



Dokumentnamn
Beslut
Beslutsdatum
2023-10-23

Diarienummer
Ö 20-2023/ 3.1

Klagande

Västra Götalandsregionen

Överklagat beslut

Etikprövningsmyndighetens beslut den 1 mars 2023, dnr 2023-00746-01, se Bilaga 1

Projekttitel

Transplantation av njure från givare avliden efter okontrollerat cirkulationsstopp och rekonditionering med en ny ex-vivo metod för perfusion

Saken

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

Inledningsvis noteras, för att underlätta förståelsen av beslutet, att "ex vivo" i sammanhanget betyder forskning på njure utanför kroppen, medan "in vivo" innebär forskning på njure i människokroppen.

Överklagandenämndens beslut

Överklagandenämnden för etikprövning beslutar att ex-vivo delen av studien kan godkännas, med villkor att informationen till forskningspersoner begränsas till att omfatta dem som ska ingå i den delen av studien. Överklagandet avslås beträffande delen som avser donationer till mottagare.

Bakgrund

Organdonation efter döden sker i Sverige endast under vård vid en intensivvårdsavdelning, antingen på grund av skada som gett upphov till hjärndöd (DBD, Donation after Brain Death) eller efter att livsuppehållande behandling avslutats och cirkulationen helt har upphört (DCD, Donation after Circulatory Death). DCD kan tillämpas i två former, kontrollerad (cDCD) eller okontrollerad (uDCD). Vid cDCD sker organdonationerna från personer som avlider på sjukhus av ett förväntat hjärtstillestånd, medan uDCD omfattar donatorer som är döda vid ankomsten till sjukhus, som dör på akutmottagning efter avbruten återupplivning, eller som dör på grund av oväntat cirkulationsstillestånd inom intensivvården. I Sverige har cDCD nyligen godkänts, medan donation efter uDCD inte har implementerats, varken i Sverige eller i andra nordiska länder. I Spanien och Frankrike förekommer både uDCD och cDCD.

Studiens syfte är att etablera en ny uDCD-metod för njurdonation genom att rekonditionera njurar från donatorer som kommer till sjukhus med hjärtstillestånd och därefter transplantera dem till en lämplig mottagare. Initialt behandlas fyra njurar från två donatorer med propplösande medel för att återställa funktionen. Dessa njurar transplanteras inte. Resultaten jämförs med dem från tidigare djurförsök. En oberoende säkerhetskommitté utfärdar en rapport av resultaten, som måste godkännas av verksamhetschefen, innan transplantationer på försökspersoner sker. Klaganden anser

Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-10-23

Diarienummer

Ö 20-2023/3.1

inte att donatorerna till de fyra njurarna är försökspersoner, då studien handlar om hur organbevarande åtgärder utanför kroppen efter döden påverkar njurfunktionen hos mottagaren. I den efterföljande transplantationsdelen av studien ska rekonditionerade njurar från sex avlidna donatorer överföras till åtta mottagare. Jämfört med cDCD, då donatorn avlidit vid intensivvård, finns vid uDCD risk för fördröjd funktion av den inopererade njuren hos mottagaren eller att den rekonditionerade njuren inte fungerar alls. En oberoende säkerhetskommitté ska under 12 månader följa mottagarnas njurfunktion, dialysbehov, avstötningar etc. och därefter sammanställa en rapport av resultaten. Frågan om donatorns inställning till organdonation kommer att ställas till anhöriga relativt kort tid efter att dödsfallet konstaterats. Samma formulär som används vid all annan organdonation inom Skandinavien ska användas för anhörigas samtycken, men även en ruta "för annat ändamål" kryssas i, vilket innebär anhörigas godkännande av organdonation till forskningsprojekt. Potentiella mottagare ska ges skriftlig information och lämna skriftliga samtycken i samband med respektive transplantation. Biologiskt material sparas i biobank i upp till fem år.

Etikprövningsmyndigheten

Etikprövningsmyndigheten avslag ansökan med motiveringen att ytterligare djurförsök krävs innan uDCD provas på människa. De risker som forskningen kan medföra bedöms inte vara tillräckligt väl beskrivna i ansökan och med det underlag som föreligger bedöms inte nyttan överstiga de risker som forskningen medför. Myndigheten ställde också ett antal frågor om bland annat vilka forskningspersoner som kan komma i fråga för donation, om de finns i donationsregistret och om patienter på väntelista för operation kan känna sig tvingade att tacka ja till forskningsprojektet för att överhuvudtaget få en ny njure. Myndigheten efterfrågade även ett etiskt resonemang angående informationen till anhöriga.

Överklagandet

Klaganden framhöll att över 300 djurförsök redan gjorts, varför nya försök inte vore djuretiskt godtagbart. Tänkbara risker med projektet är överföring av malignitet från givaren, allergiska reaktioner mot vätskan som används för rekonditionering av njuren, eller att den nya metoden inte är applicerbar på människor. I åtgärdsförslagen ingår en bukundersökning av donatorn avseende förekomst av tumörer samt att njurfunktionen motsvarar den från djurstudierna. Gällande läkemedelsrelaterade risker för mottagaren har ett expertutlåtande av en klinisk farmakolog inhämtats. Vederbörande bedömde dessa risker som minimala eller försumbara. Ytterligare ett etiskt dilemma kan enligt klaganden utgöras av att någon utomstående tror eller misstänker att hjärt-, lungräddning har avslutats för att möjliggöra organdonation. Som en av flera åtgärder kommer en informationsfolder att framställas. Ambitionen är att undanröja missuppfattningar och misstankar om oegentligheter i studien. Klaganden menar att det inte föreligger någon risk att forskningspersonerna ska känna sig tvingade att vara med i studien då frågan om eventuellt deltagande ställs flera gånger och tillfällen att återta tidigare samtycke uppkommer i samband med det.



Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-10-23

Diarienummer

Ö 20-2023/3.1

Handläggningen hos Överklagandenämnden

Överklagandenämnden har inhämtat expertutlåtanden från Nationella expertgruppen för organ- och vävnadsdonation (bil. 2), Socialstyrelsen (bil. 3) och Svensk Transplantationskirurgisk Förening (bil. 4) angående forskningsprojektet.

Nationella expertgruppen för organ och vävnadsdonation

På frågan om forskningsprojektet kan påverka förtroendet för cDCD negativt svarade Nationella expertgruppen för organ- och vävnadsdonation att det är avhängigt av omständigheterna när donationsviljan utreds vid akutmottagningen. I utredningen ingår alltid kontroll av donationsregistret. Kortare tid än vanligt finns till förfogande (mindre än 2 timmar). Förutsatt transparenta bedömningskriterier för avbrytande av hjärt-lungräddning, en begränsad grupp utbildade ledningsläkare, samtalsstöd av donationsspecialiserad sjuksköterska och Regionalt donationscenter Väst samt en djup förankring av projektet hos alla berörda medarbetare vid ambulansverksamhet, akutmottagning, operation, uppvaksavdelning och vårdavdelning menar expertgruppen att utredningen av donationsviljan kan genomföras på ett bra sätt. Om projektet förankras och genomförs enligt ovan, och utfallet av njurtransplantationerna blir som förväntat, ser expertgruppen inte att förtroendet för cDCD skulle påverkas negativt. Gruppens bedömning är att den aktuella formen av uDCD har potential att öka antalet tillgängliga donatorer förutsatt att utfallet av njurtransplantationerna blir bra.

Socialstyrelsen

Socialstyrelsen (SoS) hade framför allt synpunkter gällande fastställandet av döden, ”no touch-perioden”, donatorns intressen, mottagarens intressen samt utredning av medicinska förutsättningar för donation vid uDCD. Fastställandet av döden i en cDCD-process skiljer sig i några juridiskt betydelsefulla avseenden från hur fastställandet sker i en uDCD-process. I en cDCD-process förskjuts tidpunkten för donationsutredningen till det s.k. brytpunktsbeslutet, då en övergång från att ha vårdat patienten för sin egen skull till att vårda patienten i donationssyfte sker. Vid uDCD inträffar denna brytpunkt vid konstaterandet av dödsfallet. Vid cDCD är det två intensivvårdsläkare som i samråd tar ställning till att fortsatt livsuppehållande behandling är utsiktslös och dokumenterar detta. Vid uDCD fattas beslutet om fastställande av döden av en akutläkare ensam. Akutläkaren ansvarar också för kontakten med de anhöriga i donationsfrågan. SoS befarar att det finns en större risk att akutläkaren uppfattas som partisk med transplantationsidans intressen om vederbörande ensam står för såväl beslutet om att avsluta vården, fastställer dödsfallet och sedan frågar de anhöriga om donationsviljan.

No touch-perioden borgar för att undvika osäkerheter kring dödsdiagnosen. Fastställande av en människas död med hjälp av indirekta kriterier ska göras genom en klinisk undersökning som visar på varaktigt hjärt- och andningsstillestånd som har lett till total hjärninfarkt (SOSFS 2005:10, §2).

Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-10-23

Diarienummer

Ö 20-2023/3.1

Följande kriterier ska vara uppfyllda: 1. ingen palpabel puls, 2. inga hörbara hjärtljud vid auskultation, 3. ingen spontanandning, och 4. ljusstela, oftast vida, pupiller. Det ska under den tiden kontrolleras att hjärtat inte startar igen spontant. Patienten ska endast observeras och kroppen får inte röras eller påverkas. Först därefter får donationsoperationen inledas. I de länder där DCD tillämpas varierar längden på denna period mellan 2 och 20 minuter. I Sverige tillämpas 5 minuter vid cDCD.

Vid hjärt- och lungräddning (HLR) av en person som fått ett oväntat hjärtstopp använder man ofta en defibrillator för att försöka återstarta hjärtat. Man ger bröstkompressioner och höga doser läkemedel. Det finns beskrivningar på personer som blivit helt återställda upp till 20 minuter efter hjärtstoppet. Vid cDCD ges inte dessa höga doser av läkemedel, och bedömningen av en lämplig no touch period vid en uDCD behöver därför göras utifrån de förhållanden som gäller denna grupp av patienter. SoS bedömer att det vore skadligt för allmänhetens och professionens förtroende om det kan ifrågasättas om tiden mellan konstaterandet av dödfallet och åtgärder för att kyla ner buken är kortare än i de fall där autoresuscitation (återfående av cirkulation spontant efter hjärt-lungräddning) har inträffat.

En viktig juridisk aspekt av donationsprocessen är att säkerställa att den avlidnes inställning till donation utreds enligt 3 § transplantationslagen. I detta ligger att inte förbise närstående som en viktig informationskälla om viljeyttring eller inställning i frågan. Vid cDCD ges familjen eller närstående tid (72 timmar) att ta ställning till en eventuell donation. Ofta inväntas familjemedlemmar som vill besöka den döende eller avlidne patienten och dessa blir då också delaktiga i samtalen kring donationsviljan. Vid uDCD behöver ofta inställningen till donation utredas skyndsamt (inom 4 timmar) samtidigt som hänsyn måste tas till att kroppen ska kylas ner inom 2 timmar efter att personen förklarats avliden. Det ställer krav på en hantering som ger närstående tid och möjlighet att ta in ett ofta oväntat besked om en närståendes död och sedan också informationen om donation. SoS ser en risk att de etiska ramarna som sätts upp för forskningsprojektet kommer att uppfattas som godtagbara även vid ett eventuellt fortsatt införande av uDCD, med etikprövningen som föresats. Det gäller även den no touch-period som man bestämmer sig för att tillämpa. Av den anledningen finner myndigheten att det vore lämpligt att, i en principiellt så viktig fråga som denna, göra en noggrann etisk genomlysning av alla relevanta delar innan projektet godkänns. Det vore en fördel om en sådan genomlysning omfattade tvärprofessionella överläggningar med representation med geografisk spridning, samt om det liksom vid införandet av cDCD inbegrep såväl myndigheter som patientföreningar och andra relevanta organisationer.

Metoden med genomspolning har endast använts i djurförsök förut, och endast på organ som återtransplanterats från ett djur till sig självt. Enligt SoS uppfattning ger försiktighetsprincipen vid handen att utvärdera om det finns flera möjligheter att närmare studera dels hur de mänskliga njurarna ter sig vid genomspolning, dels hur transplanterade genomspolade njurar skulle mottas från ett annat djur i djurförsök, innan metoden utförs på människa. Den föreslagna modellen med genomspolning av fyra njurar in vitro innan transplantationer inleds verkar vara i underkant, och kunde kanske med fördel omfatta fler njurar och fler donatorer. Av underlaget framgår inte om

Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-10-23

Diarienummer

Ö 20-2023/3.1

mottagaren kommer att informeras om alla fördelar och eventuella nackdelar med att delta i projektet. Mottagaren kommer visserligen gå före kön om denne accepterar en njure inom forskningsprojektet, men SoS ser även en risk att njuren inte fungerar eller avstöts och ingen lämplig njure finns för en ny transplantation.

En viktig princip vid uDCD är "dead donor rule" - tillvaratagande av organ får inte bidra till eller orsaka patientens död. Därför är frågan om en lämplig no touch-period central. Men det finns även andra risker för integritetsskyddet som behöver beaktas. Förutom att tiden för utredning av donationsviljan är kort, finns inte mycket tid därefter för utredning av medicinska förutsättningar för donation. I Spanien ska tillvaratagandet ske inom 1,5 timmar medan det i forskningsprojektet får göras inom 4 timmar. Eftersom inga medicinska utredningar får påbörjas på en individ som får organbevarande behandling, innan utredningen visat på en positiv donationsvilja, är frågan här om den medicinska utredningen får påbörjas på en *avlidne* möjlig donator innan donationsviljan utretts. Främst handlar det om att skydda individen mot integritetsintrång, om denne skulle visa sig ha motsatt sig donation. Även om skillnaden är att patienten vid uDCD är konstaterad avliden, anser SoS att resonemanget om integritetsintrång, åtminstone till viss del, även gäller för avlidna. En analog tolkning skulle därmed innebära att den medicinska utredningen får påbörjas först efter att donationsviljan blivit klarlagd. Projektplanen saknar ett resonemang kring detta.

I underlaget beskrivs att den avlidne behöver kylas ned genom att buken packas med is inom 2 timmar från att dödsfallet konstaterats. Det framgår inte om en förutsättning är att donationsviljan utretts och funnits positiv. En viktig fråga är även hur denna åtgärd upplevs av närstående, och om dessa ska ta farväl av sin anhörige i ett kylrum. Det kan finnas skäl att resonera kring hur respekten för den avlidne och hänsyn till de närstående bäst skulle upprätthållas. I underlaget framgår även att blodprover ska tas från den avlidne på akuten som sedan förstörs om det framkommer att den avlidne inte har velat donera. Dessa prover tas innan döden konstaterats. De prover som tas för patientens egen vård kan användas om donationsviljan senare visar sig vara positiv, men av grundlagsskyddet följer en begränsning som innebär att prover inte kan tas i donationssyfte innan patienten är dödförklarad. Grundlagen skyddar en levande individ mot kroppsligt påtvingade ingrepp, vilket även omfattar blodprov. Om personen i detta fall är avliden är det en fråga om tolkning av vad respekten för avlidna ska anses omfatta.

Socialstyrelsens sammantagna bedömning är att den teknik som forskningsprojektet avser undersöka har potential att möjliggöra fler organtransplantationer. Det finns emellertid särskilda etiska frågor med att tekniken tillämpas vid en donationsprocess som ännu inte införts i Sverige och som lagstiftaren vid införandet av cDCD inte tagit ställning till. SoS anser att det vid en eventuell tillämpning av uDCD, även om det sker inom ramen för ett forskningsprojekt, måste göras en etisk analys som omfattar donatorns perspektiv och som tydligt säkerställer "dead donor rule" genom en no touch-period som grundar sig på evidens utifrån patienter som fått aktiv hjärt-lungräddning. De etiska aspekterna behöver genomlysas på nationellt plan innan uDCD kan införas i praktiken. cDCD har nyligen införts i Sverige och SoS får signaler om att detta ännu inte blivit allmänt känt. För att inte förlora allmänhetens förtroende för den donationsprocess som idag tillämpas och som omfattar en noggrann utredning av donationsviljan, vore det önskvärt med en bred förankring kring en modell

Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-10-23

Diarienummer

Ö 20-2023/3.1

som tillvaratar donatorns, de anhörigas och mottagarens intressen om ett forskningsprojekt godkänns som tillämplar uDCD. Delar av den i ansökan beskrivna donationsprocessen behöver förtydligas för att synliggöra de etiska, medicinska och juridiska avvägningar som gjorts, med särskild fokus på skillnaderna mellan den nu etablerade cDCD-processen och den tänkta processen för uDCD. Inför ett forskningsetiskt tillstånd behöver det beaktas i vilken mån grundlagens bestämmelser blir tillämpliga och om undantaget som införts i lagen gäller sådana nya medicinska insatser efter döden som krävs vid uDCD. Även frågan om när utredningen av medicinska förutsättningar får påbörjas behöver beaktas.

Svensk Transplantationskirurgisk Förening (STF)

På Socialstyrelsens begäran har även ett yttrande från Svensk Transplantationskirurgisk Förening (STF) ingivits (bilaga 4). Gällande ersättande av datortomografi med enklare bedömningar menar STF att förfarandet är acceptabelt. Genom att utesluta malignitet med manuell palpation och inspektion av bukorganen återgår man endast till en klinisk rutin som gällde fram till 2019 och som fortfarande är det normala i större delen av Europa. Risken för mottagarna vid uDCD jämfört med cDCD anser STF framför allt bestå av försenad start och sämre njurfunktion första månaden efter operationen, men då metoden att preservera njurarna är betydligt mer utvecklad i den aktuella studien bör skillnaderna gällande start och funktion minska jämfört med cDCD. Risken för mottagarna minskar också i och med att man i studien planerat att patienter som förlorar sin njure prioriteras till att få en ny. Forskningen kommer att ge svar på den kunskapslucka som nu finns.

Klagandens synpunkter på utlåtandena

Klagandens synpunkter på ovanstående yttranden är sammanfattningsvis att ett eventuellt motstånd mot införandet av uDCD sannolikt inte kommer att finnas hos allmänheten, men möjligen inom professionen. För att bemöta ett ev. motstånd planeras en förankring av projektet hos alla berörda medarbetare vid ambulansverksamheten, akutmottagningen, operations-, uppvaknings- och vårdavdelningarna. Beträffande snäva tidsramar och ersättande av datortomografi med enklare bedömningar uppger klaganden att den undersökning av buken som ansvarig kirurg ska utföra kommer att dokumenteras i patientens medicinska journal, vilket klaganden anser vara ett stärkt förfarande jämfört med nuvarande rutiner, inklusive datortomografi, som klaganden menar inte har som huvuduppgift att fria från cancer, utan endast att ge information om organen kan användas för donation (omfördelning). För datortomografin finns enligt klaganden inget dokumentationskrav. På frågan om risken för mottagarna av njurar har klaganden svarat att en snar retransplantation, med fortsatt immunosuppression under väntetiden för att minska risken för utveckling av antikroppar, kommer att ske. Den potentiella kunskapsvinsten med studien är att klargöra de bakomliggande mekanismerna för organdegradering efter uDCD och att kunna återställa organfunktionen. Gällande utsikterna till fler tillgängliga donatorer i Sverige med den aktuella formen av uDCD hänvisade klaganden till Svenska Rådet för Hjärt-lungräddnings uppgifter som anger att 1,7 gånger fler potentiella donatorer skulle finnas om dessa hämtades ur åldersgruppen 18–75 år, som planerat, i stället för från gruppen 18–65 år.

Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-10-23

Diarienummer

Ö 20-2023/3.1

Överklagandenämndens bedömning var att även donatorerna till ex-vivo delen av studien är forskningspersoner. Då det inte får råda någon som helst tveksamhet om vad njurarna ska användas till fann Överklagandenämnden formuleringen "för annat ändamål" alltför vag. Klaganden gavs därför möjlighet att inkomma med kompletterande informationsmaterial för närstående.

Skäl för beslutet

Inledningsvis gör Överklagandenämnden bedömningen att donatorerna till ex vivo-delen av projektet ska betraktas som forskningspersoner. Formuleringen i informationen om att njurarna ska användas "för annat ändamål" bedöms vara alltför vag, varför klaganden getts möjlighet att inkomma med kompletterande informationsmaterial till närstående.

Forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde (9 § etikprövningslagen). Överklagandenämndens bedömning är att det vetenskapliga värdet av studien är betydande och kan bidra med större organtillgång och förkortade köer till njurtransplantationer om metoden att återställa njurfunktionen skulle fungera. Klaganden redovisar en rad försiktighetsåtgärder och kontroller som ska ske innan en eventuell övergång från en ex-vivo modell till donationer mellan människor är aktuell. Överklagandenämndens bedömning är trots detta att försiktighetsprincipen ska tillämpas innan donationer till människor kan komma i fråga. Då rekonditionering av njurar tidigare endast har testats i djurförsök, utan dämpning av immunförsvaret och enbart med organ som återtransplanterats från ett djur till sig självt, är det från de djurförsök som hittills gjorts inte känt hur transplanterade rekonditionerade njurar skulle mottas om de härstammade från ett annat djur. Överklagandenämnden anser därför att ex-vivo delen av studien först bör genomföras och utvärderas, innan en övergång till donationer till levande mottagare eventuellt kan ske. Detta innebär att en ny ansökan om etikprövning behöver göras för donationsdelen av projektet efter det att resultaten från ex vivo-delen utvärderats.

Klaganden har inkommit med en godtagbar förklaring till hur donationsviljan kommer att utredas samt med en informationsblankett avsedd för närstående. Då blanketten är tilltänkt för samtliga forskningspersoner begär Överklagandenämnden att den revideras så att endast forskningspersoner som ska ingå i ex-vivo delen berörs.

Överklagandenämndens sammantagna bedömning är att ex-vivo delen av studien kan godkännas, med villkor att informationen till forskningspersoner begränsas till att omfatta dem som ska ingå i ex-vivo delen av studien. Överklagandet avslås beträffande delen som avser donationer till mottagare.

Överklagandenämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Eva Lindeblad, Yvonne Lundberg Giwercman (föredragande), Anna Sarkadi, Johan Fritzell och Ulf Ekberg. Vid den slutliga handläggningen har dessutom ersättarna Lars



Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-10-23

Diarienummer

Ö 20-2023/3.1

Dahlstedt, Christina Eintrei, Gert Helgesson, Ingemar Engström och Johan Norell Bergendahl samt kanslichefen Jörgen Svidén, administrativa sekreteraren Katarina Gate Lundgren deltagit.

På Överklagandenämndens vägnar

Eva Lindeblad
Ordförande