

Rektor Anders Hamsten
Karolinska Institutet
SE-171 77 Stockholm

Uppdrag Dnr: 2-2184/2014

Given uppgiften att inkomma med särskilt yttrande avseende sju olika uppsatser med huvud- eller medförfattare från Karolinska Institutet (KI) för tecken på vetenskaplig oredlighet eller andra oegentligheter, redovisas nedan de observationer som framkommit.

Uppsala den 13 maj 2015

Bengt Gerdin
Professor emeritus

Särskilt yttrande i ärende Dnr: 2-2184/2014

Innehållsförteckning

Uppdraget.....	2
De två anmälningarna.....	2
Den första anmälan.....	2
Den andra anmälan.....	2
Bedömningsunderlag och process.....	4
Etikperspektivet.....	6
Lagreglering.....	6
Forskning eller bara sjukvård?	6
Oredlighetsbegreppet	7
Läkemedelslagstiftningen.....	10
Anmälan av den 24 juni 2014	10
Uppsats Sjöqvist et al.	10
Anmälan av den 18 augusti 2014, med ett amendment daterat den 24 september 2014.	19
De tre patienterna	19
Uppsats 1	20
Uppsats 2	25
Uppsats 3	26
Uppsats 4.....	27
Uppsats 5	28
Uppsats 6	29
Perspektiv på den aktuella forskningssituationen	29
Sammanfattande bedömning	32
Appendix	36
Utredningsuppdraget	37
Beskrivning av denna utrednings förlopp	38
Begäran om primärmaterial från institutionen	39

Förkortningar

HSL	Hälso- och sjukvårdslag (1982:763)
KI	Karolinska Institutet
Karolinska	Karolinska Universitetssjukhuset
LMV	Läkemedelsverket

Uppdraget

Detta uppdrag har, med stöd av 1 kap. 16 § högskoleförordningen, initierats som ett svar på två anmälningar med begäran om utredning av vetenskaplig oredlighet som ingivits till Rektor för Karolinska Institutet (KI). Uppdraget (Dnr: 2-2184/2014), som i sin helhet återfinns i appendix, innebär att avge ett särskilt yttrande vari skall bedömas om vetenskaplig oredlighet förekommit.

Den skriftliga uppdragsformuleringen beskriver att denna utredning föranleds av den anmälan som gjorts till Rektor den 24 juni 2014. I såväl samtal med Rektor som med juristavdelningen på KI har det dock klargjorts att uppdraget även innefattar utredning av den misstanke om oredlighet som beskrivits i anmälan av den 18 augusti. Utredningen har därför genomförts i enlighet med detta.

Advokat Christian Olofsson har i januari 2015 ombetts att biträda utredningen med juridiska aspekter avseende bedömningen av påståenden om vetenskaplig oredlighet samt angränsande frågor.

Utredningens gång finns beskriven i appendix.

De två anmälningarna

Den första anmälan

är ingiven av Oscar E Simonson, Matthias Corbascio och Karl-Henrik Grinnemo, är daterad den 24 juni 2014 och avser frågan om vetenskaplig oredlighet i uppsatsen

Sebastian Sjöqvist, Philipp Jungebluth, Mei Ling Lim, Johannes C Haag, Ylva Gustafsson, Greg Lemon, Silvia Baiguera, Miguel Angel Burguillos, Constantino Del Gaudio, Antonio Beltran Rodriguez, Alexander Sotnickenko, Karolina Kublickiene, Henrik Ullman, Heike Kielstein, Peter Damberg, Alessandra Bianco, Rainer Heuchel, Ying Zhao, Domenico Ribatti, Cristian Ibarra, Bertrand Joseph, Doris A Taylor and Paolo. Macchiarini (2014). "Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats." Nature Communications 5: 3562.

Den kallas från och med här för Sjöqvist et al.

Den andra anmälan

är ingiven av Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson, är daterad den 18 augusti 2014, med ett tillägg daterat den 24 september 2014 och avser vetenskaplig oredlighet i sex uppsatser redovisade nedan.

Den första av dessa är:

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 and Paolo. Macchiarini (2011). "Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study." Lancet 378(9808): 1997-2004.

Den kallas från och med här för uppsats 1 för att använda samma numrering som anmälarna använt sig av.

Den andra är:

Stephen F Badylak, Daniel J Weiss, Arthur Caplan and Paolo. Macchiarini (2012). "Engineered whole organs and complex tissues." Lancet 379(9819): 943-952.

Den kallas från och med här för uppsats 2 för att använda samma numrering som anmälarna använt sig av.

Den tredje är:

Philipp Jungebluth, Johannes C Haag, Mei Lim Lim, Greg Lemon, Sebastian Sjöqvist, Ylva Gustafsson, Fatemeh Ajallouieian, Irina Gilevich, Oscar E Simonson, Karl H Grinnemo, Matthias Corbascio, Silvia Baiguera, Constantino Del Gaudio, Staffan Strömblad and Paolo. Macchiarini (2013). "Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation." Biomaterials 34(16): 4057-4067.

Den kallas från och med här för uppsats 3 för att använda samma numrering som anmälarna använt sig av.

Den fjärde är:

Constantino Del Gaudio, Silvia Baiguera, Fatemeh Ajallouieian, Alessandra Bianco and Paolo. Macchiarini (2014). "Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs?" J Biomed Mater Res A 102(7): 2427-2447.

Den kallas från och med här för uppsats 4 för att använda samma numrering som anmälarna använt sig av.

Den femte är :

Philipp Jungebluth and Paolo. Macchiarini (2014). "Airway transplantation." Thorac Surg Clin 24(1): 97-106.

Den kallas från och med här uppsats 5 för att använda samma numrering som anmälarna använt sig av.

Den sjätte är :

Fatemeh Ajallouieian, Mei Ling Lim, Greg Lemon, Johannes C Haag, Ylva Gustafsson, Sebastian Sjöqvist, Antonio Beltran-Rodriguez, Constantino Del Gaudio, Silvia Baiguera, Alessandra Bianco, Philipp Jungebluth and Paolo. Macchiarini (2014). "Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds." Biomaterials 35(20): 5307-5315.

Den kallas från och med här för uppsats 6 för att använda samma numrering som anmälarna använt sig av.

I såväl uppsatser som i anmälan används både begreppen ”graft” och ”protes”. Utredaren har här valt att använda begreppet protes för de konstgjorda, syntetiska, strukturer som använts för att ersätta trakea respektive matstrupe i de olika uppsatserna.

Bedömningsunderlag och process

Högskoleförordningens 1 kap. 16 § högskoleförordningen anger att en högskola som genom en anmälan eller på något annat sätt får om en misstanke om oredlighet i forskning, konstnärlig forskning eller utvecklingsarbete vid högskolan ska utreda misstankarna.

Två sådana anmälningar har inkommit. Den första anmälan har ingivits av Oscar E Simonson, forskarstuderande vid KI och läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset (hädanefter förkortat ”Karolinska”), Matthias Corbascio, docent vid KI och läkare vid Karolinska, samt Karl-Henrik Grinnemo, forskare vid KI och läkare vid Karolinska.

Den andra anmälan har ingivits av samme Matthias Corbascio, Thomas Fux, forskarstuderande vid KI och läkare vid Karolinska, samme Karl-Henrik Grinnemo, och samme Oscar Simonson.

Den som utpekats som ansvarig för vetenskaplig oredlighet är Paolo Macchiarini, som den 1 december 2010 tillträdde en treårig tidsbegränsad anställning som gästprofessor i klinisk regenerativ kirurgi vid institutionen för klinisk vetenskap intervention och teknik vid KI, samtidigt förenad med befattning som överläkare. Anställningen förnyades genom rektorsbeslut från den 1 december 2013 till och med den 30 november 2015.

Som grund för bedömningen har utredaren haft tillgång till de sju uppsatserna, med online supplement i förekommande fall. Utredaren har också haft tillgång till följande material:

Avseende den första anmälan:

“*Formal appeal...*”, daterat den 24 juni 2014, riktad till Rektor vid KI, och undertecknad av Oscar E Simonson, Matthias Corbascio samt Karl-Henrik Grinnemo.

Svar från Paolo Macchiarini, odaterat men såvitt utredaren kunnat bedöma, insänd till KI efter den första anmälan och före den 3 augusti 2014.

Digitala bildunderlag till den datortomografiska undersökning som ifrågasätts. Dessutom har laboratorieböcker använda av Sebastian Sjöqvist erhållits i original, liksom data avseende viktutvecklingen hos de djur, vars resultat ifrågasätts.

Avseende den andra anmälan:

“*Formal appeal...*”, daterad den 18 augusti 2014, riktad till Rektor vid KI och undertecknad av Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson.

“*Analysis of clinical outcome of Synthetic Tracheal Transplantation Compared to results published in 6 articles by Macchiarini et al.*” daterad till augusti 2014, och undertecknad av Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson.

“*Amendment to the formal appeal for an investigation....*”, daterat till den 24 september, 2014 och även detta undertecknat av Matthias Corbascio, Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo och Oscar Simonson.

Inlagor från överläkare Richard Kuylenskierna, Karolinska daterade den 30 november 2014 och den 4 februari 2015, samt en text benämnd ”Fall 3”.

Journalhandlingar från Karolinska i form av papperskopior. Utredaren har via KI begärt att få tillgång till alla journalhandlingar avseende de tre aktuella patienterna. Förslaget var att utredaren själv i närvaro av personal från Karolinska skulle kunna läsa den

digitala journalen för att vara säker på att allt material skulle kunna identifieras, vilket då även skulle innefatta tillgång till samtliga laboratorieundersökningar och remisser och remissvar och övrigt inskannat material. Detta medgavs inte, varför i stället pappversioner tillhandahölls. Utredningen har därför fått arbeta utifrån perspektivet att de journalhandlingar som erhållits är kompletta. En specifik begäran har avsett önskemålet att få tillgång till samtliga undersökningssvar som funnits att tillgå från Karolinskas patologiska-anatomiska laboratorium.

Paolo Macchiarini ombads via sin prefekt den 14 januari att lämna ut de delar av källmaterialet som de aktuella studierna baseras på. Denna begäran ses i Appendix. Svaret från Paolo Macchiarini är daterat den 6 april 2015.

Under utredningens gång överlämnades även brev från LäkeMedelsverket (LMV) till verksamhetschefen på Enheten för Öron-, Näs- och Halssjukdomar på Karolinska daterat den 16 april 2015 och med Dnr; 6.3-2015-03429, angående behandling av patienter med stamcellsmodifierad syntetisk trakea.

Det av Rektor givna uppdraget är att utifrån en artikelgranskning och utifrån övriga handlingar i ärendet bedöma om vetenskaplig oredlighet förekommit. Uppdraget avser således i första hand att ge stöd för KIs utredning av de misstankar om oredlighet som presenterats. Eftersom de forskningsresultat som ifrågasatts är publicerade i uppsatser med flera författare ingår även att försöka klargöra i vilken omfattning olika författare kan ställas till ansvar för sådan eventuell oredlighet.

Detaljgranskning av allt originalmaterial som de aktuella publikationerna baseras på och som inte ifrågasatts av anmälarna har inte gjorts.

Uppdraget innefattar primärt inte att bedöma andra möjliga oegentligheter, exempelvis avseende den medicinska ändamålsenligheten med de åtgärder som gjorts, eller med vården därefter. Det har dock inte varit möjligt att helt undvika sådana frågor. Eftersom anmälningarna innehåller en stor mängd uppgifter som dels kan påverka bedömningen av om vetenskaplig oredlighet föreligger, men som även kan spegla brister i den givna vården och/eller brott mot läkeMedelslagstiftningen, eller brott mot lagstiftningen om ”forskning som avser människor”, har utredaren valt att nämna även sådant, och i vissa fall föreslagit hur det som framkommit skall utredas.

Det har under utredningens gång ifrågasatts om Paolo Macchiarini haft ett samarbete med eller ekonomiska intressen i företag, som han varit skyldig att redovisa i samband med publikationen av uppsatserna. Utredaren har inte haft underlag att bedöma om Paolo Macchiarini haft ett sådant intresse som borde ha redovisats.

Uppdraget har till en del förutsatt en detaljanalys av hur vissa forskningsdata använts och tolkats. Det förklarar de avsnitt i nedanstående text som mer på djupet analyserar vissa undersökningar och undersökningsfynd.

Vid bedömningen av huruvida vetenskaplig oredlighet föreligger har utredaren utgått från:

1. The European Code of Conduct for Research Integrity, www.esf.org; www.allea.org
2. God forskningssed; Vetenskapsrådets rapportserie 1:2011
3. Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (nedan benämnd etikprövningslagen)
4. <http://codex.vr.se>
5. The Committee on Publication Ethics (COPE), <http://publicationethics.org>

Utredningens text har i huvudsak författats av utredaren själv. Advokat Christian Olofsson har läst hela texten och har interaktivt med utredaren deltagit i formuleringen av de stycken som är avgörande för den juridiska tolkningen av huruvida oredlighet förelegat eller ej.

Etikperspektivet

Eftersom denna utredning avser vetenskaplig oredlighet finns anledning att ta ställning till om det som ifrågasatts av anmälarna överhuvudtaget rymms inom definitionen av begreppet ”forskning”. Ett sådant ställningstagande är av stor vikt eftersom det i flera inlagor till denna utredning framförs perspektivet att delar av det som ifrågasatts av anmälarna inte omfattas av de specifika regelverk som gäller för ”forskning som avser människor”.

Lagreglering

Forskning som avser människor regleras i etikprövningslagen, vars 1 § lyder:

Denna lag innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Den innehåller också bestämmelser om samtycke till sådan forskning. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning.

2 § etikprövningslagen lyder:

I denna lag avses med forskning: 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,

4 § etikprövningslagen lyder

Lagen skall tillämpas på forskning som

.. innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson,..

.. avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas till denna människa..

6 § etikprövningslagen lyder

Dessutom gäller att sådan forskning får utföras bara om den har godkänts vid en etikprövning.

Etikprövningslagen innefattar i sig inte vad som sker inom ramen för hälso- och sjukvården, förutom i ett avseende, det som kan benämnas vårdens ”utvecklingsarbete på vetenskaplig grund” vilket innefattas i lagens 2§.

Forskning eller bara sjukvård?

Inlagorna till denna utredning, vilket kommer att nämnas senare, visar att gränsdragningen mellan forskning och sjukvård kan upplevas förvillande. Sjukvården karaktäriseras av behandling av enskilda patienter och skall enligt Hälso- och sjukvårdslagen (HSL) vara ”av god kvalitet”. Utvecklingen av sjukvården baseras på vetenskaplig verksamhet och definieras som ”forskning”. Man kan även omformulera detta till att ”forskningen utgör grunden för sjukvårdens utveckling”. Detta stöds av definitionen i etikprövningslagen som

på ett övergripande sätt definierar forskning som *vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund*.

En grundprincip i forskning är publikationen av dess resultat i vetenskapliga tidskrifter, eller motsvarande media. Reciprokt kan även sägas att allt originalmaterial som publiceras i en vetenskaplig tidskrift efter så kallad *peer review*, och som har som mål att sprida kunskap, är forskning i en eller annan form.

Inom hälso- och sjukvården finns ingen explicit lagreglering som kräver skriftligt samtycke från patienter inför olika behandlingsåtgärder. Däremot kräver lagregleringen av "forskning som avser människor" i praktiken sådant samtycke innan deltagande i forskningsprojekt. Formen för detta samtycke utgör en viktig del i etikprövningen och avgörs i tillståndprocessen för vart enskilt projekt.

Oredlighetsbegreppet

Medan högskoleförordningen och förordningen med instruktion för Centrala Etikprövningsnämnden använder begreppet "oredlighet i forskning" använder Vetenskapsrådet omväxlande även det synonyma begreppet "vetenskaplig oredlighet". Detta begrepp har en inneboende otydlighet vad gäller såväl gränser som allvarlighet som utredaren inledningsvis vill kommentera. Vetenskapsrådets expertgrupp för etik har i skriften "God forskningssed, Vetenskapsrådets rapportserie 1:2011" översiktligt utvecklat oredlighetsbegreppet. Expertgruppen har för Sverige valt en snäv definition av oredlighet som lyder:

Vetenskaplig oredlighet innebär handlingar eller underlåtelser i samband med forskning, vilka – medvetet eller av oaktsamhet – leder till falska eller förvrängda resultat eller ger vilseledande uppgifter om en persons insats i forskningen. (utredarens understrykningar)

The European Code of Conduct for Research Integrity publicerat i mars 2011 och utgången från European Science Foundation, ESF med Vetenskapsrådet (VR), Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande (FORMAS), Forskningsrådet för Arbetsliv och Socialvetenskap (FAS) och Riksbankens Jubileumsfond som medlemmar, och All European Academies, ALLEA, med Kungliga Vetenskapakademien som medlem, har ett bredare perspektiv som framgår av nedanstående excerpt:

Both the definition of scientific misconduct and the specification for proper scientific practice are based upon principles of scientific integrity. These are principles that all scientific and scholarly researchers and practitioners should observe individually, among each other and toward the outside world. These principles include the following:

- *Honesty* in presenting research goals and intentions, in precise and nuanced reporting on research methods and procedures, and in conveying valid interpretations and justifiable claims with respect to possible applications of research results.
- *Reliability* in performing research (meticulous, careful and attentive to detail), and in communication of the results (fair and full and unbiased reporting).
- *Objectivity*: interpretations and conclusions must be founded on facts and data capable of proof and secondary review; there should be transparency in the collection, analysis and interpretation of data, and verifiability of the scientific reasoning.
- *Impartiality and independence* from commissioning or interested parties, from ideological or political pressure groups, and from economic or financial interests.
- *Open communication*, in discussing the work with other scientists, in contributing to public knowledge through publication of the findings, in honest communication to the general public. This openness presupposes a proper storage and availability of data, and accessibility for interested colleagues.

- *Duty of care* for participants in and the subjects of research, be they human beings, animals, the environment or cultural objects. Research on human subjects and animals should always rest on the principles of respect and duty of care.
- *Fairness*, in providing proper references and giving due credits to the work of others, in treating colleagues with integrity and honesty.
- *Responsibility for future science generations*. The education of young scientists and scholars requires binding standards for mentorship and supervision.

The European Code of Conduct for Research Integrity; section 2.2.3 Integrity in science and scholarship: principles

Brott mot dessa övergripande normer utgör vetenskaplig oredlighet. Detta perspektiv gör att definitionen av oredlighet blir vidare än den som VR uttryckt, och inkluderar även

”Other forms of misconduct include failure to meet clear ethical and legal requirements such as misrepresentation of interests, breach of confidentiality, lack of informed consent and abuse of research subjects or materials. Misconduct also includes improper dealing with infringements, such as attempts to cover up misconduct and reprisals on whistleblowers;”

Vetenskapsrådets snäva definition av vetenskaplig oredlighet omfattar således inte visst klandervärt beteende i anslutning till forskning som omfattas av den definition som ges av European Code of Conduct for Research Integrity, exempelvis sekretessbrott, brott mot läkemedelslagstiftningen eller mot etikprövningslagen. Detta baseras inte på att sådant beteende är mindre klandervärt, utan snarare på att det är reglerat i annan lagstiftning och kan vara förenat med straffansvar.

Vi utgår i denna utredning från Vetenskapsrådets snäva definition av vetenskaplig oredlighet. Vi har dock även påpekat att vissa handlingar kan utgöra brott mot sjukvårdslagstiftningen, läkemedelslagstiftningen eller mot etikprövningslagen.

Vetenskapsrådets snäva definition av vetenskaplig oredlighet talar således om handlingar eller underlåtelser i samband med forskning (utredarens understrykning). I realiteten uppkommer dock misstanke om oredlighet efter läsning av den skrivna text som insänds för publikation eller som publicerats, dvs. framförallt med avseende på selektion, analys och presentation av forskningens resultat. Definitionen innefattar dock även kvalitetsbrister under själva genomförandet; European Code of Conduct for Research Integrity anger att arbetet skall genomföras *”meticulous, careful and attentive to detail”*. Det bör noteras att författarnas vetenskapliga tolkning av de data som presenterats, dvs. det som är författarnas personliga uppfattningar, inte bedöms utgöra oredlighet. I den mån dessa tolkningar går utöver gränsen för vad som de redovisade resultaten motiverar förväntas detta uppmärksammas i den *peer review*-granskning som tidskrifternas *Editorial Boards* och *reviewers* gör. Däremot innefattas i oredlighetsbegreppet avsiktlig, och till och med oaktsam, selektion av vissa data som talar för en viss tolkning och underlåtenhet att presentera andra erhållna data som talar emot denna tolkning.

Begreppet vetenskaplig oredlighet förutsätter inte att handlingarna eller underlåtelserna är avsiktliga utan omfattar även oaktsamt agerande, t.ex. felaktiga resultat orsakade av slarv eller okunskap. Vetenskapsrådet säger ”medvetet eller av oaktsamhet och *The European Code of Conduct for Research Integrity* använder begreppen *“intentionally, knowingly or recklessly”*. I denna utredning har vi, emellertid, där det varit möjligt försökt hitta omständigheter som kan indikera om en eventuell oredlighet är en följd av medvetna handlingar eller av oaktsamhet. Detta görs för att underlätta eventuella beslut om sanktioner. Om detta säger Vetenskapsrådet (God Forskningssed, Vetenskapsrådets rapportserie; 1:2011; sid 114):

Sanktionerna måste givetvis stå i proportion till graden av oredlighet. En upprepad eller mer omfattande vetenskaplig oredlighet är allvarligare än ett enstaka fall som gäller en detalj.

Vetenskapsrådet använder således termen ”grad av oredlighet” och nämner att den beror på ”upprepning” eller ”omfattning”. Utredaren ser även att allvarlighetsgraden påverkas av i vilken omfattning som handlingarna faktiskt är medvetna och inte har något annat syfte än att ge en annan bild av verkligheten än den som objektivt kan anses föreligga. Likaså påverkas allvarlighetsgraden av om handlingarna avser resultat som är centrala och bärande i det vetenskapliga arbetet, och om detta arbete ”står och faller” med de framlagda felaktiga resultaten.

En nyckelfråga är vilket ansvar som huvudförfattaren (*eng. ”lead author”, ”primary author”, ”corresponding author”*) till ett vetenskapligt arbete har. Utredaren anser, i linje med den allmänna värderingen i vetenskapssamhället, att huvudförfattaren har ett större ansvar än andra författare för en uppsats innehåll. Hur långt huvudförfattarens ansvar går är inte självklart. Utredaren anser att huvudförfattaren har ett stort ansvar, men kan inte lastas för resultatet av varenda analys som ett vetenskapligt arbete innehåller.

Omfattningen av ansvaret klargörs i författardeklarationerna till de olika tidskrifterna och uttrycks där på lite olika sätt. I de fall huvudförfattaren även är ansvarig för forskningsverksamheten har denne även ansvar för att se till att forskningen bedrivs inom lagens ramar. Han har personligt ansvar att tillse att det finns nödiga juridiska tillstånd för det forskningsprojekt som han bedriver, i detta fall avses framförallt etiktillstånd, och för att de data som uppsatsen baseras på finns bevarade och tillgängliga för reanalys. Han har ansvar för att var och en av de andra författarna tar ansvar för sin del av uppsatsens innehåll. Han har ansvar för helheten, dvs. att språket inte vilseleder. Tidskriften Nature beskriver ansvaret på följande sätt i större forskningskonstellationer:

Responsibilities of senior team members on multi-group collaborations.

Scientific Reports assume that at least one member of each collaboration, usually the most senior member of each submitting group or team, has accepted responsibility for the contributions to the manuscript from that team. This responsibility includes, but is not limited to: (1) ensuring that original data upon which the submission is based is preserved and retrievable for reanalysis; (2) approving data presentation as representative of the original data; and (3) foreseeing and minimizing obstacles to the sharing of data, materials, algorithms or reagents described in the work.

<http://www.nature.com/srep/policies/index.html>

Huvudförfattaren har även delat ansvar med aktuella tidskrifter att tillse att ”erratum” eller ”correction” insänds till tidskrifterna om något framkommer som visar att det som presenterats visar sig felaktigt, eller att återta uppsatsen, ”retraction”, om allvarliga fel visar sig föreligga. Om det efter publikationen uppstår oenighet i författargruppen har varje enskild författare ett moraliskt ansvar att kommunicera upplevda felaktigheter med aktuell tidskrift.

De dominerande tidskriftsförlagen, inklusive de som ansvarar för de tidskrifter där de aktuella sju uppsatserna publicerats, har anslutit sig till COPE, *The Committee on Publication Ethics*, som är ett forum för redaktörer och förlag som bland annat ger vägledning avseende alla aspekter av publikationsetik inom forskning. COPE anger i sina ”*publication guidelines*” att en tidskrift skall överväga återtagande, ”retraction”, av en publikation bland annat om den är ett resultat av det som innefattas i den snäva definitionen av oredlighet, men även om den är ett resultat av oetisk forskning. Från ett svenskt perspektiv torde i detta senare begreppet inrymmas klandervärda beteenden i anslutning till forskning, som inte omfattas av det snäva oredlighetsbegreppet men som är reglerade i annan lagstiftning och kan vara förenat med straffansvar.

Läkemedelslagstiftningen

Som nämnts ovan inkluderar The European Code of Conduct for Research Integrity i sin definition av oredlighet även brister i att uppfylla krav som regleras i annan relevant lagstiftning. I detta sammanhang bör Läkemedelslagstiftningen nämnas, över vilken LMV utöver tillsyn. Inom detta område regleras bland annat så kallade "Läkemedel för avancerad terapi". I Europaparlamentets och Rådets Förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 definieras en sådan produkt som "en produkt som - innehåller eller består av bearbetade celler eller vävnader och - tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för regenerering, återställande eller ersättning av mänsklig vävnad, eller används i eller ges till människor i detta syfte" (artikel 2.1 b). Sådana produkter kan tillverkas på ett godkänt sjukhuslaboratorium för enskild patient enligt speciellt regelverk. <https://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sjukhusundantagen/>

Den "syntetiska" trakea som tillverkats i bioinkubator och som är aktuell i denna utredning torde utgöra ett så kallat "Läkemedel för avancerad terapi" och som regleras i gemensam EU-rätt. Detta har nyligen bekräftats av EMA (European Medicines Agency; 328354/2014).

Anmälan av den 24 juni 2014

Uppsats Sjöqvist et al.

Denna uppsats, som enligt tidskriftens hemsida mottogs den 3 oktober 2013, accepterades den 5 mars 2014 och publicerades den 15 april 2014, beskriver tillverkningen av en syntetisk matstrupsprotes och funktionen av denna protes efter transplantation på råtta. Anmälarna ifrågasätter resultatbeskrivningen i uppsatsen vad avser fyra specifika delar.

Punkt 1

Det första ifrågasättandet gäller frågan om det finns morfologiskt stöd för att säga att protesens täckts med epitel.

Den ifrågasatta Figur 8 har rubriken "*Imaging and functional assays of in vivo regenerated scaffold*", och delbild 8a beskrivs så här: "*Contrast-enhanced computed tomography showed a smooth and patent oesophagus*". Enligt anmälarna, och indirekt bekräftat av Paolo Macchiarini, har denna undersökning genomförts av Oscar Simonson, som även var medförfattare när uppsatsen insändes för publikation och accepterades. Här bör påpekas att tidskriften Nature inte kräver att samtliga författare skriver under "Letter of submission", utan förutsätter explicit att den författare som kommunicerar med tidskriften säkerställer "...that all the listed authors have agreed all of the contents." När Simonson sett *proofs* på artikeln, vilket enligt utredaren borde ha skett i slutet av mars eller början av april 2014, bad han dock att få lämna författarlistan. Simonson anger i anmälan att detta berodde på att han inte delade uppfattningen om hur den datortomografiska bilden skulle tolkas.

Uppsatsen innehåller ingen metodbeskrivning av hur den aktuella undersökningen genomförts, när efter genomförd operation den genomförts, eller om den gjorts på levande eller dött djur. Simonson har angett att kontrasten nedfördes via en sond som förts förbi matstrupsprotesen. På direkt förfrågan och som del i denna utredning anger Simonson att undersökningen gjordes endast fem dagar efter operation, att djuret levde när

undersökningen började, men avled under undersökningen, samt att den sond som användes sannolikt var en 18 G feedingkateter från företaget AgnTho's, vilken hade en ytterdiameter som var 1,27 mm samt en innerdiameter som var 0,838 mm.

Paolo Macchiarini anger i sitt yttrande sommaren 2014 att han inte visste att sonden var nerförd med spetsen nedom protesen.

Det digitala materialet från den aktuella undersökningen har tillandahållits av Simonson i form av så kallade DICOM-bilder. Det finns en digital märkning i materialet som anger att den aktuella undersökningen gjordes 2013-04-30. Bilderna har tolkats på Akademiska sjukhusets röntgenavdelning tillsammans med och med hjälp av tidigare verksamhetschefen och överläkaren i radiologi Per Liss. Figuren 1 nedan, vars fyra delbilder visar exakt samma projektioner, visar principiellt vilka observationer som kunde göras. En samlad bedömning av samtliga bilder och möjliga rekonstruktioner visar att kontrast tillförts via en sond vars spets ser ut som en nippel, eller oliv, och som förts ner genom esofagus med spetsen i höjd med manubrium sterni. Kontrasten har framförallt fyllt esofagus neråt, och dessutom delvis baklänges uppåt (alltså distalt ifrån). I Figur 1A har det kontrastfyllda området i höjd med kateterspetsen en diameter av 2,3 mm. Ett antal millimeter därovan finns ett i retrograd riktning fyllt område med diameter 2,2 mm (Figur 1B). I centrum av detta område syns sonden i form av ett högattenuerat område. Ytterligare ett antal millimeter uppåt (i proximal riktning) noteras enbart sonden, vars diameter här uppmäts till 0,85 mm (Figur 1C; längst ner till vänster). I denna bild ses också spår av kontrast utanför sonden 1,93 cm ovan nippeln. Med ändrad ljusförstärkning ses endast sondens läge (Figur 1D; nere till höger).

I Figur 2 har egen bildrekonstruktion gjorts av samma material varvid man försökt erhålla samma projektion som i figuren i uppsatsen Sjöquist et al. Det framgår klart att den kontur som författarna tolkats utgöra esofagus vägg i realiteten är den kontrastfyllda sonden vars spets (A) ligger i höjd med bröstbenets översta del (manubrium). De nedersta centimetrarna därovan (B) speglar konturen av den kontrastfylldnad av esofagus som skett i baklänges (retrograd) riktning. Bildmaterialet i sig avslöjar inte om detta baklänges fyllda område utgörs av protes eller av nativ esofagus. Detta område är dock beläget längre ner på halsen än den plats där författarna anger att protesen är insydd, vilken är högre upp på halsen motsvarande den gråmarkerade zonen och klammern i Figur 2a. Figur 3 nedan visar samma bildunderlag projicerat på två sätt och demonstrerar ännu tydligare att den struktur som ses, och som har samma diameter från munhålan och neråt är den kontrastfyllda sonden.

Sammantaget visar vår granskning att den kontur som författarna tolkat vara "*a smooth and patent oesophagus*" inte är det. Undersökningen visar egentligen bara att det var möjligt att passera protesen fem dagar efter operationen med den sond som användes.

Den datortomografiska bilden (Figur 8a i uppsatsen) visar således inte "en matstrupsprotes med mjuk inre yta".

Vad denna kritikpunkt beträffar har utredaren noterat att ingen av uppsatsens författare, tolkat från vad som skrivs under rubriken "*Author contributions*", tar ansvar för den datortomografiska undersökningen. Förhållandet är en avvikelse från

Vancouverdeklarationen som anger att "*Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author.*" Det är även en avvikelse från Nature-tidskrifternas regelverk som anger att "*Corresponding authors have multiple responsibilities, but we now make it clearer that the author list should include all appropriate researchers and no others..*", vilket i detta sammanhang har samma innebörd. Däremot anges två av författarnas bidrag till uppsatsen vara att de var "inblandade" i den

datortomografiska undersökningen; ”*R.H. and Y.Z. were involved with CT scan*”.

Eftersom uppsatsen saknar metodbeskrivning av hur datortomografin genomförts är det inte möjligt för en läsare att tolka dess resultat. Det faktum att det inte explicit angivits när efter operationen datortomografin gjorts får samma konsekvens. Den mest naturliga tolkningen för en läsare är att den gjorts när den postoperativa perioden avslutats, vilket anges vara 14 dagar efter operationen. Ingenstans i uppsatsen framgår nämligen att man avslutat något eller några av alla de försök som gjorts efter fem dagar, dvs. den tidpunkt som enligt Oscar Simonson var den då datortomografin gjordes.

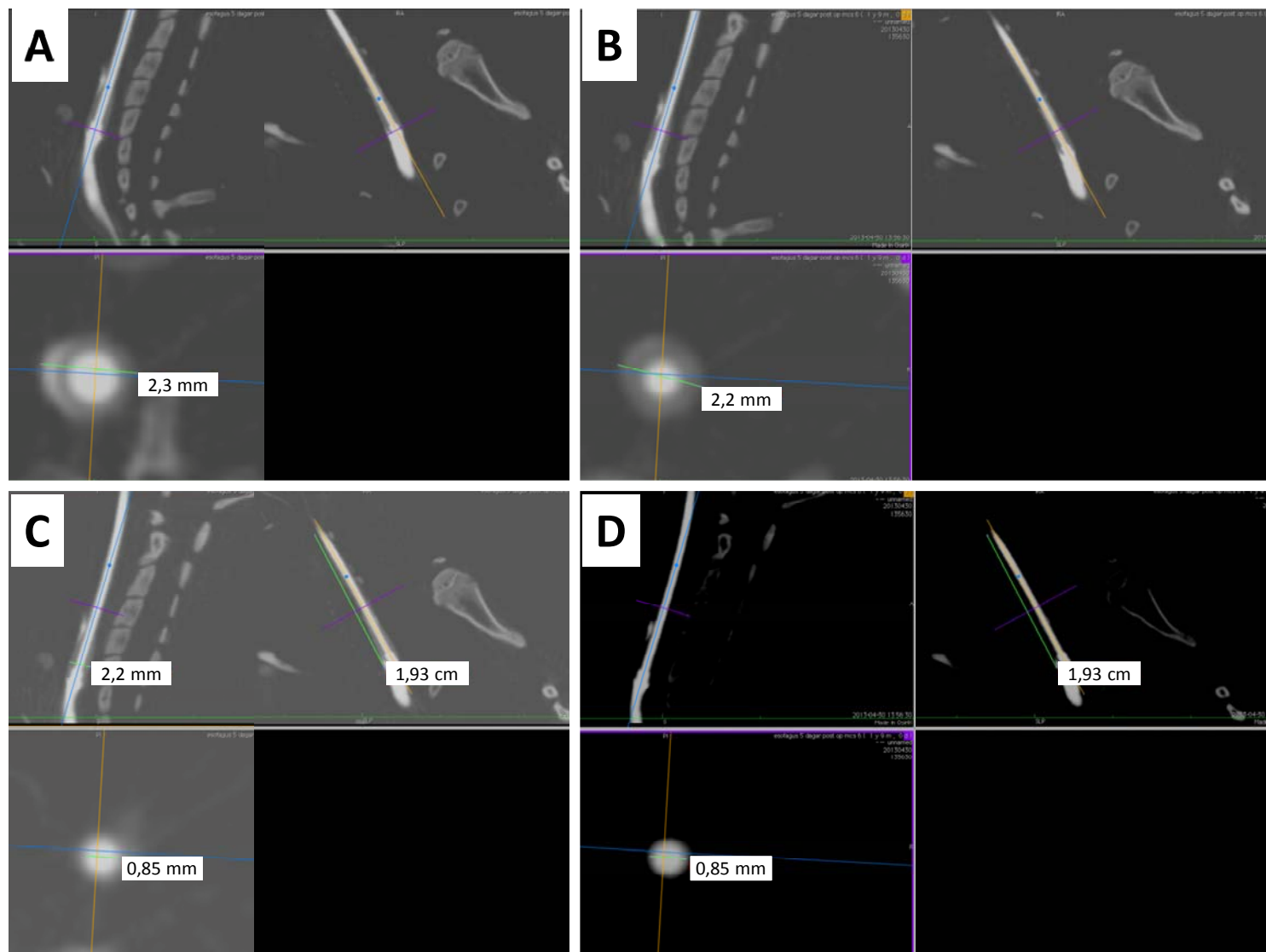
De tillhandahållna laboratorieböckerna är inte så tydligt skrivna att det går att utröna exakt hur många djur som undersökts med datortomografi, vilket gör att det är svårt att generalisera den observation som gjorts. En grov tolkning av vad som skrivs är att det är fråga om några få, kanske 2-4, djur.

Förhållandet vid denna datortomografiska undersökning behöver kommenteras. Det är inte unikt att en deltagare i en *ad hoc* sammansatt forskargrupp väljer att lämna gruppen utan att dela med sig av originaldata till de resultat som vederbörande åstadkommit, och utan att delta i den intellektuella diskussionen av dessa resultat. I detta fall har anmälaren Oscar Simonson valt att inte vara medförfattare i det vetenskapliga arbetet och avbrutit kontakterna med huvudförfattaren, Paolo Macchiarini. Denne har i denna utredning uttryckligen angivit att Simonson, som hade specialkunskap om datortomografiska undersökningar på smådjur, var den enda person som hade detaljerad information om hur undersökningen genomförts. Utredaren uppfattar detta som att ingen annan i forskargruppen hade tillräckligt god information om själva undersökningen och dess tolkning för att denna skulle kunna presenteras och tolkas på ett trovärdigt sätt i ett vetenskapligt arbete. Oaktat vilka vetenskapliga eller interpersonella mekanismer som förorsakat den uppkomna situationen är huvudförfattaren, Paolo Macchiarini, ansvarig för att alla nödvändiga originaldata finns tillgängliga, kan analyseras, och har analyserats på ett tillfredsställande sätt innan arbetet publicerats. Om det inte var möjligt i den uppkomna situationen hade det enda vetenskapligt korrekta ha varit att utelämna den gjorda datortomografiska undersökningen i manuskriptet, eftersom ingen av författarna kunde gå i god för att den tolkades och presenterades på ett korrekt sätt. Att så inte skedde var åtminstone oaktsamt.

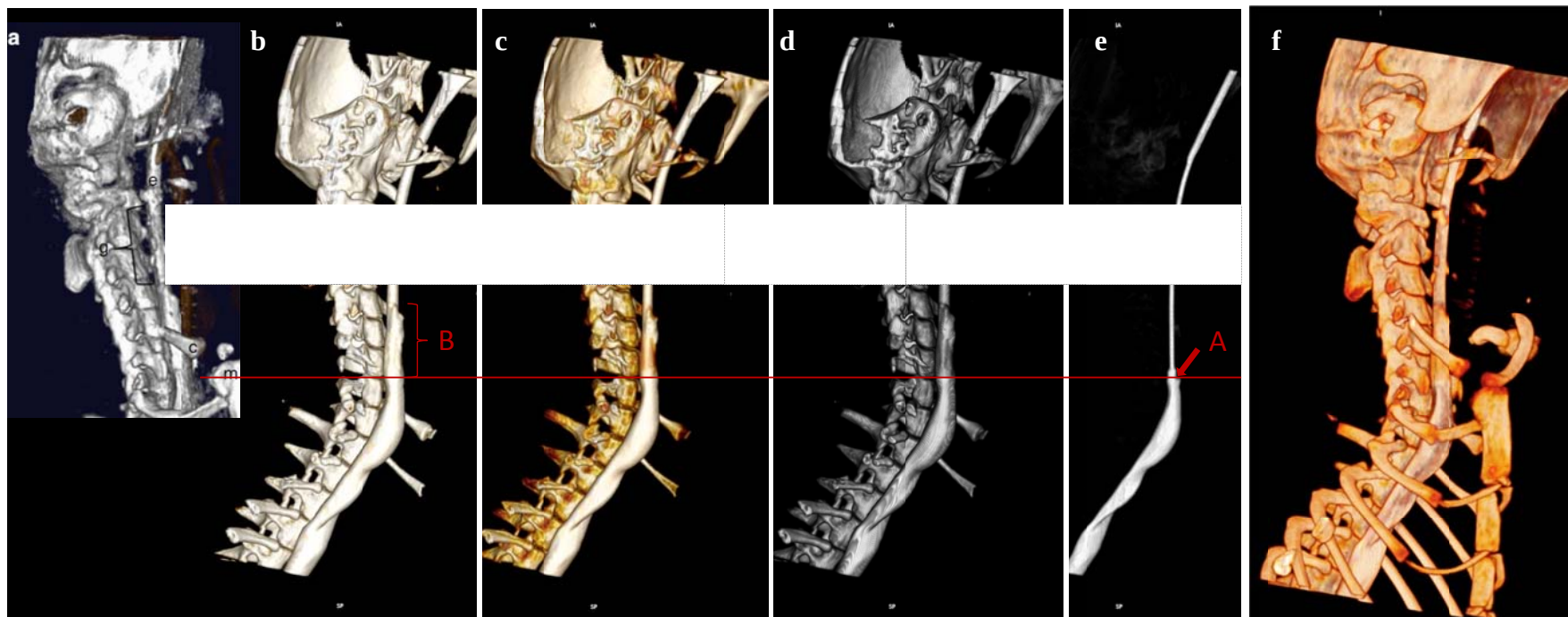
En annan aspekt på detta är att den enskilde forskaren har ”äganderätt” till sina egna vetenskapliga resultat. I det här fallet äger således Oscar Simonson resultatet av denna undersökning och den figur som beskriver resultatet. Fram till dess han bad att få lämna författarlistan, har han samtyckt till att hans resultat användes i artikeln. I utredningen har det dock inte framkommit att Simonson bett att hans resultat skulle tas bort från uppsatsunderlaget, när han lämnade författarlistan. Hans samtycke till att figuren som sådan fick användas i uppsatsen, har därför kvarstått.

Det kan ifrågasättas om inte Simonsons bidrag till studien borde ha tillerkänts i ett *acknowledgement* som angett att han genomfört den datortomografiska undersökningen. Se *The European code of conduct* som säger att ”*Intellectual contributions of others should be acknowledged and correctly cited*”.

Sammanfattningsvis är den centrala frågan tolkad utifrån ett oredlighetsperspektiv inte vad den datortomografiska bilden visar eller inte visar, utan om författarna vid uppsatsskrivandet, medvetet eller av oaktsamhet, presenterat forskningsresultat som erhållits av annan forskare för att stödja uppsatsens huvudtes, trots att ingen i författargruppen haft kunskap om avgörande metodologiska eller tolkningsrelaterade detaljer. Utredaren finner att det förhåller sig på det sättet.



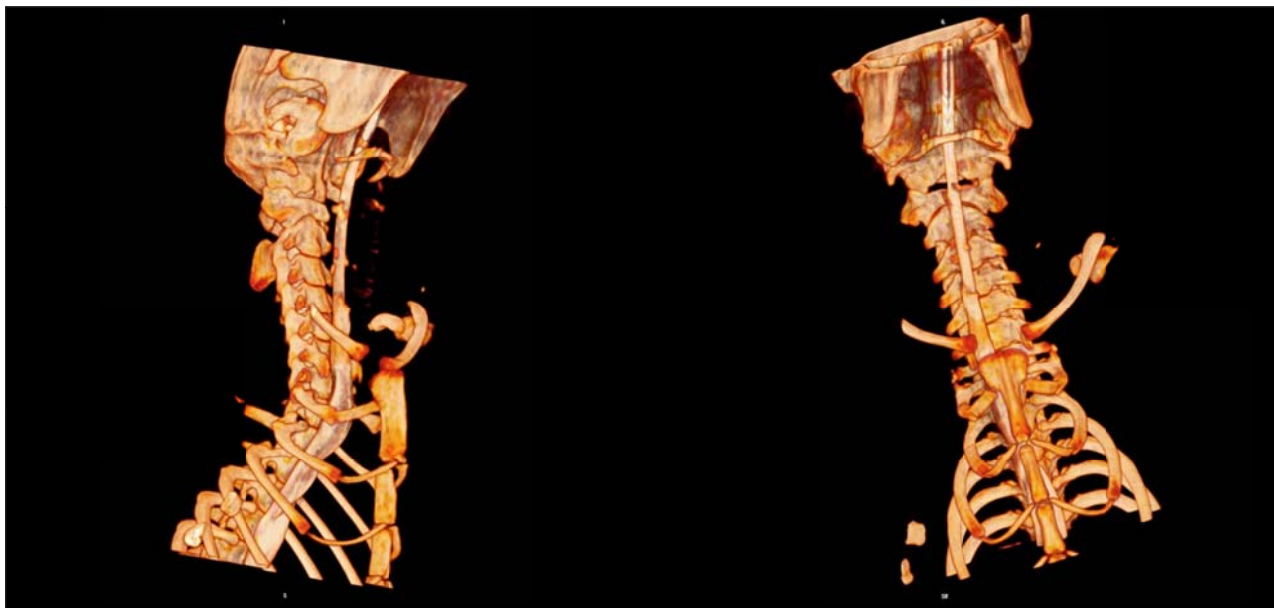
Figur 1. Analys av bildunderlaget till Figur 8 i Sjöquist et al. Varje bildtriplt visar identiska sagittala (uppåt vänster) och frontala projektioner (uppåt höger). Inom varje triplt visar den violetta linjen i sagittal- och frontalprojektionerna nivån för den transversala projektionen neråt vänster. De ljusgröna linjerna visar de mätningar som gjorts. A) diameter av det kontrastfyllda området i höjd med kateterspets. B) området som kontrastfyllts i retrograd riktning några mm ovan spetsen. C) ytterligare några mm upp är endast sonden kontrastfylld med en uppmätt inre diameter av 0,85 mm. Små mängder kontrast kan skönjas utanför sonden upp till 1,93 cm ovan kateterspetsen. D) utgörs av samma mätposition som C), men med annan attenuering. För ytterligare förklaring hänvisas till texten.



Exakt samma bild hanterad på olika sätt

Manubrium framgår

Figur 2. a) utgörs av Figur 8a från Sjöqvist et al. b) till f) representerar olika sätt att digitalt hantera samma bildprojektion. Röd linje A visar nivån för manubrium - och positionen av kateterspetsen. Röd klammer B motsvarar den del av esofagus som fyllts i retrograd riktning från kateteroliven. Den grå zonen motsvarar protesens läge såsom det markerats av författarna inom klammern i bild a).



Figur 3. Samma bildunderlag som i Figur 2 ovan presenterat i två projektioner för att åstadkomma bättre friprojektion av halsens strukturer.

Punkt 2

Det ifrågasätts om viktutvecklingen efter insättande av matstrupsprotes är sådan att man kan tala om att djuren har en fungerande matstrupe.

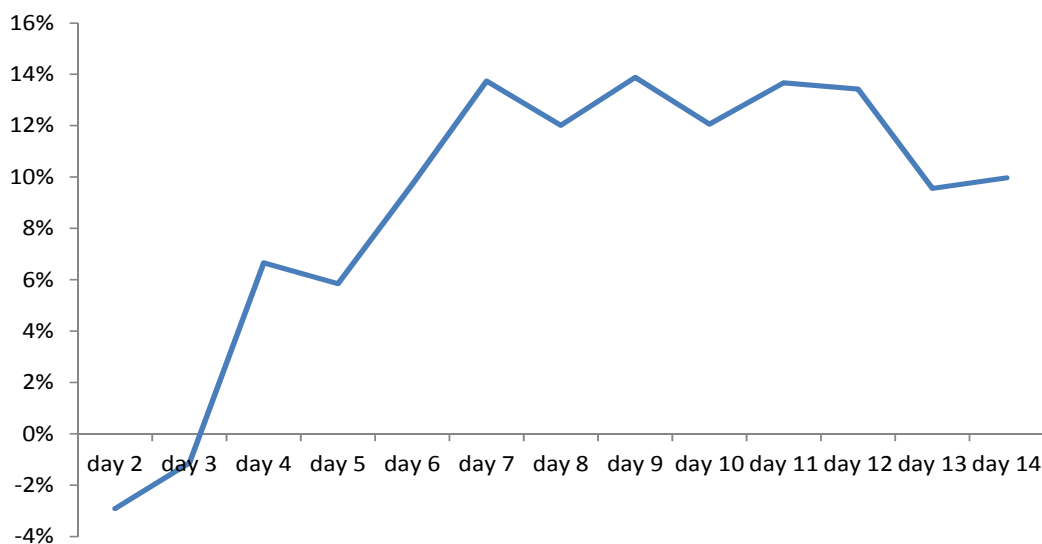
I Abstract skrivs: *"All animals survive the 14-day study period, with patent and functional grafts, and gain significantly more weight than sham-operated animals."* Detta påstående är felaktigt eftersom det inte förekom någon *"weight gain"*, dvs. viktökning, överhuvudtaget i försöket, något som klart framgår av de resultat som redovisas i artikeln (se bl.a. figur 7c). Eftersom korrekta data redovisas senare i artikeln, anser utredaren inte att uppgiften i Abstract ger en sådan falsk eller förvrängd uppgift som kan utgöra vetenskaplig oredlighet. En observant reviewer borde dock ha noterat felaktigheten.

Avseende djurens viktutveckling skriver man i stället i uppsatsens resultatdel: *"Interestingly, the transplanted animals' weight curves were significantly better than those of the sham surgery group from day 4 onward)..."* Dessa resultat finner man således i uppsatsens figur 7c som presenterar den postoperativa viktutvecklingen i de råttor som opererats med en syntetisk matstrupsprotes respektive utan sådan. De djur som användes i detta försök beskrevs vara åtta veckor gamla manliga Sprague-Dawley-råttor, vilka enligt egen erfarenhet, litteraturen och tillverkarens material borde ha en vikt som är ungefär 250 gram. De tillhandahållna viktdata som erhållits från laboratoriet visar dock att djuren vägde snarare 400 gram än 250 gram, vilket innebar att deras ålder snarare var tolv än åtta veckor. Det anges ingenstans explicit hur många djur som använts. Från uppsatsens metoddel kan man ges uppfattningen att det är tio djur i varje grupp. (*"Adult Sprague-Dawley rats (n=10) were anaesthetized...midline, cervical incision was made..The oesophagus was bluntly dissected and mobilized. ...resected and replaced with a reseeded, decellularized scaffold."*). Institutionen anger dock att figuren endast baseras på fyra djur, varav två är kontroldjur. När utredaren gör en egen figur baserad på de djurvikter som institutionen tillhandahållit blir den identisk med den som finns i uppsatsen. Här upphör överensstämmelsen. Den signifikanta skillnad i viktutveckling mellan grupperna som presenteras, och på vilken protesens funktionalitetskriterium delvis vilar, kan inte reproduceras, vilket var ett mycket väntat resultat baserat på det faktum att statistiken endast baserades på två djur i varje grupp.

Faktum är att viktnedgången är påtaglig i båda grupperna, 124, 128, 170 och 191 gram, vilket visar att matintaget inte var tillfyllt för något av de fyra studerade djuren. Denna viktnedgång skall jämföras med viktutvecklingen i en frisk icke opererad råtta som väger 400 g, vilken är ungefär fyra gram per dygn, dvs. ungefär 50 gram under den aktuella perioden. Efter en relativt stor operation minskar en rattas vikt under de kommande dagarna upp till någon vecka, för att sedan stabiliseras, och sedan öka igen - såvida inte den operativa åtgärden orsakat en signifikant funktionsstörning av något slag. Om de opererade råttorna i denna studie haft en välfungerande matstrupe borde alltså deras viktnedgång ha avstannat, och de borde ha stabiliserat, eller kanske till och med ha ökat, sin vikt under försökets sista dagar. Så var alltså inte fallet, utan det förelåg snarare en allt ökande daglig viktförlust i båda försöksgrupperna. Dessa redovisade data visar att ingen av experimentgrupperna hade ett tillfredsställande matintag under studieperioden.

En närmare analys av uppsatsens figur 7c visar dessutom att den skillnad i kroppsvikt som förelåg mellan de båda experimentgrupperna uppkommit redan under försökets första sex – sju dagar. Figur 4 nedan visar den ackumulerade procentuella viktskillnaden mellan grupperna över tid. Figuren visar klart att skillnaden mellan grupperna uppkommit före dag sju. Därefter var minskningshastigheten jämförbar mellan grupperna. Dessutom framgår av figur 7c i uppsatsen att minskningen i absoluta mått snarare accelererade under försökets sista dagar. En rimlig tolkning är att orsakerna till den uppkomna skillnaden mellan försöksgrupperna bör sökas i vad som sker den första veckan efter operationen, och inte i matstrupens funktion under försökets senare del.

De data som redovisas i uppsatsen stödjer således inte författarnas tolkningar. Utredaren anser dock detta inte vara fråga om ett sådant avsteg från god vetenskaplig sed som utgör vetenskaplig oredlighet. Istället är det fråga om den typen av kvalitetsbrist som bör ha hanterats i peer review-granskningen innan publikation.



Figur 4. Ackumulerad skillnad i procentuell viktnejdgång mellan de två försöksgrupperna. Positivt värde speglar större viktnejdgång i kontrollgruppen.

Punkt 3

Det sägs föreligga datortomografiska bilder som visar att matstrupen inte är funktionell och att författarna valt bort att redovisa dessa bilder/denna information.

I det digitala överlämnade bildmaterialet finns en undersökning daterad 2013-06-03 som mycket riktigt visar ”a ratshow food and hair mixed with contrast fluid lodged in the proximal part of the reseeded esophagus”. Frågan är om denna observation kan generaliseras till att gälla utöver vad som noterats i denna enda råtta. Envar som i stor omfattning arbetat med experimentella studier på små djur känner till att det föreligger en betydande utfallsvariation mellan djuren, något som är speciellt tydligt när försöken innefattar ”tekniska” åtgärder, såsom i denna studie. Dessutom gäller inte sällan att ”dåliga” resultat ses under en teknisk inlärningsfas. En vetenskaplig tolkning kan därför endast göras på gruppdata och inte på analys av enstaka djur.

Punkt 4

Här ifrågasätts om det finns morfologiskt stöd för att säga att protesen täckts med epitel.

Figur 7a sägs visa GFP-positiva celler fastväxta på den syntetiska matstrupsprotesen. Bilden är svårtolkad och det går inte att se hur preparatet snittats, och således inte vilken projektion som använts. Däremot är förstoringen relativt låg; den bar som ligger i bilden avser 50 µm. Även om utredaren kan se de celler som anmälarna inte ser, kan utredaren inte bedöma om bilden utvisar ”GFP-positiva celler fastväxta på den syntetiska matstrupsprotesen”. Sammanfattningsvis går det inte utifrån underlaget att säga att det saknas stöd för detta påstående i uppsatsen.

Övriga anmärkningar mot uppsatsen Sjöqvist et al.

Utöver dessa fyra påpekanden från anmälarna föreligger ytterligare några tveksamheter/svagheter i detta arbete.

I Abstract skrivs: ”All animals survive the 14-day study period, with patent and functional grafts.” De överlämnade laboratorieböckerna visar att detta påstående är felaktigt. Flera djur avled, i huvudsak till följd av protesproblem. Påståendet förklaras inte heller senare i uppsatsen, vilket innebär att informationen i uppsatsen som helhet, i vart fall, är missvisande.

I figuren 7 visas en immunhistokemisk färgning för desmin och sägs att positivitet i preparatet talar för arteriolinväxt. Figuren talar snarare för förekomst av pericytliknande fenotyper, vilka uppträder tidigare i regenererad vävnad än arterioler.

Utredaren noterar även en felskrivning i andra spalten sid 3, rad 2 där det sägs: ”...($E=0.12\pm0.9$ and $E=0.15\pm0.9$ for the native and decellularized oesophagus, respectively, $n=3$; Fig. 2r,s) respectively.” Rimligen borde det stå 0.09 i stället för 0.9. För övrigt är angivandet av spridningsmått av typ standard deviation meningslöst för $n=3$.

Det är inte klart hur ”patency” av den transplanterade matstrupsprotesen kalkylerats. Detta beskrivs under rubriken *Histological and functional graft evaluation post mortem* längst ner på sidan 6. Metodreferensen som anges är till ett tidigare eget arbete från 1995 där metoden inte använts för att beräkna ”patency” av matstrupe på råtta, utan endast ”patency” av transplanterad trakea på gris. Detta gjordes med hjälp av två vinkelräta diameterar. Mätning och analys av trakealumen är förstås lätt eftersom strukturen är ”öppen” med ett permanent lumen som öppethålls av trakealringarna. Dessutom torde det gå an att få relativt reproducerbara mått för dessa diameterar på ett betydligt större djur än råtta. I den aktuella studien beskrivs ”patency” ”expressed as a ratio between graft diameter and adjacent native oesophagus”. Det är rimligt att man kan mäta två reproducerbara diameterar för lumen på den syntetiska matstrupsprotesen, men hur det går till för den närliggande matstrupen är svårt att förstå. Denna är nämligen i normalfallet sammanfallen, utom när en matbolus passerar, varvid den ena lumendiameteren kan approximeras till ”0”. Utredaren förstår heller inte hur det är möjligt att erhålla så precisa mått att

medeltalen kan beskrivas i form av tiotusendelar, dvs. med en mätnoggrannhet av 0,01 % som har gjorts. För övrigt anges måttet för ”*patency*” i metodens referensuppsats vara ett ”*ratio*” mellan uppskattade tvärsnittsytor, och inte ett ”*ratio between graft diameter and adjacent...*”.

Till sist argumenterar författarna för att den valda postoperativa tidsperioden om 14 dagar motsvarar en postoperativ period om ett år på människa. Denna tidsrelation må vara sann vad livsålder beträffar, men är inte sann vad basala biologiska processer beträffar. Sårsläkningens alla processer går alltså inte 26 gånger snabbare på råttan än på människa, bara för att vår levnadsålder är ungefär 26 gånger längre. Utredaren anser dock inte att detta är fråga om ett sådant avsteg från god vetenskaplig sed som utgör vetenskaplig oredlighet. Istället är det fråga om den typen av kvalitetsbrister som bör ha hanterats i peer review-granskningen innan publikation.

Utöver dessa kommentarer ser utredaren det som påkallat att nämna att de försöksjournaler som översänts var mycket bristfälligt förda och saknade mycket information. Det var inte möjligt utifrån journalerna att tänka i termer av spårbarhet, dvs. att kunna följa ett försök från försöksjournalen till uppsatsen, eller i reciprok riktning, från uppsatsen till journalen. Utredaren anser inte heller detta vara fråga om ett tillräckligt stort avsteg från god vetenskaplig sed att det utgör vetenskaplig oredlighet.

Övergripande synpunkter

Det bärande resultatet i denna studie är enligt diskussionen i uppsatsen ”*..the successful development and transplantation of a decellularized donor oesophagus,..that yields a functional graft in vivo ..*”. Beskrivningen att protesen fungerar utgör således en validering av att det tekniska utvecklingsarbetet faktiskt resulterat i något som man skulle kunna kalla en kliniskt användbar prototyp. Explicit innebär det att de funktionella resultaten av de *in vivo*-försök som gjorts varvid protesen inopererats på rätt plats (så kallad ortotop transplantation) på råttans hals är bärande för uppsatsens vetenskapliga värde. Även om samma kvalitetskrav gäller för all publicerad vetenskap ser utredaren att författarna bör visa extra omsorg om de resultat som faktiskt bär, eller validerar, det som är uppsatsens huvudbudskap.

Det föreligger åtminstone ett signifikant avsteg från vad som är god sed i forskning och dessutom ett antal basala vetenskapliga brister i detta arbete.

Avsteget från god sed i forskning är att använda sig av forskningsresultat som annan forskare än någon av författarna tagit fram och vars kvalitet och ursprung inte någon av författarna kan ta ansvar för, i detta fall den datortomografiska undersökningen av en opererad råttas esofagus. Vidare har författargruppen, rimligen till följd av sin bristande insikt i hur undersökningen genomförts, presenterat resultaten på ett felaktigt sätt som ogrundat ger ett stöd för uppsatsens huvudtes. Detta är, i vart fall, oaktsamt. Huvudförfattaren har ansvar för detta förhållande, vilket utgör vetenskaplig oredlighet.

Övriga punkter som lyfts fram av anmälarna, och som iakttagits av utredaren, speglar vetenskapliga brister som borde ha hanterats av denna välrenommerade tidskrifts reviewersystem. De kan tolkas spegla slarv, eller brådska, eller okunskap, eller oaktsamhet. Utredaren saknar dock grund för att otvetydigt säga att de speglar just sådan oaktsamhet som utgör ett avsteg från god forskningssed. Eftersom bristerna är sådana att uppsatsens läsare riskerar att göra feltolkningar av de resultat som presenterats bör ändå tidskriften informeras om dem, liksom om förhållandet ovan.

Anmälan av den 18 augusti 2014, med ett amendment daterat den 24 september 2014.

I denna anmälan argumenteras för att uppsatserna 1 till 6 speglar vetenskaplig oredlighet. Dessa uppsatser redogör bland annat för operation och uppföljning av tre patienter som opererats på Karolinska och då erhållit en syntetisk trakeaprotos. I anmälan kallas de case 1, case 2 respektive case 3. Utredaren kallar dem i denna text för patient 1, patient 2 och patient 3.

Grovt sett kan kritiken delas in i fyra delar. För det första avser den en central fråga av forskningsetisk valör, den om det funnits de etiktillstånd som lagen kräver för ”forskning som avser människor”. För det andra gäller det frågan om vilken kunskap författarna rimligen kunde ha haft om patientens/patienternas kliniska tillstånd när uppsatserna sändes in för publikation. För det tredje avser den utelämnade av viktig information om patienternas kliniska tillstånd vilket lett till en falskt förskönande bild, och för det fjärde brott mot läkemedelslagstiftningen.

Anmälarna upprepar vissa kritiska synpunkter för flera uppsatser. Utredaren väljer att endast kommentera dessa i ett enda sammanhang, nämligen avseende den uppsats där de först framförts.

De tre patienterna

Nedan sammanfattas kort de tre opererade patienterna.

Patient 1

Denne patient är en trettiosex årig man med eritreanskt ursprung som var boende på Island och som i oktober 2009 primäropererades i Reykjavik pga en mucoepidermoid trakealcancer lokaliserad i carinahöjd. Operationen blev komplicerad med perforation av bronk, av vena azygos och av gren till arteria pulmonalis. Postoperativt uppkom bland annat svampinfektion och miliartuberkulos. Efter ett långvarigt och komplicerat postoperativt förlopp erhöll han fulldos strålning varefter hans tillstånd förbättrades. Tidigt år 2011 noterades ett kliniskt misstänkt recidiv i form av en bronkialförträngning på höger sida. Detta föranledde kontakt med Paolo Macchiarini och Karolinska. Efter en administrativ process opererades han på Karolinska den 9 juni 2011 med borttagande av trakeas nedersta del och dess förgrening till huvudbronkerna, och därefter ersättning med en syntetisk trakeaprotos som uppenbarligen tillverkades på University College London och sedan importerades till Sverige för seeding med egna stamceller i en så kallad bioreaktor. En månad efter operationen överfördes han åter till Island för fortsatt uppföljning. Han återkom dock regelbundet till Karolinska för kontroll och för åtgärd av ett tillväxande fistelsystem som till sist utvecklades till en livshotande esofagotrakeal fistel. Efter alltmer aggressiva försök att kirurgiskt hjälpa honom avled han den 30 januari 2014, 30 månader efter att han erhållit sin syntetiska trakeaprotos.

Patient 2

Denne patient är en trettio år gammal amerikansk man från Maryland som i juni 2011 diagnosticerades med en adenocystisk trakealcancer som i USA bedömdes inoperabel. Han gavs strålning mot tumören vilket gjorde att den krympte. Efter att patienten sökt information på Internet tog han själv kontakt med Paolo Macchiarini. Efter bedömning överförde denne patienten till Karolinska för operation med borttagande av tumör och ersättning med syntetisk trakeaprotos tillverkat av ett annat plastmaterial än det som användes på patient 1 5,3 månader dessförinnan, och som tidigare inte använts. Enligt uppgift var det inte möjligt att operera patienten i USA eftersom det saknades tillstånd från FDA att använda det aktuella materialet. Operationen genomfördes den 17 november 2011 på Karolinska. Protesen var, såvitt kunnat

utrönas, tillverkad av Harvard Bioscience Inc i Boston och sedan importerad till Sverige. Patienten skrevs ut till hemmet i januari 2012, varefter han intervjuades i bland annat CBS den 16 januari och sade *“Right now I am cancer free. I am happily cancer free, so now it’s just the daily routine of getting stronger and getting back together.”* Det saknas formell information från USA om det fortsatta förloppet efter detta, men uppenbarligen lades han in akut på sjukhus lite mer än en månad senare, februari-mars år 2012 och avled den 5 mars, 3,6 månader efter operationen på Karolinska och 49 dagar efter intervjun i CBS. Föräldrarna har valt att inte offentliggöra dödsorsaken.

Patient 3

Denna patient är en tjugotvå år gammal kvinna från staden Ordu i norra Turkiet som erhöll en iatrogen trakealskada i samband med en handsvettsoperation, rimligen en torakoskopisk sympatektomi, och där försök att reparera skadan i Turkiet misslyckats. Ansvariga läkare i Turkiet tog kontakt med Paolo Macchiarini som träffade patienten under våren 2012. Det gjordes en preoperativ utredning varunder hon fick vänta fyra månader på operation. Anmälarna anger med stöd av patientens anamnes i journalen att hennes kliniska tillstånd var stabilt och inte försämrades nämnvärt under dessa fyra månader. Hon opererades på Karolinska den 24 juli 2012 med mål att förbereda för insättning av syntetisk trakeaprotos varvid man bland annat tog bort den högra lungan. Efter att ha stabiliserats och infektionsbehandlats opererades hon den 7 augusti 2012 med en trakeaprotos av liknande eller samma material som patient 2; vilket har inte kunnat klarläggas inom utredningens ram; och som tillhandahållits av företaget Nanofiber Solutions i Columbus, Ohio. Redan två veckor efter denna operation uppträdde en fistel till esofagus som behandlades med sk. *stents* vid upprepade tillfällen. På grund av ”materialtrötthet” och ”kollaps” reopererades hon 11 månader senare, den 9 juli 2013, med en ny protes av samma material. Efter omfattande postoperativa komplikationer med ny fistelproblematik intensivvårdas hon fortfarande på Karolinska, 2,5 år efter den första operationen, med omfattande luftvägsrelaterade svårigheter.

Uppsats 1

Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Le Blanc K, Blomberg P, Bozoky B, et al. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet* 2011; 378: 1997-2004.

I denna uppsats, som handlar om patient 1, rapporteras resultatet av den första transplantationen av syntetisk trakea på människa. Denna uppsats utgör en viktig referens för de övriga uppsatserna.

Anmälarna anger att uppsatsen skickades in till *Lancet* redan den 11 oktober 2011 och hänvisar till direktkontakt med *Editorial assistant* på tidskriften *Lancet*. Paolo Macchiarini har uppvisat dokumentation som visar att den accepterades den 7 november, att proofs skickades till författarna för godkännande den 8 november och att reviderade proofs sändes den 10 november. Uppsatsen publicerades online den 24 november 2011 och i tryckt form den 10 december 2011.

Utredaren noterar inledningsvis att en av anmälarna, Karl-Henrik Grinnemo, är medförfattare till, och därmed medansvarig för, denna uppsats som insändes för publikation 34 månader innan anmälan om misstänkt oredlighet gjordes. Utredaren noterar även att samtliga författare enligt tidskriftens (*Lancet*) författarregelverk, intygat enligt nedan:

I agree with: the plan to submit to The Lancet; the contents of the manuscript; to being listed as an author; and to the conflicts of interest statement as summarised. I have had access to all the data in the study (for original research articles) and accept responsibility for its validity.

Nedan beskrivs i punktform kritikens huvuddelar, samt vår tolkning av de felaktigheter som uppges föreligga.

I uppsatsens sammanfattning sägs ”*There were no major complications, and the patient was asymptomatic and tumour free 5 months after transplantation.*”

Uppsatsen insändes som nämnts ovan till Lancet den 11 oktober 2011, dvs. 124 dagar eller 4,1 månader efter operationen, och accepterades efter ett omfattande revisionsarbete, enligt dokumentation erhållen från Paolo Macchiarini, den 7 november, dvs. exakt fem månader efter operationen. Det är inte omöjligt att man vid revisionen kunnat korrigera uppföljningstiden till nästintill den uppgivna tidpunkten ”5 månader”.

Paolo Macchiarini anger att Karl-Henrik Grinnemo i mail till författaren Jungebluth den 29 augusti, dvs. 2,7 månader efter operationen, skrivit underlaget till den del av uppsatstexten som avser det postoperativa förloppet och därvid beskrivit ett gott kliniskt tillstånd vid utskrivningen, vilken uppenbarligen skett den 8 juli, en månad efter operationen. Paolo Macchiarini anger att ingen av de kliniska kollegerna i forskargruppen informerat honom om att någon förändring skett därefter. Paolo Macchiarini uttalar dock inget som explicit ger stöd åt att uttalandet i texten om patientens kliniska tillstånd fem månader efter operationen baserades på kända fakta vid den tidpunkten.

Av underlagen framgår det vidare att patienten vårdades på Island tiden före och kring femmånadersstrecket och återinlades på Karolinska efter c:a 5,5 månader, den 21 november, vilket var tre dagar innan uppsatsen publicerades på nätet. Då uppvisade patienten ett nedgången tillstånd med sju kilograms viktneidgång och med tecken på att höger lunga inte fungerade. Resultaten av de undersökningar som gjordes på Island innan patienten återinlades på Karolinska har inte funnits med i vårt utredningsmaterial, men det är högst osannolikt att patienten varit asymtomatisk efter fem månader, dvs. 14 dagar innan återinläggningen på Karolinska. Här bör noteras att patienten under tiden på Island bör ha stått under vård av någon av uppsatsens två isländska medförfattare. Det hade alltså varit möjligt, till och med utan svårighet, att säkerställa patientens korrekta kliniska tillstånd efter fem månader.

Sammanfattningsvis finns ingen dokumentation som anger på vad författarna stödjer påståendet att ”... *the patient was asymptomatic and tumour free 5 months after transplantation*”.

I uppsatsens sammanfattning sägs: ”...*5 months after transplantation. The bioartificial nanocomposite has patent anastomoses, lined with a vascularised neomucosa, and was partly covered by nearly healthy epithelium.*” Anmälarna anger att det saknas journalunderlag för detta påstående.

I de översända handlingarna saknas underlag för detta påstående. Det framgår av uppsatsen att ”*Control endoscopies were done postoperatively daily for the first 7 days, for inspection of the graft and anastomoses. Bronchoscopies were then done once a week during admission to hospital, and once a month thereafter.*” Utredaren har funnit att bronkoskopier gjorts dag 1,7,9,10,11,12,13,21,56,61,68 och 76 efter transplantation av trakeaprotet. I beskrivningen av de flesta av dessa saknas uppgift om att biopsier tagits. PAD från material som tagits vid bronkoskopier den 4, 16 och 24 augusti, dvs. 56 dagar (8 veckor), 68 dagar (10 veckor) och 76 dagar (11 veckor) efter operationen uppvisar resultat som inte är förenliga med påståendet om ”*partly covered with a nearly healthy epithelium*”. Den PAD-beskrivning av slemhinnebiopsi efter åtta veckor, dvs. två månader, som finns i journalen; ”enstaka

mesenkymala celler och inget välutvecklat cellager”, stämmer inte överens med den bild som presenteras i Figur 2B v-vi, som visar synbart respiratoriskt epitel. Denna skillnad kan inte förklaras.

I uppsatsen sägs: *”1 week after surgery, the bronchoscopy (webvideo 3, figure 2A) showed a normal and patent airway bleeding from its inner layer at the contact with the scope; the obtained biopsy samples showed the presence of necrotic connective tissue associated with fungi contamination and neoformed vessels (figure 2B).”*

Anmälarna anger att det saknas information i Karolinskas journalsystem som anger att den påstådda biopsin är tagen och/eller analyserad. Utredarna har heller inte funnit denna biopsi i det journalmaterial som tillhandahållits från Karolinska. Det finns alltså inget underlag som visar att påståendet är sant.

I uppsatsen sägs: *”The biopsy sample 2 months after transplantation showed large granulation areas with initial signs of epithelialisation and more organised vessel formations, and no bacterial or fungi contamination (figure 2B).”*

Anmälarna anger att den första dokumenterade biopsin togs den 4 augusti 2011, dvs. åtta veckor efter operationen. Utredarna har granskat PAD-svaret för denna biopsi i journalhandlingarna från Karolinskas patologavdelning. Innehållet i PAS-svaret stödjer inte påståendet i uppsatsen.

I uppsatsen sägs: *”5 months after transplantation, the patient is asymptomatic, breathes normally, is tumour free, and has an almost normal airway.”*

Detta påstående har kommenterats ovan. Utredaren har inte i journalhandlingarna eller i övrigt hittat något underlag som stöder detta påstående.

I uppsatsen sägs: *”the initial fungal infection had resolved within 4 months from transplantation; later the endoluminal surface was partly lined with respiratory mucosa, at which we noted nearly healthy epithelium and proliferating endothelium.”*

Anmälarna anger att det saknas information om förhållandena efter fyra månader i Karolinskas journalsystem. Paolo Macchiarini säger i sitt svar dels att man i uppsatsen använder språket *”within 4 months”*, dels att allt bygger på information från Karl-Henrik Grinnemo som i mail den 29 augusti 2011, dvs. 2,7 månader efter operationen, beskrivit patientens status vid utskrivningen. Denna beskrivning innebar att det inte fanns tecken på *”aktiv infektion”* vid utskrivningen.

I uppsatsen sägs: *”Taken together, these results provide evidence that a successful organ regeneration strategy has been accomplished (panel). The successful overall clinical outcome of this first-in-man bioengineered artificial tracheobronchial transplantation provides ongoing proof of the viability of this approach,”*

Anmälarna anger att detta påstående saknar stöd. Meningen hänvisar till observationer som gjorts efter fyra månader. Utredaren anser att det är ett överdrivet, och inte vetenskapligt vedertaget språkbruk, att använda fraser som *”successful overall clinical outcome”* och *”successful organ regeneration strategy”* endast baserat på vad som förevarit under de första fyra månaderna efter transplantationen av den aktuella trakeaprotesen, under vilken tidsperiod man inte kunnat visa resultat som övertygande talar för att någon regeneration överhuvudtaget skett. Det är dock svårt att ta ställning i frågan om detta speglar avsiktlig villfarelse eller bara överdriven kritiklös optimism.

I uppsatsen (sid 1998, spalt 1) skrivs följande: "We obtained written informed consent from the patient, and the transplant procedure was approved by the local scientific ethics committee." Anmälarna anger att båda dessa uppgifter var osanna.

Den Regionala etikprövningsnämnden anger vid direkt förfrågan från KI att det saknas ansökan för den aktuella forskningen.

Anmälarna har överlämnat ett "informed consent" som finns i Karolinskas journalsystem och som är daterat den 26 juni, dvs. 17 dagar efter operationen. Paolo Macchiarini har uppgett att månaden är felskriven, och att "juni" rätteligen skall vara "maj" och har angett som stöd för detta att dokumentet inskannades i det digitala datasystemet den 26 maj. Karolinska har bekräftat att dokumentet faktiskt inskannades den 26 maj 2011. Utredaren finner därför det utrett att dokumentet undertecknats innan operationen. Däremot är detta *informed consent* formulerat så att det endast täcker själva "sjukvården", dvs. de planerade kirurgiska åtgärderna, och medger inte i något enda avseende deltagande i forskning. Utredaren ser därför inte anledning att, med något undantag, kommentera formuleringarna i detta *informed consent* i detalj.

I detta sammanhang kan nämnas att det även i löpande text i ett sammanfattande brev från remittenten i Reykjavik av den 3 augusti 2013-anges att det fanns etikgodkännande. Det framgår dock inte varifrån den uppgiften är hämtad.

Paolo Macchiarini försvarar uppgiften om etikgodkännande med att referera till en inläga från överläkaren Richard Kuylenskierna den 30 november 2014 som beskriver sina kontakter med LMV, forskningsetikkommittén och chefsläkare vid Karolinska. Utredaren finner att denna inläga endast försöker belysa det medicinskt etiska problem som genomförandet av själva operationen innebar, och tar inte upp den forskningsetiska aspekten.

Sammanfattningsvis saknas godkännande från "the local scientific ethics committee". Påståendet i uppsatsen är alltså felaktigt.

I amendment daterat den 24 september 2014 ifrågasätter anmälarna om patienten faktiskt hade ett tumörrecidiv. Det fanns en uppenbar klinisk misstanke om sådant, men anmälarna anger att det inte var PAD-verifierat innan reoperation föreslogs och sedermera genomfördes, och ej heller verifierades efter operationen. Denna fråga har relevans för denna utredning endast utifrån frågeställningen om uppsatsens påstående att patienten faktiskt hade "recurrence" av sin tumörsjukdom vid operationen är sant eller ej.

Utredaren noterar här att utredning med bronkoskopi gjorts på Island den 11 februari 2011, vilken visade en bronkialförträngning på höger sida. Trakealbiopsi som togs och som var av bra kvalitet visade då endast granulom. Den 18 maj 2011, sex dagar innan patienten skrivs in på Karolinska, skrivs remiss för positronemissionstomografi (PET) kombinerad med datortomografi (PET/DT) med informationen: "Nu recidiv av...". "Vi planerar trakealtransplantation (ej tidigare utförd i Sv)". "snarast bedöma om tumören är disseminerad". Den 19 maj, fem dagar innan patienten inkommit till Karolinska, skrevs remiss för datortomografi med följande information: "Nu recidiv av tumör."; "Patienten är planerad för radikal kirurgi den 7/6... med rekonstruktion av luftvägar." Dessa båda undersökningar gjordes den 24 respektive den 25 maj. Datortomografin påvisade en expansivitet som var mindre än 10 mm³ och dessutom flera "mjukdelsmassor" som misstänktes vara lymfkörtlar, eller vara relaterade till den tidigare givna strålbehandlingen. PET-DT med ¹⁸F-FDG bekräftade att det fanns ett område med ökat upptag vilket i remissvaret beskrivs som "det kända tumörrecidivet". Den 26 maj visar PAD från två px som tagits en respektive två cm ovan tumören bara normal respiratorisk slemhinna.

Trots den utvidgade preoperativa utredningen saknades således fortfarande en PAD-verifierad diagnos innan det stora livshotande ingreppet gjordes. Fryssnitt tagna under pågående operation visade heller ingen tumör. Operationspreparatet, vilket skulle ge det definitiva svaret på frågan om det förelåg ett recidiv, har uppenbarligen inte undersökts då ingen information om detta går att återfinna i Karolinskas databaser. Det saknas även uppgift i operationsberättelsen om att operationspreparatet överhuvudtaget sänts för patologisk-anatomisk undersökning, något som är *lege artis* vid tumörkirurgi. Hur detta kommer sig är helt oförklarligt.

Dessa uppgifter inger sammantagna misstanke om att patienten faktiskt inte hade ett aktivt tumörrecidiv, en fråga som även anmälarna väcker. Baserat på detta ifrågasätter anmälarna således dels den medicinska ändamålsenligheten med det gjorda ingreppet, dels om man genomfört den preoperativa utredningen på ett korrekt sätt, och dels om det är *lege artis* att inte PAD-verifiera en misstänkt tumör i ett resektionspreparat. Dessa allvarliga frågor är av den arten att sjukvårdshuvudmannen bör ta ställning till om de skall föranleda en egen utredning.

I amendment av den 24 september anger anmälarna även att den postoperativa behandlingen har innefattat användning av tre läkemedel på ett icke korrekt sätt för att åstadkomma ”*regenerative boosting therapy*”. Det första, rekombinant transforming-growth factor $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$), tillverkas av företaget R&D Systems, är egentligen inget läkemedel, utan en vanlig kemikalie som är avsedd för laboratoriebruk och inte uppfyller uppställda säkerhetskrav för användning på människa. Det andra är Neupogen® (filgrastim) från Amgen, som är registrerat för annan indikation. Det tredje läkemedlet är NeoRecormon® från Roche som är indicerat för att stimulera bildning av röda blodkroppar. De har alla använts i vad författarna kallar ”supra-terapeutiska doser”.

Detta förhållande är av den arten att det bör utredas av LMV. Härvidlag framkommer det visserligen att LMV den 16 april 2015 som svar på brev från Karolinska tagit ställning i frågan om att verksamheten som sådan sannolikt är att klassa som klinisk läkemedelsprövning alternativt faller under det som kallas ”sjukhusundantaget”. Utredaren har även medvetandegjorts om att LMV har valt att polisanmäla vad som förekommit som misstänkt brott mot läkemedelslagen. Utredaren saknar dock information om huruvida LMV har tillgång till samma kunskapsunderlag som denna utredning.

Det kan för övrigt noteras att journalhandlingarna innehåller information om att Neupogen och NeoRecormon givits, men det går ej att identifiera var/när/hur/om rekombinant TGF- $\beta 3$ givits.

Här bör påtalas att det i *informed consent* skrivs att denna läkemedelsbehandling är utan ”side effects”, vilket är ett gravt felaktigt påstående.

I detta sammanhang är det lämpligt att lyfta fram ett påstående från uppsats 6 (se nedan). Här beskrivs den protes som inplanterats på patient 1:

The need to improve the biomechanical properties of the scaffold and our willing to mimic the native tracheal extracellular matrix (ECM), led to fabrication of the next generation of scaffolds to include FDA approved polymers like polyethylene terephthalate (PET) and polyurethane (PU).

Denna beskrivning av behovet att förbättra den protes som användes på patient 1, visar att forskargruppen inte var nöjd med dess biomekaniska egenskaper. Den nämnda nya typen av trakeaprotres planerades för att kunna användas på patient 2 redan fem månader efter att patient 1 opererats. Det betyder att de brister som föranledde materialutvecklingen måste ha varit väl

kända för författarna redan då uppsats 1 inskickades. Uppsatsen saknar dock fullständigt uppgifter som talar för att materialet inte var optimalt.

Utredaren noterar avslutningsvis att Paolo Macchiarini var huvudförfattare och beskrev sin roll så här: *"PM was the primary investigator and leading author of the report, indicated how to built the three-dimensional nanocomposite, was leading surgeon and was responsible for the preoperative and postoperative course, and oversaw the review process."*

Uppsats 2

Badylak SF, Weiss DJ, Caplan A, Macchiarini P. Engineered whole organs and complex tissues. *Lancet* 2012; 379: 943-952.

Anmälarna anger att uppsatsen hade skickats in till *Lancet* redan den 12 augusti 2011, vilket var 64 dagar efter att den patient opererades vars 8-månadersdata redovisades i uppsatsen, och hänvisar till direktkontakt med Editorial assistant på *Lancet*. Den insändes således redan innan Uppsats 1 insänts. Den var tillgänglig i web-version den 8 mars 2012.

Detta är en översiktsartikel som inte redovisar egna data. Däremot refereras till den patient som utgjorde basen för uppsats 1, dvs. den som i anmälan kallas patient 1 och som opererades i Stockholm den 9 juni 2011.

I artikeln sägs: *The artificial scaffold, which was seeded ex vivo with autologous bone marrow-derived stromal cells (in a bioreactor) and conditioned with pharmacological therapy, was implanted into a patient with a primary recurrent tracheobronchial tumour. The graft was patent, well vascularised, and lined with a well-developed healthy mucosa 8 months after transplantation*⁴⁹.

Anmälarna anger att detta är en felaktig beskrivning av slemhinneläkningen, och att den referens som anges (referens 49 är Uppsats 1 i denna utredning) endast innehåller information om slemhinnan fem månader efter operationen, vars sanningshalt anmälarna för övrigt ifrågasätter. Se texten ovan.

Anmälarna anger även att den enda bronkoskopiska undersökning som har gjorts åtta månader efter operationen härrör sig från den 14 februari 2012. Denna har då gjorts efter att två sk. *stents* tidigare nedförts i trakeal-/bronklumen för att säkerställa fri luftväg. Vid denna undersökning förelåg en misstänkt fistel som även beskrivits vid tidigare undersökningar, och dessutom visade biopsier omfattande granulationsvävnad samt endast delar av eroderat epitel. I borstat material från transplantytan kunde man inte påträffa några epitelceller.

Paolo Macchiarini anför att *"All these criticisms relate to a single sentence within a 10-page review article."* Han hänvisar även till en bronkoskopi utförd den 14 februari 2012 vars visuella intryck var grund för uttalandet i texten. Å andra sidan framgår av en utskrift av den datakommunikation som Paolo Macchiarini haft med tidskriften *Lancet* att proofs på uppsatsen skickades till författarna redan den 1 februari och returnerades den 5 februari. Detta visar att information från bronkoskopin den 14 februari inte kan ha utgjort underlag för påståendet i uppsatsen.

Utredaren noterar även att de journalhandlingar som anmälarna refererar till uppvisar allt annat än att protesen är *"lined with a well-developed healthy mucosa"*. Bland annat finns redan då en fistel som åtgärdats med s.k. *stent*. Det som påstås i uppsatsen är alltså inte styrkt, och har heller inte styrkts av Paolo Macchiarini i efterhand.

Eftersom det saknas originaldata i denna uppsats torde det inte vara oredlighet att det saknas forskningsetisk granskning.

Utredaren noterar att Paolo Macchiarini var huvudförfattare och i den rollen huvudansvarig för uppsatsens innehåll. Dessutom noteras att han var den enda av författarna som hade vetenskaplig arbetsplats i Sverige och som rimligen hade kunskap om det postoperativa resultat som redovisas.

Uppsats 3

Jungebluth P, Haag JC, Lim ML, Lemon G, Sjoqvist S, Gustafsson Y, et al. Verification of cell viability in bioengineered tissues and organs before clinical transplantation. *Biomaterials* 2013; **34**: 4057-4067.

Denna uppsats mottogs den 5 februari 2013, accepterades den 20 februari 2013 och var tillgänglig i web-version den 6 mars 2013. Detta var 6, 6,5 respektive 6,9 månader efter att patient 3, som refereras till i texten, opererades.

Utredaren noterar att de tre anmälarna, Oscar E Simonson, Matthias Corbascio samt Karl-Henrik Grinnemo, är medförfattare på denna uppsats med placeringarna 9-11 av 15 författare. Ävenledes noteras att samtliga författare, enligt tidskriftens regelverk, skall med egen signatur ha accepterat dels sitt medförfattarskap och dels manuskriptet som sådant. Utredaren noterar även att författarna med sin signatur ”..confirm that any aspect of the work covered in this manuscript that has involved either experimental animals or human patients has been conducted with the ethical approval of all relevant bodies and that such approvals are acknowledged within the manuscript.” Till sist noteras att denna uppsats insändes för publicering 1,5 år innan de tre medförfattarna Oscar E Simonson, Matthias Corbascio samt Karl-Henrik Grinnemo anmälde Paolo Macchiarini för misstänkt oredlighet.

I uppsatsen nämns resultatet från patient 3 som exempel på hur den teknik man utvecklat för att studera viabiliteten av celler på bioteknologiskt tillverkade organ och vävnader kan användas.

Anmälarna ifrågasätter om det är med sanningen överensstämmande att beskriva behovet av operation av patient 3 som ”immediate”. Som stöd för detta har man den kliniska bilden som, enligt patientens anamnes i journalen, var relativt stabil under de fyra månader som patienten fick vänta på operationen.

I uppsatsen presenteras data från en borstbiopsi från trakea tagen en vecka efter den operation då patienten erhöll en syntetisk trakeaprotés. Enligt anmälarna saknar journalhandlingarna information såväl om att sådan biopsi tagits, som om resultatet av denna. Paolo Macchiarini anför att denna borstbiopsi inte omhändertagits av Karolinska utan på forskargruppens laboratorium inom KI. Borstbiopsins resultat beskrivs som följer: ”*The early clinical evaluation revealed an initial graft epithelialization as judged from the 1-week post-operative brushing.*” Resultatet visualiseras i Figur 7C i uppsatsen.

I uppsatsen beskrivs resultatet efter fem månader som: ”..a patent and non-contaminated graft without any signs of inflammation”

Enligt anmälarna – som hänvisar till en bronkoskopi som gjordes efter 4,5 månader – fanns betydande granulationer, tidigare genomgången stentning och en etablerad fistel. Denna uppfattning bekräftas av journalhandlingarna som visar att patienten var infekterad både före och efter operationen.

Anmälarna hänvisar även till ett stort antal ytterligare bronkoskopier som gjorts innan fem månader som inte stödjer det beskrivna resultatet efter fem månader.

Paolo Macchiarini anför att han inte haft tillgång till odlingssvar från Karolinskas journalsystem och att de tre kliniska medförfattarna inte berättat för honom om dessa. Han anför även att fisteln och behovet av *stent* berodde på tidigare kirurgi.

Oaktat om Paolo Macchiarini blivit explicit informerad eller inte av sina medförfattare om alla undersökningar som gjorts av patienten postoperativt är formuleringarna i uppsatsen ägnade att ge intrycket att uppsatsen ger en korrekt och välgrundad beskrivning av förhållandena vid fem månader. Utredaren finner att beskrivningen är ofullständig avseende förekomsten av ytterst besvärande postoperativa problem som Paolo Macchiarini rimligen inte kunnat vara ovetande om, och att därför den bild som läsaren ges är falskt positiv, även taget i beaktande att uppsatsens huvudinnehåll inte är kliniskt.

Utredaren noterar även att det saknas etiktillstånd för att genomföra den del av forskningen som avser den opererade patienten. Det etiktillstånd som refereras till i uppsatsens metoddel avser endast djurförsöken.

Utredaren noterar att Paolo Macchiarini var huvudförfattare och i den rollen huvudsansvarig för uppsatsens innehåll.

Uppsats 4

Del Gaudio C, Baiguera S, Ajallouieian F, Bianco A, Macchiarini P. Are synthetic scaffolds suitable for the development of clinical tissue-engineered tubular organs? *J Biomed Mater Res A* 2014; **102**: 2427-2447.

Uppsatsen mottogs den 13 mars 2013, mottogs i reviderad form den 11 juli 2013 och accepterades den 17 juli 2013. Den mottogs av tidskriften 21 månader efter att patient 1 opererats, och insändes i reviderad form och accepterades 25 månader efter denna operation.

Detta är en översiktsartikel som inte redovisar egna data, med ett undantag. Man refererar till den patient som utgjorde basen för uppsats 1, dvs. patient 1, och ger ny information jämfört med den som finns i uppsats 1. Man uttalar sig om det kliniska tillståndet vid 12 månader, och beskriver detta som på ett positivt sätt:

"After 12 months, an almost normal airway and improved lung function were assessed."

Paolo Macchiarini förnekar inte existensen av de postoperativa komplikationerna som anmälarna anför, men beskriver att han var *"not present for a majority of the clinical decision making"*, och heller inte hade tillgång till patientjournalen på Karolinska. Utredaren finner att detta påstående skiljer sig diametralt från hur Paolo Macchiarini beskriver sin roll vid operationen av patient 1 i författarbeskrivningen i uppsats 1: *"PM .. was leading surgeon and was responsible for the preoperative and postoperative course..."* Paolo Macchiarini anför även att han med den använda frasen avsåg att säga: *"Additionally, the use of the term "airway" in the manuscript was meant in a nonspecific manner and only to emphasize the absence of tumor recurrence in the patient's airway (the initial presenting problem)"*. Paolo Macchiarini anser inte att påståendet är felaktigt sett utifrån det nämnda perspektivet.

Utredaren ser att den använda frasen utgör den tredje av tre konsekutiva meningar som detaljbeskriver den aktuella patienten som ett kliniskt exempel på förloppet efter ersättning av trakea med en syntetisk protes. I detta givna sammanhang kan en läsare endast tolka begreppet *"airway"* som *"den opererade luftvägen"*. Den tolkning som Paolo Macchiarini uppgett han har avsett, är mycket svår att förena med textens ordalydelse och kontext.

Utredaren finner således att författarnas beskrivning ger en mycket förskönande bild av förloppet under det första året efter operation med syntetisk trakeaprotos. Under denna tidsrymd hade

patientens luftvägar behövt stentas vid upprepade tillfällen på grund av progredierande ocklusion inom operationsområdet och det hade funnits misstanke om anastomossvikt och fistelbildning. Dessa problem hade blivit värre och värre fram till den tidpunkt då uppsatsen inskickades. Då hade en trakeo-esofageal fistel etablerat sig som trotsat alla behandlingsförsök.

Den förskönande bilden är delvis en konsekvens av att författarna valt att endast ge information om tre observationstidpunkter, en vecka, två månader och ett år efter operationen och selekterat bort information om alla problem som förevarit däremellan – eller därefter.

Det bör påpekas att när denna uppsats insändes var patient 2 redan avliden och patient 3 befanns sig i ett kritiskt tillstånd och hade retransplanterats dagarna innan revision av artikeln insändes.

Utredaren noterar att Paolo Macchiarini var huvudförfattare och i den rollen huvudansvarig för uppsatsens innehåll. Dessutom noteras att han var den enda av författarna som hade vetenskaplig arbetsplats i Sverige och som rimligen hade kunskap om det postoperativa resultat som redovisas.

Uppsats 5

Philipp Jungebluth and Paolo Macchiarini (2014). Airway transplantation. Thorac Surg Clin 24(1): 97-106

Anmälarna anger att denna uppsats insändes den 4 augusti 2013. Den fanns tillgänglig i web-version den 27 november 2013, och i tryckt form i februari 2014. Den utgör en översikt över det kliniska behovet att ersätta de stora luftvägarna med transplantat, över utvecklingen hittills, samt över vad författarna bedömer som lovande utvecklingsvägar. Anmälarna anger att författarna skall ha underlåtit att redovisa biopsifynd, bronkoskopiska observationer och andra kliniska observationer i de tre redovisade fall som opererats på Karolinska. Därmed skall patienternas postoperativa förlopp framstå i en bättre dager än vad texten i uppsatsen ger sken av.

Utredaren noterar att anmälarnas kritik fokuseras på innehållet i en tabell, Tabell 3, som översiktligt beskriver resultaten ("outcome") för 17 patienter som erhållit trakeaprotos, däribland åtta med syntetiskt stödmaterial. Bland dessa finns de tre patienter som opererats på Karolinska. Tabellen är översiktlig och det går inte att hitta varifrån originaldata kommer, vilket undantar läsaren från möjlighet att validera data. Dock anges det att två patienter av åtta som opererats med syntetisk protes avlidit, varav en patient med benign sjukdom avlidit till följd av "non related cause", och en patient med malign sjukdom avlidit pga "severe gastrointestinal bleeding". Den senare torde vara patient 2 i denna anmälan.

Av de två patienter som opererats på grund av malign sjukdom anges endast att en avlidit, uppenbarligen patient 2, men det nämns inte att den andre patienten, som måste vara patient 1, hade en mycket besvärlig esofagotrakeal fistel som trotsat all konstruktiv behandling. Däremot anges att en patient med benign sjukdom behöver "stent treatment", uppenbarligen patient 3. Man har inte nämnt att patient 3 dessutom reopererats med en ny protes på grund av "materialtrötthet", och som även därefter krävt *stenting* till följd av fistelbildning.

Utredaren anser att förloppen för dessa patienter beskrivs på ett lättvindigt sätt och att sådan information undanhållits som hade givit en mer balanserad syn avseende utfallet. Samtidigt gäller att uppsatsen är en översikt och kraven på detaljbeskrivning kan sättas lägre än för en originalartikel. Oaktat detta bedömer utredaren att det inte är förenligt med god forskningssed, och därmed att betrakta som vetenskaplig oredlighet att utelämna information om det ofullkomliga resultatet för både patient 1 och 3 som båda opererats av uppsatsens huvudförfattare.

Utredaren noterar att Paolo Macchiarini var huvudförfattare och i den rollen var huvudsansvarig för uppsatsens innehåll.

Uppsats 6

Ajalloueian F, Lim ML, Lemon G, Haag JC, Gustafsson Y, Sjöqvist S, et al. Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds. *Biomaterials* 2014; **35**: 5307-5315.

Uppsatsen mottogs av tidskriften den 13 januari 2014, accepterades den 7 mars, och fanns tillgänglig i web-version den 3 april 2014. Patient 1 som nämns i texten avled den 30 januari 2014, dvs. innan uppsatsen accepterades, efter ett långt besvärligt förlopp som trotsat alla behandlingsförsök.

I detta arbete redogörs för en ny teknik att utvärdera biokompatibiliteten av syntetiska polymera trakeaprotoser. I uppsatsens inledning sägs att patient 1 är opererad, och utfallet beskrivs som:

However, due to the stiffness of the scaffold, an abnormal granulation tissue formation developed within the post-operative course. Moreover, it led to chronic fistula at the distal anastomotic sites of the left main bronchus, which required endoscopic interventions.

Utredaren anser att beskrivningen av utfallet på denna patient är förskönande i och med att viktiga uppgifter undanhållits. När manuskriptet sändes in i januari 2014 var patienten i mycket dåligt skick och i operationsberättelse från den 10 december, dvs. 34 dagar innan uppsatsen insändes till tidskriften, skrivs att det finns tecken på att trakeaprotesen lossnat både proximalt och distalt. Efter detta tillkom en accelererande kedja av komplikationer och han avled 17 dagar efter att manuskriptet insänts, men hela 36 dagar innan uppsatsen faktiskt accepterades. Obduktionsresultatet från den 7 februari 2014 visade bl. a. att trakeaprotesen integrerats i endast obetydlig grad, utan låg snarare löst i ett område med varig vätska och död vävnad endast med cirka 10 % av den proximala anastomosen fastväxt.

Utredaren konstaterar att patienten beskrivs med ett språk som tveklöst endast kan tolkas som att denne var vid liv, och dessutom i ett förledande gott skick, när uppsatsen färdigställdes och insändes. Det är klandervärt att beskriva patients tillstånd som det gjorts, även om denne varit vid liv när uppsatsen accepterades, och i strid med god vetenskaplig sed att beskriva en patients tillstånd på detta sätt när det är känt att patientens utfall inte bara var en "... *chronic fistula at the distal anastomotic sites of the left main bronchus, which required endoscopic interventions...*", utan död till följd av detta tillstånd.

Utredaren noterar att Paolo Macchiarini var dels huvudförfattare och i den rollen huvudsansvarig för uppsatsens innehåll, och dels den av de 12 författarna som, baserat på vad som förevarit tidigare, haft mest kunskap om den aktuella patienten och om dennes tillstånd.

Perspektiv på den aktuella forskningssituationen

När patient 1 som opererats på Island för en trakealtumör fick ett kliniskt misstänkt recidiv i februari 2011 remitterades han till Paolo Macchiarini på Karolinska för att bedöma möjligheten till reoperation och ersättning av trakea med en konstgjord trakeaprote. Denna planering beskrivs tydligt i den remiss till PET/DT som skrevs redan sex dagar innan patienten skrevs in på Karolinska. Patienten kom till Sverige med vanligt trafikflyg, uppvisade inga besvär i vila och uppvisade relativt normala andningsljud. I inläga till denna utredning anger överläkaren Richard Kuylensstierna att man övervägt de etiska aspekterna och bland annat tagit kontakt med såväl LMV som den Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, och med chefsläkaren på

Karolinska. Kuylenstierna anger att de kontaktade myndigheterna lägger över ansvaret att genomföra planerad kirurgi på vårdens representanter. Kuylenstierna använder frasen ”..the present situation constituted a medical care ethical question rather than a scientific one.” I övervägandet att genomföra operationen ingick även: *In this assessment can also be added the necessary urgency connected in this particular case suffocation pending.*”

Efter operationen av denne första patient mottogs ytterligare två globalt rekryterade patienter, som också beskrevs ha livshotande tillstånd och som därefter opererades.

Utredarna vill i detta sammanhang lyfta fram fem aspekter.

För det första hanterar denna utredning endast frågan om vetenskaplig oredlighet, varför frågan om det föreligger några etiska hinder att genomföra de kirurgiska ingreppen inte ingår i utredarens uppdrag. Däremot ingår i utredningen att bedöma om den vetenskapliga publikationen där de medicinska åtgärderna beskrivs och där resultaten av ett antal laboratorieundersökningar av patientmaterial liksom av det fortsatta kliniska förloppet presenteras i en vetenskaplig tidskrift, regleras i lagstiftningen om ”forskning som avser människor”.

För det andra vill utredaren lyfta fram det faktum att det inom KI, och med Karolinska som samarbetspartner, redan innan patient 1 var aktuell, fanns en vision om en expanderande verksamhet bland annat med mål att inom en snar framtid kunna genomföra just sådana operationer som gjordes. I underlaget till Rekryteringsutskottet, KI avseende förslaget att anställa Paolo Macchiarini skrevs den 4 juni 2010 följande:

Genom rekrytering av Professor Macchiarini kommer ett nu spirande Europeiskt nätverkssamarbete snabbt kunna slå ut i blom. Vi räknar med att ha en fungerande regenerativ luftvägs transplantationsverksamhet igång senast tre månader efter det att han knutits till ÖNH-kliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset. Patienter torde redan framåt årsskiftet kunna rekryteras på nationell bas och på lite längre sikt från hela Europa.

Paolo Macchiarini anställdes den 1 november 2010 och patient 1 opererades den 9 juni 2011.

Med stor sannolikhet skulle ”en patient 1” förr eller senare dyka upp för att bedömas för deltagande i det pågående utvecklingsprojektet. När denna första patient skulle uppenbara sig förväntades ett mycket snart operationsbehov. Ett av de kliniska argumenten för att utveckla syntetiska trakeatransplantat är nämligen att de patienter som blir aktuella för denna typ av vård kommer att ha ”halvakut behov”. I och med att det förelåg ett långsiktigt utvecklingsprojekt/forskningsprogram är det rimligt att anse att de patienter man väntade skulle dyka upp skulle utgöra basen för en klinisk forskningsverksamhet som därvid i alla avseenden skulle regleras i etikprövningslagen. Det är också rimligt att förutse att den då förväntade verksamheten skulle få en form som starkt skulle påverkas av läkemedelslagstiftningen, och då framförallt lagstiftningen om avancerade terapiläkemedel.

När således Paolo Macchiarini kontaktades från Island avseende patient 1 som uppvisade med den kliniska bild som var fallet, och med förespeglad kort överlevnad utan operation, var detta ett helt väntat scenario. Den förväntade korta överlevnaden och ett beskrivet hot om hotande luftvägshinder var orsaken till att beslutet avseende just den patienten blev som det blev med en snabbt planerad operation. Detta faktum ger dock inte utrymme för en lagtolkning som innebär att denna patient även skulle kunna inkorporeras i den forskningsverksamhet som samtidigt pågick inom KI utan att sedvanlig etikbedömning gjorts. En tänkbar möjlighet i den beskrivna akuta situationen hade varit att, baserat på den ”presenssituation” som förelåg, ansöka om etiktillstånd för ett forskningsprojekt som innebar rätt att följa upp en ”okonventionellt opererad patient” med tillgängliga metoder, och i ansökan argumentera för att det uppenbarligen förelåg ett stort vetenskapligt behov att göra en sådan uppföljning, och att denna i sig är etiskt relativt oproblematiske.

Ett fåtal månader efter att patient 1 opererats accepterades även patient 2 för operation, efter att han i USA, via nätet, informerats om Paolo Macchiarinis verksamhet. Han opererades den 17 november 2011, lite mer än fem månader efter patient 1. Utredarens bedömning är att inte heller operationen av denna patient betraktades utgöra en del i ett forskningsprojekt, eftersom ingen ansökan för etisk prövning insändes. Undersökaren hittar ingen information i handlingarna som anger att man ens övervägt behovet av detta. Patienten 3, i sin tur, inkom ytterligare ett antal månader senare och opererades den 7 augusti 2012, 14 månader efter patient 1 och nästan nio månader efter patient 2. Inte heller här ansöktes om etiktillstånd. Utredaren finner heller inte här att frågan övervägts.

Dessa tre konsekutiva scenarier föranleder kommentaren att det definitivt torde vara stick i stäv mot lagens intentioner att bygga upp en utvecklingsverksamhet vars innebörd är att på global basis rekrytera svårt sjuka patienter som står inför hotande snar död på grund av att effektiv behandling saknas till en experimentell behandling utan att detta betraktas som klinisk forskning.

För det tredje, vilket delvis är en utveckling av punkten ovan, vill utredaren lyfta fram det faktum att KI förväntat sig att Paolo Macchiarini skulle flytta fram såväl de kliniska som de vetenskapliga positionerna inom området regenerativ medicin. Visionerna framgår tydligt i det ovan nämnda underlaget till Rekryteringsutskottet, KI, avseende förslaget att anställa Paolo Macchiarini:

Professor Macchiarini har inom ramen för ett europeiskt samarbete initierat ett möjligt paradigmskifte inom regenerativ medicin. Genom att kombinera biomaterial, i luftvägsexemplet decellulariserad bronkvägg med utsädd av olika stamceller har han skapat en regenerativ situation där mottagarens egna stamceller får ett matrix för regeneration av ny vävnad. Detta paradigm kan snabbt komma att utvecklas för regeneration av andra organ som t ex hjärtklaffar, kärl, ben, brosk, stämband, hjärtmuskel och lunga. Genom rekrytering av professor Macchiarini skulle sålunda KI få en förnyelsekraft av internationell dimension med utveckling av klinisk regeneration på basen av biomaterial – ett område där det i dag inte finns någon styrka.

Som framgår förväntades ett ”paradigmskifte” inom ett område där den kliniska tillämpningen av vetenskapliga framsteg innefattar osedvanligt många etiska dimensioner och läkemedelsjuridiska problem. Under denna utredning har egentligen inget framkommit som visar att KI förutsett, eller haft beredskap att möta dessa problem när de uppstått i samband med den verksamhet som Paolo Macchiarini bedrivit. Det kan inte uteslutas att detta är en delförklaring till de brister som uppenbarats sig avseende hanteringen av de forskningsetiska frågorna.

För det fjärde framgår klart, framförallt i uppsats 1, där ett helt web-appendix utgörs av en mycket detaljerad analys av cellulära karaktäristika, att man gjort ett stort antal analyser av en typ som otvetydigt kan klassificeras som ”forskning som avser människor”. Det framgår även att biopsimaterial övertagits från patologlaboratoriet på Karolinska till forskningslaboratoriet. Att Paolo Macchiarini explicit uppfattat att det man bedriver faktiskt ryms i begreppet ”forskning som avser människor” framgår också i den dokumentation som insänts, bland annat i form av kopia på mail där forskargrupsmedlem säkerställer att patient ombeds ge tillstånd för att använda bildmaterial för framtida publikation, och dessutom i beskrivningen att biologiskt material omhändertagits för undersökning och bedömning på forskargruppens eget laboratorium inom KI, och inte inom Karolinskas egen laborativ verksamhet.

För det femte har inget framkommit under denna utredning som stödjer att formella kontakter tagits med LMV under verksamhetens gång avseende exempelvis procedurfrågor angående tillståndsgivning eller definitions- och avgränsningsfrågor för att kunna utveckla verksamheten inom ramen för gällande lagstiftning. Implantationen av en syntetisk trakeaprotos innefattar uppenbart gränsdragningsproblem avseende såväl läkemedelsanvändning, som utveckling och tillverkning av aktiva medicintekniska produkter och även avseende stamcellstransplantation. I

tidigare nämnda brev från LMV av den 16 april 2015 beskriver dock LMV att en inläga från Karolinska av den 17 februari 2015 inte ändrar LMVs uppfattning att den verksamhet som bedrivits sannolikt är att klassa som klinisk läkemedelsprövning alternativt ryms inom det så kallade sjukhusundantaget (se kapitlet ovan om Läkemedelslagstiftningen). Detta talar för att det förekommit tidigare kontakter varvid LMV angivit att det som planerades/bedrevs/bedrivits var att klassa som klinisk läkemedelsprövning - och därmed forskning. Utredaren har dock inte någon information om arten av dessa kontakter. Oaktat detta är det rimligt att förmoda att en otydlig kommunikation mellan Karolinska/KI och LMV i praktiken kan ha bäddat för de problem som uppstått.

Utredaren har även informerats om att LMV startat ett tillsynsärende mot Karolinska med Dnr. 6.3.-2015-013429, som nu stängts i och med att inga ytterligare operationer var planerade. LMV har också valt att polisanmäla de utförda åtgärderna som misstänkt brott mot läkemedelslagen (1992:859) till Polismyndigheten i Stockholm (ärendenummer 5000-K446303-15).

I detta sammanhang vill även utredaren lyfta fram innebörden i begreppet ”*compassionate use*” (”*användning av humanitära skäl*”). Paolo Macchiarini anför nämligen i flera dokument att vården genomfördes inom vad som han beskriver som just ”*compassionate use*”. Begreppet innebär att patienter som har en ytterst dålig prognos kan ges ”*last resort*” vård med stöd av vissa lagrum. Begreppet ”*compassionate use*” finns dock formellt i Europa endast avseende användning av vissa icke registrerade läkemedel och är hårt reglerat i Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet. Även FDA har ett *compassionate use program*, vilket även omfattar ”*device*” av olika slag. Det är viktigt att poängtera att termen *compassionate use* inte är något som den enskilde doktorn kan använda sig av när det passar, utan baseras på myndighetsbaserade tillstånd. De åtgärder som genomförts på dessa patienter innefattas inte av detta begrepp.

Sammanfattande bedömning

Efter en detaljerad analys av allt tillgängligt material framtonar en ytterst komplex bild där mycket av vad som förevarit inte kunnat klarläggas i detalj. Även om utredaren har sitt fokus på huvudfrågan om det förekommit vetenskaplig oredlighet är det omöjligt att låta bli att kommentera det faktum att det som en gång framskymtat vara en i vissa avseenden sammanhållen forskningsstruktur efter viss tid splittrats och att denna splittring på ett eller annat sätt är kopplad till den anmälan om misstänkt oredlighet som gjorts. Den korrespondens som utredaren tagit del av visar således att en av de forskare som skrivit under anmälan till Rektor avseende misstänkt vetenskaplig oredlighet, Karl-Henrik Grinnemo, är medförfattare, och sålunda medansvarig till två av de ifrågasatta uppsatserna, uppsatserna 1 och 3, som insändes för publicering i oktober 2011 respektive i februari 2013. Det framgår explicit att han bidragit med detaljerad beskrivning av patientens tillstånd i Uppsats 1, som är central i denna utredning. Två andra av de fyra anmälarna är medförfattare till uppsats 3. Den aktuella anmälan, där resultaten från bland annat dessa uppsatser beskrivs, insändes till Rektor 34 respektive 18 månader efter att de nämnda uppsatserna inskickats för publicering. Utredaren kan inte tolka detta på annat sätt än att den ursprungliga forskarkonstellationen, vari även anmälarna ingått, splittrats någon gång efter att uppsats 3 skickats in, och att anmälarna därefter valt att be Rektor utreda frågan om vetenskaplig oredlighet. Delar av de förhållanden som de lyfter fram i sin anmälan borde ha varit kända för dem redan i samband med att uppsatserna skrevs och publicerades.

Utredaren kan inte ta hänsyn till ovan nämnda förhållande vid bedömning av sakfrågan om vetenskaplig oredlighet förelegat. Samtidigt är det omöjligt att inte ha det i åtanke vid bedömning av vilken vetenskaplig information som olika personer/medförfattare, framförallt anmälarna, bidragit med till uppsatserna. Denna sista fråga är relaterad till frågan om vilken grad av kontrollansvar som huvudförfattaren till en uppsats har för olika delar av en viss uppsats innehåll.

Anmälningarna innehåller ett stort antal argument och fakta som sägs stödja uppfattningen att de aktuella uppsatserna innehåller osanningar, undanhållanden eller eljest påståenden som visar att vetenskaplig oredlighet förelegat. Utredaren har visat att det förekommit många detaljavvikelser från vad som definieras som god forskningssed. Ett antal av dessa kan var och en ses vara mindre eller måttligt klandervärda, men sammantagna speglar de en vetenskaplig process som har varit avvikande från god forskningssed.

Delar av de avvikelser som noterats innefattas inte i den snäva definitionen av oredlighet som framläggs i VRs text God Forskningssed, se ovan, utan avser sådant som i stället regleras av sjukvårdslagstiftningen, läkemedelslagstiftningen eller lagstiftningen om ”forskning som avser människor”.

En fråga som måste klargöras är var gränsen för forskning respektive sjukvård går i det aktuella fallet. Utredaren anser att de åtgärder som genomförts på de tre patienterna innefattades i definitionen av forskning i det ögonblick någon reflekterade över och planerade att sprida och använda informationen på ett vetenskapligt sätt. Detta innefattar varje form av beskrivning av vad som gjorts och vad detta ledde till, liksom allt omhändertagande av undersökningsmaterial för analys, utöver det som vården kräver. Baserat på detta synsätt anser utredaren att den vetenskapliga publikationen av resultaten av de genomförda operationerna innebär ”forskning som avser människor”, och regleras därför i etikprövningslagen.

En viktig fråga är hur allvarligt man skall se på underlåtenhet att detaljbeskriva vissa företeelser avseende det kliniska utfallet i de uppsatser som är att betrakta som ”översikter” eller har andra frågeställningar än rent patientnära. I den aktuella situationen finner utredaren att all verksamhet som berörs i de aktuella uppsatserna på ett eller annat sätt utgör stödverksamhet till den kliniska utvecklingen av det forskningsområde som utgjorde KIs bevekelsegrund att rekrytera Paolo Macchiarini. Utredaren ser därför att det som kan bedöms som oredlighet, eller avsteg från god forskningssed, skall *an sich* betraktas vara av samma allvarlighetsgrad i alla de uppsatser som utgör underlaget för denna utredning. Utredaren fäster därför inget avseende vid Paolo Macchiarinis ursäktande kommentar avseende en av uppsatserna att kritiken endast var relaterad *”to a single sentence within a 10-page review article.”*

Utredaren finner att de felaktigheter som påtalats i dessa uppsatser avser beskrivningar av mycket patientnära förhållanden och utfall av de patienter som opererats av Paolo Macchiarini och medarbetare, och vars utfall är centrala för Paolo Macchiarinis kliniska forskning. Oaktat de konflikter som uppenbarligen funnits i författarkonstellationen har huvudförfattaren, Paolo Macchiarini, ansvar för att framförallt sådana data som är bärande för uppsatsernas idéinnehåll kontrolleras och redovisas på ett korrekt sätt. Här förefaller det helt orimligt att tro att Paolo Macchiarini svävat i okunnighet om resultaten av de undersökningar som gjorts i efterförloppet, och vars äkthet ifrågasätts av anmälarna. Som påpekats ovan under rubriken Uppsats 1 beskriver även Paolo Macchiarini att han *”..was leading surgeon and was responsible for the preoperative and postoperative course..”*. Utredaren finner således inte att Paolo Macchiarinis förklaringar och överbördande av delar av detta ansvar på andra författare påverkar denna bedömning. Huvudansvaret för de avsteg från god forskningssed som iakttagits måste därför läggas på Paolo Macchiarini själv.

Utredaren ser att avsteg från god forskningssed föreligger i sju från varandra oberoende uppsatser, som dock alla har det gemensamt att de berör Paolo Macchiarinis centrala forskningsområde. Typen av avsteg i form av felaktig beskrivning av kliniska förhållanden och aktivt undanhållande av information som talar emot uppsatsernas huvudteser, talar starkt för att den selektion av information som blivit följden varit medveten. Båda dessa förhållanden, upprepningen och selektionen av information, talar starkt för att huvudförfattaren Paolo Macchiarini varit medveten om att det som skrivits inte fyllde vetenskapliga krav på korrekthet.

Vad gäller uppsatsen Sjöqvist et al. är den principiellt mest påtagliga felaktigheten att författargruppen valt att presentera forskningsresultat som ingen i författargruppen kan ta ansvar för. Detta är inte förenat med god forskningssed, och därmed oredligt och huvudförfattaren (Nature Communications benämning: "*corresponding author*") bär ansvaret för detta.

I uppsatsen föreligger även ett antal andra svagheter/felaktigheter i presentationen av de djurförsök som gjorts. Dessa försök är otydligt presenterade till den grad att det är förvånande att den framstående tidskriften Nature Communications accepterat uppsatsen utan krav på omfattande förtydliganden. De borde ha hanterats i en välfungerande referee-process.

Vad gäller uppsatserna 1-6 har ett antal av de påståenden som anmälarna gjort inte kunnat tolkas på annat sätt än att de speglar oegentligheter endera i den vård som givits, eller i de uppsatser som publicerats och som baserats på de forskningsdata som presenterats. Följande är att anse som tydliga övertramp.

Att i uppsats 1 beskriva ett kliniskt resultat efter fem månader utan att någon undersökning gjorts av patienten vid denna tidpunkt är anmärkningsvärt, inte förenligt med god forskningssed, och därmed oredligt.

Att i uppsats 1 explicit uppge att etiktillstånd finns, trots att sådant saknas är ett felaktigt påstående som påverkar forskningens förtroende och är ett allvarligt avsteg från god forskningssed, och därmed oredligt.

Att i uppsats 2 referera till uppsats 1 och ge sken av att den uppsatsen redovisar en längre uppföljning än den som föreligger är felaktigt. Detta gäller även den faktiska beskrivningen av slemhinnans läkning över protesens, som alls inte stämmer överens med de förhållanden som journalhandlingarna visar. Detta har i vart fall varit oaktsamt, därmed oförenligt med god forskningssed, och därför oredligt.

Att i uppsats 3 språkligt beskriva en opererad patients tillstånd på ett sådant sätt att varje läsare inte kan göra en annan tolkning än att de postoperativa förhållandena är bra, när i realiteten patienten har svåra problem, är att avsiktligt försköna resultaten. Detta är inte förenligt med god forskningssed, och därmed oredligt, oaktat att uppsatsen huvudsyfte inte är rent kliniskt.

Att i uppsats 4 uppge att förhållandena 12 månader efter operationen var bra trots att patienten då befanns sig i ett ytterst besvärligt kliniskt tillstånd, och ursäkta sig med att ingen kontroll gjorts av patientens status i sjukhusjournalen är anmärkningsvärt, inte förenligt med god forskningssed, och därmed oredligt.

Att i uppsats 5 utelämna information att en av de rapporterade patienterna tvingats till reoperation pga. materialsvikt innebär ett aktivt undanhållande av information och en förskönande tolkning av resultaten. Detta undanhållande av information är inte förenligt med god forskningssed, och är därmed oredligt.

Att i uppsats 6 selektivt beskriva vissa mindre postoperativa problem efter en operation och samtidigt utelämna de verkligt stora problemen som lett till att den opererade patienten avlidit, innebär att resultaten beskrivs på ett felaktigt förskönande sätt. Detta är ett aktivt undanhållande av information som inte är förenligt med god forskningssed, och är därmed oredligt.

Avslutningsvis måste kommenteras att det uppdrag som Rektor givit gäller att utreda oredligheten i sig. Om oredlighet föreligger tolkar utredaren att uppdraget även innebär att belysa vem eller vilka av inblandade forskare som har agerat oredligt. Här finner utredaren att de resultat som ifrågasätts är så centrala för den forskningslinje Paolo Macchiarini driver att han, i sin roll som forskningsledare (*"principal investigator"*) och huvudförfattare för de aktuella uppsatserna, inte kan ha varit omedveten om dem. Utredaren finner det därför uppenbart att han är huvudansvarig för att felaktiga eller ofullständiga uppgifter publicerats i ett flertal uppsatser, och därmed skyldig till vetenskaplig oredlighet.

Baserat på föreliggande handlingar och utan ytterst omfattande detaljutredning går det inte att klarlägga i detalj i vilken omfattning andra författare haft insikt om dessa felaktigheter, och har haft ansvar för att blottlägga dem. Utredaren konstaterar dock att medförfattaren Karl-Henrik Grinnemo, med hänsyn taget till hans nära deltagande i vården av patient 1 borde ha haft kunskap om delar av felaktigheterna i uppsats 1. Utredningen konstaterar vidare att medförfattarna Oscar E Simonson, Matthias Corbascio samt Karl-Henrik Grinnemo på samma sätt borde ha haft kunskap om delar av felaktigheterna i uppsats 3. Med tanke på felaktigheternas art, borde denna kunskap ha funnits redan när uppsatserna insändes för publikation. Utredaren har i övrigt iakttagit att ingen enda av de övriga författarna, 28 stycken i det mest centrala arbetet, uppsats 1, har ifrågasatt det som presenterats, utan alla sagt sig *"..accept responsibility for its validity"*.

Appendix

Utredningsuppdraget



**Karolinska
Institutet**

BEREDNING

2014-11-25

Dnr: 2-2184/2014

Sid: 1 / 1

Rektor

Beredning av ärende om misstanke om oredlighet i forskning – inhämta särskilt yttrande från särskild sakkunnig

Anmälan om misstanke om oredlighet i forskning har den 24 juni 2014 inkommit till Karolinska Institutet från Dr. Oscar E Simonson, Dr. Matthias Corbascio och Dr. Karl-Henrik Grinnemo. Anmälan avser bl.a. en artikel i nature communications "Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats". Anmälarna anser att artikeln innehåller inkonsekvenser, förvanskningar och exempel på oredlighet i forskning, se bilaga 1. Anmälan kompletterades i augusti 2014 med ytterligare handlingar.

Anmälan har den 7 juli 2014 skickats till Professor Paolo Macchiarini för yttrande. Yttrandet från Professor Paolo Macchiarini har den 3 augusti 2014 kommit in till Karolinska Institutet, se bilaga 2.

Enligt 1 kap. 16 § högskoleförordningen (1993:100) ska en högskola som genom anmälan eller på något annat sätt får kännedom om en misstanke om oredlighet i bl.a. forskning vid högskolan utreda misstankarna.

Förslag till fortsatt handläggning:

I enlighet med handlägningsordningen avseende ärenden om oredlighet i forskning lämnar Karolinska Institutet i uppdrag till professor emeritus Bengt Gerdin att ansvara för det särskilda yttrandet.

Uppdraget innebär att granska artikeln och utifrån övriga handlingar i ärendet bedöma om oredlighet i forskning förekommit.

Professor emeritus Bengt Gerdins uppdrag kommer rapporteras till Karolinska Institutet den 15 januari 2015.

Bilaga:

1. Anmälan
2. Yttrandet från professor Paolo Macchiarini

Postadress
Karolinska Institutet
SE-171 77 STOCKHOLM

Handläggare
Lisen Samuelsson

Telefon
08-524 800 00, vx
08-524 868 45, dir
Fax

E-post
Lisen.Samuelsson@ki.se
Webb
ki.se

Org. Nummer 202100 2973

Beskrivning av denna utrednings förlopp

All kommunikation med KI har skett via jurist Lisen Samuelsson, förutom där det explicit anges..

		Mail	
		Till KI	Från KI
2014-11-19	O Uppdragsförfrågan från Rektor		
2014-11-25	Ti Rektorsbeslut		
2014-11-26	O	X	
2014-11-28	F Fått skriftliga underlag. Orienterande läsning	X	X
2014-12-01	M	X	X
2014-12-04	To	X	X
2014-12-08	M	X	X
2014-12-09	Ti	X	X
2014-12-15	M	X	X
2014-12-16	Ti	X	X
2014-12-17	O	X	X
2014-12-18	To	X	X
2014-12-19	F	X	X
2014-12-28	Sö	X	X
2015-01-07	O	X	X
2015-01-08	To Möte med Rektor. Informerat om preliminär bedömning baserat på fragmentariskt underlag. Framfört önskemål att KI skall begära ut samtliga journalhandlingar från Karolinska/SLL avseende de tre patienterna, samt all dokumentation från institutionen avseende den forskning som ifrågasatts. Föreslår att oberoende jurist skall delta. Översänt förslag till formulering av begäran om infordrande av material. Samtal med öl Per Liss, röntgenavd, Akademiska sjukhuset om hjälp med DICOM-bilder.	X	X
2015-01-09	F Komplettering av förslag till brev till institutionen. Bekräftat att jurist ingår i utredningen. Önskar dessutom diskutera med jurist med stor erfarenhet av etikprövningsärenden.	X	X
2015-01-10	Lö	X	
2015-01-13	Ti	X	X
2015-01-14	O Begäran om material skall ha skickats till institutionen.	X	X
2015-01-15	To Möte med advokat Christian Olofsson		
2015-01-16	F Mail från KI till prefekten med detaljerad begäran om mtrl	X	X
2015-01-20	Ti Möte med jurist Erik Lempert; ordförande för regionala etikprövningsnämnden i Uppsala, för att få bättre perspektiv på procedurfrågor inom etikenämnderna; telefonsamtal med professor Kerstin Westermark, LMV, om procedurfrågor inom LMV.	X	X
2015-01-21	O Telefonsamtal med prefekten Li Tsai, KI för att förtydliga innebörden i den begäran om infordrande av material som sänts till institutionen. Mail till KI med fråga om vilken tidsfrist som gäller för att få infordrat material från institutionen	X	
2015-01-22	To	X	X
2015-01-23	F Mail till prefekten Li Tsai pga oklarhet. Erhållit DICOM bilder från DT-undersökning.	X	X
2015-01-26	M		X
2015-01-28	O Föreslår att jag tillåts läsa alla utlämnade journalhandlingar på Karolinska i digital form vid dator på Karolinska och i närvaro av personal från Karolinska.	X	X
2015-01-29	To		X
2015-02-03	Ti Samtal och analys av DICOM-bilder på röntgenavdelningen, Akademiska sjukhuset		
2015-02-05	To		X
2015-02-06	F	X	
2015-02-11	O Mail till KI maa att handlingar dröjer	X	X
2015-02-12	To		X
2015-02-17	Ti Mail från KI att material från Karolinska kommer om något dygn		X
2015-02-20	F Mail från KI: handlingar finns på plats		X
2015-02-23	M		X
2015-02-24	Ti KI hela dagen. Läst Karolinskas material		
2015-03-08	Sö Mail till KI: begäran om saknat material från Karolinska	X	
2015-03-09	M		X
2015-03-23	M	X	X
2015-03-26	To	X	
2015-04-06	M PMs svar inkom till KI centralt; Visst saknat mtrl från Karolinska fanns också på plats		
2015-04-08	O Läst PMs material på KI; mail till KI: saknar fortfarande patologisvaren från Karolinska	X	
2015-04-09	To	X	X
2015-04-10	F		X
2015-04-12	Sö Mail till Ola Hermansson, KI med fråga om PM verkligen förstått. Frågan föranledd av att mtrl saknades.		
2015-04-13	M Begärda laboratoriejournaler inkommit till KI		
2015-04-14	Ti Läst laboratoriejournaler och patologivår på KI		
2015-04-15	To		X
2015-04-17	F Mtrl till advokat Christian Olofsson		X
2015-04-24	F	X	X
2015-04-27	M Möte med Rektor; information om utredningens resultat; preliminär textversion	X	X
2015-05-04	M	X	X
2015-05-06	O Analys av text tillsammans med advokat Christian Olofsson		
2015-05-07	To Analys av text tillsammans med advokat Christian Olofsson	X	X
2015-05-08	F Analys av text tillsammans med advokat Christian Olofsson	X	X
2015-05-11	M Analys av text tillsammans med advokat Christian Olofsson		
2015-05-12	Ti Sista textgenomgång		
2015-05-13	O Överlämnande av utredning till Rektor		

Begäran om primärmaterial från institutionen

Begäran har nått prefekten Li Tsai dels som mail från Lisen Samuelsson och dels som förtydligande mail från utredaren den 23 januari med följande lydelse:

Hej Li,

Just mailkommunicerat med Lisen. Vi kom överens om att jag skulle kontakta dig och förtydliga vad som önskas. För att vara helt säker på att vi talar samma språk kanske jag upprepar vad som Lisen skrivit. Det ökar i så fall säkerheten och gör att vi kanske kan vinna lite tid.

Det finns två utgångspunkter för den begäran som sänds till institutionen:

Originalmaterialet skall säkras av utredningen, och den som utpekats skall ges en sportslig chans att kunna peka på just det originalmaterial som stödjer de påståenden som ifrågasätts i de publicerade arbetena.

Det leder till två saker:

Först: Den utpekade skall få tillgång till nedanstående tre separata textgrupper.

- 1 Den första anmälan, daterad den 24 juni 2014 – den skickades av Karin Jakobsson redan den 7 juli.
- 2a Den andra anmälan, daterad den 18 augusti 2014 - skall ha skickats till dig härom veckan
- 2b Appendices till den andra anmälan som har rubriken: *Analysis of clinical outcome of Synthetic Tracheal Transplantation Compared to results published in 6 articles by Macchiarini et al.* daterad till augusti 2014 (totalt 54 appendices). Skall ha ingått i material du fick härom kvällen. Dessa finns samlade i fil som heter : Formal appeal 18 Aug with appendices.pdf. Den är hela 15 MB stor.
- 3a Amendment till den andra anmälan daterad den 24 september – skall ha skickats till dig härom veckan
- 3b Appendices till det insända amendment till den andra anmälan daterad den 24 september (totalt 2 tabeller och 19 appendices). Skall ha ingått i material du fick härom kvällen. Dessa finns samlade i fil som heter : Formal amendment to appeal dated Sept 24 with appendices.pdf. Den är hela 10 MB stor.

PM har tidigare givit sin uppfattning om anmälan nummer 1, men inte över den andra anmälanens två delar.

Därefter

Eftersom en utredning av denna typ innebär en granskning av hela basen för de publicerade arbetena räcker det inte med forskningsledarens personliga svar, utan utredningen behöver tillgång till originalmaterialet, eller de delar av originalmaterialet som önskas, dvs delar av det material som enligt regelverket skall finnas kvar och sparas på institutionen i 10 år efter att publikation skett. Endast då kan en opartisk bedömning ske av fakta. Därför önskar utredningen följande i original:

1 Avseende den första anmälan, dvs uppsatsen Siöquist et al, 2014, önskas forskarnas alla laboratorieböcker som täcker samtliga försök där artificiell esofagus transplanterats till råttor. Detta skall innefatta alla undersökningar som är gjorda; inte bara de som finns redovisade i arbetet. Uppgift om samtliga postoperativa datortomografiska undersökningar skall finnas redovisade, liksom all postoperativ uppföljning, inkluderande daglig vikt på samtliga djur. Data för samtliga djur som opererats som del i kontrollgrupp skall redovisas på samma sätt. Det skall gå att utvärdera vilka djur som opererats utan att ingå i studien, och vilka djur som ingår i uppföljningen redovisade i arbetets tabell 7c. Originalfilerna från den omtvistade datortomografen får jag i DICOM-form via Lisen.

2 Avseende den andra anmälan av 18 augusti och amendment av den 24 september (dvs uppsatserna Jungebluth oa, Lancet, 2011; Badylak oa, Lancet, 2012; Jungebluth oa, Biomaterials, 2013; Del Gaudio oa, J Biomed Mater Res A, 2014; Jungebluth och Macchiarini, Thorac Surg Clin, 2014, samt Ajallouei oa, Biomaterials, 2014).

- a. I det fall forskargruppen i sina kliniska studier upprättat någon typ av CRF (Case Record Forms) för var ingående patient önskas denna i original.
- b. Utöver detta, eller i det fall sådana data inte ingår i sådana CRF, önskas överlämnande av all dokumentation som avser den påstådda oredligheten. Med det menas att forskargruppen, för varje punkt där anmälarna anför kritik, skall kunna överlämna de delar av forskningsdokumentationen som stödjer de påståenden som finns i uppsatsen, och/eller som motbevisar den kritik som eljest framförts.
- c. Förteckning över all kommunikation, och datum för sådan, samt innehåll i densamma som författarna haft med de aktuella tidskrifterna - allt från eventuellt orienterande kontakt, via insändande av första manuskript, olika revisioner, samt acceptans. Förmodligen finns allt i form av e-postkommunikation. Denna förteckning skall täcka alla tidskrifter samt alla uppsatser.

Sänder även en kopia till Lisen.

Hoppas det fixar sig på något sätt.

Hälsningar

Bengt