



Rektor

Ärende om misstanke om oredlighet i forskning angående professor Paolo Macchiarini

Bakgrund

Två anmälningar om misstanke om oredlighet i forskning har den 18 augusti (bilaga 1) och den 24 september 2014 (bilaga 2) inkommit från Matthias Corbascio, docent vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, Thomas Fux, forskarstuderande vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, Karl-Henrik Grinnemo, forskare vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset och Oscar Simonson, doktorand vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset (hädanefter anmälarna). De två anmälningarna avser sex vetenskapliga arbeten (i det följande betecknade artikel 1–6):

Philipp Jungebluth, Evren Alici, Silvia Baiguera, Katarina Le Blanc, Pontus Blomberg, Béla Bozóky, Claire Crowley, Oskar Einarsson, Karl-Henrik Grinnemo, Tomas Gudbjartsson, Sylvie Le Guyader, Gert Henriksson, Ola Hermanson, Jan Erik Juto, Bertil Leidner, Tobias Lilja, Jan Liska, Tom Luedde, Vanessa Lundin, Guido Moll, Bo Nilsson, Christoph Roderburg, Staffan Strömblad, Tolga Sutlu, Ana Isabel Teixeira, Emma Watz, Alexander Seifalian and Paolo Macchiarini. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet* 2011;378(9808):1997-2004. (Artikel 1)

Stephen F Badylak, Daniel J Weiss, Arthur Caplan and Paolo Macchiarini. Engineered whole organs and complex tissues. *Lancet* 2012;379(9819):943-952. (Artikel 2)

Philipp Jungebluth, Johannes C Haag, Mei Lim Lim, Greg Lemon, Sebastian Sjöqvist, Ylva Gustafsson, Fatemeh Ajalloueian, Irina Gilevich, Oscar Simonson, Karl H Grinnemo, Matthias Corbascio, Silvia Baiguera, Constantino Del Gaudio, Staffan Strömblad and Paolo Macchiarini. Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation. *Biomaterials* 2013;34(16):4057-4067. (Artikel 3)

Constantino Del Gaudio, Silvia Baiguera, Fatemeh Ajalloueian, Alessandra Bianco and Paolo Macchiarini. Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs? *J Biomed Mater Res* 2014;102(7):2427-2447. (Artikel 4)

Philipp Jungebluth and Paolo Macchiarini. Airway transplantation. *Thorac Surg Clin* 2014;24(1):97-106. (Artikel 5)

Fatemeh Ajallouelian, Mei Ling Lim, Greg Lemon, Johannes C Haag, Ylva Gustafsson, Sebastian Sjoqvist, Antonio Beltran-Rodriguez, Constantino Del Gaudio, Silvia Baiguera, Alessandra Bianco, Philipp Jungebluth and Paolo Macchiarini. Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds. *Biomaterials* 2014;35(20): 5307-5315. (Artikel 6)

Artiklarna 1, 3 och 6 är originalartiklar, som rapporterar nya vetenskapliga rön, medan artiklarna 2, 4 och 5 är översiktsartiklar som huvudsakligen sammanfattar och kommenterar tidigare publicerade data, de senare antingen genererade inom författargruppen eller av andra forskare. Fokus i både anmälningar och efterföljande utredning placeras på artikel 1 och det patientfall som utgör basen för denna artikel, då somliga brister som påtalas rörande detta arbete, enligt anmälarna, i liknande form även anses föreligga i övriga artiklar.

Artiklarna (1–6) beskriver transplantation av en syntetisk protes (kan även betecknas transplantat eller ”graft”) till tre patienter med, utifrån etablerade kirurgiska tekniker, inoperabla sjukdomar i luftstrupen. Artikel 1 rapporterar den första transplantationen av en syntetisk luftstrupe på människa (patient 1), där protesen först *in vitro* med användning av en så kallad bioreaktor täckts med autologa benmärgsderiverade stromaceller och konditionerats med vissa farmaka.

Artikel 2 (den första översiktsartikeln) baseras på den operation som utgjorde utgångspunkten för artikel 1 och inkluderar även data från uppföljning av patient 1 upp till åtta månader postoperativt.

I artikel 3 beskrivs en ny teknik för bedömning av cellviabilitet på syntetiska organ och vävnader. Observationer från operationen på patient 3 ingår även som exempel på användning av den teknik man utvecklat.

Artikel 4 (den andra översiktsartikeln) refererar till patient 1 och tillför ny information om det kliniska tillståndet hos den opererade patienten upp till tolv månader efter operationen.

I artikel 5 (den tredje översiktsartikeln) summeras förloppen för de patienter som hittills opererats med olika luftstrupsproteser.

Artikel 6 rapporterar en ny teknik för utvärdering av biokompatibiliteten hos de syntetiska polymerbaserade luftstrupsproteser som forskargruppen utnyttjat. Artikeln refererar även till kliniska data, som hänför sig till patient 1.

Anmälarna ifrågasätter flera komponenter i de publicerade artiklarna och därmed också de slutsatser som dragits om en funktionell luftstrupsprotes. I den första anmälan, som inkom till Karolinska Institutet den 18 augusti 2014, är den övergripande anmärkningen att det faktiska kliniska förloppet för de tre opererade patienterna inte överensstämmer med de resultat som publicerats i de sex artiklarna, då författarna försummat att rapportera såväl peroperativa som långsiktiga postoperativa komplikationer. Anmälarna hävdar att konstateranden i artiklarna om att ett syntetiskt luftstrupstransplantat kan utvecklas till en fungerande luftväg saknar belägg, utifrån hur resultaten från utförda biopsier och bronkoskopier redovisas i patienternas journalhandlingar. Vidare framför anmälarna att för samtliga sex artiklar gäller att de antingen innehåller data som

förfalskats eller att viktiga uppgifter uteslutits eller saknas på grund av försummelse. Anmälarna påpekar också att studier av den aktuella syntetiska proteserna borde ha utförts i stordjursmodeller, med lång uppföljning avseende protesfunktionen, innan de användes på människa.

En andra huvudkomponent i anmälan avser avsaknad av etiktillstånd för forskning på människa. Då samtliga tre patienter, enligt anmälarna, opererades elektivt efter månadslång planering, kan ingreppen inte heller klassificeras såsom utförda på vitalindikation (användning av humanitära skäl - "compassionate use" eller "sjukhusundantaget"). Man noterar också att patienterna, trots avsaknad av etiktillstånd, har undertecknat formulär (där vissa formuleringar dessutom ifrågasätts av anmälarna), där patienterna intygar att informerats samtycke till operationen lämnats. Detta förfarande kan ha varit missledande, då det kan ha förmedlat ett intryck av att ingreppet tidigare godkänts av relevanta myndigheter.

En tredje central del i anmälan gäller avsaknaden av tillstånd från Läkemedelsverket (LMV) att använda den syntetiska luftstrupsproteserna på människa. Därutöver har tre substanser, två läkemedel och en kemikalie för laboratoriebruk (TGF- β 3 [transforming growth factor- β 3, från R&D Systems], G-CSF [granulocyte colony stimulating factor, från Amgen Europé BV] och en syntetisk erythropoietinanalogue [Epoetin beta, från Roche]), utnyttjats i sammanhang för vilka godkännande saknas.

Den andra kompletterande anmälan, som inkom till Karolinska Institutet den 24 september 2014, omfattar anmälarnas uppfattning om att definitiva fynd talande för tumörrecidiv hos patient 1 saknades samt ytterligare aspekter på den användning av tre substanser som också berördes i den första anmälan. Anmälarna framför att vare sig en preoperativ CT-undersökning, biopsier från luftstrupen eller en benmärgsbiopsi indikerade förekomst av malignitet hos patient 1, medan däremot en PET-undersökning (PET-DT med ^{18}F -FDG) visade en bild förenlig med förekomst av tumörvävnad. Inte heller inspektion under operationen samt fryssnitt från peroperativ biopsi detekterade misstänkt tumörvävnad. Trots detta utfördes ingreppet där luftstrupen ersattes med en syntetisk protes. Anmälarna konstaterar också att ingen dokumentation av en postoperativ histologisk analys av patientens egen luftstrupe kan påträffas i journalhandlingarna för patient 1. Sammanfattningsvis anser anmälarna att patient 1 genomgick ett mycket stort, experimentalkirurgiskt ingrepp utan klara pre-, per- och postoperativa tecken på aktuell tumörsjukdom.

Beträffande de tre substanserna, varav en saknar godkännande för användning på människa, framhåller anmälarna att vetenskapligt stöd saknas för användning i "suprateapeutiska" doser, enligt det protokoll som beskrivits i den första artikeln. Man noterar vidare att två av de opererade patienterna hade en känd cancerdiagnos, vilket gör användning av tillväxtfaktorer vanskelig, samt att samtliga tre patienter drabbades av potentiellt livshotande postoperativa tromboemboliska komplikationer, vilka skulle kunna ha samband med administrationen av de tre substanserna.

Anmälan om misstanke om oredlighet i forskning har dessförinnan den 24 juni 2014 inkommit till Karolinska Institutet från Oscar Simonson, Matthias Corbascio och

Karl-Henrik Grinnemo avseende en annan vetenskaplig originalartikel, vilken baseras på experimentella studier på råttor (bilaga 3). Denna första anmälan omfattas inte av det föreliggande rektorsbeslutet, utan behandlas i ett separat beslut.

Ärendets handläggning

Karolinska Institutet har, enligt 1 kap. 16 § högskoleförordningen (1993:100), genomfört en utredning om misstanke om oredlighet i forskning. Efter att den allra första anmälan inkommit till Karolinska Institutet den 24 juni 2014 påbörjades rektors utredning den 7 juli 2014 genom att professor Paolo Macchiarini (hädanefter Macchiarini) tillskrevs och ombads yttra sig över denna anmälan. Ett yttrande från Macchiarini inkom den 3 augusti 2014 till Karolinska Institutet. Efter att de två anmälningarna rörande de sex kliniska arbetena inkommit enligt ovan, initierade Karolinska Institutet sökandet efter en oberoende, extern, svenskspråkig sakkunnig, med erfarenhet av såväl experimentell som klinisk patientnära forskning och utan jävsförhållande till de inblandade forskarna, som skulle kunna åta sig uppdraget att granska huruvida de sammanlagt sju kritiserade artiklarna kunde bedömas vara uttryck för oredlighet i forskning. Beslut att ge Bengt Gerdin, professor emeritus vid Uppsala universitet (hädanefter Gerdin), uppdrag att sammanställa ett särskilt yttrande fattades den 25 november 2014. Advokat Christian Olofsson ombads i januari 2015 att biträda Gerdin med juridiska aspekter på bedömningen av påståenden om oredlighet i forskning eller det av Vetenskapsrådet därutöver använda synonyma begreppet ”vetenskaplig oredlighet”. Som del i den utredning som genomfördes av Gerdin inkom Macchiarini den 6 april 2015 med svar på de två anmälningarna samt på frågor från Gerdin (bilaga 4). Efter att det särskilda yttrandet från Gerdin inkommit till Karolinska Institutet den 13 maj 2015 (bilaga 5) bereddes samtliga författare till de sammantaget sju kritiserade artiklarna tillfälle att yttra sig över det särskilda yttrandet. Trettioen (31) yttranden inkom därvid till Karolinska Institutet per den 24 juni 2015, varav tjugoen (24) berör den anmälan som behandlas i föreliggande rektorsbeslut (bilagorna 6–29).

Invändningar om jäv har riktats mot Gerdin. Kritik har också framförts mot Gerdins arbetssätt och resultatet av hans arbete samt mot det faktum att endast en extern utredare använts.

Det särskilda yttrandet från Gerdin

Det arbetssätt som använts av Gerdin har omfattat analys av vid utredningens början tillgängligt skriftligt material samt av skriftligt material som därefter efterfrågats av Gerdin. Detta arbetssätt har av Gerdin bedömts vara tillfyllest för att besvara huvudfrågan huruvida oredlighet i forskning förekommit eller ej, såsom detta begrepp definierats för svenska förhållanden av Vetenskapsrådet. Intervjuer av de inblandade har inte genomförts och skulle, enligt Gerdin, inte ha kunnat ändra bedömningen av de sakfrågor som har relevans i relation till frågan om oredlighet i forskning.

Gerdins bedömning av allvarlighetsgraden vid misstänkt vetenskaplig oredlighet utgår från den av Vetenskapsrådet använda termen ”grad av oredlighet”, vilken relaterar till ”upprepning” och ”omfattning” av ett klandervärt beteende. Därutöver inkluderas i Gerdins syn på graden av allvarlighet en bedömning av (i) huruvida klandervärda

handlingar varit medvetna, (ii) om de saknar annat syfte än att förvränga den objektiva bilden av verkligheten samt (iii) om handlingarna avser för det vetenskapliga arbetet centrala och bärande resultat.

Gerdin konstaterar vidare att Vetenskapsrådets definition av oredlighet i forskning inte innefattar vissa former av oacceptabla beteenden vid forskning, såsom brott mot etikprövningslagen eller läkemedelslagstiftningen, då avsteg från vad som stipuleras i dessa regelverk regleras i annan lagstiftning och kan vara förenat med straffansvar.

Vid bedömning av ansvarsförhållanden för innehållet i de vetenskapliga publikationerna anser Gerdin att huvudförfattaren har ett stort ansvar och att detta är större än det ansvar som åvilar övriga författare. Han framhåller samtidigt att omfattningen av huvudförfattarens ansvar inte i alla vetenskapliga sammanhang definieras på ett identiskt eller konsekvent sätt. Beskrivningen av huvudförfattarens ansvar varierar t.ex. mellan olika vetenskapliga tidskrifter samt beror det på huruvida huvudförfattaren även är ytterst ansvarig för hela forskningsprojektet.

Gerdin utgår vidare i sin granskning från att originalfynd, som publiceras i en vetenskaplig tidskrift efter så kallad peer review, måste betraktas som resultat av forskning.

Av det särskilda yttrandet från Gerdin framgår bl.a. följande:

Artikel 1: Gerdin bedömer det som osannolikt att patient 1, som det beskrivs i artikeln, varit symtomfri fem månader efter operationen. Han anser också att det saknas underlag, i de för honom tillgängliga handlingarna, för påståendet i artikeln att luftstrupsprotesen vid denna tidpunkt hade bevarade anastomoser som uppvisade en kärlförsedd neomukosa och delvis täcktes av epitel med närmast normalt utseende. Tillgängliga PAD-utlåtanden på biopsier tagna vid bronkoskopier utförda när åtta, tio och elva veckor förflutit efter operationen är, menar Gerdin, inte förenliga med författarnas påstående om att protesens delvis var täckt med epitel av närmast normalt utseende. Ett biopsiutlåtande, enligt artikeln från biopsi utförd 1 vecka efter operationen, kan inte påträffas i Karolinska universitetssjukhusets journalhanteringssystem. Vidare förekommer i artikeln utsagor om förhållanden som iakttagits inom fyra månader från ingreppet trots att det i journalhandlingarna saknas uppgifter om förhållandena efter fyra månader.

Gerdin konstaterar, beträffande frågan om etikillstånd, att godkännande från den lokala etikkommittén saknas. Påståendet i artikeln om att godkännande från "the local scientific ethics committee" förelåg är således felaktigt enligt Gerdin.

Anmälarna ifrågasätter om patient 1 *de facto* drabbats av ett tumörrecidiv, trots klinisk misstanke om ett sådant. Gerdins sammantagna bedömning i denna fråga är att man måste misstänka att patient 1 inte hade ett aktivt tumörrecidiv och att detta förhållande bör föranleda ett ställningstagande av sjukvårdshuvudmannen till en särskild utredning.

Användningen av de tre substanser, som ingår i det protokoll som redovisas i artikeln, anser Gerdin bör utredas av LMV.

Artikel 2: Frågeställningen rörande denna översiktsartikel gäller främst påståendet i artikeln om att luftstrupsprotesen hos patient 1 var välfungerande, väl kärlförsedd och tapetserad med en välutvecklad frisk mukosa åtta månader efter transplantationen. Detta

påstående finner Gerdin inte vara styrkt, vare sig av tillgängliga journalhandlingar eller av Macchiarinis svar på anmälarnas kritik.

Artikel 3: I denna artikel, vilken primärt rapporterar en ny teknik för bedömning av cellviabilitet på syntetiska organ och vävnader, redovisas resultat från det ingrepp som utfördes på patient 3. Anmälarna ifrågasätter dels huruvida ett skyndsamt ("immediate") behov av det aktuella kirurgiska ingreppet förelåg, dels beskrivningen av vissa karakteristika hos den transplanterade luftrörsprotesen vid en vecka respektive fem månader efter operationen.

Gerdin konstaterar sammanfattningsvis att beskrivningen i artikeln är ofullständig med avseende på förekomst av signifikanta postoperativa problem och därmed förskönande.

Artikel 4: Artikel 4 (den andra översiktsartikeln) tillför ny information om det kliniska tillståndet hos patient 1 upp till tolv månader efter operationen. Huvudfrågeställningen rörande denna artikel är författarnas beskrivning av det kliniska tillståndet vid tolv månader, där författarna bl.a. noterar att en normal luftväg förelåg och att patientens lungfunktion förbättrats. Gerdin finner att den bild som redovisas avseende det postoperativa förloppet under det första året (observationer rapporterade i artikeln vid tidpunkterna en vecka, två månader och ett år efter operationen) är, med hans egna ord, "mycket förskönande".

Artikel 5: Anmälarnas kritik mot denna översiktsartikel, vilken diskuterar behovet av luftvägstransplantationer, utvecklingen inom detta fält och framtidsperspektiven, fokuserar på innehållet i en tabell som summerar förloppen för de patienter som hittills opererats med olika luftstrupsproteser, av vilka åtta fått proteser med syntetiskt stödmaterial. Gerdin bedömer här att förloppen för de patienter som opererats av huvudförfattaren beskrivits på ett obalanserat sätt, genom att komplikationer som särskilt drabbat två av patienterna och som krävt aktiva åtgärder inte inkluderats.

Artikel 6: Beträffande denna artikel, vilken primärt rapporterar en ny teknik för utvärdering av biokompatibiliteten hos syntetiska, polymerbaserade luftrörsproteser, riktar Gerdin skarp kritik mot det sätt som författarna beskriver utfallet hos patient 1, vilken avled kort tid efter att manuskriptet insänts till tidskriften men dryga en månad innan det accepterades för publicering. Beskrivningen av, vad Gerdin karakteriserar som, ett långt och besvärligt förlopp anser han vara förskönande, eftersom viktiga uppgifter rörande betydande komplikationer undanhållits. Gerdin vänder sig särskilt emot att patient 1 i artikeln beskrivs som om han fortfarande vore i livet och endast besväras av en kronisk fistulering vid den distala anastomosen till vänster huvudbronk, vilken fordrat endoskopiska interventioner.

Gerdins övriga kommentarer

Gerdin förmedlar i ett särskilt avsnitt sina perspektiv på den situation som förelåg vid tidpunkten för de tre operationerna, vad avser överväganden av tillståndsbehov och relaterade myndighetskontakter. Han diskuterar också begreppet "compassionate use".

Hans slutsatser innefattar bl.a. att en såsom experimentell betraktad kirurgisk behandling måste betecknas som klinisk forskning och att ett stort antal analyser som utförts på vävnad som tillvaratagits vid sådan behandling måste klassificeras som "forskning som

avser människor” och därmed undergå etikprövning. Beträffande frågan huruvida den kliniska verksamhet som granskats har utspelats inom ramen för gällande lagstiftning, om den ska uppfattas som klinisk läkemedelsprövning alternativt inrymmas inom det så kallade sjukhusundantaget, konkluderar Gerdin att en otydlig kommunikation mellan de tre inblandade institutionerna – Karolinska universitetssjukhuset, Karolinska Institutet och LMV – kan ha bidragit till den situation som uppkommit. Han konstaterar vidare att begreppet ”compassionate use” i Europa endast omfattar användning av vissa icke registrerade läkemedel, varför de åtgärder som genomförts på de tre patienterna inte omfattas av detta begrepp.

Gerdin noterar även att en av anmälarna, Karl-Henrik Grinnemo, är medförfattare och därmed medansvarig för artikel 1, och att denne, liksom samtliga övriga medförfattare, bl.a. intygat att han haft tillgång till alla data som genererats under studien och tagit ansvar för validiteten hos dessa. Vidare är Oscar Simonson, Matthias Corbascio och Karl-Henrik Grinnemo medförfattare till artikel 3. De har i denna roll, med sina namnunderskrifter, dels accepterat sitt medförfattarskap och manuskriptets innehåll, dels bekräftat att tillstånd från relevanta institutioner föreligger för det arbete som utgör underlag för artikeln. Detta, menar Gerdin, innebär att de förhållanden, som anmälarna lyfter fram från artiklarna 1 och 3 i sina anmälningar, bör ha varit kända för dem när artiklarna skrevs och publicerades. Gerdin konkluderar också att ”det som en gång framskymtat vara en i vissa avseenden sammanhållen forskningsstruktur efter viss tid splittrats och att denna splittring på ett eller annat sätt är kopplad till den anmälan om misstänkt oredlighet som gjorts.”

Sammanfattningsvis anser Gerdin att det föreligger avsteg från god forskningssed i samtliga sex granskade artiklar, att huvudförfattaren Macchiarini bör ha varit medveten om att kliniska förhållanden beskrivits felaktigt och att viktig information undanhållits och att Macchiarini därmed gjort sig skyldig till oredlighet i forskning.

Macchiarinis svar på de anmälningar som inkom till Karolinska Institutet den 18 augusti respektive den 24 september 2014 samt hans yttrande över det särskilda yttrandet från Gerdin

Macchiarini avfärdar sammantaget kategoriskt samtliga anklagelser mot honom rörande oredlighet i forskning. Han konstaterar att den utredning som genomförts av Gerdin inte har baserats på samtliga tillgängliga handlingar av relevans för de sex artiklarna, vilket i sin tur influerat det särskilda yttrandet. Han framhåller också att han personligen, först efter att det särskilda yttrandet inkommit, systematiskt gått igenom viss relevant bakgrundsdokumentation, för vilken antingen olika medarbetare ansvarat eller som upprättats inom sjukvården och därmed ej varit omedelbart tillgänglig för honom. Detta material har han även av språkliga skäl inte gått igenom tidigare utan fått sig presenterat i form av sammanfattningar av text eller som figurer. Detta har tyvärr medfört att hans initiala svar på anmälarnas skrivelser och frågor från Gerdin i vissa avseenden varit ofullständiga.

Macchiarini noterar vidare att de två anmälningarna inkommit i tidsmässig relation till att hans medarbetare Philipp Jungebluth inlämnat en anmälan rörande misstanke om

oredlighet i forskning rörande Karl-Henrik Grinnemo, vilken sedermera resulterade i att Grinnemo befanns vara skyldig till plagiering (Karolinska Institutets dnr 2-1309/2014).

Av Macchiarinis svar framgår bl.a. följande:

Angående artikel 1:

Genomgång av journalhandlingar och samtal med kliniska kollegor i Sverige och på Island, vilka har tillgång till för huvudförfattaren, anmälarna och Gerdin otillgängligt material, varav delar ingår i separata yttranden från dem, har nu ägt rum. Denna genomgång ger, enligt Macchiarini, en bild som är helt i linje med de beskrivningar som görs i artikeln av både det kliniska tillståndet, luftrörspotesens anastomoser och protesens epitelialisering hos patient 1. Specifikt finns bl.a. uppgifter om patientens kliniska status från ansvariga isländska läkare. Macchiarini påpekar också att anmälarna i sin anmälan selektivt citerat journalanteckningarna från återintagningen på Karolinska universitetssjukhuset 5,5 månader efter operationen. Det faktum att patient 1 rörde sig fritt, bodde med hustru och barn i eget hus och sedan två månader var medicinfri framgår inte av anmälan. Patient 1 hade vid denna tidpunkt återintagits för avlägsnande av granulovävnad och hade definitivt inte svåra symtom. Protesen visade enligt upprepade bronkoskopier och biopsier, inkluderande den som utförts en vecka efter operationen, tydliga tecken på epitelutväxt. Ett observandum enligt Macchiarini är dels att en av de biopsier, som enligt anmälarna varit "negativ" och därigenom motsagt artikelns slutsatser, härrör från en preoperativ undersökning, dels att samtliga biopsiutlåtanden inte finns tillgängliga i Karolinska universitetssjukhusets journalsystem. Ansvarig patolog, Dr Béla Bozóky, vilken också inkommit med ett eget yttrande, intygar också att de beskrivningar av biopsifynden, som finns dokumenterade hos honom, överensstämmer med vad som rapporterats i den aktuella artikeln.

Beträffande frågan om etiktillstånd framhåller Macchiarini att företrädare för Karolinska universitetssjukhuset gjort de efterfrågningar hos relevanta myndigheter och beslutsfattare samt fått de tillstånd som varit nödvändiga för det transplantationskirurgiska ingrepp som utförts. Han har uppfattat att man konstaterat att operationen skulle bedömas inom ett medicinetiskt ramverk, utifrån det tillståndsbeslut som fattats av Karolinska universitetssjukhusets etikeråd (bilaga 30), och att de riktlinjer som formulerats av International Society for Stem Cell Research (ISSCR) tillåter ingrepp på enstaka patienter utan att de ingår i en klinisk studie (bilaga 31). Macchiarini och de kliniker som medverkat i besluten om operation på patient 1 har följaktligen följt de kriterier som stipulerats av ISSCR i rekommendation 34. Macchiarini konkluderar därför att anmälarna och Gerdin har fel när de hävdar att tillstånd för det kirurgiska ingreppet inte förelåg och konstaterar att den formulering i artikeln som kritiserats är adekvat. När det gäller frågan om det i skrift givna informerande samtycke som lämnats för ingreppet framhåller Macchiarini att skriftligt informerande samtycke inte krävs i Sverige, men att denna procedur följdes därför att dokumentation av att patienten förstått och samtycker till ingreppet ingår i ISSCR:s riktlinjer.

Anmälarna och Gerdin ifrågasätter om patient 1 *de facto* drabbats av ett tumörrecidiv, trots klinisk misstanke om ett sådant. Macchiarini motsätter sig denna slutsats och framhåller att såväl deltagarna vid en multidisciplinär patientkonferens vid Karolinska Universitetssjukhuset, som svaret på en begäran om "second opinion" från Harvard

University, bedömde tumörrecidiv vara den mest sannolika diagnosen och att kirurgi var nödvändig för att förhindra att den redan i detta läge dyspnosiske patient 1 skulle kvävas till döds. För denna bedömning talar att den maligna tumören endast exciderades partiellt vid den ursprungliga operationen på Island 2009. Vidare krävdes vid den tidpunkt när patient 1 kommit till Karolinska universitetssjukhuset ett icke-konventionellt ingrepp, oavsett om tumören skulle vara malign eller ej, beroende på det sätt på vilket den progressivt växte in i luftstrupslumen. Macchiarini framhåller också att den peroperativa biopsin, av flera skäl, avsiktligt togs utanför området för den visuellt bedömda tumörutbredningen. Huvudskälet till detta beslut var att den föregående operationen komplicerats av massiv och nära fatal blödning, vilken uppkommit i anslutning till biopsi av tumören, och att PAD-resultaten för en biopsi från tumören inte skulle påverka det efterföljande kirurgiska ingreppet. Han konstaterar också att operationspreparatet, såsom indikerats i journalanteckningarna, skickats till patologavdelningen för omedelbar undersökning. Utöver muntligt besked från ansvarig anestesilog, som medverkade vid operationen, till operatören om att hela tumören avlägsnats har Macchiarini, liksom anmälnarna och Gerdin, inte kunnat återfinna PAD-resultatet för själva tumören.

Då Macchiarini uppfattar att Gerdin inte faller några personliga kommentarer beträffande användningen av de tre substanser som ingår i det protokoll som redovisas i artikeln, utöver att han anser att detta förfaringsätt bör utredas av LMV, konstaterar Macchiarini endast att han och hans medarbetare anser att alla delar av deras arbete utförts i enlighet med svensk och internationell lag och andra regelverk.

Angående artikel 2: Macchiarini vidhåller att beskrivningen i denna översiktsartikel av såväl uppföljningens längd som luftstrupsprotesens funktion och utseende hos patient 1 överensstämmer med dokumenterade kliniska data. Han framhåller i detta sammanhang att samtliga bronkoskopi- och PAD-utlåtanden inte var tillgängliga varken för honom själv, när han inlämnade sina första svar på de framförda anklagelserna, eller för anmälnarna och Gerdin.

Fyndet av såväl kärlförsörjning och epitel i mitten av protesen vid bronkoskopiundersökningen utförd efter 5,5 månader är enligt Macchiarini av särskild betydelse, då det gav anledning till tillförsikt rörande läkningsprocessen för mukosan över protesen. Det är också viktigt att vara medveten om att vissa biopsier medvetet inte togs från protesen utan från granulationsvävnaden, dels för att upptäcka eventuellt tumörrecidiv, dels för att undvika risken för perforation av protesen. Av denna anledning föreligger fler visuella än PAD-baserade bedömningar av epiteltillväxten. Macchiarini anser också att det förtjänar att påpekas att bronkoskopin efter tolv månader också påvisar epitelbeklädnad av protesen.

Kritiken av hur författarna beskriver patientens tillstånd under uppföljningstiden tillbakavisas helt av Macchiarini, som hänvisar till de regelbundna kontroller som ägt rum hos ansvariga läkare på Island och det separata yttrande som lämnats av dem. Den övergripande beskrivning som förmedlats till kollegorna i Stockholm var att patienten uppvisade normal andning och endast besökt sjukhus för rutinkontroller.

Angående artikel 3: Macchiarini förnekar att beskrivningen av de faktiska erfarenheterna från det ingrepp som utfördes på patient 3 var förskönade i denna artikel, vilken beskriver en ny teknik för bedömning av cellviabilitet på syntetiska organ och vävnader.

I anmälan ifrågasätts dels huruvida ett skyndsamt ("immediate") behov av det aktuella kirurgiska ingreppet förelåg, dels beskrivningen av vissa karakteristika hos den transplanterade luftrörspirotesen vid en vecka respektive fem månader efter operationen. Den senare beskrivningen bedömer Gerdin vara ofullständig med avseende på förekomst av signifikanta postoperativa problem och därmed förskönande.

Beträffande tillståndet för patient 3 vid operationstillfället styrks den bedömning som gjordes på Karolinska universitetssjukhuset av tidigare bedömning i hemlandet utförd av lokal medicinsk expertis (bilaga 32). Macchiarini ifrågasätter också relevansen, i det aktuella sammanhanget, beskrivning av en ny analysmetod, av mer detaljerad beskrivning av det aktuella kliniska respektive protesrelaterade tillståndet för patient 3. Postoperativa komplikationer, varav flera var relaterade till patientens svåra situation preoperativt, var därutöver förväntade hos denna såväl medicinskt som kirurgiskt mycket komplexa patient och i samtliga fall utan relevans för artikelns slutsatser. Han tillstår dock samtidigt att denna åsikt inte behöver delas av alla läsare.

Angående artikel 4: Macchiarini motsätter sig bedömningen att en mer detaljerad beskrivning av de postoperativa komplikationerna hos patient 1 skulle ha varit av särskilt stort värde i en översiktsartikel, som diskuterade för- och nackdelar med olika typer av syntetiska proteser samt gjorde en jämförelse mellan dessa och författarnas erfarenheter av recellulariserade naturliga proteser. Han avfärdar därför Gerdins bedömning att utelämnade av en mer detaljerad diskussion av patient 1 skulle utgöra oredlighet i forskning. Han motsätter sig också anmälarnas och Gerdins uppfattningar att beskrivningen i artikeln av tillståndet för patient 1 fram till, och vid, tolv månader, där författarna bl.a. noterar att en normal luftväg förelåg och att patientens lungfunktion förbättrats, ej skulle vara förenlig med uppgifter om patienten i journalhandlingarna och därmed förskönande. Samtidigt medger Macchiarini att hans ursprungliga svar på de inkomna anmälningarna var inadekvata, då specifika referenser och journaluppgifter inte tillhandahölls vid detta tillfälle. På bas av genomgång av fler journalhandlingar än vad som sannolikt har varit tillgängliga för Gerdin och efter kontakter med för patient 1 ansvariga kollegor på Island, hävdar Macchiarini att en bild framträder av patientens tillstånd, som överensstämmer med den som lämnats i artikeln.

Sammanfattningsvis hade patient 1, vilken i frånvaro av luftrörstransplantation skulle ha avlidit av kvävning under det år som förflutit, under en längre period som föregick slutförandet av artikeln en god livskvalitet, enligt Macchiarini. Han var inte intuberad, andades utan extra syretillförsel och kunde slutföra sina akademiska studier. Stentar hade införts för att motverka bildandet av granulovävnad. När arbetet med manuskriptet slutfördes var funktionen hos höger lunga mycket dålig, vilket berodde på blodproppsbildning i höger lungartär, den senare en komplikation till den initiala tumörkirurgin som fordrade rekonstruktion av den högra lungartären. Denna komplikation kan enligt Macchiarini inte anses vara relaterad till luftstrupstransplantationens i sig utan var kopplad till patientens grundsjukdom och tumöranatomi. Patient 1 deltog också i ettårsfirandet av den genomgångna operationen och lät sig då, liksom de ansvariga läkarna, intervjuas.

Mot denna bakgrund konstaterar Macchiarini att den kliniska situationen för patient 1 vid denna tidpunkt inte kunde vara, som Gerdin formulerade sig, extremt allvarlig

(”extremely serious”) och hävdar istället att luftstrupstransplantationen i detta läge måste betraktas som framgångsrik och protesens funktion som lovande.

Angående artikel 5: Anmälarnas kritik mot denna översiktsartikel fokuserar på innehållet i en tabell, som summerar förloppen för de patienter som hittills opererats med olika luftstrupsproteser. Gerdin bedömer här att förloppen för de patienter som opererats av huvudförfattaren beskrivits på ett obalanserat sätt, genom att komplikationer som särskilt drabbat två av patienterna (patient 1 och patient 3), och som krävt aktiva åtgärder, inte inkluderats. Macchiarini framhåller här att Gerdin måste ha missuppfattat tabellen, där den vänstra kolumnen i den nedre delen av tabellen inte är kopplad till den högra kolumnen, i vilken patientförlopp listats. Gerdins slutsats, rörande hur de två patienterna med malign sjukdom, vilka opererats av Macchiarini, presenterats i tabellen, är alltså felaktig. Beträffande patient 3 vidgår Macchiarini att beskrivningen inte inkluderar att denna patient behövt en andra transplantation och förklarar sig beredd att diskutera möjligheten att skicka in ett erratum till tidskriften med denna information. Han motsätter sig däremot Gerdins bedömning att han aktivt undanhållit information och förskönat resultaten och därmed gjort sig skyldig till oredlighet i forskning. Som stöd för sin bild av presentationen av de resultat som uppnåtts citerar Macchiarini ett avsnitt i artikeln som berör de slutsatser som dras och, som han upplever det, tydligt refererar till de komplikationer och misslyckanden man upplevt.

Angående artikel 6: Macchiarini förnekar att författarna förskönat beskrivningen av förloppet hos patient 1 och därmed gjort sig skyldig till oredlighet i forskning. Den information som gavs i artikelns introduktionsdel var ägnad att indikera att styvheten hos den protes (det stödmaterial) som använts hos patienten inte var ideal för användning vid luftstrupsstransplantation. De uppgifter om abnorm bildning av granulationsvävnad och kronisk fistelbildning som presenterades i artikeln bedömdes vara direkt relaterade till styvheten. Tillägg till beskrivningen av ytterligare komplikationer som drabbade patient 1, vilka sannolikt också var relaterade till protesens biomekaniska egenskaper, hade inte påverkat slutsatsen från arbetet, nämligen att luftrörsprotesers biomekaniska egenskaper måste förbättras.

Macchiarinis sammanfattande kommentarer

I sina sammanfattande kommentarer till det särskilda yttrandet vidgår Macchiarini att vissa ofullkomligheter uppdagats i det arbete och de publikationer som granskats i detalj genom såväl de två anmälningarna som de yttranden som därefter inlämnats. Inlämning av errata kan därför vara tillämpligt.

Övriga medförfattares yttranden över utredningen

Av övriga medförfattares yttranden om de kritiserade artiklarna framkommer bl.a. följande:

Ett samstämmigt stöd lämnas från de medförfattare, som väljer att kommentera kritiken mot Macchiarini, beträffande Macchiarinis svar på den kritik som framförts av anmälarna och hans kommentarer till det yttrande som lämnats av Gerdin. Andra medförfattare begränsar sina kommentarer till att beskriva de egna bidragen till de publikationer i vilka de medverkat. Ytterligare stöd lämnas också till Macchiarinis

påpekande om att det under arbetet med de aktuella artiklarna, inklusive de två där representanter för anmälarna medverkade, inte förekom några diskussioner kring datakvalitet eller anklagelser om oredlighet i forskning. Det senare inträffade tidsmässigt först efter det att den tidigare omnämnda anmälan från doktor Philipp Jungebluth avseende doktor Karl-Henrik Grinnemo hade inlämnats till Karolinska Institutet (dnr 2-1309/2014).

Som viktiga kompletterande handlingar, vilka inlämnats som bilagor till flera inkomna yttranden, får betraktas den dokumentation som inkommit rörande process och bedömningar inför operationen av patient 1; docent Richard Kuylenstiernas sammanfattning är central i detta sammanhang. Av dessa handlingar framgår att beslut om operation har fattats av sjukvårdshuvudmannen efter en tydlig process inom Karolinska universitetssjukhuset, vilken utgått från tillståndet för patient 1 och avsaknaden av alternativa behandlingar. Inför operationen av patient 1 konsulterades Karolinska universitetssjukhusets medicinska etiska råd samt en i Vetenskapsrådets etikråd ingående extern etikexpert.

Vad gäller särskilt betydelsefulla specifika kommentarer redogör Tómas Gudbjartsson och Óskar Einarsson, patientansvariga läkare på Island, för de kliniska kontroller och bronkoskopiundersökningar som genomförts på Island av patient 1. Inga hållpunkter framkommer därvidlag för att patienten inte skulle ha mått bra i mitten av november 2011, dvs fem månader efter operationen. De isländska kollegorna framhåller att den operation som utfördes på Island i oktober 2009 inte ska betraktas som primär cancerkirurgi utan som ett livräddande akut ingrepp för att stoppa en massiv blödning som uppkommit i anslutning till biopsi av tumören, under vilket tumören endast partiellt exciderades. Efter strålbehandling minskade tumörmassan liksom de kliniska symtom som besvärat patient 1. I början av 2011 återkom besvär i form av högersidig bröstsmärta, dyspnoea och stridor, samtidigt som man kunde konstatera att vävnad expanderade in i luftstrupens lumen på exakt det ställe där patientens tumör upptäckts i oktober 2009. I april och maj 2011 försämrades patienten påtagligt, särskilt med avseende på stridor och hosta med sekretproduktion, varvid ytterligare expansion av den tumör som expanderade in i luftstrupen kunde konstateras (såsom framhålls i yttrandet från professor Jan-Erik Juto). I samband med detta konsulterades en specialist vid Harvard University, vilken bekräftade att tumörrecidiv var den sannolika diagnosen och att tumören var inoperabel. Eftersom patient 1 redan fått strålbehandling i fulldos kunde, bland konventionell behandling, enbart palliativ vård erbjudas. Sammanfattningsvis bekräftar de isländska läkarnas kommentarer helt författarnas beskrivning av det kliniska förloppet hos patient.

Rörande andra centrala frågeställningar intygar doktor Mei Ling Lim och doktor Johannes Haag att ett borstpreparat från bronkoskopi utförd en vecka efter operationen på patient 3 levererats för undersökning i Advanced Center for Translational Regenerative Medicine (ACTREM)-laboratoriet vid Karolinska universitetssjukhuset Huddinge.

Doktor Ola Hermanson argumenterar i sitt yttrande för att artikel 1 ska betraktas som en fallrapport ("case report") och att den som sådan inte utgör en forskningspublikation.

Karolinska Institutets överväganden och bedömning

Karolinska Institutet finner att ärendet kan avgöras på bas av befintligt material såsom bl.a. anmälningar om misstanke om oredlighet i forskning daterade den 18 augusti och 24 september 2014, Macchiarinis svar på dessa anmälningar, tillämpliga delar av det särskilda yttrandet från Gerdin och de yttranden som inkommit från Macchiarini och de övriga författarna till det kritiserade arbetet samt övriga handlingar i ärendet.

Karolinska Institutet anser att det inte föreligger några omständigheter, som medför att Gerdin är jävig.

Karolinska Institutet konstaterar att författarnas kommentarer som svar på Gerdins omfattande utredning tillför material som ej berörts i det särskilda yttrandet och som signifikant påverkar den sammantagna bedömningen av ärendet. Yttrandet från de isländska läkarna har exempelvis varit särskilt värdefullt, såväl för att förstå den kliniska processen och bedömningen före operationen av patient 1 som för att uppnå en fullständig bild av de kontroller och undersökningar av patienten som genomförts efter operationen.

Karolinska Institutets överväganden och bedömning inkluderar inte frågan huruvida tillämpliga tillstånd lämnats för de operationer som utförts och som utgör grund för de granskade artiklarna. Vetenskapsrådets definition av oredlighet i forskning inte innefattar brott mot etikprovningenslagen eller läkemedelslagstiftningen. Avsteg från vad som stipuleras där regleras i annan lagstiftning och kan vara förenat med straffansvar. Förundersökning av åklagare pågår till yttermera visso beträffande misstanke om brott mot både etikprovningenslagen och läkemedelslagstiftningen.

Oaktat ovanstående konstaterar Karolinska Institutet att det är oklart hur det tillämpliga regelverket ska tolkas. Liksom Gerdin konstaterar Karolinska Institutet att transplantation av en syntetisk luftstrupsprotes väcker uppenbara gränsdragningsproblem innefattande såväl läkemedelsanvändning som utveckling av medicintekniska produkter och stamcellstransplantation. Karolinska Institutet delar också Gerdins bedömning att det är "rimligt att förmoda att en otydlig kommunikation mellan Karolinska universitetssjukhuset/Karolinska Institutet och LMV i praktiken kan ha bäddat för de problem som uppstått." Som konstaterats av Gerdin gäller begreppet "compassionate use" i Europa endast användning av vissa icke registrerade läkemedel, varför de åtgärder som genomförts på de tre patienterna inte omfattas av detta begrepp.

Karolinska Institutet konstaterar dock att beslut om operation i det aktuella ärendet har fattats efter en tydlig process inom sjukvården inkluderande bedömning i Karolinska universitetssjukhusets etikråd, där forskningsaspekter inte ingått. Beslutet fattades helt av sjukvårdshuvudmannen utifrån det medicinska tillståndet för patient 1 och avsaknad av alternativa behandlingar. I linje med detta dokumenterades patientens informerade samtycke till att genomgå det planerade ingreppet, inte till deltagande i ett forskningsprojekt. Macchiarini och medarbetare har däremot utnyttjat forskningsverktyg, såsom den syntetiska proteserna, vid de aktuella operationerna och därefter applicerat forskningsmetodik för att följa de kliniska förloppen, i enlighet med det beslutsunderlag som tillställdes sjukhusledningen inför ställningstagandet till operation av patient 1

(bilaga 33). Inför operationen av patient 1 konsulterades sjukhusets medicinska etiska råd samt en i Vetenskapsrådets etikråd ingående extern etikexpert.

Publiceringen av de erfarenheter som gjorts har följt ISSCR:s riktlinjer, i vilka det särskilt betonas att resultaten av avancerade ingrepp ska publiceras. Detta förfaringsätt står i kontrast till Gerdins konstaterande att publicering av resultat från de tre operationerna förutsätter föregående etikprövning, enligt vad som regleras i etikprövningslagen. Beträffande publicering av primärdata i översiktsartiklar (här aktuellt för patienterna 1 och 3) konstaterar Karolinska Institutet att detta förväntas ske i mycket begränsad omfattning, i enlighet med utformningen av de tre översiktsartiklar som granskats i det aktuella ärendet.

I det särskilda yttrandet konstaterar Gerdin sammanfattningsvis att utredningen påvisat att samtliga granskade arbeten i varierande utsträckning innehåller delar, framförallt i form av beskrivningar av undersökningsfynd och patienternas allmäntillstånd, vilka innebär oredlighet i forskning. I yttranden som inkommit från både Macchiarini och flera medförfattare bestrids dock på ett trovärdigt sätt huvuddragen i anmälarnas kritik liksom Gerdins bedömningar av de centrala frågeställningar, vilka utgör grunden för konstaterandena att oredlighet i forskning förekommit.

Vad gäller övriga brister som diskuterats av Gerdin, av vilka merparten avfärdas av Macchiarini, instämmer dock Karolinska Institutet i huvudsak i Gerdins bedömning att de inte är att se som oredlighet.

Det noteras att anmälarna i de två anmälningarna liksom i övriga inlämnade dokument inte har inkluderat vissa betydelsefulla kliniska data rörande det preoperativa tillståndet och det postoperativa förloppet för två av patienterna (enligt brev från remitterande läkare, professor Cengiz Gebitekin [patient 3], och yttrande från professorerna Tómas Gudbjartsson och Óskar Einarsson [patient 1]). Vidare nämns inte det faktum att patient 3 vid två tillfällen genomgått återupplivningar efter hjärtstillestånd; det första inträffade under den högersidiga lungresektionen, det andra arton (18) dagar efter transplantationen och fyra dagar innan fistelbildning mellan luftstrupen och matstrupen upptäcktes.

Karolinska Institutet konstaterar också att en från början sammanhållen och fungerande forskningsmiljö (ACTREM) successivt har sönderfallit och att detta förhållande bidraget till den uppkomna situationen.

Karolinska Institutet finner således att det särskilda yttrande som inlämnats av Gerdin har varit av stort värde för undersökningsprocessen och att det uppmärksammat brister i den verksamhet som utgör grunden för de sex publicerade artiklarna. De huvudfrågor som uppmärksammas och kritiserats av såväl anmälarna som Gerdin har på ett tillfredsställande sätt kunnat bemötas av Macchiarini och medförfattare. Stöd för anmälarnas misstanke om oredlighet i forskning saknas därför. Frågan huruvida annan medförfattare än huvudförfattaren gjort sig skyldig till oaktsamhet eller oredlighet i forskning omfattas inte av den utredning som genomförts efter anmälningarna mot Macchiarini.

Karolinska Institutet konstaterar slutligen att Gerdins utredning tar upp en rad frågor, vilka är viktiga att belysa på ett generellt plan för att utveckla ett mer genomarbetat

regelverk för translation av forskning och utveckling av nya terapier inom området regenerativ medicin.

Beslut

Karolinska Institutet konstaterar vid en sammantagen bedömning att professor Paolo Macchiarini inte har gjort sig skyldig till oredlighet i forskning. Vissa förhållanden som framkommit i aktuell utredning rörande professor Paolo Macchiarinis verksamhet visar dock att den inte i alla avseenden uppfyllt högt ställda krav på kvalitet.

Mot bakgrund av lärosätets uttalade strävan efter att värna vetenskapens trovärdighet och god sed i forskningen beslutar rektor om följande åtgärder:

- Ett möte ska genomföras med deltagande av rektor, prefekten för institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), chefen för enheten för öron-, näs- och halssjukdomar inom CLINTEC och professor Paolo Macchiarini, där aktuella omständigheter och beslutade åtgärder genomgås.
- Karolinska Institutet genomför en genomgång av rutiner, regelverk och stödstrukturer för kliniska studier, klinisk behandlingsforskning och kliniska prövningar, där fokus ska vara att förbättra samordningen mellan de två inblandade institutionerna – universitetet (Karolinska Institutet) och universitetssjukvården (Karolinska Universitetssjukhuset). Karolinska Institutet bör även utreda behov av en ökad grad av centralisering av verksamheter som representerar experimentell och klinisk behandlingsforskning på människa respektive experimentell terapi hos svårt sjuka patienter.
- I samråd med företrädare för Karolinska Universitetssjukhuset samt nationella och internationella experter bör begreppet vitalindikation som grund för användning av ny terapi utredas vidare i syfte att etablera tydliga riktlinjer och en process för centrala beslut vad gäller vitalindikation.
- Karolinska Institutets erfarenheter från det ärende som nu avslutats ska förmedlas till pågående utredningar rörande hur misstanke om oredlighet i forskning framdeles ska hanteras och utredas.
- Gränssnittet mellan klinisk applikation och forskning när det gäller experimentell terapi ska definieras och formuleras i form av tydliga riktlinjer för universitetssjukvård och akademi.

Beslut i detta ärende har fattats av undertecknad rektor i närvaro av universitetsdirektör Per Bengtsson, efter föredragning av jurist Lisen Samuelsson. Närvarande därutöver var bitr. universitetsdirektör Marie Tell samt Medicinska föreningens vice ordförande Andrea Montano Montes. I ärendets slutliga handläggning har dekanus för forskning professor Hans-Gustaf Ljunggren och rektorsråd professor Jan Carlstedt-Duke deltagit.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Anders Hamsten'.

Anders Hamsten

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Lisen Samuelsson'.

Lisen Samuelsson

Bilagor:

1. Anmälan inkommen till Karolinska Institutet den 18 augusti 2014 från Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson
2. Anmälan inkommen till Karolinska Institutet den 24 september 2014 från Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson
3. Anmälan inkommen till Karolinska Institutet den 24 juni 2014 från Oscar Simonson, Matthias Corbascio och Karl-Henrik Grinnemo
4. Yttrande över anmälningarna från Paolo Macchiarini inkommet den 6 april 2015
5. Särskilt yttrande från Bengt Gerdin inkommet den 13 maj 2015
6. Paolo Macchiarinis yttrande över det särskilda yttrandet inkommet den 24 juni 2015
7. Yttrande över det särskilda yttrandet från Evren Alici
8. Yttrande över det särskilda yttrandet från Antonio Beltrán Rodríguez
9. Yttrande över det särskilda yttrandet från Pontus Blomberg
10. Yttrande över det särskilda yttrandet från Béla Bozóky
11. Yttrande över det särskilda yttrandet från Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson
12. Yttrande över det särskilda yttrandet från Claire Crowley
13. Yttrande över det särskilda yttrandet från Tómas Gudbjartsson och Óskar Einarsson
14. Yttrande över det särskilda yttrandet från Johannes Haag
15. Yttrande över det särskilda yttrandet från Gert Henriksson
16. Yttrande över det särskilda yttrandet från Ola Hermanson
17. Yttrande över det särskilda yttrandet från Philipp Jungebluth
18. Yttrande över det särskilda yttrandet från Jan-Erik Juto
19. Yttrande över det särskilda yttrandet från Sylvie Le Guyader
20. Yttrande över det särskilda yttrandet från Bertil Leidner
21. Yttrande över det särskilda yttrandet från Greg Lemon
22. Yttrande över det särskilda yttrandet från Mei Lim Ling
23. Yttrande över det särskilda yttrandet från Mei Ling Lim, Philipp Jungebluth, Johannes Haag och Sebastian Sjöqvist samt anmälan om jäv avseende professor emeritus Bengt Gerdin
24. Yttrande över det särskilda yttrandet från Guido Moll, Katarina Le Blanc och Bo Nilsson
25. Yttrande över det särskilda yttrandet från Sebastian Sjöqvist
26. Yttrande över det särskilda yttrandet från Staffan Strömblad
27. Yttrande över det särskilda yttrandet från Tolga Sutlu
28. Yttrande över det särskilda yttrandet från Ana Isabel Teixeira
29. Yttrande över det särskilda yttrandet från Daniel J Weiss, Stephen Badylak och Arthur Caplan
30. Tjänsteanteckning angående tillstånd från lokal etikkommitté
31. Riktlinjer formulerade av International Society for Stem Cell Research (ISSCR)
32. Brev från Cengiz Gebitekin och Adnan Sayar
33. Beslutsunderlag till Karolinska Universitetssjukhusets ledning från Paolo Macchiarini