

Hantering av oredlighet i svensk forskning måste förbättras

Stramare utredningsrutiner, skärpta straff och tillbakadraganden krävs



STIG LINDER, professor, avdelningen för läkemedelsforskning, institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet; institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet, Stockholm stig.linder@liu.se

Forskningsfusk hotar allmänhetens förtroende för både forskare och forskning. Biomedicinsk forskning syns vara speciellt utsatt för olika former av oredlighet [1]. I enkätundersökningar erkänner ungefär 2 procent av alla tillfrågade forskare att de någon gång fabricerat data [2].

Problemen kan dock vara större än så. Den »hyperkonkurrens« som plågar biomedicinsk forskning i USA [3] (och som återfinns även i Sverige med minskande beviljningsgrad från forskningsråden) skapar ett osunt och pressat forskningsklimat. Ett ökande antal artiklar dras tillbaka, något som troligen speglar en ökad utbredning av fusk.

Läkemedelsföretaget Amgen rapporterade att endast 6 av 53 (11 procent) publicerade artiklar av »genombrottskaraktär« kunde reproduceras [4], och Bayer HealthCare rapporterade liknande siffror [5]. Slarv och användning av undermåliga metoder kan vara en delförklaring till dessa dystra siffror, men dataselektion och manipulation bidrar sannolikt.

Fängelsestraff för fuskande forskare

I början av juli 2015 dömdes en forskare vid Iowa State University till 57 månaders fängelse och miljonböter för att ha förfalskat data [6]. Anslagen för forskningen kom från National Institutes of Health (NIH), och att tillskansas sig federala anslag på felaktiga grunder är brottsligt i USA. Även i tidigare fall har man i USA givit fuskande forskare fängelsestraff [7].

Det känns rimligt att förskingring av offentliga medel i mångmiljonklassen leder till fängelsestraff. I Sverige ser vi dock mindre strängt på forskningsfusk,

och konsekvenserna för avslöjade forskare är begränsade.

Publikationerna måste dras tillbaka

Ett ökande antal forskningsartiklar inom biomedicin dras tillbaka: en tiofaldig ökning kan ses sedan 1975 (justerat för det totala antalet artiklar). I majoriteten av fallen (två tredjedelar) är anledningen till tillbakadragningarna oredlighet i forskning [8].

Det är oroväckande att antalet tillbakadraganden ökar, men det är samtidigt viktigt att litteraturen korrigeras. Detta sker dock inte alltid. De uppmärksammade fallen med Marc Spector vid Cornell University [9] och Ranjit Chandra vid Memorial University of Newfoundland [10] ledde inte till tillbakadragande av samtliga artiklar; i ett annat fall kom tillbakadragande till stånd först efter domstolsbeslut.

Problematiken kring renhållning av den vetenskapliga litteraturen har uppmärksammats internationellt [11] men verkar inte ha givit djupare avtryck i Sverige. Avslöjandet av en fuskande cancerforskare vid Karolinska institutet på 1990-talet ledde inte till tillbakadragande av hans artiklar. Artiklarna citerades under mer än 10 års tid och ledde till försök att (på felaktig grund) utveckla nya läkemedel.

I ett annat fall krävde Karolinska institutet inte tillbakadragande av en artikel, trots att den bedömts som »vetenskapligt osund« av en extern utredare. Den felaktiga artikeln har citerats mer än 200 gånger och utgjort basen för kliniska prövningar samt lett till företagsamhet och felsatsningar i mångmiljonklassen.

Slutligen: Beslutet att de felaktigheter som avslöjats i artiklar från den kirurg som transplanterat luftstrupar på Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm [12] inte kommer att leda till tillbakadraganden utan endast till errata ligger i linje med den svenska liberala traditionen på området. Regelverk inom området saknas.

Forskarstuderande kan få disputera

Daniele Fanelli et al [13] fann att ored-



Illustration: Fotolia

Sveriges liberala tradition vad gäller utredning och hantering av misstänkt oredlighet i forskning måste skärpas.

lighet är vanligast i de tidigaste faserna av forskarkarriären. Den svenska högskoleförordningen verkar dock inte ha beaktat möjligheten att en forskarstuderande kan tänkas fuska.

I ett aktuellt fall i min egen forskargrupp vid Karolinska institutet avslöjades att en doktorand hade manipulerat data. Han erkände inför mig och inför bihandledare, studierektor och prefekt. Rätten till handledning och lön kunde slutligen dras in, men doktoranden

SAMMANFATTAT

Oroande tecken tyder på att oredlighet i forskning är ett ökande problem internationellt och därmed sannolikt även i Sverige. **Universiteten bör** i ökande grad anlita den oberoende expertgruppen för oredlighetsfrågor vid Centrala etikprövningsnämnden för utredning av frågor om oredlighet i forskning. **Universiteten måste** ta sitt ansvar för den vetenskapliga litteraturen och se till att felaktiga publikationer dras tillbaka. Regelverk inom området bör skapas. **Olämpliga unga** forskare riskerar att utvecklas till ännu mer olämpliga äldre forskare. Det måste vara möjligt att avskilja fuskande doktorandstuderande från universiteten. Denna process måste vara rimligt expeditiv.

KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

stängdes inte av från sin forskarutbildning.

Enligt gällande regler har doktoranden fortfarande formell möjlighet att disputera (på data som ju delvis kan misstänkas vara förfalskade). Kan detta vara lagstiftarens mening?

Långsamma utredningar

Den långa utredningstiden för oredlighet i forskning är ett problem i sig. Fallet med denna doktorand ledde till två ärenden med separata handläggningsordningar: ett första ärende om misstanke om oredlighet samt ett separat ärende om eventuell indragning av lön och handledning.

Således ledde ett solklart fall av forskningsfusk till en 13 månader lång process innan beslut slutligen kunde tas. Doktoranden kunde inte avskiljas från laboratoriet och erhöll lön under utredningstiden (ungefär 500 000 kronor, från insamlade medel). Man kan här fundera över huruvida den långsamma och kostsamma hanteringen av ärendet är förenlig med ansvaret gentemot externa bidragsgivare.

Universiteten kan utreda sig själva

De svenska högskolorna utser oftast en enskild utredare från ett annat universitet för att utreda oredlighetsärenden. Det är även möjligt att anlita expertgruppen för oredlighetsfrågor vid Centrala etikprövningsnämnden, något som anmärkningsvärt nog sker endast undantagsvis (expertgruppen fick endast 1 ärende per år från universiteten under 2013 och 2014). Universiteten fattar slutligen själva beslut om påföljd.

I USA finns ett »Office of Research Integrity« (som lyder under Department of Health and Human Services), som utreder anmälda fall av oredlighet; denna instans behandlar alla inkomna anmälningar.

I Sverige måste uppdraget komma från universitetet (enligt högskoleförordningen [14]). Det borde allvarligt övervägas om inte möjlighet att anmäla oredlighet direkt till expertgruppen vid Centrala etikprövningsnämnden bör skapas, liknande det system som finns i USA. En utredning har nyligen tillsatts av forskningsminister Helene Hellmark Knutsson (S) med uppgift att se över hela utredningsprocessen.

Ett möjligt scenario är att universiteten i framtiden inte själva kommer att få utreda eller fatta beslut i oredlighetsfrågor.

Fuskskandal vid Duke University

Forskningsfuskskandalen vid Duke University, uppmärksammat i det amerikanska tv-programmet »CBS 60 Minutes« år 2012 (The deception at Duke),

illustrerar vikten av att misstänkt fusk utreds av oberoende instans.

Forskarna Anil Potti och Joseph Nevins beskrev i bl a Nature Medicine en metod för hur tumörcellers känslighet mot cancerläkemedel kan korreleras till cellernas »gensignaturer« (bestämda med mikromatristeknik [microarrayteknik]). Verksamheten kännetecknades av slarv, inkompetens och fusk [15]. Varningstecken på att allt inte stod rätt till fanns under flera år. Bioinformatikerna Keith Baggerly och Kevin Coombes vid MD Anderson Cancer Center i Houston skickade ett brev till Nature Medicine där de påpekade att prov verkade ha blandats ihop och att datahantering i Excel var felaktig osv [16].

I en annan publikation påpekade Baggerly och Coombes att Potti och Nevins rapporterat uttryck av gener som inte fanns med på de mikromatrischips som använts (resultaten var alltså påhittade) [17].

Även en student på laboratoriet vid Duke University slog larm, något som ignorerades av universitetsledningen [18].

Patienter kan drabbas

Trots alla varningstecken beslutade Duke University att starta kliniska provningar där tumörers gensignaturer styrde val av behandling. Verksamheten stoppades först efter att det visat sig att Anil Potti förfalskat sin meritlista. Duke University stämades av drabbade patienters anhöriga och har nyligen tvingats betala skadestånd (beloppen är okända, men sannolikt avsevärda) [19].

Fallet belyser problematiken kring universitetens självständiga hantering av misstankar om oegentligheter. Keith Baggerly och Kevin Coombes hade möjligheten att anmäla till Office of Research Integrity men valde att inte göra så (i Sverige hade detta inte varit möjligt). Duke University utreder fortfarande fallet [Keith Baggerly, Houston, USA, pers medd; 2015] mer än 5 år efter det att Anil Potti lämnat universitetet och efter att det rättsliga efterspelet om skadestånd är avslutat.

Uppvaknande krävs

Det är oerhört viktigt att utveckla väl fungerande system för hantering av oegentligheter inom forskning. Fanelli et al [13] fann att vetenskaplig oredlighet är mer vanligt förekommande i länder med bristande system för hantering av oredlighet i forskning. Det finns en uppenbar risk att bristande rutiner och strukturer får negativa konsekvenser för forskningskvaliteten i Sverige.

Medan dopning inom idrotten anses som ett stort problem, som tillförs rela-

tivt stora resurser (sedan 2006 görs ca 3500 dopningsprov per år i Sverige) tas inga motsvarande krafttag för att motverka oredlighet i forskning. Här krävs ett uppvaknande – forskningsfusk måste motverkas genom att rutiner kring utredning av misstänkt oredlighet stramas upp och att straff skärps i avskräckande syfte samt att universiteten ser till att publikationer innehållande felaktiga resultat dras tillbaka.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Franzen M, Rodder S, Weingart, P. Fraud: causes and culprits as perceived by science and the media. Institutional changes, rather than individual motivations, encourage misconduct. *EMBO Rep.* 2007;8:3-7.
2. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One.* 2009;4:e5738.
3. Alberts B, Kirschner MW, Tilghman S, et al. Rescuing US biomedical research from its systemic flaws. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:5773-7.
4. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature.* 2012;483:531-3.
5. Prinz F, Schlange T, Asadullah, K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:712-3.
6. Disgraced Iowa State scientist who faked »revolutionary« HIV vaccine research by using RABBIT blood is sentenced to four years in jail. *Mail Online.* 2 jul 2015. <http://www.dailymail.co.uk/news/article-3146788>
7. Dalton R. Obesity expert owns up to million-dollar crime. *Nature.* 2005;434:424.
8. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:17028-33.
9. Racker E. A view of misconduct in science. *Nature.* 1989;339:91-3.
10. O'Neill-Yates C. The secret life of Ranjit Chandra. *INFACTCanada.* 30 jan 2006. http://www.infactcanada.ca/Chandra_Jan30_2006.htm
11. Sox HC, Rennie D. Research misconduct, retraction, and cleansing the medical literature: lessons from the Poehlman case. *Ann Intern Med.* 2006;144:609-13.
12. Gerdin B. Särskilt yttrande i ärende Dnr: 2-2184/2014. <http://news.sciencemag.org/sites/default/files/Final%20utlåtande.pdf>
13. Fanelli D, Costas R, Larivière V. Misconduct policies, academic culture and career stage, not gender or pressures to publish, affect scientific integrity. *PLoS One.* 2015;10:e0127556.
14. SFS 1993:100. Högskoleförordning. 1 kap 16 §.
15. Baggerly KA. The importance of reproducible research in high-throughput biology: case studies in forensic bioinformatics. *Videolectures.net/cancerbioinformatics2010_baggerly_irrh/*
16. Coombes KR, Wang J, Baggerly KA. Microarrays: retracing steps. *Nature Med.* 2007;13:1276-7.
17. Baggerly KA, Coombes KA. Deriving chemosensitivity from cell lines: forensic bioinformatics and reproducible research in high-throughput biology. *Ann Appl Stat.* 2009;3:1309-34.
18. Goldberg P. Duke officials silenced with student who reported trouble in Anil Potti's lab. *Cancer Lett.* 2015 Jan 9.
19. Dyer C. Duke University settles lawsuits alleging that patients were harmed in chemotherapy trials. *BMJ.* 2015;350:h2559.

■ SUMMARY

Scientific misconduct constitutes a severe threat to research. Procedures to handle misconduct must therefore be both efficient and precise. In Sweden, suspected cases of misconduct are handled by the universities themselves. Investigations are generally performed by appointed scientists, leading to unnecessary discussions of the validity of the conclusions made. Sweden has a Central Ethical Review Board but this is infrequently used by the universities. It is an absolute requirement for a university to withdraw incorrect publications from the literature but regulations in this area are lacking in Sweden. The extraordinarily strong legal status of graduate students at Swedish universities leads to slow and costly investigations. Even when found to be guilty of misconduct, students are allowed to defend their PhD theses. In conclusion, there is a large potential for improvement of the regulations and routines for handling scientific misconduct in Sweden.