläget är mycket osäkert finns särskild anledning att vara försiktig med att introducera en ny metod med stora potentiella risker [1]. Den information som finns tillgänglig för beslutsfattaren kan vara både kvantitativt och kvalitativt mager. Kunskapsosäkerheten kan göra det svårt, ibland omöjligt, att göra stabila riskbedömningar.

7.2 Självbestämmande och informerat samtycke

Centrala frågor i diskussionerna kring de tre patienter som genomgick luftstrupstransplantationer har varit: Har de varit fullt informerade, har de kunnat ta självständiga beslut och har de utan påtryckningar gett sitt samtycke? Därför redogör vi här för begreppen självbestämmande och informerat samtycke.

Ett av grundbegreppen inom den medicinska etiken är autonomi eller rätten till självbestämmande. Självbestämmande anses vara ett värde i sig, inte bara ett medel för att tillämpa andra etiska principer. Om en individ är vuxen och beslutskapabel, så ska inte andra få hindra individen att fatta självständiga beslut, åtminstone inte så länge individen inte kränker någon annans rättigheter eller skadar någon annan.

Inom hälso- och sjukvården innebär autonomiprincipen att man själv ska få fatta beslut om undersökningar och behandlingar och inte utsättas för påtryckningar. Man har rätt att veta vad insatsen innebär, hur riskabel den är, vilka konsekvenserna blir om man accepterar respektive avstår från insatsen, och vilka alternativa insatser som är möjliga.

I medicinsk etik tillmäts kravet på informerat samtycke stor vikt. I klinisk forskning ska det informerade samtycket vara utformat på ett speciellt sätt, och i regel ska såväl information som samtycke ske skriftligt [2]. I hälso- och sjukvården utanför den kliniska forskningen kan infor-

mationen vara både skriftlig och muntlig. Lagarna beskrivs mer detaljerat i kapitel 8. Att patienten samtycker till en åtgärd kan dock inte fränta vårdpersonal och verksamhetsledning ansvar för att åtgärden genomförs i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet.

För att en person ska kunna handla och välja självständigt och ta ansvar för sina handlingar måste hen ha tillgång till saklig information om förutsättningar och konsekvenser av olika handlingsalternativ. Hen ska också ha förstått denna information och inte ha varit utsatt för tvång eller påtryckningar när hen lämnat sitt samtycke.

7.3 Ny medicinsk bedömning (second opinion)

I svensk lag finns möjligheten till ny medicinsk bedömning av annan medicinsk expertis, så kallad second opinion, vid svår sjukdom [3]. Detta kan anses som ytterligare en möjlighet för patienten att få allsidig information som underlag för att själv bestämma över sin vård.

Det är, inte minst inom cancervården, inte ovanligt att en mer aktiv kurativ eller symtomlindrande insats förordas vid en second opinion än vid den tidigare bedömningen – bakom second opinion ligger ofta förväntningar från patienten på nya behandlingsalternativ. Att patienten tagit initiativet fräntar inte den läkare som står för second opinion ansvaret att ge en balanserad och realistisk bild av behandlingsalternativen och deras möjliga konsekvenser.

7.4 Behandling på vitalindikation och av humanitära skäl (compassionate use)

I diskussionerna kring luftstrupstransplantationerna har termerna *vitalindikation* och *compassionate use* använts.

Vitalindikation definieras i Medicinsk ordbok ”omständighet varvid man måste företa viss åtgärd för att rädda patientens liv” [4]. Definitionen inkluderar inte någon tidsdimension, men det råder viss samsyn inom hälso- och sjukvården att det handlar om att patienten riskerar avlida inom timmar eller några få dagar.

Vitalindikation kan sägas ligga nära den etiska principen ”*rule of rescue*”, uppfattningen att det finns ett etiskt imperativ att rädda en medmänniska i livsfara [5]. I en sådan situation finns sällan utrymme att analysera kostnader och långsiktiga effekter. Tydliga exempel är hjärtstopp utanför sjukhus eller svåra trafikolyckor. ”*Rule of rescue*” har kritiserats som etisk princip, bland annat eftersom den skulle kunna leda till obegränsade resurser för akuta livräddande insatser – utan att man tar hänsyn till målet med behandlingen eller till undanträngningseffekter för andra patienter.

Begreppet vitalindikation förekommer inte i svensk lagstiftning.

Begreppet ”*compassionate use*” skulle kunna användas för en lång rad diagnostiska och terapeutiska insatser i vården. I sin mest reglerade form förekommer begreppet inom läkemedelsområdet, då mer specifikt om artikel 83 i EU:s läkemedelsreglering (726/2004) [6]. Den översättning till svenska som EU vanligen använt är användning av humanitära skäl (även om andra översättningar också förekommer). Användning av humanitära skäl definieras i EU:s reglering som behandling för ”en grupp med en kronisk eller allvarligt försvagande sjukdom eller vars sjukdom anses vara livshotande och som inte kan behandlas på ett tillfredsställande sätt med ett godkänt läkemedel” [6]. Denna grupp kan med vissa förbehåll få tillgång till läkemedel som redan är under utveckling, utan att läkemedlet godkänts av den svenska eller europeiska läkemedelsmyndigheten.

Användning av humanitära skäl har sin grund i barmhärtighet, en etisk princip med djup förankring i många kulturer. Patienter med ovanliga eller särskilt svårbehandlade sjukdomar skulle kunna få behandling även när behandlingens effekter inte är väldokumenterade, såvida det inte finns andra alternativ att erbjuda.

Barmhärtighetsprincipen är dock inte överordnad andra centrala etiska principer (så kallat barmhärtighetsmord är förbjudet i Sverige, oavsett bevekelsegrund). Om man åberopar barm-

härthet (behandling av humanitära skäl) måste man samtidigt ta hänsyn till andra etiska principer, till exempel vägning mellan nytta och risk, annars blir den etiska bedömningen ofullständig. Här handlar det alltså om situationer när man uttömt andra behandlingsmöjligheter. Inte heller kan man åberopa barmhärtighet för att göra avsteg från det särskilda regelverk som finns för sjukvården (till exempel för användning av stamceller; se kapitel 8).

Behandling som tillgrips som ett sista halmstrå skulle kanske också kunna ses som ett uttryck för barmhärtighet. Man brukar i första hand tala om "sista-halmstrå-principen" när det gäller alternativmedicinska behandlingar på patientens begäran när ansvarig läkare bedömt att inga kurativa åtgärder finns att tillgå. Ett villkor är då att behandlingen inte får påskynda döden eller orsaka ytterligare lidande.

7.5 Användning av nya obeprövade metoder

I diskussionerna kring luftstrupstransplantationerna på Karolinska Universitetssjukhuset har ofta frågan uppstått om det rört sig om klinisk forskning.

Som utvecklas i kapitel 8, finns det för klinisk forskning särskild lagstiftning och i regel behövs godkännande av etikprövningsnämnd [2,3,7]. Vetenskapsrådet har anvisningar om hur klinisk forskning ska genomföras, bland annat att tillstånd behövs även från Läke-medelsverket när det rör sig om läkemedel, inklusive stamceller [3].

Inom hälso- och sjukvården prövas ibland nya metoder som inte bygger på vare sig vetenskap eller beprövad erfarenhet – de kan därför inte sägas uppfylla kraven på etablerad vård. Inte heller bedrivs utvecklingsarbetet som kliniskt forskningsprojekt. Denna verksamhet har kallats "klinisk innovation", "kliniskt utvecklingsarbete" eller "användning av obeprövade metoder".

Medan klinisk forskning syftar till att öka kunskapen för grupper av patienter, syftar den "kliniska innovationen" oftast till att hjälpa enskilda patienter [8]. Åtskilliga av sjukvårdens framsteg har en sådan bakgrund. Så har till exempel delar av transplantationskirurgin växt fram. Ofta har metoderna utvecklats och förbättrats successivt, utan att det rört sig om strikta forskningsprojekt.

Helsingforsdeklarationen. World Medical Association (Världsläkarorganisationen) har i Helsingforsdeklarationen tagit fram en rad rekommendationer för klinisk forskning. Deklarationen kom i en första version 1964 och uppdaterades senast 2013 [9]. Deklarationen har haft stor betydelse för den forskningsetiska lagstiftningen i olika länder.

Helsingforsdeklarationen genomsyras av idén att experiment som inbegriper människor ska genomföras som klinisk forskning och följa ett strikt, etiskt baserat regelverk. Deklarationen berör ändå frågan om läkare i vissa fall kan använda obeprövade metoder. Under de år luftstrupstransplantationerna utfördes vid Karolinska Universitetssjukhuset gällde 2008 års version av Helsingforsdeklarationen [10]. Det relevanta artikelnumret var då 35 (vi har valt den engelska originaltexten, eftersom det har diskuterats om översättningen till svenska är helt korrekt):

"In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgment it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available."

I Helsingforsdeklarationens senaste version (2013) har denna artikel bytt numrering till 37 och "Where possible" strukits från den nästa sista meningen [9] – man har alltså blivit tydligare i kravet på övergång till forskning vid användning av obeprövad metod.

Som framhållits i debatten kring Helsingforsdeklarationen (bland annat av Bengt Gerdin, den utredare KI anlitate i oredlighetsärendet [11]) kan artikel 37 (tidigare 35) inte läsas isolerad från andra artiklar i Helsingforsdeklarationen. Dokumentet genomsyras av tanken på att patienternas säkerhet måste värnas vid experimentella insatser inom hälso- och sjukvården.

Helsingforsdeklarationen rör sig om en rekommendation från en internationell professionsorganisation. Mycket av etikprövningslagen baseras på denna deklaration, men någon paragraf som

motsvarar Helsingforsdeklarationens artikel 37 finns inte i den svenska lagstiftningen.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR) publicerade 2008, i samarbete med bland annat svenska medicineter och forskare, riktlinjer för klinisk stamcellsforskning [12]. Rekommendation 34 i detta dokument är av särskild relevans för diskussionen om transplantation av syntetiska luftstrupar vidmed utsädd av benmärgsceller vid Karolinska Universitetssjukhuset (se Faktaruta 7.1)

Faktaruta 7.1

Rekommendation 34 i riktlinjer för klinisk stamcellsforskning från ISSCR [12].

- Clinician-scientists may provide unproven stem cell-based interventions to at most a very small number of patients outside the context of a formal clinical trial, provided that:
- (a) there is a written plan for the procedure that includes:
 - i. scientific rationale and justification explaining why the procedure has a reasonable chance of success, including any preclinical evidence of proof-of-principle for efficacy and safety;
 - ii. explanation of why the proposed stem cell-based intervention should be attempted compared to existing treatments;
 - iii. full characterization of the types of cells being transplanted and their characteristics as discussed in Section 4, Cell Processing and Manufacture;
 - iv. description of how the cells will be administered, including adjuvant drugs, agents, and surgical procedures; and
 - v. plan for clinical follow-up and data collection to assess the effectiveness and adverse effects of the cell therapy;
 - (b) the written plan is approved through a peer review process by appropriate experts who have no vested interest in the proposed procedure;
 - (c) the clinical and administrative leadership supports the decision to attempt the medical innovation and the institution is held accountable for the innovative procedure;
 - (d) all personnel have appropriate qualifications and the institution where the procedure will be carried out has appropriate facilities and processes of peer review and clinical quality control monitoring;
 - (e) voluntary informed consent is provided by patients who appreciate that the intervention is unproven and who demonstrate their understanding of the risks and benefits of the procedure;
 - (f) there is an action plan for adverse events that includes timely and adequate medical care and if necessary psychological support services;
 - (g) insurance coverage or other appropriate financial or medical resources are available to patients to cover any complications arising from the procedure; and
 - (h) there is a commitment by clinicianscientists to use their experience with individual patients to contribute to generalizable knowledge. This includes:
 - i. ascertaining outcomes in a systematic and objective manner;
 - ii. a plan for communicating outcomes, including negative outcomes and adverse events, to the scientific community to enable critical review (for example, as abstracts to professional meetings or publications in peer-reviewed journals); and
 - iii. moving to a formal clinical trial in a timely manner after experience with at most a few patients.

Som kommentar till det detaljerade innehållet i rekommendation 34 säger ISSCR:

Not following such standards may exploit desperate patients, undermine public trust in stem cell research, and unnecessarily delay better designed clinical trials. Many who provide stem cell-based therapies may claim that they offer innovative medical care not available in other medical institutions because of the conservative nature of medical care. Strict application of the

above criteria to many clinical interventions offered outside of a formal clinical trial will identify significant shortcomings that should call into question the legitimacy of the purported attempts at medical innovation.

Som påpekats av bland andra Bengt Gerdin, skriver ISSCR- tidigare i dokumentet (rekommendation 2):

“Regardless of the recommendations encompassed in this document, scientists and clinicians should comply with local policies and adhere to local, national, and international guidelines relevant to research.”

En uppdatering av ISSCR:s riktlinjer har nyligen publicerats [13]. Rekommendation 34 i den tidigare versionen (3.4.1 i den nya) är oförändrad till sitt innehåll, frånsett att man lagt till kravet på att patienten inte kan ingå i en klinisk stamcellsprövning.

I kapitel 11 diskuterar vi i vad mån Helsingforsdeklarationens artikel 37 (tidigare 35) och ISSCR:s rekommendation 34 kan tillämpas på de aktuella transplantationerna med stamcellsi-nympade syntetiska luftstrupar.

Lokala riktlinjer. Vi har i våra intervjuer och våra genomgångar av skriftligt underlag inte kunnat finna att det vid Karolinska Universitetssjukhuset finns aktuella lokala styrdokument som tar upp etiska frågor kring tillämpning av nya obeprovnade metoder i sjukvården. Vid Karolinska Institutet finns Guidelines for planning, conducting and documenting clinical and epidemiological research [14]. Detta dokument i tio punkter fokuserar på formalia och dokumentation kring kliniska forskningsprojekt och innehåller inget om forskningsetik.

Referenser

1. Wahlström J, Sahlin N-E. Läkaren som riskanalytiker. *Läkartidningen* 2009;106:3517-19.
2. Lag om etikprövning av forskning som avser människor. Svensk författningssamling 2003:460. https://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Lag-2003460-om-etikprovning_sfs-2003-460/
3. Vetenskapsrådet. CODEX. Regler och riktlinjer för forskning. <http://www.codex.vr.se/forskning/medicin.shtml>
4. Medicinsk ordbok. <http://medicinskordbok.se/>
5. McKie J, Richardson J. The rule of rescue. *Soc Sci Med* 2003;56:2407-19.
6. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004. EUR-Lex <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726>
7. Vetenskapsrådet. Juridik och etik. 2016. [http://www.registerforskning.se/sv_se/stod-till-dig-som-forskar/juridik-och-etik/.](http://www.registerforskning.se/sv_se/stod-till-dig-som-forskar/juridik-och-etik/)
8. Lindvall O, Hyun I. Medical innovation versus stem cell tourism. *Science* 2009;324:1664-5.
9. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. 2013
10. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. 2008
11. Gerdin B. Utåtande i oredlighetsärende, brev till KI:s rektor 2015-05-13.
12. International Society of Stem Cell Research. Guidelines for the clinical translation of stem cells. 2008. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinical-trans.pdf>
13. International Society for Stem Cell Research. Guidelines for stem cell research and clinical translation. 2016. <http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=2>
14. Wallberg-Henriksson H, Carlstedt-Duke J. Guidelines for planning, conducting and documenting clinical and epidemiological research. Karolinska institutet. https://internwebben.ki.se/sites/default/files/null/riktlinjer_exp.pdf

8. Legalt regelverk

I detta kapitel redogörs kort för de huvudsakliga bestämmelser i form av EU-direktiv, lagar, förordningar och myndighetsföreskrifter som berörs av de aktuella luft-strupstransplantationerna. Tonvikten ligger på det regelverk som var i kraft under åren 2011–2013. Beskrivningen gör inte anspråk på att vara fullständig.

8.1 Hälso- och sjukvårdslagen

Hälso- och sjukvårdslagen (SFS 1982:763), HSL, innehåller bestämmelser om hälso- och sjukvården och dess organisation. I 1 § definieras vad som i lagen avses med hälso- och sjukvård, nämligen åtgärder för att medicinskt förebygga, utreda och behandla sjukdomar och skador. HSL är en så kallad ramlag och innehåller mål och krav som gäller i princip all hälso- och sjukvård men med tyngdpunkt på landstingens och kommunernas ansvar för sådan vård. Lagen betonar skyldigheterna för vårdgivarna men innehåller inga bestämmelser som ger patienter några juridiskt utkrävbara rättigheter, en principiell hållning som är genomgående för den svenska hälso- och sjukvårdslagstiftningen. Detaljeringsgraden är inte så hög utan lagen handlar till stor del om grundläggande krav.

I bestämmelserna om vårdgivarens skyldigheter anges bland annat att hälso- och sjukvården ska bedrivas så att den uppfyller kraven på en god vård. Detta innebär att den ska vara av god kvalitet och tillgodose patientens behov av trygghet i vården och behandlingen, vara lättillgänglig, bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet, främja goda kontakter mellan patienten och hälso- och sjukvårdspersonalen samt tillgodose patientens behov av kontinuitet och säkerhet i vården. Vidare ska olika insatser för patienten samordnas på ett ändamålsenligt sätt.

Vårdgivaren har en skyldighet att ge patienten eller, i förekommande fall, dennes närstående, information enligt vad som anges i patientlagen (PL). Genom hänvisningar till PL återges i HSL även en skyldighet för landstinget att ge patienten möjlighet att välja behandlingsalternativ och en ny medicinsk bedömning ("second opinion").

Ledningen av hälso- och sjukvård ska vara organiserad så att den tillgodoser hög patientsäkerhet och god kvalitet av vården samt främjar kostnadseffektivitet. Verksamhetschefen ska säkerställa att patientens behov av trygghet, kontinuitet, samordning och säkerhet i vården tillgodoses. Om det är nödvändigt för att tillgodose dessa behov, eller om en patient begär det, ska verksamhetschefen utse en fast vårdkontakt för patienten (tidigare kallad PAL; Patientansvarig läkare).

I HSL anges också att landstinget ska medverka vid finansiering, planering och genomförande av kliniskt forskningsarbete på hälso- och sjukvårdens område.

Innan en ny diagnos- eller behandlingsmetod som kan ha betydelse för människovärde och integritet börjar tillämpas i hälso- och sjukvården, ska vårdgivaren se till att metoden har bedömts från individ- och samhällsetiska aspekter. Med detta avses att en etisk bedömning ska göras av vårdgivaren vid övergång från klinisk forskning till praktisk tillämpning såväl ur den enskildes perspektiv som från ett bredare samhällsperspektiv. Det som är etiskt försvarbart för den enskilde patienten kan vara mer tveksamt ur andra personers eller samhällsgruppers perspektiv, eller utifrån allmänna samhälleliga värderingar (prop. 2009/10:83, s. 26).

Slutligen ska kvaliteten i verksamheten systematiskt och fortlöpande utvecklas och säkras.

8.2 Patientlagen

Patientlagen (SFS 2014:821), PL, trädde i kraft den 1 januari 2015. Syftet med lagen är att inom hälso- och sjukvårdsverksamhet stärka och tydliggöra patientens ställning och att främja patientens integritet, självbestämmande och delaktighet. Lagen ska stödja patientens möjligheter att medverka och vara medskapande i sin vårdprocess.

PL innehåller ett stort antal bestämmelser som i sak tidigare återfanns i andra lagar, huvudsakligen i HSL och patientsäkerhetslagen (PSL). Det finns också bestämmelser som motsvarar

eller hänvisar till bestämmelser i andra lagar. I PL upprepas bland annat kraven att patienten ska få sakkunnig och omsorgsfull hälso- och sjukvård som är av god kvalitet och som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Ett visst fokus ligger på informationsplikten till patienten och i lagen utvidgas och förtydligas dessa skyldigheter. Patienten ska bland annat få information om sitt hälsotillstånd, de metoder som finns för undersökning, vård och behandling, det förväntade vård- och behandlingsförloppet, väsentliga risker för komplikationer och biverkningar, samt om eftervården. Informationen ska anpassas efter individuella förutsättningar så att den förstås av patienten. Hälso- och sjukvård får inte ges utan patientens samtycke. Patienten kan lämna sitt samtycke skriftligen, muntligen eller genom att på annat sätt visa att han eller hon samtycker till den aktuella åtgärden. Patienten kan när som helst ta tillbaka sitt samtycke. En fast vårdkontakt ska vidare utses om patienten begär det.

I PL regleras också möjligheten att under vissa förutsättningar få välja behandlingsalternativ och att få en ny medicinsk bedömning ("second opinion"). Förutsättningarna för att få en sådan ny bedömning är att patienten har en livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom eller skada.

PL innehåller inte några uttryckliga bestämmelser om klinisk forskning.

8.3 Patientdatalagen

I 3 kap. 6 § patientdatalagen (SFS 2008:355) anges vad som ska dokumenteras i patientens journal. Det är bland annat uppgift om den information som lämnats till patienten, om de ställningstaganden som gjorts i fråga om val av behandlingsalternativ och om möjligheten till en ny medicinsk bedömning. Dessa krav konkretiseras i Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2008:14) om informationshantering och journalföring i hälso- och sjukvården där det anges att vårdgivaren ska säkerställa att det finns rutiner för hur patientuppgifter ska dokumenteras i patientjournaler. Vidare ska rutinerna för dokumentation av patientuppgifter säkerställa att patientjournalen innehåller uppgifter om lämnade samtycken och uppgifter om patientens egna önskemål vad avser vård och behandling. Även åtgärder och iakttagelser under klinisk forskning och läkemedelsprovning ska dokumenteras i patientens journal.

8.4 Patientsäkerhetslagen

Patientsäkerhetslagen (SFS 2010:659), PSL, gäller från 1 januari 2011 och reglerar bland annat kraven på vårdgivaren att bedriva ett systematiskt patientsäkerhetsarbete och hälso- och sjukvårdspersonalens skyldigheter i yrkesutövningen. I PSL regleras även den tillsyn IVO bedriver över hälso- och sjukvården. Enligt lagen är bland annat all personal som är verksam i patientvården vid sjukhus hälso- och sjukvårdspersonal. Ett specialfall som också räknas in är personer, som utifrån särskilda föreskrifter, tillhandahåller tjänster inom ett yrke inom hälso- och sjukvården under ett tillfälligt besök i Sverige utan att ha svensk legitimation för yrket.

Vårdgivaren ska planera, leda och kontrollera verksamheten på ett sätt som gör att kravet på god vård upprätthålls. Vårdgivaren ska vidta de åtgärder som behövs för att förebygga att patienter drabbas av vårdskador. Om sådana händelser ändå inträffat har vårdgivaren ansvar för att utreda dessa. Vårdgivaren ska vidare till IVO anmäla händelser som har medfört, eller hade kunnat medföra, en allvarlig vårdskada (lex Maria). Anmälan ska göras snarast efter det att händelsen har inträffat. Vårdgivaren ska samtidigt med anmälan eller snarast därefter ge in sin egen utredning av händelsen till IVO. IVO ska säkerställa att händelser som har anmälts till myndigheten har utretts i nödvändig omfattning och att vårdgivaren har vidtagit de åtgärder som krävs för att uppnå hög patientsäkerhet. Mer detaljerade bestämmelser om anmälningsskyldigheten återfinns i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2005:28) om anmälningsskyldighet enligt lex Maria.

Vårdgivaren ska dokumentera hur det organisatoriska ansvaret för patientsäkerhetsarbetet är fördelat inom verksamheten. Senast den 1 mars varje år ska vårdgivaren upprätta en patientsäkerhetsberättelse av vilken det ska framgå hur patientsäkerhetsarbetet har bedrivits under föregående kalenderår, vilka åtgärder som har vidtagits för att öka patientsäkerheten och vilka resultat som har uppnåtts.

Hälso- och sjukvårdspersonalen ska utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. En patient ska ges sakkunnig och omsorgsfull hälso- och sjukvård som uppfyller dessa krav. Vården ska så långt som möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten. Patienten ska visas omtanke och respekt. Hälso- och sjukvårdspersonalen är skyldig att bidra till att hög patientsäkerhet upprätthålls. Personalen ska i detta syfte rapportera till vårdgivaren om det finns risk för vårdskada och händelser som har medfört, eller hade kunnat medföra, vårdskada. Detta gäller inte enbart allvarliga vårdskador utan även lindrigare sådana.

Kravet på vetenskap och beprövad erfarenhet gäller inte för behandlingar som utförs inom ramen för ett forskningsprojekt. Då gäller istället att etikgodkännande måste finnas enligt etikprövningslagen (SFS 2003:460). I vissa fall måste även tillstånd från Läkemedelsverket ha inhämtats.

Enligt lagen ska en vårdgivare snarast anmäla till IVO (fram till den 1 juni 2013 skulle anmälan ske till Socialstyrelsen) om det finns skäligen anledning befara att en person, som har legitimation för ett yrke inom hälso- och sjukvården och som är verksam eller har varit verksam hos vårdgivaren, kan utgöra en fara för patientsäkerheten. Anmälningsskyldigheten omfattar även de som har särskilt förordnande att utöva läkaryrket. Utgör grunden för en sådan anmälan att vederbörande bedömts oskicklig ska det finnas utredning som styrker detta förhållande.

För de fall där ett landsting saknar bemyndigande att anställa icke legitimerade läkare på vikariatsförordnande kan Socialstyrelsen särskilt förordna en sådan läkare att få utöva läkaryrket i Sverige (SOSFS 2000:6). Det är landstinget som inger ansökan om ett sådant särskilt förordnande.

8.4.1 Tillsyn, vård och forskning

Grunden i Macchiarini-fallet är att patienter vårdats för sjukdomstillstånd och under dessa vårdepisoder behandlats med otestade metoder vilka utredningen funnit vara forskning. I PSL regleras inte uttryckligen frågan om klinisk forskning i hälso- och sjukvården och vem som har tillsynsansvar för sådan verksamhet. IVO har enligt PSL tillsyn över hälso- och sjukvården och dess personal. Med hälso- och sjukvård avses verksamhet som omfattas av HSL. Gränsdragningen mellan vård och klinisk forskning är inte helt entydig. Av förarbetena till den lag som föregick PSL; lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område, framgick att tillsyn över hälso- och sjukvården även omfattar personalens ansvar för skador eller risk för skador i samband med klinisk forskning. Det framgick också av den tidigare lagen att bestämmelserna om disciplinansvar för hälso- och sjukvårdspersonal också innefattade klinisk forskning på människor. Även om dessa skrivningar inte återges i PSL har lagstiftaren knappast avsett att någon ändring av tillsynsansvaret skulle ske. I samband med Socialstyrelsens anpassning av lex Maria-föreskrifterna till PSL (SOSFS 2010:4) behölls också skrivningen om att dessa föreskrifter även skulle tillämpas på klinisk forskning på människor. IVO:s tillsyn bör i alla fall omfatta vårdgivarnas och hälso- och sjukvårdspersonalens följsamhet till etikprövningslagen. IVO har också i Macchiarini-fallet lämnat in en polisanmälan gällande brott mot dessa bestämmelser. Tillsynen skulle även teoretiskt kunna omfatta de patientsäkerhetsrisker som kan uppstå i samband med forskningen samt regelöverträdelser i övrigt, t.ex. brister i journalföring, läkemedels hantering och anestesin i anslutning till ett operativt ingrepp av forskningskaraktär. Dock blir det av naturliga skäl inte aktuellt för IVO att ställa krav på att de insatser under vårdförloppet som utgjort klinisk forskning ska ha getts i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Det är naturligtvis primärt en fråga för IVO att bedöma hur långt deras tillsynsansvar sträcker sig när det gäller "forskningsdelen" av dessa vårdtillfällen och vilka tillsynsinsatser som bedöms relevanta och rimliga i den aktuella situationen.

8.5 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2005:28) om anmälningsskyldighet enligt lex Maria

De grundläggande bestämmelserna om denna anmälningsskyldighet anges i PSL. Föreskrifterna och de allmänna råden gäller bland annat i hälso- och sjukvårdsverksamhet och vid klinisk forskning på människor. Vårdgivaren ansvarar för att ledningssystemet innehåller de processer och rutiner som behövs för att säkerställa att anmälningsskyldigheten fungerar. Vårdgivaren utser den eller de befattningshavare som rent faktiskt anmäler händelser till IVO som har medfört eller hade kunnat medföra en allvarlig vårdskada. En sådan skada föreligger om den är bestående och inte ringa, eller har lett till att patienten fått ett väsentligt ökat vårdbehov eller avlidit. En viktig förutsättning för anmälan är vidare att skadan hade kunnat undvikas om adekvata åtgärder vidtagits. Exempel på händelser som enligt författningen bör anmälas är felaktigt utförd undersökning, vård eller behandling samt brister i arbetsrutiner, vårdens organisation eller samarbetet mellan olika vårdenheter. En vårdenhet eller vårdgivare bör underrätta en annan enhet eller vårdgivare som vårdat patienten i de fall en händelse som kan vara anmälningspliktig inträffat i den tidigare verksamheten. Anmälan ska ha kommit in till IVO inom två månader från det att händelsen inträffade.

Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2015:12) om utredning av vårdskador skulle ha trätt i kraft 1 januari 2016 men har återkallats tillsvidare (HSLF-FS 2015:25). Syftet är att se över hur regelverket ytterligare kan förtydligas och förbättras så att utredningarna om vårdskador kan göras på ett mer ändamålsenligt sätt.

8.6 Etikprövningslagen

Lagen (SFS 2003:460) innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Bestämmelser om information och samtycke till sådan forskning upptar en stor del av lagen. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och upprätthålla respekten för människovärdet vid forskning. Sådan verksamhet får bara bedrivas om dessa värden beaktas. Mänskliga rättigheter och grundläggande friheter ska alltid beaktas vid etikprövningen, samtidigt som hänsyn ska tas till intresset av att ny kunskap kan utvecklas genom forskning. Vidare ska människors välfärd ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. Forskning definieras som vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap, samt utvecklingsarbete på vetenskaplig grund, dock inte sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå. Definitionen är övergripande till sin karaktär. För att kunna bedöma om en insats är forskning måste man därför göra en helhetsbedömning och flera omständigheter kan då behöva vägas mot varandra. Den vetenskapliga ansatsen i arbetet, långsiktigheten och systematiken samt finansiering är i det sammanhanget några av flera viktiga komponenter att ta hänsyn till. Även andra omständigheter är av betydelse, som exempelvis om arbetet är tänkt att publiceras i vetenskaplig tidskrift och liknande. Det finns gränssytor mot bland annat verksamheter som innefattar resultatuppföljning, utvärdering och kvalitetssäkring. Forskning får ske bara om den har godkänts vid en etikprövning vid en av de regionala etikprövningsnämnderna eller av Centrala etikprövningsnämnden. Även rena registerstudier avseende känsliga personuppgifter omfattas av tillståndskravet. Vidare utgår etikprövningsnämnderna ifrån att kliniska läkemedelsprövningar utgör forskning och därför ska etikprövning göras och etikgodkännande finnas innan sådana prövningar påbörjas.

Forskning får godkännas endast om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Vidare får forskning bara godkännas om den ska utföras av, eller under överinseende av, en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs. Forskning får däremot inte godkännas om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet. Ett annat villkor för godkännande är att tillämpliga bestämmelser om information och samtycke kommer att följas. Forskningspersonen, i detta fall patienten, ska informeras om den övergripande planen för forskningen, syftet med forskningen, de metoder som kommer att användas, de följder och risker som forskningen kan medföra, vem som

är forskningshuvudman, att deltagande i forskningen är frivilligt, och forskningspersonens rätt att när som helst avbryta sin medverkan.

Forskning får utföras bara om forskningspersonen har samtyckt till den forskning som avser henne eller honom. Ett samtycke gäller bara om forskningspersonen dessförinnan har fått information om forskningen. Samtycket ska vara frivilligt, uttryckligt och preciserat till viss forskning. Samtycket ska dokumenteras. Om det i någon annan författning finns särskilda bestämmelser om information och samtycke vid forskning ska de bestämmelserna gälla i stället.

Den som uppsåtligt bedriver forskning utan godkännande eller bryter mot ett villkor i ett lämnat godkännande kan dömas till böter eller fängelse i högst sex månader. Den centrala etikprövningsnämnden (CEPN) har tillsyn över efterlevnaden av lagen, i första hand avseende medicinsk grundforskning som bedrivs av annan huvudman än vårdgivare inom hälso- och sjukvården, t.ex. i anslutning till lärosätenas medicinska institutioner. CEPN:s tillsyn omfattar inte sådan tillsyn som faller inom någon annan myndighets ansvarsområde. Det kan t.ex. gälla de områden som IVO, Läkemedelsverket och Datainspektionen har ansvar för.

De regionala etikprövningsnämnderna är fristående myndigheter som, utifrån etikprövningslagen och tillhörande författningar, prövar ansökningar om etikgodkännande av forskning. Det är forskningshuvudmannen som ansvarar för att en sådan ansökan lämnas in.

Etikprövningslagen kompletteras av etikprövningsförordningen (2003:615) som i allt väsentligt behandlar administrativa frågor kring etikprövningsförfarandet. Bland annat anges att en regional etikprövningsnämnd bör fatta beslut inom 60 dagar vid etikprövning av annan forskning än klinisk läkemedelsprövning. Vid klinisk läkemedelsprövning ska nämnden besluta inom 60-180 dagar. För läkemedel avseende somatisk cellterapi gäller 180 dagar.

8.7 Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2005:12) om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården

Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2005:12) om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården gällde fram till den 31 december 2011. Föreskrifterna var en närmare uttolkning av stadgandet i HSL att kvaliteten i verksamheten systematiskt och fortlöpande ska utvecklas och säkras. Föreskrifterna var uttryckligen tillämpliga även på klinisk forskning eller klinisk prövning av läkemedel eller medicintekniska produkter avsedda för behandling av en patient inom hälso- och sjukvården.

Vårdgivaren hade ansvar för att inrätta ett ledningssystem som verksamhetschefen sedan skulle konkretisera utifrån lokala förutsättningar med stöd av hälso- och sjukvårdspersonalen. Ledningssystemet skulle säkerställa att det fanns rutiner för hur nya metoder för diagnostik, vård och behandling skulle tas fram, provas ut och introduceras på ett patientsäkert sätt och hur dessa metoder skulle följas upp och revideras. Det fanns också krav på att ledningssystemet innehöll rutiner för vilka åtgärder som skulle vidtas när tillämpningen av metoderna behövde förändras eller avvecklas. I övrigt fokuserade föreskrifterna på rutiner för nödvändig kompetens, samverkan och samarbete, riskhantering, avvikelshantering, spårbarhet, egenkontroll, uppföljning och erfarenhetsåterföring.

8.8 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete

Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete gäller från den 1 januari 2012. Till författningen finns en kompletterande handbok. Dessa föreskrifter och allmänna råd fokuserar på vårdgivarens ansvar och förtydligar, i förhållande till tidigare författning, att varje vårdgivare måste göra en ordentlig kartläggning av samtliga krav och mål som gäller för verksamheten enligt lagar och andra föreskrifter om hälso- och sjukvård. De krav och mål som skulle säkras enligt de tidigare föreskrifterna ingår även i de nya bestämmelserna. Författningen innehåller också krav på att lämna ytterligare uppgifter i den patientsäkerhetsberättelse som ska upprättas av vårdgivaren enligt PSL och att denna bör kompletteras med en kvalitetsberättelse.

8.9 Läkemedelslagstiftningen

I läkemedelslagen finns grundläggande bestämmelser om att klinisk läkemedelsprövning får utföras för att utreda ett läkemedels ändamålsenlighet. Tillstånd från Läkemedelsverket krävs för att få genomföra en sådan prövning.

Den gamla läkemedelslagen (1992:859) gällde vid tiden för de aktuella ingreppen. Sedan den 1 januari 2016 gäller den nya läkemedelslagen (2015:315). Ändringarna i jämförelse med tidigare lag är dock i huvudsak redaktionella.

Lagens bestämmelser om information och samtycke ska tillämpas vid kliniska läkemedelsprövningar. Etikprövningslagen kompletterar denna reglering vid sådana prövningar. I läkemedelslagen anges att patienter som ska delta i en klinisk läkemedelsprövning ska få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill delta i den eller inte. De ska vidare informeras om sin rätt att när som helst avbryta sin medverkan. Samtycke till deltagande i klinisk läkemedelsprövning ska alltid aktivt inhämtas och lagen reglerar bland annat hur försökspersoner som saknar beslutskompetens ska behandlas.

8.10 Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk

Dessa föreskrifter, som gällde fram till den 1 februari 2012, skulle tillämpas på klinisk prövning av läkemedel på människa. För varje prospektiv (framåtriktad) studie på försökspersoner eller patienter av en kemisk eller biologisk substans i syfte att klarlägga dess egenskaper som läkemedel krävdes att en ansökan om tillstånd lämnades in till Läkemedelsverket. Det gällde även prövning av ett läkemedel på godkänd indikation, med godkänd dosering och med godkänt administrerings sätt när syftet var att ytterligare belysa effekt och/eller säkerhet. Kliniska prövningar av läkemedel skulle planeras, genomföras, redovisas och rapporteras i överensstämmelse med internationellt accepterade krav på etisk och vetenskaplig standard. Detta för att säkerställa rättigheter, säkerhet och välbefinnande för dem som deltar i en läkemedelsprövning som försökspersoner eller patienter samt för att säkerställa resultatens tillförlitlighet. Principerna för god klinisk sed (Good Clinical Practice, GCP enligt ICH, International Conference on Harmonisation eller sedan 2015 International Council for Harmonisation) och Helsingforsdeklarationen skulle tillämpas. Förutsättningen för att få genomföra en klinisk prövning var att tillstånd lämnades av Läkemedelsverket och att godkännande gavs av etikprövningsnämnden. Vid tveksamhet om tillstånd för en klinisk prövning behövdes, angavs att Läkemedelsverket borde tillfrågas. I föreskrifterna påpekades också att då en patient tas omhand inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning ska det regelverk som gäller för sjukvård tillämpas.

8.11 Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor

Föreskrifterna trädde i kraft den 1 februari 2012 och kompletteras av en vägledning. I författningen definieras klinisk läkemedelsprövning som ”varje undersökning som utförs på människor för att fastställa eller bekräfta de kliniska, farmakologiska eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera prövningsläkemedel, att identifiera biverkningar av ett eller flera prövningsläkemedel eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera prövningsläkemedel, i syfte att säkerställa dessa läkemedels säkerhet eller effekt.” Vid kliniska läkemedelsprövningar ska principerna för god klinisk sed enligt ICH samt den senaste versionen av Helsingforsdeklarationen om etiska principer för medicinsk humanforskning tillämpas. En förutsättning för att en föreslagen klinisk läkemedelsprövning ska få genomföras, är vidare att det finns förutsättningar att den leder till resultat som kan utvärderas, och att det finns tillräckliga och adekvata farmaceutiska, icke-kliniska och kliniska uppgifter om prövningsläkemedlet. Utöver tillstånd från Läkemedelsverket krävs även etikgodkännande från regional etikprövningsnämnd för att få starta en klinisk läkemedelsprövning.

8.12 Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:3) om läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget

Bestämmelserna om sjukhusundantag återfinns i EU-förordningen 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi, som gäller som lag i EU sedan 30 december 2008, och i läkemedelslagen. Definitionen av begreppet sjukhusundantaget samt bestämmelser om tillstånd m.m. fanns i läkemedelslagen sedan den 1 maj 2011 medan föreskrifterna, som trädde i kraft en månad senare, innehåller bestämmelser om ansökans innehåll, märkning, säkerhetsövervakning etc. Sjukhusundantaget innebär i korthet att sjukvården har möjlighet att använda avancerade terapiläkemedel, även om läkemedlet inte har prövats eller godkänts inom EU. Det måste då röra sig om specialanpassade produkter som beretts på ett icke rutinmässigt sätt för enskild patient under en läkares exklusiva ansvar. För dessa avancerade terapier ställs krav på att Läkemedelsverket har beviljat särskilt tillverkningsstillstånd för läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget, där bland annat spårbarhet, säkerhetsövervakning och motivering för sökt behandlingsterapi eller behandlingsmetod framgår. Det finns inga undantag i läkemedelslagen för ”sista halmsträets princip”, behandling av humanitära skäl, vitalindikation eller liknande.

Under en övergångsperiod fram till den 31 oktober 2011, gällde att terapiprodukter, som användes sedan en längre tid tillbaka och verksamheten ifråga var känd av ansvariga inom sjukvården och av myndigheter, kunde betraktas som ”lagligen på marknaden” i Sverige.

Systematisk utvärdering av ett läkemedel som omfattas av bestämmelserna om sjukhusundantag, det vill säga forskning med syfte att studera dess effekt eller säkerhet i människa kräver dock Läkemedelsverkets tillstånd för klinisk läkemedelsprövning. Prövningen behöver då även godkännas av regional etikprövningsnämnd.

8.13 Vävnader och celler

Regelverket om vävnader och celler baseras på EU-direktiv 2004/23/EG om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler. Direktivet har införts i svensk rätt genom lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler. Lagen innehåller bestämmelser främst om kvalitet och säkerhet vid sådan hantering avsedd för användning på människor. Syftet med lagen är att skydda människors hälsa. Lagen är inte tillämplig vid forskning där mänskliga vävnader och celler används för annat syfte än för användning på människor. Direktivet är även införlivat genom föreskrifter och allmänna råd från Socialstyrelsen (SOSFS 2009:31 och SOSFS 2009:32) och Läkemedelsverket (LVFS 2008:12).

Med ”vävnad” avses alla de beståndsdelar av människokroppen som består av celler. Med ”celler” avses enskilda mänskliga celler eller en grupp av mänskliga celler, vilka inte är förenade av något slag av bindväv. Stamceller omfattas därför av lagstiftningen. Därutöver ska läkemedelslagstiftningen följas när cellerna väsentligen manipuleras eller används för annan funktion än den huvudsakliga i kroppen (förordning (EU) 1394/2007).

Lagen är tillämplig på verksamhet vid vävnadsinrättningar som till exempel biobanker eller laboratorier inom sjukvården. Med en vävnadsinrättning avses inrättning där fysisk eller juridisk person bedriver verksamhet som innefattar kontroll, bearbetning, konservering, förvaring eller distribution av mänskliga vävnader eller celler avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor. Verksamheten kan också innefatta tillvaratagande, import eller export av mänskliga vävnader eller celler.

Den som bedriver en vävnadsinrättning måste ha tillstånd. Läkemedelsverket utfärdar tillstånd att bedriva vävnadsinrättning när hanteringen avser mänskliga vävnader och celler som ska användas vid tillverkning av läkemedel. IVO är tillstånds- och tillsynsmyndighet när vävnader och celler ska användas på människor för annat ändamål än läkemedelstillverkning.

Det finns två undantag då lagen inte är tillämplig. Det ena undantaget är när vävnader och celler tas från och används på samma människa vid samma kirurgiska ingrepp vilket tolkas som att tillvaratagande och transplantation sker utan att det kirurgiska ingreppet kan anses avslutat däremellan. Det andra undantaget är när hanteringen avser organ eller delar av organ som ska

användas för samma ändamål som ett helt organ i människokroppen, vilket innebär att lagen inte är tillämplig när avsikten är att ett helt organ transplanteras på en människa eller när en del av ett organ transplanteras för att användas som hela organet. Undantagen är inte tillämpliga då vävnaderna och cellerna klassificeras som läkemedel (förordning (EU) 1394/2007).

Karolinska Universitetssjukhuset (Vecura och Vävnadsinrättningen vid Klinisk immunologi och transfusionsmedicin) hade enligt uppgift från IVO under åren 2011–2013 tillstånd att bedriva vävnadsinrättning från Socialstyrelsen, från den 1 juni 2013 från IVO.

Om stamceller manipulerats väsentligt eller är tänkta för en annan funktion än den ursprungliga, definieras cellterapi som ett läkemedel enligt EU-förordningen 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi.

8.14 Regelverket om medicintekniska produkter

Bestämmelserna utgår huvudsakligen från EU:s medicinteknikdirektiv (1993/42/EEG) som genomförts i svensk rätt genom lagen (1993:584) om medicintekniska produkter, förordningen i samma ämne samt Läkemedelverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter.

Med en medicinteknisk produkt avses i lagen bland annat en produkt som enligt tillverkarens uppgift ska användas, separat eller i kombination med annat, för att hos människor påvisa, förebygga, övervaka, behandla eller lindra en sjukdom eller skada, eller kompensera en skada eller en funktionsnedsättning, och vidare undersöka, ändra eller ersätta anatomin eller en fysiologisk process. Den syntetiska luftstrupen utgjorde sålunda en medicinteknisk produkt.

Alla medicintekniska produkter, som inte är specialanpassade eller avsedda för klinisk prövning/utvärdering av prestanda, ska bära CE-märket då de släpps ut på marknaden. CE-märkning av en medicinteknisk produkt innebär en försäkran från tillverkaren att produkten har den prestanda tillverkaren uppger och att produktens kliniska nytta inte står i missförhållande till dess sideeffekter när den används för avsett ändamål och på föreskrivet sätt. Det är tillverkaren som är ansvarig för att en medicinteknisk produkt är säker och lämplig för den användning som anges på produktens märkning och i bruksanvisningen. Tillverkaren ska kunna säkerställa att det finns kliniska data som styrker produktens påstådda prestanda. När det gäller användning av medicintekniska produkter på patient är hälso- och sjukvården skyldig att följa Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2008:1) om användning av medicintekniska produkter i hälso- och sjukvården. Där anges att hälso- och sjukvården ska säkerställa att endast säkra och medicintekniskt ändamålsenliga produkter används. Det innebär bland annat att produkterna ska användas på det sätt tillverkaren angett i den information som följer med produkten. Tillverkaren är enbart ansvarig för produktens avsedda syfte och användningsområde och kan inte ta ansvar för om hälso- och sjukvårdens väljer att använda produkten för andra ändamål. Det ansvaret åligger då hälso- och sjukvården. CE-märkningen innebär således inte att produkten godkänts av en myndighet.

I underlaget för CE-märkningen ska det ingå en klinisk utvärdering. Utvärderingen ska baseras på kliniska data som hämtas från relevant vetenskaplig litteratur och/eller kliniska prövningar.

Det krävs inte godkännande av medicintekniska produkter från Läkemedelsverkets eller någon annan myndighets sida för att dessa ska få släppas ut på marknaden. Detta får ske när tillverkaren försäkrat att produkten uppfyller kraven och CE-märkt produkten. När det gäller medicintekniska produkter i högre riskklasser, som till exempel syntetiska luftstrupar, krävs det dock att så kallat anmälda organ verifierar och intygar att produkterna uppfyller kraven i EU för att tillverkaren ska få CE-märka produkterna och släppa ut dem på marknaden. Dessa organ utgör oberoende organisationer som i Sverige utsetts av myndigheten Swedac. Organen har en skyldighet att informera Läkemedelsverket.

Klinisk prövning av en medicinteknisk produkt ska endast genomföras när nödvändiga uppgifter om produktens prestanda, säkerhet och kliniska nytta inte kan uppnås på annat sätt än att pröva produkten på människa. Samtidigt gäller att klinisk prövning kan vara nödvändig oavsett produktens riskklassificering.

Den aktuella typen av medicinteknisk produkt borde enligt detta regelverk genomgått klinisk prövning innan den kunde godkännas (klass 3 produkt; högsta riskklass då det var fråga om ett

implantat). Den skulle således utvärderas för sitt ändamål innan den kunde tas i bruk.

För att få genomföra en klinisk prövning krävs det att tillverkaren har anmält prövningen till Läkemedelsverket och att verket inte har meddelat förbud mot prövningen.

Läkemedelsverket övervakar att tillverkare och produkter på marknaden uppfyller regelverkets krav. För att kunna bedriva den nödvändiga kontrollen har Läkemedelsverket rätt att få de upplysningar och handlingar som behövs samt att få tillträde till områden, lokaler och andra utrymmen, där medicintekniska produkter finns. Upptäcks brister har verket stora möjligheter att ingripa.

8.15 Flera regelverk tillämpliga

Den syntetiska luftstrupen som sådan var en medicinteknisk produkt men eftersom produkten måste besås med benmärgsceller/modifierade stamceller för att få den eftersträvade funktionen, blev den ett läkemedel för avancerad terapi, i detta fall en så kallad kombinationsprodukt av benmärgsceller/modifierade stamceller och medicinteknisk produkt. Detta medför krav på klinisk läkemedelsprövning, där ansökan även behöver visa att de medicintekniska regelverkens krav är uppfyllda. Kravet på sjukhusundantag för vård eller klinisk läkemedelsprövning för forskning aktualiserades därmed. Oavsett om verksamheten utgjorde vård eller forskning krävdes i förväg beviljat tillstånd från Läkemedelsverket utifrån reglerna att produkten betraktas som ett läkemedel för avancerad terapi. Några tillstånd från Läkemedelsverket fanns inte.

8.16 Nödrätt i brottsbalken

Bestämmelserna om nödrätt (24 kap. 4 § brottsbalken) innebär att den som handlar i nöd för att avvärja fara för liv, hälsa, egendom eller något annat viktigt av rättsordningen skyddat intresse under vissa förutsättningar kan vara fri från ansvar trots att handlandet kan utgöra brott. Det som är aktuellt inom vård och omsorg är främst fara för liv och hälsa. Handlingen får inte vara oförsvarlig med hänsyn till farans beskaffenhet, den skada som åsamkas annan och omständigheterna i övrigt, vilket innebär att handlingen måste stå i proportion till den fara som föreligger. För att en nödhandling ska vara försvarlig krävs i princip att den gärning som företas i nöd ska vara påkallad av ett intresse av betydligt större vikt än det som offras. Nödrätten ska endast tillämpas i undantagsfall. Vid planerade sjukvårdsinsatser som inte är omedelbart livshotande blir denna regel därför knappast tillämplig.

9. Patientsäkerhet

I detta kapitel beskrivs kortfattat de etablerade metoder och verktyg som används eller bör användas för att patientsäkerhetsarbetet ska ge resultat. Detta bildar den bakgrund mot vilken de aktuella händelserna ska bedömas ur ett patientsäkerhetsperspektiv; dels för att förstå hur de kunnat ske, dels för att dra lärdomar för att undvika att något liknande kan hända igen.

9.1 Inledning

Sjukvård är en riskabel verksamhet ur säkerhetssynpunkt och vårdskador är inte ovanliga. 8,6 procent av alla vårdtillfällen i somatisk slutenvård bedömdes ha medfört vårdskador, enligt en kartläggning som Socialstyrelsen publicerade 2008 [1]. För omkring 3000 patienter var detta en bidragande orsak till att de avlidit. I kapitel 8 redovisas det regelverk som sjukvården har att förhålla sig till. Syftet med dessa lagar och föreskrifter är att vården ska bli så säker, effektiv och trygg som möjligt.

För att minimera antalet vårdskador arbetar sedan ett drygt decennium samtliga sjukhus i landet – mer eller mindre framgångsrikt – alltmer med att strukturera patientsäkerhetsarbetet. Arbetet har dock haft begränsad framgång både i Sverige och internationellt; fortfarande är andelen vårdskador oförändrat hög [2,3]. Det sannolikt bästa sättet att åstadkomma en säkrare vård är att skapa ett proaktivt och flexibelt ("resilient") system, där helhetssyn går före individuella misstag och där lyhördhet för säkerhetsproblem genomsyrar hela verksamheten.

I slutet av varje beskrivning av metoder och verktyg för att stärka patientsäkerheten finns en kursiverad notering som anger relevansen för vår utredning. Patientsäkerhetsfrågorna tas också upp i rapportens analysdel (kapitel 11).

9.2 Metoder för att stärka patientsäkerheten

Organisation. Huvudstrategin för Karolinska Universitetssjukhuset har de senaste åren varit att uppnå bättre patientsäkerhet, kvalitet, kostnadseffektivitet och tillgänglighet genom att fokusera på patientflöden och värdkedjor. Grunden för patientsäkerhetsarbetet bör vara en tydlig vision från ledningen att antalet vårdskador ska minimeras. Det bör finnas skriftliga och på sjukhuset väl kända instruktioner om hur verksamheten ska vara organiserad så att den tillgodoser hög patientsäkerhet och god vårdkvalitet. Ledningens ansvar är att kontinuerligt arbeta för att systemet som helhet utvecklas till att bli patientsäkert, robust och förändringsbenäget avseende faktorer som kan påverka patientsäkerheten [4,5].

Karolinska Universitetssjukhuset har dokumenterat hur patientsäkerhetsarbetet ska organiseras. Det anges bland annat att sjukhusdirektören ska leda och följa upp säkerhetsarbetet med stöd av chefläkare, omvårdnadschef och verksamhetschef. Resurser ska avsättas för kunskaps- och metodstöd och mätmetoder för uppföljning av patientsäkerheten [6].

Verksamhetscheferna ska ha ett tydligt uppdrag för hur patientsäkerhetsarbetet ska bedrivas och följas upp, samt involvera medarbetarna i detta arbete. Sjukhuset har en stab för detta; Staben för Kvalitet och patientsäkerhet, som är en av sju centrala staber med administrativa funktioner. En av chefsläkarna är stabschef och sitter i sjukhusledningen. Det är denna stabs uppgift att se till att de metoder i patientsäkerhetsarbetet som finns de facto används och att adekvata uppföljningar sker.

Sjukhusets patientsäkerhetsarbete förefaller vara adekvat organiserat.

Risakanalys. Syftet med risakanalys är att utvärdera sannolikheten för ogynnsamma effekter och deras allvarlighetsgrad när man inför ett nytt, oprövat moment i någon del av sjukvårdens processer. Det kan till exempel röra sig om en ny metod, ett nytt dokumentationsverktyg, ett nytt läkemedel eller en ny operationsteknik. Genom att använda denna strukturerade modell kan vårdgivaren lättare utvärdera lämpligheten av en ny metod innan den introduceras [7].

HTA – Health Technology Assessment, eller MTA – Medical Technology Assessment, är en mer resurskrävande metod där man går igenom och analyserar all bakomliggande forskning och dokumentation. Tanken är densamma även om metoderna skiljer sig åt. Dessa typer av analyser är nödvändiga vid de sjukhus som ligger i den medicinska framkanten eftersom de har i uppdrag att ta fram nya metoder och bidra till att forskningsrön omsätts i klinisk praxis.

Ingen formell riskanalys gjordes innan man påbörjade verksamheten med att transplantera syntetiska luftstruper.

Avvikelseerrapportering. Att öppet, tidigt och konsekvent rapportera avvikelser är en möjlig metod att förhindra att vårdskador återupprepas. Detta verktyg kräver medarbetarnas engagemang och villighet att rapportera oönskade händelser. Det krävs ett flertal faktorer för att detta ska leda till förbättringar: Öppenhet i organisationen med en tillåtande attityd mot kritik, återkoppling av att avvikelser inkommit och åtgärdats samt att de mest riskabla incidenterna identifieras.

Karolinska Universitetssjukhuset har satt som mål att ett visst antal avvikelser per medarbetare ska rapporteras och detta mäts årligen. Det är tveksamt om detta är ett mått på kvaliteten i avvikelshanteringen. Det finns risker att viktiga, riskabla incidenter drunknar i massan av mer specifika avvikelser. De senaste årens patientsäkerhetsforskning har ifrågasatt hur effektiv avvikelserapportering är för att höja patientsäkerheten [8,9]. Det viktiga är att händelser som är relevanta för patientsäkerheten snabbt identifieras, diskuteras öppet och åtgärdas [8,9].

Fokus på fel, liksom åtgärder i efterskott, har sannolikt begränsad effekt på patientsäkerheten [9]. Ett sjukhus som strävar efter att kontinuerligt säkra värden bör i stället fokusera på det som går bra och implementera förslag som befrämjar säkra processer. Ett sådant synsätt innebär i viss mån ett paradigmskifte och ställer stora krav på lyhördhet och förändringsbenägenhet inom organisationen. Detta proaktiva arbetssätt står naturligtvis inte i motsättning till att avvikelser och vårdskador rapporteras och analyseras.

I Macchiarinifallet har rapporteringssystemet för avvikelse inte fångat upp några varningssignaler.

Lex Maria. Det är tydligt reglerat vad som ska anmälas enligt lex Maria (se kapitel 8). Anmälan som sådan är inget självändamål – det är hur vårdgivaren hanterat den bakomliggande händelsen som är intressant ur ett säkerhetsperspektiv. Inspektionen för vård och omsorg (IVO) fokuserar mest på att vårdgivaren gjort en adekvat utredning och föreslagit relevanta åtgärder för att förhindra en återupprepning. Det absolut viktigaste – och där det oftast brister – är att vårdgivaren verkligen genomför sina föreslagna åtgärder samt att sjukhusledningen följer upp detta. Om vårdgivaren (verksamhetschefen tillsammans med chefläkaren) inte följer skyldigheten att anmäla inträffade, eller riskerade allvarliga, undvikbara vårdskador åsidosätts en viktig del i det förebyggande säkerhetsarbetet, inte bara på det aktuella sjukhuset utan även i liknande vårdverksamhet nationellt.

Som framgår av kapitel 11, bedömer vi att lex Maria-anmälan borde ha gjorts, åtminstone när det gäller den tredje patienten som transplanterades med syntetisk luftstrupe.

Händelseanalys. Samtliga lex Maria-ärenden ska analyseras av vårdgivaren – lämpligen enligt den modell för Händelseanalys som SKL utformat [7]. Händelseanalys bör också utföras vid behov när andra principiellt viktiga avvikelser inträffat som kan påverka patientsäkerheten. Syftet är att förstå varför händelsen inträffade och föreslå åtgärder för att förebygga liknande incidenter i framtiden. Dessutom involveras patient och anhöriga vilket ger ytterligare en dimension. Det är viktigt att analysen sker tidigt efter det inträffade och att den utförs av en analysledare som är utbildad i metodiken.

Ingen händelseanalys har genomförts i anslutning till transplantationerna bland annat därför att lex Maria-anmälan inte gjorts.

Riskindivider. Det framgår tydligt av Patientsäkerhetslagen att vårdgivaren (oftast verksamhetschefen) måste anmäla så kallade riskindivider till IVO (tidigare Socialstyrelsen) [10]. Denna anmälningsskyldighet gäller legitimerade yrkesutövare, men omfattar även till exempel de som har ett förordnande att utöva läkaryrket. Socialstyrelsen prövar utländska läkares lämplighet innan man utfärdar behörighet att utöva läkaryrket. Det är en angelägen uppgift eftersom brister i kompetens, bemötande, samarbetsförmåga eller omdöme kan leda till mycket allvarliga vårdskador. Dessa olämpliga personer utgör förstås en potentiell fara för patienterna även hos andra vårdgivare. IVO måste få kännedom om dessa individer för att kunna pröva deras legitimation och kompetens. Det räcker alltså inte med uppsägning eller omplacering eftersom skador då kan inträffa på andra håll. Erfarenheten visar att det ur patientsäkerhetssynpunkt ofta kan ta lång tid innan olämpliga personer identifieras.

När sjukhuset väl identifierat Macchiarini som riskindivid stängdes han av från operationsverksamhet. Någon anmälan gjordes inte till Socialstyrelsen – tvärtom ansökte sjukhuset om att hans tillstånd att verka som läkare i Sverige skulle förlängas. Socialstyrelsen beviljade ansökan.

Strukturerad journalgranskning. Detta innebär att ett urval vårdtillfällen granskas retrospektivt med syfte att identifiera skador som underlag för utvecklingsarbete för att höja patientsäkerheten (som exempel kan nämnas Global Trigger Tool, GGT eller Markörbaserad journalgranskning (MJG), som Karolinska Universitetssjukhuset använder sig av). Det kan ofta vara ett effektivt verktyg i patientsäkerhetsarbetet.

Detta verktyg är inte relevant i Macchiarinifallet.

Patientärende. Patienter och närstående hör ofta av sig med klagomål antingen till verksamhetschef, annan chef, patientnämnden eller IVO. Även dessa synpunkter bör tas tillvara som en del i förbättringsarbetet för att minska risken för vårdskador, vare sig det handlar om bemötande eller förmodad felbehandling.

Det finns ett klagomålsärende hos IVO som gäller patient 3 och där patientens pappa klagat på vården efter operationen [11].

Mätning av patientsäkerhetskultur. Den enskilt viktigaste faktorn bakom ett långsiktigt framgångsrikt patientsäkerhetsarbete är att säkerhetsmedvetenheten ständigt är närvarande på sjukhuset. Hög patientsäkerhet är inte enbart summan av arbetet med de olika metoder och verktyg som beskrivits ovan. För att risken för vårdskador ska minska krävs att ledningen på alla nivåer aktivt uppmuntrar personalen att tala om riskerna, att man diskuterar orsakerna till inträffade skador, samt att klimatet på klinikerna är tillåtande, prestigelöst och inriktat på patienternas bästa.

Patientsäkerhetsmätningar bör utföras på alla sjukhus. De ger en bild av medarbetarnas uppfattning om hur patientsäkerheten upplevs på sjukhuset och på den egna kliniken. Genom att följa mätningarna regelbundet får sjukhusledningen en uppfattning om hur sjukhuset utvecklas avseende patientsäkerheten. Olika förbättringsområden kan identifieras, såsom benägenhet att rapportera avvikelser och återkoppling av desamma, chefernas agerande kring patientsäkerhetsfrågor, om kulturen är tillåtande eller skuldbeläggande, samverkansfrågor mellan kliniker, med mera [12]. Bristande öppenhet när det gäller att påtala sakfel eller säkerhetsbrister innebär en tystnadskultur som är skadlig för säkerhetstänkandet, något som sjukhusledningen i så fall måste kunna identifiera.

Frågor kring patientsäkerhetskulturen är centrala för hur verksamheten med transplantation av syntetiska luftstrupar hanterades. Mätningar av patientsäkerhetskulturen vid de aktuella kliniker- na kommenteras nedan och våra bedömningar redovisas i kapitel 11.

Patientsäkerhetsdialoger och/eller Patient Safety Rounds [13]. I syfte att utvärdera och följa upp varje kliniks patientsäkerhetsarbete, genomförs ofta på större sjukhus regelbundna möten

där man tar upp hur klinikens aktuella säkerhetsarbete fungerar. Detta instrument ger sjukhusledningen och chefsläkarna möjlighet att förbättra och följa upp klinikernas säkerhetsarbete. De verksamheter som har brister kan få hjälp och de som har ett bra arbete kan tjäna som goda exempel.

Av sjukhusets Patientsäkerhetsberättelse framgår att det finns en ambition att regelbundet använda dessa modeller [6].

Övrigt. Det finns ett flertal övriga områden som är viktiga för patientsäkerheten men som inte har direkt relevans för denna utredning. Det gäller till exempel frågor om vårdplatstillgång [14], vårdrelaterade infektioner, omvårdnadens kvalitet samt tillgänglighet.

I kapitel 11 redovisas våra bedömningar, utifrån ett patientsäkerhetsperspektiv, av läkemedelsanvändning, kontinuitet i vården och kommunikation mellan vårdgivare i samband med transplantationerna [15,16].

9.3 Mätning av patientsäkerhetskulturen

Patientsäkerhetskulturen har mätts på thoraxkliniken 2010 och 2013 och på ÖNH-kliniken 2011 och 2013 [17–20]. Följande 15 dimensioner och två enskilda frågor har använts i utvärderingen:

- Benägenhet att rapportera händelse
- Sammantagen säkerhetsmedvetenhet
- Självskattad patientsäkerhetsnivå
- Antal rapporterade avvikelser
- Närmaste chefsagerande kring patientsäkerhet
- Lärandeorganisation
- Samarbete inom vårdenheten
- Öppenhet i kommunikationen
- Återföring och kommunikation kring avvikelser
- En icke straff- och skuldbeläggande kultur då misstag görs
- Arbetsbelastning och personaltäthet
- Sjukhusledningens stöd till patientsäkerhetsarbete
- Samarbete mellan vårdenheterna
- Överlämningar och överföringar av patienter och information mellan vårdenheter och mellan arbetspass
- Antal rapporterade risker
- Information och stöd till patient och närstående vid negativ händelse
- Information och stöd till personal vid negativ händelse.

För varje dimension räknas ett indexvärde ut mellan 0 och 100. Resultaten ska tolkas så att indexvärden över 70 indikerar att denna dimension fungerar väl. Index mellan 51 och 69 anger förbättringsbehov och störst är förbättringsvärdet när index är 50 eller mindre. Vi har genom sjukhusets upprepade mätningar haft möjlighet att se förändringar över tid. Vi har jämfört resultaten för thoraxkliniken och ÖNH-kliniken med medelvärdet för nationella indexvärden 2012–2014 (182 413 utskickade enkäter, svarsfrekvens 64,7 procent) [21].

ÖNH-kliniken hamnar under indexvärde 50 i följande dimensioner:

Dimension	Thoraxkliniken 2013 (2010)	ÖNH-kliniken 2013 (2011)	Medelvärde nationellt index 2012–2014
Sjukhusledningens stöd till patientsäkerhetsarbete	34 (39)	38 (41)	37
Information och stöd till personal vid negativ händelse	-	64 (46)	62
Benägenhet att rapportera händelser	48 (43)	44 (47)	43
Samarbete mellan vårdenheterna	45 (38)	-	49
Arbetsbelastning och personaltäthet	27 (43)	-	44
Självskattad patientsäkerhetsnivå	29 (44)	-	53
En icke straff- och skuldbeläggande kultur	54 (49)	-	61

Sammanfattningsvis ligger inte någon av klinikerna över index 70 i någon av dimensionerna utom "Samarbete inom vårdenheterna" där ÖNH-kliniken hamnar på 85 i båda mätningarna och thoraxkliniken på 77 (nationellt index 78).

Mätningar av säkerhetskulturen är inte exakta, beroende på en rad möjliga felkällor. Skillnaderna är inte statistiskt bearbetade. Svarsfrekvensen har varit påfallande låg. Detta ger osäkra svar och kan ha flera olika orsaker; det kan till exempel indikera ett svagt intresse bland medarbetarna för patientsäkerhetsfrågor. Mätningarna i sig leder inte till en förbättrad patientsäkerhet utan ska följas av analys och dialog. Sker detta såväl övergripande som på klinikinivå kan man fokusera på de kliniker och områden där förbättringsarbete är särskilt angeläget.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Vårdskador inom somatisk slutenvård. Stockholm. 2008.
2. Hollnagel E, Braithwaite J, Wears RLE. Resilient health care. Farnham, England, Ashgate Publishing Ltd.; 2015.
3. Vincent C, Aylin P, Franklin BD, Holmes A, Iskander S, Jacklin A, et al. Is health care getting safer? BMJ. 2008;337:a2426.
4. Kohn LT, Corrigan Janet M, Donaldson Molla S (eds). To Err Is Human. Building a Safer Health System. Washington, D.C., National Academy Press; 2000.
5. Lindh M, Sahlqvist L. Säker vård. Natur och kultur. 2012.
6. Patientsäkerhetsberättelse och Kvalitetsbokslut. Karolinska Universitetssjukhuset. 2015.
7. Handbok. Riskanalys och händelseanalys. Tredje reviderade upplagan: Sveriges kommuner och landsting; 2015.
8. Cook R. Sluta rapportera avvikelser. Läkartidningen 2013;13
9. Braithwaite J, Wears RL, Hollnagel E. Resilient health care: turning patient safety on its head. Int J Qual Health Care 2015;27:418-20.
10. Patientsäkerhetslag. SFS 2010:659. http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientsakerhetslag-2010659_sfs-2010-659
11. Telefönsamtal med Anders Haag, jurist, Inspektionen för vård och omsorg. 2016-04-01.
12. Att mäta patientsäkerhetskulturen. Handbok för patientsäkerhetsarbete. Sveriges kommuner och landsting. 2013.

13. Frankel A, Graydon-Baker E, Neppel C, Simmonds T, Gustafson M, Gandhi TK. Patient Safety Leadership WalkRounds. *Jt Comm J Qual Saf.* 2003;29:16-26.
14. Brezika T. Överbeläggningar och rapporterade skador i vården. Sammanställning och analys av rapportering inom slutenvården september 2012 till maj 2013. Patientsäkerhetsenheten, Hälsa – och sjukvårdsavdelningen. Regionkansliet Västra Götalandsregionen. 2014.
15. Wallin CJ, Thor J. SBAR – modell för bättre kommunikation mellan vårdpersonal. *Läkartidningen* 2008;26
16. Woodhall LJ, Vertacnik L, McLaughlin M. Implementation of the SBAR communication technique in a tertiary center. *J Emerg Nurs* 2008;34:314
17. Patientsäkerhetsmätning 2011. Sammanfattande rapport ÖNH-kliniken. Institutet för kvalitetsindikatorer.
18. Patientsäkerhetsmätning 2013. Sammanfattande rapport ÖNH-kliniken. Institutet för kvalitetsindikatorer.
19. Patientsäkerhetsmätning 2010. Sammanfattande rapport thoraxkliniken. Institutet för kvalitetsindikatorer.
20. Patientsäkerhetsmätning 2013. Sammanfattande rapport thoraxkliniken. Institutet för kvalitetsindikatorer.
21. Nationell satsning för ökad patientsäkerhet. Patientsäkerhetskultur. Sammanställning på nationell nivå av landstingets mätningar 2012–2014. Sveriges kommuner och landsting. 2015.

10. Sjukhusets hantering av Macchiarinifallet

10.1 Lokalt regelverk vid Karolinska Universitetssjukhuset och Stockholms läns landsting under perioden 2011 till 2013

Inom ramen för utredningen har vi försökt få en bild av det lokala regelverk som fanns vid Karolinska Universitetssjukhuset och Stockholms läns landsting (SLL) under perioden 2011–2013. Det handlar om regler, rutiner, riktlinjer, policydokument och liknande som kan ha bäring på Macchiarinifallet. För riktlinjer gällande journalhantering tar vi upp det dokument som gällde 2014 eftersom det relaterar till visseblåsarnas anmälan (se kapitel 6).

På Karolinska Institutet finns riktlinjer från 2006 för att planera, utföra och dokumentera kliniska och epidemiologiska studier, men de innehåller ingenting om patientsäkerhet [1].

10.1.1 Arbets-, delegations- och beslutsordning

Under perioden 2010–2013 hade man på Karolinska Universitetssjukhuset en delegations- och beslutsordning där fem beslutsnivåer var angivna: 1. Sjukhusdirektör; 2. Biträdande sjukhusdirektör; 3. Divisions- och stabschefer; 4. Verksamhetschefer; 5. Första linjens chefer [2]. Det var specificerat vem som fick ta beslut och om man hade rätt att delegera avseende kategorierna samhälle/kund (t ex avtal med SLL), medarbetare (t ex anställning och godkännande av bisyssla), process/utveckling (t ex fastställande av verksamhetsplan), ekonomi (t ex ny- och ombyggnation av lokal) och myndighetsbeslut (t ex beslut att inte lämna ut allmän handling).

I april 2013 hade man tagit fram en arbets- och delegationsordning som ersatte delegations- och beslutsordningen från 2010 [3]. I detta dokument står det uttryckligen vem som får besluta vad och om det är verkställighetsbeslut eller om det behöver återrapporteras. Här har man valt att dela in beslutsområdena i kategorierna upphandling, anskaffningsbeslut och avrop på ramavtal, avtal, intern kontroll och ansvar, lokaler, medarbetare, myndighetsbeslut och övrigt. Beslut om anställning togs av divisionschef i samråd med berörd HR-chef och närmast berörda chef. Detta var ett verkställighetsbeslut som inte behövde anmälas till sjukhusdirektör eller styrelse.

Utöver dessa styrdokument har det årligen tagits fram arbets- och delegationsordning för sjukhusdirektören samt arbetsordning för sjukhusets styrelse [4–15]. Arbets- och delegationsordningen för sjukhusdirektören handlar om hur och vad hen får delegera. Som exempel kan nämnas att sjukhusdirektören, utöver att ansvara för den löpande förvaltningen av sjukhusets angelägenheter, även ska följa styrelsens riktlinjer och anvisningar. Ytterligare exempel är att hen ska vara främsta exekutiva företrädare för sjukhuset och tillvarata dess intressen vid viktiga omvärldskontakter i betydelsefulla områden.

I arbetsordningen för sjukhusets styrelse anges att den utses av landstingsfullmäktige. Att upprätta arbets- och delegationsordning för sjukhusdirektören samt delegera beslutsrätt till sjukhusdirektören kan nämnas bland styrelsens arbetsuppgifter. Styrelsen har rätt att själv adjungera ledamöter och under åren 2010 till och med 2013 var dåvarande prorektor vid KI adjungerad till styrelsen.

Gällande dokument

Arbets- och delegationsordningen från 2015 för sjukhuset är i stort sett upplagd på samma sätt som arbets- och delegationsordningen från 2013 [16]. Arbets- och delegationsordning för sjukhusdirektören och arbetsordning för styrelsen uppdateras årligen.

Från och med januari 2014 utsågs KI:s prorektor som styrelseledamot av landstingsfullmäktige och ersattes sedan av rektor som var styrelseledamot fram till sin avgång i februari 2016. Någon ersättare har inte blivit utsedd (juli 2016).

10.1.2 Etikpolicy och uppdragsbeskrivning för Etikrådet vid sjukhuset

Etik och konsten att vara en medmänniska är titeln på den etikpolicy som har funnits på Karolinska Universitetssjukhuset sedan 2005 [17]. Den riktar sig till alla anställda på sjukhuset och

lyfter förnuftet, samvetet, empatin, etiska principer och normer samt våra medmänniskor som etiska verktyg att använda för att hantera etiska problem.

Vid sjukhuset finns ett Etikråd. 2006 tog man fram en uppdragsbeskrivning som gällde fram till 2012 [18]. Där står bland annat att Etikrådet är en sjukhusövergripande grupp som ska ge stöd och råd till Karolinska Universitetssjukhusets sjukhusdirektör, ledningsgrupp och alla verksamheter. I uppdragsbeskrivningen från 2012 (som fortfarande gäller) har man gjort några tydliggöranden, till exempel att man inte har någon beslutsfunktion [19].

Gällande dokument

Etikrådet har under våren 2016 uppdaterat sin uppdragsbeskrivning. Den ligger för närvarande hos sjukhusets ledningsgrupp för godkännande och kommer då att gälla från och med 2016.

10.1.3 Hantering av utlandspatienter

Vid sjukhuset fanns en rutin för utlandspatienter, *Rutin för hantering av elektiv vårdförfrågan för utlandspatienter* som togs fram 2007 och reviderades 2010 [20]. Där anges att Stockholm Care AB är sjukhusets samarbetspart och den enhet inom landstinget som all elektiv vård ska kanaliseras igenom. Andra relevanta dokument är *Personer från andra länder – Regler och avgifter* från Hälso- och sjukvårdsförvaltningen inom Stockholms läns landsting samt handboken *Vård av personer från andra länder* från Sveriges kommuner och landsting [21].

Gällande dokument

Personer från andra länder – Regler och avgifter från Hälso- och sjukvårdsförvaltningen inom Stockholms läns landsting och *Vård av personer från andra länder* från Sveriges kommuner och landsting, finns i uppdaterade versioner från 2016 respektive 2013 [22,23].

10.1.4 Innovationsplatsen

För att lättare kunna föra samman företag, forskare och kliniker har Karolinska Universitetssjukhuset skapat en särskild strategisk funktion kallad Innovationsplatsen [24]. Innovationsplatsen bistår bland annat med strukturering av samarbetet, utformning av samarbetsavtal och extern utvärdering (audit). Det är inte obligatoriskt för forskare, kliniker eller för företag att kanalisera sitt samarbete via Innovationsplatsen.

Innovationsplatsen var i funktion under de år transplantationerna med syntetisk luftstrupe genomfördes vid sjukhuset. Varken Macchiarini, företaget HART eller någon annan som var involverad i transplantationsverksamheten vände sig till Innovationsplatsen i samband med transplantationerna. Däremot genomfördes det utvärderingsmöte som hölls när det blev aktuellt att inte förlänga Macchiarinis förordnande (oktober 2013) i viss mån enligt Innovationsplatsens modell för extern utvärdering. Sjukhusets innovationsdirektör var närvarande vid mötet.

På sjukhuset saknas riktlinjer för tillämpningen av nya obeprövade metoder som inte är föremål för forskning.

10.1.5 Riktlinjer patientsäkerhet

2012 tog man vid sjukhuset fram riktlinjer för avvikelserapportering [25]. Riktlinjerna inkluderade riskanalys, avvikelshantering, strukturerad journalgranskning, händelseanalys, handläggning enligt lex Maria, etisk analys samt mätning av patientsäkerhetskultur. Roller och ansvar redogjordes för varje process.

Gällande dokument

Vi har inte kunnat finna några gällande samlade riktlinjer. Dokumentet är under uppdatering och väntas bli klart hösten 2016. Riktlinjer för hantering av lex Maria har uppdaterats [26].

På sjukhusets intranät Inuti finns information om hur man ska gå tillväga när man vill rapportera en avvikelse:

”I första hand ska man vända sig till sin närmaste chef, annan chef, eller ett HR-stöd inom

organisationen. Man kan även använda systemet Händelsevis för att rapportera in avvikelser inom vården. Händelsevis bör alltid användas om det handlar om vårdavvikelser, miljöavvikelser eller arbetsmiljöavvikelser. Om man känner att man inte kan vara öppen med sin information kan man använda sig av den anonyma visselblåsarfunktionen. Tjänsten hanteras av en extern part, Whistleblowing Centre. Det finns riktlinjer och anvisningar för tjänsten [27,28].

Visselblåsertjänsten är tänkt att användas när en medarbetare misstänker att någon, eller några agerar på ett sätt som påverkar sjukhusets verksamhet negativt. Det kan röra sig om brott mot lagar, föreskrifter, riktlinjer på Karolinska eller andra styrande dokument. En medarbetare kan till exempel rapportera om misstänkt ekonomisk brottslighet, korruption eller allvarliga former av diskriminering och trakasserier. Om misstankarna rör en specifik person får visselblåsertjänsten endast användas i det fall personen har en nyckelposition eller är i ledande ställning.”

Få anmälningar har kommit in via visselblåsertjänsten.

10.1.6 Riktlinje för åtkomst av patientjournal

Vilka lagar och föreskrifter som styr vad som är tillåten respektive otillåten åtkomst i journal-system finns samlat i ett styrande dokument som togs fram i april 2014 [29]. Av relevans för visselblåsarnas anmälan (kapitel 6) är följande passage om utlämnande av patientuppgifter för forskning:

”En forskare anställd hos en vårdgivare och med tilldelad behörighet till journalsystemet får bereda sig åtkomst till journaluppgifter för forskningsändamål, under förutsättning att berörda patienter uttryckligen har samtyckt till åtkomst av journaluppgifter för den berörda forskaren och för det aktuella ändamålet. Patientens samtycke ska vara dokumenterat. Utan patientens uttryckliga samtycke är en anställds egna åtkomst till journalsystemet för forskningsändamål inte tillåtet.”

10.1.7 Rekryteringsrutiner

Vi har kunnat finna några dokumenterade rekryteringsrutiner för perioden då Macchiarini anställdes. Det fanns en process för rekrytering som reviderades i mars 2011, sannolikt var processen liknande även tidigare [30].

Gällande dokument

Processen för rekrytering reviderades igen 2015 och är det nu gällande dokumentet [31]. Inför införandet av den nya verksamhetsmodellen för Karolinska Universitetssjukhuset har man även tagit fram principer för chefsrekryteringar [32].

10.2 Åtgärder vidtagna av Karolinska Universitetssjukhuset och Stockholms läns landsting med anledning av Macchiarinifallet

Vi har identifierat flera åtgärder som sjukhuset har vidtagit med anledning av Macchiarinis verksamhet på sjukhuset.

10.2.1 Visselblåsarfunktion

Sjukhusdirektören har infört en webbaserad visselblåsarfunktion där man kan anmäla anonymt (se 10.1.5). Anmälningar som kommer in bedöms av chefläkare, sjukhusjurist och HR-chef.

På Stockholms läns landsting föreslår man, inom ramen för en ny policy och riktlinjer för antikorruption, att en anställd eller förtroendevald i första hand ska ta upp eventuella misstankar om brott mot policyn eller dessa riktlinjer med sin närmaste chef för vidare utredning. Man ska även alltid kunna kontakta SLL Juridik för konsultation och har då rätt att vara anonym. Särskilda rutiner ska finnas för en oberoende utredning. Föreligger det misstanke om mutbrott ska polisanmälan göras. Framgår det att det rör sig om ett brott enbart mot den nya policyn och dessa riktlinjer, kommer arbetsrättsliga åtgärder att övervägas.

Detta ska gälla i avvaktan på ny lagstiftning. Beslut om policy och riktlinjer för antikorrup­tion ska tas i landstingsfullmäktige under hösten 2016 [33].

10.2.2 Grupp som ska se över forskningen vid Karolinska Universitetssjukhuset

Under hösten 2015 tillsattes en arbetsgrupp av sjukhusdirektören och tillförordnad rektor på KI med uppdraget att upprätta riktlinjer för forskning på sjukhuset, utveckla stödfunktioner samt att tydliggöra ansvarsförhållanden. Gruppen består av representanter från sjukhuset och KI och leds av sjukhusets chefläkare tillika direktör för Kvalitet och patientsäkerhet [34].

10.2.3 Beredningsgrupp för strategiska rekryteringar

Under 2015 tillsattes en för sjukhuset och KI gemensam beredningsgrupp för strategiska rekryteringar [35]. Bakgrunden var att det saknades långsiktig rekryteringsplan både på KI och på sjukhuset, och att det inte fanns någon generisk process vilket ledde till långa beslutstider och oklara beslutsvägar. Gruppens medlemmar är professorer utsedda i samråd med rektor respektive sjukhusdirektör och med jämbördig representation för sjukhuset respektive KI. Med i beredningsgruppen är även HR-representanter från båda organisationerna. Avsikten med beredningsgruppen är att den ska vara ett forum för dialog mellan de två organisationerna avseende rekrytering av kombinationsanställda. Gruppen ska även arbeta med:

- långsiktig planering
- identifiering och prioritering av strategiska rekryteringsbehov
- att utarbeta gemensamma rekryteringsplaner baserade på pensionsavgångar och behov av att stärka vissa ämnesområden

Beredningsgruppen har inlett sitt arbete med att kartlägga samtliga specialiteter och samtliga kombinationstjänster på Karolinska Universitetssjukhuset.

10.2.4 Inventering av behandling där Paolo Macchiarini varit inblandad

I april 2016 beslutade chefläkaren tillsammans med sjukhusdirektören att alla verksamheter på sjukhuset skulle gå igenom om det har utförts behandlingar av patienter där Paolo Macchiarini varit inblandad. Analys av de uppgifter som framkommit pågår fortfarande (se 3.3) men sjukhusledningen har redan beslutat att det ska ske en extern utredning av de fall där man kan misstänka att patienter inte har haft nytta av ingreppen [36].

10.2.5 Informerat samtycke från patient om att vara med i media

Under perioden 2011–2013 var informerat samtycke om att fotograferas eller filmas inte reglerat i någon större utsträckning. Idag finns en anvisning för samtycke till fotografering och annan inspelning med en tillhörande samtyckesblankett. I anvisningen refererar man till personuppgiftslagen (1998:204) [37].

10.3 ”Marknadsföringen” av operationerna

10.3.1 Första transplantationen

Av våra intervjuer har det framgått att Macchiarini var synnerligen aktiv i sina mediakontakter inför den första transplantationen (patient 1). Sjukhuset hade gett ensamrätt till BBC World Service, men Macchiarini hade också kontaktat andra tv-bolag. Chefläkaren och sjukhusets presschef avstyrde tv-teamens närvaro under operationen och lät sjukhusets egen enhet Medicinsk bild dokumentera transplantationen. BBC fick sedan filmmaterial.

Fyra veckor efter transplantationen publicerade Karolinska Universitetssjukhuset och KI var sitt pressmeddelande om Macchiarinis första luftstrupstransplantation i Sverige. Båda beskrev operationen som historisk och lyfte fram den som en sista utväg för patienten [38,39]. Trans-

plantationen väckte stor uppmärksamhet i svensk media. I Dagens Nyheter beskrevs den som *”världens hittills mest avancerade exempel på mänskliga reservdelar”* [40]. Även Macchiarinis tidigare operationer runtom i världen beskrevs. I intervjuer i Dagens Nyheter och Aftonbladet berättade Macchiarini om fördelarna med den nya tekniken och han menade att operationen gav hopp till miljoner människor i behov av transplantationer. Han uttalade sig optimistiskt om framtiden:

”Vi gjorde det här på några månader. Föreställ dig vad vi kan göra om några år” [39,40].

ÖNH-klinikens verksamhetschef intervjuades i media. Sjukhusdirektören avstod, enligt egen utsago för att han allmänt misstror vårdstrategier som bygger på en enda person. Sjukhusets presschef gjorde en egen intervju med Macchiarini.

Patienten intervjuades av bland andra BBC och av svenska tidningar [39]:

”Jag var rädd, mycket rädd. Men nu känner jag mig räddad, Jag är full av tacksamhet mot alla som gjort det här möjligt.”

”De isländska läkarna sökte efter något sjukhus med mera avancerad thoraxkirurgi. Paolo Macchiarini var den enda som ville anta utmaningen.”

När patienten så småningom återvände till Island blev han föremål för stor uppmärksamhet i media där. Vi har inte kunnat klarlägga på vems initiativ detta skedde. Även hans isländske läkare intervjuades.

I november 2011 skrev Karolinska Universitetssjukhuset och KI ett gemensamt pressmeddelande om resultatet av Macchiarinis första transplantation i Sverige fem månader tidigare [39]. Operationen beskrivs som en framgång:

”Fem månader efter transplantationen mår patienten bra och lever ett normalt liv. Hans strupe har så gott som helt nybildats. [...] ... kroppen började producera nya stamceller som på något sätt hittar transplantatet och tillsammans med stamcellerna från transplantationen bildar nya celler till en ny luftstrupe.”

Ny Teknik skrev samma månad om den först transplanterade patienten [41]:

”Hans strupe har så gott som återbildats. Det lyckade resultatet har fått patienter över hela världen att söka sig till Karolinska.”

Vi har inte sökt källan till dessa uppgifter. Karolinska Institutet beskrev under 2012 transplantationer i mycket positiva ordalag i ett pressmeddelande med intervju av Macchiarinis medarbetare Philipp Jungebluth. Att patient 2 avlidit berodde, enligt vad Macchiarini sade i ett pressmeddelande, på orsaker som inte hade med transplantationen att göra [39].

Macchiarini besöktes 2012 av en journalist från New York Times. Denne intervjuade Macchiarini och den först transplanterade patienten, något som resulterade i en artikel med ett mycket optimistiskt budskap om framtiden för transplantationer med syntetiska organ [42]. Enligt artikeln sade patienten 15 månader efter transplantationen:

”I was almost dead. There was suffering. A lot of suffering [...] I told him, I prefer to live three years and then die [...] I almost refused. It had only been done in pigs. But he convinced me in a very scientific way [...] Things are good, Life is much better”

NYT-artikeln lyfte också fram att man använt patientens egna stamceller från benmärg. Här var Macchiarini mer återhållsam. Han sade sig numera vara övertygad om att benmärgscellerna dött redan efter 2–3 dagar. Men enligt reportaget tänkte han sig att de under döendet frisatte substanser som signalerade till andra stamceller att söka sig till luftstrupen. På så sätt skulle den regenerativa processen komma igång. Dessutom beskrev han god funktion hos den syntetiska luftstrupen, den var epitelbeklädd och blödde (vilket indikerade kärlförsörjning). Det fanns inga tecken på infektion och patienten förmådde hosta (en av luftstrupens skyddsfunktioner). I artikeln beskrevs också kort att Macchiarini hade transplanterat en andra patient i Stockholm (vilken avlidit efter 4 månader) och två patienter i Ryssland.

10.3.2 Ettårsjubileet på Island

År 2012 fyllde Islands universitet 100 år och man ville då uppmärksamma ettårsjubileet av

den transplantation som patient 1 genomgått eftersom han var forskarstudent vid universitetet. Universitetet involverade patient 1:s isländske läkare och KI. Med på firandet var bland andra patienten själv, Macchiarini, den isländske läkaren och en representant för Harvard Biosciences. Den 20 december 2012 intervjuades patient 1 av isländsk TV.

10.3.3 Andra patienter

Sjukhuset har inte gått ut med pressinformation om patient 2 eller 3. Men Macchiarini och verksamhetschefen på thoraxkliniken hade kommit överens om att låta SVT filma den första transplantationen av patient 3. Men eftersom hon låg i koma och inte kunde ge sitt tillstånd, stoppades filmningen genom ett gemensamt beslut av de tre chefläkarna [43]. De framhöll att filmning bara fick ske för att i journalen dokumentera vad som hände under operationen. Patient 3 har därefter uppmärksammats i media i huvudsakligen negativa sammanhang och inte på sjukhusets initiativ.

I samband med att Macchiarini i februari 2013 i USA opererat en 3-årig flicka som fötts utan luftstrupe, lyfte sjukhuset fram den första operation på Karolinska Universitetssjukhuset som lyckad och nämnde att patient 1 var helt frisk två år efter ingreppet [44].

10.4 Sjukhuset i mediadebatten

10.4.1 Sjukhusets ståndpunkter

I samband med anmälan till IVO framförde man från sjukhusets sida i SVT (januari 2015) att transplantationerna gjorts för att rädda patienternas liv och att tillstånd därför inte behövts [39]. I en artikel i Läkartidningen i april 2015 refererades sjukhusets inställning i frågan om tillstånd från Läkemedelsverket [45]:

”KS har dock hävdats att man tog kontakt med Läkemedelsverket inför den första operationen, och att det gjordes en muntlig bedömning att det utifrån den akuta situationen, och det faktum att konventionella alternativ saknades, var upp till de medicinskt ansvariga att bedöma om det fanns vetenskapligt stöd för att patienten skulle erbjudas en alternativ behandling.”

Motsvarande ställningstagande gjorde sjukhuset i senare uttalanden, till exempel i anslutning till att Vetenskapsrådet i juni 2015 stoppade utbetalning av forskningspengar till Macchiarini-gruppen; då talade man om vitalindikation [39].

Vid den presskonferens i augusti 2015 då KI:s rektor presenterade sitt beslut att fria Macchiarini från anklagelserna om oredlighet i forskningen, satt också sjukhusets chefläkare på podiet. KI och sjukhuset ansåg det var viktigt att de båda parterna framstod som enade. De gick båda på linjen att operationerna handlade om sjukvård och inte forskning. Chefläkaren upprepade sjukhusets ståndpunkt [46]:

”Vårt ställningstagande har hela tiden varit att det handlat om vitalindikation, det har varit i livräddande syfte. Det fanns inga andra behandlande metoder och det var bråttom.”

I september 2015 skrev Johan Thyberg, pensionerad professor i cell- och molekylärbiologi vid KI, en debattartikel i Dagens Medicin där han gick till hårt angrepp mot KI-ledningen för att man friat Macchiarini från anklagelserna om oredlighet i forskningen [47]. I samma artikel anklagade Thyberg sjukhuset:

”Lika allvarlig som det ansvar KI har är den skuld som vilar på Karolinska Universitetssjukhuset. Man har låtit en tidigare helt oprövad transplantationsmetod få testas utan lagstadgade tillstånd och har senare inte ens anmält de aktuella fallen enligt lex Maria, i sig ett flagrant lagbrott.”

KI:s rektor och sjukhusdirektören gick i svaromål i Dagens Medicin [48]. De framhöll att patienternas prognos var mycket dålig. Vidare skrev de om behovet av forskningsetisk prövning:

”Det behövdes inte eftersom operationerna utfördes som livräddande sjukvård, med en experimentell teknik eftersom inga etablerade kirurgiska tekniker var möjliga. Beslut om operation och

val av teknik togs inom Karolinska Universitetssjukhuset. Operationerna gjordes i enlighet med § 32 i den dåvarande Helsingforsdeklarationen.”

När Svenska Dagbladet i december 2015 tog upp frågan om transplantationerna rörde sig om forskning eller vård vidhöll en av chefläkarna sjukhusets uppfattning [49]:

”Karolinska tillfrågades av patienternas behandlande läkare i respektive land. Operationerna genomfördes på så kallad vitalindikation, det vill säga i livräddande syfte. Övriga behandlingsmetoder var helt uttömda.”

På frågan om man kommer att operera fler patienter med samma metod hade chefläkaren tidigare svarat [46]:

”Vi kommer att titta vidare på det här tillsammans med KI. Det här är svårt, det är en gråzon när det gäller experimentell terapi och vad som är forskning och vård. Jag tror att det är väldigt viktigt att det blir transparens och tydliga checklistor så att vi alla vet vad som gäller.”

10.4.2 Uttalanden i anslutning till TV-serien Experimenten och därefter

SVT:s dokumentärserie *Experimenten* som sändes under andra halvan av januari 2016 var starkt kritisk mot Macchiarini och hans verksamhet, såväl vid KI som vid Karolinska Universitetssjukhuset [50]. På programmen följde en mycket omfattande offentlig debatt. Nästan undantagslöst var inläggen starkt kritiska, inte minst i medias kommentatorsfält [51]. Mycket av kritiken riktades mot KI, men också sjukhuset var starkt ifrågasatt. Kritiken i *Experimenten* och den efterföljande debatten följde en rad olika spår; några huvudteman i kritiken mot sjukhuset var [50–52]:

- Transplantationerna utfördes utan att metoden var redo för användning på patienter. Bland annat saknades djurförsök.
- Transplantationerna rörde sig om – eller hade åtminstone inslag av – klinisk forskning. Man hade således genomfört experimentell behandling utan etikprövning.
- Patienterna var inte så svårt sjuka och hade inte så dålig prognos som Macchiarini och sjukhuset påstått. Därför var det inte fråga om omedelbart livräddande behandling.
- På Karolinska Universitetssjukhuset kände man till Macchiarinis transplantationsverksamhet i Ryssland och man hade deltagit i (och varit ansvarig för?) beslut att transplantera ryska patienter. Åtminstone en av dessa var väl fungerade före operationen och hade en tämligen godartad luftstrupsskada. Transplantationen var inte nödvändig och den ledde till hennes död, menade kritikerna.

I ett pressmeddelande kommenterade sjukhuset genom en av chefläkarna de uppgifter som kommit fram i *Experimenten*. Chefläkaren sa:

”Programmen har väckt ett antal allvarliga frågor kring Paolo Macchiarinis verksamhet och visat förhållanden som är etiskt oförsvarbara. [...] Sjukhuset måste naturligtvis dra lärdom av det som inte har fungerat och vi arbetar på ett nytt och tydligare regelverk för operationer med oprövade metoder. Vi beklagar, för de tre patienternas skull, och för alla andra patienter som skulle behöva en behandling av det här slaget, att den inte visade sig fungera som vi hoppades.

För Karolinska Universitetssjukhusets del har det dock inte framkommit något som ändrar vår grundinställning gällande de tre operationer som genomfördes hos oss [...]. De gjordes för att det inte fanns några alternativa behandlingar som kunde rädda de tre patienternas liv.”

Sjukhuset kommenterade också beslutet att operera den isländske patienten och huruvida han verkligen var tillräckligt sjuk för att opereras med Paolo Macchiarinis obeprövade metod. I pressmeddelandet vidhöll man att det var ett motiverat beslut:

”Vår bedömning är att det var motiverat [...]. Operationsbeslutet föregicks av en multidisciplinär konferens, med företrädare för flera olika specialiteter, inklusive den inremitterande läkaren från Island, och bedömningen där var tydlig: patienten skulle ha avlidit om inget gjordes och det fanns ingen etablerad behandling som skulle kunna bota patienten.”

I media kom också frågan upp varför Macchiarini 2013 inte fått sitt förordnande vid sjukhuset förlängt (”fått sparken”). Sjukhusets presschef uttalade sig [39]:

”Sjukhuset hade bestämt att inte gå vidare med de operationerna så hans förordnande förlängdes inte. [...] Sjukhuset bedömde att resultatet av dem (operationerna) inte var tillfredsställande.” I ett pressmeddelande i början av februari 2016 berättade sjukhuset att man skulle tillsätta en utredning för att granska Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset. Utredningen skulle ledas av chefläkaren. Både externa och interna experter skulle engageras. Efter kritik mot att sjukhuset skulle utreda sin egen verksamhet meddelade man att man beslutat sig för att anlita en extern utredare.

I slutet av februari 2016 intervjuades den tidigare sjukhusdirektören i SVT:s Rapport om varför ingen av Macchiarinis operationer lex Maria-anmäldes [39]. Han var självkritisk och menade att med facit i hand borde den tredje operationen ha lett till en anmälan. Det skulle, enligt den tidigare sjukhusdirektören, kunnat leda till en kritisk extern IVO-granskning av åtminstone den operationen.

Den tidigare sjukhusdirektören intervjuades också i Dagens Medicin i mars 2016 [53]. Artikeln handlade huvudsakligen om hur det gick till när Macchiarinis förordnande vid sjukhuset inte förlängdes i slutet av 2013. Sjukhusdirektören berättade att det fanns ett hårt tryck från KI-ledningen att förlänga Macchiarinis anställning. Men han hade kommit till insikt om att Macchiarini inte var en läkare som passade på sjukhuset – andra läkare fick ta hand om komplikationerna efter hans operationer och han höll sig inte till sjukhusets regelverk för utländska patienter.

Sjukhusdirektören hade uppfattat transplantationerna som sjukvård, inte forskning. Eftersom en rad experter var inkopplade i operationsbesluten hade han utgått från att metoden var testad i djurförsök. Liksom i Rapport-intervjun ansåg han att en lex Maria-anmälan borde ha gjorts för patient 3.

10.4.3 Bredare offentlig debatt

Den offentliga debatten kring Macchiarini har följt många spår. Åtskilliga av dem har handlat om de konkreta frågor som tas upp i denna rapport, till exempel en uppmärksammas artikel i Dagens Nyheter med rubriken ”I nedblodade läkares sällskap” [54].

Andra debattinlägg har varit av övergripande natur och rört till exempel principiella frågor kring klinisk forskning vs. sjukvård [55], att KI:s avsaknad av akademisk kultur skulle vara det grundläggande problemet [56], att etikutbildningen vid KI är bristfällig [57], att kraven på professionella medicinetiker bör ses över [58] samt att den praktiska filosofin är eländig [59], särskilt då den med utilitaristisk inriktning [57].

Det har framförts förslag att inrätta ett etiskt granskningssystem för humanstudier som inte omfattas av etikprövningslagen [60]. En utredning genomförd av Svenska Läkaresällskapet och Kungliga Vetenskapsakademien har föreslagit riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder hos allvarligt sjuka patienter samt en nationell kommitté för bedömning av sådana metoder [61].

Det finns debattörer som gått så långt som att jämföra Macchiarinis verksamhet med experiment under nazisttiden. En ledande radiokrönikör har talat om *”stjärnkirurgen som med Karolinska Institutets renommé och välsignelse i ryggen fick leka doktor Mengele”* [62]. DN:s chefredaktör har resonerat i samma banor [63]. Andra har invänt med att sådana paralleller är orimliga. Dels devalverar de nazismens moraliska brott, dels ställer de fel diagnos på vad som gick fel på Karolinska Universitetssjukhuset. Det var inte fråga om ondska, Macchiarinis och hans medarbetares syfte ändå var att rädda liv [64].

Sjukhuset har inte deltagit i den offentliga debatten om dessa mer vidsträckta aspekter på Macchiarinifallet.

10.4.4 Anmälningarna mot Macchiarini

I december 2014 skrev Läkartidningen om den anmälan om oredlighet i forskning som tidigare under året inkommit till KI mot Macchiarini från fyra läkare vid sjukhuset [65]. Man nämnde även att sjukhuset utredde om de anmälade läkarna gjort sig skyldiga till dataintrång. Nyheten

fick internationell uppmärksamhet i bland annat New York Times (*“Leading Surgeon Is Accused of Misconduct in Experimental Transplant Operations”*) och Nature (*“Artificial tracheas under scrutiny”*) [66,67] (se även avsnitt 6.3).

I april 2015 rapporterade media att läkarna slapp varning från sjukhuset trots att man från sjukhusets sida kommit fram till att de saknat behörigt stöd för att hämta ut journaldatauppgifter. I TV-serien Experimenten (januari 2016) uttalade sig en av de anmälade läkarna [50]:

”Vi fick först information om att vi skulle bli polisanmälda och sen ändrades det till att vi skulle få grävsta varningen man kan få från sjukhuset, från vår egen verksamhetschef.”

Också sjukhuset tog i sitt pressmeddelande i anslutning till Experimenten upp det faktum att de anmälade läkarna hotats med skriftlig varning. Sjukhuset menade att man varit tvunget att utreda journaluttagen eftersom de inneburit omfattande avvikelser från reglerna. Men eftersom syftet var så tydligt gott avstod sjukhuset från en varning (se avsnitt 6.3).

Macchiarinis uttalanden. Macchiarini har inte skrivit egna debattartiklar, men efter TV-serien Experimenten framförde han sina synpunkter i intervjuer i Aktuellt (SVT) [68] och Läkartidningen [69]. Intervjuerna byggde på en skriftlig sammanställning där Macchiarini bemötte de anklagelser som riktats mot honom [70].

I intervjuerna och i bakgrundsdokumentet berättade Macchiarini om hur rekryteringen till KI gick till och om bakgrunden till transplantationerna. Enligt Läkartidningsartikeln framhöll han att det fanns ”hundratals artiklar om stordjursstudier av transplantationer med syntetiska luftrör.” Han framhöll att det fanns tillräcklig kunskap om det material som användes vid den första luftstrupstransplantationen beträffande biokompatibilitet, biotoxicitet, sterilitet, vidhäftning av celler och tillverkning. Han betonade också att patienten var mycket sjuk, att tiden var mycket knapp och att ett multidisciplinärt team stod bakom beslutet att operera. Enligt Macchiarini var mer än 30 personer från både KI och sjukhuset involverade i beslutet att transplantera.

Även hans transplantationer i Ryssland togs upp i intervjuerna. Här hänvisade Macchiarini till pågående rättsprocess. Men han nämnde att såväl KI som Karolinska Universitetssjukhuset deltagit i beslutsprocessen om transplantationerna i Krasnodar.

När Läkartidningens journalist frågade om resultaten av transplantationerna med syntetiska luftstruper (enligt journalisten var 6 av 8 patienter då döda) framhöll Macchiarini att inte alla dog av orsaker relaterade till transplantationerna. Han betonade behovet av kliniska studier och nämnde att andra forskare påbörjat studier i USA och Storbritannien med en teknik liknande den han själv använt.

I en PM kommenterade de fyra läkare som 2014 anmälde Macchiarini för forskningsoredlighet utförligt Macchiarinis intervju i Aktuellt [71]. De gav en rad exempel som stöd för att transplantationverksamheten var experimentell. De framhöll också att Macchiarinis uttalanden om djurexperimentellt underlag var felaktiga och ställde sig frågande till påståendet att det syntetiska materialet hade genomgått utförliga tester. Vidare kritiserade de vad Macchiarini sagt om hur svårt sjuka patienterna var och deras prognos. De ansåg att Macchiarini hade fel när han sade att det fanns de tillstånd som krävdes och när han återopade påbörjade kliniska provningar.

10.4.5 Intern information

Internt inom sjukhuset har man rapporterat och kommenterat när anmälningen om oredlighet i forskningen kom in, när KI:s rektor friade Macchiarini från anklagelserna och när SVT sände ett kritiskt Uppdrag granskning-program. I anslutning till att tv-dokumentären Experimenten sändes i januari 2016 lade man ut en text på sjukhusets intranät där budskapet var: *”Vi anser fortfarande, trots upprörande scener från Ryssland, att det vi sagt om de tre som operationerna hos oss kan vi försvara, det har varit i livräddande syfte när det inte funnits andra alternativ”.*

Referenser

1. Guidelines for planning, conducting and documenting clinical and epidemiological research. In. Karolinska institutet; 2006.
2. Delegations- och beslutsordning för Karolinska Universitetssjukhuset. Kshd 11/2010. 2010-06-24.
3. Arbets- och delegationsordning för Karolinska Universitetssjukhuset. Kshd 15/2013. 2013-04-30.
4. Instruktion för sjukhusdirektören Karolinska Universitetssjukhuset. 2010-04-27.
5. Instruktion för sjukhusdirektören Karolinska Universitetssjukhuset. 2011-04-20.
6. Arbets- och delegationsordning sjukhusdirektör Karolinska Universitetssjukhuset. 2012-03-22.
7. Arbets- och delegationsordning sjukhusdirektör Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-03-21.
8. Arbets- och delegationsordning sjukhusdirektör Karolinska Universitetssjukhuset. 2014-03-27.
9. Arbets- och delegationsordning sjukhusdirektör Karolinska Universitetssjukhuset. 2015-04-24.
10. Arbetsordning styrelsen Karolinska Universitetssjukhuset. 2010-04-27.
11. Arbetsordning styrelsen Karolinska Universitetssjukhuset. 2011-04-20.
12. Arbetsordning styrelsen Karolinska Universitetssjukhuset. 2012-03-22.
13. Arbetsordning styrelsen Karolinska Universitetssjukhuset. 2013-03-21.
14. Arbetsordning styrelsen Karolinska Universitetssjukhuset. 2014-03-27.
15. Arbetsordning styrelsen Karolinska Universitetssjukhuset. 2015-03-18.
16. Arbets- och delegationsordning Karolinska Universitetssjukhuset. K1254-2015. 2015-05-07.
17. Etik och konsten att vara en medmänniska. Etikpolicy. Karolinska Universitetssjukhuset. 2005.
18. Uppdragsbeskrivning för Etikrådet vid Karolinska Universitetssjukhuset. 2006-06-21.
19. Uppdragsbeskrivning för Etikrådet vid Karolinska Universitetssjukhuset. 2012-09-14.
20. Rutin för hantering av elektiv vårdförfrågan för utlandspatienter, Patientavgiftssektionen. Karolinska Universitetssjukhuset; 2010.
21. Vård av personer från andra länder. Femte omarbetade upplagan ed, Sveriges kommuner och landsting; 2010.
22. Vård av personer från andra länder. Sjätte omarbetade upplagan ed, Sveriges kommuner och landsting; 2013.
23. Personer från andra länder - regler och avgifter. Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting; 2016.
24. Karolinska Universitetssjukhuset. Innovationsplatsen. <http://www.karolinska.se/innovationsplatsen>.
25. Riktlinjer för avvikelshanteringsprocessen. Karolinska Universitetssjukhuset, Kvalitet och patientsäkerhet; 2012.
26. Hantering och ansvarsfördelning vid anmälan av allvarliga vårdavvikelser enligt lex Maria, riktlinje. Karolinska Universitetssjukhuset, Kvalitet och patientsäkerhet; 2016.
27. Riktlinje för visselblåsning. Karolinska Universitetssjukhuset, Kommunikationsavdelningen; 2015.
28. Anvisningar för hantering av ärenden i tjänsten WhistleB. Karolinska Universitetssjukhuset, Kansliavdelningen; 2016.
29. Riktlinje för åtkomst till patientjournal, 2014-04-29, Dokumentnr STAB0952. Kvalitet och patientsäkerhet, Karolinska Universitetssjukhuset; 2014.
30. Process för rekrytering. Karolinska Universitetssjukhuset. 2011-03-11.
31. Process för rekrytering. Karolinska Universitetssjukhuset. Reviderad 2015-02-10.
32. Principer för chefsrekrytering. Karolinska Universitetssjukhuset. 2016-01-20.

33. Mejl till utredningen från Anne Rundquist, chefsjurist Stockholms läns landsting. 2016-05-03.
34. Uppdrag för arbetsgruppen ”Forskning vid Karolinska Universitetssjukhuset”. 2016.
35. Beredningsgrupp för strategiska rekryteringar. Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset. Bakgrund och funktion. Powerpoint till utredningen från FoU-direktör Karolinska Universitetssjukhuset. 2016-05-06.
36. Telefonsamtal med chefläkare på Karolinska Universitetssjukhuset ang inventering av Macchiarinis verksamhet. 2016.
37. Anvisning för samtycke till fotografering och/eller annan inspelning. Karolinska Universitetssjukhuset.
38. First Successful Transplantation of a Synthetic Tissue Engineered Windpipe. Pressmeddelande Karolinska Universitetssjukhuset. 2011-07-07.
39. PM Mediesammanställning: Karolinska Universitetssjukhuset och Paolo Macchiarini.
40. Han är först i världen att få en ”odlad” luftstrupe, Dagens Nyheter 2011-07-08. <http://www.dn.se/nyheter/han-ar-forst-i-varlden-att-fa-en-odlad-luftstrupe/>.
41. Karlsson-Olofsson U. Stamceller och nanofibrer räddar livet på cancersjuk. Ny Teknik 2011-11-24. <http://www.nyteknik.se/innovation/stamceller-och-nanofibrer-raddar-livet-pa-cancersjuk-6336126>.
42. Fountain H. A first: Organs tailor-made with body’s own cells. New York Times 2012-09-15.
43. Mejlkorrespondens mellan Macchiarini, verksamhetschefen på thoraxkliniken och presschefen vid Karolinska Universitetssjukhuset 2012-07-31--08-01.
44. Karlsson-Olofsson U. Odlad luftstrupe räddade livet. Ny Teknik 2013-04-30. <http://www.nyteknik.se/industri/odlad-luftstrupe-raddade-livet-6336121>.
45. Lövtrup M. Klinik såg att metoden inte fungerade – stoppade operationerna i det tysta. Läkartidningen 2015;112:DI7A.
46. Konflikt om KI-kirurg trappas upp: ”Skandal”. Svenska Dagbladet 2015-08-31. <http://www.svd.se/konflikt-om-ki-kirurg-trappas-upp>.
47. Thyberg J. ”Att KI-kirurgen frias av rektor är en sällan skadad skandal”. Dagens Medicin 2015-09-09, <http://www.dagensmedicin.se/artiklar/2015/09/09/att-ki-kirurgen-frias-av-rektor-aren-sallan-skadad-skandal/>.
48. Hamsten A, Samsom M. ”Vårt beslut vilar på saklig grund”. Dagens Medicin 2015-09-16. <http://www.dagensmedicin.se/artiklar/2015/09/16/vart-beslut-vilar-pa-saklig-grund/>.
49. Leijonhufvud: KI-operationer är sannolikt forskning. Svenska Dagbladet 2015-12-16. <http://www.svd.se/leijonhufvud-ki-operationer-ar-sannolikt-forskning>.
50. SVT Dokument inifrån. Experimenten. <http://www.svt.se/dokument-inifran/experimenten-stjarnkirurgen>, <http://www.svt.se/dokument-inifran/se-program/dokument-inifran-experimenten-avsnitt-2>, <http://www.svt.se/dokument-inifran/se-program/dokument-inifran-experimenten-sanningens-labyrint>.
51. Lundälv J. Macchiariniaffären och primum non nocere. En mediastudie om reflekterande forskare och läkare i tre medicinska tidskrifter. Svensk Kirurgi 2016;74:124-127.
52. Risberg B. Karolinska är etikens Tjernobyli. Läkartidningen 2016;113:DWWE.
53. Dagens Medicin. Han vägrade att förlänga Macchiarinis anställning. 2016-03-17. <http://www.dagensmedicin.se/artiklar/2016/03/17/han-vagrade-att-forlanga-macchiarinis-anstallning/>.
54. Kjöllér H. I nedblodade läkares sällskap. Ledare. Dagens Nyheter. 2016-05-31. <http://www.dn.se/ledare/signerat/hanne-kjoller-i-nedblodade-lakares-sallskap/>.
55. Broström L. Karolinska blandar bort korten om fuskanklagelse, Dagens Medicin 2015-09-23, <http://www.dagensmedicin.se/artiklar/2015/09/23/karolinska-blandar-bort-korten-om-fuskanklagelse/>.

56. Tännsjö T. ”KI har bländats av Nobelpriset och saknar akademisk kultur”, Dagens Nyheter 2016-02-12. <http://www.dn.se/debatt/ki-har-blandats-av-nobelpriset-och-saknar-akademisk-kultur/>.
57. Frostegård J. Därför är den medicinska etiken på KI bristfällig. Dagens Nyheter 2016-02-19. <http://www.dn.se/kultur-noje/kulturdebatt/darfor-ar-den-medicinska-etiken-pa-ki-bristfallig/>.
58. Ludvigsson J. Fakulteterna bör granska kraven på professionella medicinetiker. Läkartidningen 2016;113:DYPP.
59. Ruin H. Den praktiska filosofins elände. Svenska Dagbladet 2016-02-26. <http://www.dn.se/kultur-noje/kulturdebatt/den-praktiska-filosofins-elande/>.
60. Wallerstedt S. Oredlighetsfallet vid KI och behovet av etisk granskning: Forskarsamhället har ett medansvar. Läkartidningen 2016;113:451.
61. Kungliga Vetenskapsakademien, Svenska Läkaresällskapet. Rapport: Kliniska riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter. http://www.kva.se/globalassets/vetenskap_samhallet/halsa/2016/rapport-etikutredning.pdf.
62. Godmorgon världen! (Sveriges Radio). Göran Rosenbergs krönika om KI-kirurgen som lekte Mengele. 2016-02-11.
63. Wolodarski P. Människan utnyttjad i hennes svagaste tillstånd, Dagens Nyheter 2016-02-13. <http://www.dn.se/nyheter/peter-wolodarski-manniskan-utnyttjad-i-hennes-svagaste-tillstand/>.
64. Kraulis P. Nej, Macchiarini är ingen Mengele. Det är värre än så. 2016-02-14. <https://kraulis.wordpress.com/2016/02/14/nej-macchiarini-ar-ingen-mengele-det-ar-varre-an-sa/>.
65. Lövtrup M. Fuskanklagelser efter världsunik operation på Karolinska. Läkartidningen, 2014;111:DAML.
66. Leading Surgeon Is Accused of Misconduct in Experimental Transplant Operations . New York Times 2014-11-24.
67. Cyranoski D. Investigations launched into artificial tracheas. Nature 2014;516:16-7.
68. SVT Nyheter. Macchiarini fortsätter hävda sin oskuld. 2016-05-04. <http://www.svt.se/nyheter/inrikes/macchiarini-fortsatter-havda-sin-oskuld>.
69. Lövtrup M. Första stora intervjun efter tystnaden. Paolo Macchiarini tror fortfarande på sin metod. Läkartidningen 2016;113:D3TY.
70. Macchiarini P. Memorandum: Background to my recruitment at KI 2016.
71. PM. Referenser och kommentarer till ”Transcription of the Interview with Paolo Macchiarini in the Swedish News Program Aktuellt on May 4, 2016.”

11. Analys och sammanfattande bedömningar

11.1 Utgångspunkter för våra analyser

I dagens diskussioner i Macchiarinifallet dominerar efterklokheten. Med facit i hand kan en del av vad som skett te sig orimligt, närmast absurt. Också när det gäller våra analyser och bedömningar har det funnits en uppenbar risk att de skulle präglas av efterklokhet. Men om vi vill lära oss något av Macchiarinifallet, behöver vi beskriva inte bara vad som hänt utan också försöka få en insyn i hur det kunde hända.

Därför har vi, så långt det varit möjligt, i våra analyser utgått från den situation som rådde då olika beslut togs – när Macchiarini anställdes, när man beslutade att transplantera, när Macchiarinis anställning vid sjukhuset avslutades, etc. Vilka överväganden gjordes när man tog beslut? Vilket underlag fanns? Vad var kunskapsläget? Hur förhöll man sig till det regelverk som fanns vid just den tidpunkten? Hur resonerade man? Vad var rimligt att förvänta sig av vårdpersonal och beslutsfattare vid den aktuella tidpunkten?

Där vår analys baseras mer på vad man vet idag än på den situation som rådde när händelserna inträffade, har vi i texten särskilt nämnt det.

11.2 Macchiarinis anställning vid sjukhuset

11.2.1 Strategiska satsningar

Sammanfattande bedömning

Anställningen av Macchiarini vid KI och sjukhuset ingick i en sammanhållen strategi att bygga ett centrum för avancerad luftvägskirurgi.

Macchiarini omskrevs i internationell media som en av världens ledande kirurger. I hans person och hans verksamhet förenades positivt laddade begrepp som ”translationell forskning”, ”regenerativ medicin”, ”stamceller”, ”nanoteknik”, ”internationellt ledande” och ”stjärnkirurg”. Det är lätt att begripa att det samlade konceptet kring rekryteringen av Macchiarini föreföll mycket attraktivt och visionärt.

På hög ledningsnivå förefaller entusiasmen för Macchiarini ha varit klart större inom KI än på sjukhussidan, men både på klinisknivå och på KI fanns stora förväntningar att han mycket snart skulle komma igång med luftstrupstransplantationer. Detta kan ha bidragit till alltför snabba beslut om hur och var Macchiarini anställdes.

Även om vi i denna rapport finner flera systemfel som kan ha bidragit till att Macchiarinifallet utvecklades som det gjorde, kan det inte tas till intäkt för att mer generellt döma ut inriktningen att till svensk klinisk forskning rekrytera internationella toppkrafter.

Anställningen av Macchiarini vid KI och Karolinska Universitetssjukhuset ingick i en tydlig strategi att bygga ett centrum för avancerad luftvägskirurgi (kapitel 3). Macchiarinis stora internationella kontaktnät skulle säkra att centret fick en ledande internationell ställning. Man bedömde också att det fanns tydliga potentiella synergieffekter med KI:s framgångsrika experimentella forskning inom regenerativ medicin. Macchiarini skulle bli en centralgestalt som bryggade över från den framgångsrika grundforskningen till kliniska tillämpningar. Ekonomiskt gjorde KI och Karolinska Universitetssjukhuset mycket stora strategiska satsningar på området regenerativ medicin och på Macchiarini och hans forskargrupp. Han hade också stora forskningsanslag från bland annat Vetenskapsrådet och EU.

Macchiarini kom till KI och sjukhuset under en period då det fanns mycket kraftfullt forskningspolitiskt stöd för att rekrytera excellenta forskare från andra länder. I Macchiarini och hans verksamhet förenades i en och samma person och ett och samma koncept positivt laddade

begrepp som ”translationell forskning”, ”regenerativ medicin”, ”stamceller”, ”nanoteknik”, ”internationellt ledande” och ”stjärnkirurg”. Det är lätt att begripa att det samlade konceptet kring rekryteringen av Macchiarini föreföll mycket attraktivt och visionärt. På hög ledningsnivå förefaller entusiasmen ha varit klart större inom KI än på sjukhussidan.

Macchiarinis goda internationella rykte illustreras av att han (efter det att han anställdes i Stockholm) listades som en av världens 20 mest innovativa nu levande kirurger på en amerikansk webbplats [1]. Time Magazine placerade Macchiarinis luftstrupstransplantationer på sin topp-10-lista över aktuella medicinska genombrott [2].

Vi anser att Macchiarinifallet inte kan tas till intäkt för att mer generellt döma ut inriktningen på att rekrytera internationella toppkrafter inom klinisk forskning. Fallet visar dock att man vid rekryteringen måste vara synnerligen varsam, eftersom det inte bara handlar om akademisk excellens utan även om förmågan att fungera som läkare i ett svenskt sammanhang. Om det där till rör sig om en nyckelperson i ett kliniskt frontlinjeområde måste man extra nogsamt försäkra sig om att personen är den rätta.

Förhoppningarna var mycket stora, något som framgår av brevet i juni 2010 till KI:s rekryteringsutskott från 14 undertecknare. Man räknade med att vara igång med en fungerande regenerativ luftvägstransplantationsverksamhet inom tre månader efter det att Macchiarini anställdes vid sjukhuset [3]. När den första transplantationen väl genomfördes tycktes det som om tiden höll på att rinna ut – det hade det gått mer än ett halvår sedan Macchiarini anställdes. Det är högst sannolikt att höga förväntningar på snabba resultat, från KI- och klinikledningarna och från Macchiarini själv, bidrog till att man tog snabba – alltför snabba skulle det visa sig – beslut om de två första transplantationerna. I denna snabba process kom patientsäkerhetsfrågorna i skymundan.

11.2.2 Rekrytering

Sammanfattande bedömning

Vid rekryteringen bedömdes Macchiarini vara en tekniskt skicklig kirurg. Vi har inte stött på några uppgifter som motsäger detta. Däremot fanns före anställningen signaler om bristande kvaliteter som kirurg i andra avseenden, framför allt när det gällde indikationsställningar, det vill säga vilka typer av operationer som utfördes på vilka patienter.

Från sjukhussidan togs inga egna referenser på Macchiarinis kliniska meriter förrän i ett mycket sent skede av rekryteringsprocessen. De varningssignaler som då kom undertrycktes. Påtryckningar från KI och viss tidspress förefaller ha bidragit till att Macchiarini anställdes som överläkare trots starkt negativa signaler från hans tidigare kliniska medarbetare. I sjukhusets tidspressade anställningsprocess kom patientsäkerhetsfrågorna i skymundan.

Att Macchiarini anställdes på en klinik men kom att ha stora delar av sin kirurgiska verksamhet vid en annan klinik bidrog till oklara ansvarsförhållanden. Sjukhuset förefaller inte ha haft tillräcklig kontroll över Macchiarinis verksamhet utomlands.

Referenstagning. Vi tar här enbart upp de referenser som gällde Macchiarinis kliniska meriter. Hans akademiska meriter och referenser har utretts av Sten Heckscher och medarbetare.

I kapitel 3 har vi beskrivit hur Macchiarini vid rekryteringen omgavs av ett internationellt rykte att vara en innovativ och tekniskt synnerligen skicklig kirurg, ett intryck som stärktes vid den initiala referenstagningen. Hans luftstrupstransplantation i Barcelona 2008 hade fått stor uppmärksamhet både i den vetenskapliga litteraturen och i media. Innan han anställdes hade han ”gästopererat” på ÖNH-kliniken och gav då intrycket att vara kirurgtekniskt driven. I de tidiga skedena av rekryteringsprocessen hade det inte framkommit några varningssignaler.

Vi har dock inte kunnat finna att man från sjukhussidan tog egna referenser på Macchiarinis kliniska meriter under de tidigare skedena av rekryteringen. Rekryteringsprocessen var långt

framskriden när en ny klinikchef tillträdde på ÖNH-kliniken i september 2010. Denne kontaktade en klinisk kollega i Barcelona och fick då starkt kritiska omdömen om Macchiarini (kapitel 3).

Vi finner att referenstagningen när det gäller Macchiarinis kliniska meriter, medicinska omdöme och samarbetsförmåga inte följt den ordning man vanligtvis tillämpar när man tillsätter överläkare i svensk sjukvård. Teknisk skicklighet fick i Macchiarinis fall helt överskugga de brister beträffande andra kliniska kvaliteter som uppdagades vid referenstagningen i ett sent skede av rekryteringsprocessen.

Två personer hade det formella ansvaret för Macchiarinis deltidsanställning vid sjukhuset: den nytillträdde verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken (som undertecknade anställningen) och sjukhusdirektören (som undertecknade en överenskommelse med KI om att anställa Macchiarini).

Hantering av varningssignaler. Vid tidpunkten för Macchiarinis anställning fanns således mycket tydliga varningssignaler. De kom från tidigare arbetsgivare och kollegor i Italien, Spanien och Tyskland. På KI-sidan nådde de prefekt och rektor (KI:s hantering av varningssignalerna utreds av Sten Heckscher och medarbetare). Den nytillträdde verksamhetschefen på ÖNH-kliniken tog som nämndes ovan själv en referens som var entydigt negativ.

Trots de ofördelaktiga kliniska referenser som verksamhetschefen fick och trots sin stora tveksamhet gick han ändå med på att Macchiarini anställdes som överläkare vid kliniken. Detta berodde troligen på att rekryteringsprocessen redan hunnit mycket långt när verksamhetschefen tillträdde och på det tryck som utövades från KI-sidan. Vi har inget som tyder på att sjukhusdirektören nåtts av några negativa signaler kring Macchiarini när han 2010-10-07 undertecknade överenskommelsen mellan KI och sjukhuset att anställa Macchiarini – detta var i enlighet med linjeansvaret där rekrytering av medarbetare normalt är klinikens uppgift.

Tillsammans med företrädare för KI tog verksamheten in en kompletterande referens från regionpresidenten i Toscana, där denne talade om att Macchiarini var offer för motsättningar inom medicinska fakulteten i Florens och för en mediakampanj. Utlåtandet tog inte upp hur Macchiarini fungerade i det kliniska arbetet. Det förefaller besynnerligt att sjukhuset och KI vände sig till en regionpresident för ny referens, när det var Macchiarinis kliniska verksamhet som hade ifrågasatts.

Det är uppenbart att de allvarliga varningssignalerna nådde KI på flera ledningsnivåer och ledningen på ÖNH-kliniken men att man avfärdade dem när man fick åtminstone en mer positiv referens. Detta speglar, enligt vår uppfattning, en tveksam syn på referenstagnation – det kan inte handla om att finna en gynnsam referens när man nås av flera negativa omdömen. Vårt intryck är att man på KI-sidan var så inriktad på att rekrytera Macchiarini att man tog alltför lätt på varningssignalerna och att man utövade ett starkt tryck på sjukhuset att förena en anställning på KI med en överläkartjänst på deltid vid sjukhuset. Detta fritar givetvis inte sjukhuset från ansvaret att Macchiarini anställdes som överläkare.

Klinisk placering. Macchiarini betraktades som en prestigefylld topprekrytering när han kom till KI och Karolinska Universitetssjukhuset. I strategin att bygga upp ett centrum för regenerativ medicin ingick att verksamheten skulle förläggas till Huddinge, där mycket av den experimentella verksamheten bedrevs och det skulle finnas möjligheter till samarbete med Huddinges välrenommerade transplantationsverksamhet inom andra områden. Trots att Macchiarini var thoraxkirurg bestämdes att han skulle ha sin akademiska och kliniska verksamhet förlagd till ÖNH-enheten vid KI respektive ÖNH-kliniken på Huddinge (thoraxkliniken finns i Solna). Vi uppfattar att KI-ledningen var pådrivande i detta beslut – av anledningar som vi inte kunnat klarlägga ville man undvika att han anställdes vid thoraxkliniken.

Man beaktade inte att Macchiarini till stora delar skulle komma att bli verksam på en annan klinik än den han var anställd vid och att detta skulle kunna medföra komplikationer vad gäller såväl ansvarsfrågor som uppföljning och kontinuitet i vården. Det förekom, inte överraskande, en del diskussioner om att ÖNH-kliniken borde kunna få ekonomisk ersättning när thoraxkliniken utnyttjade Macchiarinis kirurgiska tjänster.

Klinikledningen vid ÖNH-kliniken var medveten om att Macchiarini hade klinisk verksamhet utomlands parallellt med anställningen vid kliniken – i själva verket ingick detta i strategin

att bygga ett internationellt nätverk. Vi har ändå förstått att man hade bara vaga uppfattningar om vad verksamheten i andra länder innebar och att man inte hade tillräcklig kontroll över denna verksamhet.

11.2.3 Internationellt nätverk

Sammanfattande bedömning

Macchiarini tog initiativ till ett virtuellt European Airway Institute, koordinerat från Stockholm. Detta kunde tyckas framsynt ur akademisk synpunkt. Men ur klinisk synpunkt blev det problematiskt .

Som ett led i uppbyggnaden av EAI, arrangerades 2012 en internationell videokonferens som blivit omstridd.

Vi konstaterar att deltagarna från Stockholm – utöver Macchiarini – hade chefsfunktioner och knappast kunde bidra som medicinska experter på området luftstrupskirurgi.

Videokonferensen blev ett av flera exempel på hur konferenser med många deltagare kom att ”späda ut” ansvaret för Macchiarinis transplantationsverksamhet.

Som beskrivs i kapitel 3 hade Macchiarini redan under rekryteringsfasen idén om att bygga upp ett virtuellt European Airway Institute koordinerat av honom från Stockholm. Initialt ingick samarbetspartners i London och Florens. Tanken var att man i Stockholm skulle fokusera på övre luftvägskirurgi [4], i Florens på nedre luftvägskirurgi och i London på luftvägskirurgi hos barn. I förslaget saknades information om hur det planerade institutet skulle förhålla sig till EU:s regelverk för gränsöverskridande vård.

Senare involverades också ryska centra (Moskva och Krasnodar). Detta initiativ stöddes av KI och av klinikledningen på ÖNH-kliniken. I Macchiarinis tjänst ingick både forskning och operationer i syfte att bygga upp ett internationellt nätverk [5]. Detta arrangemang kunde tyckas framsynt ur akademisk synpunkt, men ur klinisk synpunkt blev det i hög grad problematiskt (se avsnitt 11.4.2).

Som ett led i uppbyggnaden av ett internationellt nätverk tog Macchiarini initiativet till internationella videokonferenser (kapitel 3). En första sådan konferens var bilateral med Florens och förlöpte tekniskt väl [6]. I februari arrangerades en videokonferens med deltagare från Sverige, Italien, Ryssland och USA. Macchiarini har under den senare tidens diskussion tagit denna videokonferens till intäkt för att man från sjukhuset och KI varit informerad om hans verksamhet i Ryssland och att man deltagit i besluten om luftstrupstransplantation av patienter i Krasnodar.

De som medverkat från Stockholm har framhållit att de inte deltagit i några operationsbeslut och att beslutsansvaret låg på den opererande kirurgen och ledningen vid den utländska klinik där patienten opererades. I ett ryskt referat av videokonferensen nämns att patienterna diskuterats men inget om att kliniska beslut tagits. Däremot beskrivs i allmänna ordalag hur man i Krasnodar förbereder ”several transplantations of nanocomposite trachea seeded by autologous mesenchymal cells of patient” [7].

Av det material vi haft tillgängligt framgår det att Macchiarini vid denna tidpunkt varit verksam inte bara i Stockholm utan även i Krasnodar. Deltagarna från Stockholm säger sig inte ha haft klart för sig att Macchiarini var den som skulle operera i Krasnodar [8]. Men den ryska kliniken kan ha uppfattat Macchiarini som ”sin” kirurg vid konferensen, vilket kan ha bidragit till att ansvarsförhållandena blev oklara.

Deltagarna i Stockholm uppfattade den tekniska kvaliteten under konferensen som undermålig, något som inte uppmuntrade till fler videokonferenser [8,9].

11.2.4 Avvecklingen av Macchiarinis kliniska verksamhet

Sammanfattande bedömning

Även om han kanske kunde ha agerat tidigare, bedömer vi att verksamhetschefen vid thoraxkliniken agerade helt adekvat när han blev fullt införstådd med de ofördelaktiga resultaten av de tre transplantationerna. Från april 2013 fick Macchiarini inte längre operera på kliniken.

Från ÖNH-kliniken spjärnade man emot, men sjukhusdirektören beslutade att Macchiarinis förordnande som överläkare inte skulle förlängas när det gick ut i november 2013. Sjukhuset stod emot påtryckningar från KI att förlänga förordnandet.

Macchiarinis kirurgiska verksamhet. I kapitel 5 redogör vi för hur det gick till när Macchiarinis förordnande vid sjukhuset inte förlängdes.

När de ofördelaktiga resultaten av transplantationerna blev uppenbara agerade sjukhusdirektören och verksamhetschefen vid thoraxkliniken [10] – Macchiarini fick från april 2013 inte längre operera vid thoraxkliniken (där han genomfört merparten av sina operationer). Detta gällde också andra kirurgiska ingrepp än transplantationer. Vi bedömer att verksamhetschefens insatser var adekvata.

Från ÖNH-klinikens sida ifrågasatte man detta beslut. Verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken föreslog i mejl till sjukhusdirektören en ”haveriutredning”. Vår tolkning av mejlet (och anslutande mejlkonversation) är att han främst önskade utreda det faktum att inte ÖNH-ledningen i förväg informerats om att Macchiarini genomfört den tredje luftstrupstransplantationen på thoraxkliniken och att ingen multidisciplinär konferens föregått ingreppet [11,12]. Sjukhusdirektören ställde sig kritisk till Macchiarinis transplantationsverksamhet [13] men någon utredning av beslutsfattandet inför patient 3:s transplantation initierades inte.

Vid ett möte med klinikledningarna för ÖNH- och thoraxklinikerna i september 2013 bekräftade man från båda sidor att verksamheten med luftstrupsoperationer ”för tillfället” inte skulle fortsätta, att en utvärdering behövdes och att det inte var aktuellt att anställa Macchiarini vid thoraxkliniken [14]. Denna överenskommelse förfaller oss i hög grad ha varit motiverad.

Enligt Macchiarini saknade sjukhuset infrastruktur för att klara vården av patienter med behov av långvarig intensivvård. Han menade att sjukhuset varken hade medicinska eller ekonomiska förutsättningar att klara denna typ av vård och det saknades logistiskt kunnande för att genomföra en formell klinisk prövning [15]. Också från CLINTEC-institutionens sida hade man invändningar: *”Det kliniska systemet förefaller f n dock inte moget”*, eftersom sjukhuset/landstinget inte *”kan skapa särskilda resurser för denna typ av experimentalkirurgi”* [16]. Detta skulle, enligt vår bedömning, möjligen kunna ha varit korrekt om man avsåg ytterligare transplantationer. Men det var inte bristande resurser som avgjorde utfallet för de tre patienter som transplanterades [16]. Förmodligen hade Macchiarini och prefekten rätt i dessa bedömningar. Vår slutsats blir att sjukhuset borde ha gjort mer omsorgsfulla bedömningar av vilka resurser som krävdes innan transplantationsverksamheten inleddes.

Man tog också initiativ till ett möte i oktober 2013 dit man bjöd in en internationell auktoritet på området luftstrupstransplantationer (kapitel 5). Vid mötet – där beslutsfattare från både sjukhuset och KI deltog – togs beslut att Macchiarinis förordnande skulle förlängas men att hans operationsverksamhet vid thoraxkirurgiska kliniken skulle avslutas [17]. Macchiarinis fortsatta kliniska verksamhet skulle enbart göras på delegation från verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken [18]. Vad man avsåg med beslutsmeningen *”Sjukhuset tar ansvar för de patienter som har opererats hittills.”* har vi inte kunnat utröna. Vi finner att thoraxklinikens och sjukhusledningens bedömning och process i detta skede av Macchiarinis verksamhet var korrekt.

Anställningen vid sjukhuset. Macchiarinis förordnande som överläkare sträckte sig till månadsskiftet november-december 2013. Det åtagandebrev om förlängning av förordnandet som ÖNH-klinikens verksamhetschef skrev i november 2013 var i linje med det beslut som togs vid konferensen i oktober 2013 (se ovan). Med tanke på hur Macchiarini fungerat i sin kliniska verk-

samhet, något som noterades vid konferensen, har vi dock svårt att se att en förlängning av hans förordnande som överläkare var motiverad.

Divisionschefen (verksamhetschefens närmaste överordnade) skrev inte under åtagandet, eftersom sjukhusdirektören intervenerat. Sjukhusdirektören och hans närmaste medarbetare i staben hade utifrån de signaler de fått (delvis från annat håll än från sjukhuset) kommit till slutsatsen att Macchiarinis förordnande som överläkare inte skulle förlängas. Sjukhusdirektören tog ett enligt vår mening välgrundat beslut.

Relationerna till KI. Av våra intervjuer med medarbetare på sjukhuset har det framgått att man under denna avslutande process tryckte på från KI-sidan för att Macchiarinis kliniska anknytning skulle få fortsätta. Man hänvisade bland annat till att Macchiarini hade mycket stora forskningsanslag (delvis för sin kliniska forskning) och att han hade många anställda i sin forskargrupp. Detta kan ha varit en anledning till att verksamhetschefen önskade förlänga Macchiarinis förordnande. I och med att sjukhusdirektören i stället för verksamhetschefen tog beslutet att inte förlänga förordnandet, kom man från sjukhusets sida att stå emot KI:s påtryckningar.

11.3 Inför transplantationerna

11.3.1 Fanns tillräckligt vetenskapligt underlag för transplantation av syntetisk luftstrupe?

Sammanfattande bedömning

Transplantation av olika typer av syntetisk luftstrupe hade tidigare utförts hos försöksdjur med högst varierande framgång. Däremot var det koncept som användes vid transplantationerna – de specifika syntetiska materialen, exponeringen för benmärgsceller och mycket höga doser av tillväxtstimulerande läkemedel – helt ny och hade inte testats hos vare sig försöksdjur eller människa.

Vi bedömer att det saknades tillräckligt vetenskapligt stöd för att tillämpa konceptet hos människa. Det stred inte bara mot vetenskap och beprövad erfarenhet; det var också för tidigt att genomföra en vetenskaplig studie hos människor.

Som framgår av kapitel 2 fanns begränsade gynnsamma erfarenheter från luftstrupstransplantation med biologisk stomme rapporterade i den vetenskapliga litteraturen. Macchiarini hade också genomfört flera sådana transplantationer i Florens [15]. Vid en av dessa operationer hade kirurgisk och anesthesiologisk personal från Karolinska Universitetssjukhuset varit närvarande.

Syntetiska luftstrupar hade däremot inte tidigare använts hos människor. Benmärgsceller hade tidigare använts hos någon enstaka patient i samband med transplantation av luftstrupe från en avliden person men kombinationen med syntetiska luftstrupar hos människor var ny. Användningen av läkemedel för att stimulera celltillväxten (och de doser som användes) måste också betecknas som en obeprövad metod vad beträffar syntetiska luftstrupar hos människor (men det hade beskrivits tidigare i samband med en transplantation av nekrotrakea [19]).

Som redovisas i kapitel 2 hade många forskargrupper världen över genomfört omfattande in vitro-studier och försöksdjursexperiment när den första luftstrupstransplantation genomfördes vid Karolinska Universitetssjukhuset 2011. De syntetiska material som användes hade genomgått tester av toxicitet och biokompatibilitet, detta med gynnsamma resultat.

Skulle detta underlag räcka för att börja med transplantationer av syntetisk luftstrupe hos människa? När man går från djurförsök till tillämpningar hos människa av en ny metod brukar man i den etiska granskningen ställa en rad krav. När det gäller transplantationerna vid Karolinska Universitetssjukhuset fanns uppenbara brister:

- Diskrepanserna var stora och delvis oförklarade beträffande resultaten från de djurförsök som genomförts av olika forskargrupper.
- Det saknades långtidsstudier hos försöksdjur med den typ av luftstrupar som användes vid transplantation hos patienterna.
- Kombinationen av att exponera det syntetiska transplantatet för benmärgsceller och tillföra stora doser tillväxtstimulerande läkemedel till patienterna hade inte tidigare prövats.
- Operatörerna hade inte tränat detta kombinerade koncept på stora försöksdjur.

Mot denna bakgrund är det inte förvånande att det har funnits forskare inom området som gjort helt andra bedömningar än Macchiarini och hans kollegor om det var dags att börja tillämpa transplantation av syntetiska luftstrupar hos människor.

Vi vet nu att riskerna med luftstrupstransplantationer var alltför stora med den teknik som man använde. En sådan bedömning präglas förstås av efterklokhet. När operationerna genomfördes kännetecknades kunskapsläget i stället av stor osäkerhet. Dessa risker handlade främst om att man, i motsats till när man använt syntetiska material vid andra transplantationer, satte in syntetiskt material i en infektionsutsatt miljö. Också användningen av ett tillväxtstimulerande läkemedel som inte var avsett för humant bruk och av ett annat läkemedel i mycket höga doser innebar att man tog oförsvarliga risker.

Som vi tagit upp i kapitel 7, finns särskild anledning att vara försiktig med att introducera en ny metod med stora potentiella risker när kunskapsläget är mycket osäkert eller instabilt. Vi kan inte finna att några sådana överväganden gjordes inför transplantationerna – åtminstone finns de inte redovisade i de preoperativa protokollen. Inte heller har vi i våra intervjuer funnit exempel på detta. Vid de multidisciplinära konferenserna förefaller inte frågan om risker och det osäkra vetenskapliga underlaget ha belysts tillräckligt.

Som vi beskrivit i kapitel 2, har hela idén med transplantation av syntetiska luftstrupar ifrågasatts i den senaste tidens offentliga debatt. Det kan då vara värt att påminna om att syntetiska material idag används i rätt stor skala i sjukvården och då kan fungera – i sterila miljöer. I icke-sterila miljöer är problemen långt större, vilket inte minst gäller syntetiska luftstrupar. Luftstrupen är ett organ som innebär särskilda mekaniska och biologiska utmaningar. Det pågår ändå i flera länder en preklinisk utveckling av syntetiska luftstrupar för transplantation och kliniska prövningar har planerats (eller har möjligen kommit igång). Vi har inte kompetens att bedöma hur realistiska sådana prövningar skulle kunna vara.

11.3.2 Klinisk forskning eller inte?

Sammanfattande bedömning

En rad omständigheter talar för att transplantationerna rörde sig om klinisk forskning, vilket enligt etikprövningslagen också avser utvecklingsarbete på vetenskaplig grund. Regelverket för forskning skulle ha följts.

Det kan ha funnits ett betydande humanitärt inslag (compassionate use) när man tog beslut att transplantera – det gör det ofta när man erbjuder patienter att delta i vetenskapliga studier, särskilt vid svåra sjukdomar. Ett humanitärt inslag minskar inte behovet av granskning enligt etikprövningslagen.

Sjukhuset har liksom KI stått fast vid uppfattningen att det inte rört sig om klinisk forskning. Detta kan medföra risk för fortsatt glidning i tillämpningen av regelverket kring klinisk forskning.

Sjukhusets bestämda uppfattning att ingreppen inte var forskning utan sjukvård är problematisk också ur andra synpunkter. Enligt etablerad terminologi betyder det i så fall luftstrupstransplantationerna inte har skett i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet.

I debatten kring luftstrupstransplantationerna har en central fråga varit: Har det handlat om sjukvård/kliniskt utvecklingsarbete (som Macchiarini, sjukhuset och KI hävdade) eller om klinisk forskning som skulle ha krävt godkännande av etikprövningsnämnd (som många av kritikerna hävdade)?

Vi vill först klargöra vår uppfattning på några grundläggande punkter:

- Etikprövningslagens definition av forskning (se kapitel 8) är så allmän att den inte ger någon ledning i detta konkreta fall. Vi vill dock påpeka att lagen också med forskning avser ”utvecklingsarbete på vetenskaplig grund”.
- Det är vanligt att använda en pragmatisk definition på forskning: Det som publiceras i en vetenskaplig tidskrift är forskning. Detta är dock enligt vår mening alltför förenklat, bland annat av det skälet att de flesta vetenskapliga tidskrifter innehåller mycket material som inte kan betecknas som forskning och långtifrån all forskning publiceras i form av artiklar i vetenskapliga tidskrifter.
- Beskrivning av enskilda patienter och deras behandling (fallbeskrivningar) är vanliga i den vetenskapliga litteraturen och kan ge viktig vetenskaplig information. Oftast vet den behandlande läkaren/sjukvårdspersonalen inte förrän i efterhand om en fallbeskrivning är motiverad eller inte. Därför blir det sällan aktuellt att i förväg söka forskningsetiskt godkännande och etikprövningslagen tillåter inte godkännande i efterhand. Därför publiceras de flesta fallbeskrivningar utan att det finns tillstånd från etikprövningsnämnd (eller motsvarande i andra länder).
- Sjukvård av humanitära skäl eller klinisk forskning? Vi menar att detta är ett alltför enkelt sätt att se på frågan kring Macchiarinis verksamhet. Många svårt sjuka patienter vill få tillgång till nya, ännu inte beprövade metoder, samtidigt som de vill bidra till ökad kunskap om sjukdomen och dess behandling. På motsvarande sätt kan forskare/kliniker vilja hjälpa enskilda patienter samtidigt som de engagerar dem i ett forskningsprojekt.

När väl detta är sagt, kvarstår ändå frågan: Fanns det utöver behandling av humanitära skäl en samtidig forskningsagenda? Alternativt, handlade det om utvecklingsarbete på vetenskaplig grund? I båda fallen skulle godkännande från etikprövningsnämnd ha krävts.

Medicinetikern Linus Boström har i debatten kring Macchiarini påpekat: *”Om någon aspekt av operationernas genomförande vägledades av vetenskapliga hänsyn snarare än rent kliniska vore operationerna i dessa delar att betrakta som forskning, även om de också avsågs vara livräddande behandling.”* [20]. Som framgår av den vetenskapliga artikel där den första luftstrupstransplanterade patienten beskrevs [21], genomfördes en rad analyser av vetenskapliga skäl snarare än kliniska.

Vetenskapsrådet (VR) avbröt 2015 utbetalningen av ett större anslag till KI för projektet *Utveckling av odlad naturlig och bioartificiell matstrupe* med Macchiarini som projektledare [22]. I beslutet ingick bl a en bedömning av om Macchiarinis trakeatransplantationer var att betrakta som forskning eller inte. VR skrev:

Utvecklingen och transplantationerna av syntetiska luftstrupe är ett vetenskapligt experimentellt arbete för att inhämta ny kunskap på ett område där det i princip inte finns någon kunskap, och någon beprövad erfarenhet finns definitivt inte. Den som därför hävdar att de operationer som utförts är sjukvård utan inslag av forskning tycks hamna i ett dilemma. Eftersom vetenskap och beprövad erfarenhet saknas har patienterna i detta fall fått sjukvård som avviker från patientsäkerhetslagens krav på överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Svårt sjuka patienter har erbjudits experimentell behandling vars syfte har varit att på ett systematiskt sätt skapa ny kunskap.

Det är Vetenskapsrådets bestämda uppfattning att de aktuella transplantationerna är forskning. Att det rör sig om ett fåtal patienter spelar i sammanhanget ingen roll, vad som är avgörande är att det rör sig om just ett metodiskt sökande efter ny kunskap, en utveckling och vetenskapligt

prövande av nya metoder. Det är också viktigt att se till helheten, att inte fokusera på enskilda aspekter av forskningen, enskilda arbeten eller delarbeten. Forskargruppens arbeten utgör en helhet och betraktade på detta sätt utgör de ett systematiskt sökande efter ny kunskap, det vill säga forskning.

I sitt beslut citerade VR också KI:s externa utredare Bengt Gerdin [23] och instämde i hans bedömning:

En fråga som måste klargöras är var gränsen för forskning respektive sjukvård går i det aktuella fallet. Utredaren anser att de åtgärder som genomförts på de tre patienterna innefattades i definitionen av forskning i det ögonblick någon reflekterade över och planerade att sprida och använda informationen på ett vetenskapligt sätt. Detta innefattar varje form av beskrivning av vad som gjorts och vad detta ledde till, liksom allt omhändertagande av undersökningsmaterial för analys, utöver det som vården kräver. Baserat på detta synsätt anser utredaren att den vetenskapliga publikationen av resultaten av de genomförda operationerna innebär ”forskning som avser människor”, och regleras därför i etikprövningslagen.

Vi delar de bedömningar VR och Bengt Gerdin gjort. Vi finner också andra omständigheter som talar för att transplantationerna är att betrakta som en komponent i ett forskningsprojekt:

- När Macchiarini anställdes vid KI och sjukhuset var det med den uttalade ambitionen att inom tre månader vara igång med en fungerande regenerativ luftvägstransplantationsverksamhet som en del av det planerade samarbetet mellan institutet och sjukhuset [3]. Ledningen vid den KI-institution Macchiarini tillhörde (CLINTEC) klargjorde i februari 2011 att man förväntade sig att verksamheten skulle komma igång före årets slut [4].
- Åtskilliga av de prover som togs före och efter operationerna fyllde enbart ett forskningssyfte, inte ett direkt patientbehov och många provsvar från laboratorier utanför sjukhuset sändes direkt till Macchiarinis forskargrupp.
- I anslutning till obduktionen av patient 1 kom en del av de prover som togs att betraktas som forskningsprover. Institutionen (CLINTEC) fick dispositionsrätt över dessa prover [24].
- I titeln på Lancetpublikationen betecknades studien som en *proof-of-concept study* [21]. Denna typ av studie brukar betraktas som ett forskningssteg i utvecklingen av en ny klinisk metod.
- Företrädare för en akademisk institution (CLINTEC) utfärdade en ekonomisk garanti för vården av patient 2 vid sjukhuset [25].
- I Karolinska Institutets årsredovisning 2011 framhölls den första luftstrupstransplantation som en av det årets viktigaste forskningsnyheter [26]. Vid en intern konferens i oktober 2013 granskades Macchiarinis transplantationsverksamhet (se kapitel 5). Närvarande var bl a Macchiarinis chefer både på sjukhus- och KI-sidan (inklusive KI:s rektor). Enligt de inofficiella minnesanteckningarna, upprättade som diskussionsstöd [17], gjorde man då följande bedömning: *”Tiden är inte mogen att fortsätta att kirurgiskt använda artificiella material på mänskliga då det i grunden fortfarande är på ett forskningsstadium och man finner att sättet inte är etiskt.”*

Vår slutsats är att det fanns ett tydligt forskningsinslag i framför allt den första luftstrupstransplantation. Detta gäller inte minst den omfattande provtagningen (biopsier och blodprov) med avancerade analyser. Macchiarini och hans forskargrupp borde ha sökt godkännande av etikprövningsnämnd. Det bör tilläggas att kliniska läkemedelsprövningar i praktiken utgör forskning. Därför ska etikgodkännande finnas innan sådana prövningar påbörjas.

Fanns det inte tid för etisk granskning? Det har hävdats att patienternas långt framskridna sjukdomstillstånd gjorde att det inte fanns tid för en etikprövningsprocess. Detta aktualiserar tre frågor:

- Var sjukdomstillstånden så avancerade att det saknades tid för rådrudd, inklusive forskningsetisk bedömning? Denna fråga behandlar vi i avsnitt 11.3.5.

- Är etikprövningsnämndernas processer alltför omständliga för att kunna hantera denna typ av ärenden?
- Hade det funnits möjlighet att planera inför den typ av ”halvakuta” ingrepp som Macchiarini och hans medarbetare ansåg förelåg?

Det ligger mycket i Macchiarinigruppens antagande att beslut av etikprövningsnämnd att godkänna ett projekt om syntetiska luftstrupar med utsädd av benmärgsceller skulle kunna dra ut på tiden. Vi bedömer att etikprövningsnämnden skulle ha ifrågasatt det prekliniska underlaget, utformningen av patientinformationen och själva idén att sätta in ett syntetiskt organ i ett område som öppet exponeras för infektiösa agens. Nämnden skulle ha krävt tillstånd från Läke- medelsverket för användning av den kombinerade produkten syntetisk luftstrupe plus benmärgs- celler och för användning av läkemedel på det sätt som Macchiarini och hans medarbetare gjorde.

Macchiarinis forskargrupp genomförde ett långsiktigt forskningsarbete med sikte på luft- vägstransplantationer hos människor. Det kan knappast ha kommit som en överraskning att man skulle få förfrågningar utifrån om huruvida metoden kunde tillämpas på patienter. Med plane- ring borde det ha funnits tid för forskningsetisk ansökan, där man i planeringen tagit hänsyn till möjligheten att kompletteringar skulle komma att krävas.

Även om man, i motsats till vår bedömning, skulle acceptera att det saknades tid för bedöm- ning av etikprövningsnämnd inför operationen av patient 1, så borde forskargruppen ha sökt forskningsetiskt tillstånd om man avsåg att erbjuda fler patienter denna nya obeprövade metod.

Vi finner det angeläget att framhålla att, alldeles oavsett om transplantationerna är att betrak- ta som huvudsakligen klinisk forskning eller huvudsakligen sjukvård, så måste patientsäkerheten vara tryggad. Verksamhetens ansvar förblir detsamma (se kapitel 9).

11.3.3 Vitalindikation och compassionate use (behandling av humanitära skäl)

Sammanfattande bedömning

Sjukhuset har i debatten kring transplantationerna hävdad att det rört sig om vitalindikation och compassionate use (behandling av humanitära skäl).

Vi bedömer att det **inte** rörde sig om vitalindikation i den mening som de flesta svenska kliniker lägger i begreppet.

Inför transplantationerna har det funnits ett stort inslag av **compassionate use**. Men detta innebär inte att andra etiska värden kan sättas åt sidan. Det kan inte heller användas för att motivera avsteg från rådande regelverk, särskilt det som gäller skyddet för forskningspersonen och patient- säkerheten.

När sjukhuset offentligt försvarat luftstrupstransplantationerna har begreppet *vitalindikation* använts. Begreppet har även använts i några av våra intervjuer. Man förefaller då ha avsett att patienternas tillstånd varit livshotande på längre sikt. Vi konstaterar att denna användning av begreppet skiljer sig från vad man vanligen brukar avse med *vitalindikation* – att det handlar om ett tillstånd som kan leda till döden inom timmar, dagar eller möjligen någon vecka. För ingen av de tre luftstrupstransplanterade patienterna förelåg *vitalindikation* i den meningen att det fanns fara för livet inom några få dygn.

Som vi redogjort för i kapitel 7, kan begreppet behandling av humanitära skäl (*compassionate use*) ha både en tydligt avgränsad legal betydelse inom läkemedelsområdet och en bredare etisk tillämpning, då som ett uttryck för barmhärtighet. När man i diskussionerna kring transplan- tationerna åberopat *compassionate use* är det i den senare tolkningen.

Utifrån vad som tämligen enstämmigt framkommit i våra intervjuer, fanns ett stort inslag av *compassionate use* när beslut togs om att patienterna skulle genomgå luftstrupstransplantation.

Argumentet om *compassionate use* har använts extensivt av Macchiarini och av sjukhuset för att motivera att transplantationerna handlat om sjukvård, inte om forskning. Man förefaller

ha använt begreppet *compassionate use* brett – för omedelbart livräddande insatser, för symptomlindring (närmast palliativ behandling) samt för långsiktig bot (kurativ behandling). Det illustrerar, enligt vår mening, problemen kring att använda icke-rättsliga och dåligt avgränsade begrepp som *vitalindikation* och *compassionate use*.

Vi har ingen anledning att betvivla att Macchiarini och hans medarbetare drivits av en stark önskan att hjälpa svårt sjuka medmänniskor. Vi anser dock att

- *compassionate use* måste vägas mot andra etiska värden,
- argument om *compassionate use* inte kan användas för att motivera avsteg från rådande regelverk, särskilt det som gäller skyddet för forskningspersonen och patientsäkerheten,
- *compassionate use* kan vara ett av många motiv för en medicinsk insats; det faktum att *compassionate use* åberopas innebär inte att andra motiv saknar betydelse.

11.3.4 Autonomi och informerat samtycke

Sammanfattande bedömning

De tre patienterna var fullt beslutskapabla.

Att patient 1 fick ge skriftligt informerat samtycke var okonventionellt för svensk sjukvård men i princip ett bra initiativ och i överensstämmelse med riktlinjerna från de internationella stamcellsforskarnas organisation ISSCR.

Informationen innehöll dock texter som inte gav utrymme för patienten varken att förstå den eller avstå från ingreppet. Om informationen hade presenterats för en etikprövningsnämnd skulle den inte ha godkänts. Den muntliga informationen tycks ha innehållit påtryckningar.

Det finns frågetecken om huruvida patient 2 och 3 gett skriftligt informerat samtycke eller inte.

Som vi redovisat i kapitel 4, förefaller patienterna ha varit välinformerade om sina sjukdomar. De var också fullt beslutskapabla. Patient 1 var inte informerad om att luftstrupstransplantation var aktuell när han kom till Karolinska Universitetssjukhuset; det var däremot patient 2 och 3.

En redogörelse för hur den muntliga informationen gick till har vi från Macchiarini, som försäkrat att patienterna var fullt informerade. Patient 1 har själv i en filmad intervju, återgiven i TV-serien Experimenten berättat:

”When I was going from Iceland to Sweden I didn’t know that it would be such a big operation. [...] I was very scared, very terrified and the other thing that which made me big scared was that this was happening for the first time. I said no, I said no... He told me straight, you know, we did not try this into human being, we tried this into pigs and animals so... maybe it was working with animal so... He was very confident...enough to...make me... you know, persuading on to make me to believe on this”.

Patient 1 fick dessutom skriftlig information (kapitel 4). Informationen innehöll formuleringar som måste uppfattas som kraftigt påtryckande, i vissa fall manipulativa, med syfte att patienten skulle acceptera det planerade ingreppet. I informationen användes mycket avancerad medicinsk terminologi som måste ha varit svår att värdera eller ens förstå för en icke medicinskt skolad person. Det saknades information om möjliga risker utöver en försäkran om att de läkemedel som man avsåg att använda saknar biverkningar (vilket inte var en korrekt uppgift). Inte heller fanns information om att denna typ av ingrepp inte tidigare prövats hos människor. Vår bedömning är att, om det hade det rört sig om ett forskningsprojekt med sedvanlig etikprövning, hade den skriftliga informationen inte godkänts av etikprövningsnämnden.

Nu betraktade ju inte Karolinska Universitetssjukhuset ingreppen som forskning utan som sjukvård. Som vi påpekat i kapitel 7 gäller samma vägledande etiska grundprinciper kring själv-

bestämmande och informerat samtycke för sjukvård som för forskning. Självbestämmandepri-ncipen innebär att patienten själv ska få fatta beslut om utredningar och behandlingar utan att utsättas för påtryckningar. Man ska få veta vad insatsen innebär, hur riskabel den är, vilka konsekvenserna blir om man accepterar respektive avstår från insatsen och vilka alternativa insatser som är möjliga.

Den skriftliga informationen till patient 1 avslutas med en försäkran från patienten att han fått full information, att alla hans frågor besvarats och att han godkänner ingreppet. Tillsam-mans med Macchiarini undertecknade han det informerade samtycket. Här vill vi påpeka att ett godkännande från en patient inte har någon formell status. Det fråntar inte en läkare ansvaret att nogsamt beakta balansen mellan möjlig nytta och möjlig risk vid ett ingrepp.

I en situation där inte heller ansvarig läkare rimligen hade tillräcklig kunskap om ingreppet och dess följder blev ett uttalande från patienten att han fått full information närmast absurt.

För patient 2 fanns skriftlig information men samtycket var inte undertecknat av patienten och det är högst osäkert om han erhållit den skriftliga informationen före operationen. Beträf-fande patient 3 har vi inte kunnat finna någon skriftlig information eller något skriftligt samtycke. Macchiarini har framhållit att det i patienternas kontrakt med Stockholm Care ingått information om att de är medvetna om riskerna. Vi anser dock att denna ytterst kortfattade information inte kan ersätta ett informerat samtycke.

Någon skriftlig information krävs inte enligt svensk lag. Däremot ska innehållet i den munt-liga informationen beskrivas i patientjournalen. Journalanteckning om informationens innehåll saknas hos både patient 2 och patient 3 (den finns åtminstone inte på avsedd plats i journalen).

11.3.5 Klinisk bedömning inför transplantationerna

Sammanfattande bedömning

Hos ingen av patienterna förelåg något omedelbart hot mot livet. På längre sikt hade fortskridande cancer hos två av patienterna kunnat leda till döden. Hos den tredje patienten innebar komplikatio-ner till luftstrupsskadan, till exempel svåra infektioner, ett visst hot mot livet.

Vi bedömer att det inte finns vetenskapligt underlag för att med bestämdhet uttala sig om hur lång överlevnad patienterna skulle ha haft om de inte transplanterats. De båda externa experter vi anli-tat har, med reservationer för osäkerheten i bedömningarna, funnit att de båda först transplantera-de patienterna, som både hade cancer, hade en förväntad överlevnad på högst några få år.

Inför besluten att transplantera genomfördes multidisciplinära konferenser för två av de tre patien-terna. Ingen konferens genomfördes inför någon av de båda transplantationerna hos den tredje patienten.

Vid de konferenser som genomfördes diskuterades inte de kritiska frågorna. Konferenserna kom att ge stöd till transplantationsverksamheten och medförde att ansvarsförhållandena kunde uppfattas som oklara. Det slutliga beslutet för att luftstrupstransplantationerna genomfördes låg dock på den opererande kirurgen (Macchiarini).

Gastrokliniken i Huddinge hade stor erfarenhet av att samordna större operationer. Att kliniken gavs samordningsansvaret vid operationen av den första patienten var ett välmotiverat initiativ. Att den första transplantationen genomfördes utan tillgång till hjärtlungmaskin utsatte dock patienten för onödig risk.

När man opererade patient 2 och, särskilt patient 3, samlade man inte in tillräcklig information om förloppet för patient 1 (eller tog inte tillräcklig hänsyn till den information man hade).

Patienterna gavs inga möjligheter att diskutera operationsbesluten med någon oberoende expert.

Patienternas medicinska tillstånd inför transplantationerna och prognosbedömning. De två första patienterna hade båda cancer lokaliserad till luftstrupen och inga tecken på metastaser. De

hade sällsynta cancerformer. De sammanställningar som finns i den vetenskapliga litteraturen omfattar därför bara ett fåtal patienter. Det gör det mycket svårt att med någon grad av sannolikhet uttala sig om ett typiskt förlopp för patienter med respektive cancerform.

Enligt de utredningar av patient 1 som man gjort på Island såg man vid bronkoskopi (undersökning av luftstrupe och luftrör) i februari 2011 en ”massiv förträngning” av luftstrupen [27]. Vid mikroskopisk undersökning av vävnadsmaterial sågs enbart granulationer (ärrbildningar) och inga tecken på cancer.

När patienten i maj 2011 kom till Karolinska Universitetssjukhuset beskrevs i intagningsjournalen att han hade gott allmäntillstånd men han hade stridor, ett andningsbiljud man vanligtvis hör vid förträngning av luftvägarna. Tolkningen av de bilddiagnostiska undersökningar och skopiundersökningar som utfördes före operationen varierar kraftigt. Macchiarini och läkare vid ÖNH-kliniken har tolkat de iakttagna förändringarna som mycket allvarliga med hot om död inom ett halvår. Slutsatsen vid den multidisciplinära konferensen inför operationen var densamma. Bland Macchiarinis vetenskapliga medarbetare fanns det de som fått intrycket att patienten bara hade två veckor kvar att leva [28].

Kritiker, framför allt de fyra anmälade läkarna, har haft två huvudinvändningar:

- a) Bilderna på luftstrupsförträngningen tagna före operationen har övertolkats, bland annat därför att felaktiga bildsnitt valts. Den tumör som togs bort vid operationen var inte ”golfbollstor” som det sades inför transplantationen; den mätte 25 x 11 x 9 mm.
- b) En del av de förändringar man sett vid olika bilddiagnostiska undersökningar kan mycket väl ha orsakats av ärrbildningar efter tidigare operation, strålbehandling och/eller tuberkulos.

Mikroskopisk undersökning av den luftstrupe som avlägsnades vid operationen visade växt av cancer av samma typ som när patienten först opererades på Island 2009 (avsnitt 4.1.7). Operationsränderna var fria från cancer, det vill säga det tycktes som man avlägsnat all cancer.

Vi har anlitat två erfarna externa experter, en onkolog och en lungläkare, för att bedöma prognosen utifrån information i patientjournalerna, vetenskaplig litteratur och egna erfarenheter. Prognosbedömningen utgår från att man skulle ha valt palliativa åtgärder, i likhet med vad som föreslogs när man från Island konsulterade en amerikansk expert. Dessa åtgärder skulle enligt de anlitade experterna kunna vara till exempel tumörreduktion med laserbehandling, lokal strålbehandling via skopi och eventuell stentbehandling.

Bedömningarna är svåra, inte minst därför att cancerformen är sällsynt och de sammanställningar som gjorts bygger på små patientserier [29-31]. Att det rörde sig om ett återfall av cancer efter strålbehandling försämrade prognosen. Den ene av de experter vi tillfrågat uppskattar överlevnaden till cirka två år, den andre har funnit att överlevnaden kan ”vara från ett antal månader till år”.

Således är det vetenskapliga underlaget svagt och det finns flera tolkningsmöjligheter av de undersökningar som gjordes före transplantationen. Vi anser att de olika prognosbedömningar som gjorts vilar på bräcklig grund. Det går inte att säkert avgöra hur länge patienten skulle ha levt om han inte transplanterats, men det mest sannolika förefaller vara att han skulle ha avlidit senast om några få år.

Också patient 2 beskrevs i intagningsjournalen (oktober 2011) vara vid gott allmäntillstånd. Vid vanlig kroppsundersökning iaktogs inget avvikande från luftvägarna. Vid den multidisciplinära konferensen inför transplantationen förefaller man ha varit överens om att patientens tillstånd var tillräckligt allvarligt för att motivera transplantation.

Mikroskopisk undersökning av den luftstrupe som avlägsnades visade att operationen inte var radikal, det vill säga tumörvävnad fanns kvar.

Om avsikten med transplantationen var att försöka bota patienten från hans cancer, lyckades den inte. Men att man tvingas lämna kvar tumörvävnad är inte ovanligt vid avancerad cancerkirurgi. Som vi diskuterat under avsnitt 11.3.3, var det inte fråga om att behandla ett omedelbart livshotande tillstånd på grund luftstrupsförträngning. Däremot kunde man tänka sig att transplantation kunde innebära symtomlindring och mindre risk för kvävning på längre sikt – förutsatt att syntetisk luftstrupe hade visat sig fungera.

Vid mikroskopisk undersökning hade patienten en långsamväxande cancer (avsnitt 4.1.7). Den ene av de experter vi anlitat har funnit att *”det är något anmärkningsvärt att man inte har något formellt bevis för kvarvarande tumör efter genomförd kemoradioterapi innan stor kirurgi utförs”*. Hans bedömning var att patientens prognos för överlevnad (utan kirurgi) var cirka tre år. Den andre experten fann att en femårsöverlevnad på cirka 33 procent och en tioårsöverlevnad på cirka 10 procent rapporterats i den största sammanställning som publicerats [32]. Sannolikt skulle chansen till överlevnad för denna patient vara något lägre på grund av tumörens utbredning. Sammantaget skulle de båda experternas bedömningar indikera en överlevnad på högst ett par år. Men också här ska betonas att bedömningarna är mycket osäkra eftersom det vetenskapliga underlaget är bräckligt och av relativt gammalt datum. En något ljusare bild får man exempelvis av en studie som omfattande sex patienter som, i likhet med patient 2 före transplantationen, inte opererats utan enbart strålbehandlats; deras medelöverlevnad var drygt 6 år [33].

Även om det till viss del är en spekuliation kan man inte helt utesluta att palliativa åtgärder eller annan behandling än transplantation skulle ha medfört en högre livskvalitet för patient 1 och 2 den tid de haft kvar att leva jämfört med vad som nu kom att bli fallet.

Patient 3 hade en svår luftstrupsskada orsakad av en tidigare operation i hemlandet. Hennes livskvalitet var kraftigt nedsatt. Tillståndet var dock stabilt i meningen att det inte rörde sig om fortskridande sjukdom. Det fanns ändå ständigt ett betydande hot mot livet på grund av komplikationer till den tidigare luftstrupsskadan, främst i form av svåra infektioner. Det förefaller ha varit Macchiarini ensam som tog ställning till om patientens tillstånd motiverade de två transplantationerna, åtminstone den första av dem. Avsikten med de båda transplantationerna var att bota henne eller åtminstone lindra hennes luftvägssymtom. Den operation hon genomgick före den första transplantationen kom, liksom de två transplantationerna och deras följder, i praktiken att förvärra hennes tillstånd, försämra hennes livskvalitet och innebära ytterligare hot mot livet.

Multidisciplinära konferenser (MDK) ger möjlighet att samla in flera – om än inte helt oberoende – bedömningar inför en behandling. Sådana konferenser är vanliga inom cancervården där många olika specialister kan vara inkopplade. De är också väletablerade inom andra sjukdomsområden (som barnhjärtkirurgin och transplantationer av hjärta och lunga, bara för att ta två närliggande exempel bland många). Värdet av MDK anses vara så stort att Socialstyrelsen lyft fram andelen som inför cancerbehandling diskuterats vid MDK som en indikator på vårdkvaliteten. Inför luftstrupstransplantationerna diskuterades patient 1 och 2 (men inte patient 3) vid MDK.

Vid de MDK inför operationerna av patient 1 och 2 var specialister från minst sex (patient 1) respektive tre (patient 2) kliniker närvarande. Det fanns en tydligt utpekad föredragande (Macchiarini), ett utförligt skriftligt underlag och de beslut som togs förefaller ha varit förankrade bland konferensens deltagare.

När vi utifrån dagens perspektiv bedömer konferenserna tycks dock tre avgörande moment ha saknats: tillgång till nyckelkompetens, kritisk granskning av det underlag som presenterades och diskussion av andra behandlingsalternativ än transplantation med syntetiska luftstrupar.

Trots det stora antalet deltagare vid den första multidisciplinära konferensen, saknades nyckelkompetens i form av transplantationskirurgisk och transplantationsmedicinsk expertis. Orsaken är oklar.

Den samstämmiga bild vi fått från våra intervjuer av deltagare i dessa MDK är att det inte hördes några invändningar mot ingreppen i sig. Det fanns samsyn kring indikationerna – att patienternas tillstånd krävde operation och att konstgjorda luftstrupar med utsädd av benmärgsceller kunde användas. Detaljer kring hur operationerna skulle genomföras diskuterades. Inför den andra operationen bestämdes till exempel att den skulle ske i Solna (med tillgång till hjärt-lungmaskin) och inte i Huddinge (som den första transplantationen).

Ingen tycks ha ställt kritiska frågor som: Hur såg det djurexperimentella underlaget ut? Hur dokumenterat var det att utsädd av benmärgsceller skulle fungera? Var doserna av tillväxstimulerande faktorer säkra? Om man skulle välja transplantation, var det då klokast att välja syntetiskt material?

Avsaknaden av kritisk granskning gjorde att konferenserna i praktiken kom att legitimera ett helt nytt behandlingskoncept som var oprövat beträffande material, utsädd av benmärgsceller och de läkemedel som användes. I den aktuella debatten har Macchiarini fullt riktigt påpekat att beslut inför de två första transplantationerna togs i samråd med andra specialister vid sjukhuset och att klinikledningen var informerad om vad som planerades. Konferenserna kom att i praktiken – om än inte formellt – späda ut det ansvar som annars åligger den opererande kirurgen.

Inför patient 3:s båda transplantationer genomfördes inte några MDK. Möjligen berodde det på att sådana konferenser är rutin inom cancervården men inte för andra patienter med komplexa sjukdomar. Men nu gällde det en helt ny indikation för transplantation av syntetisk luftstrupe, ett i hög grad avancerat och obeprövat ingrepp. Därför borde en MDK ha arrangerats. Det hade varit naturligt att vid en sådan konferens kritiskt granska det kliniska förloppet hos de två tidigare transplanterade patienterna. När den första transplantationen hos patient 3 misslyckades, hade det också varit angeläget med en MDK när man planerade en ny transplantation med syntetisk luftstrupe hos samma patient. För vår bedömning av frågan om lex Mariaanmälan, se 11.6.

Av mejlkorrespondens med verksamhetschefen på thoraxkliniken framgår att Macchiarini så sent som i juni 2013 hade långt gångna planer på ytterligare en transplantation med syntetisk luftstrupe (möjligen retransplantation av patient 1 eller 3) [34], detta trots att sjukhusdirektören i april 2013 ställt sig negativ till transplantationsverksamheten.

I efterhand har många kritiker frågat varför man inte redan inför den första operationen insåg att transplanterat med syntetiskt material i luftvägarna som är ständigt exponerade för infektiösa agens var dömt att ge stora kliniska problem. Också idén med något dygns utsädd av benmärgs-celler har kommit att betraktas som verklighetsfrämmande. Varför reagerade ingen bland dem som deltog i de multidisciplinära konferenserna? I våra intervjuer har flera tänkbara förklaringar förts fram:

- Macchiarinis presentation av patienterna, det operationsprotokoll han presenterade och hans motiveringar för ingreppen framstod som mycket övertygande.
- De flesta som deltog i MDK var okunniga inom området. Det saknades framför allt transplantationskirurgisk och transplantationsmedicinsk kompetens.
- De som ändå hade vissa insikter var så starkt engagerade i utvecklingen av den regenerativa medicinen och av luftvägskirurgin vid sjukhuset och KI att de medvetet eller omedvetet bortträngde potentiellt negativa aspekter.
- Grupptänkandet var uttalat (se nedan).

De MDK har legitimerat operationerna. Men de har inte uppfyllt de krav som måste ställas på sådana konferenser. Avsikten är att olika specialiteter konstruktivt ska bidra utifrån sin respektive kompetens. Här skulle man ha krävt att det i gruppen fanns oberoende kompetens inom områdena transplantationskirurgi/transplantationsmedicin, regenerativ medicin och behandling med obeprövade doser av tillväxtstimulerande läkemedel.

Samordning. Som vi beskrivit i kapitel 4, fick gastrokliniken en samordningsuppgift vid transplantationen av patient 1 och patienten vårdades där under helgerna. Denna lösning förefaller ha varit väl motiverad. Som operationen utvecklades visade det sig dock att avsaknaden av hjärt-lungmaskin i Huddinge gjorde att patienten utsattes för onödig risk.

Lära av tidigare erfarenheter. När man opererade patient 2 förefaller man inte ha samlat in tillräcklig information om förloppet för patient 1 (eller tog inte tillräcklig hänsyn till den information man hade) så att man vid operationsbeslutet kunde ta hänsyn till detta. I än högre grad gällde detta information om patient 1 och 2 inför transplantationen hos patient 3.

Ny medicinsk bedömning (second opinion). Även om vi menar att transplantationerna huvudsakligen var att betrakta som forskning handlade det ändå om inneliggande patienter som utifrån en medicinsk bedömning av sitt hälsotillstånd föreslogs en radikal obeprövad behandlingsmetod

med uppenbart höga risker. Patienterna borde fått möjlighet till en oberoende bedömning av hälsotillståndet och om ingreppet var tillrådligt eller inte i deras fall. Vi konstaterar därför att regleringen av möjligheten till ny medicinsk bedömning var tillämplig även om transplantationerna utgjorde forskning. Vid en oberoende extern bedömning kunde patienten ha tagit upp såväl rent medicinska som etiska överväganden samt livskvalitetsaspekter.

11.4 Under och efter transplantationerna

11.4.1 Läkemedelsbehandlingen

Sammanfattande bedömning

I anslutning till transplantationerna användes tre tillväxtstimulerande preparat som så kallad regenerative boosting therapy. Vi finner att detta koncept var synnerligen svagt underbyggt för användning hos människor. Det var i högsta grad experimentellt och utsatte patienterna för okända risker.

Det kan inte uteslutas att användningen av ett av läkemedlen (erytropoetin) kan ha bidragit till de proppbildningar patienterna drabbades av.

Som framgår av avsnitt 11.7 har sjukhuset brutit mot regelverket för användning av läkemedel i anslutning till transplantationerna. Vi tar här upp kliniska icke-juridiska synpunkter på läkemedelsanvändningen.

Tre substanser användes som tillväxtfaktorer för att stimulera nybildningen av celler under preparationen av de syntetiska luftstruparna. Två av dessa var godkända läkemedel (dock inte för just denna användning) medan det tredje (TGF- β 3) inte var godkänt för humanbruk. Det saknades kunskap om eventuella negativa effekter av detta tredje preparat, till exempel om det kunde innehålla viruskomponenter. Därigenom utsattes patienterna för okänd risk.

De två läkemedel som gavs under två veckor efter transplantationerna var båda godkända av Läkemedelsverket, men de gavs i långt högre doser än vad som är brukligt hos människor. Det saknas vetenskaplig litteratur om effekter och biverkningar när de används i dessa höga doser och risken för allvarliga biverkningar tycks inte ha beaktats. Redan i konventionella doser ökar ett av läkemedlen (NeoRecormon; erytropoetin) risken för proppbildningar (avsnitt 2.3). Det kan därför inte uteslutas att mycket höga doser kan ha bidragit till de proppbildningar patienterna drabbades av. Att ge tillväxtstimulerande läkemedel i höga doser till en patient med kvarvarande tumörvävnad (patient 2) innebar också ett risktagande.

Hela konceptet kring dessa läkemedel som regenerative boosting therapy hos människor förefaller oss ha varit synnerligen svagt underbyggt. Det måste betraktas som i högsta grad experimentellt. Tillverkarna har själva tagit avstånd från denna typ av användning av deras preparat (avsnitt 2.3).

11.4.2 Klinisk uppföljning

Sammanfattande bedömning

Att en kirurg är verksam på många olika håll utanför det egna sjukhuset går ut över patient-läkar-kontinuiteten. Detta blev särskilt tydligt beträffande patient 3 men gällde även senare faser av patient 1:s vårdförlopp. Den bristande kontinuiteten innebar risk för försämrad vårdkvalitet.

Macchiarinis mycket splittrade verksamhet med arbete på många håll i Europa och USA innebar att han inte kunde ta sitt fulla ansvar för att följa upp sina patienter. Från läkarkollegornas sida hade man önskat att han varit mer tillgänglig för vård av de transplanterade patienterna eller åtminstone för rådgivning. Enligt vad som framkommit i våra intervjuer fanns bland vårdpersonalen en stor frustration över den bristande kontinuiteten i vården och oklara ansvarsförhållan-

den. Av journalerna framgår att Macchiarinis närmaste medarbetare på forskningslaboratoriet trädde in som rådgivare när komplikationer uppträdde efter transplantationerna och Macchiarini inte fanns tillgänglig. Medarbetaren hade inget tillstånd att arbeta som läkare i Sverige och hans kliniska insatser förefaller oss vara märkliga. Om andra läkare på kliniken tog ansvaret för de beslut som togs, behöver dock inget formellt fel ha begåtts.

Vi anser det vara oacceptabelt att vården är organiserad så att det bli möjligt för den patientansvarige läkaren att frånträda sitt ansvar för patienten (att svensk sjukvård generellt brister i detta avseende är ingen ursäkt).

Vi vill här bara påpeka att inte heller Macchiarini kunde veta något om förväntade komplikationer och hur dessa skulle behandlas eftersom det rörde sig om en pionjärteknik. Patienterna hade all anledning att känna sig otrygga och utlämnade.

11.4.3 Närvaro vid operationerna

Sammanfattande bedömning

Personal från Harvard Apparatus var närvarande vid minst en, möjliga alla, transplantation(er). I journalerna saknas samtycke från patienterna. Närvaron av externa personer är ytterligare ett exempel på hur fritt Macchiarini förhöll sig till regelverket och hur dålig kontroll sjukhuset hade över hans aktiviteter. Ur patientsynpunkt innebar de externa personernas närvaro en integritetskränkning och potentiell fara för patientsäkerheten.

Operationerna pågick under många timmar och det tycks ha varit många personer kommit och gått. Macchiarini var bara närvarande under vissa avgörande moment av den första transplantationen och, enligt muntlig information vi fått, hände att det han under dagen dök upp ”civilklädd” i operationssalen.

Vi har inte kunnat kartlägga exakt vilka personer som var närvarande vid transplantationerna. Vi har dock fått tillgång till en kortare videofilm som sägs vara tagen under patient 2:s transplantation. Filmen är märkt ”Copyright 2001 by Harvard Bioscience” och har med all sannolikhet tagits av en medarbetare vid Harvard Bioscience. Det finns också information som talar för att medarbetare från Harvard Bioscience var närvarande vid de övriga transplantationerna.

Filmdokumentation från operationer är möjlig under vissa villkor. Vid operationen av patient 1 filmade sjukhusets egen enhet Medicinsk bild ingreppet. Gäller det närvaro av externa personer måste dock informerat samtycke inhämtas från patienten. Sjukhuset har nyligen infört en samtyckesblankett där patienten ger sitt skriftliga samtycke inför foto eller filmning, där ändamålet ska anges [35]. Vi har i de tre transplanterade patienternas journaler inte kunnat återfinna något motsvarande dokument, inte heller att patienterna skulle ha samtyckt till närvaro av externa personer. Det saknas journalanteckning om att muntligt informerat samtycke inhämtats. Filmning utan att i förväg ha inhämtat tillstånd från patienten måste betraktas som integritetskränkande (vi måste dock reservera oss för att företaget kan ha inhämtat medgivanden som inte finns dokumenterade i journalerna).

När externa personer är närvarande i operationssalen blir det särskilt viktigt att värna om patientsäkerheten. De externa personerna får inte försvåra operationsarbetet. Framför allt får de och deras utrustning inte innebära smittorisk. Man bör vara synnerligen restriktiv med att tillåta närvaro av personer som haft kontakt med vård i andra länder.

Professor Johan Thyberg har haft kontakt med sjukhuset för att söka efter eventuella kontrakt som skulle ha funnits mellan Harvard Apparatus och sjukhuset. Något sådant kontrakt har inte återfunnits [36].

11.4.4 Förfarandet vid obduktionen av patient 1

Sammanfattande bedömning

När patient 1 avled, fanns initialt skilda åsikter om behovet av obduktion, men obduktionsfrågan löstes snart i samförstånd. Vi bedömer att obduktionen tillförde viktig kunskap om transplantatet och dess effekter.

I efterhand uppstod diskussioner om analys av forskningsprover. De involverade klinikerna gjorde en överenskommelse om hanteringen.

Det har i debatten kring Macchiarini uppstått frågor kring obduktionen av patient 1. Patienten vårdades på Gastrocentrum Huddinge när han avled. Obduktion bedömdes på kliniken inte vara angelägen. Men sedan patient 3:s ansvarige läkare på thoraxkliniken gjort propåer bestämdes om obduktion, detta i samråd med Gastrocentrum. Från thoraxklinikens sida önskade man bättre förstå de svåra komplikationer som patient 3 drabbats av och som orsakade mycket lång vårdtid på intensivvårdsavdelning [37]. Enligt ett intyg utfärdat i efterhand godkände patientens hustru obduktionen och att prover från patienten analyserades [38]. Från gastroklinikens sida hade man inför obduktionsbeslutet ingen kontakt med ÖNH-kliniken och man uppfattade inte att det förekom några påtryckningar däriifrån att stoppa obduktionen [39].

Det uppstod dock diskussion om analyser av prover tagna vid obduktionen. Vid ett möte med involverade kliniker (gastro, thorax och ÖNH) kom man överens om att gå vidare med analyser vid sjukhuset av vad som var att betrakta som kliniska prover. Däremot fanns forskningsprover som inte journalförts [40] och som sänts utomlands. Man kom överens om att dessa tills vidare inte skulle analyseras, detta i avvaktan på en vetenskaplig analysplan från KI (CLINTEC) [24]. Någon sådan analysplan tycks inte ha upprättats [8].

11.5 Organisation, ansvar

Sammanfattande bedömning

Macchiarini var verksam på både ÖNH- och thoraxkliniken. Det fanns brister i samordningen mellan klinikerna vilket bidrog till att Macchiarini kunde agera mycket självständigt.

Verksamhetschefen på ÖNH-kliniken hade det formella ansvaret för Macchiarinis anställning som överläkare. Han vidtog flera välmotiverade åtgärder för att stödja och kontrollera Macchiarinis etablering vid kliniken, men dessa åtgärder visade sig vara otillräckliga.

Ansvaret för att transplantationerna genomfördes låg på den opererande kirurgen (Macchiarini) och på verksamhetschefen på ÖNH-kliniken (patient 1) respektive thoraxkliniken (patient 2 och 3). Ansvar för att följa gällande regelverk avseende sjukvård åvilade primärt ansvarig läkare. Deltagarna i de multidisciplinära konferenser som föregick de två första transplantationerna hade som medicinska konsulter ett begränsat professionellt delansvar för de ställningstaganden som gjordes. Det fritar inte den patientansvarige läkaren från dennes huvudansvar för de åtgärder som vidtogs.

Verksamhetscheferna hade det övergripande ansvaret för att lagstiftningen efterlevdes både där Macchiarini var anställd (ÖNH-kliniken) och där verksamheten bedrevs (till stora delar på thoraxkliniken).

Verksamhetschefen vid thoraxkliniken agerade adekvat när de svåra problemen kring transplantationerna blev uppenbara. Från ÖNH-kliniken spjärnade man emot, men sjukhusdirektören beslutade att Macchiarinis förordnande som överläkare inte skulle förlängas när det gick ut i november 2013. Detta beslut var välmotiverat. Sjukhuset stod emot påtryckningar från KI att förlänga förordnandet.

Kliniksamarbete. Samarbete mellan kliniker är nödvändigt när det gäller att behandla patienter med komplexa sjukdomar. Samtidigt kan det ge utrymme för mycket självständiga personer som Macchiarini att alltför fritt röra i gränzonen mellan kliniker. När en läkare anställd vid en klinik behandlar patienter på en annan klinik riskerar ansvarsförhållandena att bli otydliga. De flesta av dem vi intervjuat har uppfattat Macchiarini som en synnerligen självständig person. Sjukhuset gav honom stort utrymme att utöva sin självständighet, något som förmodligen bidrog till att problemen med hans kliniska verksamhet inte upptäcktes tidigare.

Att Macchiarini kunde operera på thoraxkliniken utan att hans verksamhetschef på ÖNH-kliniken var informerad (patient 3) måste sägas vara oacceptabelt. Det bidrog inte bara till kommunikationsproblem utan också till en otillfredsställande beslutsprocess inför patient 3:s transplantation.

Det akademiska inflytandet. En av universitetssjukhusets styrkor är att akademins kunnande kan användas för att utveckla vården och för att bedriva avancerad vård. Akademien borde också kunna bidra med kritiskt tänkande utifrån aktuellt kunskapsläge. När det gäller Macchiarinis kliniska verksamhet måste vi dock konstatera att inflytandet från den akademiska sidan bidragit till oklar styrning, otydligt ansvar och luddiga beslut. Någon kritisk granskning förekom knappast från de akademiska företrädare som var närmast involverade i Macchiarinifallet.

Den opererande kirurgens ansvar. Vid universitetssjukhus har många en anställning som är delad mellan sjukhus och akademi, då oftast med akademien som huvudarbetsgivare. För att detta ska fungera måste såväl den enskilde medarbetaren som verksamhetsledningen säkra att arrangementet inte går ut över vårdkvaliteten och patientsäkerheten. Macchiarini hade inte bara en tjänst delad mellan KI och KS, han hade också klinisk verksamhet i andra länder. Kliniska forskare bör givetvis ha ett gott internationellt nätverk. Men i Macchiarinis fall ledde de samtidiga verksamheterna på kliniken, i laboratoriet på KI och vid utländska kliniker till att hans kliniska insatser vid Karolinska Universitetssjukhuset blev splittrade. Kontinuitet i vården är särskilt angelägen när det gäller avancerade behandlingar där kompetensen är samlad till en enda eller bara några få personer. För de transplanterade patienterna brast kontinuiteten, något som särskilt gällde patient 3 men i viss mån även patient 1. Ur ett patientperspektiv bör klinisk verksamhet på andra håll än på hemsjukhuset enligt vår uppfattning hållas på en minimal nivå.

Ansvar vid de multidisciplinära konferenserna. Vid multidisciplinära konferenser inför de två första transplantationerna fanns, så långt vi kunna finna, samsyn om att patienterna borde transplanteras med syntetisk luftstrupe. Av våra intervjuer framgår att många av deltagarna vid konferenserna inte ansåg sig ha något ansvar (eller mycket begränsat ansvar) för de ställningstaganden som gjordes. Enligt vår uppfattning är deltagare vid behandlingskonferenser att betrakta som medicinska konsulter. De hade som sådana ett visst professionellt delansvar för de ställningstaganden som gjordes. Det fritar inte den patientansvarige läkaren från dennes huvudansvar för de åtgärder som vidtogs.

Verksamhetschefens ansvar. Verksamhetschefen har en central uppgift vid rekryteringen av personal med delad tjänst där klinisk verksamhet ingår. Gäller det delade tjänster har prefekten vid den aktuella institutionen ett ansvar för den akademiska delen. Som diskuteras i avsnittet om rekrytering ovan, sköttes rekryteringen av Macchiarini som klinisk medarbetare vid ÖNH-kliniken långt ifrån tillfredsställande.

När beslutet om anställning väl var taget vidtog den nytillträdde verksamhetschefen flera åtgärder för att säkra att Macchiarinis verksamhet bedrevs under kontrollerade former (kapitel 3). En mycket erfaren medarbetare, tidigare verksamhetschef, fick ett övergripande ansvar för etablering av Paolos kliniska verksamhet [41]. Två mycket erfarna medarbetare vid kliniken skulle också stödja Macchiarini i hans kliniska verksamhet. Dessa försiktighetsåtgärder förefaller verksamhetschefen ha vidtagit dels för att stödja en kollega som inte hade tidigare erfarenheter av den svenska sjukvården, dels för att han vid referenstagningen fått ofördelaktiga signaler om hur Macchiarini fungerat i Barcelona. Försiktighetsåtgärderna till trots vill vi framhålla att verksam-

hetschefen har ett övergripande ansvar för att vården är patientsäker.

Åtgärderna för att kontrollera Macchiarinis kliniska verksamhet var, enligt vår bedömning, både välmotiverade och adekvat utformade. De visade sig ändå vara otillräckliga för en så svårstyrd medarbetare som Macchiarini. De många oklarheterna kring de tillstånd som krävdes berodde på att kontakterna var så informella mellan den medarbetare som anförtrotts uppgiften att stödja Macchiarini och myndigheterna. Det finns uppgifter om att Macchiarini dessutom hade egna informella kontakter, något som måste ha rört till det ytterligare. Verksamhetschefen spred visserligen information om stödet till Macchiarini till klinikens medarbetare. Men någon formell delegation fanns inte. Oavsett om delegation funnits eller inte och vilka tillstånd som kan ha krävts, var det verksamhetschefen som hade det slutliga ansvaret för att Macchiarinis verksamhet bedrevs på ett patientsäkert sätt.

Medan transplantationen av patient 1 skedde vid ÖNH-kliniken, transplanterades patient 2 och 3 vid thoraxkliniken. Trots att Macchiarini fortfarande var anställd vid ÖNH-kliniken informerades man på den kliniken inte om operationen av patient 3 förrän den var genomförd. Ansvaret för att transplantationen genomfördes låg, förutom på Macchiarini, på thoraxklinikens verksamhetschef. Verksamhetschefen hade tillfrågats om patient 3 kunde opereras vid thoraxkliniken [42,43]. Han uttryckte visst missnöje med att informationen om patienten var så sparsam [43] och han förefaller inte ha varit aktivt involverad i själva operationsbeslutet [40].

Verksamhetscheferna på ÖNH- och thoraxklinikerna tog själva upp problemen kring Macchiarini och hans verksamhet på sjukhuset. Verksamhetschefen på thoraxkliniken beslutade att Macchiarini inte skulle få fortsätta operera på kliniken. Verksamhetschefen på ÖNH-kliniken föreslog sjukhusledningen att en "haverikommission" skulle tillsättas för att genomlysas Macchiarinis verksamhet men tycks då främst ha avsett samarbetet mellan de båda klinikerna. Man kan givetvis diskutera om inte dessa initiativ kunde ha tagits tidigare (särskilt då inför transplantationen hos patient 3), men vår bedömning är att verksamhetschefen vid thoraxkliniken agerade adekvat när de svåra problemen kring transplantationerna blev uppenbara. Även om man stretade emot från ÖNH-klinikens sida så kom thoraxklinikens beslut i praktiken att innebära att Macchiarinis operationsverksamhet vid sjukhuset upphörde.

Chefläkarnas roll. I Macchiarinifallet har chefläkarfunktionen haft en mycket perifer roll under den tid Macchiarini var anställd vid sjukhuset. Chefläkarens roll är inte lagreglerad utan varje vårdgivare definierar själv uppdragets innehåll. I våra intervjuer har det blivit uppenbart att den roll chefläkarna och deras stab har inom Karolinska Universitetssjukhuset inte är entydig. Å ena sidan har det framhållits att chefläkarna inte kan användas för att avlasta verksamhetscheferna deras ansvar för patientsäkerheten, å andra sidan förväntar man sig att chefläkarfunktionen ska vara mer operativ än på patientnivå. Det har till exempel framförts att chefläkaren borde leda multidisciplinära konferenser inför avancerad behandling.

Vi menar att chefläkarnas roll bör vara helt entydig och vara känd bland sjukhusets medarbetare. Oavsett om det rör sig om sjukvård eller klinisk forskning måste patientsäkerheten sättas i främsta rummet. Detta ansvar är chefläkarens viktigaste uppdrag. Uppdraget och ansvaret bör tydliggöras, inte minst när det gäller användningen av nya obeprövade metoder.

Senare i detta kapitel tar vi särskilt upp patientsäkerhetsfrågorna kring de transplanterade patienterna. Enligt vår uppfattning borde patientsäkerheten vara en av chefläkarens viktigaste uppdrag, kanske det viktigaste.

En av de dåvarande chefläkarna ställde sig bakom beslutet att operera patient 1 med hänvisning dels till Helsingforsdeklarationens dåvarande paragraf 35, dels till att det rörde sig om sjukvård med tvingande indikation. Som vi framhållit på andra håll i detta kapitel, anser vi inte att detta var en korrekt bedömning.

11.6 Bedömning av vad som skett i förhållande till lagar, föreskrifter och internationella riktlinjer

Sammanfattande bedömning

Vår allmänna uppfattning utifrån de inträffade händelserna är att sjukhuset saknat ett bra förhållningssätt till hälso- och sjukvårdens regelverk.

Som framgår av tidigare avsnitt bedömer vi att transplantationerna av de syntetiska luftstruparna har utgjort klinisk forskning. Sjukhuset borde därför ha tillämpat etikprövningslagens bestämmelser. Avsaknaden av en forskningsetisk granskning var av avgörande betydelse för den händelsekedja som ledde fram till de tragiska utfallen.

I anslutning till etikgodkännande krävdes även tillstånd från Läkemedelsverket. Något sådant tillstånd fanns inte.

Sjukhuset har även gjort avsteg från regelverket för hälso- och sjukvården. Ledningssystemet har till viss del varit bristfälligt. Lex Maria-anmälan borde ha gjorts, i vart fall efter operationen av den tredje patienten. Bestämmelserna om information och samtycke och ny medicinsk bedömning har inte hanterats på ett tillfredsställande sätt.

Kontakterna med olika tillståndsgivande instanser sköttes informellt, oftast via telefonsamtal. Det har gett utrymme för divergerande tolkningar. Vi finner det oacceptabelt att man avstått från att använda formellt korrekta vägar för att bedöma i vad mån tillstånd behövdes för olika delar av transplantationskonceptet.

Lagstiftning och tillstånd. Vår bedömning av vad som skett i relation till lagar och andra föreskrifter är av övergripande natur och återfinns även delvis i andra kapitel. Berörda myndigheter har naturligtvis att utifrån sina ansvarsområden mer formellt ta ställning till om överträdelser av regelverket skett och vilka konsekvenser dessa i så fall kan föranleda.

Vi har i tidigare kapitel beskrivit vad vi lutar oss mot i vår bedömning och då kommit fram till att det aktuella förfarandet tveklöst utgjort forskning (vilket enligt etikprövningslagen även avser utvecklingsarbete på vetenskaplig grund). Det är forskningshuvudmannen som ska svara för att ansökan till etikprövningsnämnd görs. I situationer där såväl universitet som sjukvård är involverade skulle det kunna uppstå en diskussion om vem som har detta ansvar. Bedömningar, beslut och utförande av transplantationerna har emellertid skett inom ramen för Karolinska Universitetssjukhusets kliniska verksamhet. Vi ser det därför närmast som självklart att ansökan om etikgodkännande utifrån etikprövningslagens bestämmelser var en uppgift för sjukhuset/landstinget att inhämta innan ingreppen påbörjades.

Det kan finnas ett utrymme i vården att tillämpa oprövade metoder och att bedriva kliniskt innovationsarbete. Detta innebär inte att läkaren kan göra avsteg från etikprövningslagen när kriterierna för forskning föreligger avseende den bedrivna verksamheten. Det finns olika uppfattningar om hur stort utrymme för avsteg är. Medicinetikern Nils-Eric Sahlin och juristen Lena Wahlberg har i en artikel i Läkartidningen funnit att svensk lagstiftning ger ett synnerligen begränsat (eller inget) utrymme för användning av obeprövade metoder [44]. Svenska Läkaresällskapet och Kungliga Vetenskapsakademien har i en gemensam rapport funnit att nya obeprövade metoder i regel bör utvärderas som forskningsprojekt, men att det ändå bör finnas möjlighet för att tillämpa dem för enstaka mycket svårt sjuka patienter när andra behandlingsalternativ är uttömda [45]. Sådana överväganden blir dock inte aktuella när det finns ett tydligt inslag av klinisk forskning, något som vi bedömer att det gjorts i fråga om transplantationerna av syntetiska luftstrupar. Då gäller etikprövningslagen.

Dessa konstateranden styr sedan till stor del vilka övriga bestämmelser som var tillämpliga på dessa ingrepp.

Verksamheten med luftstrupstransplantationer och dess förutsättningar innebar med stor tydlighet att inte enbart medicinska ställningstaganden behövde göras. Även andra infallsvinklar

blev nödvändiga att beakta, som till exempel juridiska frågor och tillstånd från behöriga myndigheter. De försök som gjordes att bringa klarhet i dessa frågor var otillräckliga. Att en del av detta regelverk kan uppfattas som svårtillgängligt kan inte tas till intäkt för bristande följsamhet till aktuella bestämmelser. En samlad bedömning av den situation sjukhuset befann sig i hade varit nödvändig. Vi kan därför utifrån dessa händelser inte frigöra oss från intrycket att sjukhuset saknat ett bra förhållningssätt till hälso- och sjukvårdens regelverk, i vart fall i samband med mer extraordinära situationer i vårdarbetet.

I stort sett alla regler på hälso- och sjukvårdsområdet har patientens bästa som utgångspunkt och detta fokus utgör en av grunderna för att området lagreglerats överhuvudtaget. Man brukar i detta sammanhang framhålla att patienten befinner sig i ett underläge gentemot vården genom den svaghet som sjukdomstillståndet i sig innebär och genom den många gånger låga kunskapsnivå patienten har i medicinska frågor jämfört med vårdpersonalen. Som en följd av detta kan patienten ofta inte bedöma relevansen av de medicinska åtgärder som föreslås. Därför finns ett stort informations- och kommunikationsbehov som måste tillgodoses för att man ska kunna hävda att patienten har och kan utnyttja sin möjlighet till självbestämmande.

Vi har tidigare konstaterat att även lagstiftningen på forskningsområdet har en liknande inriktning men i vissa avseenden är den regleringen starkare. Etikprövningslagen innebär, till skillnad från hälso- och sjukvårdslagstiftningen, att en oberoende myndighet tar ställning till rimligheten i villkoren för patienternas medverkan i den del av vården som utgör forskning. Etikprövningslagens övergripande syfte är just att skydda den enskilda människan och att utgöra en garanti för att respekten för människovärdet vid forskning kommer att beaktas.

I Macchiarinifallet har även ansvariga läkare haft svårigheter att göra rimliga bedömningar av risker och troligt vårdförlopp som man normalt kan göra utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet. Därför har det uppstått mycket osäker och otrygg vårdsituation för patienten. Vid klinisk forskning på patienter blandas vård och forskning samman och går delvis in i varandra. En glidning i gränsdragningen häremellan mot att forskningsrelaterade inslag i vården inte etikprövas, strider mot etikprövningslagens grundvalar.

Om verksamheten i stället hade betraktats som hälso- och sjukvård, skulle ingreppen med god marginal stått i strid med kravet på vetenskap och berövad erfarenhet. Vi har tidigare redogjort för vår uppfattning att en tillämpning av begreppen vitalindikation, compassionate use och sista halmstråets princip inte kunde legitimera att ingreppen utfördes.

Den syntetiska luftstrupen som sådan var en medicinteknisk produkt men i detta sammanhang, då produkten även måste bekläs med benmärgsceller (innehållande en mindre andel stamceller) för att få den eftersträvade funktionen, blev den ett läkemedel för avancerad terapi, i detta fall en så kallad kombinationsprodukt. Nödvändiga tillstånd från Läkemedelsverket saknades. Behovet av sådana tillstånd hade enligt Läkemedelsverket klargjorts för forskarna och klinikanvariga då de sökte råd från myndigheten 2011–2012. Avsaknaden av tillstånd måste betraktas som en allvarlig brist.

Läkemedel gavs i anslutning till ingreppen för att stimulera nybildning av celler. Ett av dessa läkemedel saknade godkännande att användas hos människor. Läkemedelsbehandlingen borde ha varit en del av den kliniska prövningen för den syntetiska luftstrupen och utgjorde därigenom ett avsteg från bestämmelserna om klinisk prövning.

Hälso- och sjukvårdslagstiftningen innehåller bestämmelser av skiftande dignitet och med en detaljnivå som varierar. Kan man konstatera att om en vårdgivare inte följt bestämmelser på detaljnivå så har man naturligtvis i någon mån också brutit mot de övergripande bestämmelser som denna detaljreglering utgår ifrån. Så är till exempel hälso- och sjukvårdslagens och patientsäkerhetslagens krav knappast tillgodosedda om Socialstyrelsens föreskrifter om ledningssystem inte följts i alla delar, alternativt inte följts upp i tillräcklig utsträckning. I detta fall ser vi brister, vilka kommenteras närmare i samband med beskrivningen av patientsäkerhetsfrågorna.

Hanteringen av de krav på vårdgivaren som reglerna om lex Maria innebär har inte varit prioriterad. Dessa experimentella operationer kan beskrivas som ett medvetet risktagande från sjukhusets sida med ett tydligt avsteg från vetenskap och beprövad erfarenhet. Lex Maria-bestämmelserna passar mindre väl in i ett sådant sammanhang och reglerna blir inte helt enkla att tillämpa. Ska anmälningskyldigheten ändå kommenteras, vill vi framhålla att vi utgår ifrån att

komplikationerna som uppstod efter den första operationen inte ansågs vara anmälningspliktig då skadans undvikbarhet med hänsyn till dåvarande kunskapsläge inte kunde bedömas. Det fanns initialt för lite kunskap att falla tillbaka på och lex Maria-regleringen upplevdes inte som primärt relevant om den överhuvudtaget diskuterades. Vi delar den uppfattningen. Det är därför i någon mening begripligt att sådan anmälan inte gjordes efter den första operationen. Efter den tredje operationen var det däremot enligt vår bedömning uppenbart att en lex Maria-anmälan borde gjorts i ljuset av den erfarenhet man då hade samlat på sig.

Möjligheten till en ny medicinsk bedömning (second opinion) i patientlagen, överförd på de nu aktuella förhållandena, hade inneburit att patienterna beretts tillfälle att få en utomstående läkares bedömning i frågan om deras aktuella hälsotillstånd, tänkbara behandlingsalternativ och om en syntetisk luftstrupe verkligen var enda sättet att rädda livet på patienterna, i ett kortare eller längre perspektiv. Regleringen var tillämplig även om transplantationerna huvudsakligen utgjorde forskning. Man skulle kunna hävda att den bedömning av patient 1 som gjorts i USA – där man föreslog palliativ vård – innebar en second opinion. Frågan är i hur hög utsträckning patienten själv var engagerad i beslutet att konsultera den amerikanske experten. Under alla förhållanden tog man vid denna bedömning inte ställning till behandlingsalternativet luftrörstransplantation.

Kontakterna med olika tillståndsgivande instanser sköttes informellt, oftast via telefonsamtal. Det har gett utrymme för divergerande tolkningar. Grovt sett har man från myndighetshåll – Läkemedelsverket, regionala etikprövningsnämnden och Vetenskapsrådets etiska kommittés ordförande – uppfattat att man svarat på generella frågor och gett allmänna råd, medan man från klinikens sida uppfattat att man fått klartecken att börja transplantera. De tre patienternas behandling inrymde även ett flertal juridiska frågeställningar. Vi kan inte se att sådana specifika juridiska kontakter tagits, vare sig internt eller externt.

Vår slutsats blir att det är oacceptabelt att på inofficiella vägar sköta frågor om eventuella tillstånd. Det är också uppenbart att man från myndighetssidan hade behövt vara tydligare i att uttrycka kraven på formella ansökningar. Macchiarini och hans medarbetare skulle ha ansökt hos etikprövningsnämnden om forskningsetiskt godkännande. Även om det hade rört sig om ren sjukvård skulle tillstånd ha inhämtats från Läkemedelsverket. Sjukhusets arbete att formellt förbereda för ingreppen har varit fragmentariskt och otillräckligt.

Vi kan därför utifrån det inträffade inte frigöra oss från intrycket att sjukhuset i samband med arbetet med dessa transplantationer saknat ett bra förhållningssätt till hälso- och sjukvårdens regelverk.

Kunskap om regelverken. På de båda involverade klinikerna förefaller kunskapen om regelverk och om professionella rekommendationer ha varit begränsad. En uppenbar mer allmän brist är att inte alla verksamhetschefer vid Karolinska Universitetssjukhuset har utbildning i Good Clinical Practice. Vi bedömer att utbildning behövs på alla nivåer.

Professionella riktlinjer. I diskussionerna kring Macchiarini och hans verksamhet vid sjukhuset har Helsingforsdeklarationens artikel 37 (i 2008 års version artikel 35) åberopats. Den ger möjlighet att i sjukvården använda obeprövade metoder hos enstaka patienter. Deklarationen uppmanar samtidigt till forskning för att utvärdera metodens säkerhet och effekter. Man kan säga att Helsingforsdeklarationens artikel 37 ger betydande utrymme för att hos enstaka patienter använda en ny metod utan att det nödvändigtvis rör sig om forskning.

Man måste dock komma ihåg att Helsingforsdeklarationen utgörs av rekommendationer framtagna av Världsläkarförbundet och att den inte har någon legal status (även om många av rekommendationerna ligger till grund för den svenska Etikprövningslagen). I deklARATIONEN sägs också att man som läkare måste följa det nationella regelverket, om det innebär starkare skydd för patienten än vad som sägs i deklARATIONEN (artikel 10). Hela deklARATIONEN genomsyras av att patienten inte ska utsättas för onödiga risker.

Det andra styrdokument som varit aktuellt är rekommendationerna från stamcellsforskarnas internationella organisation ISSCR. Dokumentet ger visst utrymme för att under vissa strikta premisser använda obeprövade stamcellsbaserade metoder i sjukvården (se kapitel 7).

Inför transplantationerna tog Macchiarini fram ett skriftligt protokoll. Vi bedömer att ISSCR:s riktlinjer för användning av obeprövade metoder i sjukvården följdes i vissa avseenden. I andra avseenden följdes de inte. Vi jämför här vad som hände i samband med de tre transplantationerna med vad som stipuleras i ISSCR:s riktlinjer (beskrivna i kapitel 7).

- Skriftligt protokoll fanns (även om det hade tydliga brister).
- Vetenskaplig motivering till behandlingen fanns i protokollet. Men information om prekliniska studier saknades, liksom nytta-riskbedömning.
- Beskrivning av alternativa behandlingar saknades i protokollet.
- Det fanns en beskrivning av hur man skulle gå tillväga för att preparera de benmärgsceller som skulle användas.
- Plan för uppföljning och datainsamling för att utvärdera effekterna av ingreppen fanns. Rekommendationerna framhåller också att utvärderingarna ska vara objektiva; den frågan utreds för närvarande bl a av Centrala etikprövningsnämndens expertgrupp för oredlighet i forskning.
- Multidisciplinära konferenser genomfördes inför transplantationerna hos patient 1 och 2 men inte patient 3; deltagarna vid konferenserna hade dock inte tillräcklig specialkunskap för att bedöma om transplantation av syntetisk trakea var motiverad eller inte.
- Ingreppen var bara delvis förankrade på verksamhetsnivå (Macchiarinis verksamhetschef på ÖNH-kliniken kände inte i förväg till transplantationen hos patient 3 på thoraxkliniken).
- Vi har identifierat vissa brister när det gäller processer för förhandsgranskning och tillgång till utrustning; se separata texter.
- Skriftligt samtycke finns dokumenterat beträffande patient 1. Vi har separat beskrivit brister i informationen och samtycket.
- Det saknades plan för att ta hand om eventuella biverkningar och för att möta eventuella behov av psykologiskt stöd.
- Plan för öppen redovisning av utfallet av transplantationerna saknades men ingreppet och det kliniska förloppet för patient 1 har publicerats i detalj (frågan om oredlighet fortsätter att utredas), medan utfallet för patient 2 och 3 bara summariskt beskrivits i tabellform.

Sammantaget ger Helsingforsdeklarationen och ISSCR:s riktlinjer visst utrymme för användning av obeprövade metoder för ett fåtal patienter; ur ett principiellt perspektiv skulle luftstrupstransplantationerna vid sjukhuset på så sätt kunna motiveras. Helsingforsdeklarationen talar om att nationell reglering måste följas – detta skulle i detta fall gälla till exempel Läkemedelsverkets reglering kring vävnadstekniska produkter. Som vi konstaterat ovan förefaller det som om man i flera avseenden gjort avsteg från svenskt regelverk. Sjukhuset förefaller ha åberopat enbart Helsingforsdeklarationens artikel 37 – man har inte satt in denna artikel i deklarationens större sammanhang. I många avseenden har ISSCR:s riktlinjer inte uppfyllts.

Lokala regler. Det har vid sjukhuset saknats lokala regler för användning av nya obeprövade metoder utanför klinisk forskning. När man inför en ny obeprövad metod saknas ofta (eller nästan alltid?) riskanalys. Flera av dem vi intervjuat har framhållit att det krävs ett bättre system för att snabbare upptäcka när nya metoder är för farliga eller på annat vid går snett. Flera har också ansett att chefläkaren ska kopplas in när man inför en principiellt ny metod. I avsnitt 11.12 nedan beskriver vi sjukhusets nya initiativ på detta område.

11.7 Patientsäkerhet

Sammanfattande bedömning

Vi har inte haft ambitionen att genomlysa hela sjukhusets patientsäkerhetskultur och patientsäkerhetsarbete. Vårt intryck är ändå att sjukhuset i det stora hela förefaller ha en adekvat organisation och arbetar med de verktyg och modeller som behövs för ett ändamålsenligt patientsäkerhetsarbete. Macchiarinifallet har dock avslöjat brister i ledning och styrning av verksamheten. Ingen riskanalys gjordes inför ingreppen och systematisk uppföljning saknades. Patientsäkerheten måste sättas i första rummet när nya metoder införs.

Som vi konkluderat i avsnitt 11.6, borde en lex Maria-anmälan ha gjorts, i vart fall efter operationen av den tredje patienten. En lex Maria-anmälan hade utmynnat i att sjukhuset genomfört en händelseanalys. Även om Macchiarini redan hade fått avsluta sin transplantationsverksamhet, hade en händelseanalys kunnat identifiera mer generella patientsäkerhetsproblem. Möjligen kan man säga att vår utredning nu utgör en okonventionell form av händelseanalys.

Baserat dels på våra intervjuer, dels på de mätningar av patientsäkerhetskultur som sjukhuset genomfört, finns det åtskilligt som tyder på brister i patientsäkerhetskulturen på sjukhuset. Vår detaljerade granskning har fokuserats på de kliniker där Macchiarini varit verksam. Öppenheten för att påtala och åtgärda avvikelser är otillräcklig. Det förefaller som det finns en tystnadskultur på sjukhuset som tydliggjorts av Macchiarinifallet.

Genomgången i kapitel 9 visar vilka verktyg som är de mest etablerade i arbetet med att minska vårdskador. Sjukhuset förefaller på högsta ledningsnivå ha en god kännedom om dessa metoder och använder de flesta av dem för att stärka patientsäkerheten på sjukhuset.

Trots att sjukhuset arbetat med de metoder som står till buds för att stärka patientsäkerheten har denna händelse ändå kunnat inträffa. Frågan är om någon faktor i patientsäkerhetsarbetet brustit eller om det är en enskild person/enskilda personer som orsakat eller bidragit till dessa synnerligen allvarliga konsekvenser.

För att förstå de bakomliggande strukturer som kan vara relevanta i sammanhanget måste man förstå hur den övergripande patientsäkerhetskulturen är på sjukhuset och inom involverade kliniker. Man måste också se hur samverkan mellan sjukhuset och KI inverkat på denna process. Som vi beskrivit i kapitel 9 bör två allmänna synpunkter på patientsäkerhet beaktas.

- När man betraktar händelser med facit i hand finns en risk för felaktiga slutsatser och analyser av orsakssamband och att de avgörande riskmomenten då inte blir klarlagda [46]. Samtliga de alternativa möjligheter som fanns vid tiden för de beslut som togs och som sedan ledde till vårdskadan måste tydliggöras.
- Det finns sällan något enkelt samband mellan ”den mänskliga faktorn” och begångna fel. Mänskliga fel ska ses som en effekt av sårbarhet i systemet djupare i organisationen [47]. Ett säkert system ska innehålla spärrar och korrigeringsmöjligheter som omöjliggör eller åtminstone försvårar att olika aktörer i vårdprocessen gör fel.

Utifrån dessa två allmänna synpunkter kommer redovisar vi här de faktorer som har betydelse i Macchiarinifallet.

Organisation. Vi har inte genomlyst hur patientsäkerhetsarbetet i stort fungerar vid sjukhuset. Men utifrån det material vi haft tillgängligt förefaller det som om sjukhuset har en adekvat organisation och tillgång till de verktyg och modeller som behövs. Men, som Statens Haverikommission tidigare noterat vid utredning av en annan vårdskada, fanns i det ärendet ändå brister i ledning och styrning av verksamheten [48]. Slutsatsen blir att sjukhusledningen bör bättre följa enligt Socialstyrelsens föreskrifter om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården [49]. Således bör sjukhuset arbeta för ett mer ändamålsenligt system för patientsäkerhet som systematiskt och fortlöpande utvecklar och säkrar vårdkvaliteten. Detta kan bara

ske genom att patientsäkerheten sätts i första rummet när man till exempel inför nya metoder, organisations- och budgetförändringar.

Ser man till Macchiarinifallet finner vi att man inte i tillräcklig grad har följt upp hans verksamhet. Ett ledningsinstrument har inte använts för den nya operationsteknik som infördes vare sig avseende riskanalys eller uppföljning. Vederbörliga kontroller har inte skett, vare sig av person, bakomliggande forskning eller beprövad erfarenhet. Det är angeläget att den grupp vid sjukhuset som nu utarbetar ett program för introduktion av nya obeprövade metoder har detta grundläggande perspektiv i sitt arbete.

Riskanalys. I Macchiarifallet kom aldrig frågan om en riskanalys inför transplantationerna upp. Man bedömde samtliga tre ingrepp som nödvändiga - antingen på grund av att det förelåg vitalindikation eller för att annan behandling saknades ("compassionate use"). I och med att dessa benämningar användes åsidosattes behovet av riskanalys. Med tanke på att man ansåg att det rörde sig om sjukvård (inte forskning), att etiskt tillstånd och tillstånd från Läkemiddelsverket saknades, hade det varit extra angeläget med en riskanalys. Tiden ansågs knapp vilket kanske också bidrog till att riskanalys aldrig fördes på tal. Vår bedömning är dock att det fanns både rådrum och tid för riskanalys.

Avvikelseberapportering, lex Mariaanmälan, händelseanalys. Sjukhuset har en strategi som är ambitiös där man mäter antal avvikelser per medarbetare och på detta sätt uppmuntrar till incidentrapportering. Denna syn är emellertid något förenklad och mäter inte kvaliteten hos avvikelshanteringen på sjukhuset. (se kapitel 11).

Som beskrivs i avsnitt 4.2.1 gjordes en lex Mariaanmälan om en patient som Macchiarini opererade vid sjukhuset, dock ingen avvikelserapportering eller lex Mariaanmälan beträffande de transplanterade patienterna. I avsnitt 11.6 har vi diskuterat möjliga förklaringar till att ingen anmälan gjordes.

Det gjordes dock en anmälan angående forskningsfusk (kapitel 6), vilken blev upprinnelsen till den stora massmediala uppmärksamheten. Detta kommenteras på annan plats i detta kapitel. Kort kan dock nämnas att denna anmälan primärt adresserades till KI och inte till sjukhuset. Därför hanterades den inte som en avvikelse inom vården och därmed inte heller som ett potentiellt lex Mariaärende.

Av våra intervjuer har framgått att det fanns ett flertal signaler om Macchiarinis bristande handläggande av patienterna. När väl anmälan om Macchiarinis forskningsverksamhet kom borde detta lett till att man frågat sig om eventuell forskningsoredlighet kunde ha haft kliniska konsekvenser. En dialog med anmälarna hade gett en djupare förståelse för bakomliggande problematik, men detta skedde inte. Tvärtom ifrågasattes anmälarnas agerande. Ur patientsäkerhetssynpunkt är det förödande om det föreligger repressiva signaler i systemet när felhandlingar, värdsador eller negativa händelser påtalas. En tystnadskultur medför fara för att nödvändiga säkerhetsåtgärder inte upptäcks och åtgärdas. Även om sjukhusets ledning aktivt motarbetar en sådan kultur kan den ändå finnas i det underliggande systemet, driven av andra medarbetare och chefer.

Regelverket för lex Maria är tydligt men kan ändå ha varit svårt att tillämpa på de tre luftstrupstransplanterade patienterna [50,51]. En lex Mariaanmälan har många fördelar. För det första får alla inblandade klart för sig att det inträffat en allvarlig värdskada som klinikledning/chefläkare uppmärksammat, för det andra görs en extern utredning, för det tredje sker en strukturerad analys som kan leda till åtgärder som befrämjar säkerheten. Den utredning som IVO genomför efter en lex Mariaanmälan utgör således ofta ett stöd för att utveckla patientsäkerheten vid sjukhuset/kliniken.

Även om man tar hänsyn till den eventuella felvärdering som man kan göra när man bedömer ett förlopp i efterhand, borde man ha övervägt lex Mariaanmälan, åtminstone beträffande patient 3. Om detta skett hade man sannolikt fått mindre negativa konsekvenser av sjukhusets hantering av Macchiariniaffären. Att lex Mariaanmälan inte gjordes är att betrakta som felaktigt.

En lex Mariaanmälan hade med all säkerhet utmynnat i en händelseanalys. Man skulle möjligen kunna se vår utredning som en typ av extern händelseanalys. Men den normala rutinen är

att vårdgivaren själv gör en händelseanalys vid undvikbara, allvarliga vårdskador med potentiella konsekvenser för patientsäkerheten. Huvudsaken är dock att erfarenheterna av Macchiarinifallet leder till de förbättringar och förändringar som är nödvändiga för att höja patientsäkerheten på sjukhuset.

Riskindivid. Av avsnitt 11.2 framgår att vi bedömer att det förelåg stora brister när Macchiarini anställdes både på KI och på sjukhuset. Ett välfungerande ledningssystem bör ha ett effektivt filter och kontrollsystem vid rekryteringar, inte minst när nyckelpersoner anställs. Macchiarinis kliniska verksamhet följdes inte upp på ett strukturerat sätt. Hade detta skett mer noggrant hade man tidigare identifierat ett flertal riskmoment i hans kliniska verksamhet när det gällde indikationsställning (där dock andra läkare också deltog), uppföljnings- och kontinuitetsfrågor, dokumentationsbrister, samarbetssvårigheter.

Patientsäkerhetskultur. Vi har inte haft några ambitioner att genomlysa patientsäkerhetskulturen på hela sjukhuset. Ändå pekar våra observationer under arbetet med Macchiarinifallet på att det kan föreligga avsevärda brister. Detta baseras dels på intervjuer, dels på de patientsäkerhetskulturmätningar som finns. Som redovisats i kapitel 9 finns det stor förbättringspotential på ÖNH-kliniken men framför allt på thoraxkliniken - det som sticker ut från de nationella resultaten är den sammantagna säkerhetsmedvetenheten på thoraxkliniken 2013 (index 43 jämfört med nationellt index 57) och den självskattade patientsäkerhetsnivån (index 29 jämfört med nationellt index 53). En medarbetarenkät genomförd 2015 gav genomgående en bild av mindre nöjda medarbetare vid thoraxkliniken och mindre förtroende för chefer på olika nivåer jämfört med sjukhuset i övrigt, något som indirekt skulle kunna påverka patientsäkerheten [52].

Dessa resultat ska bedömas försiktigt eftersom felkällorna är många och skillnaderna inte är statistiskt bearbetade. Svarsfrekvensen har varit synnerligen låg. Detta ger osäkra svar men brukar samtidigt indikera svagt intresse bland medarbetarna för patientsäkerhetsfrågor. Resultaten kan således peka på områden till vilka patientsäkerhetsarbetet ska koncentreras. Vid thoraxkliniken pågår ett arbete med att förbättra patientsäkerheten och vissa gynnsamma resultat av det arbetet har rapporterats [53].

Våra intervjuer stärker uppfattningen att det finns stort utrymme att förbättra patientsäkerhetskulturen på sjukhuset. Det sannolikt enda sättet att åstadkomma en säkrare vård är att skapa ett "resilient" system där helhetssyn går före individuella misstag och där lyhördhet för säkerhetsproblem genomsyrar hela verksamheten. Ett proaktivt och flexibelt synsätt krävs för att skapa ett hållbart och säkrare system i den kliniska verksamheten på sjukhuset.

11.8 Möjliga bidragande orsaker till händelseutvecklingen

11.8.1 Grupptänkande och bandwagon-effekt

Sammanfattande bedömning

Med stor sannolikhet bidrog grupptänkande till att varningssignaler i anslutning till Macchiarinis anställning inte togs på tillräckligt allvar och till att det inför transplantationerna inte förekom invändningar från Macchiarinis kliniska kollegor.

Den initiala bilden av Macchiarini som synnerligen framgångsrik förefaller ha skapat en bandwagon-effekt, när vagnen väl kommit rullning så gällde det att hänga med.

Önskan att vara delaktig i införandet av en banbrytande medicinsk behandling har hos medarbetare och ansvariga chefer gjort dem mindre benägna att göra adekvata riskbedömningar och att följa regelverk.

I kapitel 7 har vi gett en kort introduktion till fenomenen grupptänkande och bandwagon-effekt.

En av de centrala komponenterna i grupptänkande är att avvikande uppfattningar under-

trycks. I samband med Macchiarinis anställning vid KI och sjukhuset och under den närmast följande tiden kom ett par synnerligen allvarliga varningssignaler. Grupptänkande kan ha bidragit till att signalerna undertrycktes. Macchiarini har en omvittnat stor förmåga att övertyga andra. Detta tycks ha stärkt grupptänkandet och bidragit till att hans kliniska verksamhet inte granskades kritiskt förrän drygt två år in på hans anställning vid sjukhuset.

Ett snarlikt psykologiskt begrepp, studerat framför allt inom samhällsvetenskaperna, är bandwagon-effekten – när väl vagnen satts i rörelse blir det allt svårare att ifrågasätta rörelsen. Ännu svårare blir det att helt hoppa av. Den bild av utomordentlig framgång som omgav Macchiarini under hans första tid på KI och sjukhuset kan ha skapat en bandwagon-effekt - ”alla ville dansa kring guldkalven” som ett par av dem vi intervjuat uttryckt det.

I våra intervjuer har vi försökt få ett grepp om det möjligen skulle finnas en kultur på sjukhuset som främjar grupptänkande. Som vi diskuterar i nästa avsnitt finns en del som talar för detta. En kultur där avvikande åsikter trängs undan kan ha negativa effekter på bland annat patient-säkerhetskulturen (se kapitel 9).

Det ska samtidigt påpekas att man inom en så stor organisation som Karolinska Universitetssjukhuset knappast kan tala om en enda kultur – det är högst sannolikt att det finns flera parallella kulturer. Strävan efter samstämmighet/grupptänkande varierar förmodligen kraftigt mellan de olika verksamheterna.

Det är tveklöst så att ett flertal ansvariga och drivande personer utöver Macchiarini såg detta som en banbrytande pionjärinsats som man för egen del och för sjukhusets renommé gärna ville vara delaktig i. Detta i och för sig förståeliga och goda uppsåt förblindade emellertid förmågan att bedöma riskerna och viljan att göra en tillräcklig grundlig bakgrundsanalys av metoden.

11.8.2 Förhållningssätt

Sammanfattande bedömning

I en så starkt konkurrensutsatt miljö som Karolinska Universitetssjukhuset kan det på sina håll uppstå en tystnadskultur.

Det förefaller finnas många informella ledare i vården, något som kan göra beslutsfattande och ansvarsförhållanden oklara.

Kunskapen om och respekten för de regelverk som finns förefaller variera inom sjukhuset. Det är inte ovanligt att man genar i kurvorna genom informella kontakter med myndigheter. I Macchiarinifallet finns sådana exempel.

Från sjukhusledningen har man haft ambitioner att motarbeta en repressiv kultur. Detta arbete förefaller inte ha fått fullt genomslag på hela sjukhuset.

Karolinska Universitetssjukhuset har en lång tradition av att betraktas som landets ledande inom såväl sjukvård som forskning, något som medför risk för att brister och tillkortakommanden inte synliggörs. Det kan finnas behov av ytterligare utveckla sjukhusets arbete med värdegrunder.

Vi avvisar referenser till historiska exempel på kirurgiska pionjärinsatser och stödjer helhjärtat dagens strategier att utveckla nya kirurgiska metoder på sätt som minimerar riskerna för patienterna.

Allmänt om kulturen. Vi har i våra intervjuer tagit upp frågan om det finns (eller funnits) en särskild kultur på Karolinska Universitetssjukhuset som skulle underlätta för Macchiarinis transplantationsverksamhet eller andra liknande händelser. Här har vi fått vitt skilda svar, som kan bero på vilken funktion man haft, vid vilken klinik man arbetat men också på om man har arbetat i andra miljöer än Karolinska Universitetssjukhuset.

Separat redovisar vi vår bedömning beträffande patientsäkerhetskulturen (avsnitt 11.7). Vi vill här bara framhålla två företeelser som kan ha haft viss betydelse för bedömningen av Macchiarinis verksamhet:

- I en så starkt konkurrensutsatt miljö som Karolinska Universitetssjukhuset finns på sina håll en tystnadskultur, man är försiktig med öppen kritik uppåt för att inte äventyra sin position. Ofta är det förenat med att medarbetarna inte är lojala mot fattade beslut.
- Eftersom det finns så många som är tungt akademiskt meriterade och har sina KI-tjänster förenade med klinisk tjänstgöring på sjukhuset, finns många informella ledare. Delade tjänster kan leda till lojalitetskonflikter.

Gena i kurvorna. Som vi beskriver på annat håll, finns det i Macchiarinifallet exempel på hur man valt informella i stället för formella vägar i kontakterna med myndigheterna. Några av dem vi intervjuat har sett detta som en ”smittoeffekt” från KI, där man skulle ha en kultur att gena i kurvorna (”cut corners”). KI förefaller ha utvecklat informella kontaktvägar med landstingsledning, departement och myndigheter som är ovanligt öppna i jämförelse med andra universitet. Oavsett om denna uppfattning är riktig eller inte, ser vi att man från de involverade klinikernas sida inte tillräckligt strikt följt de regelverk som finns.

Repressiv kultur? I debatten har sjukhusets handläggning av de fyra anmälade läkarna tolkats som att det på sjukhuset finns en bestraffningskultur. Vi har inte kunnat bedöma om detta är generellt för hela sjukhuset men kan konstatera att man i ett tidigt skede av anmälan om oredlighet i forskningen (riktad till KI) i första hand fokuserade på frågan om journalintrång från anmälarnas sida. Detta kan ur ett sjukvårdsjuridiskt perspektiv ha varit korrekt men det kom att skymma kritiska frågor kring Macchiarinis transplantationsverksamhet. Såväl den tidigare som den nuvarande sjukhusdirektören säger sig ha arbetat hårt mot en repressaliekultur (med införandet av en visselblåsarfunktion 2015 som exempel). Det är möjligt att detta arbete inte fått fullt genomslag på kliniknivå.

Värdegrundsarbete. När den tidigare sjukhusdirektören tillträdde, såg han ett stort behov att bedriva arbete kring värderingar. Detta arbete kom att bedrivas från 2007 och framåt. Av våra intervjuer att döma, kan det finnas behov av ytterligare utveckla arbetet med värdegrunder, något som redan påbörjats på thoraxkliniken.

Det historiska arvet. Flera av de akademiska företrädare vi intervjuat har påmint om att en hel del av dagens avancerade kirurgi bygger på djärva pionjärinsatser, även om det skett till priset av initialt hög dödlighet. Två svenska exempel är hjärnkirurgen Herbert Olivecrona och hjärtkirurgen Viking Olov Björk, båda betraktade som pionjärer inom sina respektive områden. Den ene var verksam vid Karolinska Universitetssjukhuset under hela sin karriär, den andra under delar. Ett annat exempel som har anförts är levertransplantation, där dödligheten var hög under de första åren.

En jämförelse mellan luftstrupstransplantationerna och dessa historiska exempel är knappast rimlig. I Macchiarinifallet tillkommer bland annat frågan hur patienterna valts ut för dessa ingrepp. Vi ställer oss helhjärtat bakom dagens strategi - att utveckla metoderna i djurexperimentella studier och att träna den kirurgiska tekniken på djur eller i simulator innan man börjar med operationer på människor. Med denna strategi kan riskerna för de först opererade patienterna minimeras.

11.8.3 Relationerna till KI

Sammanfattande bedömning

KI och sjukhuset har inte haft samma grundläggande strategi för sjukhuset. Medan KI velat satsa på excellenta forskare och topprekryteringar av medarbetare med delade tjänster, har sjukhusledningen eftersträvat ett system för kontinuerlig förbättring med syftet att skapa en trovärdig och patientsäker organisation. På hög ledningsnivå var följaktligen KI:s uppbackning av Macchiarini mer helhjärtad än sjukhusets.

KI har, på gott och ont, stort inflytande på beslut som tas inom sjukhusets organisation, ett inflytande som förmodligen är större än vid andra svenska universitetssjukhus.

När Macchiarinis forskningsverksamhet kritiserades av anmälare och i media, ställde sjukhuset enligt vår uppfattning alltför välvilligt upp på KI:s linje i försvaret av Macchiarini.

Skilda strategier. Enligt den tidigare sjukhusdirektören agerade KI alltid i eget syfte, något som påverkade relationerna mellan KI och sjukhuset. Sjukhusledningen försökte skapa ett system för kontinuerlig förbättring i syfte att skapa en trovärdig och patientsäker organisation. KI hade föga förståelse för detta arbete. De ville i stället satsa på excellenta forskare och rekrytera stjärnor. Efter att sjukhusdirektören tidigare uppfattat sig ha mycket god uppbackning av sjukhusets styrelse, innebar bytet av styrelseordförande 2013 att KI fick större gensvar för sina strategier i sjukhusstyrelsen. Som vi nämner också på annat håll (avsnitt 11.2.1), bedömer vi att Macchiarini passade väl in i KI-strategin – han drog in stora forskningsanslag och landstinget kom att satsa stora pengar på honom och hans forskargrupp.

Maktförhållanden. De vi intervjuat vid sjukhuset har genomgående beskrivit att KI har stort inflytande på beslut som tas inom sjukhusets organisation, ett inflytande som förmodligen är mycket större än vid andra svenska universitetssjukhus. Vi uppfattar att KI:s prestige och stora framgångar, institutets centrala position i svensk medicinsk forskning, dess ekonomiska muskler och kraftfulla företrädare har bidragit till det stora inflytandet på sjukhusets beslut.

Vi finner att maktförhållandet mellan KI och sjukhuset varit särskilt tydligt i rekryteringen av Macchiarini, där KI-sidan i praktiken kommit att bestämma att han skulle rekryteras och att han skulle ha en klinisk anställning med placering vid ÖNH-kliniken. När Macchiarinis anställning vid sjukhuset avslutades, tog dock sjukhuset beslutet i strid med invändningar från KI-sidan.

Vi vill reservera oss för att de flesta vi intervjuat varit medarbetare på sjukhuset. De kan ha haft en önskan att förminska sjukhusets roll och makt i Macchiarinisaken.

Skilda inställningar till Macchiarini. Under åren 2012-13 blev relationerna mellan sjukhusledningen och KI-ledningen alltmer ansträngda. Huvudorsaken kan ha varit att sjukhuset i januari 2012 tog över den fortsatta planeringen av NKS-projektet från landstingsförvaltningen. KI hade i den tidigare organisationen haft stort inflytande på planeringen; detta inflytande minskade nu. Vid ett möte med KI:s rektor (och med prorektor närvarande) fick sjukhusdirektören upprörd kritik för detta men också för att sjukhuset skulle ha motarbetat Macchiarini. Vi ser detta som ett exempel på hur KI:s uppbackning av Macchiarini varit mer helhjärtad än sjukhusets, åtminstone på hög ledningsnivå.

Debatten kring Macchiarini. Eftersom de anmälningar som gjordes riktades till KI:s rektor och gällde frågan om oredlighet i Macchiarinis forskning, var det länge KI som kom att stå i fokus i den allmänna debatten. Vid en genomgång av tillgänglig mejlkorrespondens och annat skriftligt material är det tydligt att KI sökt klargöra att institutet inte hade något ansvar för luftstrupstransplantationerna. KI sökte (och tyckte sig finna) underlag för att sjukhusets etiska kommitté godkände transplantationerna (t ex [54]); i själva verket behandlades transplantationsfrågan aldrig av kommittén.

KI var angeläget om att sjukhuset skulle vara med vid den presskonferens där rektor presenterade sin ”friande” bedömning av anklagelserna om forskningsoredlighet. KI tog också initiativet till en gemensam artikel, där rektor och sjukhusdirektören i september 2015 båda framhöll att Macchiarinis transplantationer utfördes som livräddande sjukvård, inte som forskning [55].

Ny verksamhetsmodell för sjukhuset. I den nya verksamhetsmodellen för sjukhuset (2015) betonas vikten av höggradig integration mellan sjukvård, forskning och undervisning. En av grundprinciperna för samarbetet ska vara att patientsäkerheten har högsta prioritet i den högspecialiserade vården [56].

11.8.4 Ekonomiska förhållanden

Sammanfattande bedömning

Vi har inte genomlyst de ekonomiska förhållandena kring patienterna men kan konstatera att vården av de tre patienterna vid sjukhuset har krävt mycket stora resurser, såväl personellt som ekonomiskt. För två av patienterna var de ekonomiska uppgörelserna inför operationerna så oklara att de gett upphov till dispyter.

Beträffande patient 1 och 2 har de ekonomiska förhållandena ännu inte klarats ut fem år efter operationerna. För den första patienten godkände sjukhusdirektören att sjukhuset åtog sig att stå för kostnader för eventuella komplikationer efter ingreppet. För den andra patienten utfärdade KI-institutionen CLINTEC en ekonomisk garanti, en improviserad lösning när patienten redan var på väg till sjukhuset. Brist på planering och Macchiarinis fria arbetssätt orsakade troligen tidspress. Därför tvingades sjukhuset (och KI) till okonventionella ad hoc-lösningar.

11.9 Anmälningar mot Macchiarini

Sammanfattande bedömning

När den första anmälan om oegentligheter i Macchiarinis forskning inlämnades till KI hade Macchiarinis anställning vid sjukhuset redan avslutats. Vi bedömer att eventuell oredlighet i forskning möjligen påverkat de transplanterade patienternas vård genom att förloppet för den först opererade patienten beskrevs alltför positivt. Det ledde till att man inte ifrågasatte att patient 2 och 3 skulle transplanteras.

Det blev olyckligt att fokus initialt kom att ligga på frågan om eventuellt olaga journalinträng i stället för på de viktiga frågorna om Macchiarinis verksamhet vid sjukhuset. Det har uppfattats som en repressiv åtgärd gentemot de medarbetare som påtalade missförhållanden.

Vi har inte utrett anklagelserna om forskningsfusk – det gör andra utredningar. Däremot diskuterar vi här de anklagelser som kan vara av relevans för den kliniska verksamheten, liksom de anmälningar som kom att behandlas av IVO och Läkemedelsverket.

Som framgår av kapitel 6, reagerade den belgiske ÖNH-professorn Pierre Delaere på de pressmeddelanden om den första transplantationen med syntetisk luftstrupe som KI och sjukhuset sände ut 2011 innan Lancetartikeln om transplantationen publicerats. Han återkom 2013-15 till KI:s rektor med ytterligare kritik (sammanlagt sju mejl, varav han fick svar på ett) där han bland annat ställde frågan om idén att stamceller skulle kunna bilda en fungerande luftstrupe var ”the biggest lie in medical history” [57]. Av det skriftliga underlag vi haft tillgång till förefaller Delaeres kritik i huvudsak ha hanterats inom KI-systemet men den har också nått sjukhussidan. Ingen av adressaterna i Delaeres mejl var beslutsfattare på sjukhuset och det förefaller oklart om Delaere haft fullt klart för sig att KI och sjukhuset är skilda organisationer.

När den första anmälan om forskningsfusk/oegentligheter i Macchiarinis forskning inlämnas-

des till KI i augusti 2014, hade Macchiarinis anställning vid sjukhuset redan upphört sedan nära ett år tillbaka. Anmälan till KI:s rektor gällde bl a felaktiga kliniska uppgifter om de transplanterade patienterna. KI:s utredare Bengt Gerdin fann grund för dessa anklagelser.

Nu pågår nya utredningar i forskningsfusksfrågan. Vi har inte haft insyn i dessa utredningar, men om de skulle bekräfta att artiklarna innehåller oriktiga kliniska uppgifter så faller ansvaret, förutom på Macchiarini, också på hans medförfattare, av vilka flera är eller har varit verksamma på sjukhuset (och två finns bland anmälarna). Ur sjukvårdssynpunkt har deras agerande en moralisk dimension. Den positiva beskrivningen av förloppet efter transplantationen av patient 1 kan ha lett till att man inte tillräckligt ifrågasatte metoden när det blev aktuellt att operera de två andra patienterna. Fyra av författarna har dragit tillbaka sitt medförfattarskap i artikeln om den första transplantationen.

De fyra anmälande läkarna hade tillstånd från anhöriga till patient 1 och från patient 3 själv att gå in i journalerna och hämta uppgifter för sin utredning om eventuellt forskningsfusk. De hade också godkännande från den regionala etikprövningsnämnden [58]. Medan samtycket från anhöriga respektive patient erhöles innan läkarna började sin utforskning av journalerna, kom beslutet från etikprövningsnämnden efter det att de gick in i journalerna. Detta senare förhållande har påpekats av dem som varit kritiska mot de fyra anmälande läkarna. Verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken förefaller initialt inte ha haft kännedom om medgivandet från patienter/anhöriga. Han uppfattade det hela som ett storskaligt journalintrång och kontaktade sjukhusjuristen [59]. Olika former av arbetsrättsliga åtgärder, i första hand varning, blev aktuella. När sedan journalerna blev tillgängliga på nätet (via RetractionWatch) gjorde chefläkaren och sjukhusjuristen polisanmälan om olaga journalintrång.

Förutsatt att verksamhetschefen inte varit informerad om patienternas/anhörigas medgivande (här finns motstridiga uppgifter), förefaller initiativet från ÖNH-klinikens ledning ha varit adekvat. Vi finner det dock olyckligt att fokus initialt kom att ligga på frågan om eventuellt olaga journalintrång i stället för på de allvarliga frågorna om Macchiarinis kliniska verksamhet.

11.10 Media

Sammanfattande bedömning

Vi är starkt kritiska till hur den först transplanterade patienten kom att utnyttjas i marknadsföringen av två universitet, ett sjukhus och en enskild kirurg.

Vid åtminstone en av transplantationerna planerade Macchiarini att ge ett mediaföretag tillfälle att filma utan patientens medgivande. Dessa planer stoppades av chefläkarna, enligt vår mening helt korrekt.

Som en följd av att vi gjort andra bedömningar i sakfrågan, är vi också kritiska till sjukhusets argumentation i senare tids offentliga debatt, där man hårdnackat försvarat transplantationerna som rena sjukvårdsinsatser och framhållit att man inte kringgått några regelverk.

Den första transplantationen väckte stor uppmärksamhet i nationell och internationell media (avsnitt 10.4). Macchiarini var själv påfallande aktiv i sina mediakontakter inför operationen. Även om man från sjukhusets sida gjorde vissa insatser för att försöka styra upp mediabevakningen, tog man samtidigt tillfället i akt att stärka bilden utåt av att Karolinska Universitetssjukhuset ligger i frontlinjen. Även från KI-sidan var man offensiv i sin mediepresentation av transplantationen. Patienten kom dessutom att presenteras vid Islands universitets 100-årsjubileum, då han redan börjat få problem från transplantatet. Vi är starkt kritiska till att hur denna patient kommit att utnyttjas i marknadsföringen av två universitet, ett sjukhus och en enskild kirurg.

Vi har inte funnit att patient 2 uppmärksammats i media. En planerad filmning av den första transplantationen av patient 3 ställdes in efter ingripande från chefläkarna eftersom patientens medgivande saknades (avsnitt 10.4). Patient 3 har därefter uppmärksammats i media i negativa sammanhang och inte på sjukhusets initiativ.

I februari 2012 besökte en journalist från New York Times Macchiarini och hans verksamhet i Stockholm, något som resulterade i ett mycket positivt reportage [60]. I reportaget intervjuades patient 1. Journalisten erbjöds också att delta i den internationella videokonferens som beskrivs i avsnitt 3.4 [61], det senare ett anmärkningsvärt initiativ eftersom man där diskuterade konkreta patientfall med integritetskänsliga uppgifter.

I italiensk media uppmärksammades 2012 att Macchiarini fått husarrest på grund av anklagelser om att han låtit vissa patienter gå före i operationskön [15]. Denna information blev känd vid Karolinska Universitetssjukhuset men förefaller inte ha uppmärksammats i svensk massmedia. Fallet lades snart ned, men det finns uppgifter om att det nyligen har återupptagits.

I den mediastorm som 2015-16 uppstått kring Macchiarini har sjukhuset (liksom KI) konsekvent hävdat att transplantationerna gjordes av strikt humanitära skäl, att det inte rört sig om forskning och att de relevanta regelverken inte kringgåtts. Som framgår av denna rapport har vi i flera avseenden kommit till andra slutsatser. I debatten har man från sjukhusets sida använt begreppet vitalindikation på ett sätt som vi finner vara vilseledande. Vi ställer oss frågande till sjukhusets hårdnackade position i försvaret av transplantationerna som rena sjukvårdsinsatser.

Att sjukhuset till att börja med tycktes komma lindrigare undan än KI i medias granskning skulle möjligen kunna bero på att man hållit en lägre profil i den offentliga debatten. Macchiarini hade heller aldrig samma helhjärtade uppbackning från sjukhusdirektören som han hade från KI:s rektor. Sjukhuset hade dessutom en starkare de facto-position i och med att Macchiarinis anställning vid sjukhuset avslutades redan 2013, medan anställningen vid KI avslutades först 2016.

11.11 Konsekvenser för klinisk forskning och för sjukhusets medarbetare

Sammanfattande bedömning

Macchiarinis transplantationsverksamhet har skadat den kliniska forskningen inte bara vid Karolinska Universitetssjukhuset utan också i Sverige i stort. Att återställa förtroendet för forskningen kräver långsiktiga, helhjärtade insatser.

Det som hänt kring Macchiarini står på intet sätt i motsats till djärv och innovativ klinisk forskning. Sådan forskning förutsätter etikgranskning och kan mycket väl kombineras med hög patientsäkerhet.

Många av sjukhusets medarbetare på olika nivåer har tagit skada av Macchiarinifallet. Det har i debatten funnits en oförsonlighet, rentav hätskhet, som många farit mycket illa av. Detta kan ses som en arbetsmiljöfråga. Det förefaller oss vara angeläget att motsättningarna tonas ner och en "försovningsprocess" inleds.

Från flera håll har vi hört exempel på att patienters benägenhet att delta i klinisk forskning påverkats negativt av Macchiarinifallet. Denna uppfattning har också funnits i den offentliga debatten kring Macchiarini. Vi har inte haft tillgång till något solitt empiriskt underlag i denna fråga. Oavsett om det blivit svårare att engagera patienter i kliniska studier eller inte, så är vi av uppfattningen av Macchiarinis transplantationsverksamhet varit till skada för den kliniska forskningen inte bara vid Karolinska Universitetssjukhuset utan också i Sverige i stort.

Det förtroende som nu naggats i kanten kan, enligt vår mening, bara återställas genom att patientsäkerheten står i centrum, att etiska värden säkras och att regelverket för klinisk forskning följs strikt. Detta står på intet sätt i motsats till djärv och innovativ klinisk forskning.

När patienter avlidit eller kommit till svår skada och ansvar utkrävs, är det naturligtvis svårt att samtidigt tala om vårdpersonal som offer. Vi kan ändå inte undgå att reflektera över att många personer verksamma vid sjukhuset och KI har påverkats mycket negativt av det som hänt

kring Macchiarini.

Det har i debatten funnits en oförsonlighet, rentav hätskhet, som många av sjukhusets medarbetare har farit mycket illa av. Detta gäller såväl dem som varit direkt som mer perifert involverade i Macchiarinis aktiviteter vid sjukhuset. Det har även drabbat dem som larmat om de problem som kringgärdat hans verksamhet. Flera av de medarbetare som arbetat nära patient 1 och 3 har genomlevt perioder av svår frustration. Även annan personal vid de berörda klinikerna (ÖNH och thorax) har, som vi uppfattat det, känt sig mer ifrågasatta än tidigare.

Det förefaller oss vara angeläget att motsättningarna tonas ner och en ”försoningsprocess” inleds. Sjukhuset bör bearbeta, analysera och åtgärda de skador som drabbat enskilda medarbetare, både vad gäller personliga konsekvenser och arbetsmiljön. En förbättrad arbetsmiljö har givetvis ett värde i sig men har förmodligen också indirekta positiva effekter på patientsäkerheten.

11.12 Sjukhusets åtgärder

Sammanfattande bedömning

Fyra initiativ från sjukhusets sida finner vi vara av särskild relevans för att åtgärda de problem som uppdragats i samband med Macchiarinis verksamhet: En arbetsgrupp kommer att arbeta med frågor i gränslandet mellan sjukvård och klinisk forskning, en visselblåsarfunktion har inrättats, sjukhuset har börjat granska Macchiarinis kliniska verksamhet utöver transplantationerna och ett arbete för att stärka patientsäkerheten har inletts vid thoraxkliniken. Vi noterar också att sjukhuset och KI har tillsatt en gemensam beredningsgrupp för strategiska rekryteringar.

I kapitel 12 föreslår vi en rad andra möjliga förbättringar.

Vi har inte inventerat samtliga åtgärder där Macchiarinifallet (åtminstone delvis) kan ha legat bakom nya initiativ från sjukhuset. Vi vill dock här lyfta fram ett par av åtgärderna.

Som vi beskrivit i kapitel 10 finns vid KI riktlinjer för klinisk och epidemiologisk forskning. Vi finner dock att detta dokument inte ger någon ledning när det gäller etiska frågor eller patientsäkerhet vid klinisk forskning.

Vid sjukhuset saknas riktlinjer för tillämpningen av nya obeprövade metoder som inte är föremål för forskning. Nyligen har dock sjukhuset och KI gemensamt tillsatt en arbetsgrupp som leds av sjukhusets chefläkare. Till de problemområden som gruppen kommer att arbeta med hör det delade huvudmannskapet, gränsområdet mellan sjukvård och forskning, bristande dokumentation i samband med interventionsstudier och bristfälliga tillstånd från Läkemedelsverket och etikprövningsnämnden [62]. Vi finner initiativet vara angeläget.

Under 2015 inrättade sjukhusdirektören en visselblåsarfunktion vid sjukhuset, där medarbetare anonymt kan lämna information om eventuella missförhållanden. Detta förefaller vara ett vällovligt men hittills svagt utnyttjat verktyg. Att få anmälningar kommit in denna väg skulle kunna tolkas som att andra kanaler för att fånga upp sådant som behöver åtgärdas faktiskt fungerar väl. En möjlig motsatt tolkning är att medarbetarna misstror visselblåsarfunktionen och inte tror att en anmälan skulle innebära några förändringar eller till och med skulle kunna leda till repressiva åtgärder mot anmälaren trots att funktionen är anonym.

I Macchiarinifallet har det uppkommit frågor kring hans verksamhet i stort vid sjukhuset och hur patientsäker den varit. Chefläkaren har nyligen genomfört en inventering av operationer som Macchiarini utfört vid sjukhuset utöver transplantationerna. Man har preliminärt identifierat 29 operationer utförda av Macchiarini, inklusive de fyra transplantationerna. En granskning av dessa operationer har inletts. Vi finner anledning att också se över vissa icke-kirurgiska insatser som Macchiarini deltog i (exemplifierat av en anmälan om okonventionell terapi hos en patient under ECMO-behandling [63]).

Ett förbättringsarbete för att stärka patientsäkerheten har inletts vid thoraxkliniken. Vi finner detta arbete angeläget och föreslår att sjukhusledningen nogsamt följer det.

Mot bakgrund av erfarenheterna från Macchiarinifallet skulle den beredningsgrupp för stra-

tegiska rekryteringar som tillsattes gemensamt av sjukhuset och KI 2015 kunna komma att få en viktig funktion. Det förutsätter att gruppen inte bara har en visionär roll (med risk för grupptänkande och bandwagon-effekt) utan också en kritiskt granskade funktion.

Referenser

1. Simon S. 20 most innovative surgeons alive today. <http://www.healthcare-administration-degree.net/20-most-innovative-surgeons-alive-today/>. 2013.
2. Park A. Top 10 medical breakthroughs. Lab-grown body parts. Time Magazine, file://localhost/Users/kjellasplund/Desktop/Macchiarini%20KS/Debatt,%20media/Time%20Magazine%202012.html 2012.
3. Förslag om att rekrytera Paolo Macchiarini som gästprofessor i klinisk regenerativ medicin och kirurgi förenat med befattning som överläkare på 40% till Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset under 3 år med möjlighet till förlängning 2 år. Brev till KI:s rekryteringsutskott. 2010-06-04.
4. Mejl från CLINTEC:s prefekt och ÖNH-enhetens chef till Macchiarini 2011-02-15.
5. Mejl från prefekten för CLINTEC och enhetschefen för ÖNH-enheten vid CLINTEC till KI:s rektor 2016-04-09.
6. Mejl från tidigare verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken till Macchiarini 2012-02-20.
7. International videoconference – an important step to the transplantation. Icke-undertecknat referat (med all sannolikhet från Krasnodar) från videokonferens 2012-03-16 (möjligen feldaterat).
8. Mejlsvar från enhetschefen vid ÖNH-enheten, CLINTEC till utredningen 2016-07-14.
9. Uttalande 2016-02-29 om den internationella videokonferensen februari 2012.
10. Mejl från verksamhetschefen på thoraxkliniken till Macchiarini 2013-04-17.
11. Mejl angående Macchiarini från ÖNH:s verksamhetschef till sjukhusdirektören 2013-04-11.
12. Mejlkonversation mellan tidigare verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken, enhetschefen vid ÖNH-enheten och CLINTEC:s prefekt 2013-04-09.
13. Mejl från enhetschefen vid ÖNH-enheten och prefekten, CLINTEC 2013-05-08.
14. Minnesanteckningar från möte med ÖNH- och thoraxklinikernas verksamhetschefer och deras närmaste medarbetare angående trachealtransplantationer och Paolo Macchiarini 2013-09-13.
15. Macchiarini P. Memorandum: Background to my recruitment at KI 2016.
16. Mejl från CLINTEC:s prefekt till KI:s rektor och forskningsdekanus 2013-10-04.
17. Minnesanteckningar från möte 2013-10-15 med beslutsfattare från sjukhuset och KI angående Macchiarinis transplantationsverksamhet
18. Mejl från verksamhetschefen på ÖNH-kliniken till sjukhusdirektören 2013-04-11.
19. Elliott MJ, De Coppi P, Speggin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, et al. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study. *Lancet* 2012;380:994-1000.
20. Broström L. Karolinska blandar bort korten om fuskanklagelse, *Dagens Medicin* 2015-09-23, <http://www.dagensmedicin.se/artiklar/2015/09/23/karolinska-blandar-bort-korten-om-fuskanklagelse/>.
21. Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Blomberg P, Bozoky B, Crowley C, et al. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet* 2011;378:1997-2004.
22. Vetenskapsrådet. Beslut att avbryta utbetalning av forskningsbidrag. Dnr 521-2012-5956.
23. Gerdin B. Utlåtande i oredlighetsärende, brev till KI:s rektor 2015-05-13.

24. Nilsson M. Minnesanteckningar från möte angående obduktion och analys av prover från obduktionen av [...], daterade 2014-03-10.
25. Betalningsgaranti från Karolinska Institutet till Stockholm Care AB för vård av patient 2. 2011-11-14.
26. Karolinska Institutet. Årsredovisning 2011, sid. 31, https://internwebben.ki.se/sites/default/files/null/arsredovisning_2011_0.pdf
27. Mejl från avidentifierad avsändare på Island till avidentifierad mottagare på Karolinska Universitetssjukhuset 2011-09-11.
28. Future of Organ Development: Alexander Seifalian at TEDMEDLive Imperial College 2013. YouTube-presentation. <https://www.youtube.com/watch?v=DR4D24bDPaQ>.
29. Heitmiller RF, Mathisen DJ, Ferry JA, Mark EJ, Grillo HC. Mucoepidermoid lung tumors. *Ann Thorac Surg* 1989;47:394-9.
30. Molina JR, Aubry MC, Lewis JE, Wampfler JA, Williams BA, Midthun DE, et al. Primary salivary gland-type lung cancer: spectrum of clinical presentation, histopathologic and prognostic factors. *Cancer* 2007;110:2253-9.
31. Zhu F, Liu Z, Hou Y, He D, Ge X, Bai C, et al. Primary salivary gland-type lung cancer: clinicopathological analysis of 88 cases from China. *J Thorac Oncol* 2013;8:1578-84.
32. Grillo HC, Mathisen DJ. Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg* 1990;49:69-77.
33. Maziak DE, Todd TR, Keshavjee SH, Winton TL, Van Nostrand P, Pearson FG. Adenoid cystic carcinoma of the airway: thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1522-31; discussion 1531-2.
34. Mejlkorrespondens mellan Macchiarini och verksamhetschefen på thoraxkliniken 2013-06-01.
35. Karolinska Universitetssjukhuset. PM Anvisning för samtycke till fotografering och/eller annan inspelning.
36. Mejl från professor Johan Thyberg till sju chefer vid KI och Karolinska Universitetssjukhuset 2016-07-05.
37. Mejl från verksamhetschefen vid thoraxkliniken till prefekten vid CLINTEC 2014-03-03.
38. Intyg från Dr Dessale Berhane 2014-02-25.
39. Mejl från professor i kirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset till utredningen 2016-06-04.
40. Mejlsvår från thoraxklinikens verksamhetschef till utredningen 2016-06-29.
41. Veckobrev från verksamhetschefen till ÖNH-klinikens medarbetare 2010-10-04.
42. Mejlkorrespondens mellan Macchiarini och verksamhetschefen på thoraxkliniken 2012-04-19-20.
43. Mejl från verksamhetschefen på thoraxkliniken till Macchiarini 2012-05-25.
44. Sahlin NE, Wahlberg L. Kliniskt bruk av oprövade metoder är juridiskt reglerat. *Läkartidningen* 2016;113:D4WS.
45. Kungliga Vetenskapsakademien, Svenska Läkaresällskapet. Rapport: Kliniska riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter. http://www.kva.se/globalassets/vetenskap_samhallet/halsa/2016/rapport-etikutredning.pdf.
46. Woods DD, Dekker S, Cook R, Johannesen L, Sarter N. Behind human error. Chapter 2: Hindsight. 2:a upplagan. Farnham, England, Ashgate Publishing Ltd; 2010.
47. Hollnagel E, Braithwaite J, Wears RLE. Resilient health care. Farnham, England, Ashgate Publishing Ltd.; 2015.
48. Statens haverikommission. Dödsfall på hjärtklinikens hjärtintensivavdelning N25 vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, Stockholms län, den 17 oktober 2010. Slutrapport RO 2013:02 2013.

49. Socialstyrelsen. Ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården. SOSFS 2005:12. <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2005-12>.
50. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om anmälningsskyldighet enligt lex Maria. SOSFS 2008:28. <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2005-28>.
51. Patientsäkerhetslag. SFS 2010:659. http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientsakerhetslag-2010659_sfs-2010-659.
52. IC Quality. Medarbetarenkät. Karolinska Universitetssjukhuset. Thoraxkliniken. 2015.
53. Mejlsvar från chefläkare Nina Nelson Follin till. 2016-07-06.
54. Tjänsteanteckning av tf universitetsdirektör, KI om tillstånd från etisk kommitté. Dnr 2-2184/2014. 2015-07-12.
55. Hamsten A, Samsom M. "Vårt beslut vilar på saklig grund". Dagens Medicin 2015-09-16, <http://www.dagensmedicin.se/artiklar/2015/09/16/vart-beslut-vilar-pa-saklig-grund/>.
56. PM Ny verksamhetsmodell för Karolinska Universitetssjukhuset, daterad 2015-11-09.
57. Delaere P. Stem cells can regenerate the windpipe and other (hollow) organs). Biggest lie in medical history? Opublicerat manuskript.
58. Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm. Protokoll 2014-10-15, § 2, Dnr 2014/1532-31/1.
59. Mejl från verksamhetschefen vid ÖNH-kliniken till utredningen 2016-07-07.
60. Fountain H. A first: Organs tailor-made with body's own cells. New York Times 2012-09-15.
61. Tidsschema: Visit at the Karolinska Institute/CLINTEC/ACTREM and Karolinska University Hospital in Huddinge. Visitor: Mr Fountain, New York Times. Date: Feb 14th & 15th, 2012.
62. Minnesanteckningar från KI-K Arbetsgrupp – Experimentell terapi, 2016-01-18
63. Call for investigation of possible research misconduct in below paper. Anonym och odaterad anmälan till KI:s rektor.

12. Rekommendationer

Ur vårt uppdrag från Karolinska Universitetssjukhuset: *”Utifrån de fakta som framkommer ska utredningen lämna rekommendationer om förbättringar”*.

Våra rekommendationer är inriktade på att lyfta fram förbättringsmöjligheter avseende patientsäkerhet, organisation och rutiner. I rapportens tidigare avsnitt har vi tydliggjort ansvarsförhållanden när man vid sjukhuset fattat beslut som rört Macchiarini och hans verksamhet vid sjukhuset. Vi har inte haft som primärt mål att föreslå repressalier mot enskilda medarbetare vid sjukhuset.

Vi är medvetna om att en del av våra rekommendationer kan te sig som självklarheter. Men de bygger på iakttagelser av brister som uppdagats i samband med Macchiarinis kliniska verksamhet. En del av bristerna har man redan tagit itu med på sjukhuset.

12.1 Ledningssystem

Iakttagelse

- I Macchiarinifallet har inte ledningssystemet för kvalitet och patientsäkerhet (SOSFS 2005:12) fungerat tillfredsställande.

Rekommendation

- Sjukhusledningen bör säkra att det på alla kliniker finns god kunskap om föreskrifterna för ledningssystem och att systemet är välfungerande. Tillämpningen av ledningssystemet bör följas upp regelbundet. Sjukhusledningen bör arbeta proaktivt och systematiskt i patientsäkerhetsarbetet (se 12.4).

12.2 Rekryteringsprocessen

Iakttagelser

- När Macchiarini rekryterades som överläkare vid sjukhuset var processen bristfällig. Ett exempel är att man inte tog tillräcklig hänsyn till ogynnsamma referenser.
- Vid rekryteringen av Macchiarini agerade sjukhuset osjälvständigt i förhållande till KI.
- Sjukhuset hade inte tillräcklig kontroll över Macchiarinis verksamhet vid andra sjukhus.

Rekommendationer

- Rekryteringsprocessen bör kvalitetssäkras. Detta gäller särskilt när det är aktuellt med anställning av nyckelpersoner på delade kliniska och akademiska tjänster och när det är aktuellt att anställa någon som inte tidigare är välkänd vid sjukhuset.
- Vid delade tjänster måste sjukhuset göra en bedömning är självständig i förhållande till KI. Det gäller såväl sjukhusets behov som den sökandes meriter och referenser.
- Sjukhuset bör ha ett system för strikt kontroll av de anställdas verksamheter vid andra sjukhus, vare sig de formellt kan betraktas som bisysslor eller inte. Detta gäller inte minst personer med delad anställning.

12.3 Regelverk, riktlinjer och etik

Iakttagelser

- I vår utredning har det framkommit en rad exempel på avsteg från de regelverk som finns. Detta kan bero på bristande kunskap om regelverken men också på ett fritt förhållningssätt till reglerna.

- I samband med transplantationerna har rekommendationerna från de internationella stamcells-forskarnas organisation ISSCR bara delvis följts.
- Landstingets FoU-direktör har tagit initiativ till utbildningsinsatser om gällande regelverk, ännu i sin linda.
- Vid Macchiarinis transplantationer har representant(er) för hans kommersiella samarbetspartners varit närvarande, oklart på vilka premisser.

Rekommendationer

- Sjukhuset - och landstinget - bör se till att alla berörda medarbetare utbildas i det regelverk som kan vara relevant vid ett universitetssjukhus. Det är av särskild vikt att verksamhetscheferna har solid och aktuell kunskap om regelverken. Detta bör innefatta
 - regelverk för patientsäkerhet
 - regelverk avseende rättigheter för patienter (och anhöriga)
 - regelverk avseende forskningsetik
 - regelverk avseende kliniska studier och avancerade terapier
- Läkemedelsverket bör inbjudas för att diskutera regelverket kring läkemedel (inklusive stamceller) och medicintekniska produkter när de används inom sjukvården respektive den kliniska forskningen. Detta kan ske vid exempelvis seminarier med verksamhetscheferna.
- Det bör vid sjukhuset finnas tydliga riktlinjer som reglerar på vilka villkor externa personer kan delta vid kliniska verksamheter. Riktlinjerna bör särskilt beakta frågor om patientintegritet, informerat samtycke och patientsäkerhet. Gäller det kommersiella aktörer bör deltagandet regleras i avtal.
- Oavsett om kurs i forskningsetik är obligatorisk i KI:s forskarutbildning eller inte, bör sjukhuset kräva att personal som bedriver klinisk forskning genomgått utbildning i klinisk forskningsetik.

12.4 Patientsäkerhet

Iakttagelser

- Riskanalys genomfördes inte innan transplantationerna med syntetisk luftstrupe påbörjades. Vårt intryck är också att riskanalys sällan görs när nya metoder introduceras vid sjukhuset.
- Den senaste patientsäkerhetsmätning som sjukhuset genomfört indikerade stora skillnader i patient säkerhetskultur mellan klinikerna. Thoraxkliniken stod ut som särskilt problematisk. Ett arbete att stärka patientsäkerheten vid thoraxkliniken pågår.
- Statens haverikommissionen kom 2013 med en omfattande rapport föranledd av ett dödsfall på hjärtkliniken. Begränsade delar av rapporten har bäring på patientsäkerhetsarbetet vid sjukhuset i stort.
- Även om vi inte detaljgranskat avvikelssystemet Händelsevis så är vårt intryck att man fokuserat på antalet rapporterade avvikelser i stället för på kvalitet i rapporteringen och god återkoppling.
- Det har uppkommit frågor kring Macchiarinis verksamhet i stort vid sjukhuset. Även om hans tekniska skicklighet inte ifrågasatts, har det funnits tveksamheter kring indikationerna för några av de kirurgiska ingreppen. Han har också varit involverad i behandling av patienter med ECMO-behandling ("konstgjord lunga") som tillförts celler och tillväxtfaktorer i luftstrupen - även denna behandling har ifrågasatts.

Rekommendationer

Vi har inte haft ambitionen att genomlys patientsäkerhetsarbetet på sjukhuset i stort. Men Macchirininifallet har avslöjat brister i patientsäkerhetskulturen och patientsäkerhetsarbetet som möjligen gäller också på andra håll än bara vid de två granskade klinikerna.

- Sjukhusledningen bör utveckla sin kvalitetsgranskning av patientsäkerhetsarbetet vid sjukhuset. I den mån brister upptäcks bör arbetet utvecklas utifrån aktuell kunskap beträffande framgångsrikt patientsäkerhetsarbete ("resilient" organisation som är proaktiv, anpassningsbar och som fokuserar mer på korrekta och välfungerande processer och mindre på avvikelser/fel). Patientsäkerhetskulturen måste präglas av prestigelöshet, öppenhet och ifrågasättande.
- På klinik- och enhetsnivå bör hela den uppsättning av metoder som finns för att stärka patientsäkerheten utnyttjas. Man bör arbeta proaktivt med att systematiskt engagera olika kliniker/enheter i uppsökande/förebyggande arbete avseende patientsäkerhet.
- Ett förbättringsarbete för att stärka patientsäkerheten pågår vid thoraxkliniken. Sjukhusledningen bör omsorgsfullt följa detta arbete.
- Riskanalys bör regelmässigt utföras när nya metoder införs i vården. Detta gäller särskilt om man vill tillämpa nya metoder där HTA (Health Technology Assessment) inte går att använda eller har gett svårtolkad information, och när den nya metoden inte ingår i någon forskningsstudie. För att stödja en sådan riskanalys kan en särskild rådgivande funktion inrättas enligt den modell som finns vid universitetssjukhus i många länder (t ex Leiden, Nederländerna [1]).
- Systemet för avvikelserapportering bör ses över. Inriktningen kan behöva ändras från volym till kvalitet och snabb återkoppling/åtgärd av relevanta incidenter.
- Chefläkarnas ansvar för och roll i patientsäkerhetsarbetet bör vara mycket tydligt.
- Sjukhuset har nyligen inlett en granskning av Macchiarinis kirurgiska verksamhet, utöver transplantationerna. Det kan också finnas anledning att se över vissa icke-kirurgiska insatser som han deltog i, till exempel de ifrågasatta terapierna hos patienter under ECMO-behandling ("konstgjord lunga").

12.5 Kliniskt beslutsfattande

Lakttagelser

- Inför två av transplantationerna genomfördes multidisciplinära konferenser (MDK). Dessa fungerade otillfredsställande. I praktiken kom de att legitimera ingreppen.
- Inför de två andra transplantationerna (hos en och samma patient) genomfördes inga MDK.
- I vår utredning har vi sett exempel på grupptänkande och bandwagon-effekt på flera beslutsnivåer.
- Det fanns brister i samordningen mellan ÖNH- och thoraxkliniken.
- Det fanns oklarheter beträffande patientansvaret i vården efter operationerna. Macchiarinis splittrade verksamhet i många länder gick ut över patient-läkarkontinuiteten i vården.
- Man hade inte sammanställt erfarenheter från tidigare opererad(e) patient(er) när man beslutade att gå vidare i transplantationsserien.

Rekommendationer

- MDK måste kvalitetssäkras. MDK bör vara ett forum för ett kritiskt och medicinskt utbyte av kunskap och erfarenhet där relevanta kompetenser är representerade. Överväganden och beslut måste vara väl dokumenterade och ansvarsförhållandena tydliga.
- När MDK (och annat kliniskt beslutsfattande) ses över, bör man ta hänsyn till aktuell kunskap när det gäller grupptänkande och bandwagon-effekt.
- Det bör finnas tydliga rutiner för samordningen av större operationer (eller andra behandlingar) där flera kliniker är inblandade.
- Verksamhetschefen har ett ansvar för patient-läkarkontinuitet i vården. Detta blir särskilt angeläget när det gäller högspecialiserad vård där kompetensen är koncentrerad till enstaka eller några få person(er).
- När en principiellt ny metod införs bör man följa effekter och biverkningar patient för patient så att man har tillgång till erfarenhet från tidigare patienter när man fattar kliniska beslut.

12.6 Klinisk forskning

Iakttagelser

- Vi delar inte Macchiarinis, sjukhusets och KI:s bedömning att luftstrupstransplantationerna är att betrakta som sjukvård och inte som klinisk forskning. Att sjukhuset står fast vid denna uppfattning kan medföra risk för fortsatt glidning i tillämpningen av regelverket kring klinisk forskning.
- Etikprövningslagen avser även ”utvecklingsarbete på vetenskaplig grund”, något som förefaller vara mindre känt på sjukhuset.
- Sjukhuset har vid återkommande tillfällen återoplat Helsingforsdeklarationen som stöd för sin uppfattning att forskningsetisk bedömning inte krävdes. Man förefaller inte ha beaktat Helsingforsdeklarationens övergripande uppmaning att man som läkare primärt måste hålla sig till den nationella lagstiftningen.
- Händelserna kring Macchiarini har negativt påverkat respekten för den kliniska forskningen.

Rekommendationer

- I det påbörjade sjukhus- och KI-arbetet med interna riktlinjer för obeprövade metoder, bör särskild vikt läggas vid att säkra att etikprövningslagen och läkemedelsbestämmelser följs.
- Patienter/brukare är en resurs vid planering och genomförande av kliniska studier. Deras roll kan formaliseras genom konceptet Patient Research Partners.
- För att undvika risk för glidning i tillämpningen av regelverket kring klinisk forskning bör sjukhuset se över sin inställning i frågan om huruvida luftstrupstransplantationerna skulle ha etikgranskats eller inte.
- Flera av våra rekommendationer i andra avsnitt syftar till att stärka etiken när nya metoder introduceras i vården och att bevara respekten för den kliniska forskningen.

12.7 Nya obeprövade metoder

Iakttagelser

- Vid sjukhuset har det hittills saknats ett system för införande av nya metoder, beprövade eller obeprövade.
- En arbetsgrupp med deltagare från såväl sjukhuset som KI, ledd av chefläkaren, har bildats med uppgift att bland annat se över sjukhusets regler för gränslandet mellan sjukvård och klinisk forskning.

Rekommendationer

- En av målsättningarna med det nya initiativet bör vara att ta fram en tydlig struktur för hur nya obeprövade metoder ska tillämpas vid sjukhuset. Särskild etisk kompetens bör knytas till denna struktur (det etiska råd som för närvarande finns vid sjukhuset har en annan inriktning). Man kan överväga att införa en särskild funktion för ”ordnat införande och ordnad utmönstring” som tar ställning till nya respektive förlegade metoder (se också 12.4).
- När instruktionerna för en ny struktur för nya obeprövade metoder utformas bör man särskilt beakta de rekommendationer som nyligen kommit från Svenska Läkaresällskapet och Kungliga Vetenskapsakademien.
- Med det stora forskningsansvar Karolinska Universitetssjukhuset har, bör en grundinställning vara att nya, tidigare obeprövade metoder utvärderas i kliniska forskningsprojekt och således genomgår forskningsetisk granskning.

12.8 Samarbetet med KI

Iakttagelser

- Det har funnits tydliga kulturskillnader mellan sjukhusledningen och KI-ledningen i synen på hur man vill att sjukhuset ska utvecklas.
- I Macchiarinifallet har det funnits exempel på att sjukhuset alltför välvilligt ställt upp på KI:s initiativ och, i senare skede, på försvaret av Macchiarinis verksamhet.

Rekommendationer

- NKS (Nya Karolinska Sjukhuset) har en ambition att utvecklas i nära samarbete med KI. Kulturfrågorna blir då viktiga, inte minst på hög ledningsnivå. Det förefaller vara avgörande att de båda parterna samarbetar på likställd nivå. Vid gemensamma beslut måste ansvarsfördelningen mellan sjukhuset och KI vara tydlig. I övrigt saknar utredningen tillräcklig insyn i de komplexa relationerna mellan KI och sjukhuset för att komma med konkreta förslag på hur relationerna ska utvecklas.

12.9 Ekonomi

Iakttagelse

- Vi har inte fördjupat oss i de ekonomiska förhållandena, men kan konstatera att det beträffande två av patienterna funnits oklarheter kring betalningen av vården. Dessa ärenden är ännu inte avslutade.

Rekommendationer

- Sjukhuset bör tillsammans med Stockholm Care snarast göra ett ekonomiskt avslut för patient 1 och patient 2.
- Sjukhuset kan överväga att göra en grundlig genomgång av de ekonomiska förhållandena kring transplantationerna.

12.10 Medarbetare

Iakttagelser

- Självständiga medarbetare kan vara en stor tillgång för sjukvården. Men Macchiarini gavs alltför stort utrymme att agera självständigt. Otydliga ansvarsförhållanden och bristande samordning gjorde detta möjligt.
- Det kan finnas repressiva miljöer på sjukhuset som kan leda till tystnadskultur där kritik undertrycks. Både den tidigare och nuvarande sjukhusledningen har vidtagit åtgärder för att motverka en sådan kultur.
- Många av sjukhusets medarbetare på olika nivåer har tagit skada av Macchiarinifallet. Det har i debatten funnits en oförsonlighet som många farit mycket illa av. Detta är en arbetsmiljöfråga.

Rekommendationer

- Flera av våra andra rekommendationer syftar till att minska utrymmet för sådan självständighet som kan leda till bristande patientsäkerhet.
- Sjukhusledningen bör fortsätta arbetet med att motarbeta repressiva inslag, särskilt i patientsäkerhetsarbetet.
- Sjukhuset bör bearbeta de motsättningar som Macchiarinifallet skapat. Särskild expertkunskap kan behöva anlitas för att stödja en sådan "försoningsprocess".

Referens

1. Leids Universitair Medisch Centrum. Good Research practice & integrity. <https://www.lumc.nl/research/grp-and-integrity/grp/>.

Lista över intervjuade personer, alfabetisk ordning

Jan Andersson, professor, direktör för forskning och innovation, Stockholms läns landsting

Martin Birchall, Professor and Chair of Laryngology, University College of London

Gunnar Björck, överläkare, ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Tommy Björk, ordförande, Lungcancerförbundet STÖDET

Viktoria Björk, Strategic manager, Karolinska Trial Alliance, Karolinska Universitetssjukhuset

Mikael Blom, ekonomiansvarig, Stockholm Care AB

Ann-Britt Bohlin, tidigare chefläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Johan Bratt, tidigare chefläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Lena Brynne, avdelningschef, Stockholms medicinska biobank, Stockholms läns landsting

Lars-Olaf Cardell, professor och överläkare i öron-, näs- och halssjukdomar, enhetschef vid enheten för öron- näs- och halssjukdomar, Karolinska Institutet

Christine Cars-Ingels, kanslichef, Riksförbundet HjärtLung

Anders Franco Cereceda, professor och överläkare i thoraxkirurgi, prefekt för institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Institutet

Marie Chenik, tidigare etksamordnare, Karolinska Universitetssjukhuset

Matthias Corbascio, docent, överläkare i thoraxkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset

Sven-Erik Dahlén, professor och överläkare, chef för enheten för experimentell astma- och allergiforskning, Karolinska Institutet

Pierre Delaere, Professor of Oto-Rhino-Laryngology, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien

Yvonne Dellmark, ordförande, Karolinska Universitetssjukhusets läkarförening

Anders Ekblom, styrelseordförande, Karolinska Universitetssjukhuset

Ingemar Engström, professor och överläkare i barn- och ungdomspsykiatri, Örebro, tidigare ordförande för Svenska Läkaresällskapets etikdelegation

Stefan Engqvist, tidigare chefläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Li Felländer-Tsai, professor i ortopedi, prefekt vid CLINTEC-institutionen, Karolinska institutet

Nina Nelson Follin, chefläkare och chef för Staben Kvalitet och patientsäkerhet, Karolinska Universitetssjukhuset

Jan Forslid, tidigare biobankssamordnare, medicinskt ansvarig, Stockholms medicinska biobank, Stockholms läns landsting

Thomas Fux, överläkare, thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Bengt Gerdin, professor emeritus i intensiv- och brännskadevård vid Uppsala universitet, KI:s särskilde utredare i Macchiariniärendet 2015

Michael Nordh Grate, VD, Stockholm Care AB

Karl-Henrik Grinnemo, docent vid Karolinska Institutet och överläkare i thoraxkirurgi vid Akademiska sjukhuset, Uppsala, tidigare överläkare vid thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Helgi Guðbergsson, medicinsk chef på isländska försäkringskassan Sjúkratryggingar Íslands (SI)

Tómas Guðbjartsson, Professor of Thoracic Surgery, University of Iceland och Chief Consultant, The National University Hospital of Iceland, Reykjavik

Carl M Hamilton, ordförande, Cancerföreningen PALEMA

Göran Hermerén, professor emeritus i medicinsk etik, Lunds universitet, tidigare ordförande för Vetenskapsrådets expertgrupp för etik

Jan-Inge Henter, professor i klinisk barnonkologi vid Karolinska Institutet, FoU-chef vid Karolinska Universitetssjukhuset

Lars Hobert, tf chefsjurist, Socialstyrelsen

Mats Holmström, docent och klinisk lärare i öron-, näs- och halssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset och överläkare vid ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, tidigare verksamhetschef vid ÖNH-kliniken

Daniel Håkansson, jurist, tf chef för kansliavdelningen, Karolinska Universitetssjukhuset

Birgir Jakobsson, Director of Health vid den isländska vårdmyndigheten Landlæknir, tidigare sjukhusdirektör, Karolinska Universitetssjukhuset

Jan-Erik Juto, adjungerad professor i öron-, näs- och halssjukdomar, Karolinska Institutet och tidigare överläkare vid ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Richard Kuylenstierna, docent i öron-, näs- och halssjukdomar vid Karolinska Institutet, tidigare verksamhetschef vid ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Pierre Lafolie, universitetslektor vid Karolinska Institutet och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, vetenskaplig sekreterare vid Regionala etikprövningsnämnden, Stockholm

Helmuth Lang, tidigare överläkare i intensivvård vid thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Katarina Le Blanc, professor i klinisk stamcells forskning vid Karolinska Institutet och specialistläkare vid avdelningen för klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset

Jan Liska, docent i thoraxkirurgi vid Karolinska Institutet och överläkare i thoraxkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset

Ulf Lockowandt, docent i thoraxkirurgi vid Karolinska Institutet, verksamhetschef vid thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Lars Lundell, professor vid enheten för kirurgi, CLINTEC, Karolinska Institutet och överläkare vid Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset

Paolo Macchiarini, tidigare gästprofessor i klinisk regenerativ kirurgi, Karolinska Institutet, och överläkare vid ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Ann-Charlotte Orre, överläkare i thoraxkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset

Johan Permert, professor i kirurgi, enheten för kirurgi, CLINTEC, Karolinska Institutet, tidigare utvecklings- och innovationsdirektör vid Karolinska Universitetssjukhuset

Bo Risberg, professor emeritus i kirurgi vid Göteborgs Universitet, tidigare ordförande i forskningsetikkommittén och sekreterare i regionala etikprövningsnämnden, Göteborg

Marie Robertsson, projektledare, Mun- & Halscancerförbundet

Inger Ros, ordförande, Riksförbundet HjärtLung

Anne Rundquist, chefsjurist, Stockholms läns landsting

David Rönnegård, Lungcancerförbundet STÖDET

Melvin Samsom, sjukhusdirektör, Karolinska Universitetssjukhuset

Helena Scarabin, enhetschef, Socialstyrelsen

Oscar Simonson, ST-läkare i thoraxkirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, tidigare verksam vid thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Johan Stolpe, verksjurist, Läkemedelsverket

Johan Thyberg, professor emeritus i cell- och molekylärbiologi, Karolinska Institutet

Bo Tideholm, docent i öron-, näs- och halssjukdomar vid Karolinska Institutet, verksamhetschef, ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Harriet Wallberg-Henriksson, universitetskansler, tidigare professor i fysiologi vid Karolinska Institutet, tidigare rektor vid Karolinska Institutet

Gunnar Gustafsson Wiss, administrativ direktör, Karolinska Universitetssjukhuset

Lennart Åkerblom, Senior Expert, Bioteknologi, Läkemedelsverket

Gunnar Öhlén, chefläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Klas Östman, tidigare presschef, Karolinska Universitetssjukhuset