



BESLUT  
2007-12-21

Dnr Ö 38-2006

#### SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Västra Götalandsregionen  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg

#### SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen)

---

Västra Götalandsregionen har hos den regionala etikprövningsnämnden i Göteborg ansökt om etikprövning för ett forskningsprojekt med titeln "Nytt protokoll för ABO-inkompatibel levertransplantation med Rituximab (Mabthera) samt preoperativ immunadsorption Sept 2006".

Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg har i beslut den 6 november 2006, dnr 507-06, överlämnat ärendet till Centrala etikprövningsnämnden, se bilaga.

Studien syftar till att undersöka om det är möjligt att vid levertransplantation använda också givare som inte har samma blodgrupp (AB0-inkompatibilitet) som mottagaren genom att behandla mottagaren med en kombination av det registrerade läkemedlet MabThera (rituximab) före transplantationen samt upprepad s.k. immunabsorption i samband med och efter transplantationen. Resultaten kommer att jämföras med levertransplanterade patienter som erhåller AB0-kompatibla transplantat. Metoden har numera använts vid ett sextiotal njurtransplantationer med lyckat resultat. Fördelen med en sådan strategi skulle kunna vara att de allvarligast sjuka patienter som väntar på levertransplantation kan prioriteras till sådan transplantation oavsett blodgrupp. Nackdelarna kan vara dels en ökad risk för s.k. hyperakut avstötning, ett livsfarligt tillstånd, dels att MabThera är ett läkemedel som påverkar immunsystemet och kan ge allvarliga biverkningar såsom allergiska reaktioner, cytokinfrisättningssyndrom, akut hjärtpåverkan och risk för allvarliga infektioner. På lång sikt kan detta läkemedel liksom andra antitumorala läkemedel ge en ökad risk för malignitet. Immunabsorptionstekniken kan ge risk för infektion, blodpropp och blödning. Studien är snarast explorativ och man planerar att inkludera 10-20 patienter som är aktuella för levertransplantation. De patienter som tackat ja till att delta i undersökningen kommer att få tillgång till det första levertransplantat som inkommer. Samtliga dessa patienter får förbehandling med MabThera. De patienter som slumpmässigt kommer att ha samma blodgrupp som givaren av transplantatet eller patienter med blodgrupp AB som definitionsmässigt alltid är kompatibla kommer därefter att behandlas på sedvanligt sätt.

En majoritet inom den regionala etikprövningsnämnden har velat godkänna studien men på villkor att studien förbehålls s.k. urakuta fall, dvs. de mest angelägna för snabb levertransplantation. Fyra ledamöter ansåg att fördelarna med studien var så små i förhållande till riskerna att ansökan inte ens med ovannämnda begränsningar borde godkännas. Ärendet har överlämnats till Centrala etikprövningsnämnden för beslut.

Centrala etikprövningsnämnden har begärt kompletterande upplysningar av sökanden som tydliggjort att man kommer att inge en ansökan även till Läkemedelsverket från den utgångspunkten att studien delvis är att betrakta som en klinisk läkemedelsprövning. Det får förutsättas att denna ansökan utformas på sådant sätt att Läkemedelsverkets krav tillgodoses. Från sökandens sida har vidare lämnats den upplysningen att patienter med hepatit och känd malignitet kommer att exkluderas men att samtliga övriga patienter oavsett blodgrupp kommer att inkluderas, även om vissa blodgrupper som 0 och A kan komma att ha mest nytta av studien medan patienter med blodgrupp AB (cirka 4 procent) inte kommer att ha någon nytta av studien utan utgöra kontrollpatienter. Patienter med lågt blodvärde kommer att erhålla blodtransfusion, steroider liksom antihistamin kommer att ges förebyggande inför administrationen av MabThera varvid man valt en dos som tidigare använts vid studier av njurtransplantation. Man har inte valt någon längsta eller minsta tidsgräns för behandling med MabThera före transplantationsdatum. Man kommer att testa vissa av läkemedlets effekter på denna patientgrupp eftersom de inte är kända. Man framhåller också avseende risk-vinst att det nu föreligger olika långa väntetider, dvs. risker för patienter i behov av levertransplantation i förhållande till blodgrupp såtillvida att patienter med 0-grupp (cirka 39 procent) har den längsta väntetiden medan patienter med AB (cirka fyra procent) inte har någon väntetid alls. Med den nuvarande strategin kommer det att ske en utjämning av väntetiden mellan olika blodgrupper och en selektion till transplantation kan ske renodlat på behovskriterier. Å andra sidan utsätts patienterna för en ny tilläggsbehandling som kan ge allvarliga biverkningar men riskerna kan komma att vägas upp av vinsten även för de patienter som har minimal vinst, dvs. även hos patienter med AB-grupp förväntar man sig en minskad avstötningssfrekvens med behandlingen. Patientinformationen har också något förändrats.

### **Centrala etikprövningsnämndens bedömning**

Av handlingarna i ärendet och av vetenskaplig litteratur framgår att den metod som avses bli föremål för den aktuella studien används med framgång när det gäller njurtransplantationer. Dessutom används den med framgång, åtminstone i Japan, även vid levertransplantationer.

Centrala etikprövningsnämnden finner att studien kan komma att innebära väsentliga kunskapsvinster som i framtiden kan förkorta väntetiden för en majoritet av patienterna med behov av levertransplantation på motsvarande sätt som vid njurtransplantation. Det står visserligen klart att studien kan innebära allvarliga risker, men de aktuella patienterna är under alla förhållanden utsatta för en allvarlig risk, varför den ökade risk som uppkommer vid ett deltagande i studien blir begränsad. Det kan t.o.m. på goda grunder hävdas att risken för åtskilliga av patienterna minskar.

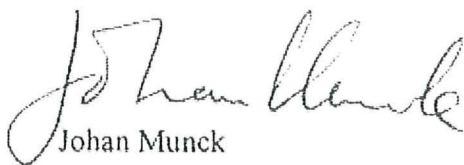
Vid en avvägning mellan riskerna för forskningspersonerna och kunskapsvinsten anser Centrala etikprövningsnämnden att studien bör godkännas. Nämnden anser dock att det skulle vara lämpligt att risken för s.k. hyperakut avstötning något förtydligas i informationen till forskningspersonerna, t.ex. i det inledande stycket av informationen.

Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökningen.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Ulrik Ringborg efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom deltagit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser, Margareta Bäck-Wiklund och Eva Tiensuu Janson samt juristen Pia Carlsson.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



*Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg*

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| CENTRALA<br>ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN | <i>blått</i> |
| Dnr: 2006-11-16                  |              |
| Dnr: 038-2006                    |              |
| Handl: PC                        |              |

**Projektansvarig:**

**Dnr:**

507-06

Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Enheten för transplantation och leverkirurgi  
413 45 Göteborg

**Sökande:** Västra Götalandsregionen

**Närvarande beslutande:**

Olle Holmstedt, *vice ordförande*  
**Ledamöter med vetenskaplig kompetens**  
Sven Wallerstedt, *vetenskaplig sekreterare*  
Lars Bäckman (deltog inte i ärende 507-06)  
Marianne Hall-Angerås  
Ulf Nilsson  
Birgitta Rembeck (deltog fr.o.m. ärende 518-06)  
Elisabet Wennberg  
Barbro Westerberg  
Maude Wikström

**Ledamöter som företräder  
allmänna intressen**

Annelie Borelind (deltog t.o.m.  
ärende 519-06)  
Evert Eggelind  
Anette Larsson (deltog t.o.m.  
ärende 519-06)  
Olivia Lindau-Jonsson

**Projekttitel:** Nytt protokoll för ABO-inkompatibel levertransplantation med Rituximab (Mabthera) samt preoperativ immunadsorption.  
Sept 2006.

**Beslutsprotokoll från sammanträde med Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen (M 2), den 6 november 2006.**

**Föredragande:** Elisabet Wennberg

**Överlämnande till Centrala etikprövningsnämnden.**

Nämnden finner det tveksamt om möjligheter till att transplantera ABO-inkompatibel lever verkligen kan ge möjligheter till fler donationer, men finner samtidigt att ett användningsområde skulle kunna vara "urakuta" fall. För bedömning hade det varit av värde om projektledaren kunnat presentera mer information om vilka erfarenheter man haft vid transplantation av ABO-inkompatibla njurar. Nämnden vill också påpeka att det inte finns en helt försumbar risk för att projektet leder till att fler donerade organ går förlorade via avstötning och vill också poängtera att det även finns en risk för sänkt livskvalitet hos den tilltänkta patientgruppen med tanke på tyngre immunsuppression. I patientinformationen bör f.ö. uttrycket "mer noggrann monitorering" under avsnittet "Finns det fördelar?" modifieras.

Nämndens majoritet ansåg att ansökan kunde godkännas efter kompletteringar enligt ovan, men att godkännandet skulle begränsas till transplantationer i "urakuta" situationer. Marianne Hall-Angerås, Elisabet Wennberg, Barbro Westerberg och Olivia Lindau-

Jonsson var av annan uppfattning. De ansåg att fördelarna med studien var så små i förhållande till riskerna att ansökan inte, inte ens i den begränsade omfattning som majoriteten förordat, borde godkännas. De begärde att ärendet skulle överlämnas till Centrala etikprövningsnämnden för avgörande.

Nämnden beslutade att överlämna ärendet till Centrala Etikprövningsnämnden för avgörande.

Lars Bäckman anmälde jäv och deltog ej i beslutet.

Att denna avskrift i transumt överensstämmer med originalet intygar:



Inger Hellström, byråsekreterare