

Forskningsfusk, felsteg eller något mittemellan?

RAGNAR LEVI, läkare, redaktör, informationschef SBU, Stockholm.levi@pi.se

På senare tid har nyhetsmedierna fyllts av anklagelser om forskningsfusk. Ett internationellt uppmärksammat fall rör den norske cancerforskaren Jon Sudbø, vars studier om munhålecancer nyligen drogs tillbaka av Lancet och New England Journal of Medicine [1, 2]. Ett annat omskrivet fall gäller den sydkoreanske forskaren Hwang Woo Suk, vars fabricerade resultat publicerades i Science [3].

Även svenska forskare har beskyllt varandra för att fabricera data, och universiteten har tvingats gå långt bakåt i tiden för att försöka utreda äktheten i vetenskapliga arbeten. Frågan om forskningsfusk har också diskuterats tidigare i Läkartidningen, där bl a förslag har väckts om att inrätta en svensk motsvarighet till det amerikanska Office of Research Integrity [4]. Tidningen har också nyligen presenterat statistiska metoder för att avslöja fabrikation av data [5].

Den gängse uppfattningen i vetenskapssamhället har länge varit att fuskarna bara är enstaka svarta får i ett för övrigt snö vitt kollektiv. Men på senare tid har bilden börjat nyanseras. Den akademiska verkligheten framstår inte längre som svartvit. I stället rymmer den ett helt spektrum av mer eller mindre olämpliga förfaringsätt. Avsiktligt eller oavsiktligt kan dessa snedvridda resultaten. Sådana problem är betydligt vanligare än regelrätt fabrikation av data. Det kan handla om allt från felaktig användning av statistiska metoder till utelämnande av väsentliga uppgifter och manipulation av mätvärden för att få tydligare resultat.

I den komplicerade arbetsprocess som vanligen krävs inom biomedicinsk forskning finns det betydligt fler möjligheter att göra fel än att göra rätt. Beaktar vi alla faser i processen, från finansiering av studier till tolkning och tillämpning av resultat, och alla aktörer som är involverade längs vägen, blir föreställningen om de sällsynta svarta fåren orealistisk. Risken med en sådan verklighetsbild är också att vi förbiser mer utbredda och återkommande, men mindre flagranta, problem med forskningens integritet och sanningshalt.

Etisk grund och intressekonflikter

Det etiska fundament som förväntas gälla i vetenskapssamhället, benämnt CUDOS, formulerades redan 1947 av sociologen Robert Merton [6]. I korthet innebär CUDOS-principerna:

1. Communalism – forskningsresultat ska vara allmän egendom och kommuniceras fritt i samhället.

2. Universality – hypoteser, invändningar och kritik ska beaktas utan hänsyn till nationalitet, ras, hudfärg eller trosuppfattning hos källan.
3. Disinterestedness – vetenskapliga resultat får inte manipuleras för att gagna vinstintressen, ideologi eller den allmänna opinionen.
4. Organized Skepticism – vetenskapliga påståenden, som måste vara öppna för ifrågasättande, ska accepteras på grundval av observerade fakta och inte på grund av auktoritära påbud.

Det är uppenbart att olika särintressen kan stå i konflikt med en sådan kodex. Därmed är det också rimligen så att följsamheten till de etiska principerna varierar. I själva verket är det kanske bara en mindre del av alla forskare som fullt ut förmår följa en ideal forskningsprocess (responsible conduct of research, RCR). Även om rent bedrägeri anses vara sällsynt pekar aktuella undersökningar på att andra typer av problem kan vara desto vanligare. I en Delphi-studie kunde 40 brittiska forskningsmetodologer identifiera 13 typer av olämpligt förfarande, som sannolikt eller mycket sannolikt skulle förvanska forskningsresultat och som ansågs vara vanligt eller mycket vanligt förekommande [7].

En större amerikansk enkät refererad i tidskriften Nature [8] bekräftar delvis de brittiska resultaten. Studien pekar på att olämpligt förfarande inom forskningen är vanligare än man tidigare har trott. Mer än 3 200 forskare medverkade i undersökningen. Urvalet gjordes bland personer som vid något tillfälle hade fått anslag från det ansedda National Institutes of Health (NIH). En tredjedel av de svarande uppgav att de under de senaste tre åren hade begått minst ett av tio allvarliga fel som räknades upp. Exempelvis angav 6 procent att de inte hade redovisat motsägande data, och över 15 procent att de hade ändrat en studies uppläggning, metodik eller resultat till följd av påtryckningar från en sponsor.

Hot mot forskningens integritet

På senare tid har flera ledande tidskriftsredaktörer varnat för att den medicinska vetenskapens integritet äventyras av industrins ekonomiska intressen. Marcia Angell, tidigare redaktör för New England Journal of Medicine, skriver: »Under de senaste två årtiondena har läkemedelsindustrin fjärmat sig mycket långt från sina ursprungligen höga syften att upptäcka och framställa nya läkemedel som är till nytta.« Hon fortsätter: »Dagens läkemedelsindustri, främst en marknadsföringsmaskin som ska sälja läkemedel av diskutabelt värde, använder sin rikedom och makt för att införliva varje institution som kan stå i dess väg, inklusive den amerikanska kongressen, FDA, universitetskliniker och den medicinska professionen« [9].

Inte heller Angells brittiska kollegor skrår orden. Richard Horton, redaktör för Lancet, noterar självkritiskt att »tidskrif-

SAMMANFATTAT

Enstaka fall av utpräglat fusk, till exempel förfalskning av data, drar uppmärksamheten från betydligt mer utbredda beteendemönster som – avsiktligt eller oavsiktligt – äventyrar forskningens sanningshalt.

Sådana problem kan uppstå i olika faser av forskningsprocessen, från det att studierna

initieras till dess att de avrapporteras, tolkas och resultaten tillämpas.

Såväl vetenskapssamhället som vården och patienterna kan ta skada av att forskningsresultat snedvrids. Det krävs motåtgärder på bred front för att forskningen ska kunna behålla sin trovärdighet och legitimitet.

terna har förvandlats till tvättinrättningar för information från läkemedelsindustrin« [10]. Och den tidigare redaktören för BMJ, Richard Smith, anser att »medicinska tidskrifter är en förlängning av läkemedelsföretagens marknadsavdelningar« [11].

Som en följd av den ökade oron för bristande kvalitet i läkemedelsstudier, har de medicinska tidskrifterna också skärpt sina krav för publicering. Till exempel fordrar JAMA numera att en studies statistiska analys ska ha utförts av en oberoende statistiker, som är verksam vid en akademisk institution och som har tillgång till rådata. Analysen ska inte ha gjorts av statistiker som anlitas av det företag som sponsrar studien.

Samtidigt som tidskriftsredaktörernas varningar måste tas på största allvar är det viktigt att komma ihåg att det inte enbart är vinstintressen som kan hota forskningens integritet. Studiernas innehåll och utformning kan givetvis också påverkas av den politiska dagordningen, personliga karriärintressen, akademiska dispyter, avundsjuka, hybris och ärelystnad [12]. Auktoritetstro och konflikträdsla kan leda till att dogmer aldrig ifrågasätts. Brister i utbildningssystemet kan leda till okunskap och godtrogenhet bland yngre forskare. Och medicinens historia är full av exempel på hur ingrodade föreställningar bland äldre kliniker och vetenskapsmän har lett till ett trångsynt och irrationellt motstånd mot nya, viktiga forskningsrön – allt från Jenners smittkoppsvaccin och Semmelweis' handdesinfektion till Warrens och Marshalls magsårsbakterie.

Utmaningar som måste hanteras

Det är förmodligen få av de primära aktörerna inom klinisk forskning som når upp till Mertons »disinterestedness« och som är fullständigt fria från bindningar, jäv och lojaliteter. Tvärtom måste det betecknas som vanligt att någon form av intressekonflikt uppstår i något led av forskningsarbetet [9, 41]. Om forskarsamhället ändå ska kunna bibehålla sin trovärdighet och legitimitet, krävs dels en öppen diskussion om tänkbara hot mot den vetenskapliga integriteten, dels åtgärder för att bemästra dessa. Nedan följer exempel på utmaningar som måste diskuteras och hanteras i olika faser av arbetet med att ta fram, tolka och tillämpa forskningsresultat.

1. Finansiering. Det är långt ifrån självklart att sponsorers och forskningsfinansierares intressen sammanfaller med sjukvårdens, allmänhetens och patienternas. Relevanta studier av interventioner som saknar kommersiellt intresse får sällan tillräckliga resurser. Detta gäller till exempel åtgärder mot viktiga hälsoproblem i utvecklingsländer, diagnostik och behandling av så kallade orphan diseases i vår del av världen och interventioner för att påverka vår livsstil. Däremot bekostas många forskningsprojekt som är överflödiga eller irrelevanta med hänsyn till befintlig kunskap. Ibland är dessa nya studier ett uttryck för medikalisering eller en strävan att expandera marknaden för befintliga behandlingsmetoder [13]. Det har också påpekats att läkemedelsstudier som bekostas av läkemedelsföretag oftare visar gynnsamma resultat för företagets egna produkter än när finansieringen kommer från annat håll [14, 15].

2. Uppläggning. Många forskningsprotokoll brister i fråga om metodologi, avgränsning av frågeställningar eller formulering av de hypoteser som ska prövas. Exempelvis är det inte ovanligt att urvalet av försökspersoner är olämpligt, eller att valet av jämförelser [16] och kontrollgrupper leder till missvisande resultat. Överdrivna förväntningar på dramatiska behandlingseff-

ekter kan också leda till att man lägger upp alltför små studier [17-19] eller bortser från behovet av randomisering [20], blinding [21] och adekvat uppföljning. Som mått på behandlingseffekt väljs ibland variabler med oklar klinisk relevans (så kallade surrogatmått).

Studierna kan också helt fokusera på nytta utan att beröra frågor om risk. Förutfattade meningar kan leda till att viktiga frågor över huvud taget inte ställs. Felaktiga förväntningar kan till exempel ha försenat studier av nyttan av betablockad vid kronisk hjärtsvikt, eller undersökningar av riskerna med att långtidsbehandla friska kvinnor med östrogen.

3. Datainsamling. Även under den fas i forskningsprocessen då data samlas in, kan bristande objektivitet leda till metodproblem. Här kan det t ex uppstå systematiska skillnader mellan försöksgrupp och kontrollgrupp i fråga om vilken vård som ges eller hur försökspersonerna tas om hand i övrigt (performance bias), hur utfallet mäts (detection bias) och hur försökspersoner exkluderas eller bortfaller från studien (attrition bias).

4. Statistisk analys. Ett välkänt problem när insamlade data ska analyseras är så kallad data dredging – ett fiskafänge där så många tänkbara samband undersöks att det rent slumpmässigt uppstår statistiskt säkerställda korrelationer. Databehandlingen kan också bli missvisande om avvikande uppgifter rensas bort, eller om mätvärden friserar för att bekräfta en viss hypotes. Statistiska analyser kan bli vilseledande när de inte innefattar alla försökspersoner, utan utesluter patienter som inte följt föreskrifterna (t ex försökspersoner som har slutat att ta ett prövningsläkemedel under studiens gång). Det händer att vissa deltagares resultat utesluts på otillräcklig eller felaktig grund, för att studien ska ge ett önskat resultat. Dessutom finns det ett oräkneligt antal sätt att missbruka statistiska metoder.

5. Tolkning och avrapportering. Slutsatser som saknar täckning i de fynd som redovisas är inte sällsynta. När resultaten ska sammanfattas kan det vara frestande att exempelvis överdriva fyndens betydelse, tolka korrelationer som orsakssamband eller enbart presentera positiva resultat. Andra välkända problem är att redovisa relativa riskminskningar utan att samtidigt ange de absoluta talen [22], och att konstruera missvisande diagram. Enligt World Association of Medical Editors (WAME) finns en betydande risk för den typen av problem när artikeln inte utformas av de namngivna författarna utan av spökskrivare, som betalas av de företag vilkas vinst påverkas av studiens resultat. Ghost authorship accepteras följaktligen inte av WAME men anses ändå förekomma [23, 24].

6. Spridning och tillämpning. Slutligen finns det stort utrymme att vinkla och snedvridda forskningsresultat när de ska kommuniceras och tillämpas. Albert Einstein har sagt att rättigheten att söka efter sanning också innebär en skyldighet: att inte dölja något av sina fynd. Den skyldigheten förefaller många ha tagit ganska lätt på. En betydande andel av alla studier redovisas aldrig eller så fördröjs publiceringen [25-29]. Resultaten från andra studier, däremot, överdrivs genom att de publiceras flera gånger, antingen som duplikat eller som delresultat i många omgångar, så kallad salamipublicering [30, 31]. På det sättet kan forskningen sammantaget ge en missvisande bild trots att resultaten från varje enskild studie är valida.

»Det är förmodligen få av de primära aktörerna inom klinisk forskning som når upp till Mertons »disinterestedness« och som är fullständigt fria från bindningar, jäv och lojaliteter.«

När forskningsresultat ska användas i vardagssjukvården, tillkommer ytterligare felkällor i processerna för kunskapsöverföring och beslutsfattande. Vårdgivare, som ofta måste fatta snabba beslut, bygger dessa delvis på gamla tumregler och rutiner som kanske inte är relevanta [32, 33]. Personer som arbetar i vården är lika benägna som andra att göra tanke- och minnesfel [34]. Forskningsresultaten når många avnämare via andra informationskanaler än de vetenskapliga tidskrifterna, t ex genom nyhetsmedier. Här väljs, vinklas och presenteras rönen ännu en gång, men nu utifrån journalisters och redaktörers bedömningar av nyhetsvärdet och antaganden om publikens intresse för olika frågor. Forskningsresultatens massmediala nyhetsvärde behöver inte alls avspegla deras kliniska betydelse [35]. När läsarna, tittarna och lyssnarna möts av nyhetsbudskapen, sker ytterligare urval och tolkning på grundval av personliga intressen, åsikter, kunskap och erfarenheter.

Initiativ för att värna integriteten

Samtliga aktörer i forskningsprocessen – från sponsorer till användare – kan påverka de budskap och åtgärder som denna process utmynnar i.

För att bibehålla och stärka forskningens integritet behövs flera, samtidigt åtgärder [36]. Både morot och piska kan behövas, allt från riktlinjer till sanktioner. Många initiativ har redan tagits. Exempelvis har det rests krav på att jäv och bindningar ska redovisas tydligare i vetenskapliga sammanhang. Kliniska studier ska fokusera på kliniskt relevanta utfallsmått [37]. Många medicinska tidskrifter ställer numera som krav inför publicering av forskningsresultat att studierna ska ha registrerats i förväg för att minska risken för mörkade resultat [38]. Ledande vetenskapliga publikationer har också upprättat gemen-

samma riktlinjer för hur forskningsresultat ska redovisas, såsom CONSORT [39].

Men enbart skärpta krav från tidskrifterna kommer inte att räcka. Peer review-systemet är inte konstruerat för att upptäcka rena falskriker, något som illustreras av de aktuella internationella fuskskandalerna. Tidskrifterna kan knappast heller motverka ensidig styrning av forskningsmedel eller slagsida i valet av försökspersoner. Och det är mycket svårt att upptäcka fel som har gjorts när data samlades in.

Trots de nya initiativen för att förbättra rapporteringen av medicinsk forskning, kvarstår alltid risken att olika särintressen begränsar den akademiska friheten och integriteten i olika faser av forskningsprocessen. Kortsiktigt vinstintresse och ett snävt budgettänkande kommer även i framtiden att kunna stå i konflikt med de etiska principer som ska gälla för vetenskapligt arbete, oavsett om aktören är ett läkemedelsbolag eller ett medicintekniskt företag, en akademisk institution, ett sjukhus, en klinik eller en enskild forskare [40].

Av det skälet är det viktigt att många goda krafter samverkar när det gäller att värna forskningens integritet och sanningshalt, inte enbart gentemot kommersiella intressen utan också mot politiska agendor och egen nytta. Det behövs en ökad medvetenhet, en öppen debatt och i viss mån en attitydförändring inom den akademiska världen. Utbildningsinsatser behövs också. Och kanske en aktiv granskningsinstans.

Frågan angår oss alla. Forskningens integritet är en grundförutsättning för att medicinska beslut ska kunna vila på en solid vetenskaplig bas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Horton R. Retraction–Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet* 2006;367:382.
- Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of Concern: Sudbø J et al. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J Med* 2001;344:1270-8.
- Kennedy D. Retraction of Hwang et al. *Science* 308 (5729) 1777-1783. Retraction of Hwang et al. *Science* 303 (5664) 1669-1674. *Science* 2006;311:335.
- Al-Marzouki S, Roberts I, Marshall T, Evans S. The effect of scientific misconduct on the results of clinical trials: a Delphi survey. *Contemp Clin Trials* 2005;26:331-7.
- Martinson BC, Anderson MS, de Vries R. Scientists behaving badly. *Nature* 2005;435:737-8.
- Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 1996;12:209-37.
- Moore RA, Gavaghan D, Tramèr MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything – large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998;78:217-20.
- Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983;309:1358-61.
- KF Schultz, Chalmers I, Hayes, RJ Altman DG. Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
- Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117(11):916-21.
- Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *The Cochrane Database of Methodology Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: MR000005. DOI: 10.1002/14651858.MR000005.pub 2.
- Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996;347:1024-6.
- Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997;315:635-40.
- McDonald CJ. Medical heuristics: the silent adjudicators of clinical practice. *Ann Intern Med* 1996;124:56-62.
- Bornstein BH, Emler AC. Rationality in medical decision making: a review of the literature on doctors' decision-making biases. *J Eval Clin Pract* 2001;7:97-107.
- Levi R. *Medical Journalism: Exposing Fact, Fiction, Fraud*. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 2001.
- Miller FG, Brody H. Viewpoint: professional integrity in industry-sponsored clinical trials. *Acad Med* 2005;80:899-904.
- DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004;292:1363-4.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.