

Páll Hreinsson,
Viðiteigur 28,
270 Mosfellsbær.

Fylgiskjal 1

Reykjavík, 27. október 2016.

Efni: Skipunarbréf óháðrar rannsóknarnefndar Háskóla Íslands og Landspítala vegna ígræðslu plastbarka í sjúkling frá Íslandi á Karolinska sjúkrahúsinu.

Hér með eruð þér skipaður formaður nefndar Háskóla Íslands og Landspítala sem hefur það hlutverk að rannsaka mál Andemariams Teklesenbet Beyene sem var sendur frá Íslandi til Svíþjóðar til læknismeðferðar og græddur í plastbarki á Karolinska sjúkrahúsinu (KS) í júní 2011. Aðrir nefndarmenn eru Georg Bjarnason, krabbameinslæknir og vísindamaður hjá SunnyBrook Health Sciences Centre í Toronto, Kanada, og María Sigurjónsdóttir, geðlæknir í Noregi.

Í Svíþjóð er lokið tveimur viðamiklum sjálfstæðum rannsóknum á þeim þáttum málsins er lúta að klínískum og vísindalegum ferlum stofnana er aðkomu höfðu að málinu. Niðurstöðurnar lúta einkum að Karolinska stofnuninni (KI) og KS í Stokkhólmi. Háskóli Íslands (HÍ) og Landspítali (LSH) hafa stutt þessar rannsóknir og átt samvinnu við rannsóknaraðila. Ákveðið var að stofna rannsóknarnefndina í kjölfar þessara skýrslna en von er á fleiri skýrslum frá Svíþjóð vegna málsins.

Markmiðið með starfi nefndarinnar er að rannsaka sérstaklega aðkomu LSH og HÍ og starfsmanna þeirra að málinu. Rannsóknarnefndinni er ætlað að veita álit sitt á því hvort ákvarðanir íslenskra heilbrigðisstarfsmanna í tengslum við plastbarkaiðgræðsluna hafi verið í samræmi við lög, reglur og verkferla og uppfylli þannig þær gæðakröfur sem gerðar eru til sérhæfðrar heilbrigðisþjónustu, sbr. 7. gr. og 20. gr., sbr. 4. mgr. 9. gr. laga nr. 40/2007 um heilbrigðisþjónustu. Einnig er hlutverk nefndarinnar að rannsaka lagalegan og siðferðilegan grundvöll fyrir þátttöku íslenskra lækna í birtingu greinar um efnið í vísindatímaritinu Lancet og fyrir málþingi um plastbarkaaðgerðina á Andemariam Beyene í Háskóla Íslands sumarið 2012. Þá er talið mikilvægt að fá úr því skorið hvort niðurstöður rannsóknaraðila í Svíþjóð séu að hluta til byggðar á röngum eða villandi upplýsingum um þátt og aðkomu íslenskra heilbrigðisstarfsmanna að málinu.

Gert er ráð fyrir að rannsóknin felist m.a. í viðtölum við hlutaðeigandi íslenska lækna auk nokkurra starfsmanna Landspítala og HÍ til viðbótar sem málinu tengjast. Gert er ráð fyrir að við rannsóknina hafi nefndin samband og eftir atvikum samvinnu við rannsóknaraðila í Svíþjóð, eftir því sem við getur átt.

Talið er nauðsynlegt að nefndin hafi aðgang að sjúkraskrá Andemariams Beyene auk annarra gagna. Þann 27. september 2016 óskuðu Háskóli Íslands og Landspítali eftir því við Persónuvernd að Landspítala yrði veitt heimild til að veita sjálfstæðri rannsóknarnefnd Háskóla Íslands og Landspítala aðgang að sjúkraskránni á grundvelli heimildar í 3. mgr. 9. gr. laga um persónuvernd og meðferð persónuupplýsinga nr. 77/2000. Persónuvernd veitti

P.M., TARS

umbeðið leyfi 20. október 2016 með tilteknum skilyrðum sem nefndarmönnum ber að fara eftir, sjá III. kafla í meðfylgjandi leyfi Persónuverndar, sbr. fylgiskjal nr. 1. Leyfið gildir til 20. október 2018. Skilyrði þau sem fram koma í leyfi Persónuverndar eru hluti af skipunarbréfi þessu.

Af hálfu Háskóla Íslands og Landspítala er lögð áhersla á að rannsóknarnefnd sé skipuð óháðum sérfræðingum sem hafa fullt sjálfræði um rannsóknina, innan ramma laga og skipunarbréfs þessa. Nefndin getur kallað hvern þann starfsmann HÍ og LSH sem hún telur þurfa á fund sinn og ber starfsmönnum að koma fyrir nefndina og svara spurningum hennar á grundvelli starfssambands þeirra við LSH og/eða HÍ. Nefndarmenn lúta ekki stjórnunar- eða boðvaldi Háskóla Íslands eða Landspítala í störfum sínum. Lögð er rík áhersla á trúnað og þagnarskyldu nefndarmanna og munu þeir skrifa undir þagnareið, sbr. til hliðsjónar 18. gr. laga nr. 70/1996 um réttindi og skyldur starfsmanna ríkisins, sbr. einnig ákvæði III. kafla laga nr. 74/1997 um réttindi sjúklinga og 17. gr. laga nr. 34/2012 um heilbrigðisstarfsmenn.

Rannsóknarnefndinni er ætlað að skila skýrslu með niðurstöðum sínum í síðasta lagi 31. maí 2017, ef unnt er. Um birtingu skýrslunnar eða hluta hennar fer samkvæmt ákvörðun nefndarmanna og skilyrðum samkvæmt leyfi Persónuverndar. Um laun nefndarmanna fer samkvæmt samkomulagi við HÍ og LSH.



Páll Matthíasson, forstjóri LSH



Jón Atli Benediktsson, rektor HÍ

Fylgiskjöl:

1. Leyfi Persónuverndar til aðgangs að sjúkraskrá, dags. 20. október 2016.
2. Yfirlýsing um þagnarskyldu um upplýsingar í sjúkraskrá.

Undirrituðum hefur með erindisbréfi verið falið að skoða meðferð og andlát sjúklings AB sem lést 30. janúar 2014. Hafði hann verið greindur með krabbamein í barka, gengist undir skurðaðgerð og geislameðferð á Landspítala og var jafnframt vísað til frekari meðferðar á Karolinska sjúkrahúsinu í Stokkhólmi (hér eftir KS), þegar sýnt þótt að krabbameinið hefði tekið sig upp á ný og frekari meðferð á Íslandi væri ekki möguleg. Gekkst sj. þá undir aðgerð á KS, þar sem græddur var í hann gervibarki. Er undirrituðum ætlað að fara yfir öll atriði málsins með sérstakri áherslu á:

1. Aðdraganda, atburðarás, eftirfylgni og andlát sjúklingsins.
2. Hvernig staðið hafi verið að öflun upplýsts samþykkis sjúklings.
3. Tildrög og aðdraganda að því að sjúklingur var sendur utan til aðgerðar.
4. Hvernig var eftirliti eftir aðgerðina í Svíþjóð háttað á LSH og hvert var ástand sjúklings á þessum tíma.

Er nefndinni falið að skila ýtarlegri skýrslu um störf sín og niðurstöður við fyrsta tækifæri.

Í erindisbréfinu kemur fram að meðhöndlandi lækur í Svíþjóð er nú til rannsóknar af hálfu yfirvalda í Svíþjóð, bæði varðandi aðdragandann að m.a. ofangreindri aðgerð á KS og vegna hugsanlegra falsana á niðurstöðum í kjölfar aðgerðarinnar, sem birtust í vísindagrein í tímaritinu Lancet.

Rétt er að taka fram að nefndinni er ekki falið að fara yfir vísindalegan þátt málsins.

Spurningar, sem óskað er svara við

Aðdragandi, atburðarás, eftirfylgni og andlát sjúklingsins

Við innlögn sj. á Landspítala var vitað að hann hafði æxli í barka, sem vaxið hafði staðbundið og þrengdi mjög að öndunarvegum. Ljóst var að aðgerð var nauðsynleg til að hindra að öndunarvegir lokuðust. Í aðgerðinni kom upp mikil blæðing sem fylgikvilli aðgerðarinnar. Gert hafði verið ráð fyrir að blæðing gæti lokað öndunarvegum í aðgerðinni og því var hjarta og lungnavél tiltæk og skjót viðbrögð í kjölfar blæðingarinnar björguðu lífi sj., þó um tíma væri það mjög tvísýnt. Ekki tókst að fjarlægja allt æxlið í aðgerðinni og fékk sj. geislameðferð í framhaldinu. Eftirfylgni eftir aðgerð var í samræmi við ástand sjúklings á hverjum tíma og virðist sj. hafa verið í góðu sambandi við lækna og annað starfsfólk á LSH, sem hann þurfti að leita til.

Vegna endurkomu æxlis var leitað ráðgjafar lækna í Bandaríkjunum og sj. var síðan vísað til lækna á Karolinska sjúkrahúsinu í Stokkhólmi þar sem hann gekkst undir barkaígræðslu um mánaðarmótin maí/júní 2011. Í kjölfarið lagðist hann inn á LSH þar sem eftirmeðferð var með hefðbundnum hætti. Við útskrift af LSH fluttist hann á Reykjalund.

Sj. fékk nokkrum sinnum ávísað sýklalyfjum eftir útskrift af Reykjalundi og þrívægis lagðist sj. inn á LSH í skamman tíma í hvert sinn. Fjórar berkjuspeglanir eru skráðar, þar af tvær í tengslum við fyrrnefndar innlagnir. Er skráning vegna þessarar meðferðar með hefðbundnum hætti. Síðasta skráning á LSH er læknaþrá, sem dagsett er 21. október 2013, er sj. útskrifaðist af lungnadeild og samkvæmt þeirri skráningu var ákveðið að sj. færi til Stokkhólms í umsjón lækna þar til frekari meðferðar. Ekki kemur

fram í gögnum LSH hvernig andlát sj. þar að, en af líkum má ráða að hann hafi þá verið í umsjá lækna á Karolinska sjúkrahúsinu.

Æskilegt væri að fleiri framvindunótur væru í sjúkraskrá, í tengslum við formlegt eftirlit, eftir útskriftina af Reykjalundi 23. september 2011 og þar til sj. fór til KS í október 2013.

Hvernig staðið hafi verið að öflun upplýsts samþykkis sjúklings

Sj. skrifaði 28. október 2009 undir samþykki fyrir aðgerð þar sem fjarlægja skyldi æxli úr barka og fram kom að gert var ráð fyrir að aðgerð gæti orðið erfið, þannig að grípa þyrfti til meðferðar á hjarta- og lungnavél, eins og síðan reyndist raunin. Einnig undirritaði hann upplýst samþykki fyrir þerkjuspeglun 7. mars 2013.

Tildrög og aðdraganda að því að sjúklingur var sendur utan til aðgerðar

Sj. var sendur utan til aðgerðar þegar allir meðferðarmöguleikar voru tæmdir á Íslandi. Var staðið að þeirri tilvísun með venjubundnum hætti og í samráði við lækna KS. Skráning upplýsinga varðandi tilvísunina er mjög takmörkuð í sjúkraskrá Landspítala.

Hvernig var eftirliti eftir aðgerðina í Svíþjóð háttað á LSH og hvert var ástand sjúklings á þessum tíma

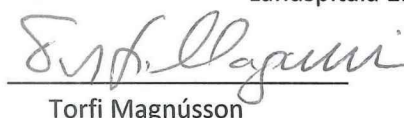
Sjúklingur lagðist inn á LSH 8. júlí 2011, í beinu framhaldi af aðgerð og legu á KS. Var meðferð þá í samræmi við ástand sjúklings og eftir útskrift af LSH fluttist sj. á Reykjalund og útskrifaðist þaðan 23. september 2011. Frá þeim tíma virðist ástand sj. hafa verið nokkuð gott í um 1-1½ ár. Frá útskrift af Reykjalundi og þar til 6. mars 2013 lagðist sj. þrívægis inn á LSH í skamman tíma í hvert sinn. Fjórar þerkjuspeglanir eru skráðar á þessu tímabili, þar af tvær í tengslum við fyrrnefndar innlagnir. Ekki er skráð annað formlegt eftirlit á LSH á þessu tímabili en sj. virðist hafa verið í sambandi við sína lækna m.a. í gegnum síma.

Frá mars 2013 hallaði stöðugt undan fæti hjá sj. og var hann þá í þéttu eftirliti. Hann lagðist endurtekið inn á LSH fram til 21. október 2013, er hann útskrifaðist af lungnadeild. Samkvæmt þeirri skráningu var ákveðið að sj. færi til Stokkhólms, í umsjón lækna þar til frekari meðferðar. Frá þessum tíma virðist sj. ekki hafa verið til meðferðar á Landspítala.

Tillögur til úrbóta

Æskilegt er að fyrir hendi væri vinnuregla um hvernig standa skal að skráningu varðandi ákvarðanir um tilvísun sjúklinga LSH til erlendra aðila til meðferðar. Æskilegt er að slík ákvörðun sé skráð með rökstuðningi og jafnframt verði flutt í rafræna sjúkraskrá LSH hliðargögn, eftir því sem ástæða er til. Sé leitað ráðgjafar erlends aðila er varðar meðferð ætti jafnframt að skrá niðurstöðuna í sjúkraskrá, sérstaklega ef hún hefur verið lögð til grundvallar í meðferðarvali.

Landspítala 1. október 2015


Torfi Magnússon


Elín J. G. Hafsteinsdóttir

Fylgiskjal 3

Dr. Páll Hreinsson
Afrit: María Sigurjónsdóttir og Georg Bjarnason

Reykjavík, 30. október 2017

Varðar: Athugasemdir við Plastbarkamálið - Skýrslu nefndar sem skipuð var af rektor Háskóla Íslands og forstjóra Landspítala hinn 27. nóvember 2016.

Kæri Páll,

Hér koma endanlegar athugasemdir mínar við skýrslu sem mér birst í hendur á hádegi föstudaginn 20. okt. 2017. Skýrslan er nákvæm og margt í henni vel unnið. Hins vegar er einnig ýmislegt sem ég tel að þurfi að lagfæra áður en skýrslan verður birt. Með fylgja 30 bls. af athugasemdum. Þess má geta að upphaflega fékk ég 7 daga frest til þess að skila inn athugasemdum mínum, en sá frestur var lengdur um 3 daga. Ef lítið er til þess að skýrslan er 253 bls. án viðauka og samantektar á ensku (það tók mig 7 klst. að lesa hana í einum rykk), og meirihluti hennar varðar mín störf og ákvarðanir, verður að telja að sá andmælafrestur sem mér var veittur hafi verið skammur, en hafa verður í huga að ég er í fullri vinnu á LSH og á næturvöktum 3.-4. hverja nótt. Að sama skapi er það mér keppikefli að tefja ekki útkomu þessara mikilvægu skýrslu.

Það veldur mér vonbrigðum að sjá hvað orðalag í skýrslunni er á köflum gildishlaðið og ályktanir settar fram án rökstuðnings eða nokkurra hlutlægra gagna. Sjá nánar dæmi um þetta í athugasemdum mínum. Þetta á ekki síst við um siðfræðileg álitafni, sem eru alltaf erfið viðfangs, sér í lagi þegar um læknisfræðileg álitamál er að ræða. Ég man ekki eftir því að hafa nokkru sinni lesið sambærilegar siðfræðilega vangaveltur um störf læknis eða heilbrigðisstarfsmanns í skýrslu sem þessari. Kaflinn um "villandi ummæli" í fjölmiðlum er byggður á misskilningi og ég tel forsendur hans rangar og ályktanir hlaðnar ásökunum sem ekki standast nánari skoðun. Þá tel ég tilvitnun í ummæli Birgis Jakobssonar, fyrrverandi forstjóra Karolinska Sjúkhuset (KS) og núverandi landlæknis hér á landi, einkennileg. Hann hefur sjálfur töluverða hagsmuni sem tengjast niðurstöðum þessarar skýrslu og hefur ítrekað reynt að beina athyglinni frá sinni ábyrgð á aðgerðum Macchiarinis og ráðningu hans við KS. Í þessu samhengi minni ég á niðurstöður skýrslu Kjell Asplund sem hann kynnti í fyrirllestri í Háskóla Íslands hinn 17. janúar s.l. en þar kom skýrt fram að KS var talið bera ábyrgð á brotalöfum sem voru í ráðningu Macchiarinis og síðar á meðferðarferli Andemariams á KS. Ummæli Birgis, sem vitnað er til í núverandi skýrslu, dæma sig því sjálf og verður ekki séð hvaða tilgangi þau þjóna.

Það er undarlegt að sjá fyrirsagnir á undirköflum með nafni mínu ("Gætti Tómas", "Fjallaði Tómas....."), sem vekur upp spurningar hvort rannsóknarspurningar hafi verið samdar eftir á. Sjálfur átti ég von á því að skýrslan væri meira almenns eðlis og ekki svona fókuseruð á mig persónulega, bæði sem lækni og vísindamann. Skýringin á því gæti verið sú að skýrslan virðist að langmestu leyti byggja á gögnum frá mér, sem ritari minn segir að telji hátt í 5000 bls. og innihaldi 756 tölvupósta, sem allir voru settir upp skipulega í tímalínu af mér. Skiluðu aðrir

Íslenskir læknar inn tölvupóstum sínum til nefndarinnar eða öðrum skriflegum gögnum? Hvað með sænsku læknana, Macchiarini og erlenda samstarfsmenn hans? Þetta þarf að koma betur fram í inngangi, þ.e. á hvaða gögnum nefndin byggir niðurstöður sínar. Þetta tel ég lykilatriði því í sumum tilfellum finnur nefndin að störfum mínum, bæði sem læknis og vísindamanns, og án þess að fyrir því séu rök. Loks finnst mér að koma verði fram í inngangi skýrslunnar að atburðarás er alltaf erfitt að byggja á tölvupóstum eingöngu, enda skiptu símtöl við lækna sem tengdust meðferð sjúklingsins hundruðum og erfitt að sannreyna innihald þeirra.

Mér finnst einnig sæta furðu að samskipti mín við Siðfræðistofnun HÍ séu ekki rakin í skýrslunni, enda eru þeir starfsmenn HÍ og einn meðlimur Siðfræðistofnunar læknir að auki. Hér vil ég sérstaklega nefna það frumkvæði sem Siðfræðistofnun hafði af málinu, sem ekki eru fordæmi fyrir, að hafa sjálf frumkvæði að fundi með heilbrigðisráðherra og fara fram á opinbera íslenska rannsókn málsins. Áður höfðu meðlimir stofnunarinnar ekki haft neitt samráð við forseta læknadeildar né yfirstjórn LSH, og báðu hvorki þá aðila né undirritaðan um skýringar eða álit á málinu. Samt komu þeir fram í fjölmiðlum og spöruðu ekki ummæli sín sem mér fundust bæði órókstudd og ærumeiðandi. Þetta lét ég skýrt í ljós í bréfi til Siðanefndar. Einnig kom ég fram sjónarmiðum mínum og gagnrýni á nefndina á framfæri á fundi með Siðanefnd sem rektor HÍ boðaði til. Loks sendi ég yfirlýsingu til fjölmiðla sem sjá má í viðhengi. Á fundinum með Siðanefnd staðfesti einn meðlimur nefndarinnar, Ástríður Stefánsdóttir, sem bæði er siðfræðingur og læknir, að upplýsingar þeirra hefðu að mestu leyti byggt á umfjöllun fjölmiðla, m.a. Dagens Medicin í Svíþjóð, sem gjarnan flytur fréttir af málum Macchiarini í fyrisagnastíl. Ég vil minna á að Siðfræðistofnun er sjálfstæð rannsóknarstofnun innan HÍ en hún hefur ekki lögformlega stöðu sem siðanefnd skólans. Ég veit að Magnús Karl Magnússon, þáverandi deildarforseti læknadeildar HÍ, fundaði með aðilum í stjórn hennar vorið 2016 og kvartaði þá yfir þeim fullyrðingum þeirra sem komið höfðu fram, m.a. í bréfi til ráðherra en einnig í fjölmiðlum, og sneru m.a. því "að þetta væri eitt alvarlegasta siðferðisslys á Norðurlöndunum.." og "...að mistök hefðu verið gerð hér á landi". Þetta gerði nefndin áður en nokkrar niðurstöður rannsóknarnefnda lágu fyrir. Í bréfi Siðanefndar sagði orðrétt: "Það skiptir höfuðmáli fyrir trúverðugleika heilbrigðisþjónustu hér á landi og fyrir rannsóknir á heilbrigðisviði að stjórnvöld taki málinu af festu þannig að upplýst verði hvað fór úrskeiðis hér á landi og að réttir lærdómar séu dregnir af því svo fyrirbyggja megí að sagan endurtaki sig". Þessar fullyrðingar Siðfræðistofnunar, um að mál hafi farið úrskeiðis áður en nokkur rannsókn fór fram, eru að mínu mati verulega óábyrgar af hennar hendi. Ég óska því eftir að þau atriði sem nefnd eru hér að ofan komi fram í athugasemdum mínum varðandi skýrsluna, enda tel ég verulega hafi hallað á minn hlut varðandi afgreiðslu Siðanefndar á þessu máli. Læt því fylgja með öll samskipti mín við nefndina í viðhengi.

Telja verður mikilvægt að við vinnslu þessarar skýrslu sé haft í huga að sá hluti sem snýr að vísindagreininni í Lancet er enn til rannsóknar hjá Sænsku siðanefndinni (CEPN). CEPN gaf út frummatsskýrslu sl. sumar en fjórum mánuðum síðar er ekki enn búið að vinna úr athugasemdum og ekki er ljóst hvenær það verður. Greinin í Lancet er enn á vef blaðsins, þrátt fyrir niðurstöðu sænsku nefndanna, en Lancet er einnig með málið til skoðunar og hefur verið lengi. Í þessu sambandi er mikilvægt að líta til þess að CEPN óskaði eftir upplýsingum frá öllum 28 meðhöfundum greinarinnar, en ég hef ekki upplýsingar um að íslenska nefndin hafi aflað jafnvíðtækra gagna við vinnslu þessarar skýrslu. Þegar skýrsla CEPN liggur fyrir á Karolinska Institutet (KI) síðan eftir að taka afstöðu til skýrslunnar og ákveða hvað skuli gert við niðurstöðurnar, en í fyrri úrkurðum hennar á öðrum greinum Macchiarini sem nefndin hefur rannsakað hefur komið skýrt fram að ábyrð allra höfunda á þeim greinum var ekki sú sama. Í þessu sambandi er rétt að

benda á að ég var aðeins 1 af 28 meðhöfundum við þá Lancet grein sem liggur til grundvallar í máli þessu.

Fyrir utan þau tilmæli sem ég hef þegar vísað til í bréfi þessu, kom það mér á óvart að ekki væri vísað ítarlegar í ummæli og viðtöl við Birgi Jakobsson landlækni og fyrrverandi forstjóra KS. Engu að síður var hann einn af viðmælendum nefndarinnar. Birgir hefur ítrekað komið með röng og ærumeiðandi ummæli um mig í fjölmiðlum sem tengjast barkamálinu, bæði hér heima og erlendis. Má hér sérstaklega nefna ásakanir hans um það að ég hafi átt hugmyndina að ígræðslu plastbarka og verið í sambandi við Macchiarini áður en hann var ráðinn til KS, en þá var heilsa Andemariams ágæt. Þetta eru algjörlega órökstuddar fullyrðingar og úr lausu lofti gripnar. Meðfylgjandi bréfi þessu er samantekt yfir samskipti okkar Birgis sem ég óska eftir að verði birt með skýrslunni.

Umfjöllun um tildrög þess að LSH setti af stað rótargreiningu á okkur Óskari Einarssyni, þ.e.a.s einblína á okkur tvo lækna af öllum þeim sem komu að greiningu og meðferð Andemariams, finnst mér ábótavant. Engin umfjöllun er um lagastoð fyrir slíkri rótargreiningu né heldur hvort verklag hennar standist skoðun. Af hverju vorum við Óskar ekki kallaðir til fundar við yfirstjórn eða yfirlækna okkar áður en ákvörðunin um rótargreiningu var tekin? Af hverju lagði yfirlæknir hjarta- og lungnaskurðeildar til að málið yrði á þessum tíma rannsakað af íslenskri lögreglu og vildi "harðari viðbrögð"? Hvað forsendur lágu þar að baki? Læt fylgja með í viðauka samskipti mín við yfirstjórn LSH um skipan nefndarinnar, klúður við upplýsingagjöf til okkar og annarra starfsmanna LSH og óupplýstan leka á skipunarbréfi til fjölmiðla.

Loks læt ég fylgja með afrit af greinum Macchiarinis um nábarka (autopsy tracheal transplant) í Lancet, svar mitt til Sænsku Vísindasiðanefndarinnar (CEPN), og athugasemdir Alþingismanna, þ.á.m. Elínar Hirst, um barkamálið á Alþingi. Eins og sést af viðhenginu óskaði Elín sérstaklega eftir sérstakri rannsókn á málinu á Alþingi, en þar fannst mér ekki koma fram hversu tengd hún var málinu.

Til viðbótar þeim almennu athugasemdum sem fram hafa komið í bréfi þessu eru meðfylgjandi í viðauka við bréf þetta eftirfarandi athugasemdir:

- A) Í fyrsta lagi eru athugasemdir við verkefni og skipan nefndarinnar (kafla 1) og almennar athugasemdir við meginniðurstöður nefndarinnar (kafla 8) – samtals 5 bls.
- B) Síðan koma athugasemdir við meginstofn skýrslunnar (bls. 1 – 227) – samtals 11 bls.
- C) Loks koma ítarlegar athugasemdir við meginniðurstöður nefndarinnar (bls. 228 – 253) – samtals 14 bls.

Með kveðju

Tómas Guðbjartsson, yfirlæknir og prófessor

Athugasemdir Tómasar Guðbjartssonar við meginniðurstöður skýrslunnar

kafli 8.1.

Varðandi skipan rannsóknarnefndarinnar og verkefni hennar vill undirritaður, bæði sem starfsmaður Landspítala og Háskóla Íslands, að skýrt komi fram að hann hefur frá upphafi stutt að þessi rannsókn íslensku nefndarinnar fari fram og aðstoðað nefndina á allan hátt. Það hef ég gert með því að skila inn hátt í 5000 þús. blaðsíðum af gögnum sem aðallega eru afrit af tölvupóstum mínum (756 talsins) við Paolo Macchiarini og samstarfsmenn hans við KI og KS, en einnig við íslenska lækna og heilbrigisstarfsfólk á Íslandi er varða málefni Andemariams (A), starfsmenn Sjúkratrygginga Íslands (SÍ), starfsfólk HÍ, Siðfræðistofnun HÍ, landlækni, Harvard Bioscience, Stockholm Care og fjölmiðla, bæði á Íslandi sem erlendis. Í gögnum þeim sem ég afhenti nefndinni er einnig að finna afrit úr sjúkraskrá LSH auk gagna sem ég fékk send frá læknum á KS og KI og tengjast máli A. Þess skal getið að áður en ég afhenti gögnin hafði ég fengið leyfi lögfræðinga LSH til þess að afhenda þau. Langflestir tölvupóstanna eru með netfangi mínu á Landspítala (landspitali.is), og ætti því að vera auðvelt fyrir nefndina að sannreyna að allir tölvupóstar sem tengjast þessu máli hafi skilað sér inn til nefndarinnar og engir séu þarundanskildir. Ég skilaði einnig inn öllum tölvupóstum af heimanetfangi mínu (hotmail.com) sem tengdust máli A (28 talsins) og sendir voru sömu aðilum sem tilgreindir eru hér að ofan. Einkanetfangið notaði ég í undantekningartilvikum þegar erfitt var að komast í spítalapóstinn, t.d. þegar ég var staddur erlendis. Öllum þessum gögnum kom ég fyrir í 8 þykum möppum og setti þau sjálfur upp í nákvæma Tímalínu sem ég afhenti nefndinni. Sams konar gögn hafði ég áður afhent þremur sænskum rannsóknarnefndum, nefnd Kjell Asplund's og Sten Heckscher's, en sömuleiðis sænsku lögreglunni þar sem hafði ég hafði stöðu vitnis og ekki sakbornings. Loks má geta þess að ég kom fyrir íslensku nefndina í þremur viðtölum sem samtals tóku hátt í 18 klst. og fóru fram í Reykjavík. Öðrum fyrirspurnum nefndarinnar, sem borist hafa í símtölum eða tölvupóstum, hef ég svarað um hæl þegar eftir þeim hefur verið leitað. Að lokum vil ég taka fram að auk þeirra tölvupóstsamskipta sem vitnað er til í skýrslunni voru óteljandi símtöl við ýmsa aðila sem ekki eru skráð eða vitnað til. Taka verður tillit til þessa þegar reynt er að rekja ákveðið samhengi í atburðarás sem átti sér stað fyrir mörgum árum síðan. Stundum má þó sjá samhengi tölvupóstanna um hvað var rætt símleiðis og hvernig reynt var að leysa þau vandamál sem upp komu.

kafli 8.4.

Þarna kemur fyrir setningin “.....rætt í símtali við Tómas um mögulega ígræðslu (e. transplant) á A...”. Víða í skýrslunni er minnst á breytingar sem Macchiarini óskaði eftir við undirritaðan að væru gerðar í texta sem hann sagðist ætlaði að nota til að geta lokið við leyfi til Vísindasiðanefndar í Stokkhólmi. Við lestur skýrslunnar virðist hins vegar sem Macchiarini hafi notað breyttan texta í öðrum tilgangi, jafnvel til að sannfæra aðra lækna og yfirmenn á KS að ígræðsla með plastbarka væri eina raunhæfa lækningin fyrir A. Ég tel mig ekki bera ábyrgð á þessu og þar virðist ekki hægt að álykta öðruvísn ég hafi verið blekktur þegar hann fékk mig til að breyta textanum. Ég vil jafnframt ítreka að ákvörðun um ígræðslu plastbarka var aldrei borin undir mig, og í breytingum á texta, sem Macchiarini fór fram á að

ég myndi breyta, er hvergi minnst á ígræðslu plastbarka (sbr. orðalagið “with or without trachea-transplant”). Enda var skilningur minn þegar ég breytti textandum að Macchiarini vildi halda inni þeim möguleika að græða í A nábarka (barki úr líki sem fellur einnig undir að vera transplant), en það var einmitt slík aðgerð sem Macchiarini varð frægur fyrir þegar hann birti árangur slíkrar aðgerðar í Lancet árið 2009 (sjá viðhengi). Allir lækna­r sem rætt hafði verið við og komu að málum A virtust þó sammála um að ekki væri mikill tími til stefnu (æxlið var jú stækkandi og erfitt að vera viss um hve hratt það myndi loka öndunarvegi A án aðgera) og bið eftir nábarka (sem getur verið mjög löng) frekar fræðilegur kostur en raunhæfur. Þetta kemur skýrt fram í formlegri beiðni þeirri sem ég sendi til Ulf Lockowand yfirlæknis á KS sem Sí síðan samþykkti: “Evaluation for potential debulking of a tracheal tumor or tracheal resection”. Þar var óskað eftir mati KS á sjúkdómi A en það var alls ekki verið að vísa honum fyrirfram í ákveðna meðferð af neinu tagi. Þetta er einnig í samræmi við þá staðreynd að það var ég (í samráði við Þórhildi Ísberg hjá ÍSOR) sem ákvað að keyptur yrði farmiði fyrir A með Icelandair út til Stokkhólms þann 23. maí 2011 og aftur heim þann 27. maí. Ef hlutir hefðu ekki þróast á þann hátt sem þeir gerðu, eftir að A var kominn á KS, hefði verið hægt eftir heimkomu hans til Ísland að fara yfir hvað rannsóknirnar á KS hefðu sýnt og gefist gefist tími til að ræða hvaða valkostir væru í boði. Þetta hefði jafnvel mátt ræða á sameiginlegum lungnafundi á LSH. Ekki kom þó til þess, þar sem A hafði sjálfur skrifað undir samþykki fyrir ígræðslu með plastbarka tveimur dögum eftir innlögn á KS. Ég kom aldrei að þeirri ákvörðun og frétti fyrst af henni eftir að A hringdi í mig og tjáði mér hana. Hann hafði þá sjálfur tekið þessa ákvörðun. Hann spurði mig í símtali hvað mér fyndist og ég sagði honum hreinskilningslega að ég hefði enga reynslu hafa af slíkum aðgerðum. Ég latti hann þó ekki að fara í aðgerð, enda höfðu lækna­r á KS með Macchiarini um borð, einn færasta lungna- og barkaskurðlækni í heimi, tjáð honum að þetta væri hans eini möguleiki á lækningu á krabbameininu, en skiljanlega vildi A allt gera til að ná lækningu og lifa án krabbameins.

Í skýrslunni er vikið að því á nokkrum stöðum að ég hafi vitað, jafnvel einhverjum vikum fyrir aðgerðina, að til stæði að græða í hann gervibarka úr plasti. Meðal annars eru birtir tölvupóstar til mín þar sem Macchiarini eða samstarfsmenn hans telja upp í nokkrum liðum hugsanlega meðferð A, og kemur barkaígræðsla fyrir í einhverjum þeirra neðst í upptalningunni. Fyrst í þessum tölvupóstum eru þó iðulega nefndir þeir valkostir sem ég óskaði eftir að yrðu ræddir, eins og primary resection eða laser debulking. Mér finnst rétt að taka aftur fram að ígræðsla með nábarka var fræðilegur kostur þar sem Macchiarini var frægur fyrir slíkar aðgerðir, en hvorki hann né aðrir sem komu að meðferð A, þ.á.m. ég, töldum það raunhæfan kost vegna langrar biðar eftir slíkum barka (sjá fyrra svar mitt). Eins og ég hef ítrekað sagt við nefndina þá las ég þessa tölvupósta ekki það ítarlega til enda að mér væri ljóst hvað þarna gæti raunverulega vrið í bígerð. Enda er það skoðun mín í dag að hvorki Macchiarni né samstarfsmenn hans hafi í raun viljað að ég vissi of mikið hvað raunverulega stæði til – enda gæti það tafið áform þeirra. Þannig var orðalag í tölvupóstum oft mjög misvísandi og í þeim koma fyrir orð eins og “nanomedicine approach”, “#hypothetical trachea#”, “...”generate a tissue engineered graft”, “scaffold” og “bioengineered synthetic graft”. Orðin “nanomedicine” og “hypothetical trachea” voru mér algjörlega framandi á þessum tíma, eins og reyndar fleiri læknum og því hafa aðrir lýst yfir í viðtölum, þar á

meðal Birgir Jakobsson þáverandi forstjóri KS. Ég er viss um að sama átti við, og á enn, um fleiri lækna, bæði skurðlækna og aðra. Einnig er vert að hafa í huga að þegar Macchiarini lýsti aðgerðum sínum með nábarka talaði hann einmitt um “tissue engineered graft”. Það er því ekki auðvelt fyrir lækna sem standa utan svokallaðarar regenerative læknisfræði að skilja nákvæmlega hvað átt var við, a.m.k. ekki í fljótu bragði. Eins og ég tjáði nefndinni var ég undir mjög miklu álagi í vinnu á þessum tíma (þetta eru þeir mánuðir þar sem ég hef mest að gera) og las því ekki alla pósta sem ég fékk til enda. Próf stóðu yfir hjá mér í læknisfræði við HÍ sem ég var ábyrgur fyrir og mikið að gera á vöktum og í aðgerðum. Ég fæ iðulaga um 100-150 tölvupósta á dag og í sumum tilvikum sendi ég þá áfram án þess að lesa þá til enda. Þetta á t.d. við um póstinn þar sem Macchiarini vildi komast í tengsl við röntgenlæknana Maríönnu Garðarsdóttur og Pétur Hannessonar. Mér finnst ekki sanngjarnt að þótt ég hafi fengið afrit (cc) af tölvupóstum sé ég þar með búinn að samþykkja allt innihald þeirra, eða sé dæmdur þannig að ég sé ekki nægilega “aðgæslusamur” sem læknir. Þetta orðalag er ósanngjarnt og of gildishlaðið - og að mínu mati fjarri þeim kröfum sem með sanngirni er hægt að gera til lækna eða annarra sem fá mjög marga tölvupósta daglega svo sem stjórnendur stórra starfseininga á annatímum. Vissulega hefði ég eftir á að hyggja getað óskað eftir frekari upplýsingum um áform KS og Macchiarinis, en var í góðri trú þar sem ég taldi A á leið í rannsóknir til mats á frekari meðferð, sem síðan yrði rædd eftir að A sneri heim 27. maí. A hafði hins vegar sjálfur hætt við að snúa aftur heim þann dag og samþykkt barkaígræðslu með plastbarka. Af símtölum mínum við A var honum fyllilega ljóst að um tilraunaaðgerð værði að ræða, aðgerð sem ekki hefði verið gerð áður á mönnum. Hvernig þær upplýsingar voru lagðar fyrir hann á KS get ég ekkert tjáð mig um, og verða læknar hans þar að svara því. Ég get heldur ekki tjáð mig um hvort aðrir læknar voru fengnir til að ræða við A um aðra meðferðarkosti, enda vorum við læknar A á Íslandi ekkert hafðir með í ráðum um þessa ákvörðum. Það skal ítrekað að endanlega ákvörðun um plastbarkaaðgerðina var sjúklingsins, en A var bæði vel gefinn og vísindamaður þótt ekki væri hann læknir. A var einnig viljasterkur (eins og segir í einum tölvupóstinum og vísað er til í skýrslunni: “He had his strong will”) og setti sig ávallt inn í valkosti sína með því að kynna sér þá í þaula á netinu. Síðan spurðist hann fyrir og tók ákvörðun út frá því. Stundum bað hann mig um álit á meðferð sinni, t.d. er varðaði ákvarðanir lækna á KS. Ég fékk engu að síður yfirleitt litlu ráðið og læknarnir á KS tóku ákvörðun í samráði við A. Þetta átti t.d. við um ísetningu stoðneta síðar í meðferðinni sem ég var persónulega stundum oft mjög ósáttur við. Ekki bætti úr skák að mér voru yfirleitt ekki sendar aðgerðarlýsingar eða læknabréf og frétti oftast af meðferðinni í gegnum A sjálfan. Í þessu samhengi minni ég á það sem Kjell Asplund sagði aðspurður í fyrirspurnum eftir fyrirlestur hans á opnum fundi í Háskóla Íslands 17. janúar 2017 að lokinni rannsókn sinni á þessu máli (http://sidfraedi.hi.is/fyrrilestur_kjell_asplund_um_plastbarkamalid). Orð hans voru skýr. Læknar og ferli KS/KI brugðust í þessu máli og þeir íslensku læknar sem vísuðu A til mats á mögulegri meðferð á KS hefðu með engu móti getað reiknað með þeim brotalömum í innri ferlum þessara stofnana sem komu í ljósi við rannsókn málsins. Þeir áttu að geta treyst þessum heimsþekktu stofnunum sem leitað var til í krafti sérfræðiþekkingar sem þar var saman komin.

Þarna er rakið að ég hafi breytt texta í beiðni til sænskrar Siðanefndar og það að ósk Macchiarini. Þetta var í annað sinn sem Macchiarini bað um breytingar á

Þessum texta og í bæði skiptin tjáði hann mér að tilgangurinn væri að klára síðanefndarumsókn. Í fyrri skiptið var bætt við orðinu “with or without transplantation”, sem ég taldi ekki óeðlilegt þar sem Macchiarini var þekktur fyrir aðgerðir með nábarka. Í síðari breytingunni virðist orðið “laser debulking” ekki vera lengur að finna í textanum, heldur aðeins minnst á hefðbundna skurðaðgerð með eða án ígræðis. Ég tók ekki eftir þessari breytingu fyrr en mér var bent á það eftirá, þ.e. að “laser debulking” væri ekki lengur með í textanum. Á þessum tímapunkti var að mínu mati laser debulking algjörlega raunhæfur valkostur í meðferð A og sennilega sá nærtækasti. Það sést vel á beiðnum mínum til KS og tölvupóstum til lækna þar og sendir voru um svipað og valkostir í meðferð voru ræddir. Það eru því óréttmætar vangaveltur að ég hafi með þessu útilokað valkosti í meðferð A, og endurtek að það sem stóð í beiðni minni til sjúkrahússins og SÍ hafði samþykkt, var enn í fullu gildi.

Þar er setning sem segir: “Athygli vekur að Tómas virðist ekki hafa ráðfært sig við aðra sérfræðinga á Landspítala af framangreindum tölvupóstum frá Macchiarini um þá meðferðarkosti sem hann hafði kynnt Tómasi, þ.m.t. þeim möguleika að græða gervibarka í Andemariam.” Þessi athugasemd þykir mér skjóta skökku við því eins og rakið hefur verið áður í fyrri athugasemdum mínum þá var ákvörðun um plastbarkaígræðslu aldrei borin undir mig né aðra íslenska lækna A. Einnig er rétt að benda á að í því teymi sem ég starfa í, og hef gert í rúm 12 ár, þ.e. hjarta- og lungnaskurðteymi, er engin hefð fyrir því að rædd sé sérstaklega meðferð sem ákveðin hefur verið eftir tilvísun sjúklings til meðferðaraðila erlendis. Þetta á bæði við um morgunfundi í hópi hjarta- og lungnaskurðlækna eða á sameiginlegum lungnafundi, en þeir eru haldnir á hverjum fimmtudegi kl. 15. Þangað eru allir hjarta- og lungnaskurðlæknar boðaðir en oftast hef ég mætt þar sem eini fulltrúi hjarta- og lungnaskurðlækna. Enda hef ég sjálfur sinnt langfelstum skurðaðgerðum á þeim sjúklingum sem þar er ræddir síðan ég kom til starfa á LSH fyrir rúmum 12 árum síðan. Einnig vil ég ítreka að þegar sjúklingurinn er kominn úr mínum höndum (eða annarra lækna á LSH) þá er hann kominn í meðferð þess læknis eða lækna sem taka við honum á erlendu stofnuninni, sem í þessu tilviki var eitt virtasta og frægasta sjúkrahús í heiminum. Reyndar er ákveðinn öryggisventill á gæði tilvísana íslenskra lækna til meðferðar erlendis en SÍ verður að samþykkja meðferðina og greiðslu fyrir hana. Læknar hjá SÍ leggja því mat á vísindalegan grunn fyrir meðferðinni og hvort hún sé gagnreynd (evidence based). Í þessu tilviki var sjúklingi vísað í rannsóknir með spurninguna hvort laser debulking eða primary resection ætti við, og samþykkti SÍ þá beiðni. Síðar kom í ljós að KS vildi gera annars konar aðgerð og að um tilraunameðferð væri að ræða. SÍ var síðan í sambandi við lækna KS en jafnframt forstjóra KS, Birgi Jakobsson. Hann hlutaðist til um að útbúinn var sérstakur samningur þar sem SÍ greiddi fyrir hefðbundna meðferð en KS sæi um tilraunahlutann. Mér var aldrei sýndur þessi samningur og var aldrei hafður með í þessum umræðuhring SÍ, lækna KS og forstjóra KS. Mér finnst þetta enn undarlega þegar ég sé samninginn nú í fyrsta skipti í skýrslunni en þar er ítrekað minnst á “íslandske lakaren” og skírskotað til mín og hvaða skyldur varðandi meðferð A ég eigi að inna af hendi. Eftir á að hyggja voru þessar kröfur til mín algjörlega óraunhæfar og hefði skilyrðislaust átt að bera undir mig á annan hátt en með svona tölvupósti: “Nú er niðurstaða komin í mál A” og tekið fram að ég verði að ábyrgjast “að annast eftirmeðferð” A á Íslandi. Mér gekk einungis gott til með því að segjast jákvæður við ofangreindri beiðni,

skjólstæðingi og vini mínum til góðs. Augljóslega var ég ekki nægilega upplýstur um meðferðina né eftirmeðferðina. Ekki er síður merkilegt að mér var heldur aldrei sendur svokallaður "Transplantations protokoll" en hann var 28 MB og var sendur SÍ í því skyni að fá stofnunina til að koma að greiðslu fyrir meðferð A.

8.10. Þarna er komið inn á þá tregðu sem varð í samskiptum mínum við lækna A á KS og varðaði meðferð hans á KS. Þetta átti sérstaklega við um lækna á HNE deild sjúkrahússins, þar sem Macchiarini var starfandi. Fram kemur í tölvupóstum yfirlæknis deildarinnar að fjárhagsstaða HNE-deildarinnar hafi á þessum tíma (2011-2012) verið bágborin. Það var síðan notað sem röksemd fyrir því að HNE-deildin gæti ekki staðið við sinn hluta af samningnum sem gerður var við SÍ (og ég hafði heyrt um en ekki séð fyrr en nú). Þetta kostaði mig óhemju vinnu við bréfaskriftir og símtöl, bæði við lækna á KS og fulltrúa SÍ sem skiljanlega voru ekki á því að láta KS svíkjast undan samningnum. Þetta gekk svo langt að ítrekað var haft samband við Birgi Jakobsson, þáverandi forstjóra KS, sem tók þá óvæntu ákvörðun að "ganga ekki gegn" ákvörðun yfirlæknis HNE-deildar og kosta ekki meðferð A. Þetta kom okkur íslensku læknum A algjörlega í opna skjöldu, enda töldum við okkur eiga hauk í horni í Birgi, sem í senn var bæði íslenskur læknir og forstjóri KS. Þar að auki þekkti hann vel til mála A. Ástandið átti síðan bara eftir að versna og í tölvupóstum mínum sést vaxandi pirringur í samskiptum mínum við lækna KS, bæði á HNE deildinni en einnig við lækna brjóstholsskurðeildinni (thorax), þangað sem Macchiarini átti síðar eftir að starfa. Þannig skrifaði ég harðort bréf til KS í ágúst 2012 sem sænskir fjölmiðlar kölluðu síðar "neyðarópið" (s. nödrapet). Síðar var Macchiarni leystur undan klínískum skyldum sínum á KS og kom eftir það ekkert frekar að meðferð A. Ekki batnaði ástandið við það. Hér heima biðum við lækna A og hann sjálfur svo mánuðum skiptir eftir úrræðum frá KS. Það var síðan ekki fyrr en læknum á KS varð ljóst að A væri kominn með fistil milli vélinda og berkju (greindist á LSH) sem skriður komst á málin og hann síðan fluttur yfir á KS. Þá var ástand hans því miður orðið mjög alvarlegt og ekki tókst að bjarga lífi hans. Ég vil þó taka fram að læknaþeir Ulf Lockowand, Lotta Orre og Magnus Nilsson reyndu hvað þau gátu að hjálpa til. Flækjustigið innahúss á KS varð hins vegar til þess að dráttur varð á því að tekið væri með festu á vandamálum A á sjúkrahúsinu. Verklag sem þetta hlýtur KS að þurfa að taka til alvarlegrar skoðunar þegar fyrir liggja undirritaðir samningar um meðferð erlendra sjúklinga þar.

8.11. Þarna er vikið að vináttu okkar A, en ég get staðfest að við A urðum mjög nánir vinir, enda höfðum við frá því ég gerði á honum flókna bráðaaðgerð haustið 2009 farið í gegnum mikinn öldusjó saman. Strax haustið 2009 átti A undir högg að sækja félagslega, enda var hann þá staddur á Íslandi sem námsmaður, víðs fjarri heimalandi sínu og fjölskyldu. Hann naut þó góðs af sérstaklega góðum og hjálpsömum íslenskum vinum sínum hjá ÍSOR og HÍ, m.a. Gylfa Hersi og Þórhildi Ísberg. Þau gerðu allt og meira til í því að greiða götu hans í veikindunum. Hann hafði þó aðeins tímabundið landvistarleyfi á Íslandi sem námsmaður við Jarðhitaskóla Sameinuðu þjóðanna, skóla þar sem áhersla er lögð á að nemendur skili sér aftur með nýja þekkingu til heimalandsins. Í Eritreu ríkti á þessum tíma borgarstýrjöld og að sögn A var þar hvorki í boði greining né sérfræðimeðferð fyrir sjúklinga með illkynja sjúkdóma. Ég efaðist aldrei um þau orð hans. Í raun skynjaði ég oft meiri áhyggjur hjá honum af því að vera "sendur aftur heim" til Eritreu en í

hverju meðferðin sem hann væri að fá gengi. Mestar áhyggjur hafði hann þó af eiginkonu sinni og börnum, en þegar plastbarkaígræðslan fór fram hafði hann aldrei litið yngri son sinn augum. Um þetta leyti, skömmu eftir hrunið, var gríðarlegur aðahaldskrafa í íslensku heilbrigðiskerfi og nefndi A oft sinnis hvað honum fannst erfitt að vera baggi á íslensku heilbrigðiskerfi. Færði hann því oft sinnis í tal við mig hvort ekki væri best að hann flytti til Svíþjóðar og sækti þar um landvistarleyfi sem flóttamaður. Ég taldi hann ofan af því, enda var reynsla mín af KS og eftirmeðferðinni þar ekki þannig að ég teldi að hann fengi þá umönnum þar sem hann þyrfti. Betra væri að að við hjálpuðum honum að fá þá þjónustu sem hann þyrfti hér heima – og leituðum til KS um aðstoð og sérfræðiráðgjöf. Hin lausnin hefði augljóslega létt af mér mikilli vinnu en þarna reyndi ég að setja velferð A efst. Fyrir þetta var A mér mjög þakklátur, enda varð honum smám saman ljóst hveru miklar brotalamir væru í þeirri meðferð sem KS var að bjóða upp á. A var ekki síður þakklátur þegar mér tókst að fá einkafyrirtæki til að greiða ferðakostnað fjölskyldu hans til Íslands, en á núvirði eru þetta um 2 milljónir króna. Þetta gerði fyrirtækið af mannúðarsjónarmiðum og nafn þess hefur aldrei komið fram að þeirra ósk. Ég var honum einnig innan handar við að komast í betra húsnæði og stóð í alls konar reddingum, oft í samstarfi við vini hans og starfsfélaga á ÍSOR. Mesta vinnu lagði ég þó í að sækja um landvistarleyfi fyrir hann og fjölskyldu hans. Þetta var ferli sem tók næstum rúmt ár. Í þessu ferli gat ég sem lækni hans á LSH staðfest að ég teldi að lífshættulegt gæti verið fyrir hann að snúa aftur til Eritreu. Ég skrifaði fjölda bréfa til yfirvalda í Eritreu og sendiráða þeirra í N-Evrópu, en einnig hringdi ég að beiðni A í ýmsa fulltrúa ráðuneyta í heimalandi hans en hann hafði áður gefið mér upp nöfnin og símanúmer. Þetta var vægast sagt flókið viðfangsefni, enda ástandið í Eritreu mjög óstöðugt og litla hjálp að fá. Skiljanlega óttaðist A um fjölskyldu sína og okkur virtist sem stjórnvöld þar væru treg til að leyfa fjölskyldu hans að koma til Íslands svo hann myndi skila sér aftur heim með menntun sína. Að lokum tókst að breyta landvistarleyfi A úr “student” í “humanitarian” og litum við báðir á þetta sem mikinn sigur. Síðar fékk fjölskylda hans einnig landvistarleyfi, sem gerði hann enn glaðari. Tölvupóstar mínir til útlendingastofnunar, Andemariams sjálfs, sendiráða Eritreu, og starfsfólks ÍSOR, staðfesta hversu mikið ég lagði á mig í þessum efnum, en það ætti eiginkona A einnig að geta vottað. Það er mat mitt að umfjöllun í fjölmiðlum um A og þá stöðu sem hann hafi verið í hafi tvímælalaust hjálpað til við að útvega honum landvistarleyfi. Sama átti við um leyfi yfirvalda í Eritreu að koma fjölskyldu hans til Íslands. Eftir því sem á leið urðum við A því enn nánari vinir og ég kynntist fjölskyldu hans betur. Samband okkar varð því klárlega miklu meira en hefðbundið samband læknis og sjúklings. Ég sé ekkert rangt við það, hvorki frá læknisfræðilegu eða siðfræðilegu sjónarmiði. Óneitanlega geta mörkin á milli læknis og vinar verið óljós, eins og t.d. þegar óskað var eftir viðtölum við A hjá fjölmiðlum. Ég vil þó taka skýrt fram að mér fannst ég aldrei þrýsta á A að svara fjölmiðlum. Yfirleitt leituðu fjölmiðlar beint um viðtöl, eins og t.d. RÚV og Fréttablaðið. Hann óskaði síðan eftir því að ég væri eins konar “gate keeper” og segði honum mína skoðun á því hvort hann ætti að taka viðtalið eða ekki. Þetta ætti ekkja A að geta staðfest. Þetta átti þó ekki við um viðtalið sem tekið var við hann í júlí 2011, tæpum mánuði frá aðgerðinni. Þá var hann staddur á KS og ég á þingi í Amsterdam. Sama á við um viðtal við NYT þegar hann var staddur í eftirliti á KS í febrúar 2012. A lét mig þó vita af þessum viðtölum, en eftir að þau voru komin í ferli eða tekin. Ég viðurkenni fúslega að í flestum tilvikum latti ég hann

ekki til þess að fara í viðtöl, ekki síst við íslenska fjölmiðla. Enda taldi ég að það gæti nýst honum í baráttu hans fyrir landvistarleyfi. Mörg fordæmi eru fyrir því að umfjöllun í fjölmiðlum hafi hjálpað erlendum ríkisborgurum að fá landvistarleyfi hér á landi. Ég sé ekkert rangt við það að reyna með þessu móti að leggja honum og fjölskyldu hans lið eftir mætti, enda vorum við nánir vinir og í nánast daglegu sambandi. Það hefði verið einkennilegt að leggja sig allan fram um að finna og fá meðferðarúrræði fyrir þennan vandaða mann, sem var orðinn vinur minn, en láta síðan skeika sköpuðu með framhaldið, þar á meðal áhættuna á að hann yrði sendur til Eritru þar sem engin sérfræðimeðferð var í boði. Hvort það var rétt mat hjá mér er annarra dæma en þetta var strategía sem við A tókum saman og höfðum rætt við lögfróða aðila sem við bárum traust til.

Eins og kemur fram í skýrslunni var A afar vel gefinn og viljastyrkur hans mikill. Hann lét aldrei segja sér fyrir verkum og stundum sagði hann hluti í viðtölum sem komu mér og öðrum í opna skjöldu, enda ávallt sérlega hreinskilinn. Ég ritstýrði honum aldrei í viðtölum og var aldrei viðstaddur þegar hann ræddi við fjölmiðla. Sjálfur fór ég í mörg viðtöl við erlenda fjölmiðla að beiðni Macchiarini, sem að eigin sögn var of upptekinn til að sinna þeim sjálfur. Þetta tók mikinn tíma en ég, líkt og A þegar hann var beðinn, tókum þetta að okkur í góðri trú. Við vorum sífellt minntir á af læknum á KS að tilraunahluti aðgerðarinnar hefði verið Íslandi að kostnaðarlausu og tugir lækna og mörg fyrirtæki hefðu gefið vinnu sína. Þar með er ég ekki að segja að það hafi verið ástæða fyrir því að ég hafi hvatt A í viðtöl. Engu að síður var þetta tilfinning sem við báðir gengum með, og einkendist af þakklæti fyrir veitta aðstoð. Þessi mynd átti síðar eftir að breytast, enda kom í ljós að hvorki Macchiarini né KS væru að veita A (né okkur læknum hans á LSH) þá þjónustu sem samið var um í upphafi. Eflaust er hægt að velta vöngum yfir því að vinátta okkar A hafi gert honum erfiðara fyrir að segja nei við viðtölum og spurningalistum fjölmiðlafólks. Ég taldi mig þó aldrei misnota vinskapa okkar á þennan hátt og er sannfærður um að ef þau hefðu verið honum á móti skapi hefði hann einfaldlega sagt nei og staðið við það. Þetta ætti ekkja A að geta staðfest og þannig var persónuleiki A. Þegar dagsetningar fyrir meðferð voru ákveðnar var hann óhræddur að breyta eða seinka þeim, eitthvað sem Macchiarini fannst undarlegt að við læknar hans hér á LSH skyldum samþykkja. Sömuleiðis neitaði A stundum eftirliti, eins og berkjuspeglunum á Íslandi. Ástæðan var sú að hann vissi að tækjabúnaður á LSH væri ekki af bestu gerð, t.d. ef stöðva þyrfti blæðingu. Við sendum hann því hiklaust í þessar rannsóknir á KS – sem oft kostaði þó mikla vinnu og skriffinnsku.

kafli 8.12.

Í þessum kafla er vikið að færslu upplýsinga í sjúkraskrá Landspítala. Það er rétt sem nefndin bendir á að það sé ekki hefði fyrir því að færa beiðnir til SÍ í Sögukerfi. Engu að síður stóð ég í þeirri trú að afrit (þ.e. óskannað) hefði farið inn í pappírssjúkraskrá A. Þessar beiðnir eru skannaðar af læknaritarum og sendar þannig í tölvupósti til SÍ en stundum jafnfram í hefðbundnum pósti. Ég er þó ekki að kenna riturunum um. Hefur nefndin gengið úr skugga um hvort þessar beiðnir séu örugglega ekki í pappírssjúkraskrá A? Í pappírssjúkraskránni eiga einnig að vera þau fáu læknabréf og aðgerðarlýsingar sem okkur voru sendar frá KS - gögn sem voru send til mín í pósti og ég lét færa þangað óskönnuð. Stundum týnast þó því miður pappírssjúkraskrár eða hlutar þeirra við það að velkjast um á hinum

ýmsu deildum og skrifstofum lækna spítalans. Ég tel mig hafa gert allt sem í mínu valdi stóð til að krefjast þess að fá send læknaþréf og aðgerðarlýsingar frá læknum á KS, en þessi gögn bárust yfirleitt aldrei eða löngu seinna og má það heita með ólíkindum á svo virtu sjúkrahúsi. Ég kvartaði undan þessu óteljandi sinnum í síma við hina ýmsu lækna á KS en sendi einnig tölvupósta. Sama gerðu aðrir kollegar á LSH. Ekki er hefð fyrir því að leita til forstjóra eða yfirstjórna LSH til að reka á eftir slíkum gögnum, enda tel ég fordæmalaust að svo virt sjúkrahús, sem þar að auki gefur sig sérstaklega út fyrir að taka á móti sjúklingum erlendis frá, sinni ekki lögbundinni skyldu sinni og sendi með sjúklingum læknaþréf og aðrar nauðsynlega upplýsingar að lokinni meðferð. Undirmönnun eða tímaskortur tel ég lélega afsökun, en þetta er misbrestur í verklagi sem KS ber ábyrgð á og ber að lagfæra.

Þarna er vikið að beiðni undirritaðs til Massachusetts General Hospital (MGH) í Boston. Á þverfaglegum lungnafundi, sem haldinn er vikulega á LSH með fulltrúum þeirra sérgreina sem koma að greiningu og meðferð sjúklinga með illkynja sjúkdóma í brjóstholi, var ákveðið að leita eftir ráðlegginum lækna erlendis frá. Ástæðan var sú að æxli A hafði stækkað og frekar geislun ekki talin möguleg. MGH telst það sjúkrahús í heimi sem hefur mesta reynslu af aðgerðum á barka, ekki síst þessu krabbameini sem A þjáðist af og ég held að ekki hafi áður greinst í barka á Íslandi. Frekari geislameðferð var ekki talin koma til greina því þá myndu hljótast af skemmdir á nálægum líffærum eins og vélinda og lunga. Rétt er að taka fram að beiðni mín til MGH um álit var í formi tölvupósts og vísaði ég þar til þess að ég hafði unnið á öðrum Harvardspítala (Brigham Womens Hospital) árin 2000-2001. Því fannst mér ekki óeðlilegt að ég væri valinn til þess að hafa samband við MGH. Hvorki ég né LSH greiddum fyrir þetta álit, enda geta þau kostað mikið fé og tekið langan tíma í kerfinu. Þarna hafði ég aðgang að gríðarlega reyndum skurðlækni sem vann á sömu stofnun og ég hafði unnið á. Boðleiðirnar voru því stuttar. Engu að síður tók langan tíma að fá svar en þegar svarið barst voru skilaboðin skýr og í takt við það sem ég átti von á, þ.e. líknandi meðferð. Vó þar þungt að áður var búið að gera á sjúklingnum flókna aðgerð og þar að auki gefa hámarksgeislun- atriði sem gerir barkaaðgerð með primary resection (sem alltaf eru afar flóknar) umtalsvert flóknari en ella (skert blóðrás í barkaendunum og því hætta á lífshættulegum fylgikvillum). Ég færði svarið frá MGH ekki inn með formlegum hætti í sjúkrahússkerfi LSH. Hins vegar ræddi ég svarið á þverfaglegum lungnafundi og vísað er til þess í nótum þar. Hér var því ekkert verið að fela. Þess má geta að löng hefð er fyrir því að íslenskri lækna, ekki síst skurðlækna, leiti til kollega sinna erlendis og fái ráð, án þess að það sé gert með formlegum beiðnum eða greitt sérstaklega fyrir það. Þannig hef ég komið að málefnum fjölda sjúklinga sem sendir hafa verið erlendis til meðferðar af LSH, m.a. til Boston og Lundar. Slíkar óformlegar sérfræðiráðleggingar kollega sem maður ber traust til eða þeir sem maður þekkir úr sínu sérnámi mæla með geta verið ómetanlegar litlum starfseiningum og sérfræðilæknum smærri sjúkrahúsa líkt og Landspítala.

Kafla 8.14.

Varðandi umræðu um hvort A var dreginn fram í fjölmiðla til auglýsingar á aðgerðinni er rétt að taka fram að það var fjölmiðlaskrifstofa KS og KI sem stýrði umfjöllun um aðgerðina. Það voru þeir aðilar sem sendu frá sér fyrstu fréttatilkynninguna um aðgerðina, nánar tiltekið daginn áður en A var útskrifaður

af KS heim til Íslands. Sama kvöld og tilkynningin var send út var ég staddur á hóteli í miðborg Stokkhólms og sá þá frétt á CNN um aðgerðina. Þar var A nafngreindur og sýndar myndir sem teknar voru af honum á legudeild KS. Ég var ekkert viðriðinn þær myndatökur eða viðtöl á neinn hátt. Segja má að þarna hafi tónninn verið gefinn í umfjöllun um þessa aðgerð – umfjöllun sem líkja má við fjölmiðlafár. Í kjölfarið ákvaðu aðrir fjölmiðlar, einnig þeir íslensku, að nafngreina sjúklinginn, sem á þeim tíma var ekki venja í frétttaflutningi af skurðaðgerðum eða lækni-meðferð á Íslandi.

Kafli 8.15.

Þarna er vikið að rötargreiningunni sem þeir aðilar sem framkvæmdu hana vildu síðar ekki nefna rötargreiningu. Stjórnendur LSH notuðu þó orðið rötargreining í frétttaflunungi sínum þegar niðurstaðan var kynnt fjölmiðlum. Tildrög þessarar rötargreiningar virðist nokkuð sérstök. Í skýrslunni kemur fram að Bjarni Torfason yfirlæknir brjóstholsskurðlækninga á LSH hafi haft frumkvæðið. Hann leitaði til forstjóra í maí 2015 og óskaði eftir rannsókn, helst með utanaðkomandi aðila, mögulega lögreglurannsókn. Fundað var með yfirlækninum nokkrum vikum síðar (3. júlí 2015) og þar var niðurstaðan að fylgja tillögu lögfræðings LSH um rötargreiningu. Í framhaldinu sendi Guðlaug Rakel Guðjónsdóttir, sem þá var staðgengill forstjóra LSH, út skipunarbréf þar sem verkefni nefndarinnar voru útlistuð. Þar vorum við Óskar báðir nafngreindir og tekið fram við tveir værum sérstaklega til rannsóknar. Ekki var minnst á aðra lækna eða teymin sem komu að meðferð A í heild sinni. Ekki var minnst á aðra íslenska lækna eða teymin sem komu að meðferð A í heild sinni hér á landi. Við mótmæltum þessu skipunarbréfi enda töldum við bréfið lögleysu og ekki samrýmast rötargreiningu þar sem ekki á að rannsaka þátt einstaka starfsmanna, heldur teyma, til að kanna hvaða lærdóma megi draga af ferlum fremur en til að finna sökudólga. Enn furðulegra er þó sú staðreynd að okkur Óskari var hvorki sent bréfið né sagt frá innihaldi þess. Það var því fyrst í kvöldfréttatíma Stöðvar 2 um miðjan júlí 2015 sem við fréttum af rannsókninni. Í framhaldinu var okkur sent bréfið og við beðnir afsökunar. Þessi vinnubrögð þótti okkur fyrir neðan allar hellur og létum við framkvæmdastjórn vita af óánægju okkar – en áður hafði ég ráðfært mig við lögfræðing. Einnig óskuðum við eftir upplýsingum um það hvernig innihald bréfsins lak út til fjölmiðla. Höfum við ekki enn fengið nein svör við því. Spurningin er hverjum bréfið var sent öðrum en yfirstjórn? Var það t.d. sent Bjarna Torfasyni? Annar staðgengill fortjóra, Sigríður Gunnarsdóttir, bað okkur síðan afsökunar fyrir hönd spítalans og sendi okkur nýtt skipunarbréf dagsett þann 31. júlí 2015. Þar var nöfn okkar tveggja ekki lengur að finna í bréfinu. Framkvæmd greiningarinnar var síðan með þeim hætti að engin viðtöl voru höfð við okkur og ekki heldur beðið um nein gögn frá undirrituðum. Þegar niðurstaða nefndarinnar lá fyrir var ég boðaður á fund og mér skýrt frá því munnlega að skráningu í sjúkraskrá hefði mátt vera betri í tilfelli A. Jafnframt var mér tjáð að engar vísbendingar um misferli af minni hálfu hefðu fundist við rötargreininguna. Óskari Einarssyni var einnig boðið að mæta á fundinn en hann tjáði mér að hann hefði ekki áhuga á því. Virti ég afstöðu hans, enda vorum við báðir mjög ósáttir við allt ferlið í kringum þessa rannsókn frá upphafi til enda. Það átti ekki síst við um hvernig henni var komið á og sá óróleiki sem skapaðist innanhúss eftir að nefndin hóf störf og olli því að ýmsar sögusagnir fóru af stað. Varð þetta okkur Óskari mjög þungbært. Í þessu sambandi er rétt að halda því til haga að þegar Bjarni Torfason fór fram á við forstjóra að

gera ætti rannsókn á máli A hafði hann aldrei nefnt það við mig einu orði að hann væri ósáttur við aðkomu mína að máli A né heldur spurt mig út í hana, hvorki fyrir né eftir aðgerðina. Ég var aldrei boðaður á neinn fund vegna A eða boðið að skýra mína aðkomu að máli hans. Bjarni Torfason kom inn í aðgerð A í október 2009 og þekkti því til sjúklingsins. Í aðgerðinni sagði hann þá skoðun síðan að ekki væri verjandi að setja sjúklinginn á ECMO-dælu (eins og Kári Hreinsson yfirlæknir svæfingadeildar á LSH við Hringbraut getur vottað) en til þess kom þó ekki þar sem A náði að krafla sig í gegnum aðgerðina án hennar. Það var svo fyrir ári síðan á fundi með Lilju Stefánsdóttur framkvæmdastjóra skurðsviðs LSH að Bjarni viðhafði þung og órökstudd orð um aðkomu mína að barkamálinu – orð sem ég átti, og á enn, mjög erfitt með að kyngja. Bar ég ummælin undir lögfræðing Læknafélags Íslands, en ég hef ekki enn verið beðinn afsökunar á þeim.

Kafli 8.16.

Þarna kemur fram að leyfi vísindasiðanefndar hefði þurft til þess að fara mætti í sjúkrasjá A á Íslandi, en einnig til framkvæma á honum rannsóknir sem hugsanlega gætu nýst við birtingu greininar í Lancet. Tekið skal skýrt fram að greinin tók aðeins til eins tilfellis, þ.e.a.s. tilfellis A. Lagabókstafurinn sem rakinn er í skýrslunni virðist gefa til kynna að leyfi þurfi fyrir vísindarannsóknum sem aðeins ná til eins eða fárra sjúklunga, þ.e. ekki teljast hóprannsóknir. Við stóðum þó alltaf í þeirri trú að öll leyfi að hálfu KS og KI væru til staðar fyrir birtingu greinarinnar í Lancet. Um það vitnar fjöldi tölvupósta og slík leyfi voru meira að segja tekin fram í greininni, enda þótt fulltrúar sænsku rannsóknarskýrslanna hafi síðar talið þau ófullnægjandi. Einnig er ljóst, eins og nefndin bendir á, að í praxís er oft óljóst hvort og hvaða leyfi þarf þegar aðeins 1 sjúklingur er til rannsóknar (tilfellarannsókn = case report í stað hóprannsóknar) og jafnvel þegar um fáa sjúklinga er að ræða (oft kallað case series). Þetta á bæði við um erlendis og hér heima. Þannig get ég staðfest eftir 10 ára setu í ritstjórn Læknablaðsins, 2006-2016, sem birtir fjölda sjúkratilfella á hverju ári, að ég minnst þess ekki að sótt hafi verið um eða birt leyfisnúmer VSN fyrir sjúkratilfelli í Læknablaðinu á þeim árum. Hvenær hættir sjúkratilfelli að vera sjúkratilfelli – eru til nákvæm við mið um það, ég held ekki. Gerist það þegar ein auka blóðprufa eða rannsókn er gerð sem ekki telst nauðsynleg á klínískum forsendum eða hvað þarf til. Það er matskennt. Læknablaðið er svokallað ISI fræðitímarit og fylgir alþjóðlegum viðmiðum í ritrýni og kröfum um leyfi frá vísindasiðanefnd, öðrum siðanefndum eftir atvikum og frá Persónuvernd eftir atvikum. Þetta getur Engilbert Sigurðsson, ritstjóri Læknablaðsins 2010-2016, vottað og þetta má einnig sjá í núverandi leiðbeiningum blaðsins til höfunda (<http://www.laeknabladid.is/fragangur-greina/>) og (<http://www.laeknabladid.is/fragangur-greina/fyrir-hofunda/nr/2814#leyfi>).

Þegar við Engilbert sátum saman í ritstjórn blaðsins breyttum við hins vegar verklagi sem hafði tíðkast svo áratugum skiptir. Gerðum við að skilyrði að sjúklingur samþykkti sjálfur skriflega birtingu sjúkratilfella eftir að hafa séð bæði texta og myndir. Áður hafði munnlegt leyfi sjúklings samkvæmt þeim sem annaðist meðferðina og bar ábyrgð á texta greinarinnar verið látið nægja.

Þann 20. okt. sl. hafði ég samband við Vísindasiðanefnd (VSN) og spurðist fyrir um hversu oft gefið hefði verið út leyfi til vísindamanna á Íslandi fyrir rannsókn á

einum sjúklingi. Ekki vannst tími til að vinna formlega úr fyrirspurn minni en starfsfólk minntist einnar umsóknar frá 2007 og náði sú til tveggja sjúklinga. Það segir meira en mörg orð þar sem kynnt eru hundruð sjúkratilfella hér á ári á hinum ýmsu vísindapöngum á hverju ári, flest á þöngum lyflækna en þar á eftir á þöngum skurðlækna, svæfingar- og gjörgæslulækna og fæðingar- og kvensjúkdómalækna. Hafa verður í huga að ekki var um formlegt svar VSN að ræða en engu að síður er ljóst að afar fátítt er að sótt sé um leyfi til stofnunarinnar fyrir slíkum rannsóknum. Af ofangreindu er ljóst að ég taldi leyfi frá Svíþjóð væru til staðar og við áttuðum okkur ekki á að leyfisskylda héraendis væri fyrir rannsókn á aðeins einum sjúklingi, enda ekki hefð fyrir slíkum leyfum hér á landi. Þessi rök finnast mér að nefndin verði að taka til greina. Sömu rök og ofan eiga síðan við kafla 8.17 um meðferð persónuupplýsinga, blóð og vefjasýna sem féllu til við rannsóknina á A.

Kafla 8.18. Varðandi þátttöku okkar Óskars Einarssonar í vísindagreinininni í Lancet er mikilvægt að ekki sé blandað saman umræðu um ástand öndunarvegarins annars vegar og einkennum A hins vegar. Þessi atriði sem tilgreind eru í skýrslunni, “almost normal looking airway”, “almost normal looking mucosa” og “symptomfree at five months” hafa ítrekað verið til umfjöllunar sænsku rannsóknaraðilana og verða klárlega að teljast á gráu svæði. Þær nefndir hafa þó ekki tekið jafn einarða afstöðu um þessi atriði eða viðhaft jafn sterk orð um álit sitt og íslenska nefndin. Spyrja má hvort íslenska nefndin hafi nægilega traustar forsendur til þess að kveða svo sterkt að orði og nota það orðalag sem hún gerir í niðurstöðu sinni? Í þessum hluta skýrslunnar, sem aðallega styðst við tölvupósta mína, kemur fram að ég var sums staðar ósáttur við orðalagið í greininni og kom ítrekað með tillögur um að breyta því. Í fyrstu reyndi ég að koma sjónarmiðum mínum á framfæri í símtölum við Macchiarini en þegar mér varð lítið ágenget þar beindi ég spjótum mínum að fyrsta höfundu greinarinnar, Philip Jungenblut og Jan-Erik Juto yfirlækni á KS. Textanum var vissulega breytt og talað um “compromise” sem ég var þó ekki fyllilega sáttur við - en ákvað samt að láta undan með. Ég var heldur ekki sáttur við að sögu sjúklingsins á Íslandi fyrir aðgerðina hefði verið sleppt sem og umræðu um fylgikvilla, enda þótt þetta væru kaflar sem aðrir meðhöfundar en ég áttu að skrifa. Rök Macchiarini og félaga voru hins vegar þau að greinin væri þegar of löng og þessi atriði væru ekki í forgangi. Samskipti mín og Macchiarini voru á þessum tímapunkti orðin stirð og hann lét óspart í ljós að hann væri pirraður á mér. Þetta geta aðrir staðfest. Mér fannst ég í erfiðri aðstöðu og vildi síður setja samskipti mín við Macchiarini í frekara uppnám, enda taldi ég að slíkt geti hreinlega komið niður á meðferð A - meðferð sem enginn annar í heiminum gat eða hafði þekkingu á að hjálpa okkur með en hann. Við fundum greininlega fyrir því að okkar sjónarmið væru ekki þau sem vægju þyngst og vorum minntir á að við værum aðeins 2 af 28 höfundum og hér væri um að ræða grein frá einu væru virtasta háskólasjúkrahúsi í heimi og stofnun sem tilnefndi Nóbelsverðlaunahafa í læknisfræði. Það hefði óneitanlega létt okkur Óskari róðurinn í þeim hrakningum sem síðar urðu ef við hefðum sagt okkur frá greininni strax. Það er auðvelt að vera vitur eftir á. En svona voru aðstæður og þannig las ég stöðuna. Það ætti fáum að koma á óvart í ljósi þess sem nú er vitað að samskiptin við Macchiarini voru oft afar erfið og flókin. Við höfum síðan endurtekið velt fyrir okkur að segja okkur frá greininni og þá sérstaklega sé lítið til atriða sem þar koma fram um ástands slímhúðarinnar og útlit öndunarvegarins. Það var mat ýmissa aðila (lækna, lögfræðinga, o.fl.) sem við ráðfærðum okkur við, bæði hér á landi en

einnig í Svíþjóð, að þessi atriði væru öll á gráu svæði og ekki nægilega skoðað til að draga nöfn okkar af greininni. Síðar (febrúar 2017) varð okkur ljóst að önnur atriði í greininni héldu ekki vatni. Þetta snýr aðallega að leyfum siðanefndar, jafnvel þótt Macchiarini hefði birt leiðréttingu um þau á vef Lancet að beiðni blaðsins. Í viðtölum mínum við bæði Kjell Asplund og Sten Heckscher í janúar sl. þegar þeir komu hingað til lands til að kynna skýrslur sínar, fékk ég staðfest að Macchiarni hefði sagt ósatt um að tilskilin leyfi hefðu legið fyrir áður en aðgerðin var gerð. Samt hafði hann beðið mig í maí 2011 að laga endurtekið til texta sem ætlaður var umsókn til siðanefndar. Í framhaldinu sendum við Óskar bréf til ritstjóra Lancet í byrjun mars 207 og vísað er til í íslensku skýrslunni, og óskuðum eftir að nöfn okkar væru tekin af greininni. Það höfðu nokkrir (mig minnir 6 höfundar) af 28 höfundum greinarinnar gert áður, og fengið til þess leyfi. Það gerðu þeir án þess að gefa fyrir því aðra ástæðu en að "they felt uncomfortable". Við tiltókum hins vegar skort á sænskum leyfum fyrir greininni, en var engu að síður neitað um ósk okkar. Er skemmst frá því að segja að beiðni okkar hefur ekki enn verið tekin til greina og það án viðunandi skýringa.

Ég tek undir með Óskari Einarssyni og nefndinni að æskilegt hefði verið að minnast á örvef við hægri tenginguna í greininni í Lancet. Þótt Macchiarni hafi séð myndirnar úr spegluninni 20. okt. 2011 þá ákvað hann að minnast ekki á það í greininni. Slíkt var á hans ábyrgð sem corresponding höfundar. Örvefur við tengingar er algengt vandamál, t.d. eftir lungnaígræðslur. Síðar kom í ljós að þetta var eitt helsta vandamálið eftir þessa plastbarkaaðgerð. Rétt er þó að hafa í huga að þegar speglunin var framkvæmd þann 20. okt. var líðan A ágæt, enda speglunin gerð með löngum fyrirvara og að ósk KS sem hluti af eftirliti og ekki vegna beina klínískra einkenna hans. Það var hins vegar ekki fyrr en 7. nóv. 2011 sem A lætur okkur vita að honum líði ekki sem best og í framhaldinu er hann sendur út til KS. Ég get því ekki séð annað, út frá þeim gögnum sem ég bý yfir, að líðan A hafi verið góð 4 mánuðum frá aðgerð. Tölunni 4 mánuðir var síðan breytt af öðrum en okkur í 5 mánuði og er ekki á mína ábyrgð heldur corresponding höfunda, sem jafnframt er ábyrgur fyrir því að breyta handritinu út frá nýjum upplýsingum sem berast í útgáfufurlinu.

Kafli 8.18.

Þarna er til umræðu málþing HÍ í tilefni ársafmælis aðgerðarinnar. Mikilvægt er að hafa í huga að undirbúningur málþingsins stóð í marga mánuði. Tilefnið var ekki aldarafmæli HÍ, eins og sumir hafa haldið fram, því það var haldið á árinu 2011. Hins vegar voru myndir úr ígræðslunni sýndar á sérstakri 100 ára afmælishátíð í Hörpu í nóv. 2011 sem hluti af kynningu á því fjölbreytta starfi sem væri í gangi hjá HÍ. Ekki spillti fyrir að A var nemi við skólann, en að þessari afmælishátíð kom ég ekki á neinn hátt – að öðru leyti en því að tengja þá sem stóðu að henni við aðila á KS sem útvegu myndefni úr aðgerðinni. Í byrjun árs 2012 gerjaðist síðan hugmyndin að halda upp á ársafmæli ígræðslunnar, þ.e. í byrjun sumars. Þá var A við frekar góða líðan og náði m.a. að útskrifast úr MS-námi sínu og hefja síðan störf hjá ÍSOR. A var aldrei beittur neinum þrýstingi að koma að málþinginu eða koma þar fram í eigin persónu. Við stóðum hins vegar báðir í heljarinnar ströggli við Útlendingarstofnun um að útvega honum og fjölskyldu hans landvistarleyfi á Íslandi. Við tókum því hugmyndinni um málþing í tilefni ársafmælisins fagnandi og töldum þetta mikilvægan glugga til að bæta stöðu A í

umsóknarferlinu. Þetta var ekki einungis okkar hugdetta heldur höfðum við leitað álits hjá lögfróðum aðilum, sem við bárum traust til og höfðu reynst A vel. Þetta ætti ekkja A að geta staðfest. Hún ætti einnig að geta staðfest að einungis fáeinum dögum fyrir málþingið, og skömmu eftir að A kom frá ferð til Stokkhólms þar sem fjarlægður var örvefur við tengingar á barkanum, vorum við mjög nálægt því að blása málþingið af, eða a.m.k. sleppa því að A myndi verða þar viðstaddur. Hann var þó einarður í því að mæta, enda hresstist hann óvenju fljótt, aðeins á fáeinum dögum. Hann virtist einnig mjög hress á málþinginu og lék á alls oddi eins og sést á viðtölum við hann og frásögn þeirra sem sátu málþingið.

Loks er rétt að taka fram að tilgangur A og minn með því að taka þátt í málþinginu var ekki einvörðungu sá að styrkja stöðu hans í umsóknarferli um landvistarleyfi. Tilfinning okkar beggja var sú að Macchiarini hefði ekki mikinn áhuga á A og eftirmeðferð hans. Með því að fá hann til landsins og hitta A og fjölskyldu hans vonuðumst við til að hann myndi sýna meiri lit í þeim efnum. Þegar þarna var komið hafði ég í nokkur skipti sent A í eftirlit á KS en oft var Macchiarini ekki á staðnum og þeir hittust því ekki. Þetta pirraði bæði mig og A afar mikið. Ekki bætti úr skák þegar ég fékk hvorki læknabréf né aðgerðarlýsingar frá læknum á KS. Þetta sneri m.a. að meðferð með stoðnetum sem komi var fyrir í barkanum og var ósáttur við sem meðferð og vildi láta fjarlægja en læknar hans á KS tregðuðust við að gera. Vildi ég meina að í mörgum tilvikum væru þau að valda meiri óskunda en gagni, ekki síst sýkingum. Macchiarni var frá upphafi mjög tregur til að koma til Íslands en það hjálpaði til að rektor KI boðaði komu sína en líka David Green, forstjóri Harvard Bioscience sem framleiddi ígræðið, ásamt íslenskum ráðherrum. Loks benti ég Macchiarini á baráttu okkar A fyrir því að fá landvistarleyfi fyrir hann og hvaða afleiðingar það gæti haft ef hann yrði að snúa aftur til Eritreu. Þegar Macchiarni kom síðan til landsins virtist hann mjög áhugalaus um málþingið og var stuttur í spuna við mig og kollega mína í morgunverði fyrir málþingið.

Kafli 8.19.

Þarna er rætt um að ég hafi haft milligöngu um að koma spurningalista frá Susan Forman til A. Eftir á að hyggja var það misráðið af mér, en tek þó fram að tilgangur minn var alls ekki að auglýsa Harvard Bioscienc, enda hafði ég aldrei haft nein tengsl við það fyrirtæki. Ég hafði nokkru áður skrifað tölvupóst til David Green, forstjóra Harvard Bioscience, í þeim tilgangi að fá hann til að ýta við Macchiarini að mæta til Íslands á málþingið. Það gerði David, en hann var í miklum samskiptum við Macchiarini, og samband þeirra á þeim tíma var mjög náið. Þessi aðstoð Davids við að fá Macchiarini á málþingið réttlætir þó ekki þá staðreynd að Harvard Bioscience nýtti sér málþingið í auglýsingaskyni. Bæði A og ég tókum þátt í viðtölum við Elínu Hirst og A svaraði spurningalista um líðan sína til Susan Forman, en báðar voru ráðnar af fyrirtækinu. Þátttaka okkar beggja í þessum viðtölum var samt meira af skyldurækni en áhuga – en við höfðum báðir lofað Elínu þátttöku í stofnfrumumyndinni, í mínu tilfelli munnlega. Fræðilega átti A erfiðara með að segja nei þar sem við vorum vinir en ég minni aftur á að okkur var umhugað um að styrkja stöðu hans til að fá landvistarleyfi á Íslandi og A var ávallt óhræddur við að neita viðtölum sem hann ekki vildi fara í (sjá fyrri athugasemdir).

STATEMENT Ref no. O 12-2016
20/10/2017

Institution that requested the opinion

Karolinska Institutet
SE-171 77 Stockholm, SWEDEN

Background

By letter received on 23 June 2016, Karolinska Institutet has requested an opinion from the Expert Group on Misconduct in Research at the Central Ethical Review Board. In this letter, reference is made to complaints from Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo and Oscar Simonson concerning misconduct in research related to six scientific articles, the principal author of these articles, Paolo Macchiarini, having been employed by KI. The six articles are:

1. "Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study", published in Lancet 2011 (Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Le Blanc K, Blomberg P, Bozóky B, Crowley C, Einarsson O, Grinnemo KH, Gudbjartsson T, Le Guyader S, Henriksson G, Hermanson O, Juto JE, Leidner B, Lilja T, Liska J, Luedde T, Lundin V, Moll G, Nilsson B, Roderburg C, Strömblad S, Sutlu T, Teixeira AI, Watz E, Seifalian A, Macchiarini P)
2. "Engineered whole organs and complex tissues", published in Lancet 2012 (Badylak SF, Weiss DJ, Caplan A, Macchiarini P)
3. "Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation", publicerad i Biomaterials 2013 (Jungebluth P, Haag JC, Lim ML, Lemon G, Sjöqvist S, Gustafsson Y, Ajallouelian F, Gilevich I, Simonson OE, Grinnemo KH, Corbascio M, Baiguera S, Del Gaudio C, Strömblad S, Macchiarini P)
4. "Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs?", published in the Journal of Biomedical Materials Research 2014 (Del Gaudio C, Baiguera S, Ajallouelian F, Bianco A, Macchiarini P)
5. "Airway transplantation", published in Thoracic Surgery Clinics 2014 (Jungebluth P, Macchiarini P)

| Postal address | Street address | Telephone | Fax | Switchboard |
|--|------------------------|----------------|-----|-------------|
| Central Ethical Review Board +46(0)8-546 441 80 c/o Swedish Research Council PO Box 1035 SE-101 38 Stockholm, Sweden | Västra Järnvägsgatan 3 | +46(0)8-546 77 | 610 | Switchboard |

Ref no. O 12-2016

6. "Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds", published in *Biomaterials* 2014 (Ajallouei F, Lim ML, Lemon G, Haag JC, Gustafsson Y, Sjöqvist S, Beltrán-Rodríguez A, Del Gaudio C, Baiguera S, Bianco A, Jungebluth P, Macchiarini P)

After an initial inquiry at Karolinska Institutet, it was decided that a separate statement should be obtained from an external investigator, Emeritus Professor Bengt Gerdin. According to Bengt Gerdin's opinion, Paolo Macchiarini has acted dishonestly in all of the six published articles, which constitutes research misconduct. However, in a decision of 28 August 2015, Karolinska Institutet announced that an overall assessment had cleared Paolo Macchiarini of the accusation of misconduct in research.

Karolinska Institutet subsequently decided that these matters should be investigated again, and that an statement from the Expert Group on Misconduct in Research would be obtained. In KI's request, the Expert Group is instructed to issue a statement on whether what emerges from the attached documents in the case can be deemed to constitute misconduct in research.

On March 18, 2017 the Expert Group decided to appoint Professor Martin Björck, Uppsala, and Professor Detlev Ganten, Berlin, as the external reviewers in this case. Martin Björck's and Detlev Ganten's report was delivered to the Expert Group on 31 May 2017, after which the authors accused of misconduct have been afforded the opportunity to reply. The following authors submitted replies: Arthur Caplan, Sylvia le Guyader, Staffan Strömblad, Alessandra Bianco, Philipp Jungebluth, Sebastian Sjöqvist, Mei Ling Lim, Paolo Macchiarini, Tomas Gudbjartsson, Ola Hermanson, Karl-Henrik Grinnemo, Mathias Corbascio, Oscar Simonson and Katarina Le Blanc. Martin Björck and Detlev Ganten have subsequently been afforded the opportunity to comment on the replies received.

The Expert Group's assessment

Misconduct in research

To begin with, the Expert Group accepts that the case is extensive and that, besides the scientific articles previously complained of, the case now contains large quantities of material in the form of patient records and research data, among other things. This material has been reviewed in all its essentials by Professor Bengt Gerdin, appointed as an independent investigator by Karolinska Institutet. Bengt Gerdin's report, as well as his comments received subsequently, have therefore been included in the material that the Expert Group has examined.

Bengt Gerdin's conclusion is that scientific misconduct was found in all six articles. Bengt Gerdin based his overall conclusion on the fact that clinical results were reported without any examinations of the patients having been conducted; that the descriptions of the facts were not consistent with the notes in medical records; that the impression was given of a longer follow-up period than was actually the case; that results had been misrepresented and withheld; and that it was explicitly stated that ethics approval had been gained in spite of the fact that such approval was lacking.

After Bengt Gerdin submitted his report, Karolinska Institutet afforded the authors of the six articles the opportunity to comment on the report. In this connection, Paolo Macchiarini pre-

Ref no. O 12-2016

sented significant quantities of original material, including material that Bengt Gerdin had expressly requested from Paolo Macchiarini but had not been given access to. This circumstance lies beyond the scope of the Expert Group's task, but Paolo Macchiarini's action in not providing Bengt Gerdin with the requested material can in itself constitute scientific misconduct. Furthermore, it is noted that in a subsequent reply to Karolinska Institutet, Bengt Gerdin did not find any reason to revise his previous positions concerning misconduct in research in view of the authors' comments.

The Expert Group has carefully examined the observations and conclusions made by Bengt Gerdin, and notes that his review is painstaking, thorough and analytical. The external reviewers engaged by the Expert Group for the examination of the case, Martin Björck and Detlev Ganten, were tasked with examining whether misconduct was present in any one or more of the six reported articles. The external reviewers were instructed to review Bengt Gerdin's report as well as the material that was subsequently added to the case. Martin Björck and Detlev Ganten have had access to all the material in the case but the focus has thus been on Bengt Gerdin's analysis and whether or not Bengt Gerdin was correct in his conclusions, as well as on the material added to the case after Bengt Gerdin completed his task.

To begin with, Martin Björck and Detlev Ganten conclude that the research in article 1 is clearly of a nature that it ought to be reviewed in accordance with Sweden's *Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor* (Act concerning the Ethical Review of Research Involving Humans), which has not occurred. Furthermore, it is noted that five of the six reported articles (1–4 and 6) contain hyped descriptions and lack critical analyses. The article authors are of the opinion that the health statuses of the patients after transplantation and the new medical device – the trachea of plastic – have been presented as significantly better than was actually the case. In this regard, Martin Björck and Detlev Ganten stress that these incorrect claims, if accepted by other physicians, can have serious consequences for a large number of patients. Martin Björck and Detlev Ganten are of the opinion that this constitutes a serious deviation from good research practice and thus constitutes scientific misconduct.

In their rebuttals of Martin Björck's and Detlev Ganten's report, some of the accused authors express regret over their participation and are of the opinion that the articles ought to be withdrawn on the grounds that they contain serious inaccuracies. Some authors have expressed that they only had a minor role and hence that they cannot be held responsible for the article as a whole. It has also been argued that the manuscript was not sent to them for checking and that they were misled by Paolo Macchiarini. The replies also include argumentation for co-authors in general not being held responsible for the content of the scientific article as a whole. In their comments in relation to these replies, Martin Björck and Detlev Ganten state that nothing has been put forward that changes their original assessment that articles 1–4 and 6 contain misconduct in research.

The Expert Group notes that all the reported articles deal with transplantations of synthetic trachea and related research. In all six articles, the transplantations are described as successful. It can be concluded that this was not the case. The articles cover three patients, all of whom have died. The Expert Group makes no pronouncement on whether their deaths are a consequence of the synthetic trachea implants. However, the material as a whole shows that in no case did the transplant attain functional status but on the contrary gave rise to serious complications.

Ref no. O 12-2016

The Expert Group finds that the authors of article 1 have given a misleading picture of the condition of the patient by claiming that the patient's health status was significantly better than it actually was. By virtue of this highly coloured description, the authors of the article are guilty of scientific misconduct. Concerning the absence of the requisite approval under Sweden's Act (2003:460) concerning the Ethical Review of Research Involving Humans, the Expert Group makes the following assessment. The absence of ethics approval is in itself a breach of the Act (2003:460) concerning the Ethical Review of Research Involving Humans. In its previous opinions, the Expert Group has not deemed the absence of ethics approval in itself as constituting misconduct in research. However, to falsely state that ethics approval has been obtained, which was done in article 1, does constitute misconduct in research. The authors are thus guilty of scientific conduct in this regard also.

Article 2 contains no actual new data but refers to article 1. The article gives an erroneous and highly coloured description of the state of the patient's health, which is demonstrated in a comparison between the article and the patient's medical record notes. This whitewashing can be regarded as misconduct in research. Even in articles 3 and 4, there are descriptions of the patient's condition as being significantly better than it actually was, which constitutes misconduct in research. Even in article 6, material information has been omitted. Thus, a better picture of the results of the experiments conducted is given in the article.

Article 5, which is a review article based on the reported original articles, is not as detailed as the rest of the articles. For this reason, Martin Björck and Detlev Ganten have chosen not to assess it as containing misconduct in research. However, like Bengt Gerdin, the Expert Group is of the opinion that the article's description of the patients, and the fact that negative information has been withheld, together constitutes misconduct in research. This article also helps to spread inaccurate information about the claimed superiority of the new surgical procedure.

In conclusion, the Expert Group finds that all six reported articles contain information which constitutes misconduct in research.

Author responsibility

Concerning whom or who of the authors can be held responsible for the scientific misconduct, the Expert Group makes the following assessment.

There is no legal definition of responsibility for authorship and co-authorship, but there are ethical guidelines for responsibility. In accordance with the rules adopted by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), often referred to as the Vancouver rules, the following four criteria are required for authorship:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ref no. O 12-2016

All four criteria must be met in order to justify designation as an author of a scientific article. These criteria can be seen as a codification of the professional ethics principles in the world of medical research. All of the journals in this case have also endorsed these principles. The fourth criterion, which was added in 2013, is an expression of accepted practice which was applied even before 2013, i.e. at the time of publication of these articles. While the Expert Group is aware that the Vancouver rules are not the only view on the matter of authorship, in previous opinions the Expert Group has argued that it may be regarded as good research practice that those authors who have unreservedly approved a manuscript assume a collective responsibility for it. This is also the attitude of the All European Academies (ALLEA) in the European Code of Conduct for Research Integrity, 2017. If a scientific article is deemed to be marred by such serious shortcomings that a conclusion of scientific misconduct can be drawn, in such cases responsibility consequently rests with all of its co-authors. The Expert Group is in agreement with this assessment.

Even if not all journals and scientific associations have adopted the Vancouver rules, it can be concluded that most have embraced the principles behind these rules. In other words, as mentioned above, they may be regarded as a codification of professional ethics principles in research. The fact that the six reported articles have been published in journals that have all endorsed the Vancouver rules additionally emphasises that these rules ought to be the basis for assessing the responsibility of each co-author.

In the light of the nature of the merits system within the academic world, the Expert Group is well aware that it is highly desirable to participate as a co-author in scientific journal articles. Authorship of articles, particularly those published in prestigious journals and with many citations, is a significant source of academic merit value in itself, which leads to greater opportunities for obtaining research grants and higher-level positions. However, this must not lead to the assumption of authorship for journal articles that the co-author cannot fully support.

In a scientific article with complex content where a number of researchers have contributed to the whole, many with specialised skills, it is not reasonable to require that all of them should have detailed knowledge of the contribution of each of the others to the final article. On the other hand however, in the opinion of the Expert Group it is not possible to completely absolve themselves of responsibility for the article as a whole and only take responsibility for their own contribution unless this is specifically stated at the beginning or end of the article. In the present case, the lack of ethics approval and the persistent claim that the health of the patients was significantly better than it actually was are deemed to be circumstances which could easily have been discovered, even by non-specialists.

The Expert Group has not considered it possible to more closely investigate to what extent some authors were not shown manuscripts or were otherwise misled as to their content, which was claimed in some of the replies from the accused authors. If this was the case, those affected also ought to have reacted and requested that their names be removed when the publication came to their knowledge, rather than only after the articles were called into question. According to the Expert Group, it is not a reasonable system to renounce responsibility only after fault has been found with an article. A less than complete responsibility ought to be stated at the time of publication, and if this is not the case, then responsibility for any irregularities should be borne by the entire author collective. The same assessment should be applied when a person first requests that their name be removed long after publication. It is not reasonable to renounce responsibility in this way.

Ref no. O 12-2016

The Expert Group finds that all the authors of the six articles bear some measure of responsibility for scientific misconduct. However, this responsibility is differentiated in regard to their contribution in the research and authorship. The primary responsibility rests with Paolo Macchiarini as the main author and head of the research team, and with others who had a more prominent role in the research and the writing of the articles. The particular measure of responsibility of each author and what actions should thus be taken for each of them is up to their respective employers to determine. However, the Expert Group understands that the more junior researchers have been in a position of dependence in relation to Paolo Macchiarini and other leaders of the research team, which at the time when the research was conducted also enjoyed substantial support from the management of Karolinska Institutet. While this does not absolve them of responsibility, it may be regarded as an extenuating circumstance. Three of the four complainants to Karolinska Institutet in the case – the whistle-blowers – are co-authors of one of the articles, and one was also a co-author of an additional article. The Expert Group is of the opinion that the whistle-blowers should be recognised for having reported the irregularities to Karolinska Institutet, yet this does not absolve them of author responsibility. However, in relation to the other co-authors, they did react against the irregularities in the publications and in procedure at an early stage, which according to the Expert Group should be credited to the whistle-blowers in their employers' coming assessments of what action to take. The Expert Group finds it remarkable that, despite serious criticism from their external investigator Bengt Gerdin, the former management of Karolinska Institutet took no action against Paolo Macchiarini and others with more prominent positions in the research. It appears striking that the whistle-blowers were instead subjected to disproportionately far-reaching actions.

In the opinion of the Expert Group, all the articles ought to be withdrawn.

This concludes the processing of this case from the Expert Group's point of view.

This statement has been decided by Lena Berke, Chair, Lena Halldenius, Holger Luthman, Elisabeth Rachlew, Ann-Charlotte Smedler, Elin Wihlborg and Göran Sandberg. In the final hearing of this case, the following substitutes were also present: Jerry Eriksson, Aleksander Giwercman, Christina Moberg, Björn Petersson and Karin Sporre, Administrative Director Jörgen Svidén, and Administrative Secretary Eva Kaaman Modig.

On behalf of the Expert Group on Misconduct in Research

Lena Berke

- label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761.
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739-746.
 - Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345: 1368-1377.
 - Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333-1337.
 - Pinsky MR, Vincent JL. Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 2005;33:1119-1122.
 - Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-555.
 - Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007;33:575-590.
 - Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:1052-1059.
 - Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-1831.
 - De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006;34:403-408.
 - Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360:1395-1396.

Is Early Lactate Level Helpful in Guiding Treatment?

To the Editor:

I read with great interest the report of a multicenter, randomized controlled trial on early lactate guided therapy in ICU by Jansen and coworkers (1). Despite increased administration of fluid, red blood cell transfusion, inotropic agents, vasopressors, and vasodilators, the lactate levels between the controlled and the lactate groups were essentially the same over a 3-day period. Data also appeared to suggest that during the first 8 days there was no significant difference in the Kaplan-Meier survival curve, time to ICU discharge, use of renal replacement, or time to weaning from mechanical ventilation, inotropes, and vasopressors. These raise the question of the utility of monitoring and tailoring early hemodynamic treatment solely based on lactate level. I agree with the observation that lactate level is only a warning signal for hemodynamic instability. However, as such, one may advocate that a more sensitive cut point, such as 2 mEq/L, be adopted.

Author Disclosure: The author has no financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

KELVIN K. SHIU, D.O., PH.D.

Kaiser Foundation Hospitals, Walnut Creek Medical Center
Walnut Creek, California

References

- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761.

From the Authors:

We thank Dr. Shiu for his comments. An important observation in our study is the reduced organ failure in the lactate group compared with the control group (Table 5) (1). This already occurred in the early observation period between 9 and 72 hours. We hypothesize that, after a period of approximately 8 days, when the Kaplan-Meier survival curve appears to diverge, multiple organ failure in some of these patients was deemed irreversible, triggering a decision to withdraw life support. Hence, our study suggests that lactate-guided intervention has important early and late implications for morbidity and, ultimately, mortality. Whether a lactate level of 2 instead of 3 mmol/L for such an intervention is superior, as suggested by Dr. Shiu, needs to be investigated in future studies.

Author Disclosure: T.C.J. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. J.B. has received consultancy fees from Applied Physiology and Hutchinson Technology Inc. He has received advisory board fees from Applied Physiology. He has received lecture fees from Hutchinson Technology Inc. He has received industry-sponsored grants from Pulsion.

TIM C. JANSEN, M.D., PH.D.

JAN BAKKER, M.D., PH.D.

Erasmus MC University Medical Centre
Rotterdam, The Netherlands

References

- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in Intensive Care Unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761.

Bronchovenous Fistula Causing Bleeding and Air Embolism: an Unusual Complication of Bronchosopic Tumor Resection

To the Editor:

A previously healthy 36-year-old male was evaluated for acute respiratory stridor after months of unsuccessful asthma treatment. A computed tomography scan of the thorax revealed a tumor infiltrating the distal trachea wall but not adjacent organs (Figure 1a). He was admitted for an urgent diagnostic and debulking operation via rigid bronchoscopy with a cardiopulmonary bypass (CPB) team present.

Maintaining spontaneous ventilation after inhaled anesthesia induction, the patient was laryngoscoped and intubated with a ventilating bronchoscope. An electrocautery-suction device was used to debulk the tumor (Figure 1b). Suddenly, a massive intratracheal bleeding occurred. The bronchoscope was replaced by an endotracheal tube and the femoral artery and vein cannulated to initiate CPB. This stalled due to massive venous air lockage blocking return to the heart and lung machine. The air increased with ventilation, suggesting a bronchovenous fistula.

In several minutes, the bleeding caused profound hypovolemic shock. Via emergency sternotomy, direct heart massage was performed without restoration of blood pressure. The right atrium was cannulated and air was removed. Next, CPB was successfully initiated with outflow from the inferior and superior vena cava and inflow via the femoral artery. Exploration of the pulmonary vasculature revealed a 3-mm perforation in the right main bronchus wall injuring the azygous vein and a branch from the right pulmonary artery. Following vascular repair, the tumor was partially excised.

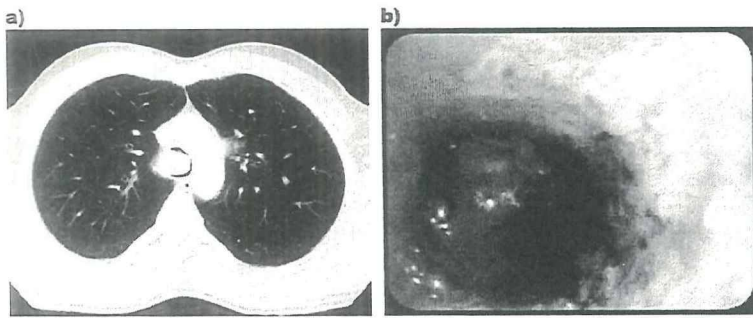


Figure 1. (a) A preoperative computed tomography scan and (b) a bronchoscopic image showing the 3 × 3 cm tracheal firm and easily bleeding tumor that almost occluded the distal trachea.

Total operation time was 10 hours, with 22 minutes documented with unmeasurable blood pressure. The massive bleeding resulted in coagulopathy and multiple organ failure. The sternum was closed after 24 hours and the patient extubated and discharged 6 and 43 days later, respectively. A histopathologic evaluation of the tumor revealed a low-grade mucoepidermoid carcinoma. Postoperatively, the patient received regional radiation. Control bronchoscopy 7 months after the operation revealed a small residual tumor. He is now completely neurologically intact and has resumed his university studies.

This case highlights the challenges with anesthesia and surgical interventions of the large airways. We believe that a bronchiovenous fistula formed following accidental activation of the electrocautery-suction device. This resulted in the life-threatening complication described. The survival and negligible long-term consequences, in spite of 22 minutes of unmeasurable blood pressure, are remarkable.

Treatment of tracheal tumors involves bronchoscopic resection for diagnosis, symptomatic relief, or palliation (1). Rigid bronchoscopy is considered safe, although reversible hypoxia is documented in 15% of patients (2). However, cases of fatal bleeding during a diagnostic bronchoscopy for intrabronchial tumor exist (3). The presence of a CPB team is not standard in airway tumor resection, although its presence here was critical.

Fistulas between the bronchus and the pulmonary veins have been previously described (4). These are usually fatal due to widespread systemic air embolism. Fortunately, the bronchiovenous fistula in our patient connected with the azygous vein of the pulmonary circulation, sparing the cerebral vasculature. Fistulas between the trachea and the azygous vein are a rare complication of central venous catheterization (5) but have not been reported as a source of air lockage of CPB. Furthermore, the successful reversal of this complication has not been described previously.

Author Disclosure: None of the authors has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

MARTIN I. SIGURDSSON, M.D.
HIJORTUR SIGURDSSON, M.D.
KARI HREINSSON, M.D.
LINEY SIMONARDOTTIR, C.C.P.
*Landspítali University Hospital
Reykjavik, Iceland*

TOMAS GUDBJARTSSON, M.D., PH.D.
*Landspítali University Hospital
Reykjavik, Iceland*
and
*University of Iceland
Reykjavik, Iceland*

References

1. Gaissert HA, Mark EJ. Tracheobronchial gland tumors. *Cancer Contr* 2006;13:286–294.
2. Perrin G, Colt HG, Martin C, Mak MA, Dumon JF, Gouin F. Safety of interventional rigid bronchoscopy using intravenous anesthesia and spontaneous assisted ventilation. a prospective study. *Chest* 1992;102:1526–1530.
3. Maguire MF, Berry CB, Gellert L, Berrisford RG. Catastrophic haemoptysis during rigid bronchoscopy: a discussion of treatment options to salvage patients during catastrophic haemoptysis at rigid bronchoscopy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:222–225.
4. Doshi HK, Thankachen R, Philip MA, Stephen T, Shukla V, Korula RJ. Bronchovenous fistula—leading to fatal massive systemic air embolism during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:440–441.
5. Ananian P, Doddoli C, Barlési F, Grégoire E, Aragon A, Giudicelli R. Venobronchial fistula: an unusual complication of long-term central venous access. *Respiration* 2006;73:686–689.



Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study

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, Paolo Macchiarini

Summary

Background Tracheal tumours can be surgically resected but most are an inoperable size at the time of diagnosis; therefore, new therapeutic options are needed. We report the clinical transplantation of the tracheobronchial airway with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite.

Methods A 36-year-old male patient, previously treated with debulking surgery and radiation therapy, presented with recurrent primary cancer of the distal trachea and main bronchi. After complete tumour resection, the airway was replaced with a tailored bioartificial nanocomposite previously seeded with autologous bone-marrow mononuclear cells via a bioreactor for 36 h. Postoperative granulocyte colony-stimulating factor filgrastim (10 µg/kg) and epoetin beta (40 000 UI) were given over 14 days. We undertook flow cytometry, scanning electron microscopy, confocal microscopy epigenetics, multiplex, miRNA, and gene expression analyses.

Findings We noted an extracellular matrix-like coating and proliferating cells including a CD105+ subpopulation in the scaffold after the re seeding and bioreactor process. There were no major complications, and the patient was asymptomatic and tumour free 5 months after transplantation. The bioartificial nanocomposite has patent anastomoses, lined with a vascularised neomucosa, and was partly covered by nearly healthy epithelium. Post-operatively, we detected a mobilisation of peripheral cells displaying increased mesenchymal stromal cell phenotype, and upregulation of epoetin receptors, antiapoptotic genes, and miR-34 and miR-449 biomarkers. These findings, together with increased levels of regenerative-associated plasma factors, strongly suggest stem-cell homing and cell-mediated wound repair, extracellular matrix remodelling, and neovascularisation of the graft.

Interpretation Tailor-made bioartificial scaffolds can be used to replace complex airway defects. The bioreactor re seeding process and pharmacological-induced site-specific and graft-specific regeneration and tissue protection are key factors for successful clinical outcome.

Funding European Commission, Knut and Alice Wallenberg Foundation, Swedish Research Council, StratRegen, Vinnova Foundation, Radiumhemmet, Clinigene EU Network of Excellence, Swedish Cancer Society, Centre for Biosciences (The Live Cell imaging Unit), and UCL Business.

Introduction

Primary tracheal cancers are rare neoplastic lesions characterised by a high mortality rate. The gold standard treatment for these lesions is surgical resection with primary reconstruction.¹ However, epidemiological studies have shown that, because of difficulties in the definitive diagnosis, most patients with primary malignant tracheal cancers present with local inoperable disease (exceeding 6 cm or >50% of the total tracheal length) and are, therefore, treated with palliative measures. For these patients, prognosis is poor with a reported 5-year survival rate of about 5%.² Moreover, because safe reconstruction of the trachea is not possible, even in patients with operable tumours, the proportion of complete tumour resection is less than 60%.³ This outcome would be greatly improved if a trachea substitute with similar anatomical, physiological, and biomechanical properties of the native trachea were available.

In 2008, we reported the first fully tissue-engineered tracheal transplantation with a non-immunogenic decellularised human donor trachea reseeded with bone-marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and respiratory cells.⁴ However, this approach is limited by the shortage of donor organs of an appropriate size and has other disadvantages (webappendix p 9). As a result, an alternative, tailor-made synthetic tracheal scaffold is an urgent clinical need. We report the clinical transplantation of the tracheobronchial airway in a patient with recurrent primary trachea cancer, with use of a tailor-made artificial scaffold reseeded ex vivo with mononuclear cells (MNCs)⁵ and a growth factor-induced endogenous stem cells mobilisation.

Methods

The recipient

Webappendix pp 2–9 provides a detailed description of the methods. A 36-year-old man presented in May, 2011,

Lancet 2011; 378: 1997–2004

Published Online

November 24, 2011

DOI:10.1016/S0140-

6736(11)61715-7

See Comment page 1977

Advanced Center for Translational Regenerative Medicine (P Jungebluth MD, S Baiguera PhD, K-H Grinnemo MD, Prof P Macchiarini MD), Cell and Gene Therapy Centre, Department of Medicine, Division of Hematology (E Alici MD, T Sutlu BSc), Departments of Medicine and Laboratory Medicine (Prof K Le Blanc MD, G Moll MS, E Watz MD), Center for Biosciences, Department of Biosciences and Nutrition (S Le Guyader PhD, Prof S Strömblad PhD), Linnaeus Center in Developmental Biology for Regenerative Medicine, Department of Neuroscience (O Hermanson PhD, T Lilja PhD), Department for Clinical Science, Intervention and Technology (B Leidner MD), Department of Cell and Molecular Biology (V Lundin MS, A I Teixeira PhD), and European Airway Institute (Prof P Macchiarini), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Division of Ear, Nose and Throat (P Jungebluth, Prof P Macchiarini, G Henriksson MD, J E Juto MD), Vecura, Clinical Research Center (P Blomberg PhD), Division of Pathology (B Bozóky MD), Department of Cardiothoracic Surgery and Anesthesiology (K-H Grinnemo, J Liska MD), Department of Radiology (Huddinge) (B Leidner MD), and Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine (E Watz), Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; Centre for Nanotechnology and Regenerative Medicine,

University College London, London, UK (C Crowley MSc, Prof A Seifalian PhD); Department of Pulmonology (O Einarsson MD) and Department of Cardiothoracic Surgery (Prof T Gudbjartsson MD), Landspítali University Hospital, Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland; Department of Medicine 3, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany (T Luedde MD, C Roderburg MD); and Rudbeck Laboratory, Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden (Prof B Nilsson MD)

Correspondence to: Prof Paolo Macchiarini, Advanced Center for Translational Regenerative Medicine (ACTREM), European Airway Institute, Division of Ear, Nose and Throat (CLINTEC), Karolinska Institutet, Alfred Nobels Allé 8, Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden paolo.macchiarini@ki.se

See Online for webappendix
See Online for webvideo

at the Karolinska University Hospital (Huddinge, Sweden) with stridor, cough, and respiratory difficulties. The patient, previously treated elsewhere with tumoral debulking surgery and postoperative regional radiation (70 Gy),⁶ presented with a recurrence of a primary tracheal mucoepidermoid carcinoma affecting the distal trachea and both main bronchi (figure 1A). The patient underwent an extensive staging,¹ including ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET scan, multistage biopsies of the respiratory mucosa proximal and distal to the macroscopic tumour burden, and bone marrow biopsy and aspiration. Results showed no local or distant lymphatic or systemic metastasis, and normal stromal cells. The tumour extended from 5 cm above the right tracheobronchial angle into the first 1.3 cm of the right main bronchus, leaving the origins of the upper and intermedius take-offs tumour free, and the first 1.5 cm of the origin of the left main bronchus (webvideo 1). On the basis of surgical standards,³ this extension was deemed beyond resectability; therefore a transplant procedure, with an artificial biomaterial, was offered to the patient.

We obtained written informed consent from the patient, and the transplant procedure was approved by the local scientific ethics committee.

Pretransplant preparation

We manufactured a tailor-made trachea from the preoperative chest CT and three-dimensional volume rendered images of the patient with a nanocomposite polymer (POSS-PCU; polyhedral oligomeric silsesquioxane [POSS] covalently bonded to poly[carbonate-urea] urethane [PCU]) processed by an extrusion-phase-inversion method.⁷ On the basis of our previous experience with the physical and mechanical properties of human trachea (webappendix p 11)⁸ and the patient's preoperative CT scan (figure 1B), we developed a POSS-PCU nanocomposite polymeric airway of appropriate size and morphology, reproducing the exact dimensions of the patient's tracheobronchial structure (webappendix p 12). A Y-shaped three-dimensional glass mandrel was fabricated, and U-shaped rings of POSS-PCU, analogous to the cartilaginous rings of tracheobronchial tissue, were manufactured with casted methodologies and placed around the mandrel. The entire mould was then placed in the POSS-PCU solution to form a coagulated porous scaffold.

A bioreactor to accommodate precisely the maturation requirements of the Y-shaped synthetic windpipe construct used in the transplantation was developed (Hugo Sachs Elektronik-Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany; figure 1C, D). The design was based on a sterilisable rotating-construct bioreactor, previously validated but with novel elements to drive a recirculating fluid flow within and around the developing graft,⁵ enabling consistent and uniform delivery of cells, nutrients, gases, and hydrodynamic shear forces within the bioreactor. This process is accomplished without

external fluid pumps and packaged within the bioreactor assembly so that ease of handling and simplicity of use in good manufacturing practice and clinical environments is not compromised.

Autologous MNCs were obtained 2 days before transplantation from a bone marrow aspirate through density gradient separation. Analyses of white blood cells, mononuclear cells, CD34+ cells, viability, colony-forming unit-fibroblast, flow cytometric characterisation, and sterility were done. To obtain the synthetic bioengineered tracheobronchial construct, cells were resuspended in low-glucose Dulbecco's modified Eagle's medium (Invitrogen, Stockholm, Sweden) and seeded onto the synthetic graft by incubation of the construct in the bioreactor at 37°C for 36 h before transplantation.

Immediately before transplantation, a second bone marrow harvest was done, and MNCs were separated and transferred to the operating theatre. Immediately before implantation, the airway construct was transported to the operating theatre, reseeded with the obtained MNCs, and conditioned with growth and regenerative factors—namely, recombinant human transforming growth factor-β3 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; 10 µg/cm²), granulocyte-colony stimulating factor filgrastim (G-CSF, Neupogen; Amgen Europe BV, Breda, Netherlands; 10 µg/kg), and epoetin beta (analogous synthetics of Erythropoietin Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany; 40 000 UI). We assessed sections of the graft, surplus to clinical need, by scanning electron microscopy, fluorescence, and bright field light microscopy and confocal live cell imaging (webappendix pp 14–15; webvideo 2).

Transplantation

Under general anaesthesia and orotracheal intubation, a redo sternotomy was done and the tumour-burden area dissected and mobilised, according to the principles of tracheal surgery.^{1–3} Because of the previous postsurgical and radiation-induced scar tissue formation, the tumour had to be resected along with the right intrapericardial pulmonary artery, and subsequently revascularised with a Dacron 8F graft (Gelsoft, Vascutek, Terumo, Ann Arbor, MI, USA). The graft was interposed between the retroaortic and the extrapleural origin of the pulmonary artery, clamping both vena cavae for 26 min and without use of cardiopulmonary bypass. Tumour resection included the postlateral and mediastinal aspect of the distal truncus of the superior vena cava via lateral clampage and direct suture. The resected trachea included its distal intrathoracic 6 cm, the entire right main bronchus, and first 2 cm of the left main bronchus. All tumour margins were negative on frozen section, and a complete mediastinal lymph-node dissection was done. The airway was then reconstructed by implantation of the reseeded nanocomposite end-to-end, first to the right and left main bronchi and then to the proximal trachea, with standard techniques.³ Finally, the omentum major was wrapped around the construct and the median

sternotomy and laparotomy closed in a standard manner. From our past experience with carinal surgery when cough reflex, mucous clearance, and patient's full mobilisation are suboptimal in the early postoperative course, a temporary tracheotomy above the implanted graft was made at the end of the procedure.⁹

Regenerative boosting therapy

To enhance the regenerative process, the patient was treated pharmacologically by subcutaneous injections of G-CSF (10 µg/kg) and epoetin-alpha (40 000 UI), with a loading dose given the day before transplantation and every other day for 2 weeks during the postoperative period.

Follow-up assessment

Control endoscopies were done postoperatively daily for the first 7 days, for inspection of the graft and anastomoses. Bronchoscopies were then done once a week during admission to hospital, and once a month thereafter. Postoperative biopsies of the bioartificial graft were assessed by immunohistochemistry, haematoxylin-eosin stain, periodic acid-Schiff stain, and Masson's trichrome stain. Micro-RNA assessment in serum and analyses of soluble factors in plasma (multiplex cytokine assay and ELISA) were done every second day for 2 weeks after transplantation.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated by gradient centrifugation, with Lymphoprep (Nyegaard, Oslo, Norway) and washed twice with phosphate-buffered saline (Gibco, Grand Island, NY, USA). We assessed cell count and viability assays by Türk and trypan blue dye exclusion or by Nucleocounter NC-100 (ChemoMetec A/S, Allerød, Denmark). We analysed gene expression, chromatin immunoprecipitation, and analyses of PBMC subsets and phenotyping 2 days before surgery, and for 2 weeks postoperatively.

Statistical analysis

We undertook data analysis, preparation of graphs, and statistical comparisons with Prism software (Graphpad Prism version 5.0a) and three-dimensional surface modelling with Microsoft Excel 2010.

Role of the funding source

The sponsors of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

The patient was awake 24 h after transplantation. The immediate postoperative course was characterised by a right upper lobe pneumonia (day 2); *Candida albicans* (>10 000 CFU/mL) and *Stenotrophomonas maltophilia* (>10 000 CFU/mL) were isolated and treated with broad

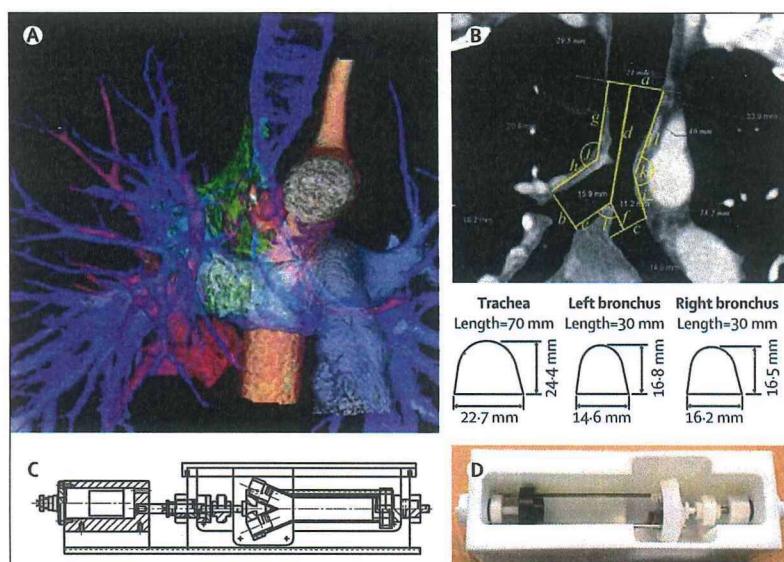


Figure 1: CT scan and three-dimensional volume rendered (VR) images

(A) Preoperative VR frontal plane image. Extension of tumour is shown in green. Tracheal and bronchial tree air space is shown in bright blue. The image shows the relation between tumour and right main pulmonary artery. (B, top) Measurement image. An angulated 2 mm thick CT image is used for measurements for individualised scaffold production. The image was optimised for concurrent visualisation of the tumour involvement of trachea inclusive of carina and proximal bronchi aligned parallel to tracheal longitudinal axis. Yellow lines mark proximal trachea (a) and distal right (b) and left (c) bronchi free from tumour involvement, and measurement of the transverse lumen diameters. Sagittal diameter was calculated from angulated transverse image perpendicular to the central lumen line (not shown). (d) Trachea free from tumour (carina); (e) right bronchus free from tumour (carina); (f) left bronchus free from tumour (carina); (g) trachea free from tumour, angle of trachea and right main bronchus; (h) angle of trachea and right main bronchus, right main bronchus free from tumour; (i) 1+2 corresponding left side measurements; (j) angle of trachea and right bronchus; (k) angle of trachea and left bronchus; (l) carinal angle. (B, bottom) Cross section of mandrel for (a) trachea, (b) left bronchus, and (c) right bronchus. (C) Frontal cutaway view of the improved bioreactor. (D) Macroscopic view showing bioreactor without the lid.

spectrum antibiotics and intensive physiotherapy. Other than this complication, the patient improved gradually and was weaned from the mechanical ventilation on day 5 postoperatively.

1 week after surgery, the bronchoscopy (webvideo 3, figure 2A) showed a normal and patent airway bleeding from its inner layer at the contact with the scope; the obtained biopsy samples showed the presence of necrotic connective tissue associated with fungi contamination and neoformed vessels (figure 2B). The temporary tracheotomy cannula was removed 18 days later. The patient was then transferred to a normal ward and discharged to the referral hospital 1 month after surgery. The biopsy sample 2 months after transplantation showed large granulation areas with initial signs of epithelialisation and more organised vessel formations, and no bacterial or fungi contamination (figure 2B). The patient was discharged from the referring hospital to start rehabilitation and later resumed his university studies. 5 months after transplantation, the patient is asymptomatic, breathes normally, is tumour free, and has an almost normal airway (figure 2C) and improved lung function compared with preoperatively (table, webappendix p 16).

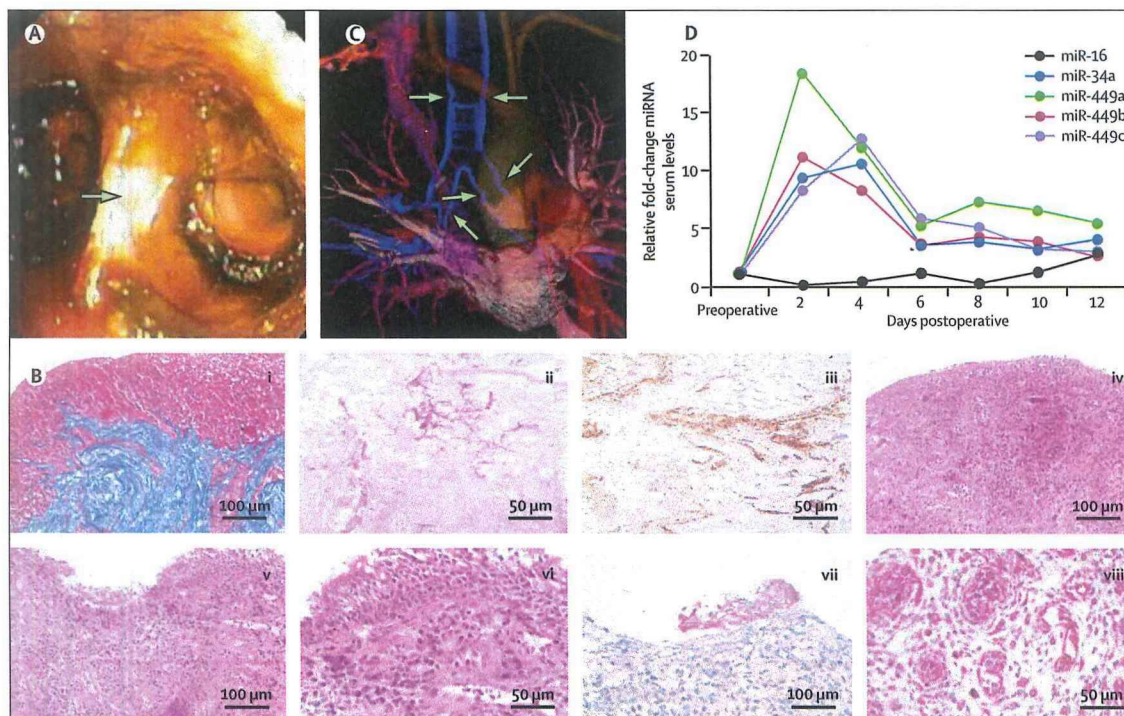


Figure 2: Postoperative follow-up
 (A) Bronchoscopy image showing the transplanted bioengineered construct integrated with surrounding tissues. (B) Histological evaluation (Masson) of the first postoperatively obtained biopsy sample (at day 7) from the distal part of the graft showed necrotic connective tissue (i) with fungi contamination (periodic acid-Schiff stain; ii) but developed vascular structure (CD146 with Bond Polymer Refine Detection brown colour; NGFR with Bond Polymer Refine Red Detection red colour [without stained structures]; immunolabelling was done on Leica -Bond-Max automated immunostainer, iii). By contrast, the follow-up biopsy at 2 months (haematoxylin-eosin stain) showed ulceration with granulation tissue (iv) and still inflammation, but also respiratory epithelium with mucus secreting cells (haematoxylin-eosin stain; v and vi). Additionally, P63-DAB/CK17 staining showing detached metaplastic squamous epithelium (red; vii) and Mib1-DAB/Vimentin staining showing proliferating (brown) endothelial structures in capillaries. (C) Postoperative volume rendered (VR) image. Air in airways is shown in bright blue. Note that the VR technique displays only the factual air and not the scaffold material. Yellow arrows show borders for scaffold insertion. (D) Serum levels of miR-16, miR-34, miR-449b, and miR-449c were measured by quantitative PCR in serum samples gained at the indicated timepoints before and after surgery.

| | May, 2011 (before surgery) | October, 2011 (4 months after surgery) |
|---------------------------|-------------------------------|---|
| FVC (L) | 3.80 | 2.63 |
| FEV ₁ (L) | 1.52 | 1.95 |
| FEV ₁ :FVC (%) | 40.02% | 74.37% |

FVC=forced vital capacity. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s.

Table: Lung function tests

Analyses by micro-RNA expression have shown that serum levels of miR-34 and miR-449 members are potential biomarkers for promotion of terminal differentiation of airway epithelium.¹⁰ Compared with preoperative levels, we noted upregulation 2 days after transplantation, which gradually decreased (figure 2D). By contrast, serum levels of miR-16—a ubiquitous miRNA frequently used for normalisation of serum miRNA levels¹¹—remained unchanged.

The autologous bone marrow MNCs were seeded on the synthetic graft and incubated in the bioreactor (webappendix p 14), resulting in a bioengineered

tracheobronchial construct suitable for transplantation (webappendix p 17). Scanning electron microscopy of cells incubated in the bioreactor and confocal microscopy of live cells statically exposed to the biomaterial identified cells of different morphologies inside the scaffold, including long processes, filopodia, and lamellipodia (webappendix pp 16–17), whose formation requires anchorage to the scaffold. Although a shortage in material prevented us from undertaking a thorough analysis of cell division, some of the observed cells seemed to be newly divided (webappendix p 17) and cells exposed to the bioreactor aggregated in dense clusters, suggesting clonal expansion. Staining with the CD105 marker showed a subpopulation of cells of mesenchymal lineage (webappendix p 17). Flow cytometric phenotyping of the bioreactor medium showed a selective reduction of MSCs and haemopoietic stem cells (HSCs) after the reseeding process, with a particular decrease in CD90 high and CD59 dim cells (webappendix p 17), suggesting their preferential attachment and engraftment to the scaffold.

Monitoring of patient cell counts and plasma markers showed formation of typical acute phase reactants,

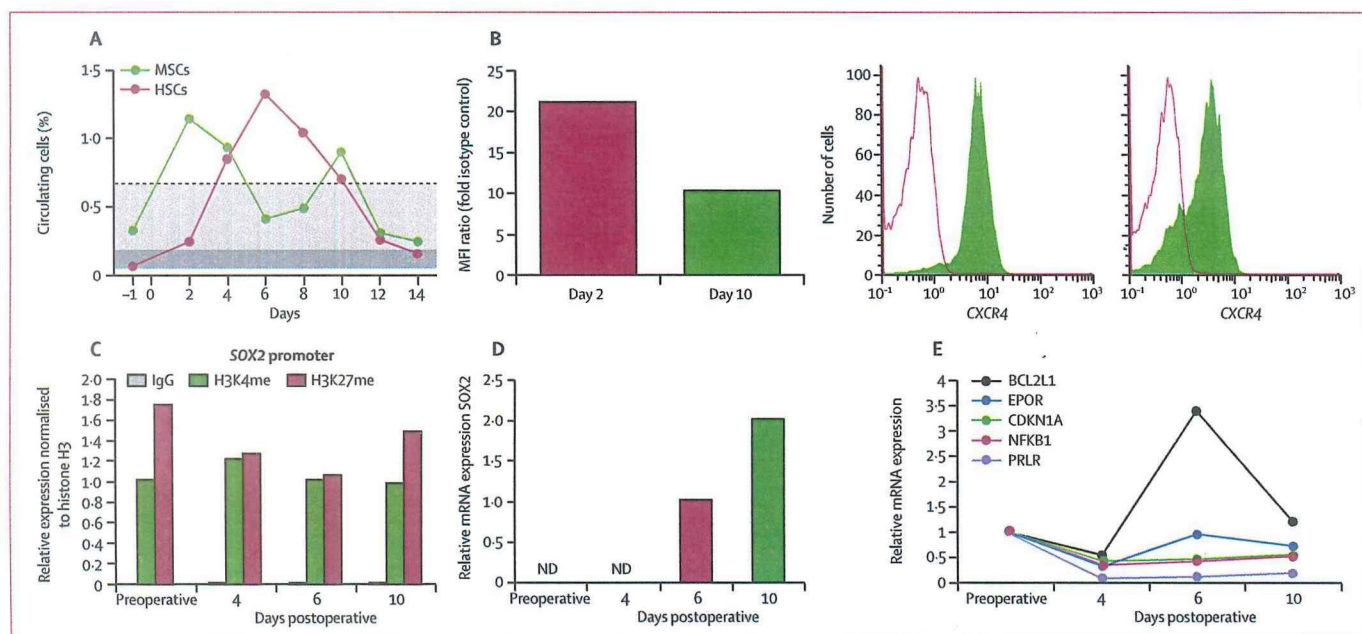


Figure 3: Analysis of peripheral blood mononuclear cells after surgery (flow cytometry, gene expression, and epigenetic regulation)

(A) Dynamics of circulating MSCs and haemopoietic stem cells (HSCs) as analysed by high-resolution flow cytometry. MSCs in circulation reached a peak level 2 days after surgery and subsequently decreased, and thereafter reached a secondary peak at day 10. The detection ranges from four healthy donors matched for age and sex (male donors aged from 32–39 years, randomly selected at the Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden) are shown in light grey. The percentage of circulating HSCs increased and reached to a plateau at day 6 but then rapidly decreased to normal levels at day 14. Reference ranges assessed from four donors are shown in dark grey. (B) Expression of CXCR4 on circulating MSCs on days 2 and 10 as acquired by flow cytometry. Left panel: comparison of mean fluorescence intensity (MFI) ratios on days 2 and 10. Right and centre panels: red lines indicate isotype controls and green histograms indicate MSCs. (C) Quantitative PCR results after chromatin immunoprecipitation procedure using antibodies against histone H3 (for normalisation), trimethylated lysine 4 (H3K4me3), and trimethylated lysine 27 (H3K27me3) on histone 3 at the promoter regions of the gene SOX2. (D) Expression of the SOX2 gene relative to GAPDH, analysed by quantitative RT-PCR. (E) Fold change of genes with antiapoptotic function, relative to the preoperative condition, analysed by quantitative RT-PCR array. ND=not detectable.

wounding, tissue remodelling, and regenerative factors after surgery (webappendix pp 18–19). Webappendix p 19 shows results of a heat map analysis with the exact kinetics and numerical values for individual factors. Findings from a flow cytometric analysis of the peripheral blood showed an increase in HSCs at day 6, with a particular increase of the CD90+ subpopulation (webappendix pp 20–21). We noted an increased amount of circulating MSCs at day 2, to 15-fold higher levels than the age and sex matched healthy donor range (figure 3A), possibly as a result of the boosting therapy before surgery; this increase was followed by a three-fold decrease at day 4 and 6, to show a secondary two-fold increase at day 10. In line with these findings, the relative gene expression of homing-associated factor SDF-1 receptor CXCR4 was two-fold higher in MSCs at day 2 than at day 10 (figure 3B).

We then undertook a molecular analysis of the stem-cell phenotype. Chromatin immunoprecipitation showed that the SOX2 gene, encoding a progenitor-associated transcription factor, showed stable concentrations of the H3K4me3 activity mark throughout the postoperative analysis. However, the H3K27me3 repressive mark was decreased in samples retrieved 4 and 6 days after surgery, showing an increased activity and decreased repression at these timepoints (figure 3C). Accordingly, this increased

total activity preceded an induction of SOX2 gene expression at day 6 and a further increase at day 10 (figure 3D). Another progenitor-associated gene, GNL3, also displayed an increasing ratio of active and repressive marks H3K4me3 and H3K27me3 at day 6, correlating with increased gene expression (data not shown). These results on chromatin state and gene expression lend support to the flow cytometric analysis indicating a second wave of circulating MSCs (figure 3A, webappendix p 20).

We investigated the expression in PBMCs of genes involved in the JAK/STAT pathway—a major signalling transduction pathway activated by epoetin beta. Most genes showed a consistent trend of downregulation at day 4 postoperatively, compared with the preoperative condition, with subsequent progressive recovery of the expression levels at days 6 and 10 (webappendix p 22). Analysis of antiapoptotic genes showed a peak in the expression of BCL2L1 and EPOR at day 6, suggesting increased antiapoptotic activity in PBMCs at that time (figure 3E).

Discussion

Findings from this proof-of-concept case study show the feasibility of tracheal transplantation with an artificial nanocomposite reseeded with autologous stromal cells.

Panel: Research in context**Systematic review**

We searched Medline and PubMed without date or language restrictions for articles with the following terms: "trachea", "tracheal replacement", "tracheal cancer", "tracheal surgery", "transplantation", "stem cells", "cell mobilization", "tissue engineering", "scaffold", and "synthetic material". We identified several relevant articles showing challenges and outcome of tracheal reconstruction and replacement, published between 1997 and 2011.^{3,4,9,10,20,21,23-25} However, we could not locate any report showing the successful transplantation of a cell-seeded synthetic scaffold-based tracheal transplantation in human beings. Moreover, we identified no publication showing detailed insights into active stem-cell mobilisation in tracheal transplanted patients.

Interpretation

Our study is the first to describe a successful transplantation of a synthetic-based stem-cell seeded scaffold in a patient. Our data were collected from preoperative and postoperative in-vivo measurements and in-vitro studies. We applied complementary methods to confirm findings. Even though we now describe only one case of tissue-engineered tracheal transplantation, the magnitude of data and the validation of a specific mechanism suggest solid evidence. Our specific findings are verified and discussed extensively in relation to earlier findings from independent investigators. Moreover, our data provide novel insights into cellular pathways.

We have also shown the possibility of stem-cell mobilisation and the dynamic patterns and profile of mononuclear cells in peripheral blood circulation. Despite much progress in the clinical translation of tissue engineered organs and complex tissues,^{12,13} no safe and suitable solution has been identified to successfully replace the trachea.^{14,15} With a human decellularised tracheal matrix, repopulated with in-vitro expanded and differentiated autologous chondrocytes of MSC origin and autologous epithelial cells via a novel bioreactor system, the first-in-man completely tissue-engineered trachea replacement was successfully done.⁵ This strategy, improved by intraoperative graft seeding with autologous cells (bone marrow MSCs and respiratory cells) and conditioning with differentiation and tissue-protective factors,¹⁶ was subsequently successfully used in patients with both benign and malign airway diseases. However, this approach has limitations—eg, a long period for the decellularisation process (15–20 days), the need for different patient-specific sizes, the risks for altering long-term natural matrix mechanical properties, bacterial contamination during the in-vitro natural graft manipulation, and, most importantly, the absolute requirement of obtaining a donor organ.

The primary tumour of our patient involved the last 5 cm of the distal trachea along with the tracheobronchial

bifurcation, which represents an absolute contraindication to any surgical resection. Because the patient had a tumour recurrence with severe stridor, despite 70 Gy of radiation therapy, and the waiting time for a donation would have been unpredictable, we decided to attempt a curative surgery by replacement of the resected airway with an artificial POSS-PCU-based nanocomposite combined with a novel pharmacological boosting strategy. This decision was based on the fact that the POSS-PCU is biocompatible, non-toxic, non-biodegradable, inert, and has negligible immunoreactivity.¹⁷ Additionally, it displays mechanical properties, in-vivo chemical stability, and nanostructural features,^{18,19} which approach the ideal for a bioengineered tracheal implant. And, it is patient specific, since it could be designed to replace not only the trachea but also the bronchi, or a combination of both. Lastly, it can be produced in a rapid and clinically appropriate timeframe.

Previous attempts to replace the airways of patients with tracheal cancer with synthetic materials have been unsuccessful because of graft's limited cell seeding, infection, migration, stenosis, necrosis, and ultimately death of the patients.⁴ These drawbacks are clearly related to the fact that the trachea is not located in a mesenchymal environment, but is in direct contact with the breathing air, making infection and contamination more likely to occur. Thus we used a bioreactor environment to reseed the bioartificial scaffold with autologous mononuclear cells. Results showed that 36 h of dynamic incubation of the mononuclear cells in the bioreactor was sufficient for them to adhere to the biomaterial. 2 days after seeding, the cells exposed to the bioreactor formed dense clusters, whereas those statically incubated were more evenly distributed (webappendix p 17), indicating that the bioreactor might help nested cells to proliferate. Antibody labelling and morphological analysis showed the presence of proliferating CD105+ cells with mesenchymal but not haemopoietic phenotype within the graft. Although an extracellular matrix (ECM)-like structure was observed on the scaffold (webappendix p 17) after the reseeded and bioreactor process, whether this structure is related to the autologous serum or the production of ECM by engrafted cells is unclear.

The most frequently reported airway complications after lung transplantation are necrosis, dehiscence, and stenosis, probably related to ischaemia of the transplanted bronchus during the immediate period after transplantation.²⁰⁻²² In this report, an avascularised, Y-shaped nanocomposite was implanted and the initial fungal infection had resolved within 4 months from transplantation; later the endoluminal surface was partly lined with respiratory mucosa, at which we noted nearly healthy epithelium and proliferating endothelium. This finding provides evidence that a bioengineered synthetic tracheobronchial nanocomposite can be recellularised in vivo with site-specific cells to become a living and functional scaffold completely integrated into the adjacent tissues. The measured levels of miR-34/449

micro-RNAs, which have been proposed as potential biomarkers of terminal differentiation of airway epithelium,¹⁰ suggest the presence of postoperative airway epithelial differentiation in the patient.¹¹

One of the key issues in a synthetic transplantation setting is the recruitment of repair cells that promote the integration and remodelling of the newly transplanted material. The cellular components contributing to regeneration can be recruited either from local tissue or from circulating progenitor cells. We observed HSC mobilisation together with increased amounts of circulating MSCs, which contrasts with previous findings²³ of no mobilisation of MSCs, when G-CSF was used as mobilising agent alone. Indeed, surgery-induced inflammation and chemokine and anaphylatoxin release at the implantation site could be the reason for the observed MSC mobilisation in our patient. We detected release of a large array of soluble mediators associated with wound healing, which could promote MSC mobilisation, as previously reported by other investigators.^{24,25} Additionally, G-CSF induced neutrophil expansion, and release of proteases, which we also detected, could have promoted progenitor mobilisation.²⁶ Progenitor mobilisation presumably occurs by weakening their anchoring within the niche, either by degradation of the anchoring ECM components or their retention factor SDF-1a itself.²⁶ Bone marrow progenitor cell activation, recruitment, tissue repair, and local immune suppression at the surgery site could be enhanced by blood activation products, such as C3a and thrombin,²⁶⁻²⁸ which were formed upon scaffold implantation. We detected a strong systemic release of growth factors and matrix metalloproteinases, which are probably produced by recruited progenitor and other immune cells. Furthermore, we recorded a substantial and very early increase of the epoetin-receptor expression with simultaneous upregulation of antiapoptotic genes, such as *BCL2L1*. During inflammation, trauma cytokines are released which upregulate epoetin receptors but inhibit tissue protection by downregulation of local epoetin production and antiapoptotic downstream pathways, favouring cell apoptosis. To avoid this early postoperative absence of local epoetin production, we administered regenerative (500 UI/Kg) epoetin doses, aiming to favour and trigger early local tissue protection and regeneration.

Taken together, these results provide evidence that a successful organ regeneration strategy has been accomplished (panel). The successful overall clinical outcome of this first-in-man bioengineered artificial tracheobronchial transplantation provides ongoing proof of the viability of this approach, in which a cell-seeded synthetic graft is fabricated to patient-specific anatomical requirements and incubated to maturity within the environment of a bioreactor. Additionally, in-depth cellular biochemistry analyses have provided new insight into the mechanisms by which the so-called pharmacological

boosting factors contribute to cell mobilisation, differentiation, and ultrastructural organisation of the fully engrafted tracheobronchial construct.

Contributors

PJ was responsible for the bioreactor-based cell seeding; assisted the surgery and with collection of secondary data; and wrote corresponding methods, results, and interpretation sections. EA and TS undertook all flow cytometry characterisation of the cells, interpreted the results, and wrote corresponding methods. SB provided preclinical data for human tracheal biomechanics, and helped to write the report. KLB, BN, and GM designed, undertook, and assessed the multiplex analyses and wrote corresponding methods. KLB undertook the bone-marrow isolation. PB organised and supervised standards at the good manufacturing practice facility. BB did histological evaluation. CC and AS designed and developed the three-dimensional nanocomposite trachea, and wrote corresponding methods. OE and TG are responsible for the clinical follow-up of the patient and provided biopsy material and blood samples; TG also participated in the surgery and wrote corresponding methods. K-HG and JL assisted the surgery. SLG and SS did all cell imaging and wrote corresponding methods. OH and TL undertook and assessed all epigenetic analyses and wrote corresponding methods. JEJ and GH assisted in the preoperative and postoperative care. BL did all radiological imaging, interpretation, and three-dimensional reconstruction, and wrote corresponding methods. TL and CR undertook and assessed the miRNA studies, and wrote corresponding methods. VL and AIT undertook and analysed gene expression experiments, and wrote corresponding methods. EW isolated the mononuclear cells. PM was the primary investigator and leading author of the report, indicated how to build the three-dimensional nanocomposite, was leading surgeon and was responsible for the preoperative and postoperative course, and oversaw the review process. All authors provided primary data for modelling scenarios, and assisted with interpretation of results and report revision.

Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

Acknowledgments

The European Commission (FP7 EU Project: 280584-2BIOtracheaCP-FPP7-NMP-2011-SMALL-5), the Knut and Alice Wallenberg Foundation, Swedish Research Council, and the StratRegen funded preclinical and postoperative in-vitro studies, gene expression, cell characterisation, and imaging. The Vinnova Foundation, Radiumhemmet, and Clinigene EU Network of Excellence funded multiplex and flow cytometric analyses. The Swedish Cancer Society supported the epigenetic studies. The Centre for Biosciences, the Knut and Alice Wallenberg Foundation, and the Swedish Research Council supported the Live Cell imaging Unit at the Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, used for live cell imaging. ERC-2007-Stg/208237-Luedde-Med3-Aachen funded the miRNA studies. The UCL Business supported the development of the three-dimensional nanocomposite scaffold. We thank all the health professionals of the Karolinska University Hospital in Huddinge, Stockholm, Sweden, without whom the transplantation could not have been done; Harvard Apparatus (Holliston, MA, USA) and Hugo Sachs Elektronik-Harvard Apparatus GmbH (March-Hugstetten, Germany) for supporting us with the bioreactor and the supervision of its use; Peter Güntner, for image analysis and measurements for scaffold production, and Anders Svensson, for three-dimensional volume image rendering, both from the Department of Radiology, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden; all the staff of the Landspítali University Hospital in Reykjavik, for the excellent support with the preoperative and postoperative care of the patient; Alessandra Bianco and Costantino Del Gaudio from Department of Science and Chemical Technologies, Intrauniversitary Consortium for Material Science Technology (INSTM), Research Unit Tor Vergata, Rome, Italy, for bi-dimensional and three-dimensional mathematical model for tracheal lateral area assessment; Iyadh Douagi from the Center of Hematology and Regenerative Medicine, Department of Medicine, Karolinska Institutet for his assistance with flow cytometry; and Ulrika Felldin from ACTREM, Karolinska Institutet for her assistance with cell isolation.

References

- 1 Macchiarini P. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol* 2006; 7: 83–91.
- 2 Gaissert HA, Burns J. The compromised airway: tumors, strictures, and tracheomalacia. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 1065–89.
- 3 Grillo HC. Primary tracheal tumours. In: HC Grillo, ed. *Surgery of the trachea and bronchi*. Hamilton: BC Decker, 2004: 791–802.
- 4 Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372: 2023–30.
- 5 Go T, Jungebluth P, Baiguera S, 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.
- 6 Sigurdsson MI, Sigurdsson H, Hreinsson K, Simonardottir L, Gudbjartsson T. Bronchovenous fistula causing bleeding and air embolism: an unusual complication of bronchoscopic tumor resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 681–82.
- 7 Ahmed M, Ghanbari H, Cousins BG, Hamilton G, Seifalian AM. Small calibre polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposite cardiovascular grafts: influence of porosity on the structure, haemocompatibility and mechanical properties. *Acta Biomater* 2011; 7: 3857–67.
- 8 Baiguera S, Jungebluth P, Burns A, et al. Tissue engineered human tracheas for in vivo implantation. *Biomaterials* 2010; 31: 8931–38.
- 9 Macchiarini P, Altmayer M, Go T, et al. Technical innovations of carinal resection for nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1989–97.
- 10 Lizé M, Herr C, Klimke A, Bals R, Dobbstein M. MicroRNA-449a levels increase by several orders of magnitude during mucociliary differentiation of airway epithelia. *Cell Cycle* 2010; 9: 4579–83.
- 11 Bihrer V, Friedrich-Rust M, Kronenberger B, et al. Serum miR-122 as a biomarker of necroinflammation in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1663–69.
- 12 Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 2006; 367: 1241–46.
- 13 Pham C, Greenwood J, Cleland H, Woodruff P, Maddern G. Bioengineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review. *Burns* 2007; 33: 946–57.
- 14 Behrend M, Kluge E, Von Wasielewski R, Klempnauer J. The mechanical influence of tissue engineering techniques on tracheal strength: an experimental study on sheep trachea. *J Invest Surg* 2002; 15: 227–36.
- 15 Gilbert TW, Gilbert S, Madden M, Reynolds SD, Badylak SF. Morphologic assessment of extracellular matrix scaffolds for patch tracheoplasty in a canine model. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 967–74.
- 16 Bader A, Macchiarini P. Moving towards in situ tracheal regeneration: the bionic tissue engineered transplantation approach. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1877–89.
- 17 de Mel A, Punshon G, Ramesh B, et al. In situ endothelialization potential of a biofunctionalised nanocomposite biomaterial-based small diameter bypass graft. *Biomed Mater Eng* 2009; 19: 317–31.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM III. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1576–83.
- 21 Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 79–93.
- 22 Puchalski J, Lee HJ, Sterman DH. Airway complications following lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011; 32: 357–66.
- 23 Pitchford SC, Furze RC, Jones CP, Wengner AM, Rankin SM. Differential mobilization of subsets of progenitor cells from the bone marrow. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 62–72.
- 24 Mansilla E, Marin GH, Drago H, et al. Bloodstream cells phenotypically identical to human mesenchymal bone marrow stem cells circulate in large amounts under the influence of acute large skin damage: new evidence for their use in regenerative medicine. *Transplant Proc* 2006; 38: 967–69.
- 25 Hannoush EJ, Sifri ZC, Elhassan IO, et al. Impact of enhanced mobilization of bone marrow derived cells to site of injury. *J Trauma* 2011; 71: 283–91.
- 26 Marquez-Curtis LA, Turner AR, Sridharan S, Ratajczak MZ, Janowska-Wieczorek A. The ins and outs of hematopoietic stem cells: studies to improve transplantation outcomes. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 590–607.
- 27 Schraufstatter IU, Discipio RG, Zhao M, Khaldoyanidi SK. C3a and C5a are chemotactic factors for human mesenchymal stem cells, which cause prolonged ERK1/2 phosphorylation. *J Immunol* 2009; 182: 3827–36.
- 28 Moll G, Jitschin R, von Bahr L, et al. Mesenchymal stromal cells engage complement and complement receptor bearing innate effector cells to modulate immune responses. *PLoS One* 2011; 6: e21703.

Reproduced with permission of the copyright owner. Further reproduction prohibited without permission.