

YTTRANDE
2017-10-20

Dnr O 12-2016

Institution som begärt yttrande

Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Bakgrund

Karolinska Institutet har genom en skrivelse som inkom den 23 juni 2016 begärt yttrande från Expertgruppen för oredlighet i forskning vid Centrala etikprövningsnämnden. I skrivelsen hänvisas till anmälningar från

om oredlighet i forskning avseende sex olika vetenskapliga artiklar där bl.a. huvudförfattaren till artiklarna, _____, var anställd av KI. De sex artiklarna är:

1. "Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study", publicerad i Lancet 2011
2. "Engineered whole organs and complex tissues", publicerad i Lancet 2012
3. "Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation", publicerad i Biomaterials 2013
4. "Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs?", publicerad i Journal of Biomedical Materials Research 2014
5. "Airway transplantation", publicerad i Thoracic Surgery Clinics 2014

Dnr O 12-2016

6. "Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds", publicerad i Biomaterials 2014

Efter initial utredning vid Karolinska Institutet beslutades att ett särskilt yttrande skulle inhämtas från en extern utredare, professor emeritus Bengt Gerdin. Enligt Bengt Gerdins yttrande har förfarit oredligt i samtliga de sex publicerade artiklarna. I beslut den 28 augusti 2015 meddelade dock Karolinska Institutet att man vid en sammantagen bedömning inte ansåg att hade gjort sig skyldig till oredlighet i forskning.

Karolinska Institutet har därefter beslutat att frågorna skulle utredas igen och att ett yttrande från Expertgruppen för oredlighet i forskning skulle inhämtas. I begäran anmodas Expertgruppen att yttra sig över om det som framkommer av bifogade handlingar i ärendet kan anses utgöra oredlighet i forskning.

Expertgruppen har den 18 mars 2017 beslutat att tillsätta professor Martin Björck, Uppsala och professor Detlev Ganten, Berlin, som sakkunniga i ärendet. Martin Björcks och Detlev Gantens rapport inkom till Expertgruppen den 31 maj 2017, varefter de för oredlighet anklagade författarna har beretts tillfälle till genmäle. Följande författare har inkommit med replik:

Martin Björck och Detlev

Ganten har därefter getts tillfälle att kommentera replikerna.

Expertgruppens bedömning

Oredlighet i forskning

Expertgruppen konstaterar inledningsvis att ärendet är omfattande och att det förutom nu anmälda artiklar innehåller stora mängder material i form av bl.a. patientjournaler och forskningsdata. Detta material har i allt väsentligt granskats av professor Bengt Gerdin, förordnad som extern utredare av Karolinska Institutet. Bengt Gerdins rapport liksom hans senare inkomna kommentarer har således ingått i det material som Expertgruppen har haft att granska.

Bengt Gerdins slutsats är att det i samtliga sex artiklar förekommer vetenskaplig oredlighet. Bengt Gerdin bygger sin sammanfattande slutsats på att kliniska resultat rapporterats utan att några undersökningar av patienterna gjorts, att faktiska beskrivningar inte stämmer överens med journalanteckningar, att man gett sken av en längre uppföljningsperiod än vad som faktiskt föreligger, att resultat har förskönats och undanhållits samt att det explicit uppgetts att etiktillstånd funnits trots att det saknats.

Efter att Bengt Gerdin lämnat sin rapport beredde Karolinska Institutet samtliga författare till de sex artiklarna möjlighet att kommentera rapporten. presenterade därvid betydande mängder originalmaterial, bl.a. material som Bengt Gerdin uttryckligen begärt av men inte fått tillgång till. Denna omständighet ligger utanför det Expertgruppen har att ta ställning till men åtgärd, att inte förse Bengt Gerdin med begärt material, kan i sig utgöra vetenskaplig oredlighet. Det noteras vidare att Bengt Gerdin i

Dnr O 12-2016

en senare replik till Karolinska Institutet inte fann anledning att revidera sina tidigare ståndpunkter om oredlighet i forskning med anledning av författarnas kommentarer.

Expertgruppen har noggrant gått igenom de iakttagelser och slutsatser som gjorts av Bengt Gerdin och konstaterar att genomgången är omsorgsfull, genomgripande och analytisk. De sakkunniga som anlåtats av Expertgruppen för granskning av ärendet, Martin Björck och Detlev Ganten, har haft i uppgift att granska om det föreligger oredlighet i någon eller flera av de sex anmälda artiklarna. De sakkunniga fick i uppdrag att granska Bengt Gerdins rapport samt det material som därefter har tillförts ärendet. Martin Björck och Detlev Ganten har haft tillgång till allt material i ärendet men koncentrationen har således legat på Bengt Gerdins analys och huruvida Bengt Gerdin haft rätt i sina slutsatser samt på material som tillförts ärendet efter att Bengt Gerdin avslutat sitt arbete.

Martin Björck och Detlev Ganten konstaterar inledningsvis att forskningen i artikel 1 uppenbart är av sådant slag att den ska prövas enligt etikprövningslagen, vilket inte har skett. Vidare konstateras att fem av de sex anmälda artiklarna (1–4 och 6) innehåller skönmålande beskrivningar och brist på kritiska analyser. Artikelförfattarna anses ha framställt patienternas hälsotillstånd efter transplantationer och den nya medicintekniska produkten – luftstrupen av plast – som väsentligt bättre än vad som var fallet. Martin Björck och Detlev Ganten understryker härvid att de felaktiga påståendena, om de anammas av andra läkare, kan få allvarliga konsekvenser för ett stort antal patienter. Martin Björck och Detlev Ganten anser att detta är ett allvarligt avsteg från god vetenskaplig sed och därmed utgör vetenskaplig oredlighet.

I sina genmälen till Martin Björcks och Detlev Gantens utredning beklagar några av de anmälda författarnas sin medverkan och anser att artiklarna borde dras tillbaka på grund av att de innehåller allvarliga felaktigheter. Några författare har uttryckt att de endast haft en mindre roll och att de därför inte kan hållas ansvariga för helheten. Det har vidare hävdats att manuskriptet inte skickats för kontrolläsning och att de vilseletts av . I replikerna förekommer också argumentation för att medförfattare inte generellt ska hållas ansvariga för helheten i den vetenskapliga artikeln. Martin Björck och Detlev Ganten anför i sin kommentar till dessa repliker att ingenting har framförts som ändrar deras tidigare bedömning att artiklarna 1–4 och 6 omfattas av oredlighet i forskning.

Expertgruppen konstaterar att samtliga anmälda artiklar handlar om transplantationer av syntetiska luftstruper och relaterad forskning. Genomgående för de sex artiklarna är att transplantationerna beskrivs som lyckade. Det kan konstateras att så inte har varit fallet. Artiklarna omfattar tre patienter, som alla har avlidit. Huruvida detta är en följd av implantaten av syntetiska luftstruper uttalar sig Expertgruppen inte om. Det samlade materialet vittnar dock om att transplantaten inte i något fall uppnått funktionell status utan tvärtom gett upphov till allvarliga komplikationer.

Expertgruppen finner att författarna till artikel 1 gett en vilseledande bild av patientens tillstånd genom att påstå att hälsotillståndet var väsentligt bättre än det var. Genom denna skönmålning har författarna till artikeln gjort sig skyldiga till vetenskaplig oredlighet. Vad gäller avsaknad av erforderligt tillstånd enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor gör Expertgruppen följande bedömning. Avsaknad av etikprövningstillstånd är i sig ett brott mot etikprövningslagen. Expertgruppen har i tidigare yttranden inte ansett att avsaknad av etikprövningstillstånd i sig också konstituerar oredlighet i forskning. Det är däremot oredlighet

Dnr O 12-2016

i forskning att falskeligen uppge att etikprövningstillstånd finns, vilket görs i artikel 1. Artikel-författarna har därigenom gjort sig skyldiga till vetenskaplig oredlighet även i detta avseende.

Artikel 2 innehåller inga egentliga nya data utan refererar till artikel 1. I artikeln ges bl.a. en felaktig och förskönande beskrivning av patientens hälsotillstånd, vilket visas vid en jämförelse mellan artikeln och journalanteckningar. Denna skönmålning är att betrakta som oredlighet i forskning. Även i artiklarna 3 och 4 återfinns beskrivningar av patientens tillstånd som väsentligt bättre än det var, vilket utgör oredlighet i forskning. Även i artikel 6 har väsentlig information utelämnats. Därigenom ges i artikeln en bättre bild av resultaten av de utförda försöken.

Artikel 5, som är en översiktsartikel baserad på de anmälda originalartiklarna, är inte lika detaljerad som övriga artiklar. Martin Björck och Detlev Ganten har av detta skäl valt att inte anse den som oredlig. Expertgruppen anser dock, i likhet med Bengt Gerdin, att artikelns beskrivning av patienterna och det faktum att negativ information undanhålls utgör oredlighet i forskning. Även denna artikel bidrar till att sprida en felaktig uppgift om den nya operationsmetodens påstådda förträfflighet.

Sammanfattningsvis finner Expertgruppen att samtliga sex anmälda artiklar innehåller uppgifter som utgör oredlighet i forskning.

Författaransvar

Vad därefter gäller vem eller vilka som kan anses ha ansvar för den vetenskapliga oredligheten gör Expertgruppen följande bedömning.

Det saknas en legaldefinition av ansvaret för författarskap och medförfattarskap men yrkesetiska riktlinjer för ansvar finns. Enligt de regler som antagits av International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), ofta kallade Vancouverreglerna, krävs för författarskapsmeritering följande fyra kriterier:

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.

Samtliga fyra kriterier ska vara uppfyllda för att motivera författarskap i en vetenskaplig artikel. Dessa kriterier kan ses som en kodifiering av yrkesetiska principer inom den medicinska forskningsvärlden. Samtliga i detta ärende aktuella tidskrifter har också ställt sig bakom dessa principer. Vad avser det fjärde kriteriet, vilket tillkom år 2013, så är det ett uttryck för vedertagen praxis vilken gällt även innan 2013, dvs. vid tiden för publicering av de olika artiklarna. Expertgruppen är visserligen medveten om att det finns andra synsätt än det som Vancouverreglerna ger uttryck för, men har i tidigare yttranden anfört att det får anses som god vetenskaplig sed att de författare som reservationslöst godkänt manuskriptet iklär sig ett kollektivt ansvar för detta. Detta är också den hållning som All European Academies, ALLEA, har (European Code of Conduct for Research Integrity, 2017). Om en vetenskaplig artikel anses vara behäftad med så allvarliga brister att vetenskaplig oredlighet kan konstateras, faller således ansvaret i dessa fall på samtliga medförfattare. Expertgruppen vidhåller denna bedömning.

Dnr O 12-2016

Även om inte alla tidskrifter och vetenskapliga sammanslutningar har anslutit sig till Vancouverreglerna så kan det konstateras att de flesta har anammat de principer som ligger bakom dessa regler. De får alltså, som nämnts ovan, betraktas som en kodifiering av yrkesetiska principer. Det faktum att de sex anmälda artiklarna varit införda i tidskrifter som samtliga har ställt sig bakom Vancouverreglerna understryker därtill att dessa ska tas som utgångspunkt i bedömningen av respektive medförfattares ansvar.

Mot bakgrund av hur meriteringssystemet inom den akademiska världen ser ut är Expertgruppen väl medveten om att det är åtråvärt att medverka som författare i vetenskapliga artiklar. Författarskap, i synnerhet i väl ansedda tidskrifter och med många citeringar, ger ett stort akademiskt meritvärde i sig vilket leder till ökade möjligheter att erhålla nya forskningsanslag och högre tjänster. Detta får emellertid inte leda till att man påtar sig författarskap för artiklar som man inte till fullo kan stå för.

I en vetenskaplig artikel med komplicerat innehåll där flera forskare medverkat till helheten, många med specifik kompetens, är det inte rimligt att kräva att samtliga av dessa ska ha detaljkännedom om vars och ens bidrag till den färdiga artikeln. Att däremot helt friskriva sig från ansvar för artikeln som helhet, och bara ta ansvar för ens eget bidrag, är enligt Expertgruppens mening emellertid inte möjligt såvida detta inte uttrycks i anslutning till artikeln. I ärendet får också avsaknaden av godkänt etiktillstånd och det genomgående påståendet att patienternas hälsotillstånd har varit väsentligt bättre än vad som har varit fallet anses vara omständigheter som enkelt kunnat upptäckas även av icke-specialister.

Expertgruppen har inte sett det som möjligt att närmare utreda i vilken mån vissa författare inte har förevisats manuskript eller i övrigt vilseletts om innehåll, vilket hävdats i vissa repliker från de anklagade författarna. Om så varit fallet borde de berörda också ha reagerat och begärt att få sina namn borttagna då publiceringen kom till deras kännedom, snarare än först när artiklarna började ifrågasättas. Att först i efterhand fransäga sig ansvar, om och när artikeln klandras, är enligt Expertgruppen inte en rimlig ordning. Ett mindre omfattande ansvar bör framgå redan vid publiceringen och, om så inte är fallet, ska ansvaret för eventuella oegentligheter bäras av hela författarkollektivet. Samma bedömning bör göras när det begärs att ens namn ska strykas först långt efter publicering. Det är inte skäligt att frånträda sig ansvar på detta sätt.

Expertgruppen finner att samtliga författare till de sex artiklarna är ansvariga för vetenskaplig oredlighet. Ansvaret vilar dock olika tungt på de författare som medverkat till artiklarna. Främst ansvarig är såsom huvudförfattare och forskningsledare samt övriga som haft en mer framträdande roll i forskningen och artikelförfattandet. Vilket närmare ansvar respektive författare har och vilka åtgärder som därmed ska vidtas för var och en är upp till arbetsgivaren att avgöra. Expertgruppen har dock förståelse för att de mer juniora forskarna har stått i en beroendeställning till och övriga ledare av forskningsgruppen, vilken vid tiden då den aktuella forskningen genomfördes dessutom hade ett betydande stöd från ledningen för Karolinska Institutet. Detta fråntar dem visserligen inte ansvar men får ses som en förmildrande omständighet. Tre av de fyra anmälarna av ärendet till Karolinska Institutet – visselblåsarna – är medförfattare i en av artiklarna och en av dessa i ytterligare en artikel. Expertgruppen anser att visselblåsarna ska ha erkännande för att de anmälde missförhållandena till Karolinska Institutet men det fråntar dem likväl inte författaransvar. I förhållande till övriga medförfattare har de dock på ett tidigt stadium reagerat mot oegentligheter i publikationer och förfaringssätt, vilket enligt Expertgruppen bör räknas visselblåsarna till godo vid arbetsgivarens

Dnr O 12-2016

kommande bedömning av åtgärder. Expertgruppen finner det märklit att dåvarande ledning för Karolinska Institutet trots allvarlig kritik från deras externe utredare Bengt Gerdin inte vidtog åtgärder mot . och övriga med mer framträdande positioner i forskningen. Det framstår som uppseendeväckande att visselblåsarna i stället utsattes för opropotionerligt ingripande åtgärder.

Enligt Expertgruppen bör samtliga artiklar återkallas.

Ärendet är därmed slutbehandlat från Expertgruppens sida.

Detta yttrande har beslutats av Lena Berke, ordförande, Lena Halldenius, Holger Luthman, Elisabeth Rachlew Ann-Charlotte Smedler, Göran Sandberg och Elin Wihlborg. Vid den slutliga handläggningen av ärendet har dessutom närvarat ersättarna Jerry Eriksson, Aleksander Giwerzman, Christina Moberg, Björn Petersson och Karin Sporre, kanslichefen Jörgen Svidén samt administrativa sekreteraren Eva Kaaman Modig.

För Expertgruppen för oredlighet i forskning



Lena Berke