



Rektor

Misstanke om oredlighet i forskning

Beslut

Oredlighet i forskning

Med ändring av Karolinska Institutets beslut den 7 april 2015 i ärende dnr 2-2167/2014 och den 28 augusti 2015 i ärende dnr 2-2184/2014 finner Karolinska Institutet att den forskning som redovisas i samtliga sex granskade artiklar är oredlighet i forskning. Artiklarna rapporterar under en period av fyra år, 2011–2014, det kliniska förloppet för någon av tre olika patienter som opererats vid Karolinska Universitetssjukhuset.

De sex artiklarna är följande.

1. *Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study*, publicerad i Lancet 2011; 378(9808): 1997-2004

Artikeln tar upp den första transplantationen av en syntetisk luftstrupe med stamcellsbeklädnad. Här rapporteras tillståndet för patient 1 vid fem månader. Beskrivningen är fabricerad och är i själva verket baserad på patientens status vid utskrivningen från sjukhuset flera månader tidigare.

2. *Engineered whole organs and complex tissues*, publicerad i Lancet 2012; 379(9819): 943-952

Artikeln handlar om syntetiska organ i allmänhet. Den skrevs före artikel 1 (Lancet 2011) och skickades också in till tidsskriften dessförinnan. Den publicerades senare, i februari 2012. I ett kort avsnitt beskrivs här samma patient som i artikel 1, nu med en status som uppges vara gjord åtta månader efter operationen. Denna fabricerade status är baserad på samma status som gjordes sommaren 2011 i samband med utskrivningen från sjukhuset, dvs. det är samma status som användes i artikel 1.

3. *Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation*, publicerad i Biomaterials 2013; 34(16): 4057-4067

Artikeln diskuterar en metod för att bestämma cellviabilitet i syntetiska organ. Den publicerades den 6 mars 2013. I artikeln beskrivs ett kort kliniskt exempel rörande

patient 3. I artikeln rapporteras patientens tillstånd fem månader efter operationen. Med fabricerade data anger man att det fanns öppna luftvägar utan tecken på infektion eller inflammation.

4. *Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs?*, publicerad i Journal of Biomedical Material Research 2014; 102(7): 2427-2447

Artikeln diskuterar om syntetiska stödstrukturer kan lämpa sig för att utveckla tubulära vävnader. Den tar också kort upp status för patient 1 ett år efter operationen och beskriver att patienten hade nästan normala andningsvägar och förbättrad lungfunktion. Även detta är fabricerade data.

5. *Airway transplantation*, publicerad i Thoracic Surgery Clinics 2014; 24(1): 97-106

Artikeln diskuterar olika metoder för transplantation av luftstrupe. En tabell presenteras i slutet av artikeln, i vilken patienterna 1, 2 och 3 kan identifieras. Även andra patienter från andra forskare tas upp i tabellen. Man skriver att flera av patienterna har väl fungerande luftvägar. Patient 2 var avliden redan när artikeln skickades in till tidsskriften sommaren 2013. Patient 1 avled månaden innan artikeln kom i tryck i februari 2014. Dessa avlidna patienter diskuteras inte i texten eller redovisas i tabellen.

6. *Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds*, publicerad i Biomaterials 2014; 35(20): 5307-5315

Artikeln handlar om karakteristika för syntetiska stödstrukturer, polymerer, som skulle kunna ersätta en luftstrupe. I ett avsnitt diskuteras den graft som patient 1 fick, och den beskrivs som undermålig. Patienten avled i januari 2014. Artikeln publicerades i april 2014 men nämner inte att patienten har avlidit.

Sammanfattningsvis finns inga negativa rapporter om biverkningar omnämnda förrän i artikel 6. Här framställs istället patientens besvär som orsakade av materialvalet, och att den utveckling av polymeren som man därefter gjort minskat komplikationerna. Genom detta framkommer en bild av en systematisk oredlighet som satt i system att överdriva patienternas tillstånd på ett positivt sätt med fabricerade data. Genom att återkommande under flera år rapportera om transplantationerna, får det metoden att framstå som framgångsrik. Detta kan i sin tur väcka falska förhoppningar hos många och inspirera till liknande verksamhet. Att bygga en kedja av indicier på fabricerade data på detta sätt anser Karolinska Institutet vara en mycket allvarlig form av vetenskaplig oredlighet.

Författansvar

I bedömningen delas författansvaret in i tre olika nivåer; ”ansvarig för oredlighet i forskning”, ”klandervärd” dvs. man kan inte undgå kritik samt ”ej ansvarig för oredlighet i forskning eller klandervärd”.

*Ansvarig för oredlighet i forskning*

Paolo Macchiarini, Philipp Jungebluth, Karl-Henrik Grinnemo, Jan Erik Juto, Alexander Seifalian, Tomas Gudbjartsson och Katarina Le Blanc är ansvariga för oredlighet i forskning.

Klandervärd

Evren Alici, Tolga Sutlu, Silvia Baiguera, Guido Moll, Pontus Blomberg, Béla Bozóky, Sylvie Le Guyader, Staffan Strömblad, Oskar Einarsson, Jan Liska, Ola Hermanson, Tobias Lilja, Gert Henriksson, Bertil Leidner, Tom Luedde, Christoph Roderburg, Ana Isabel Teixeira, Vanessa Lundin, Emma Watz, Bo Nilsson, Johannes C Haag, Mei Ling Lim, Sebastian Sjöqvist, Ylva Gustafsson, Fatemeh Ajalloueian, Irina Gilevich, Oscar Simonson, Matthias Corbascio, Constantino Del Gaudio, Alessandra Bianco och Antonio Beltrán-Rodríguez är genom sin medverkan klandervärda men inte till sådan grad att de anses skyldiga till oredlighet i forskning.

Ej ansvarig för oredlighet i forskning eller klandervärd

Clarie Crowley, Stephan F Badylak, Daniel J Weiss, Arthur Caplan och Greg Lemon har genom sin medverkan inte gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning och är inte heller klandervärda.

Underrättelse till de vetenskapliga tidskrifterna

Tidskrifterna The Lancet, Biomaterials, Journal of Biomedical Material Research och Thoracic Surgery Clinics ska underrättas med en begäran om att artiklarna omedelbart dras tillbaka.

Ärendet

Karolinska Institutets (KI) dåvarande rektor, Anders Hamsten, beslutade den 28 augusti 2015 i ärende (dnr 2-2184/2014) om misstänkt oredlighet i forskning avseende sex artiklar som rapporterar nya vetenskapliga rön om transplantation av en syntetisk protes i luftstrupen hos tre patienter. Flera artiklar var översiktsartiklar som sammanfattar och kommenterar huvudsakligen tidigare publicerade data. Enligt beslutet hade Paolo Macchiarini vid en sammanfattande bedömning inte gjort sig skyldig till oredlighet i forskning.

I januari 2016 visade Sveriges Television en dokumentärfilm, Experimenten, i tre delar. I samband med denna tilltog kritiken i media mot Paolo Macchiarini, hans forskning och de transplantationer av konstgjorda luftstrugar som han hade utfört. Rektor Anders Hamsten uttryckte att det på grund av den mediala uppmärksamheten hade kommit fram uppgifter som gav en förändrad bild av det underlag som fanns när oredlighetsärendet utreddes, och att underlaget därmed inte var fullständigt.

KI:s nya ledning, efter Anders Hamstens avgång, beslutade att grundligt utreda vad som skett. Som ett led i detta arbete öppnades de båda tidigare ärendena (se nedan) om misstanke om oredlighet i forskning för att prövas på nytt.

Således har KI på nytt utrett forskningen (nu aktuellt ärende dnr 2-723/2016). Redovisningen i det följande inleds med en kort bakgrund av den utredning som gjordes i ärende dnr 2-2184/2014.

Bakgrund (ärende dnr 2-2184/2014)

Anmälan

I en skrivelse till KI den 18 augusti 2014, med ett tillägg den 24 september 2014, anmälde Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson misstanke om oredlighet i forskning avseende sex vetenskapliga artiklar där bl.a. huvudförfattaren till artiklarna, Paolo Macchiarini, var anställd vid KI. De sex artiklarna och författarna redovisas i det följande.

Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study, Lancet 2011

Författare: Philipp Jungebluth, Evren Alici, Silvia Baiguera, Katarina Le Blanc, Pontus Blomberg, Béla Bozóky, Claire Crowley, Oskar Einarsson, Karl-Henrik Grinnemo, Tomas Gudbjartsson, Sylvie Le Guyader, Gert Henriksson, Ola Hermanson, Jan Erik Juto, Bertil Leidner, Tobias Lilja, Jan Liska, Tom Luedde, Vanessa Lundin, Guido Moll, Bo Nilsson, Christoph Roderburg, Staffan Strömblad, Tolga Sutlu, Ana Isabel Teixeira, Emma Watz, Alexander Seifalian och Paolo Macchiarini.

Fyra författare har dragit tillbaka sina namn från arbetet; Bo Nilsson, Katarina Le Blanc, Ana Isabel Teixeira och Karl-Henrik Grinnemo.

Engineered whole organs and complex tissues, Lancet 2012

Författare: Stephen F Badylak, Daniel J Weiss, Arthur Caplan och Paolo Macchiarini.

Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation, Biomaterials 2013

Författare: Philipp Jungebluth, Johannes C Haag, Mei Ling Lim, Greg Lemon, Sebastian Sjöqvist, Ylva Gustafsson, Fatemeh Ajalloueian, Irina Gilevich, Oscar Simonson, Karl-Henrik Grinnemo, Matthias Corbascio, Silvia Baiguera, Constantino Del Gaudio, Staffan Strömblad och Paolo Macchiarini.

Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs?, Journal of Biomedical Material Research 2014

Författare: Constantino Del Gaudio, Silvia Baiguera, Fatemeh Ajalloueian, Alessandra Bianco och Paolo Macchiarini.

Airway transplantation, Thoracic Surgery Clinics 2014

Författare: Philipp Jungebluth och Paolo Macchiarini

Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds, Biomaterials 2014

Författare: Fatemeh Ajalloueian, Mei Ling Lim, Greg Lemon, Johannes C Haag, Ylva Gustafsson, Sebastian Sjöqvist, Antonio Beltran-Rodriguez, Constantino Del Gaudio, Silvia Baiguera, Alessandra Bianco, Philipp Jungebluth och Paolo Macchiarini.

Utredning

Bengt Gerdin, professor emeritus vid Uppsala universitet, fick i november 2014 i uppdrag av KI att granska om de kritiserade artiklarna kunde bedömas utgöra oredlighet i forskning. Advokaten Christian Olofsson vid dåvarande von Lode advokat AB ombads i januari 2015 att ur ett rättsligt perspektiv biträda Bengt Gerdin.

Bengt Gerdin fann i ett särskilt yttrande den 13 maj 2015 sammanfattningsvis att forskningen gjorde avsteg från god forskningssed och att Paolo Macchiarini ansågs ha förfarit oredligt i samtliga de sex publicerade artiklarna.

Samtliga författare bereddes tillfälle att yttra sig över Bengt Gerdins särskilda yttrande och flertalet av dem svarade.



KI fann i beslut den 28 augusti 2015 vid en sammantagen bedömning att Paolo Macchiarini inte gjort sig skyldig till oredlighet i forskning. Vissa förhållanden som framkommit om Paolo Macchiarinis verksamhet visade dock att den inte i alla avseenden uppfyllt högt ställda krav på kvalitet. KI beslutade att vidta vissa åtgärder.

Bengt Gerdin kom i december 2015 på eget initiativ in med kommentarer på KI:s beslut där han också vidhöll sin tidigare ståndpunkt.

Utredningen i nu aktuellt ärende, dnr 2-723/2016

Tidigare underlag

Den aktuella återupptagna utredningen omfattar de sex artiklarna i den anmälan som gjordes den 18 augusti 2014 med tillägg den 24 september 2014. Utredningen utgör den återstående delen av ärende 2-723/2016 och avser frågan om vetenskaplig oredlighet anses föreligga i någon av de sex artiklarna som i olika avseenden beskriver de tre patienter som transplanterades vid Karolinska Universitetssjukhuset. Utredningen inkluderar de båda anmälningarna, författarnas kommentarer med anledning av dessa, den expertutredning som gjordes av Bengt Gerdin och författarnas kommentarer på denna jämte källdata, dvs. data från sjukhusets patientjournaler.

I utredningen ingår även professor Pierre Delaeres anmälan den 25 juni 2014 med kompletterande mejl där han framförde misstanke om oredlighet i forskning och där KI i beslut den 7 april 2015 (ärende dnr 2-2167/2014) konstaterade att Paolo Macchiarini inte hade gjort sig skyldig till oredlighet i forskning.

Expertgruppen för oredlighet i forskning vid Centrala etikprövningsnämnden

Efter att ärendet i februari 2016 tagits upp på nytt anmodade KI den 23 juni 2016 Expertgruppen för oredlighet i forskning vid Centrala Etikprövningsnämnden (Expertgruppen) att yttra sig över om det som framkommer av handlingarna i ärendet, dvs. anmälningarna och utredningen i ärendena dnr 2-2167/2014 och 2-2184/2014, kan anses utgöra oredlighet i forskning. Expertgruppen tillsatte den 18 mars 2017 professor Martin Björck, Uppsala, och professor Detlev Ganten, Berlin, som sakkunniga i ärendet. De överlämnade sin rapport den 31 maj 2017. Expertgruppen beredde författarna tillfälle att yttra sig över de sakkunnigas rapport. Yttrande inkom från Arthur Caplan, Sylvie Le Guyader, Staffan Strömblad, Alessandra Bianco, Philipp Jungebluth, Sebastian Sjöqvist, Mei Ling Lim, Paolo Macchiarini, Tomas Gudbjartsson, Ola Hermanson, Karl-Henrik Grinnemo, Matthias Corbascio, Oscar Simonson och Katarina Le Blanc. De sakkunniga fick därefter tillfälle att kommentera replikerna.

Expertgruppen framförde i sitt yttrande till KI den 20 oktober 2017 att samtliga sex anmälda artiklar innehåller uppgifter som utgör oredlighet i forskning samt att samtliga författare är ansvariga för vetenskaplig oredlighet.



Författarna och anmälarna har fått tillfälle att lämna synpunkter på Expertgruppens utlåtande, och flera har svarat.

Övrigt

Anmälarna har återkommit vid olika tillfällen för att bemöta olika kommentarer från författarna. Vidare har KI tagit del av den engelska sammanfattningen i den isländska kommissionens utredningsrapport som granskat remitteringen av den isländske patienten till Sverige för vård och behandling.

Tomas Gudbjartsson har, utöver skriftliga inlagor, sommaren 2016 träffat vik. rektor och bitr. universitetsdirektören vid KI. Vidare har han begärt och lämnat muntliga uppgifter till KI vid ett möte i juni 2018 med de båda föredragandena.

KI skrev den 18 juli 2016 till samtliga i ärendet aktuella tidsskrifter om en Expression of Concern med anledning av den återupptagna utredningen. Lancet har infört en sådan avseende artikel 1.

Särskilt beslut avseende duplikation av bilder i artikel i Biomaterials

Efter en anonym anmälan den 3 februari 2016 om felaktiga bilder i artikeln *Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds*, publicerad i Biomaterials 2014, utredde KI denna del särskilt.

KI fann att Paolo Macchiarini med stöd av medförfattare omedelbart medgav misstag och förväxlingar med bilderna. Tidsskriften bekräftade att den mottagit ett meddelande från Paolo Macchiarini men att de inte kunnat öppna den bifogade filen som enligt Paolo Macchiarini innehöll begäran om rättelse och korrekt underlag avseende de felaktiga bilderna. Ärendet kunde dock inte utredas vidare då det inte kunde klargöras vad som ingick eller inte ingick i den fil som skickades till tidsskriften. Klart var dock att tidsskriften fått underlag för ändring av artikeln. KI ansåg i beslut den 7 juni 2017, i ärende dnr 2-723/2016, att Paolo Macchiarini förtjänade kritik för misstaget rörande de felaktiga bilderna men att det inte utgjorde oredlighet i forskning.

Gällande bestämmelser om KI:s utredningsskyldighet och ärendehandläggning

Grundläggande regler om hanteringen av s.k. oredlighetsärenden finns i högskoleförordningen (1993:100). Enligt 1 kap. 16 § högskoleförordningen är en högskola som genom anmälan eller på något annat sätt får kännedom om en misstanke om oredlighet i forskning vid högskolan skyldig att utreda misstankarna. Vidare får en högskola under pågående utredning hämta in ett yttrande från expertgruppen för oredlighet i forskning hos Centrala etikprövningsnämnden.

Av KI:s handläggningsordning (dnr 1-551/2014) följer att misstanke om oredlighet ska anmälas till rektor och att rektor ska låta utreda ärendet. Utredningsarbetet ska bedrivas av en särskilt utsedd handläggare vid universitetsförvaltningen. Om det är lämpligt bör



utredningen ske i samråd med prefekt och/eller jurist. Rektor avgör ärendet antingen genom att lämna det utan åtgärd eller, om oredlighet konstateras ha förekommit, genom att besluta om lämplig åtgärd.

Ansvarsfördelning mellan Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset

KI:s uppdrag som statligt universitet framgår av föreskrifter, främst högskolelagen och högskoleförordningen, och av regeringens regleringsbrev. Det innebär att vid KI bedrivs grundutbildning, forskarutbildning och forskning. Vidare ska KI samverka med det omgivande samhället, informera om sin verksamhet samt verka för att forskningsresultat kommer till nytta. Karolinska Universitetssjukhuset bedriver vård och behandling som ges inom ramen för det sjukvårdsuppdrag som Stockholms läns landsting har meddelat. Sjukhusets verksamhet regleras särskilt av hälso- och sjukvårdslagen, patientdatalagen och patientsäkerhetslagen.

KI:s verksamhet följs upp av bl.a. Universitetskanslerämbetet (UKÄ) och av Centrala etikprövningsnämnden (CEPN) i frågor om utbildning och forskning. Karolinska Universitetssjukhuset följs upp kvalitetsmässigt av Inspektionen för vård och omsorg (IVO).

I praktiken innebär detta att KI tar ansvar för forskning inom det medicinska området, och att Karolinska Universitetssjukhuset ansvarar för den medicinska vården.

De tre patienterna i de anmälda artiklarna

Den första patienten, som opererades 2011, var en 36-årig man med mucoepidermoid cancer i höjd med carina som primäropererades 2009 på Island. Efter ett misstänkt recidiv i början av 2011 togs kontakt med Paolo Macchiarini och Karolinska Universitetssjukhuset, och patienten opererades den 9 juni 2011 på sjukhuset. Under operationen togs en del av luftstrupen bort och ersattes med en syntetisk trakeal (luftstrupe) protes som förbehandlats med patientens egna stamceller. Efter utskrivning från Karolinska Universitetssjukhuset följdes patienten upp på Island, men återkom till sjukhuset den 21 november 2011 för kontroller och undersökningar då komplikationer hade uppstått. En svårbehandlad fistel mellan luftstrupe och matstrupe hade utvecklats och patienten hade upprepade infektioner. Patienten avled den 30 januari 2014.

Den andra patienten var en 30-årig amerikansk man med en inoperabel adenocystisk trakealcancer, som själv tog kontakt med Paolo Macchiarini. Denna gång användes en syntetisk trakea gjord i ett annat plastmaterial än det som användes på den första patienten. Operationen utfördes den 17 november 2011. Patienten återvände till USA och avled den 5 mars 2012.

Den tredje patienten var en 22-årig kvinna från Turkiet som fick en skada på trakea i samband med en torakoskopisk sympatektomi (svettoperation). Efter försök att operera henne i Turkiet tog läkarna där kontakt med Karolinska Universitetssjukhuset och Paolo



Macchiarini. Det gjordes en utredning vid Karolinska Universitetssjukhuset och hon opererades där den 24 juli 2012 varvid höger lunghalva togs bort. Den 7 augusti 2012 fortsatte operationerna med en transplantation av en syntetisk trakeaprotos. Efter två veckor utvecklades en fistel mellan luft- och matstrupen. Komplikationerna fortsatte och efter 11 månader re-transplanterades hon den 9 juli 2013 med en ny syntetisk trakea. Hon vårdades en längre tid postoperativt på sjukhuset med omfattande komplikationer och lämnade sedan sjukhuset och vårdades i USA, där hon avled den 20 mars 2017.

Bedömning

Oredlighet i forskning

I Sverige saknas en enhetlig definition av begreppet oredlighet i forskning och enligt nuvarande författningar är det lärosätena som själva beslutar i ärenden om misstänkt oredlighet.

Enligt 1 kap. 3 a § högskolelagen (1992:1434) ska vetenskapens trovärdighet och god forskningssed värnas i högskolornas verksamhet. Det ligger alltså ett ansvar hos högskolan för att god sed i forskningen upprätthålls.

Med god forskningssed avses samlade etiska krav på hur forskning bör bedrivas. Det handlar bl.a. om att tala sanning om sin forskning, medvetet granska och öppet redovisa utgångspunkterna för sina studier, öppet redovisa metoder och resultat, hålla god ordning i sin forskning och att sträva efter att bedriva forskning utan att skada människor, djur eller miljö. Vissa allvarigare avvikelser från god forskningssed brukar betecknas oredlighet i forskning. I de flesta svenska och utländska definitioner är kärnan i begreppet fabricering, förfalskning och plagiering (FFP).

I 2 § lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) definieras forskning som vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund, dock inte sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå. Enligt 4 § ska lagen bl.a. tillämpas på forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson eller som utförs enligt en metod som antingen syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt eller som innebär en uppenbar risk att skada forskningspersonen fysiskt eller psykiskt eller som avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas till denna människa. Den forskning som omfattas av lagen får enligt 6 § bara utföras om den har godkänts vid en etikprövning.

Klinisk läkemedelsprövning får endast genomföras sedan tillstånd meddelats eller beviljats av Läkemedelsverket, tidigare 14 § läkemedelslagen (1992:859) och numera motsvarande bestämmelse i 7 kap. 9 § läkemedelslagen (2015:315).

World Medical Association (Världsläkarorganisationen) har i Helsingforsdeklarationen (Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human



Subjects) tagit fram rekommendationer för klinisk forskning. Deklarationen är en central etisk riktlinje som syftar till att experiment som inbegriper människor ska genomföras som klinisk forskning och följa etiskt baserade regelverk samt att forskningspersoners säkerhet måste värnas vid experimentella insatser inom hälso- och sjukvården.

I Helsingforsdeklarationen anges att deklARATIONEN är tänkt att läsas som en helhet samt att det nationella regelverket måste följas om det innebär ett starkare skydd för patienten än vad som sägs i deklARATIONEN (artikel 1 och 10).

I deklARATIONEN anges vidare att målet att generera ny kunskap aldrig får ges företräde före forskningsdeltagarnas rättigheter och intressen (artikel 8). Patienten får involveras endast i den utsträckning det är försvarbart med hänsyn till forskningens potentiella preventiva, diagnostiska eller terapeutiska värden och läkaren har goda skäl att tro att deltagande i forskningsstudien inte kommer att inverka negativt på hälsan hos de patienter som är föremål för forskningen (artikel 14). Medicinsk forskning som omfattar människor får endast genomföras om betydelsen för forskningen väger tyngre än riskerna och olägenheterna för deltagarna (artikel 16). En noggrann bedömning av förutsebara risker och olägenheter jämfört med förutsebara positiva effekter måste föregå forskningen. Riskerna måste löpande övervakas, bedömas och dokumenteras (artikel 17). Forskningen måste vara förenlig med allmänt accepterade vetenskapliga principer, grundas på noggrann kunskap om den vetenskapliga litteraturen, på lämpliga laboratorieförsök och om lämpligt på djurförsök (artikel 21).

Enligt artikel 37 går det under vissa förutsättningar att använda obeprövade behandlingar i klinisk verksamhet om behandlingen inger hopp om att rädda liv, återställa hälsa eller lindra lidande.

Då de i ärendet aktuella behandlingarna utfördes gällde 2008 års version av HelsingforsdeklARATIONEN. Den relevanta artikeln då (artikel 35) hade följande lydelse. (Den engelska originaltexten återges då det har diskuterats om den svenska översättningen är helt korrekt.)

"In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available."

HelsingforsdeklARATIONEN har inte någon legal status i Sverige. Mycket av etikprövningslagen baseras på deklARATIONEN, men någon föreskrift som motsvarar nuvarande artikel 37 eller tidigare gällande artikel 35 finns inte. Enligt KI innebär detta att forskning på människa med en oprövad behandling inte kan genomföras enbart med stöd av teoretiska data. En solid kunskapsgrund från pre-kliniska försök måste först skapas för att ge en uppfattning om metodens risker och fördelar före försöket.



Huvud- och medförfattares ansvar

Internationella yrkesetiska riktlinjer

Det finns inga författningar som föreskriver vem eller vilka som kan anses ha ansvar för oredlighet i forskning. Däremot finns en rad yrkesetiska riktlinjer.

I de s.k. Vancouverreglerna, som är internationella rekommendationer som ges ut av *International committee of medical journal editors*, ICMJE, anges i den version som gällde 2011 att ”*Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3. Vidare gällde också ”I have had access to all data in the study (for original) research articles and I accept responsibility for its validity.”*

ICMJE kom 2013 med en revision av denna text. Motsvarande text lyder: “*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.*” I en ledarkommentar till denna nya paragraf 4 på ICMJEs hemsida förtydligas författarens skyldighet att svara för innehållet och medverka i utredningar “*Each author of a paper needs to understand the full scope of the work, know which co-authors are responsible for specific contributions, and have confidence in co-authors’ ability and integrity. When questions arise regarding any aspect of a study or paper, the onus is on all authors to investigate and ensure resolution of the issue.*

The Committee on publication ethics, COPE, som är ett vägledande organ för publikationsetik, anger i dokumentet ”*Responsible research publication: International standards for authors: A position statement*” från 2010 att alla författare måste ta gemensamt ansvar för arbetets vetenskapliga integritet, om det inte i arbetet förklaras vilka som ansvarar för vad.

All European Academies, ALLEA, utkom 2011 med den europeiska uppförandekoden för forskningsintegritet “*The European code of conduct for research integrity*”. Koden utgör ett ramverk för självreglering och är erkänd som ett allmänt uttryck för forskningsintegritet. Här anges att ”*All authors, unless otherwise specified, should be fully responsible for the content of publication.*” Av koden framgår också att utredning av misstänkt oredlighet i forskning måste inkludera en bedömning av allvarlighetsgraden.

Lancets deklARATION, som alla författare skrev under, var 2011 ”*I agree with: the plan to submit to Lancet; the contents of the manuscript; to being listed as an author, and to the conflicts of interest statements as summarised. I have had access to all data in the study (for original) research articles and I accept responsibility for its validity.*”



I sammanhanget kan också nämnas att i s.k. acknowledgements i en vetenskaplig artikel nämns personer som har gett olika typer av stöd under arbetets gång, dvs. personligt, professionellt, tekniskt eller finansiellt.

KI:s allmänna överväganden

Ansvaret för en konstaterad vetenskaplig oredlighet måste sökas bland författarna. Utgångspunkten i KI:s bedömning av författarsvaret är relevanta internationella och nationella regelverk som fanns vid tiden för den aktuella forskningen och publiceringen av den. Eftersom regelverken ständigt förändras måste arbeten från olika år bedömas delvis olika. Till detta kommer också den deklaration var och en signerat till tidskriften vid inlämnandet av manus. KI är av uppfattningen att de regelverk som gällde vid den tidpunkt som den misstänkta oredligheten skulle ha utförts, ska vara utgångspunkt för ansvarsbedömningen.

När det gäller att bedöma ansvaret för innehållet i den vetenskapliga publikationen är KI:s uppfattning att den som sätter sitt namn på en vetenskaplig artikel bär ett ansvar. Huvudförfattaren bär ett stort ansvar och detta är större än det ansvar som övriga författare får anses ha.

Enligt den praxis som är känd för KI har både i Sverige och internationellt endast huvudförfattaren eller ett fåtal medförfattare bedömts vara ansvariga för oredlighet. Här kan nämnas två mycket uppmärksammade fall från Köpenhamns Universitet (Milena Penkowa, 2012) samt från Oslo Universitet (Jon Sudbø, 2006) där endast den huvudansvarige bedömdes som ansvarig för oredlighet i forskning.

KI anser att bedömningen av ansvaret för oredligheten hos en enskild författare vilar på i vilken utsträckning denne medverkat till oredligheten. Mer erfarna och seniora forskare kan jämfört med yngre forskare lättare avgöra vad man kan kräva som medförfattare av sina kollegor. Om personen är huvudförfattare eller senior forskare med ansvar för andra medverkande i beroendeställning till denne eller på annat sätt varit drivande eller bidragit på ett väsentligt sätt för att möjliggöra genomförandet av forskningen, faller ett större ansvar på denne. Om forskaren bidragit med en mindre del i arbetet kan detta anses klandervärd, men inte i sig utgöra oredlighet om de data forskaren rapporterat är korrekta. Vidare kan det vara klandervärd om forskaren inte själv har värderat de data som andra medförfattare bidragit med.

I bedömningarna av det individuella ansvaret finner KI att tre kategorier lämpligen kan användas för att nyansera bedömningen. Dessa kategorier är "ansvarig för oredlighet i forskning", "klandervärd", vilket innebär att man inte anses ansvarig för oredlighet i forskning men att man inte kan undgå kritik samt "ej ansvarig för oredlighet i forskning eller klandervärd".

I denna utredning är det centralt att den statusrapport som i Lancet-artikeln 2011 nämns som gjord vid fem månader, varit oförändrad från tidigare versioner av artikeln, och sätts in i det pre-finala manuskriptet (proofs) innan detta datum ens passerat. Samma skrivning



om status har i själva verket använts under hela hösten 2011. Enligt Paolo Macchiarini beror detta på att man inte fick information om att patientens status förändrats. Vidare har de författare som deltog i det första försöket att publicera sig i The New England Journal of Medicine (NEJM) ett större ansvar än de som senare anslöt sig, eftersom de tagit del av NEJM:s avslag och inte åtgärdade detta före det att manuset skickades till Lancet. De som anslöt sig senare har dock ansvar liksom de övriga för att ha medverkat i oredligheten utifrån den deklaration de skrev under och skickade in till Lancet.

Sammanfattning av KI:s bedömningsgrunder

Det är synnerligen angeläget för KI, och för förtroendet för forskningen i allmänhet, att den forskning som bedrivs inom KI håller hög kvalitet. Detta ställer krav på KI att genom resurser, utbildning, ledarskapsutveckling och stöd ge forskare goda förutsättningar för sitt arbete. Forskarna har givetvis också ett eget ansvar. Alla parter måste leva upp till de krav som ställs för att säkra kvaliteten i forskningen.

KI finner att det redan 2011 fanns definitioner för hur forskning ska genomföras, men att definitionerna på motsatsen (oredlighet) varierade. Vidare fanns tydliga allmänna riktlinjer för författaransvar, vilka också ingick som en försäkran som skulle skrivas på och skickas in till tidsskriften avseende artiklarna 1 och 2. Den bedömning som KI använt i artiklarna i Lancet 2011 och Lancet 2012 bygger på de regler som gällde då.

Expertgruppen finner att samtliga författare till de sex artiklarna är ansvariga för vetenskaplig oredlighet. I sitt yttrande till KI den 20 oktober 2017 uppger den bl.a. följande. Man har inte sett det som möjligt att närmare utreda i vilken mån vissa författare inte har förevisats manuskript eller i övrigt vilseletts om innehållet, vilket vissa av författarna hävdar. Om så varit fallet borde de ha reagerat och begärt att få sina namn borttagna då publiceringen kom till deras kännedom. Att först i efterhand fränsäga sig ansvar, om och när artikeln klandras, är enligt Expertgruppen inte en rimlig ordning.

KI delar dessa slutsatser men inte Expertgruppens syn på ett kollektivt författaransvar, att samtliga författare är ansvariga för oredlighet i forskning. KI har därför utrett varje medverkande författares ansvar så långt det varit möjligt. Det kan diskuteras i vilken utsträckning medförfattare har möjlighet och kan ta ansvar för varandras bidrag till respektive artikel. Expertgruppen finner att sådant ansvar måste föreligga för samtliga. Även KI anser att medförfattarna har en skyldighet att sätta sig in i varandras forskningsresultat men att det i högspecialiserad medicinsk forskning kan vara svårt att göra detta helt och hållet. I slutändan måste även forskningssamarbetet bygga på förtroende. Vancouverreglerna ändrades också i detta avseende 2013.

Alla författare har dock ett eget ansvar för att kontrollera uppenbara data, t.ex. om datum för undersökningar uppges vara gjorda efter publikationens tillkomst. Som beskrivs av ALLEA redan 2011 bör oredligheten även bedömas med avseende på graden av allvarlighet. Skäl för sådan värdeändring kan enligt KI vara vilket arbete medförfattaren bistått med, vilken grad av insyn i arbetet författaren har haft och om vederbörande varit i beroendeställning eller inte.



Det finns flera moment beskrivna i utredningen som hänför sig till den kliniska situationen. Den utredning KI har gjort utgår från den forskning som har bedrivits, inte vilken vård eller eventuella medicinska fel som kan ha begåtts. Forskning har här definierats i enlighet med etikprövningslagen och CEPN:s praxisbildande beslut. Denna definition bygger på att skillnaden mellan kvalitetsutveckling i sjukvården och forskning avgörs av om det finns en intention att publicera arbetet i ett vetenskapligt sammanhang.

När det gäller humanforskning anser KI att det av manus ska framgå att det finns etiktillstånd med angivande av registrerings-/diarienummer.

Artikel 1 – Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study, publicerad i Lancet 2011.

Artikeln skickades först till NEJM som hade flera frågor avseende brister i manuset. I mejl från Paolo Macchiarini den 4 september 2011 uppmanade han sina medförfattare att inkomma med kompletteringar. NEJM antog inte artikeln utan avslog publicering i ett meddelande den 6 oktober 2011, utan att ge möjlighet till eventuella korrekationer av manus. Artikeln skickades därefter den 11 oktober 2011 till Lancet som accepterade den 7 november 2011 och som dagen efter, den 8 november, skickade en preliminärt satt artikel ("proofs") som besvarades av författarna den 10 november. Artikeln publicerades sedan on-line den 24 november 2011 och i tryck den 10 december 2011.

KI bedömer att artikeln är av central betydelse för utredningen om misstänkt oredlighet då den utgör underlag för ställningstaganden som sedan fördes vidare och användes i de övriga senare publicerade artiklarna som är föremål för utredning.

Etiktillstånd

Det uppges i artikeln att man erhållit ett godkännande från Regionala etikprövningsnämnden samt skriftligt informerat samtycke från patienten/forskningspersonen. KI kan konstatera att någon ansökan inte har kommit in till Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm och att det således inte heller finns något forskningsetiskt godkännande eller av nämnden godkänt informerat samtycke till att utföra aktuell forskning.

En grundbult i forskningsetik är samtycket som ska ha föregåtts av information om vad forskningen innebär (informerat samtycke). I patientjournalen anges ett "informerat samtycke" från patienten, skrivet i första person. Anteckningen tar upp den sjukvård som ska ges och beskriver i detalj den tänkta operationen. Den nämner inte någon forskningsaspekt. Anteckningen beskriver operationsmetoden som en möjlighet att helt avlägsna patientens tumör och att det saknas andra alternativ till behandling. Det nämns inget om eventuella biverkningar eller risker. I anteckningen anges att patienten ("jag") inser att transplantationen är enda chansen till överlevnad. Utöver detta finns även antecknat ett samtycke för hantering av prover.



Enligt etikprovninglagen ska forskning på människa och det informerade samtycket godkännas av etikprovningsnämnden innan forskning får påbörjas. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan. Lagen ska tillämpas vid forskning som utgör ett ingrepp på människa.

De externa granskarna delar denna uppfattning. Bengt Gerdin framhåller att det i artikeln uppgetts att etiktillstånd funnits trots att det saknats. De sakkunniga Martin Björck och Detlev Ganten konstaterar att forskningen som beskrivs i artikeln uppenbart är av sådant slag att den ska prövas enligt etikprovninglagen, vilket inte skett.

Tillstånd från Läkemedelsverket

Läkemedelslagen reglerar avancerad terapi med vilket avses genterapi, cellterapi eller vävnadsteknisk produkt, jfr. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi. Även kombinerade produkter där t.ex. stamceller används i en teknisk produkt omfattas av föreskrifterna. Forskning ska prövas enligt kapitel 7 i lagen, avseende klinisk prövning. Om det inte är forskning utan behandling som avses ska produktionen inspekteras och godkännas av Läkemedelsverket enligt sjukhusundantaget innan produkten kan ges till patient. KI har i utredningen inte funnit att tillstånd för klinisk läkemedelsprövning eller att tillstånd för användning av sjukhusundantaget i aktuellt fall har erhållits från Läkemedelsverket.

Frågan om vilket kliniskt tillstånd som avsågs behandlas

Den tidigare verksamhetschefen vid Karolinska Universitetssjukhuset, Richard Kuylenstierna, har i en översikt den 30 november 2014 redovisat de tillstånd som inhämtades inför den första transplantationen. Här beskrivs samtal med företrädare för Läkemedelsverket, etikprovningsnämnden, sjukhusets chefläkare, Vetenskapsrådet och andra. Det är oklart på vilka grunder olika personer kontaktades och vilka underlag som presenterats. Hanteringsordningen är informell och inga rättsligt bindande beslut ges. Han skriver exempelvis att man kontaktade Läkemedelsverket och att dessa hänvisade till sjukhusets regelverk eftersom det var en akut patientsituation.

Den kliniska bild som presenterades för myndigheter och andra var den av mycket svårt sjuka patienter där annan behandling än kirurgi inte kunde erbjudas. Detta är dokumenterat även senare i den senare verksamhetschefens förklaring till Läkemedelsverket i inspektionsärendet 6.3-2015-013429, daterat den 17 februari 2015, där patienterna som avsågs komma ifråga för transplantation beskrivs som "...patienter med andnings-svårigheter och lufthunger".

Richard Kuylenstiernas utredning resulterar i att den första operationen ska göras på sjukvårdsmässig grund, på vitalindikation, men att om detta leder till forskning ska man göra en etikansökan.



Det kliniska tillståndet för patient 1

Artikel 1 är en originalartikel som beskriver förloppet av den första transplantationen fram till fem månader efter operation. Artikeln publicerades on-line i Lancet den 24 november 2011.

I artikeln beskrivs patienten vid ankomsten till sjukhuset före operationen som en patient med visslande andning, hosta och andningssvårigheter. I journalen beskrivs patientens allmäntillstånd vid ankomsten som gott. Han kunde röra sig obehindrat och hans lungor, vid fysikalisk undersökning den 24 maj 2011, då intagningsanteckningen gjordes, beskrivs som "fysikaliskt utan anmärkning, dock lite bronkiella andningsljud av och till och en del stridor hörbara på båda sidor." Det anges att han inkommer på grund av ett recidiv av en cancer i distala trakea. Pre-operativa undersökningar med biopsier och datortomografi visade ingen säker tumör. En isotopundersökning (PET-CT) visade en sannolik tumör utan spridning med en diameter på 1,5 cm i höjd med bronkernas delning. Ansvarig läkare konstaterade att detta upptag, tillsammans med mindre upptag runtom, också kan förklaras av skador från tidigare strålbehandling av patientens ursprungstumör.

I artikeln anges att patientens tillstånd vid fem månader efter operationen är utan komplikationer, att han är symptomfri samt fri från tumör. Fem månader efter operationen motsvarar i tiden den 9 november 2011. Ungefär vid tidpunkten för artikelns publicering (den 24 november) återintogs patienten (den 21 november) på Karolinska Universitetssjukhuset på grund av försämring. Det hade då gått fem och en halv månad från operationen. Patienten hade gått ner sju kilo och hade tecken på sviktande funktion i höger lunga. I journalen beskrivs patientens lungor kliniskt den 21 november som "Inga andningsljud på höger sida. Relativt rena andningsljud på vänster sida". Senare undersökningar visar att patientens högra lunga inte fungerade.

Det beskrivs i artikeln att implantatet vid fem månader hade öppna anslutningar till frisk lungvävnad, att det var täckt med kärlik slemhinna och delvis beklätt med friskt epitel. Inget stöd för att en bronkoskopi gjordes vid fem månader har kunnat påvisas. Den senast kända bronkoskopin vid detta tillfälle var i oktober 2011. I den bronkoskopi som gjordes den 21 november 2011, fem och en halv månad efter operationen, nämns inga sådana fynd som beskrivs i artikeln. Bronkoskopin visar istället förträngningar av luftvägarna till följd av omfattande granulationer där transplantatet är fastsatt till luftstrupen, både upptill och nertill i de båda bronkerna. Man sätter flera "stentar", fjäderbelastade spiraler, på olika ställen i bronkerna för att tvinga luftvägarna att hållas öppna och något senare också för att täppa till ett hål i matstrupen, en fistel, som orsakats av transplantationen. Ett vävnadsprov visar nu på växt av cancerceller.

Läkemedelsbehandling

Anmälarna har pekat på att olika godkända läkemedel med effekt som tillväxtfaktorer har getts till patienten i mycket höga doser. Användningen av dessa godkända läkemedel framgår av patientens journal. Att de läkemedel som använts ligger utanför godkända indikationer och doseringar kan inte bedömas ur oredlighetssynpunkt. Vidare anger

anmälarna att ett medel för celltillväxt, avsett enbart för laborativt bruk, har använts direkt i luftstrupen på patienten. Det har inte återfunnits något stöd i journalen för påståendet och påverkar därför inte bedömningen av vetenskaplig oredlighet.

Utlåtanden från patologen avseende tagna biopsier

På Island hade man under våren 2011 tagit biopsier som inte visade på cancer. Vid ankomsten till Karolinska Universitetssjukhuset togs nya biopsier som inte heller visade någon cancer. Vanligen brukar preparat som tas vid operation gå till patologisk diagnos, men några uppgifter om sådan undersökning med svar kan inte återfinnas i källdata. De uppgifter som finns från operationen är att en lymfkörtel har skickats till patologiska kliniken vid sjukhuset för utlåtande. Svaret gav inga hållpunkter för någon malignitet i denna. I artikeln omnämns ett svar som utgör underlag till bild 2B i artikeln. Provet är taget sju dagar efter operationen och påstås visa begynnande kärlinväxt på transplantatet. Något underlag till denna bild kan dock inte hittas i källdata. I artikeln beskrivs en biopsi tagen efter två månader, dvs. omkring den 9 augusti. I källdata finns en biopsi som skickats för undersökning den 4 augusti. Svaret anger att tre rör med syntetisk trakea sänts in till patologen. I inget av dem kan något välutvecklat cellager ses enligt patologens bedömning. Den 17 augusti skickas tre nya vävnadsbitar till patologen vilka anges ha blivit tagna dagen innan. Senare utredning har visat att dessa prov kom från Tomas Gudbjartsson på Island och att han även lagt med en biopsi från frisk vävnad i materialet. Preliminära svar den 17 och den 22 augusti avseende ett av dessa prover anger att det visar nekrotisk vävnad med bakterier och svampar. Ett finalt svar på dessa prover skrivs den 26 augusti. Här uppges att man nu analyserat de återstående två vävnadsbitarna och att en av dem, i likhet med den första analysen, visar nekrotisk bindväv med svamp och bakterier. Den tredje biten beskrivs som kapillärrik granulationsvävnad med respiratorisk epitelbeklädnad med skivepitelmetaplasi.

Under tiden har ytterligare en biopsi med fyra vävnadsbitar skickats till patologen den 24 augusti, vilken ankommer dagen efter. I utlåtandet, som är daterat den 26 augusti, men underskrivet den 2 september av Béla Bozóky, anges "...ett poröst främmande material av syntetisk graft identifieras. Några detekterbara cellkomponenter eller matrixstruktur ses ej". Den enskilda lokaliseringen av var de olika vävnadsproverna tagits framgår inte av remisserna. Bild 2B iii-viii i artikeln, som anges visa tillståndet i den syntetiska luftstrupen två månader efter operationen, saknar således stöd i källdata. I en av många undersökningar återfinns en vävnad som möjligen liknar den bild som ges i bild 2B, medan en ny undersökning bara någon vecka senare ger samma resultat som tidigare, utan fynd av några cellulära komponenter. Den enstaka bild med mer normal vävnad som ingår i dessa prover är en kontrollbiopsi av icke transplanterad trakea som Tomas Gudbjartsson skickat in. Detta framgår inte av remisserna eller i artikeln. I samtliga fall var Karl-Henrik Grinnemo den som skickade remisserna till patologen.

Frågan om den bild av patienten som presenterats varit medvetet förskönande

Patientens fysiska tillstånd var före operationen bättre än vad som har beskrivits i artikeln. Ingen cancer kunde säkert identifieras före eller efter operationen. Vidare är



patienten enligt journalanteckningar fem månader efter operationen betydligt sjukare än vad som beskrivs i artikeln. Biopsi tagen då visade på tillväxt av cancerceller medan patienten vid denna tid i artikeln beskrivs som "tumörfri". När patienten kom till Karolinska Universitetssjukhuset i november 2011 var artikeln precis publicerad on-line, men inte ännu i papperstidningen. Det hade alltså varit möjligt att stoppa publiceringen, om författarna önskat det.

Publicering i annan tidskrift

Utredningen har tagit del av mejl som utväxlats mellan författarna och NEJM. Manus skickades först in till NEJM, innan det skickades till Lancet där det senare publicerades. NEJM tillsatte två reviewers som gick igenom manus. I mejl från Paolo Macchiarini den 4 september 2011 uppmanas medförfattare att komma in med kompletteringar. NEJM avslög publikation den 6 oktober 2011, utan att ge möjlighet till korrekationer i manus. Från NEJM:s refusering framgår bland annat att reviewer 1 efterlyser djurdata som möjliggör translation till humanforskning medan reviewer 2 ifrågasätter flera av de dataset som använts som underlag i bilderna.

Avslaget från NEJM skickades till Paolo Macchiarini som skickade det vidare i ett mejl med kopia till dåvarande författargruppen. Denna utgjordes av Philipp Jungebluth, Evren Alici, Katarina Le Blanc, Pontus Blomberg, Karl-Henrik Grinnemo, Alexander Seifalian, Ola Hermanson, Tomas Gudbjartsson, Sylvie Le Guyader, Jan Erik Juto, Bertil Leidner, Tom Luedde, Staffan Larsson, Guido Moll, Tolga Sutlu, Ana Isabel Teixeira och Emma Watz. Denna författarlista är något kortare än den som senare kom att gälla för artikeln i Lancet. De som tillkom senare är Silvia Baiguera, Béla Bozóky, Claire Crowley, Oskar Einarsson, Gert Henriksson, Tobias Lilja, Jan Liska, Vanessa Lundin, Bo Nilsson, Christophe Roderburg och Staffan Strömblad. En av de ursprungliga författarna, eller rätteligen kanske adressaterna, har fallit ifrån vid den slutliga publiceringen, Staffan Larsson. KI har inte funnit något underlag som visar på att det införts några avgörande ändringar i artikeln, t.ex. för att möta invändningarna från granskarna vid NEJM, innan man skickade in manuset till Lancet.

Remissen från Island

Den isländska utredningen tillsattes av Islands universitet och universitetssjukhuset Landspítali i oktober 2016. Utredningen avsåg att utreda vården, remitteringen av patienten från Island till Karolinska Universitetssjukhuset och Tomas Gudbjartssons ansvar. Ett av kapitlen i kommissionens rapport sammanfattar utredningen på engelska. Här beskrivs (s. 241) att Paolo Macchiarini den 12 maj 2011 i ett mejl till Tomas Gudbjartsson bad honom ändra sin beskrivning av patientens tillstånd i remissen till Karolinska Universitetssjukhuset. Paolo Macchiarini bad Tomas Gudbjartsson stryka att det faktiskt fanns en annan, alternativ, behandling för patienten, dvs. genom att avlägsna tumören med laser. Denna ändring gjordes samma dag, dvs. den 12 maj 2011, och texten kom därför att beskriva att enda utvägen för patienten var kirurgi, med eller utan transplantation. Den isländska utredningen visar att den betalande isländska myndigheten



före beslut tog in ett yttrande från en läkare i Boston som svarade att, givet patientens situation, vore behandling med laser det lämpligaste.

I ett annat mejl samma dag, bad Paolo Macchiarini Tomas Gudbjartsson att han skulle byta ut meningen "Is surgery a possible treatment modality for this patient?" till "This patient has already exhausted every possible medical treatment and his only hope of survival and cure is, given that the tumor is only locally invasive and has no regional or systemic metastasis, the resection of the tumor with a safe construction, either via standard airway surgery or using a transplant. I kindly ask you to help us in this difficult case." Det måste alltså ha stått fullkomligt klart för Paolo Macchiarini då han läste Tomas Gudbjartsson mejl att patientens kondition var för bra för att komma ifråga för en explorativ prövad metod.

Sammanfattande bedömning av vetenskaplig oredlighet i artikel 1

Patientinformationen är osann och uppfyller inte kraven enligt etikprövningslagen. Den är osaklig och tendentiös samt vilseledande och ger ingen riskbeskrivning annat än att den anger att inget annat alternativ finns för patienten om denne vill ha en chans att överleva om inte kirurgin genomförs.

Huvudförfattaren Paolo Macchiarini föreslog ändringar i remissen från Island vilka avsåg att framställa patienten i sämre kliniskt skick än han var.

Det fanns inget underlag för att behandling enligt vitalindiaktion krävdes, vilket var en förutsättning för att kunna utföra ingreppet. Den kliniska beskrivningen i artikeln av patientens tillstånd inför operationen i artikeln stämmer inte med källdata. Det fanns inget bevis för någon reaktiverad cancer vare sig vid ankomsten till Karolinska Universitetssjukhuset eller vid operationen, vilket patienten påstås ha i artikeln.

Den kliniska beskrivningen av patientens tillstånd vid fem månader efter operationen stämmer inte med källdata.

Ett av en lång rad negativa vävnadsprov från patientens strupe visade på ett välutvecklat cellager. Detta prov togs på Island och har enligt Tomas Gudbjartsson märkts ut som ett kontrollprov från icke transplanterad luftstrupe ovanför transplantatet. Denna märkning faller bort på vägen och ingenting nämns i remissen om detta faktum. Detta leder till en påstådd observation om framgångsrik tillväxt av slemhinna i transplantatet.

Artikeln beskriver övervägande positiva effekter, vilket inte stämmer med den verkliga situationen. Detta är en förvanskning av data. Denna uppfattning stöds också av vad Bengt Gerdin, de sakkunniga och Expertgruppen gett uttryck för i sina utlåtanden. KI anser att anmärkningarna från NEJM var av särskilt allvarlig art då man påpekade bristen på translationella data som skulle föregå och kunna säkra humanförsöken. Trots detta kan det inte visas att författare efter avslaget av den första version som skickades till NEJM tog konsekvenserna av denna kritik genom att kräva ändringar i artikeln eller genom att avstå från författarskap.



Den isländska utredningen pekar på att en annan behandling varit möjlig (laser debulking), och att patientens möjligheter inte var uttömda så som det framställdes i artikeln. Det har också framkommit att huvudförfattaren utövat inflytande över remittenten från Island för att framställa patienten som sämre än han egentligen var.

Ingen av författarna förefaller ha reagerat på avsaknaden av daterat och diariefört etikgodkännande när man började skriva på artikeln, vilken för alla inblandade måste ha betraktats som en forskningsrapport.

För KI är det uppenbart att huvudförfattarna medvetet har använt sig av vetenskaplig oredlighet för att öka artikelns genomslagskraft. Genom sin publicering har författarna utsatt andra människor för risk, dels de egna patienterna, men även bortom detta då artikeln kan ha inspirerat till liknande operationer på andra centra. Huvudförfattarna är också oredliga då de utger sig för att ha ett forskningsetiskt godkännande utan att ha det.

KI finner att den forskning som beskrivs i artikeln utgör vetenskaplig oredlighet. Dessa slutsatser delas också av de externa granskarna.

KI anser att artikeln på grund av den vetenskapliga oredligheten måste dras tillbaka och kommer därför att kontakta Lancet och begära att det görs omedelbart.

Vilka omfattas av granskningen

Alla medverkande författare ingår i utredningen. Vissa författare som stod med på originalpublikationen är i dag på egen begäran borttagna från författarlistan. Forskare som bett tidskriften stryka dem som författare är Karl-Henrik Grinnemo (erratum 5 mars 2016), Bo Nilsson, Ana Isabel Teixeira och Katarina Le Blanc (erratum 26 mars 2016). En av författarna, Karl-Henrik Grinnemo, är en av de som anmält artikeln. Omständligheten att man – efter publicering – väljer att dra tillbaka sitt namn kan inte, menar KI, medföra att man undgår granskning och eventuellt ansvar.

Det har vidare framförts att en anmälare (visselblåsare) inte bör fällas för oredlighet eftersom detta skulle kunna påverka möjligheten för att framtida visselblåsare träder fram. Det är angeläget att visselblåsare träder fram och anmäler oegentligheter. Det hedrar de fyra visselblåsarna som i aktuellt fall kommit in med en mycket välgrundad anmälan och de har därmed bidragit till att utredningen kommit till stånd. Det är dock KI:s bestämda uppfattning att en visselblåsare som deltagit i en forskningsstudie och som medverkat som författare till en publicerad vetenskaplig artikel, trots en anmälan, inte kan undgå granskning och eventuellt ansvar för oredlighet i forskning.

Samtliga nämnda författare i publikationen i Lancet har haft möjlighet att reflektera över att artikeln tar upp en tidpunkt för sin statusrapport som inte ännu hade infallit i tiden, dvs. fem månader efter den 9 juni motsvarar den 9 november 2011. Underlaget till slutliga manuset kom till Lancet den 8 november.



Den första författargruppen som tog del av avslaget från NEJM borde, efter att ha läst kommentarerna från de bägge referenterna och det rena avslaget utan möjlighet att återkomma efter ändringar i manus, vilket är det normala, ha insett att dessa anmärkningar var mycket allvarliga och då begärt ändringar i manus eller avstått från sin medverkan i artikeln.

Beskrivning av författarnas bidrag i artikeln

Enligt artikeln, efter errata enligt ovan, utförde författarna följande uppgifter. “**Philipp Jungebluth** was responsible for the bioreactor-based cell seeding; assisted the surgery and with collection of secondary data; and wrote corresponding methods, results, and interpretation sections. **Evren Alici** and **Tolga Sutlu** undertook all flow cytometry characterisation of the cells, interpreted the results, and wrote corresponding methods. **Silvia Baiguera** provided preclinical data for human tracheal biomechanics and helped to write the report. **Guido Moll** designed, undertook, and assessed the multiplex analyses and wrote corresponding methods. **Pontus Blomberg** organised and supervised standards at the good manufacturing practice facility. **Béla Bozóky** did histological evaluation. **Claire Crowley** and **Alexander Seifalian** designed and developed the three-dimensional nanocomposite trachea and wrote corresponding methods. **Oskar Einarsson** and **Tomas Gudbjartsson** are responsible for the clinical follow-up of the patient and provided biopsy material and blood samples; Tomas Gudbjartsson also participated in the surgery and wrote corresponding methods. **Jan Liska** assisted the surgery. **Sylvie Le Guyader** and **Staffan Strömblad** did all cell imaging and wrote corresponding methods. **Ola Hermanson** and **Tobias Lilja** undertook and assessed all epigenetic analyses and wrote corresponding methods. **Jan Erik Juto** and **Gert Henriksson** assisted in the preoperative and postoperative care. **Bertil Leidner** did all radiological imaging, interpretation, and three-dimensional reconstruction, and wrote corresponding methods. **Tom Luedde** and **Christoph Roderburg** undertook and assessed the miRNA studies and wrote corresponding methods. **Vanessa Lundin** and **Ana Isabel Teixeira** undertook and analysed gene expression experiments and wrote corresponding methods. **Emma Watz** isolated the mononuclear cells. **Paolo Macchiarini** was the primary investigator and leading author of the report, indicated how to build the three-dimensional nanocomposite, was leading surgeon and was responsible for the preoperative and postoperative course, and oversaw the review process. All authors provided primary data for modelling scenarios and assisted with interpretation of results and report revision.”

I den ursprungliga artikeln, före errata, anges också arbetsbeskrivningar för **Karl-Henrik Grinnemo**, **Bo Nilsson** och **Katarina Le Blanc**: ”KLB and BN designed, undertook, and assessed the multiplex analyses and wrote corresponding methods. KLB undertook the bone marrow isolation.” “KHG assisted the surgery”.

KI utgår från dessa beskrivningar om vad var och en bidragit med och som uttryck för en inbördes överenskommelse mellan författarna om vilket huvudansvar var och en har.



Författarnas individuella ansvar

Philipp Jungebluth har som en av huvudförfattarna ett stort ansvar för den oredlighet som konstaterats. Han har varit en av de drivande bakom projektet och har haft stor insyn i forskningen. Han är den som i efterförloppet tagit emot, förvarat och skickat vävnadsprover för analys där ett av proven indikerade närmast normala förhållanden. Detta var ett prov som Tomas Gudbjartsson skickade och som enligt Tomas Gudbjartsson var märkt som ett prov från frisk luftrörsslemhinna. Denna information, att provet var taget från frisk vävnad, finns inte på patologremissen som var skriven av Karl-Henrik Grinnemo. Philipp Jungebluth uppger vidare att man i den slutliga versionen av artikeln använde samma kliniska status som Karl-Henrik Grinnemo skickat in till den första versionen av artikeln, dvs. den 29 augusti 2011. Denna tvåmånaders-status användes även vid femmånaders-rapporten eftersom man inte hört något från någon av klinikerna i författargruppen – att patientens status skulle ha ändrats. Han har som en av huvudförfattarna inte tagit kontakt med någon av klinikerna för uppdatering av status inför publiceringen för att få fram en relevant patientstatus. Philipp Jungebluth anser att avsaknaden av information om patienten innebar att denne var komplikationsfri fram till fem och en halv månad efter operationen. Det var därför rätt att använda denna status från augusti även i november. Det finns ingen läkarundersökning från denna tidpunkt som styrker hans påstående. Han har vidare tagit del av NEJM:s utlåtande men står kvar som författare utan att se till att artikeln revideras. Philipp Jungebluth är ansvarig för oredlighet i forskning.

Evren Alici and Tolga Sutlu genomförde laboratoriemässiga utredningar, flödescytopetri, i projektet. Evren Alici var handledare för Tolga Sutlu som var doktorand. Det finns inget som visar att deras undersökningar genomförts på ett sätt så att data har manipulerats. De ingick båda två i den första gruppen av författare och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter, eller avstått från författarskap. De borde ha krävt större insyn i projektet och reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. De är båda klandervärda för detta men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Silvia Baiguera, Claire Crowley and Alexander Seifalian ansvarade på olika sätt för utvecklingen av den syntetiska luftstrupen. Den modell som användes i artikel 1 var inte utprövad och saknade rapporterade djurdata. Senare bronkoskopier visar hur anslutningarna till levande vävnad släpper, det uppstår lättblödande granulationer i anslutningarna, det sker sammanfall av luftvägarna, ett luftläckage till diafragma finns redan från början och en fistel till matstrupen utvecklas där den syntetiska luftstrupen skavt sönder matstrupsvävnaden. Dessa förhållanden kan inte enbart förklaras av ny tumörväxt. Med den insikt som måste ha funnits hos dessa utvecklare om krav på tillverkning enligt god tillverkningssed (Good Manufacturing Practice – GMP), godkännande från regulatoriska myndigheter för tillverkning och bristen på djurförsök med den tilltänkta syntetiska luftstrupen, anser KI att de skulle ha avbrutit sin vidare medverkan i projektet och även ifrågasatt hela projektet. De har inte heller reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. *Claire Crowley* tillkom den sista månaden till författargruppen och var då student. Hon borde i och för sig ha reagerat på



det uppenbart felaktiga femmånaders status som rapporteras i artikeln. Då hon involverades i ett så sent skede och dessutom var student, finner KI att hon inte är ansvarig för oredlighet i forskning och inte heller klandervärd. *Silvia Baiguera* var inte heller med i den första författargruppen men måste kritiseras för att hon trots många års erfarenhet i forskningsfältet medverkade i en forskning som för henne måste ha framstått som extraordinär och hon borde ha begärt ett klarläggande av det uppenbart felaktiga kliniska status som fanns i artikeln. Silvia Baiguera är klandervärd men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning. För *Alexander Seifalian* gäller att han som ytterst ansvarig för den syntetiska luftstrupen måste kritiseras för att produktionen inte skett enligt läkemedelslagens kvalitetskriterier om god tillverkningssed och med tillstånd från Läkemedelsverket. Han borde även ha reagerat på det felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Han ingick också i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Alexander Seifalian är därför ansvarig för oredlighet i forskning.

Guido Moll gjorde multiplex-analyser (tillsammans med Bo Nilsson och Katarina Le Blanc, se nedan). Det finns ingen anledning att tro att hans del av dessa analyser utförts på ett vilseledande sätt. Han har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Han ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Han är därför klandervärd, men inte i sådan grad det kan anses som oredlighet i forskning.

Pontus Blomberg ansvarade för GMP-faciliteten. Han har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Han ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Som den ende av författarna med ansvar för en GMP-enhet, borde han ha krävt mer data, särskilt efter synpunkterna från NEJM:s referenter. Han är klandervärd men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Béla Bozóky var den patolog som gjorde undersökningar av en del av de pivotala biopsier som togs. Några av dessa kan i dag inte återfinnas. Detta kan i sig klandras men det går inte att hävda att det skulle vara Béla Bozóky's ansvar. Han är ansvarig för det enda utlåtande som, efter en lång serie negativa utfall, både före och efter detta prov (taget av Tomas Gudbjartsson den 16 augusti 2011), visade på epitel och kärlinväxt, dvs. ett fynd som talade för en framgångsrik transplantation. Han kan dock inte lastas för sitt utlåtande då provet, som var skickat från Philipp Jungebluth med remiss från Karl-Henrik Grinnemo, inte var preciserat i remissen med avseende på var i luftvägarna provet var taget. Den märkning som Tomas Gudbjartsson lämnat med provet nådde inte fram till honom, dvs. information om att provet var taget från en icke-transplanterad del av luftstrupen som ett kontrollprov. Han var inte med i den första författargruppen. Béla Bozóky har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Han är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Sylvie Le Guyader och **Staffan Strömblad** utförde cellstudier. *Sylvie Le Guyader* har i en skrivelse till KI uppgett att hon inte har begått någon oredlighet i sina undersökningar



och att hon saknat möjligheter att kontrollera andra författares data. Hon ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Hon har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning. *Staffan Strömblad* kom in som författare först i samband med att artikeln skickades till Lancet och har i sitt yttrande till KI angivit att han bidragit med konfokalanalyser och andra cellstudier. Han har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Han är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Oskar Einarsson and **Tomas Gudbjartsson** medverkade i den kliniska vården av patienten, framförallt på Island, och Tomas Gudbjartsson medverkade också i transplantationen på Karolinska Universitetssjukhuset. De hade god insyn i patientens förhållanden. De godkände artikeln för publikation i november 2011 där patientens femmånaders-status rapporterades. Oskar Einarsson var inte med i den första grupperingen av författare utan lades till före inskicket till Lancet. Tomas Gudbjartsson hade en mer senior roll. Han hävdar att han i artikeln försökte beskriva de komplikationer patienten hade, men att detta ströks av Paolo Macchiarini som menade att detta skulle ta för stor plats. Vidare uppger han att han inte hade anledning att misstänka att det inte fanns något etiktillstånd för studien då det var tydligt utskrivet i manus att sådant fanns.

Patientens tillstånd var relativt sett bra under den postoperativa perioden, fram till den fjärde månaden, dvs. oktober 2011. Patienten var under tiden innan försämringen aktiv, studerade och hade inga uttalade andningsbesvär. Efter fyra månader blev han sämre. Vad gäller biopsier så togs sådana på uppmaning av Karolinska Universitetssjukhuset. De togs den 12 och den 21 juli, den 16 augusti och den 20 oktober 2011. Den 16 augusti togs biopsier både från övre delen av transplantatet och från normal vävnad i luftstrupen, vilka sändes med bud direkt till Philipp Jungebluth. Av utredningen framgår att Tomas Gudbjartsson initierade vården vid sjukhuset i syfte att få en symptomatisk behandling i form av en minskning av patientens tumörmassa med hjälp av laser. Senare ändrade han i remissen till de svenska läkarna, enligt Paolo Macchiarinis anvisningar, på så sätt att patientens tillstånd framställdes som sämre än det var. Därmed blev patienten möjlig för transplantation av luftstrupen, trots att detta var ett okänt och aldrig tidigare genomfört ingrepp. Det kan enligt KI inte uteslutas att sjukdomen kunnat hållas stången en tid till med sedvanlig behandling, baserat på att tumören inte kunde bekräftas vare sig före transplantationen, eller i tillvarataget material från operationen. Det saknas alltså stöd för uppfattningen att det fanns en s.k. vitalindikation för att operera patienten. Tomas Gudbjartsson ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. *Tomas Gudbjartsson* är ansvarig för oredlighet i forskning. Oskar Einarsson hör till den grupp medförfattare som rekryterades efter avslaget i NEJM. Han har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders status som rapporteras i artikeln. *Oskar Einarsson* är klandervärd men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Jan Liska medverkade vid operationen och under patientens vård. Han har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Han var inte



del av den första författargruppen. Han är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Ola Hermanson och **Tobias Lilja** stod för de epigenetiska studierna. Det finns inte underlag för att dessa i sig ska bedömas som oredliga i genomförande eller utfall. Ola Hermanson ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Tobias Lilja kom med som författare inför inskicket till *Lancet*. Varken *Ola Hermanson* eller *Tobias Lilja* har reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. De båda är klandervärda, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Jan Erik Juto och **Gert Henriksson** medverkade i den pre- och postoperativa vården av patienten. Jan Erik Juto, men inte Gert Henriksson, ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Det borde ha stått klart för dem att resultaten så som de beskrevs i artikeln var osanna då datum för femmånaders-uppföljningen inte inträffat när artikelns finala förslag kom. Jan Erik Juto har här en mer framträdande roll då han träffat patienten redan vid dennes ankomst till sjukhuset i maj 2011 och då uppenbarligen noterat att denne inte var så sjuk som det antagits. Båda har medverkat i olika bronkoskopier och operationer under vårdtiden. Jan Erik Juto anger att patienten levde ytterligare tre år, varav han anser att åtminstone två år var med bra kvalitet, om än med återkommande infektioner. Han menar att detta knappast skett med tanke på patientens återfall i sin cancer om han inte opererats. Jan Erik Juto hade som senior medlem av författargruppen god insyn i patientens vård och han hade också möjlighet att kräva ändringar i enlighet med referenternas synpunkter efter inskicket till *NEJM*. Han kunde också med lätthet ha kunnat konstatera att det status som artikeln presenterade inte var baserat på relevanta kliniska data. *Jan Erik Juto* är ansvarig för oredlighet i forskning. *Gert Henriksson* är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Bertil Leidner genomförde de radiologiska undersökningarna och bedömningarna. Slutsatserna från dessa har senare kommit att kritiseras och ifrågasättas. Det kan dock inte fastställas att dessa gjorts på ett oredligt sätt. Han ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Han har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Han är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Tom Luedde och **Christoph Roderburg** genomförde och bedömde miRNA-studierna. Utredningsunderlaget saknar stöd för att dessa skulle ha genomförts på ett oredligt sätt. Tom Luedde ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Ingen av dem har reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Både Tom Luedde och Christoph Roderburg är klandervärda för detta, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Vanessa Lundin and **Ana Isabel Teixeira** genomförde och analyserade experimenten med genuttryck. Det saknas skäl att påstå att dessa skulle ha genomförts på ett oredligt

sätt. Ingen av dem har reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. *Vanessa Lundin* kom med i författargruppen strax före inskicket till Lancet och har haft en underordnad roll i arbetet. Hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning. *Ana Isabel Teixeira* ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Emma Watz genomförde studierna på mononukleära celler. I denna del finns ingen funnen oredlighet. Hon har inte reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Hon ingick också i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Bo Nilsson och **Katarina Le Blanc** har medverkat i olika analytiska bestämningar. Katarina Le Blanc har också gjort benmärgsisolering för att få fram stamceller att beklä den syntetiska strupen med. Ingen av dem har reagerat på det uppenbart felaktiga femmånaders-status som rapporteras i artikeln. Katarina Le Blanc har här ett större ansvar genom sin senioritet och sitt ansvar för produktionen av stamceller som möjliggjorde projektet. Katarina Le Blanc har inkommit till KI med ett yttrande å sina, Guido Molls och Bo Nilssons vägnar. De hävdar att man bidragit till arbetet med sin egen del, att denna del inte har varit oredlig och att man inte kan lastas för fel som andra begått och som man själv inte haft möjlighet att kontrollera eller påverka. Katarina Le Blanc har till sitt yttrande bifogat ett mail från verksamhetschefen Richard Kuylenstierna daterat den 12 maj 2011, där denne skriver att han har varit i kontakt med både Läkemedelsverket och etikprövningsnämnden och att dessa myndigheter uttryckt att om huvudindikationen är överlevnad eller död så ligger handläggningen inom det medicinska ramverket. Om projektet däremot innebär forskning måste man ansöka om godkännanden från Läkemedelsverket och från etikprövningsnämnden. Detta innebär enligt KI:s mening att hon har varit medveten om att projektet övergått från enbart vård och behandling till att bli forskning eftersom man avsåg att publicera minst en vetenskaplig artikel och hon med sin erfarenhet därmed insett att detta nu var ett vetenskapligt forskningsprojekt.

Vid denna tid, 2011, hade CEPN, sedan 2008, infört en praxis som innebar att medicinska forskningsprojekt på människa utgjorde forskning, och inte sjukvård, om avsikten var att det skulle publiceras vetenskapligt. Inom olika medicinska discipliner har genom åren fallrapporter publicerats vetenskapligt utan att dessa dessförinnan godkänts i etiknämnder eller av Läkemedelsverket. Detta har kunnat ske genom att de utförts som en del av sjukvården. Det var därför sannolikt inte förvånande för dessa forskare att även detta projekt skulle genomföras inom hälso- och sjukvårdens ram snarare än inom en forskningsetisk/vetenskaplig ram. Mot detta resonemang står dock att det sedan decennier stått klart inom den medicinska professionen att helt oprövade tekniker inte får utföras på människa innan det finns säkra djurdata som beskriver effekt och säkerhet och att man med god rimlighet kan förvänta sig att liknande data kan erhållas vid studier på människa. Vid tidpunkten för artikelns tillkomst fanns endast enstaka djurdata på den tänkta metoden för transplantation kända för forskarna. De data som fanns publicerade



var dock inte relevanta för den teknik som kom att användas och speciellt var den syntetiska luftstrupen inte tidigare testad. Enligt KI:s uppfattning måste det därmed ha stått klart för Katarina Le Blanc att underlaget för att göra denna första transplantation var bristfälligt.

Vid Katarina Le Blancs enhet för klinisk immunologi har man genom åren haft ett nära samarbete med Vecura, Stockholms läns landstings enhet för tillverkning av stamceller och vektorer. Vecura tillverkar dessa läkemedel i enlighet med GMP. Det kan därmed på goda grunder antas att Katarina Le Blanc bortsett från de krav på GMP som gäller vid humanforskning i sin medverkan i denna studie eftersom hon knappast kan ha varit omedveten om att de konstgjorda luftstrupepar i plast som kom att användas inte tillverkades vid Vecura eller ens enligt GMP. Den referens som oftast förefaller ha använts som stöd för denna första transplantation gäller en luftstrupstransplantation som utförts i Barcelona med en decellulariserad mänsklig luftstrupe, en teknik som skiljer sig avsevärt från den syntetiska luftstrupe som kom att användas i aktuellt fall vid Karolinska Universitetssjukhuset. Hon ingick i den första författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med referenternas synpunkter. Hon borde också ha förstått att patientens status, som den beskrevs i artikeln, inte kunde stämma eftersom fem månader efter transplantation ännu inte hade förflutit när tryckfärdigt original från Lancet presenterades. *Katarina Le Blanc* är ansvarig för oredlighet i forskning. *Bo Nilsson* har haft en underordnad roll och han rekryterades som medförfattare först inför inskicket till Lancet. *Bo Nilsson* är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Karl-Henrik Grinnemo var en av de kirurger som deltog i transplantationen och som genom sina bidrag till artikeln också är en av huvudförfattarna. Han är den läkare som skrivit remisserna för biopsierna under den tid som gäller för artikeln. Han har bekräftat att den kliniska status han skickade till Paolo Macchiarini byggde på den epikris som ansvarig läkare skrev i början av augusti 2011. Denna kliniska sammanfattning, som var klar den 29 augusti, har sedan följt med i de olika versionerna av artikeln under de följande månaderna. Karl-Henrik Grinnemo menar att eftersom han tjänstgjorde vid kliniken för thoraxkirurgi, och patienten under denna tid hörde till öron-, näs- och halskliniken, så har han inte haft någon möjlighet att ta del av patientens kliniska utveckling. Det framgår av källdata att de sista kliniska undersökningarna med bronkoskopi och biopsi gjordes dag 76, dvs. ungefär elva veckor efter operationen. Karl-Henrik Grinnemo hade därmed alla möjligheter att förstå att artikeln redan när den sändes in till NEJM i slutet av augusti inte beskrev patientens verkliga tillstånd, eftersom dessa biopsier från vården vid sjukhuset och på Island inte gav underlag för den cellstatus vid sju dagar respektive två månader som rapporteras i artikeln. Han anger att han inget visste om patientens kliniska utveckling eftersom patienten efter operationen vårdades vid en annan klinik. Detta reser frågetecken kring hur han kunde acceptera sitt medförfattarskap. Eftersom det var en så pass ovanlig operation framstår det som osannolikt att han inte ens tog underhandskontakter med de behandlande klinikerna för att få veta hur det gick med patienten. Karl-Henrik Grinnemo är en av de författare som haft en direkt inblick i att den patientstatus som beskrivs i artikeln inte kan ha speglat hur situationen egentligen var vid fem månader. Karl-Henrik Grinnemo ingick i den första



författargruppen och borde ha krävt åtgärder i enlighet med NEJM-referenternas synpunkter. Det finns inget i utredningen som visar att han försökte uppdatera sin kliniska beskrivning vid prefinalt manus till Lancet i början av november, att han aktivt försökte stoppa publiceringen vid denna tidpunkt, att han redan då försökte avsäga sig sitt författarskap eller att han försökte uppdatera beskrivningen av patientens status i artikeln under perioden från on-line publikation den 24 november fram till artikeln kom i papperstryck den 10 december, då patienten redan i november återkommit till Karolinska Universitetssjukhuset till följd av nya besvär.

Detta utspelades under sommaren och hösten 2011. Hans anmälan, tillsammans med de tre andra anmälarna, gjordes i augusti 2014, dvs. tre år senare. Anmälarna har framfört att de inte insåg hur utvecklingen var för denne patient förrän de senare blev inkopplade på att ta hand om patient 3. Först då, uppger de, insåg de vidden av den kliniska problematiken. Detta har dock mindre relevans för bedömningen av Karl-Henrik Grinnemos ansvar eftersom han enligt KI förefaller vara den bland författarna som bäst visste hur den kliniska rapporten för patient 1 tillkommit och som haft ett författaransvar för att följa detta så att det framställdes korrekt i artikeln.

Som KI tidigare anfört kan man inte undgå granskning och eventuellt ansvar rörande misstänkt oredlighet i forskning, som man själv har deltagit i, även om man är anmälare (visselblåsare). Det hedrar ändå anmälarna att de gjort en välgrundad anmälan och därmed bidragit till att utredningen kommit till stånd. När det gäller Karl-Henrik Grinnemo har han varit en centralt placerad kliniker med insyn i kliniska data och han är en av huvudförfattarna till artikeln. Han har i den vetenskapliga redovisningen av fallet inte sett till att svara för att hans, och övrigas, bidrag speglade verkligheten. Han är ansvarig för oredlighet i forskning.

Ledande huvudforskare var **Paolo Macchiarini**. I begreppet huvudforskare ligger ansvar för finansiering, initiativ till forskningsinsatser, övergripande kontroll, ansvar för alla data och ett slutligt övergripande ansvar för hela artikelns utformning. I arbetsbeskrivningen anges han som ledande forskare, ledande författare, den som beskrev hur den syntetiska luftstrupen skulle utformas, att han var ledande kirurg, ansvarig för den pre- och postoperativa vården och han ledde den genomgång (review) av artikeln som krävdes vid olika tillfällen.

Det framgår av utredningen att Paolo Macchiarini redan i inledningsskedet tagit initiativ till att vilseleda i frågan om patientens status när han övertalade Tomas Gudbjartsson att ändra i remissunderlaget för att framställa patienten som sjukare än han var. Paolo Macchiarini har alltså redan från början medvetet handlat oredligt med avsaknad av omsorg om patientens situation. Som den seniora forskare han är måste han ha varit medveten om nationella och internationella regelverk vid denna tid, avseende forskning och utveckling av medicinsk teknik för forskning med stamceller och därmed jämförbara läkemedel och att translationell forskning kräver föregående pre-kliniska data samt etablerande av högkvalitativa produktionsprocesser. Med detta i åtanke förefaller genomförandet av forskningen trots insikten om de metodologiska och administrativa bristerna närmast amatörmässig eller möjligen bedräglig. Vidare finns ett beslut från



verksamhetschefen vid Karolinska Universitetssjukhuset, Richard Kuylenstierna, att verksamheten var sjukvård men att man måste söka tillstånd då det övergick till forskning. Mot denna bakgrund borde etik tillstånd och andra relevanta tillstånd ha inhämtats redan i samband med att artikeln började planeras. Paolo Macchiarini hävdar att han var medveten om att den kliniska rapporten över patientens status tillkom under augusti. Han anser att han inte hade kunnat förutse att patientens kliniska status förändrades under den postoperativa fasen. Eftersom han hörde till en experimentell och prekliniskt inriktad enhet hade han, enligt egen uppgift, ingen möjlighet att själv kontrollera patientens status i sjukhusets journaler. Han utgick därför ifrån att status var oförändrat eftersom han inget hörde från de ansvariga klinikerna. KI konstaterar att det inte fanns något som hindrat honom som huvudförfattare från att fråga ansvariga kliniker eller medförfattare, före det slutliga manuset till Lancet, om patientens aktuella status. KI anser att Paolo Macchiarini är ansvarig för oredlighet i forskning.

Artikel 2 – Engineered whole organs and complex tissues, publicerad i Lancet 2012

Anmälarna anger att denna artikel sändes in till Lancet redan den 12 augusti 2011, dvs. före det att artikel 1 skickades till Lancet. Att det blev så olika tider fram till publikation berodde på att artikel 1 gavs högre prioritet. Artikeln, som är en översiktsartikel av olika metoder för att skapa nya organ, publicerades i webbversion den 8 mars 2012. I avsnittet om andningsvägar nämns en lyckad transplantation med en konstgjord trakea där allt gått väl och där patienten mår bra efter åtta månader. Referens ges till artikel 1. Detta motsvarar i tiden den 9 februari 2012 för patient 1. I artikeln skrivs att transplantatet – åtta månader efter operationstillfället – visar på öppna luftvägar och att ytan invändigt är beklädd med väl utvecklad frisk slemhinna. Vid denna tidpunkt var status i patientens luftvägar enligt operationsberättelsen för en bronkoskopi som gjordes den 14 februari 2012, dvs. några dagar senare, följande: "...granulationer till höger och vänster...en stent har migrerat upp och täcker avgången för höger bronk...misstänkt fistel klockan 3–4... höger överlob bronk lite tillklämd...biopsi och borstprov tas". Patologisk diagnos anger: "I sköljvätska inget nämnbart epitelialt material." Biopsierna visar: "rikligt med granulationsvävnad, ytepitelet utgörs av skivepitelceller, ställvis eroderat, ställvis avstött med sårbildning." Detta innebär enligt KI:s slutsats att den bild som ges i artikeln av patienten efter åtta månader inte kan vara sann. Eftersom den del i artikeln som rör klinik handlar om patient 1, där forskningen genomförts utan godkännande av etikprövningsnämnden, saknar denna rapport även etikgodkännande.

Stephen F Badylak, Daniel J Weiss och Arthur Caplan har i ett gemensamt yttrande till KI uppgett att denna översiktsartikel inte presenterar några nya data och att man inte ser hur undersökningen kan påverka publikationen. KI finner att ingen av dem har gjort sig skyldig till oredlighet i forskning och de är inte heller klandervärda.

Paolo Macchiarini nämner i sitt yttrande att epitel kan konstateras okulärt av bronkoskopisten och att man försöker undvika biopsier. Det går emot vad som framgår av ett yttrande av Jan Erik Juto som beskriver att andningsvägarna hos patient 1 oftast var täckta av intorkat och segt slem där det var svårt att ta sig ner och inspektera cellagret. Vidare krävs det avancerad metodik för att avgöra graden av viabilitet, cell- och epitel-



tillväxt. Frågan är så komplex att just den saken är ämnet för en egen artikel (artikel 3). Det innebär att okulär besiktning inte räcker för att avgöra om det finns epitel tillväxt eller inte. Svaret från den kliniske patologen ger inte heller underlag för att det finns ett fungerande lager av slemhinna vid denna tidpunkt. KI finner att Paolo Macchiarini har använt artikeln för att sprida uppfattningen att patient 1:s transplantation varit lyckad. Eftersom inga biverkningar eller problem redovisas i artikeln är den onyanserad. KI finner att Paolo Macchiarini är ansvarig för oredlighet i forskning.

Artikeln i övrigt ger i och för sig en värdefull översikt av området men avsnittet om patient 1, uppgiften om Paolo Macchiarini som författare och alla referenser till KI gör att artikeln måste dras tillbaka.

Artikel 3– Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation, publicerad i Biomaterials 2013

Denna artikel inkom till tidskriften den 5 februari 2013, accepterades den 20 februari och publicerades i webbversionen den 6 mars. Arbetet beskriver en metod för att beräkna cellers viabilitet i en trakeal graft. Ett kort kliniskt exempel ges från patient 3, med referens till ett s.k. borstprov taget en vecka efter operationen. Patient 3 transplanterades två gånger. Det första transplantatet sattes in den 7 augusti 2012. Redan efter drygt två veckor uppkom den första komplikationen med en fistel mellan luft- och matstrupen. Vid fem månader postoperativt anger man i artikeln att det finns öppna luftvägar utan tecken på infektion eller inflammation. Det finns inget underlag i journalen att det vid fem månader, i början av januari 2013, var på det sättet. Det finns ingen undersökning utförd vid den tiden. Den närmaste undersökningen som finns rapporterad är en bronkoskopi som utfördes fyra och en halv månad efter operationstillfället. Den visar på betydande granulationer, tidigare genomgången stentning och en fistel. Det anges i artikeln att ett etiskt tillstånd finns, vilket senare visar sig avse de djur som användes i studien. Det finns således inget forskningsetiskt godkännande för den humanforskning som rapporteras i artikeln. I artikeln anges att patienten behövde en omedelbar transplantation. I källdata, en journalanteckning den 25 juni 2014, noteras att patienten säger att hon mådde ganska bra före den första operationen; hon kunde gå raskt 200–300 m, gå två trappor utan problem och sköta sin hygien själv. Hennes största problem var hosta som återkom i attacker ett par gånger under dygnet. Detta betyder att indikationen för att genomföra transplantationen på vitalindikation (lufthunger, andnöd) kan ifrågasättas.

Philipp Jungebluth uppger i sitt yttrande att detta är en presentation av en ny procedur för att bestämma cellviabilitet i tillverkat biomaterial. Även om exempel ges med kliniska data, är det inte syftet med artikeln. Det gjordes en bronkoskopi en vecka efter operationen där borstning gjordes i stället för biopsi. Detta noterades inte i journalen men proverna kom till Philipp Jungebluths laboratorium där färgning gjordes. Philipp Jungebluth hävdar att eftersom det var så lite som gjordes med den humana vävnaden behövdes inget etik tillstånd i denna del. Detta uttalande strider mot både biobankslagen och etikprövningslagen. Ansvar för etik tillståndet kan för övrigt inte ligga hos honom, anser han, utan måste vara klinikernas ansvarsområde. KI finner att Philipp Jungebluth uppenbarligen har tagit emot material som inte är spårbart då det varken registrerats i



patientens journaler eller skickats till patologiskt laboratorium eller på annat sätt registrerats i spårbara kanaler eller biobanker. Den forskning som rapporteras har saknat forskningsetiskt tillstånd och godkännande från den lokala biobanken. Philipp Jungebluth är ansvarig för oredlighet i forskning.

Johannes C Haag anför att inriktningen på arbetet ligger i utveckling av den nya beräkningsmodellen. Enligt KI borde Johannes C Haag genom tillkomsten av den vetenskapliga artikeln och rapporteringen av vetenskapliga humandata i denna insett att det var forskning som saknade forskningsetiskt tillstånd. Han är därför klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Mei Ling Lim uppger i sitt yttrande att även om det inte är infört i journalen så gjordes en bronkoskopi med borstning och detta prov transporterades till Philipp Jungebluths laboratorium. Artikeln avsåg att presentera en metod och var inte en klinisk rapport. Hon har bidragit med insamling av prover, analys av data, skriftligt underlag och gett kommentarer på manuskriptet. Mei Ling Lim borde därmed ha insett att det var forskning som genomfördes och inte sjukvård. Hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Greg Lemon framför att han är matematiker och att hans roll i denna artikel var att ta fram en metod för att beräkna celltäckningen i syntetiska organ med utsädd av stamceller. Detta skedde med en metod som mäter djupet på infärgningen av kristaller som är fästade till det syntetiska organet. Han har inte haft förmåga att avgöra om de data artikeln presenterat varit relevanta eller inte. I denna och några andra artiklar har han även hjälpt till med språkgranskning. Greg Lemon har inte gjort sig skyldig till oredlighet i forskning och är inte heller klandervärd.

Sebastian Sjöqvist menar att han inte kan ta ansvar för den kliniska beskrivningen eftersom han inte utan att bryta mot patientdatalagen kunde öppna patientens journal. Han anser inte att artikeln bör återkallas utan att det räcker med en rättelse. Han har dock uppenbarligen medverkat i artikeln som presenterar data från humanforskning vilken genomförts utan föregående etikprövning. Sebastian Sjöqvist är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Vad gäller **Ylva Gustafsson** framkommer inga närmare uppgifter om hennes bidrag till artikeln. Hon har dock uppenbarligen medverkat i artikeln som presenterar data från humanforskning vilken genomförts utan föregående etikprövning. KI finner att hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Fatemeh Ajalloucian uppger att hon inte är läkare och att hon inte hade tillgång till patientens journaler. Hon anser att alla presenterade in-vitro data är korrekta och reproducerbara. Hon har medverkat i en artikel som presenterar data från humanforskning som genomförts utan etikprövning. KI finner att hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.



Irina Gilevich är anmäld som medförfattare till studien men det har inte gått att utreda i detalj hur hon har bidragit till den. Hon klandras för sin medverkan i en artikel som presenterar data från forskning som genomförts utan human etikprövning. KI finner att hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Oscar Simonson, Karl-Henrik Grinnemo och Matthias Corbascio har inkommit till KI med ett gemensamt yttrande. De kan inte se hur kollektivt ansvar för andra författares bidrag kan vara tillämpligt och anser att då man slagit larm om missförhållanden inom en forskningsstudie, även om det sker efter publiceringen, så har man uppfyllt sitt ansvar som medförfattare. Oscar Simonson arbetade inte på Karolinska Universitetssjukhuset (Thoraxkliniken) under denna tid. Han saknar kunskap om det kliniska förloppet hos patient 3. Hans bidrag till forskningen gällde djuroperationerna. Karl-Henrik Grinnemo och Matthias Corbascio tillägger inget ytterligare i sak. Oscar Simonson, Karl-Henrik Grinnemo och Matthias Corbascio har medverkat i en artikel som presenterar humandata från forskning som genomförts utan föregående etikprövning. Som KI framhållit tidigare kan man som visselblåsare inte undgå granskning och eventuellt ansvar. KI finner att de är klandervärda, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Silvia Baiguera medverkade i framtagandet av den syntetiska luftstrupen. Hon har deltagit i en artikel som presenterar data från humanforskning som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner därmed att hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Constantino Del Gaudio är expert på material och har arbetat med att ta fram den syntetiska luftstrupen. Han har medverkat i en artikel som presenterar data från humanforskning som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner honom klandervärd men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Staffan Strömblad motsätter sig i sitt yttrande till KI bedömningen av författaransvar som ett kollektivt ansvar. Han ser inte att han kan ha skuld i åtgärder som huvudförfattarna vidtog, särskilt inte som han inte utan att bryta mot lagen kunde ta del av patientens journal. Han har medverkat i en artikel som presenterar data från forskning på människa som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner därmed att han är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Paolo Macchiarini uppger att man hade djurförsöksetiskt tillstånd och tillstånd från patienten. Beskrivningen i artikeln omfattar enbart celltäckningen och den var god en vecka efter transplantationen. Han kan inte se att en mer fullständig klinisk beskrivning av patientens tillstånd med stora granulationer som krävde stentar vid kopplingarna mellan vävnaden och transplantatet hade bidragit till den vetenskapliga diskussionen om bestämning av cellviabilitet som var det som artikeln handlade om. KI finner att den kliniska information som ges i artikeln kan förleda läsaren att tro att metoden som sådan kan bidra till en positiv post-operativ utveckling, särskilt om denna information vägs ihop med andra liknande publikationer från Paolo Macchiarini och hans grupp. KI anser därför att framställningen saknar balans då den inte redovisar komplikationer och biverkningar. Paolo Macchiarini är ansvarig för oredlighet i forskning.



KI finner att artikeln i stor utsträckning bygger på patientmaterial som erhållits utan föregående forskningsetisk prövning. Genom att inte referera till patientens reella kliniska tillstånd utan enbart till celltäckningen i graften undanhålls läsaren väsentlig information för att bedöma nyttan av den föreslagna metoden i ett kliniskt sammanhang. Den bild som målas upp av luftvägarna fem månader efter operationen är inte heller sann. Även om forskningsområdet är värdefullt så har patientframställningen här en bärande plats i den sammanlagda diskussionen om nyttan av de resultat man presenterar. KI finner därför att artikeln ska dras tillbaka.

Artikel 4 – Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs?, publicerad i Journal of Biomedical Material Research 2014

Artikeln diskuterar olika graft för trakeatransplantation och anger att status för patient 1 vid tolv månader är gott. Man skriver att patienten hade nästan normala andningsvägar och förbättrad lungfunktion ett år efter operationen. Det finns ingen dokumenterad undersökning av patienten noterad i journalen tolv månader efter operationen. Den närmast liggande kliniska undersökningen är en bronkoskopi som gjordes i maj 2012, elva månader efter operationen. Bronkoskopin visar på lättblödande granulationer i den övre kopplingen mellan graft och vävnad på vänster sida. Där finns mycket sekret som täpper till ingången till höger huvudbronk. Det bubblar i fisteln mellan luftstrupen och matstrupen. Man kan se bronkringar som är frilagda. Det finns kraftiga granulationer en bit ner i höger bronk som täpper till bronken där endast den smalaste sugkatetern om 2 mm kan ta sig förbi. Vid den högra nedre kopplingen till vävnaden har en sutur släppts. Detta innebär att den beskrivning som ges i artikeln av patientens tillstånd inte är sann.

Constantino Del Gaudio är expert på material och har arbetat med att ta fram den syntetiska luftstrupen. Han har medverkat i en artikel som presenterar data från humanforskning som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner att han är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Silvia Baiguera medverkade även hon i framtagandet av den syntetiska luftstrupen. Hon har medverkat i en artikel som presenterar data från forskning som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner att hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Fatemeh Ajalloueian skriver i sitt yttrande till KI att hon inte är läkare och att hon inte hade tillgång till patientens journaler. Hon anser att alla presenterade in-vitro data är korrekta och reproducerbara. KI finner att hon medverkat i en artikel som presenterar data från forskning som genomförts utan föregående etikprövning. Hon är för detta klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Alessandra Bianco uppger att hon inte kan läggas till last för de brister som påstås avseende utebliven etikansökan och patientens hälsotillstånd. Hon är inte läkare och kan inte avgöra detta. De delar hon bidrar med till artikeln kan inte anses oredliga. KI finner



att hon medverkat i en artikel som presenterar data från humanforskning som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner att hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Paolo Macchiarini framför att påståendet att patienten mådde bra är vad han hört från de ansvariga klinikerna. Eftersom han träffade patienten själv på Island ungefär vid denna tid hade han inga skäl att ifrågasätta patientens status. Att patienten hade fortsatta andningsbesvär anser han berodde på vaskulära komplikationer då höger lungartär skadades vid operationen. Vidare uppger han att patientens kliniska status inte var i centrum för artikeln. KI finner att Paolo Macchiarini använt artikeln för att sprida uppfattningen att det fanns långsiktiga fördelar med just den teknik som presenterats av hans forskargrupp i artikel 1. KI finner att Paolo Macchiarini är ansvarig för oredlighet i forskning.

Artikeln ger en osann, obalanserad och onyanserad presentation av påstådda långsiktiga fördelar med denna typ av operation, vilka är fabricerade. Även om artikeln i sig skulle kunna behållas i andra delar är detta förhållande så allvarligt att artikeln måste dras tillbaka för att undvika att denna teknik får vidare spridning innan den utvecklats i prekliniska studier.

Artikel 5 – Airway transplantation, publicerad i Thoracic Surgery Clinics 2014

Artikeln är en översikt av olika metoder som kan användas för transplantation av luftstrupe. I slutet ges en tabell över ett antal fall, vilka inbegriper patienterna 1, 2 och 3. Inga närmare beskrivningar av patienterna ges. Författarna konstaterar att fortsatt utveckling behövs men att flera patienter när artikeln skrivs har välfungerande luftvägar. Patient 1 avled den 30 januari 2014, dvs. före den tryckta publikationen i februari 2014. Anmälarna anger att strax före artikeln skickades in till tidskriften i augusti 2013 meddelade Paolo Macchiarini att patient 2 avlidit. Enligt honom berodde detta på en gastro-intestinal blödning. Någon obduktionsrapport finns dock inte tillgänglig. Patient 3 blev transplanterad för andra gången den 9 juli 2013, vilket inte nämns i artikeln. Artikeln skickades enligt tidigare utredning in till tidskriften den 4 augusti 2013. Den publicerades på webben den 27 november 2013 och kom i tryckt form den 11 februari 2014.

Philipp Jungebluth skriver i sitt yttrande till KI att den kritiserade tabellen innehåller en kolumn som inte hänger ihop med de andra kolumnerna. Tabellen gör inte heller anspråk på att vara komplett när det gäller att beskriva patienternas bakgrund. KI finner att detta är en obalanserad publikation av kliniska fall där komplikationer och negativa konsekvenser inte presenteras på ett tillräckligt uttömmande sätt för att ge läsaren möjlighet att värdera den vetenskapliga informationen. KI anser att Philipp Jungebluth är ansvarig för oredlighet i forskning.

Paolo Macchiarini uppger att tabellens kolumner inte korresponderar med varandra. Han anser att man beskrivit patient 1 så bra det gick och att man inte hann uppdatera artikeln med patientens död eftersom artikeln redan gått i publikation on-line då dödsfallet skedde. Han anser också att man beskrivit patient 3 korrekt och pekat på behovet av stentar post-operativt och indikationen för dessa. Paolo Macchiarini har



medverkat till den obalanserade och okritiska publikationen av de kliniska fallen samt användande av patienter i forskning som inte genomgått forskningsetisk prövning. KI finner att Paolo Macchiarini är ansvarig för oredlighet i forskning.

Enligt KI visar artikeln, även om de kliniska resultaten utgör en mindre del, på övervägande positiva resultat. Den beskriver inte heller på ett adekvat sätt riskerna och negativa konsekvenser för de medverkande patienterna. Detta kan ge läsaren en felaktigt optimistisk syn på metodernas användbarhet. Artikeln ska därför dras tillbaka.

Artikel 6 – Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds, publicerad i Biomaterials 2014

Artikeln är en översikt och beskriver olika typer av trakea-graft som forskningsgruppen använt. Den pekar särskilt på den graft som användes i patient 1 och de erfarenheter man dragit från denna. Tidigare utredning har visat att artikeln skickades in till tidskriften den 13 januari 2014, accepterades den 7 mars och publicerades den 3 april 2014. Artikeln beskriver att den syntetiska luftstrupen gett upphov till stora granulationer och kroniska fistlar och anger att det beror på att den inte var tillräckligt flexibel. I artikeln redovisas inte att patient 1 opererades den 10 december 2013 med syftet att flytta upp en bit av grovtarmen för att ersätta den av luftstrupen förstörda delen av matstrupen. Vid denna operation noterades att alla tre kopplingar där graften anslöt till lungvävnad då hade släppt från sina fästen. Patienten avled en kort tid därefter, den 30 januari 2014. Detta datum är två veckor efter att artikeln skickades in. Enligt KI:s uppfattning hade det därför inte varit något större problem för författarna att ändra den kliniska beskrivningen före publicering om man så önskat. Som tidigare redovisats har artikeln tidigare varit föremål för granskning såvitt avser felaktigheter i bildmaterialet. Författarna har i denna del medgivit fel och förväxlingar (ärende dnr 2-723/2016, beslut den 7 juni 2017).

Fatemeh Ajalloueian uppger att hon inte är läkare och att hon inte hade tillgång till patientens journaler. Hon anser att alla presenterade in-vitro data är korrekta och reproducerbara. Hon anser att artikelns beskrivning av en 2D-modell för att beskriva cellernas blivande 3D-konfiguration är ett väsentligt vetenskapligt bidrag med bäring långt utanför det aktuella forskningsområdet. KI finner att hon har medverkat i en artikel som presenterar data från humanforskning som genomförts utan föregående etikprövning. Hon är därför klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Mei Ling Lim skriver i sitt yttrande till KI att hon har övervakat in-vitro relaterade studier, inkluderande experimentens koncept och design, statisk och dynamisk utsädd av celler, bestämning av antalet adherenta celler och MTT-analysen. Vidare har hon lämnat synpunkter på manus. Hon anser att artikeln är viktig och borde få stå kvar efter lämplig korrektion. Hon skriver att artikeln syftar till att diskutera en ny teknik. Att man beskriver patient 1 som "...definitely imply that he was alive and in an enticingly good condition..." när han i själva verket är avliden, är ett rent missförstånd. Hon uppger vidare att materialutveckling måste få pågå och att det material som patient 1 fick var det bästa som fanns att tillgå just då. KI finner att hon medverkat i en artikel som presenterar humandata från forskning som genomförts utan föregående etikprövning. Mei Ling Lim



visar prov på brist i forskningsetisk kompetens då hon inte i sitt resonemang tar hänsyn till grundläggande regler för humanforskning. Hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Greg Lemon framför att han är matematiker. Han har inte haft förmåga att avgöra om de data artikeln haft varit relevanta eller inte. I denna och några andra artiklar har han hjälpt till med språkgranskning. KI instämmer i Greg Lemons bedömning. Han har inte gjort sig skyldig till oredlighet i forskning och är inte heller klandervärd.

Johannes C Haag uppger att detta är ett tekniskt inriktat arbete som inte avser att rapportera om kliniska fynd. KI finner att han medverkat i en artikel som presenterar humandata från forskning som genomförts utan föregående etikprövning. Han är därför klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Ylva Gustafsson har medverkat i en artikel som presenterar data från forskning som genomförts utan human etikprövning. Hon är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Sebastian Sjöqvist skriver i sitt yttrande till KI att artikeln syftar till att studera protesernas mekaniska egenskaper och deras biokompatibilitet in vitro. Han anser att artikeln beskriver de kliniska ingreppen relativt försiktigt och uttrycker att syntetiska proteser kan vara nästa lösning. Det beskrivs att patienter fått abnorm granulovävnad, kronisk fistel och kollaps av protesen. Vad han har förstått så avled patient 1 efter att manuskriptet skickats in till tidskriften, men innan den publicerades. Han anser att tidskriften borde ha informerats om att patienten avled innan publiceringen så att artikeln kunnat uppdateras direkt. Han anser inte att artikeln bör återkallas utan istället uppdateras med information om att patienten avlidit. Artikeln består av en mångfald av bilder. Vissa av de bilder Sebastian Sjöqvist nämner har utretts efter en annan anmälan, till vilken även Sebastian Sjöqvist fått tillfälle att yttra sig. I artikeln finns således konstaterade förväxlingar, duplikat med flera felaktigheter. Han har medverkat i humanforskning som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner att Sebastian Sjöqvist är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Antonio Beltrán-Rodríguez anför att han inte själv fått träffa utredarna eller fått specifika frågor, vilket han anser hade varit av vikt. Han har på olika sätt medverkat i forskningen och anser att även om det finns fel på en del bilder så ger data från morfologiska och fysiologiska experiment liknande resultat. KI finner att Antonio Beltrán-Rodríguez är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Constantino Del Gaudio är expert på material och har arbetat med att ta fram den syntetiska luftstrupen. Han har medverkat i humanforskning som genomförts utan föregående etikprövning. KI finner att Constantino Del Gaudio är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.



Silvia Baiguera medverkade i framtagandet av den syntetiska luftstrupen. Hon har medverkat i en artikel som presenterar data från humanforskning som genomförts utan föregående etikprovning. Silvia Baiguera är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Alessandra Bianco skriver i sitt yttrande till KI att hon inte kan läggas till last för de brister som påstås avseende utebliven etikansökan och patientens hälsotillstånd. Hon är inte läkare och kan inte avgöra detta. De delar hon bidrar med till artikeln kan inte anses oredliga. Hon kände inte heller till den aktuella artikeln förrän den kom ut på nätet och var inte tillfrågad om sin medverkan. KI finner att hon har medverkat i en artikel som presenterar humandata från forskning som genomförts utan föregående etikprovning. Det är anmärkningsvärt att hon inte reagerat på ett publikt sätt över att ha blivit inkluderad som medförfattare utan föregående kännedom. Alessandra Bianco är klandervärd, men inte i sådan grad att det kan anses som oredlighet i forskning.

Philipp Jungebluth uppger att artikeln fokuserar på syntetiska luftstruper gjorda i materialen "electrospun" eller PET/PU. Patient 1 hade en graft gjord i POSS/PCU, vilket inte diskuteras i artikeln. Det är skälet till att problemen för patient 1 inte omnämns närmare. Han skriver att det inte fanns något lagkrav på att etikansökan skulle göras. Liksom i tidigare artiklar är Philipp Jungebluth en av de drivande huvudförfattarna. KI finner att Philipp Jungebluth är ansvarig för oredlighet i forskning.

Paolo Macchiarini anser att man i artikeln beskriver situationen väl och tar upp den granulation som graften gett upphov till och även den fistel som utvecklats. Han skriver att dessa erfarenheter innebar ett avstamp för ytterligare utveckling av materialet. KI finner att liksom i tidigare artiklar är Paolo Macchiarini en av de drivande och ledare bakom projektet. Han är ansvarig för de brister i vetenskaplig kompetens, regelkunskap, samordning och kommunikation som lett fram till bristerna även i detta arbete. Paolo Macchiarini har ett stort ansvar för den uppkomna oredligheten i denna artikel, som orsakats av att han medvetet vilselett medarbetare, patienten, anhöriga och kollegor. KI finner att Paolo Macchiarini är ansvarig för oredlighet i forskning.

Även om artikeln visar på en del av de problem som uppstod med denna typ av transplantationer, uppehåller man sig mer vid materialen än vid användandet av en teknik som i upprepade fall gett upphov till fistelbildning, svåra komplikationer och död. Den är därför trots sin ansats vilseledande och kan föranleda ytterligare försök inom området, med följande patientskador. KI finner därför att artikeln ska dras tillbaka.



**Karolinska
Institutet**

Beslut i detta ärende har fattats av rektor Ole Petter Ottersen efter föredragning av docenten Pierre Lafolie och juristen Mats Gustavsson. I ärendets slutliga handläggning har också chefsjuristen Helén Törnqvist deltagit.


Ole Petter Ottersen


Pierre Lafolie


Mats Gustavsson