

Rapport fra granskningskommisjon
oppnevnt av
Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF og
Universitetet i Oslo 18. januar 2006

Avgitt 30. juni 2006

Til Rikshospitalet Radiumhospitalet Helseforetak og Universitetet i Oslo

Granskningskommisjonen oppnevnt 18. januar 2006 legger med dette frem sin rapport.
Rapporten er enstemmig.

Oslo, 30. juni 2006

Anders Ekbom
Leder

Gro E M Helgesen

Tore Lunde

Aage Tverdal

Stein Emil Vollset

Sigmund Simonsen
Sekretær

Innhold

1	Sammendrag.....	5
1.1	Oppnevning.....	5
1.2	Granskningen.....	5
1.3	Funn.....	5
1.4	Kritikk, mulige forklaringer og forebyggende tiltak.....	7
1.5	Kommisjonens rapport – en oversikt.....	8
2	Kommisjonens oppnevning, mandat og arbeidsmåte.....	10
2.1	Oppnevning av granskningskommisjonen.....	10
2.2	Kommisjonens sammensetning.....	10
2.3	Kommisjonens mandat.....	10
2.4	Kommisjonens rettslige status, rettslige rammer, sakshandlingsregler og prinsipper i granskningsprosessen.....	11
2.4.1	Kommisjonens rettslige status.....	11
2.4.2	Habilitet og uavhengighet.....	12
2.4.3	Rettslige virkemidler.....	13
2.4.4	Utredningsprinsippet og forsvarlighetsprinsippet.....	13
2.4.5	Kontradiksjon.....	13
2.4.6	Beviskrav og terskler for kritikk.....	14
2.4.7	Uskyldspresumsjonen.....	15
2.4.8	Offentlighet.....	15
2.5	Kommisjonens forhold til mandatet.....	16
2.6	Nærmere om kommisjonens arbeidsmåte.....	17
2.6.1.	Generelt.....	17
2.6.2	Møtevirksomhet.....	17
2.6.3	Informasjonsinnhenting.....	17
2.6.4	God vitenskapelig praksis, normavvik og uredelighet.....	19
3	Regulering av medisinsk forskning.....	21
3.1	Oversikt over gjeldende regelverk.....	21
3.2	Ulike grader av normavvik, skyld og kritikkverdighet.....	24
3.3	Personlig ansvar og overordnet systemansvar.....	25
3.4	Reglens virkning i tid.....	27
3.5	Særlig om forfatterskap.....	28
3.5.1	Noen utgangspunkter.....	28
3.5.2	Vancouver-reglene for medisinsk publisering.....	29
3.5.3	Medisinsk forsknings forhold til Vancouver-reglene.....	33
3.5.4	Forfatteransvaret.....	35
3.6	Tilbaketrekking av ikke-valide publikasjoner (Retraction).....	35
3.7	Nærmere om forskerutdanning/forskeropplæring og veilederrollen.....	36
3.8	Oppbevaringsplikt og -rett for forskningsmateriale.....	40
3.8.1	Problemstilling.....	40
3.8.2	Oppbevaringsplikten.....	40
3.8.3	Oppbevarings- og disposisjonsrett.....	42
4	Klargjøring av fakta.....	43
4.1	Foranledningen – Lancet-artikkelen.....	43
4.2	Doktorgradsprosjektet om munnhulekreft.....	45
4.2.1	Opptakt.....	45
4.2.2	Doktorgradsprosjekts tema.....	45

4.2.3	Organiseringen av doktorgradsprosjektet.....	46
4.2.4	Forhåndsvurdering av doktorgradsprosjektet.....	49
4.2.5	Rapportering og publikasjon av doktorgradsarbeidet	54
4.2.6	Pasientmaterialet – en oversikt.....	55
4.2.7	Fremstillingen av grunnlagsmaterialet i publikasjonene.....	58
4.2.8	Andre feil og mangler	82
4.2.9	Oppsummering	86
4.2.10	Hovedkonklusjon	88
4.3	Etter disputasen	89
4.4	Øvrige publikasjoner	91
5	Mulige forklaringer	96
5.1	Innledning.....	96
5.2	Doktorgradsprosjektet og videre forskning.....	96
5.3	Særlig om NCI-søknaden og Lancet-artikkelen.....	100
5.4	Spørsmål reises rundt ploidityklassifikasjonene.....	104
5.5	Eksterne forhold	105
5.6	Mangler i regelverk og lignende formelle kontrollformer	106
6	Mulige konsekvenser.....	108
6.1	Betraktninger om konsekvenser for forskningen	108
6.2	Mulige skadelige konsekvenser for pasientbehandling mv.....	109
7	Kritikkverdige forhold.....	110
7.1	Innledende bemerkninger	110
7.2	Kritikk av enkeltpersoner	111
7.2.1	Jon Sudbø	111
7.2.2	Albrecht Reith	113
7.3	Kritikk av institusjoner.....	114
7.3.1	Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF	114
7.3.2	Universitetet i Oslo – Odontologen.....	116
7.3.3	Universitetet i Bergen – Gades institutt	116
7.3.4	Kreftregisteret.....	116
7.4	Generelle bemerkninger	117
8	Anbefalinger.....	119
8.1	Institusjonene	119
8.2	Tidsskriftene.....	120
8.3	Kommisjonens avsluttende merknad	121
	Vedlegg	122
	Vedlegg 1: Jon Sudbøs publikasjonsliste	123
	Vedlegg 2: Utviklingen av forfatterskapskriteriene	126
	Vedlegg 3: Filer og lister som Kommisjonen har benyttet i granskningen av artiklene i New England Journal of Medicine i 2001 og 2004	131
	Vedlegg 4: Tabell.....	133
	Vedlegg 5: Uredelighetsutvalgets veileder	137
	Medisinske ord og uttrykk.....	139
	Lover og forskrifter brukt i rapporten	142
	Litteraturliste	143

1 Sammendrag

1.1 Oppnevning

Den 18. januar 2006 nedsatte Rikshospitalet – Radiumhospitalet Helseforetak (RR HF) og Universitetet i Oslo (UiO) i fellesskap en egen kommisjon til å forestå en granskning i tråd med et nærmere fastlagt mandat.

Bakgrunnen for granskningen var at en ansatt forsker ved disse institusjonene, Jon Sudbø, hadde innrømmet fabrikasjon av datagrunnlaget som lå til grunn for en vitenskapelig artikkel publisert i det anerkjente medisinske tidsskriftet *The Lancet* i oktober 2005.

1.2 Granskningen

Det var tidlig klart at hele Sudbøs vitenskapelige virksomhet fra 1993-2006 (minst 38 publikasjoner) måtte granskes, og at medforfatterne (totalt 60) i realiteten også måtte undergis granskning. Samtlige forfattere ble tilskrevet og oppfordret til å avgi en skriftlig forklaring frivillig, noe alle har gjort. I tillegg er det innhentet informasjon fra aktuelle institusjoner og andre aktuelle samarbeidspartnere. Her nevnes spesielt resultater av Kreftregisterets egne grundige undersøkelser. Kommisjonen har også hatt møter med personer og institusjoner, herunder Jon Sudbø. I tillegg har kommisjonen innhentet dokumenter og annen informasjon fra flere hold. Tilgjengelige datalister mv. og publiserte forskningsresultater har vært koblet og sammenlignet med hverandre. På den måten har kommisjonen i stor grad kunnet si noe om og i hvilken grad det grunnlagsmaterialet som publikasjonene bygget på er reelt. Kommisjonen har som hovedprinsipp funnet det riktig å anvende et beviskrav om *kvalifisert sannsynlighetsovervekt* som vilkår for å legge et nærmere beskrevet faktum til grunn for rapporten.

1.3 Funn

Jon Sudbø startet på sitt doktorgradsprosjekt i 1993 med Albrecht Reith som veileder.

Doktorgradsprosjektet består av to atskilte deler. Den ene delen gjaldt teoretiske og anvendte arbeider om vevsarkitektur i kreftsvulster og normalt vev. Kommisjonen har ikke funnet holdepunkter for at det hefter feil ved disse arbeidene.

Hoveddelen av doktorgradsprosjektet gjaldt, i likhet med senere forskning, karakteristika ved forstadier til munnhulekreft. Spørsmålet var om, og i tilfelle i hvilken grad, forskjellige typer klassifisering av hvite flekker i munnhulen kunne forutsi munnhulekreft. I doktorgradsavhandlingen og tilhørende publikasjoner besvares dette spørsmålet bekreftende ved

at en type klassifisering basert på DNA innhold med stor sikkerhet kan forutsi senere kreftutvikling.

Dette oppsiktsvekkende funnet som først ble publisert i anerkjente New England Journal of Medicine i 2001 er basert på DNA analyser av 150 pasienter med leukoplakier (dvs. ”hvite flekker” som kan være forstadier til munnhulekreft) i munnhulen. I 2004 ble artikkel nummer to i New England Journal of Medicine publisert, basert på ytterligere undersøkelser av de samme 150 pasientene. Basert på egne og Krefregisterets undersøkelser legger Kommisjonen til grunn at det hefter flere alvorlige feil ved dette sentrale pasientmaterialet. For eksempel forekommer samme pasient flere ganger. Så langt kommisjonen kan se, dreier det seg om maksimalt 141 forskjellige pasienter, fordi flere pasienter er representert med flere vevsprøver som til sammen gir tallet 150. Videre har kommisjonen lagt til grunn at 69 av de 141 pasientene som ble inkludert i studien, skulle vært ekskludert fordi de hadde hatt munnhulekreft før eller samtidig med at leukoplaki-diagnosen ble stilt. Hos disse pasientene kunne man ikke studere fremtidig kreftutvikling, siden de allerede hadde kreft. Denne feilen alene er så grov at den gjør resultatene og konklusjonen ugyldige. Kommisjonen har videre avdekket flere andre feil. For eksempel stemmer ikke aldersfordelingen på analysefiler med grunnlagsmaterialet. Kommisjonen legger videre til grunn at de rapporterte 150 DNA analyser til dels er gjentakelser på et langt mindre antall pasienter. Rapporteringen av hvordan DNA analyser og klassifisering av leukoplakier ble utført av flere observatører er også feilaktig og misvisende.

Kommisjonen er etter dette kommet til at det datagrunnlaget som ligger til grunn for deler av doktorgradsprosjektet, og flere andre publikasjoner, ikke stemmer i noen rimelig grad med de faktiske forhold som kommisjonen har funnet grunnlag for å legge til grunn. Krefregisterets interne granskning har frembrakt samme konklusjon.

Kommisjonen har lagt til grunn at de feil og mangler som er avdekket er for mange, for store og for åpenbare til at de kan tilskrives tilfeldige feil, inkompetanse eller lignende, og at datagrunnlaget derfor fremstår som manipulert og fabrikkert, og tilpasset de funn man har ønsket å finne fram til.

Konsekvensen av dette er at doktorgradsavhandlingen og tre tilknyttede originalartikler må trekkes tilbake. I tillegg må senere publikasjoner trekkes tilbake hvor de bygger på det samme grunnlagsmaterialet, noe de fleste gjør. Kommisjonen har med samme begrunnelse satt spørsmålstegn ved ytterligere en originalartikkel. Videre har kommisjonen stilt spørsmålstegn ved en originalartikkel publisert i Journal of Clinical Oncology 2005, blant annet på bakgrunn av forhold som delvis er erkjent av Sudbø. Den siste originalartikkelen publisert i The Lancet i 2005, er trukket tilbake, da den i sin helhet bygger på et fabrikkerte grunnlagsdata. Det forholdet er erkjent av Jon Sudbø.

Dette innebærer at det vesentlige av Jon Sudbøs vitenskapelige produksjon fremstår som ugyldig på grunn av manipulasjon og fabrikasjon av grunnlagsdata.

1.4 Kritikk, mulige forklaringer og forebyggende tiltak

Den avdekkede manipulasjon og fabrikasjon av forskningsdata gir grunn til å rette kritikk mot Jon Sudbø. De kommentarer som Sudbø har gitt til kommisjonen i møte og etter å ha lest to rapportutkast med vedlagt dokumentasjon, har ikke gitt kommisjonen grunnlag for å foreta vesentlige endringer i de foreløpige konklusjoner som man hadde trukket underveis i granskningen.

I tråd med mandatet har kommisjonen stilt spørsmål om hvordan disse – i ettertid – åpenbare og grove forholdene kunne finne sted over så vidt lang tid i samarbeid med en rekke velkvalifiserte medforfattere/-forskere og forskningsinstitusjoner.

Kommisjonen påpeker at det alltid vil være visse muligheter for en uredelig forsker å lure og bedra andre. Et annet forhold er at Jon Sudbø har operert relativt selvstendig både som stipendiat, og senere som forsker. Han har hele tiden vært alene om å ha full kontroll over selve grunnlagsmaterialet. Kommisjonen har i den forbindelse funnet grunn til å rette kritikk mot hans veileder for manglende aktsomhet og veiledning i stipendiatperioden. Denne saken har også avdekket det som fremstår som systemsvikt ved Radiumhospitalet i form av for eksempel manglende ledelse, opplæring og kontroll. Et annet forhold er at det heller ikke foreligger noen som helst formell tillatelse eller godkjenning av prosjektet fra eksterne organer, uten at noen har sett det som sin oppgave å besørge eller kontrollere det. Herunder bemerkes det at de institusjonene som bidro med pasientmateriale heller ikke har avkrevd bekreftelse på nødvendige tillatelser, som for eksempel dispensasjon fra lovpålagt taushetsplikt.

Kommisjonen har ikke funnet holdepunkter for at andre, herunder noen av medforfatterne, har vært med på manipulasjon og fabrikasjon av forskningsdata eller på annen måte gjort seg skyldig i vitenskapelig uredelighet. Kommisjonen har imidlertid ut fra rimelighetshensyn og kost/nytte-betraktninger ikke ansett det som sin oppgave å granske mindre alvorlige former for normavvik. Medforfatterne kan i det alt vesentlige inndeles i to grupper: 1) som underleverandører, og 2) som overordnede garantister (seniorforskere), som alle i liten grad har bidratt til eller hatt kjennskap til det underliggende datamaterialet. Det vesentlige av kommunikasjon har skjedd via Jon Sudbø. Dermed har medforfatterne hatt liten mulighet, og også liten grunn, til å føre kontroll med grunnlagsmaterialet og hverandres bidrag. En slik arbeidsfordeling er imidlertid ikke et uvanlig fenomen ved medisinske publikasjoner, som nødvendigvis må bygge på samarbeid mellom forskere med til dels ulik fagbakgrunn og oppgaver og dermed nødvendig tillit dem i mellom.

På en annen side har kommisjonen pekt på enkelte forhold som flere burde ha reagert på, det være seg medforfattere, veiledere, overordnede, opponenter, kolleger eller andre. Siden det her har vært tale om en rekke mindre grove feil begått av flere som må ses i sammenheng (kollektive og kumulative feil), har kommisjonen funnet grunnlag for å se på dette som systemsvikt, hvor ansvaret faller på institusjonene.

På denne bakgrunn har kommisjonen anbefalt at institusjonene i større grad tar ansvar for å bevisstgjøre og veilede sine forskere i forhold til hvilke regler som gjelder, samt føre et visst minimum av kontroll og tilsyn, samtidig som det tas tilbørlig hensyn til den akademiske frihet.

Kommisjonen har ikke sett det som sin oppgave å avdekke konkrete skadevirkninger. Det vil trolig være et tema for Helsetilsynets granskning. Kommisjonen har imidlertid bemerket at kollegaer, forskere, klinikere og enkeltpasienter ventelig har bygget på Sudbøs forskningsresultater, og da er det naturlig å anta at enkelte av disse har blitt skadelidende. Det alvorlige forholdet må ha vært åpenbart for Jon Sudbø fra starten av.

1.5 Kommisjonens rapport – en oversikt

I granskningsrapportens kapittel 2 redegjøres det for kommisjonens oppnevning, mandat og arbeidsmåte. Her omtales blant annet utredningsprinsippet og informasjonsinnhenting, kontradiksjonsprinsippet, beviskrav, forholdet til offentlighet, samt terskler for kritikk.

I kapittel 3 har kommisjonen funnet grunn til å skissere det generelle regelverk som gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning. Kommisjonen omtaler her på generelt grunnlag bl.a. forfatterskapsregler og veilederforhold.

I kapittel 4 redegjøres det for fakta slik kommisjonen har funnet å legge det til grunn. Faktaframstillingen er ordnet tidskronologisk fra og med Jon Sudbøs doktorgradsprosjekt, påbegynt i 1993. Det redegjøres for det datagrunnlaget som ligger til grunn for deler av Jon Sudbøs doktorgrad og flere senere publikasjoner. Kommisjonen går i detalj på hvilke pasientdata Sudbø faktisk har eller kan ha hatt, og sammenholder dette med hvilke Sudbø og medforfattere oppgir å ha hatt av data i ulike publikasjoner. Deretter har kommisjonen foretatt en gjennomgang av Sudbøs senere vitenskapelige publikasjoner, som i all hovedsak bygger på det opprinnelige datagrunnlaget fra doktorgradsprosjektet.

I kapittel 5 har kommisjonen forsøkt å belyse enkelte forhold som kan bidra til å forklare hvordan og hvorfor ting ble som de ble.

I kapittel 6 drøftes kort mulige konsekvenser av de avdekkede forhold, for blant annet norsk forskning og pasienter.

I kapittel 7 sammenfattes de funn og kritikkverdige forhold som kommisjonen har funnet grunn til å påpeke. Denne kritikken retter seg både mot enkeltpersoner og institusjoner.

Avslutningsvis i kapittel 8 har kommisjonen fremsatt enkelte anbefalinger.

2 Kommisjonens oppnevning, mandat og arbeidsmåte

2.1 Oppnevning av granskningskommisjonen

Fredag den 13. januar 2006 gikk Rikshospitalet - Radiumhospitalet Helseforetak (RR HF) og Universitetet i Oslo ut i media med opplysninger om at en forsker ansatt hos dem hadde innrømmet fabrikasjon av data som lå til grunn for en vitenskapelig artikkel i det anerkjente medisinske tidsskriftet The Lancet.

Onsdag 18. januar 2006 kunngjorde Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo at de ville oppnevne en egen kommisjon med et nærmere fastlagt mandat (punkt 2.3) til å forestå granskningen og klargjøre fakta.

2.2 Kommisjonens sammensetning

Kommisjonen fikk følgende sammensetning:

- Professor dr.med. Anders Ekbom (leder), Institusjonen för medicin, Karolinska Universitets Sjukhuset, Stockholm.
 - Spesialrådgiver Gro E. M. Helgesen, cand.pharm., Norges forskningsråd
 - Post doc Tore Lunde, dr. juris, Det juridisk fakultet, Universitetet i Bergen.
 - Forsker Aage Tverdal, professor dr.philos., Nasjonalt folkehelseinstitutt.
 - Professor dr.P.H. Stein Emil Vollset, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen.
-
- Stipendiat Sigmund Simonsen (sekretær), cand.jur. LL.M, Institutt for samfunnsmedisin, Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet.

I tillegg ble the National Cancer Institute (NCI) i USA tilbudt en plass i kommisjonen, men har ikke takket ja til dette.

2.3 Kommisjonens mandat

Formålet med granskningen er å finne fram til og gjennomgå alle faktiske forhold i forbindelse med forskningsartikkelen “Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study” by J Sudbø et al. in The Lancet, vol. 366, pp. 1359-1366, October 15,

2005. Kommisjonen skal også vurdere øvrig forskning og andre forhold som kommisjonen vurderer at har tilknytning til denne saken.

Kommisjonen skal foreta de undersøkelser den finner nødvendig for å bringe på det rene omfanget av brudd på standarder for vitenskapelig forskning og andre kritikkverdige forhold.

Kommisjonen skal søke å klarlegge om det er spesielle forhold som har innvirket på det som er gjort i denne saken, både forskeres egeninteresser og om det har vært til stede spesielle eksterne interesser, rammer, betingelser og bindinger for virksomheten.

Kommisjonen skal kartlegge og vurdere eventuelle skadelige konsekvenser av forskningen og av øvrige forhold som inngår i mandatet. Dette gjelder om, og eventuelt hvilke skadevirkninger dette har hatt i forbindelse med pasientbehandling. Likeledes skal kommisjonen søke å klarlegge og vurdere de negative virkninger som er påført den vitenskapelige forskningen ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og relevante forskningsområder ved Universitetet i Oslo samt vitenskapelig forskning ved andre institusjoner.

Kommisjonen skal vurdere regler og rutiner for kontroll og kvalitetssikring som gjelder for vitenskapelig forskning ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo, og om disse er blitt fulgt i denne saken. Kommisjonen skal vurdere om disse reglene og rutinene bør endres og eventuelt komme med forslag til slike endringer.

Skulle kommisjonen i sitt arbeid bli kjent med forhold som har virkninger som bør meddeles før kommisjonens arbeid er avsluttet må kommisjonen bringe dette til oppdragsgivers erfaring så raskt som mulig.

Dersom kommisjonen mener at mandatet setter begrensninger for arbeidet må dette tas opp med oppdragsgiver umiddelbart.

Kommisjonen skal avgi sin rapport til Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo senest innen 1. april 2006, og rapporten blir deretter offentliggjort samtidig som den blir behandlet uavhengig i de to institusjoners styrer.

2.4 Kommisjonens rettslige status, rettslige rammer, sakshandlingsregler og prinsipper i granskningsprosessen

2.4.1 Kommisjonens rettslige status

Granskningskommisjonen ble oppnevnt av Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF (RR HF) og Universitetet i Oslo (UiO) (heretter; oppdragsgiver) som er, eller har vært, arbeidsgiver til den forskeren som innrømmet å ha fabrikkert forskningsdata, og som foranlediget granskningen. Oppdragsgiver er således to offentlige institusjoner.

Kommisjonen er ikke en ”offentlig granskningskommisjon”, men snarere et midlertidig og faglig uavhengig forvaltningsorgan av spesiell karakter, bestående av uhildede eksperter, som ledelsen ved de to nevnte offentlige institusjoner i felleskap har opprettet i sakens anledning for å utføre en granskning på deres vegne. Hensynet til en faglig uavhengig granskning har imidlertid stått helt sentralt for så vel oppdragsgiveren som kommisjonen.

For denne typen ad-hoc oppnevnte kommisjoner er det ikke gitt særskilte saksbehandlingsregler i lov eller forskrift. Et regjeringsoppnevnt utvalg ga i 1968 innstilling om Regler for granskningskommisjoner (trykt i 1969). Justisdepartementet utferdiget deretter et rundskriv¹, som innholdsmessig er en blanding av informasjon, instruks, veiledende regler og bestemmelser av mer tvingende karakter.² Rundskrivet er beregnet på *offentlige* granskningskommisjoner oppnevnt av Regjeringen eller et departement, såkalte ”offentlige granskningskommisjoner”. Det er således klart at disse retningslinjene verken er utformet med tanke på, eller er bindende for denne kommisjonen.

Siden kommisjonen er et organ for to offentlige organer, er det imidlertid klart at kommisjonen er underlagt forvaltningsloven og alminnelige ulovfestede krav til god forvaltningsskikk. Siden kommisjonens rapport ikke kan anses som noe enkeltvedtak i forvaltningslovens forstand, er det især kapitlene II og III i forvaltningsloven som har hatt betydning for arbeidet.

2.4.2 Habilitet og uavhengighet

Kommisjonen har i samsvar med reglene i forvaltningsloven § 8 vurdert sin egen habilitet. Ingen av medlemmene er forbundet med sakens parter, og kommisjonen kan heller ikke se at det foreligger forhold som er egnet til å svekke tilliten til deres upartiskhet, jf. forvaltningsloven § 6.

I kontakten mellom kommisjonen og oppdragsgiver har kommisjonen lagt stor vekt på hensynet til uavhengighet. Oppdragsgiver har lagt forholdene til rette for at granskningen har kunnet gjennomføres uavhengig, selvstendig og uten ressursmessige begrensninger. Av hensyn til kommisjonens uavhengighet har sekretariatet ikke vært fysisk eller funksjonelt samlokalisert med oppdragsgivere, personer eller institusjoner som har kunnet bli gjenstand for granskning. Kommisjonen har således disponert lokaler for sekretariat i Trondheim, og har gjennomført de fleste møter i møtelokaler på Gardermoen, foruten telefonmøter. Ett møte er holdt ved Radiumhospitalet, i samband med befaring og samtaler med ansatte, og ett møte er holdt ved Kreftregisteret. Kommisjonen har hatt gode rammevilkår for gjennomføring av granskningen.

¹ Rundskriv G-48/75 av 4. mars 1975 ”Regler for granskningskommisjoner”

² Bratholm A. Granskning som statlig virkemiddel for å bringe faktiske forhold eller ansvarsforhold på rene. Lov og Rett, 1986: s. 439.

2.4.3 Rettslige virkemidler

Kommisjonen har ikke hjemmel for å foreta ransaking eller beslag. Intervjuobjekter har heller ikke forklaringsplikt for kommisjonen. Det rettslige grunnlaget for innhenting av bevis, i form av muntlig og skriftlig informasjon, herunder e-post og intervjuer, er samtykke. Samtlige intervjuobjekter har gitt samtykke til å gi opplysninger til kommisjonen. Det samme gjelder andre personer og institusjoner som kommisjonen har rettet henvendelser og forespørsler til. Generelt har kommisjonen hatt et godt samarbeid med berørte personer og institusjoner. Ingen har nektet å samarbeide med kommisjonen.

2.4.4 Utredningsprinsippet og forsvarlighetsprinsippet

Kommisjonen har iakt tatt utredningsprinsippet i forvaltningsloven § 17, og de prinsipper som følger av krav til forsvarlig saksbehandling og god forvaltningsskikk. Kommisjonen har innenfor den begrensede tidsrammen som har stått til disposisjon søkt å tilveiebringe et så bredt informasjonsgrunnlag som mulig, og har herunder foretatt kritiske etterprøvinger av informasjon mottatt fra ulike kilder, og sammenholdt disse mot hverandre med sikte på å avdekke eventuelle uoverensstemmelser.

Kommisjonen peker imidlertid på de vanskeligheter som ligger i at en del av forholdene som har vært gjenstand for granskning ligger mer enn ti år tilbake i tid. Et så vidt langt tidsforløp setter naturlig nok sitt preg på muligheter for intervjuobjekter til å erindre detaljer om hva som har foregått. De reservasjoner som av den grunn har måttet gjøres i forhold til hva man kan trekke ut av bevismaterialet, har imidlertid ikke røkket ved kommisjonens hovedkonklusjoner, slik disse fremgår av rapporten.

2.4.5 Kontradiksjon

For å sikre en forsvarlig saksbehandling i tråd med grunnleggende rettsikkerhetshensyn og krav til god forvaltningsskikk, har kommisjonen tatt utgangspunkt i, og praktisert, rundskrivets veiledende normer så langt det har vært hensiktsmessig og naturlig. De enkeltpersoner som er gransket, har blitt varslet om dette, og de er oppfordret til å komme med innspill frivillig. Samtidig har de blitt opplyst om at de ville kunne bli utsatt for kritikk, og at de i så tilfelle ville bli særskilt varslet dersom det skulle bli aktuelt. De enkeltpersoner som utsettes for kritikk har dessuten fått lese notater, dokumenter og til slutt selve rapportutkastet, dvs. kapittel 4 til og med kapittel 7 (kapittel 1-3 og 8 inneholder mer generelle betraktninger). De har således fått anledning til å imøtegå kritikken og komme med innspill ved flere anledninger. Kommisjonen har også møtt disse personene.

Kommisjonen vil her bemerke at den personen som har vært mest sentral for granskningen, Jon Sudbø, har vært bistått av advokat under granskningen. Saksbehandlingen og faktiske forhold har fortløpende vært diskutert med Sudbø og hans advokat. Ingen vesentlige innsigelser mot kommisjonens skisserte opplegg for selve granskningen har fremkommet. Herunder bemerkes at Sudbøs kontormateriale har vært avlåst av arbeidsgiver under hele granskningen, og at Sudbø har fått flere tilbud om tilgang til dette materialet for eventuelt å finne fram dokumentasjon og lignende av betydning i denne saken. Sudbø har fått tilsendt to rapportutkast sammen med datalister, koblinger og andre sentrale dokumenter som kommisjonen har bygget på. Sudbø innga detaljerte kommentarer på det første utkastet – som kommisjonen innarbeidet, men ønsket ikke å kommentere på det neste utkastet han fikk.

Kommisjonen har med andre ord lagt til rette for kontradiksjon i større utstrekning enn det man har vært forpliktet til. Dette har vært gjort av hensyn til berørte enkeltpersoner, men også av hensyn til å få belyst saken best mulig.

2.4.6 Beviskrav og terskler for kritikk

Kommisjonens primære oppgave er å klargjøre fakta med sikte på å avdekke hvorvidt og i hvilket omfang det har forekommet brudd på standarder for vitenskapelig forskning og andre kritikkverdige forhold. Tilsvarende som i rettslige prosesser, både sivilprosess og straffeprosess, vil det også i granskningsprosesser forekomme ulike grader av sannsynliggjøring av fakta. Kommisjonen har vurdert hvilke krav til bevis som bør stilles i en sak av denne karakter for at kommisjonen kan legge til grunn et nærmere beskrevet faktum som grunnlag for eventuell kritikk.

Etter kommisjonens vurdering er det flere grunner som taler for at det bør gjelde et strengere krav til sannsynliggjøring av faktum enn det tradisjonelle sivilprosessuelle prinsippet om såkalt simpel sannsynlighetsovervekt.³ For det første vises det til at granskningen har som mål å klargjøre et faktum med sikte på å avdekke omfanget av vitenskapelig uredelighet og lignende. Kritikk på et slikt grunnlag må anses som meget inngripende for de enkeltpersoner det angår. Hensett til de alvorlige rettsvirkninger og eventuelle sanksjoner som vil kunne utløses av konklusjoner om vitenskapelig uredelighet, brudd på god forskningsskikk og lignende kriterier, bør det ordinære overvektsprinsippet fravikes i favør av den granskningen er rettet mot. For det andre vil bevisføringen og praktiseringen av bevisumiddelbarhetsprinsippet under en granskningsprosess være mer begrenset enn ved en ordinær domstolsbehandling. På den annen side finner kommisjonen at det ikke er grunnlag for å oppstille et tilsvarende strengt beviskrav som i strafferetten. Kommisjonen finner ut fra en samlet vurdering at det bør gjelde et krav om

³ Se nærmere Skoghøy JE. *Tvistemål*. Oslo: Universitetsforlaget, 2001: s. 673 flg.

såkalt kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at kommisjonen kan legge et nærmere konkretisert faktum til grunn som bevist. Kommisjonen har anvendt dette prinsippet i granskningen og utarbeidelsen av rapport.

Kommisjonen har derfor, primært av rettsikkerhetsmessige hensyn, men også av pragmatiske hensyn, lagt lista for personkritikk meget høyt. Mange enkeltpersoner har vært involvert i den forskningen som har vært undergitt granskning, og en eventuell kritikk for mindre alvorlige forhold ville, slik kommisjonen ser det, kunne ramme enkeltpersoner uforholdsmessig hardt, spesielt sett i lys av oppdragsgivers uttalte intensjoner om å offentliggjøre rapporten, samt den omfattende pressedekningen denne saken har vært undergitt.

I forhold til involverte institusjoner har imidlertid kommisjonen funnet grunnlag for en noe annen innfallsvinkel. Kommisjonen har varslet to institusjoner om at de ville kunne bli utsatt for kritikk. Disse har fått mulighet til å lese selve kritikken, men ikke rapportutkastet i sin helhet, og er således gitt en begrenset mulighet til å komme med innspill. Videre har kommisjonen ikke valgt å varsle oppdragsgiverne Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo, selv om disse som ansvarlige institusjoner må tåle kritikk. Varsling er unnlatt for å forhindre risiko for uheldig påvirkning fra disse institusjonene. Kommisjonen har imidlertid hatt møter med ledere på flere nivå ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo, for å klargjøre faktiske forhold. Unnlatt varsling og mulighet til å lese rapportutkast, har også sammenheng med styrkeforholdet til institusjonene sammenlignet med enkeltpersoner. Hensynet til kommisjonens integritet og faglige uavhengighet har også vært en viktig faktor for denne vurderingen. Kommisjonen har vurdert det slik at institusjonene i en helt annen grad enn enkeltpersoner må tåle offentlig kritikk.

2.4.7 Uskyldspresumsjonen

Den såkalte uskyldspresumsjonen som er nedfelt i Den europeiske menneskerettskonvensjon (EMK) artikkel 6 (2) fastslår at ”enhver som blir siktet for en straffbar handling, skal antas uskyldig inntil det motsatte er bevist etter loven”. Konvensjonen er inkorporert som norsk lov, jf. menneskerettsloven. Kommisjonens mandat er utformet med sikte på å klargjøre faktiske forhold særlig relatert til Lancet-artikkelen, og avdekke omfanget av brudd på standarder for vitenskapelig praksis. Mandatets utforming innebærer at kommisjonen kan utføre sine oppgaver uten å foreta skyldkonstateringer som kommer i konflikt med uskyldspresumsjonen.

2.4.8 Offentlighet

Kommisjonen er å anse som et forvaltningsorgan etter offentlighetsloven § 1. Offentlighetsloven gjelder derfor for kommisjonens virksomhet. Alle dokumenter som er levert til kommisjonen er

underlagt offentlighet med mindre unntaksgrunnene i §§ 4, 5, 5a eller 6 kommer til anvendelse. Nedtegnelse av forklaringer, rapportutkast og lignende notater er ansett som interne dokumenter som kan unntas etter § 5. Det gjelder også innspill og støttedokumenter som de som har forklart seg har levert kommisjonen, samt utdypende merknader de har gitt til utskrifter de har fått tilsendt til gjennomlesning. Det er ikke praktisert meroffentlighet i forhold til nedtegnelse av forklaringer. Kommisjonen har under granskningen mottatt én begjæring om dokumentinnsyn, fra Verdens Gang. Begjæringen ble under henvisning til offentlighetsloven § 4 første ledd avslått. Etter klage fra VG og fornyet vurdering ble enkelte dokumenter frigitt.

Kommisjonen har ved utformingen av rapporten lagt til grunn oppdragsgivers uttalte mål om offentliggjøring. Vedlegg som dokumenterer feil og mangler i pasientmaterialet, og som inneholder pasientidentifiserbar informasjon (i form av for eksempel blokknummer), er unntatt fra offentliggjøring, og er kun meddelt oppdragsgiver og de personer og institusjoner som kritikken er rettet mot, og som i den egenskap tidligere har hatt befatning med disse dataene. En anonymisert og forenklet utgave av disse vedlegg, uten pasientidentifiserbare opplysninger, er inntatt som vedlegg i rapporten som blir offentliggjort.

Kommisjonen opphører ved avgivelse av rapporten til Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo, og sakens dokumenter blir deretter overlatt til og håndtert av Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo for arkivering på ordinær måte. Det legges til grunn at materialet vil være underlagt offentlighetsloven og arkivlovgivningen. Etterfølgende innsynsrett vil for øvrig kunne være begrenset på grunn av avgrensninger som måtte følge av avgitte samtykker, taushetspliktsregler og lignende.

2.5 Kommisjonens forhold til mandatet

Mandatet er meget vidt. Utformingen av mandatet må ses i lys av at oppdragsgiver på oppnevningstidspunktet naturlig nok ikke hadde oversikt over sakens nærmere karakter og omfang, og at man ikke ønsket å legge begrensninger på kommisjonens granskning.

Kommisjonen har videre merket seg den omfattende pressedekning og debatt som har fulgt i kjølvannet av denne saken, herunder mer eller mindre eksplisitte forventninger kommentatorer og andre har hatt til kommisjonen. Kommisjonen har naturligvis verken forsøkt eller hatt mulighet til å imøtekomme alle disse.

I tråd med mandatet gikk imidlertid kommisjonen bredt ut og vurderte en rekke aktuelle forhold. Samtidig var det klart at det ville ha vært en uoverkommelig oppgave å foreta en like grundig vurdering av alle de spørsmål som reises i mandatet innenfor den begrensede tidsrammen som kommisjonen hadde til rådighet. Kommisjonen har dermed måttet foreta

fortløpende avgrensninger og presiseringer av mandatet. Kommisjonen har da måttet prioritere de forhold som for kommisjonen har fremstått som de mest sentrale og alvorlige.

Kommisjonen ble i mandatet bedt om å avlevere rapport til oppdragsgiver innen 1. april 2006. Det ble etter hvert klart for kommisjonen at det ikke ville være mulig å overholde den fristen. Ny frist ble satt til 30. juni 2006 etter forslag fra kommisjonen selv.

2.6 Nærmere om kommisjonens arbeidsmåte

2.6.1. Generelt

Kommisjonens medlemmer har utført sine oppgaver ved siden av annen virksomhet.

Kommisjonens sekretær har arbeidet for kommisjonen på heltid, og har i tillegg hatt en 20% stilling ved NTNU. Kommisjonen har dessuten fått kontorteknisk bistand, bl.a. til transkribering av intervjuer, fra Marit Kvidal og Toril Synnøve Strand. Alle har undertegnet erklæring om taushetsplikt.

2.6.2 Møtevirksomhet

Kommisjonen har hatt 13 heldagsmøter og 11 telefonmøter. En god del av møtetiden har blitt brukt til å møte sentrale personer – til sammen 15.

2.6.3 Informasjonsinnhenting

Den sentrale oppgaven for kommisjonen har vært å klargjøre fakta. Kommisjonen har innhentet så vel skriftlig som muntlig informasjon. Informasjonstilfanget er betydelig. Det skriftlige materialet fremgår av dokumentlister inntatt som vedlegg til rapporten. Materialet kan grupperes i 1) forskningspublikasjoner hvor Jon Sudbø har vært førsteforfatter eller medforfatter, 2) korrespondanse, herunder e-post, mellom kommisjonen og berørte personer, institusjoner og offentlige myndigheter, 3) datafiler som inneholder opplysninger om benyttet grunnlagsmateriale, herunder kommisjonens egne utarbeidede datafiler med forsøk på rekonstruksjon og etterprøving av grunnlagsmaterialet. Muntlig informasjon er dels tatt opp på lydbånd og deretter transkribert, dels mottatt pr telefonhenvendelser og nedtegnet i interne saksdokument og/eller utvekslet per e-post til kommisjonens medlemmer, og dels mottatt i møter, uten at det har vært gjort lydbåndopptak, men hvor opplysninger er nedtegnet i interne saksdokumenter. Kommisjonen har bare benyttet mandatrelevant informasjon.

Det ligger implisitt i mandatet at det er forskning i regi av Jon Sudbø som har stått mest sentralt, fordi Jon Sudbø, ut fra de opplysninger som forelå per oppnevningstidspunktet, allerede

hadde innrømmet fabrikasjon av forskningsdata, for så vidt gjelder en artikkel i The Lancet fra oktober 2005.

Kommisjonen besluttet derfor tidlig, i lys av sakens karakter, at hele Jon Sudbøs vitenskapelige virksomhet og produksjon, som i henhold til databasen PubMed⁴ omfatter 38 publikasjoner, måtte granskes, se publikasjonsliste vedlegg 1. Dette er det nærmere redegjort for under faktagjennomgangen i kapittel 4.

Det medførte at de forfatterne som har vært med på publikasjoner sammen med Jon Sudbø (ca. 60), i realiteten også har vært undergitt granskning. Disse er behandlet likt. Forfatterne ble tilskrevet og orientert om at de formelt sett var under granskning, og formelt varslet om at det kunne resultere i kritikk. Samtidig ble de anmodet om å avgi en skriftlig forklaring frivillig. De ble også informert om at de ikke har noen plikt til å avgi slik forklaring, ettersom kommisjonen ikke har hjemmel for å *kreve* noen avhørt. Samtlige forfattere responderte på kommisjonens henvendelse. I tillegg ble enkelte personer og samarbeidspartnere som er takket i *acknowledgement* kontaktet. Etter behov har kommisjonen også stilt tilleggs- og oppfølgingsspørsmål. Flere forfattere og samarbeidspartnere har dessuten forklart seg muntlig for kommisjonen (15 personer). Jon Sudbø har avgitt muntlig og skriftlig forklaring for kommisjonen. De fleste forklaringene er, i forståelse med intervjuobjektene, tatt opp på lydbånd og transkribert. De som har forklart seg har fått mulighet til å lese utskriftene fra samtalen, og komme med korreksjoner, presiseringer eller tilleggskommentarer. Lydbåndene er, i samsvar med de forutsetninger for lydbåndopptak som intervjuobjektene selv har satt, slettet av kommisjonen.

Kommisjonen har videre innhentet skriftlig og muntlig informasjon fra relevante instanser og institusjoner som Jon Sudbø har vært i kontakt med i forbindelse med sin forskning. Her skal spesielt nevnes Kreftregisteret, som selv har gjennomført meget omfattende undersøkelser som ledd i egen internkontroll, bl.a. fordi Kreftregisteret angivelig har vært en sentral samarbeidspartner for Jon Sudbø. Kreftregisterets uavhengige undersøkelser har vært av stor verdi for granskningskommisjonen, først og fremst fordi Kreftregisteret har tilgang på det meste av grunnlagsdata som Sudbø har brukt i sin forskning.

Som det redegjøres for i detalj i kapittel 4, har den sentrale informasjonsbæreren vært tilgjengelige datalister og publiserte forskningsresultater som kunne belyse det grunnlagsmaterialet som ligger til grunn for Jon Sudbøs forskning. Disse datafilene har deretter vært koblet og sammenlignet med hverandre og annen tilgjengelig dokumentasjon, bl.a. fra Kreftregisteret. På den måten har kommisjonen forsøkt å gjenskape det faktiske

⁴ www.pubmed.gov

grunnlagsmaterialet som har eller med stor grad av sannsynlighet kan ha vært brukt av Jon Sudbø i hans forskning.

2.6.4 God vitenskapelig praksis, normavvik og uredelighet

Et mål med granskningen har som nevnt vært, gjennom en klargjøring av fakta, å avdekke hvorvidt det i Jon Sudbøs vitenskapelige virksomhet og produksjon har forekommet brudd på god vitenskapelig praksis, dvs. brudd på god forskningsskikk. Dette målet har kommisjonen senere avgrenset til å gjelde *grove* og *alvorlige* brudd. Det vil først og fremst si ”vitenskapelig uredelighet”, slik dette tradisjonelt er definert, samt alvorligere grader av uaktsomhet og kritikkverdighet. Kriteriet ”vitenskapelig uredelighet” er nylig lovfestet i forskningsetikkloven (ikke trådt i kraft), hvor det i lovens § 5 andre avsnitt heter:

”Med vitenskapelig uredelighet menes forfalskning, fabrikkering, plagiering og andre alvorlige brudd med god vitenskapelig praksis som er begått forsettlig eller grovt uaktsomt i planlegging, gjennomføring eller rapportering av forskning.”

Hensett til at skyldkravet for brudd på vitenskapelig uredelighet er formulert som et krav om forsett eller grov uaktsomhet, har kommisjonen lagt til grunn en relativt høy terskel for å konstatere brudd på vitenskapelig uredelighet, samt grove og alvorlige brudd på god forskningsskikk. Kommisjonen viser også til avsnitt 3.2. Kommisjonen har på denne bakgrunn ikke funnet det formålstjenelig å foreta en inngående granskning av hver enkelt av de 60 forfatterne, i den hensikt å avdekke avvik fra normer som må anses å være av mindre betydning i forhold til sakens hovedspørsmål.

Denne viktige avgrensningen er først og fremst begrunnet i at slike eventuelle mindre alvorlige forhold kommer i en helt annen kategori enn de alvorlige påstandene som kommisjonen primært har hatt i oppgave å granske. Det understrekes at dette fra kommisjonens side på ingen måte må tolkes som et forsøk på å bagatellisere mindre forseelser. Tvert i mot er forebygging av enhver form for normavvik fra god forskningsskikk tillagt stor vekt i kommisjonens anbefalinger. Avgrensningen må heller ses i lys av et reelt og praktisk behov for å trekke opp praktikable rammer for kommisjonens arbeid. Innenfor kommisjonens begrensede tidsramme har det ikke vært mulig å granske hver enkelt forfatter i detalj, med de krav til grundighet og rettssikkerhet som det ville ha krevd. Kommisjonen viser her til at hver enkelt person som kommisjonen i tilfelle hadde funnet grunn til å kritisere direkte, uansett om det var bagatellmessige eller alvorlige forhold, ville måttet få anledning til å uttale seg og imøtegå den eventuelle kritikk som måtte bli rettet mot vedkommende (kontradiksjonsprinsippet). Endelig

viser kommisjonen til at arbeidet med å avdekke de mest graverende og alvorlige forhold har vært betydelig større enn det man i begynnelsen hadde grunn til å forutse.

På den annen side har kommisjonen funnet grunn til å komme med enkelte mer generelle bemerkninger knyttet til hvordan forskere og forskningsinstitusjoner bør opptre, herunder hvilke mindre normavvik som synes å ha forekommet. Dermed er personkritikken først og fremst knyttet til grove og alvorlige normavvik, mens påvisningen av mindre alvorlige forhold er holdt på et mer generelt og institusjonelt nivå.

I kommisjonens klargjøring av fakta har således to spørsmål stått sentralt:

1. Har det, og i tilfelle i hvilket omfang, forekommet grove og alvorlige brudd på god forskningsskikk?
2. Hva har skjedd (årsaksfaktorer), og hvem er ansvarlige for eventuelle brudd på god forskningsskikk?

Før disse spørsmålene skal besvares, har kommisjonen funnet grunn til å skissere det generelle rammeverk og den bakgrunn som denne konkrete saken er vurdert opp mot, se kapittel 3.

3 Regulering av medisinsk forskning

3.1 Oversikt over gjeldende regelverk

I mandatets andre avsnitt heter det:

”Kommissjonen skal foreta de undersøkelser den finner nødvendig for å bringe på det rene omfanget av brudd på standarder for vitenskapelig forskning og andre kritikkverdige forhold.”

”Brudd på standarder for vitenskapelig forskning og andre kritikkverdige forhold” er et meget vidt begrep. Begrepet retter seg mot handlinger og unnlater som bryter med etablerte handlingsnormer/handlingsregler – her; god forskningsskikk. Slike normer eller regler for akseptert atferd kan ha ulik status og betegnelse, som for eksempel:

- Ethiske normer og sosiale normer⁵
- Profesjonsnormer (forskere og helsepersonells selvreguleringer)⁶
- Instruksjer og normer utarbeidet av arbeidsgiver
- Rettsnormer (lovfestede og ulovfestede rettsregler)⁷

Reguleringen av medisinsk og helsefaglig forskning preges av et intimt samspill mellom etikk, jus og profesjonens egne normer, der etikken (etiske refleksjoner) normalt ligger til grunn for så vel rettsnormer som profesjonens egne normer.

Kommissjonen vil ikke her gi en detaljert beskrivelse av alle relevante regler som gjelder for medisinsk forskning. Disse reglene er nylig beskrevet utførlig i andre fremstillinger, og kommissjonen viser til disse.⁸

Kommissjonen skal likevel meget kort skissere det rammeverk som gjeldende regler utgjør, og som denne konkrete saken er vurdert opp mot. Rammeverket angir hvilke forventninger og krav som stilles til norske forskere og forskningsmiljøer.

Selv om forskning i utgangspunktet skal være fri og uavhengig, finnes det selvfølgelig spilleregler som forskere må forholde seg til på samme måte som alle andre.

⁵ Se for eksempel Ruyter KW. *Forskningsetikk*. Oslo: Gyldendal, 2003.

⁶ Se for eksempel Benestad HB, Laake P. *Forskningsmetode i medisin og biofag*. Oslo: Gyldendal, 2004.

⁷ Se for eksempel Simonsen S, Nylenna M. *Helseforskningsrett*. Oslo: Gyldendal, 2005.

⁸ NOU 2005:1 *God forskning – bedre helse*. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven); Ot.prp. nr. 58 (2005-2006) Om lov om behandling av etikk og redelighet i forskning; Ruyter KW. *Forskningsetikk*. Oslo: Gyldendal, 2003; Benestad HB, Laake P. *Forskningsmetode i medisin og biofag*. Oslo: Gyldendal, 2004; Simonsen S, Nylenna M. *Helseforskningsrett*. Oslo: Gyldendal, 2005.

Det finnes en rekke regler og kontrollrutiner for medisinsk og helsefaglig forskning. Tradisjonelt har forskningsmiljøet regulert seg selv, gjennom utvikling av normer for god vitenskapelig praksis (profesjonsnormer og bransjepraksis). De senere årene har imidlertid også lovgivende myndigheter spilt en mer aktiv rolle, særlig når det gjelder medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og/eller personopplysninger.

Pasientrettighetsloven, biobankloven og personopplysningsloven er sentrale eksempler på lovfestede rettsregler. Ulovfestede rettsregler kommer i tillegg. En rekke skrevne og uskrevne profesjonsnormer (selvreguleringer), som f.eks. Helsinki-deklarasjonen utarbeidet av Verdens legeforening (WMA) og de såkalte Vancouver-reglene, jf. punkt 3.5, er dessuten fremdeles meget aktuelle og relevante. I tillegg kommer stadig mer detaljerte arbeidsinstrukser eller underforståtte krav til akseptabel atferd ved den enkelte forskningsinstitusjon. I dag fremkommer disse gjerne på institusjonenes intranett. Et økende antall internasjonale direktiver og konvensjoner påvirker også reguleringen av medisinsk og helsefaglig forskning, og bidrar bl.a. til at det er store likhetstrekk mellom den nasjonale reguleringen i ulike land. EUs personverndirektiv av 1995 og legemiddeldirektiv av 2001, samt Europarådets konvensjon om biomedisin og menneskerettigheter av 1997, er eksempler på sistnevnte.

Et offentlig utvalg som utredet reguleringen av medisinsk forskning, *Nylenna-utvalget*, fant at det ikke først og fremst var mangelen på regler som var problemet, selv om enkelte mangler fantes.⁹ Hovedproblemet var, slik utvalget så det, at reglene var fragmenterte, kompliserte og utilgjengelige, og at meget få av den grunn syntes å ha tilfredsstillende oversikt over regelverket.

For å få en oversikt over dagens forskningsregelverk, kan det være hensiktsmessig å skille mellom ulike typer handlingsnormer for medisinsk og helsefaglig forskning, ut fra hvilket formål normene har (selv om disse naturligvis også må ses i sammenheng):

- **Beskyttelsesregler:** Det er her tale om regler som tar sikte på å beskytte enkeltpersoners (forskningdeltakeres) integritet.

Hovedreglene er at samtykke fra den enkelte forskningsdeltaker (dvs. den personen som deltar i forskningen direkte eller indirekte, ved for eksempel avgivelse av vevsprøver eller personlige opplysninger) må foreligge. Forskingen må dessuten være forsvarlig og i tråd med god forskningsskikk, samt være forhåndsvurdert av en av de regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk (REK) og andre relevante instanser.

Reglene omfatter ikke bare forskning på mennesker, men også bruk av utelukkende humant biologisk materiale og personopplysninger. Brudd på disse reglene

⁹ NOU 2005:1 God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven).

vil ofte anses som alvorlige, fordi de setter andre menneskers liv og helbred i fare, evt. krenker deres integritet (privatliv). Derfor følger disse reglene gjerne av lovbestemmelser eller ulovfestet rett.¹⁰

Menneskerettighetsloven av 1999, helsepersonelloven av 1999, pasientrettighetsloven av 1999, spesialisthelsetjenesteloven av 1999, biobankloven av 2001, personopplysningsloven av 2000 og helseregisterloven av 2001 er sentrale lover på dette området. Den såkalte Helsinki-deklarasjonen av 1964¹¹ angir sentrale profesjonsnormer. I tillegg tilkommer dyrevernlovgivningen ved dyreforsøk.

- **Vitenskapelige redelighetsregler:** Det er her tale om regler som tar sikte på å regulere selve forskningen, som for eksempel normer for valg av metode, studiedesign og lignende, som skal sikre at forskningsresultatene er valide og at kunnskapen er generaliserbar. Derfor er det fundamentalt at data ikke manipuleres, fabrikkeres eller forfalskes. Videre må ikke inklusjonen av forskningsdeltakere være utilbørlig selektiv, og forskningsdata må oppbevares i en tid etter avslutning for å sikre etterprøvbarehet. Ærlighet, grundighet, fullstendighet og åpenhet er sentrale idealer her.¹²

Brudd på en eller flere av slike atferdsnormer/regler (god vitenskapelig praksis) vil kunne medføre at forskningsresultatene ikke kan anses som gyldige (valide).

Disse reglene er først og fremst uskrevne og følger av etablert vitenskapelig praksis og god forskningsskikk, samt mer alminnelige krav til forsvarlighet.

- **Publiseringsregler (redelighetsregler):** En tredje gruppe reguleringer er de som gjelder for publisering av forskningsresultater. Det er her tale om regler som skal bidra til åpenhet rundt og etterprøvbarehet av forskningsresultater, dvs. at det som står i publikasjonen faktisk er riktig og fyllestgjørende, slik at andre kan bygge videre på disse. Det som taler for og mot (positive, så vel som negative) resultater må oppgis. Interessekonflikter, tilknytningsforhold og lignende som kan tenkes å ha påvirket resultatene bør også oppgis. En annen dimensjon, som også kan sies å høre hjemme i

¹⁰ NOU 2005:1 God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven), Simonsen S, Nylenna M. Helseforskningsrett. Oslo: Gyldendal, 2005. Ruyter KW. Forskningsetikk. Oslo: Gyldendal, 2003.

¹¹ Helsinki-deklarasjonen: World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Ferney-Voltaire: World Medical Association, 2004.

¹² Benestad HB, Laake P. Forskningsmetode i medisin og biofag. Oslo: Gyldendal, 2004. Tranøy KE. Vitenskapen – samfunnsrett og livsform. Oslo: Universitetsforlaget, 1986.

denne ”regelgruppen”, er regler og praksis vedrørende forfatterskap, plagiering og opphavsrett.¹³

Disse reglene følger også først og fremst av etablert vitenskapelig praksis og god forskningsskikk, samt mer alminnelige krav til forsvarlighet. Åndsverksloven av 1961 og de såkalte Vancouver-reglene vil dessuten også kunne være relevante i denne sammenheng.

3.2 Ulike grader av normavvik, skyld og kritikkverdighet

Det er viktig å understreke at avvik fra normer og regelbrudd forekommer i mange nyanser – fra de bagatellmessige til de eklatante.¹⁴

Såkalt *vitenskapelig uredelighet* er i den nylig vedtatte forskningsetikkloven (ikke trådt i kraft) § 5 annet avsnitt, avgrenset til enkelte grove og alvorlige avvik, dvs. ”forfalskning, fabrikkering, plagiering og andre alvorlige brudd med god vitenskapelig praksis som er begått forsettlig eller grovt uaktsomt”.

Det forekommer naturligvis også ”mindre alvorlige” avvik, men som likevel kan representere brudd på god forskningsskikk, som for eksempel mangelfulle kildehenvisninger, sviktende design, brudd på kvalitetssikringsrutiner, misvisende forfatterskap eller ved at man ”ser bort fra” ekstreme eller uventede observasjoner og andre merkverdigheter som ikke helt stemmer med ens egen hypotese. Slike avvik må også tas på alvor, da de er egnet til å forringe kvaliteten på og troverdigheten til forskningen, og til å skape klima for mer alvorlige avvik.

Det er dermed en glidende overgang fra de bagatellmessige til de grove og mest alvorlige avvikene.

På samme måte vil også skyldgraden variere, fra unnskyldelige feil, via tilfeller hvor man handlet ubevisst men like fullt burde handlet annerledes (uaktsomhet), til forsettlige regelbrudd, begått med vitende vilje. Normavvik vil dermed kunne være kritikk- og klanderverdige selv om forskeren ikke handlet med vitende og vilje, men kanskje heller har vært uaktsom, uinteressert, uforsiktig, inkompetent eller lignende.

Graden av kritikkverdighet vil dermed avhenge av graden av normavvik og skyld.

¹³ Ot.prp. nr. 58 (2005-2006) Om lov om behandling av etikk og redelighet i forskning; NOU 2005:1 God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven)., Simonsen S, Nylenna M. Helseforskningsrett. Oslo: Gyldendal, 2005. Ruyter KW. Forskningsetikk. Oslo: Gyldendal, 2003. Benestad HB, Laake P. Forskningsmetode i medisin og biofag. Oslo: Gyldendal, 2004.

¹⁴ Nylenna M, Simonsen S. Scientific misconduct: a new approach to prevention. The Lancet 2006;367:1882-1884.

3.3 Personlig ansvar og overordnet systemansvar

Hovedregelen i norsk rett er at den enkelte er personlig ansvarlig for sine handlinger og unnlatelser. Den enkelte vil dermed kunne bli holdt personlig ansvarlig for det man har gjort, eventuelt ikke gjort, men burde ha gjort, og bli møtt med forskjellige reaksjoner. Dette følger bl.a. av det alminnelige ulovfestede uaktsomhetsansvaret og mer spesielle ansvarsregler.

De aller fleste forskere er imidlertid vanlige arbeidstakere i offentlig eller privat sektor. Dermed vil det i tillegg kunne være tale om et systemansvar for den overordnede, dvs. den som er ansvarlig for den som faktisk har utført handlingen. Det personlige ansvar utelukker ikke systemansvar, og motsatt.

Arbeidsgiver er i utgangspunktet ansvarlig for det deres ansatte forskere gjør, og hefter som hovedregel for de ansattes handlinger, uavhengig av om arbeidsgiver kan klandres eller ikke. Dette såkalte arbeidsgiveransvaret følger av skadeerstatningsloven § 2-1, hvor det i første ledd første punktum heter:

Arbeidsgiver svarer for skade som voldes forsettlig eller uaktsomt under arbeidstakers utføring av arbeid eller verv for arbeidsgiveren, idet hensyn tas til om de krav skadelidte med rimelighet kan stille til virksomheten eller tjenesten, er tilsidesatt.

Forskning er for eksempel angitt som en av spesialisthelsetjenestens hovedoppgaver på lik linje med medisinsk behandling, jf. spesialisthelsetjenesteloven § 3-8 nr. 3. Dermed vil de krav spesialisthelsetjenesteloven stiller til forsvarlighet, organisering og ledelse på ulike nivå komme til anvendelse på forskning. Helseforetakene er hierarkisk oppbygd, med staten som eier, og som i prinsippet har det øverste ansvar samt styrings- og instruksjonsrett, jf. helseforetaksloven §§ 3 og 7.¹⁵ Staten har imidlertid utpekt et styre, som igjen har utpekt en daglig leder, administrerende direktør, med det daglige ansvar og styrings- og instruksjonsrett, jf. helseforetaksloven § 37. Men dette ansvaret, herunder styrings- og instruksjonsretten, vil være delegert nedover og spredt på klinikkssjefer, avdelingsledere, seksjonssjefer og prosjektledere (herunder prosjektledere for forskningsprosjekter, dvs. den person som har det daglige ansvaret for et konkret forskningsprosjekt).¹⁶ I spesialisthelsetjenesteloven § 3-9 heter det at det skal være en ansvarlig leder på hvert nivå. Men slik hierarkisk delegering (linjeledelse) betyr ikke at den overordnede i linjen mister sitt ansvar. Det er i prinsippet ikke noe i veien for at det overordnede ansvaret er delt, for eksempel mellom et helseforetak og et universitet. I slike tilfeller vil det imidlertid normalt være tale om et solidarisk ansvar, dvs. at begge institusjoner er ansvarlig uavhengig av hverandre – en for alle, alle for en. Generelt må det antas at den institusjonen som den daglige

¹⁵ Buskop T. Hvem har ansvaret for et forskningsprosjekt? www.forskningsjus.no, 2006.

¹⁶ Simonsen S, Nylenna M. Helseforskningsrett. Oslo: Gyldendal, 2005.

forskningen har nærmest tilknytning til, typisk sykehuset, har det primære ansvaret for forskningen.

Tilrettelegging og forsvarlig organisering av forskningen, med angivelse av ansvarsforhold og lignende, er dermed sentrale oppgaver for arbeidsgiver, dvs. forskningsinstitusjonen. Ved forskning må det selvfølgelig tas tilbørlig hensyn til den sedvanlige akademiske frihet, dvs. at arbeidsgiver ikke på en utilbørlig måte må forsøke å påvirke forskning. Arbeidsgiver kan imidlertid ikke gi ansatte forskere blanko-fullmakter og fraskrive seg ethvert ansvar. Arbeidsgiver vil dermed også kunne bli holdt ansvarlig på selvstendig grunnlag, for eksempel pga. manglende rutiner, opplæring, ledelse, kontroll og tilsyn i forbindelse med forskning så vel som medisinsk behandling. Dette gjelder spesielt hvor pasienter, pasientmateriale, pasientdata, dyr eller andre sensitive forskningsobjekter involveres i forskningen.

I den gjeldende Lov om universiteter og høyskoler av 1. april 2005 § 1-5 uttrykkes det eksplisitt at universiteter og høyskoler ikke kan gis pålegg eller instruksjoner om læreinnholdet i undervisningen og innholdet i forskningen eller det kunstneriske og faglige utviklingsarbeidet. I evalueringer av norsk forskning etterlyses samtidig sterkere faglig ledelse. Faglig ledelse og styringsstruktur vil kunne sette rammer for den enkelte vitenskapelig ansattes forskning. Det kan derfor ligge en spenning mellom den enkeltes akademiske frihet og institusjonens faglige lederansvar på alle nivåer, selv om loven ikke inneholder bestemmelser som direkte kan sies å innskrenke individuell akademisk frihet på noen uheldig måte.

I innstillingen fra kirke-, utdannings- og forskningskomiteen til forskningsetikkloven, Innst.O.nr.70 (2005-2006), heter det:

Komiteen tar i likhet med Regjeringen utgangspunkt i at forskning foregår under betydelig grad av frihet og tillit, og derved også en betydelig grad av personlig ansvar for den enkelte forsker. Samtidig er det grunn til å understreke at forskningsinstitusjonene har et selvstendig ansvar for kontroll og ledelse. Institusjonenes faglige lederansvar må imidlertid hele tiden vurderes opp mot hensynet til den akademiske frihet og den enkelte vitenskapelig ansattes rettigheter. Komiteen har merket seg at dette spørsmålet blir utredet av det såkalte Underdal-utvalget, som skal avgi innstilling i oktober 2006.

Her skal det bemerkes at ansatte forskere, til tross for disse formelle utgangspunkter, tradisjonelt har hatt en meget fri rolle ved de fleste offentlige forskningsinstitusjoner, bl.a. for å sikre nettopp forskningens faglige uavhengighet. Det skal imidlertid påpekes at det ikke nødvendigvis er et motsetningsforhold mellom faglig integritet og uavhengighet, og et overordnet ansvar for og tilsyn med at institusjonens virksomhet er forsvarlig.

Et behov for større bevisstgjøring av forskningsinstitusjonenes ansvar og plikter er et gjennomgående tema i utredninger av regulering av medisinsk og helsefaglig forskning.¹⁷

Veiledere ved doktorgrads- eller mastergradsprosjekter kan ha ulike roller, og er ikke nødvendigvis en del av forskningsinstitusjoners linjeledelse. I klinisk forskning vil veileder ofte også være medforsker, og da gjerne prosjektleder, slik at vedkommende innehar det daglige ansvaret for det konkrete forskningsprosjektet. Veileder vil da ha et overordnet linjeansvar for stipendiaten eller studenten. Men veileder kan også ha en mer tilbaketrukket rolle, ved at vedkommende utelukkende fungerer som rådgiver og samtalepartner (mentor). Veileders ansvar vil i slike tilfeller være mer beskjedent og avledet. Veilederrollen er omtalt nærmere under avsnitt 3.7.

3.4 Reglens virkning i tid

Det er et grunnleggende rettsikkerhetsprinsipp at det er reglene som gjaldt på den tiden handlingen eller unnlattelsen skjedde som kommer til anvendelse.

I og med at forholdene i denne konkrete saken spenner over et tidsrom fra 1993 til 2006, har det vært viktig for kommisjonen å klargjøre hvilke regler som til enhver tid var gjeldende.

Som et utgangspunkt må det kunne sies at dagens grunnleggende hovedprinsipper, som presentert over, har stått fast siden 1993 da Jon Sudbø påbegynte sitt doktorgradsprosjekt og sin vitenskapelige karriere. Vitenskapelig uredelighet var med andre ord uakseptabelt da som nå.

Kommisjonen har i denne forbindelse innhentet uttalelser fra REK-Sør, Datatilsynet, NSD og Sosial- og helsedirektoratet. Disse instansene gir klart uttrykk for at de reglene vi har i dag på de områder som har vært aktuelle i denne saken, i det alt vesentlige tilsvarer de reglene og prinsippene som eksisterte og ble praktisert i 1993. Eksempelvis gjaldt således kravene til konsesjon for, og forhåndsvurdering av, forskningsprosjekter fra hhv. Datatilsynet og Regional komité for medisinsk forskningsetikk da som nå. Det samme gjaldt krav om enten deltakersamtykke eller dispensasjon fra taushetsplikt fra Sosial- og helsedirektoratet for bruk av taushetsbelagte pasientopplysninger i forskning. Tidligere, før 1. januar 2002, var denne myndighetsoppgaven tillagt Statens helsetilsyn.

På den annen side har det skjedd en viss innstramning av reglene på det mer detaljerte nivå, som for eksempel personvernreglene. Viktigst er kanskje en stadig økende bevisstgjøring omkring hvilke regler som gjelder, blant forskere, institusjoner og myndighetsorganer.

¹⁷ NOU 2005:1 God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, human biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven).; Ot.prp. nr. 58 (2005-2006) Om lov om behandling av etikk og redelighet i forskning.

Ansatte ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo har også fått stadig flere og klarere interne regler og instruksjoner å forholde seg til på arbeidsplassen enn de hadde tidligere.

3.5 Særlig om forfatterskap

3.5.1 Noen utgangspunkter

Kommisjonen finner det nødvendig med en innledende presentasjon av regler og praksis relatert til spørsmål som knytter seg til forfatterskap på et mer generelt plan, før man kommenterer enkeltstående forhold.

Kommisjonen vil under dette punkt først vise til at diskusjonen om forfatterskap, medforfatterskap og bidragsyttere innen medisinsk forskning er et gammelt og stadig tilbakevendende tema, som har vært gjenstand for omfattende diskusjoner internasjonalt i en årrekke. Spørsmålet om hvem som er rettmessig forfatter av en artikkel, er et av de mest omdiskuterte og omstridte spørsmål innen medisinsk publisering.¹⁸

Det kan anføres flere argumenter for at det bør gjelde enhetlige regler for forfatterskap.

For det første forutsetter ansvarligheten overfor leserne, herunder det vitenskapelige miljø, at den eller de som er angitt som forfattere virkelig kan stå inne for budskapet som presenteres.

For det andre vil ulike krav til og ulik praktisering av regler om forfatterskap kunne gi et uriktig og urettferdig grunnlag for sammenligninger innenfor det meritteringssystem hvor vitenskapelig forfatterskap spiller en hovedrolle. Ett aspekt i denne forbindelse er også

¹⁸ Om denne diskusjonen, se bl.a Bates T, Anič A, Marušič M, Marušič A. Authorship Criteria and Disclosure of Contributors. Comparison of 3 General Medical Journals With Different Author Contribution Forms. JAMA 2004; 292: 86–88; Bhopal R et al. The vexed question of authorship: views of researchers in a British medical faculty. BMJ 1997; 314: 1009; Hoen WP, Walvoort HC, Overbeke AJPM. What Are the Factors Determining Authorship and the Order of the Authors' Names?, A Study Among Authors of the Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine). JAMA 1998; 280: 217–218; Kwok LS. The White Bull effect: abusive coauthorship and publication parasitism. J Med Ethics 2005; 31: 554–556; Nylenna M. Forfatterskapskriteriene er endret. Tidsskrift for Den Norske Lægeforening 2000; 120: 1844; Pignatelli B, Maisonneuve H, Chapuis F. Authorship ignorance: views of researchers in French clinical settings. J Med Ethics 2005; 31: 578–581; Rennie D, Flanagan A, Yank V. The Contributions of Authors. JAMA 2000; 284: 89–91; Sheikh A. Publication ethics and the research assessment exercise: reflections on the troubled question of authorship. Journal of Medical Ethics 2000; 26: 422–426; Sox HC. Research Misconduct, Retraction, and Cleansing the Medical Literature: Lessons from the Poehlman Case. Annals of Internal Medicine 2006; 144: E-7–E-11; Yank V, Rennie D. Disclosure of Researcher Contributions: A Study of Original Research Articles in The Lancet. Annals of Internal Medicine 1999; 130: 661–670.

finansieringssystemer innen vitenskapelig forskning, hvor forfatterskap er ett suksesskriterium i forhold til tildeling av forskningsstøtte. De siste årene er de økonomiske insentivene knyttet til slike forfatterskap styrket av myndighetene.

3.5.2 Vancouver-reglene for medisinsk publisering

Sentralt i diskusjonen om forfatterskap innenfor medisinsk og helsefaglig forskning står de såkalte Vancouver-reglene eller -kriteriene.¹⁹ Disse standardiserte kriteriene ble utarbeidet i regi av en liten gruppe av redaktører av internasjonale medisinske tidsskrift, som møttes uformelt i Vancouver i 1978, med formål å etablere retningslinjer for manuskripter levert til publikasjonene. Gruppen ble etter hvert kjent som Vancouver-gruppen, og publiserte retningslinjene første gang i 1979. Vancouver-gruppen ekspanderte, og utviklet seg etter hvert til The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), som møtes årlig. Kriteriene har vært gjenstand for stadige revisjoner. Vancouver-gruppen har vært en liten gruppe uten noen egentlig formell eller rettslig status. Til tross for dette, har Vancouver-gruppen opparbeidet seg en autoritativ status, som nyter respekt hos forskere, akademiske institusjoner og offentlige myndigheter over hele verden. Vancouver-reglenes autoritative kraft kan i stor grad tilskrives de viktige medisinske tidsskriftene som er representert i gruppen, bl.a. de amerikanske *New England Journal of Medicine* og *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, samt de britiske *British Medical Journal (BMJ)* og *The Lancet*.

Den grunnleggende tanken bak Vancouver-gruppens kriterier for forfatterskap er at forfatterskap er en intellektuell aktivitet, og at det er ideer, analyser og ikke minst selve manuskriptutarbeidingen som er kjernepunktene i det vitenskapelige forfatterskap.²⁰

Denne tanken harmonerer godt med de mer alminnelige kriteriene for forfatterskap og alminnelige opphavsrettslige prinsipper. Det skal imidlertid bemerkes at Vancouver-reglene ikke er strengere enn mer alminnelige kriterier. Tvert i mot har Vancouver-reglene vært gjenstand for stadige tillempninger som gjør at de i dag fremstår som relativt liberale, i den forstand at for eksempel datainnsamling nå sidestilles med idé/design og analyse/fortolkning. Vancouver-reglene har gjennom revisjonene de siste 10 årene også nedjustert det ansvaret som må bæres av den enkelte forfatter, se vedlegg 2. Mens det i 1997 het at ”Hver enkelt forfatter skal ha deltatt tilstrekkelig i arbeidet til å ta offentlig ansvar for innholdet”, heter det i senere versjoner at ”Hver enkelt forfatter skal ha deltatt tilstrekkelig i arbeidet til å ta offentlig ansvar for relevante deler av innholdet”. I 2003-versjonen het det at ”en eller flere forfattere skal ta ansvaret for helheten av arbeidet, fra begynnelse til publisert artikkel”. I 2006-versjonen er dette ansvaret ytterligere

¹⁹ Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication – updated February 2006

²⁰ Nylenna M. Forfatterskapskriteriene er endret. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 2000;120:1844

svekket til ”Noen tidsskrifter ber nå også om at en eller flere forfattere, som kalles garantister, identifiseres som de personene som skal ta ansvaret for helheten av arbeidet, fra begynnelse til publisert artikkel”.

Vancouver-reglene kan således ses på som en presisering av de mer alminnelige forfatterskapsprinsipper som gjelder generelt på alle områder. Kriteriene er med andre ord tilpasset de særegne forhold som man mener eksisterer ved medisinsk forskning og publisering av medisinske forskningsresultater i medisinske tidsskrifter. Forfatterskapskriteriene er dermed ikke nødvendigvis betegnende for de prinsipper som gjelder utenfor det medisinske fagområdet. Herunder pekes det særlig på den nye endringen som kom i 2000 etter kritisk revisjon, hvor det å samle inn data ble tillagt en verdi, som sammen med skriving og godkjenning av manuskript kan gi opphav til forfatterskap. Dette at leveranser av datamateriale vil kunne kvalifisere til forfatterskap har, slik kommisjonen ser det, sammenheng med at dette er utbredt i det medisinske fagmiljøet, og at det ofte er en forutsetning for å kunne utføre medisinsk og helsefaglig forskning. Man er i stor grad avhengig av underleverandører, som ikke nødvendigvis deltar i den intellektuelle prosessen av forskningsprosjektet og/eller publiseringen av forskningsresultatene, men som like fullt innehar en vesentlig rolle i forskningsprosjektet. De er nødvendige bidragsytere for at forskningsprosjektet skal kunne gjennomføres. Dette bidraget og den kompetanse som ligger hos underleverandørene, må på en eller annen måte synliggjøres og verdsettes. Disse forholdene, i kombinasjon med at medisinske publikasjoner også er blitt en viktig meritterende faktor i det medisinske miljøet, har resultert i en praksis hvor personer blir kreditert for sin innsats i forskningsprosjektet gjennom et medforfatterskap, uten at de nødvendigvis har bidratt i særlig grad til den intellektuelle prosessen og skapelsen av selve åndsverket som man forbinder med forfatterskap generelt. I mange viktige medisinske studier er det ikke uvanlig at en artikkel har fra 20-50 medforfattere. Det typiske bidraget, som er i full overensstemmelse med Vancouver-reglene, kan da være bidrag med pasienter eller annet datamateriale samt kritisk gjennomgang av et endelig manuskript og godkjenning av dette. For mange, og da særlig allmennheten, kan det virke noe uforståelig at man på denne måten fjerner seg fra alminnelige oppfatninger om forfatterbegrepet.

De forfatterskapskriteriene som angis i Vancouver-reglene må ses i lys av at medisinsk forskning ofte bærer preg av samarbeidsprosjekter. Ofte samarbeider man på tvers av fagområder, for eksempel ved at laboratorier og statistikere samarbeider med klinikere og epidemiologer. Videre samarbeides det på tvers av institusjoner, og ikke minst på tvers av landegrenser. Man får dermed en oppsplitting av arbeids- og ansvarsområder. I debatten som har vært rundt medforfatterskap, har disse momentene stått sentralt.

En slik fordeling av oppgaver vil imidlertid også kunne bidra til at ansvaret pulveriseres. I Vancouver-reglene er det tatt hensyn til dette, på den måten at det ved publisering i regi av større forskningsgrupper skal være en eller flere forfattere/medforfattere som tar hovedansvaret for publikasjonen og prosjektet som helhet, på samme måte som en prosjektleder vil ha hovedansvaret for planlegging, gjennomføring og avslutning av forskningsprosjektet som helhet.

For fullstendighetens skyld finner kommisjonen det hensiktsmessig å innta de sentrale bestemmelsene i Vancouver-reglene i sin helhet, slik disse lyder per 1. juni 2006:

“II. Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of
Research

II.A Authorship and Contributorship

II.A.1. Byline Authors

An “author” is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study, and biomedical authorship continues to have important academic, social, and financial implications. (1) In the past, readers were rarely provided with information about contributions to studies from those listed as authors and in acknowledgments. (2) Some journals now request and publish information about the contributions of each person named as having participated in a submitted study, at least for original research. Editors are strongly encouraged to develop and implement a contributorship policy, as well as a policy on identifying who is responsible for the integrity of the work as a whole.

While contributorship and guarantorship policies obviously remove much of the ambiguity surrounding contributions, it leaves unresolved the question of the quantity and quality of contribution that qualify for authorship. The International Committee of Medical Journal Editors has recommended the following criteria for authorship; these criteria are still appropriate for those journals that distinguish authors from other contributors.

- Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3.
- When a large, multi-center group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript (3). These individuals should fully meet the criteria for authorship defined above and editors will ask these individuals to complete journal-specific author and conflict of interest disclosure forms. When submitting a group author manuscript, the corresponding author

should clearly indicate the preferred citation and should clearly identify all individual authors as well as the group name. Journals will generally list other members of the group in the acknowledgements. The National Library of Medicine indexes the group name and the names of individuals the group has identified as being directly responsible for the manuscript.

- Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not justify authorship.
- All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed.
- Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Some journals now also request that one or more authors, referred to as “guarantors,” be identified as the persons who take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article, and publish that information.

Increasingly, authorship of multi-center trials is attributed to a group. All members of the group who are named as authors should fully meet the above criteria for authorship.

The order of authorship on the byline should be a joint decision of the co-authors. Authors should be prepared to explain the order in which authors are listed.

II.A.2. Contributors Listed in Acknowledgments

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgments section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Editors should ask authors to disclose whether they had writing assistance and to identify the entity that paid for this assistance. Financial and material support should also be acknowledged. Groups of persons who have contributed materially to the paper but whose contributions do not justify authorship may be listed under a heading such as “clinical investigators” or “participating investigators,” and their function or contribution should be described—for example, “served as scientific advisors,” “critically reviewed the study proposal,” “collected data,” or “provided and cared for study patients.”

Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, all persons must give written permission to be acknowledged.”

Vancouver-reglene stiller opp tre sentrale vilkår for medforfatterskap:

- 1) substantial contributions to conception and design, OR acquisition of data, OR analysis and interpretation of data,
- 2) drafting the article OR revising it critically for important intellectual content; and
- 3) final approval of the version to be published.

Alle tre kriterier skal være oppfylt.

Tabell 1: Vancouver-reglenes hovedkriterier for forfatterskap

Som det fremgår av tabell 1 skal alle tre kriterier være oppfylt, men slik at det er tilstrekkelig at ett av alternativene under hhv 1 og 2 er oppfylt. Det betyr at samtlige forfattere må ha vært involvert i den intellektuelle prosessen det er å skrive en vitenskapelig publikasjon, se vilkår 2, og ”tilleggskravet” om at samtlige forfattere må ha deltatt tilstrekkelig i arbeidet til offentlig å kunne ta ansvaret for passende *deler* av innholdet i publikasjonen. Det understrekes at disse kriteriene har vært under utvikling. I vedlegg 2 har kommisjonen laget en tabell som viser hvordan de sentrale kriterier så ut på forskjellige tidspunkt.

Som det også fremgår, sonderer Vancouver-reglene mellom forfattere og bidragsytere (contributors). Bidragsytere som ikke kvalifiserer som forfatter, ved at de ikke oppfyller alle tre vilkårene, skal angis og anerkjennes i et eget avsnitt, ”*acknowledgement*”. Eksempler på slike bidragsytere kan være en person som yter hjelp utelukkende ved datainnsamling, delanalyser, teknisk hjelp, skriveassistanse, eller mer generell støtte.

3.5.3 Medisinsk forsknings forhold til Vancouver-reglene

Vancouver-reglene representerer rettslig sett ikke noen form for tvingende lovgivning. Kriteriene har karakter av å være retningslinjer som har autoritet i kraft av den grad av etterlevelse av prinsippene som skjer i praksis.

Flere av publikasjonene som det er vist til over, viser imidlertid både at Vancouver-reglene i varierende grad er kjent blant medisinske forskere, og at de også i varierende grad aksepteres eller praktiseres av de forskere som kjenner prinsippene.

På bakgrunn av det samlede inntrykk kommisjonen blant annet har fått gjennom arbeidet, synes det også innen medisinsk forskning i Norge å gjøre seg gjeldende ulike oppfatninger om Vancouver-reglenes autoritet. Det er kommisjonens inntrykk at prinsippene ikke er (eller har

vært) godt kjent i alle miljøer, til tross for at de fleste nok har ”hørt om” dem. Det er også kommisjonens inntrykk at prinsippene i enkelte forskningsmiljøer praktiseres nokså lempelig.

Kommisjonen understreker at disse inntrykk er basert på et begrenset materiale, men finner likevel grunn til å gi uttrykk for disse observasjoner, i det det for kommisjonen fremstår som åpenbart at en eventuell slik utstrakt avvikende praktisering – eller ikke-praktisering – av Vancouver-reglene i en større del av det medisinske forskningsmiljøet, åpenbart vil måtte tas hensyn til i vurderingen av hvorvidt det foreligger grunnlag for kritikk mot medforfatterens rolle i saken. Kommisjonens inntrykk på dette punkt harmonerer for øvrig med de funn som er dokumentert i internasjonale tidsskrifter.

Kommisjonen viser særlig til en britisk undersøkelse blant 66 forskere, som fant at 76% støttet kriterier for forfatterskap, men at få hadde kunnskap om eller benyttet tilgjengelige kriterier. Av de fem personene som kunne spesifisere alle tre Vancouver-reglene, var det bare en person som hadde kunnskap om at alle tre kriterier skulle være oppfylt.²¹

Undersøkelsen konkluderte med at ”there seems to be a gap between editors’ criteria for authorship and researchers’ practice”, og at “the strategy for communicating and implementing the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors has largely failed. New initiatives should engage researchers and meet their legitimate needs. Future guidelines should be developed collaboratively and not be imposed on researchers by editors.”

Lignende avvik mellom Vancouver-prinsippene og det som praktiseres i medisinske forskningsmiljøer i andre land er dokumentert i andre artikler.²²

På den annen side er det klart at så vel tidsskrifter som forskningsinstitusjoner må kunne praktisere og håndheve Vancouver-reglene som om disse var bindende, og ikke bare veiledende. De kan dermed stille krav om at forfattere som hhv. publiserer eller arbeider hos dem, følger disse kriteriene. Dermed vil kriteriene fremstå som tvingende for disse forskerne. For eksempel har ledelsen ved Radiumhospitalet overfor kommisjonen klart gitt uttrykk for at Vancouver-reglene gjelder for forskere ved institusjonen, og forutsettes fulgt. Dette kravet må kunne anses som en bindende arbeidsinstruks som arbeidsgiver må kunne gi og håndheve. Det er imidlertid for kommisjonen uklart om og eventuelt i hvilken grad denne instruksjonen har nådd frem til og blitt praktisert av de ansatte ved institusjonen.

²¹ Bhopal R et al. The vexed question of authorship: views of researchers in a British medical faculty. *BMJ* 1997; 314: 1009

²² Pignatelli B, Maisonneuve H, Chapuis F. Authorship ignorance: views of researchers in French clinical settings. *J Med Ethics* 2005; 31: 578–581.

3.5.4 Forfatteransvaret

Ut i fra Vancouver-reglene og andre regler for forfatterskap kan det synes uklart hvilket ansvar den enkelte forfatter har ved publikasjon av forskningsresultater. Etter kommisjonens oppfatning må dette ansvaret ses i lys av alminnelig ansvarsregler, se punkt 3.3.

For forfattere betyr det at man må ta ansvar for det man har gjort, eventuelt ikke har gjort, men burde ha gjort. Det er følgelig ikke nødvendigvis det forhold at man står som forfatter eller medforfatter som er avgjørende for ansvarsspørsmålet. Det er først og fremst hva man faktisk har gjort eller ikke gjort. Det betyr videre at det kan aksepteres at enkeltforfattere har ansvar for forskjellige elementer, selv hvor de opptrer i fellesskap, så sant det lar seg fastlegge hva den enkelte har gjort. Når flere personer er sammen om å utarbeide en publikasjon, så ligger det implisitt i dette at man i ikke ubetydelig grad må basere seg på og stole på det en samarbeidspartner eller andre involverte gir av opplysninger om andre deler av forskningsarbeidet. På en annen side kan det selvfølgelig tenkes at en medforfatter eller andre blir holdt ansvarlig fordi det forelå forhold som tilsa at man burde ha reagert og foretatt nærmere undersøkelser.

Å være forfatter innebærer imidlertid ikke at man ved å akseptere (med)forfatterskap, nærmest skriver under en kontrakt, og står ansvarlig for at absolutt alle sider ved det som står i publikasjonen er korrekte. En slik fortolkning har ikke noe grunnlag eller legitimitet i dagens virkelighet, heller ikke i gjeldende versjon av Vancouver-reglene, jf. kravet om ansvar for ”passende deler”.

3.6 Tilbaketrekking av ikke-valide publikasjoner (Retraction)

For medisinske tidsskrifter eksisterer det kutymen for tilbaketrekking av ikke-valide publikasjoner som er publisert. Reglene for såkalt tilbaketrekking er imidlertid verken enhetlige eller helt klare, og det er relativt sjelden at slik tilbaketrekking forekommer. I Vancouver-gruppens retningslinjer punkt III.B er det inntatt retningslinjer for Corrections, Retractions and ”Expression of Concern”, med følgende ordlyd:

“III.B. Corrections, Retractions and "Expressions of Concern"

Editors must assume initially that authors are reporting work based on honest observations. Nevertheless, two types of difficulty may arise.

First, errors may be noted in published articles that require the publication of a correction or erratum of part of the work. The corrections should appear on a numbered page, be listed in the contents page, include the complete original citation, and link to the original article and vice versa if online. It is conceivable that an error could be so serious as to vitiate the entire body of the work, but this is unlikely and should be handled by editors and authors on an individual basis. Such an error should not be confused with inadequacies

exposed by the emergence of new scientific information in the normal course of research. The latter require no corrections or withdrawals.

The second type of difficulty is scientific fraud. If substantial doubts arise about the honesty or integrity of work, either submitted or published, it is the editor's responsibility to ensure that the question is appropriately pursued, usually by the authors' sponsoring institution. However, it is not ordinarily the task of editors to conduct a full investigation or to make a determination; that responsibility lies with the institution where the work was done or with the funding agency. The editor should be promptly informed of the final decision, and if a fraudulent paper has been published, the journal must print a retraction. If this method of investigation does not result in a satisfactory conclusion, the editor may choose to conduct his or her own investigation. As an alternative to retraction, the editor may choose to publish an expression of concern about aspects of the conduct or integrity of the work.

The retraction or expression of concern, so labeled, should appear on a numbered page in a prominent section of the print journal as well as in the online version, be listed in the contents page, and include in its heading the title of the original article. It should not simply be a letter to the editor. Ideally, the first author should be the same in the retraction as in the article, although under certain circumstances the editor may accept retractions by other responsible persons. The text of the retraction should explain why the article is being retracted and include a full original citation reference to it.

The validity of previous work by the author of a fraudulent paper cannot be assumed. Editors may ask the author's institution to assure them of the validity of earlier work published in their journals or to retract it. If this is not done editors may choose to publish an announcement expressing concern that the validity of previously published work is uncertain.”

3.7 Nærmere om forskerutdanning/forskeropplæring og veilederrollen

Siden 1993 har det nasjonale reglementet Standardforskrift for doktorgrader med krav om organisert forskerutdanning utgjort et felles grunnlag for organisert forskerutdanning i Norge. Den organiserte forskerutdanningen innebærer at den tradisjonelle dr.philos-graden etter hvert skulle erstattes av fagspesifikke doktorgrader, det ble innført obligatorisk kursundervisning for å gi forskerutdanningen større bredde, og forholdet mellom doktorgradsstudent og veileder skulle formaliseres gjennom skriftlige avtaler.

Universitetene har et hovedansvar for forskerutdanningen i Norge. Likevel har anslagsvis en tredjedel av doktorgradsstudentene sin hovedarbeidsplass ved andre institusjoner, og får i betydelig grad veiledning av personer som ikke er ansatt ved universitetene. I tillegg til doktorgradsstudentenes egne intellektuelle forutsetninger, er det veilederne og forskningsmiljøet som studentene har tilknytning til, som er av størst betydning for kvaliteten og effektiviteten i forskerutdanningen. Relasjonen mellom veileder og doktorgradsstudent er her et kritisk punkt.

Analyser av utviklingen av den organiserte forskerutdanningen viser store variasjoner når det gjelder tilpasninger til det felles reglementet, i praktiseringen av det, i tolkninger av de

faglige kravene til en doktorgrad, i holdninger til veiledning og i synet på kursdelens omfang og innretning. Variasjonene knytter seg særlig til ulike fagspesifikke tradisjoner som har hengt igjen, og det synes ofte å oppstå et spenningsforhold mellom kravene til selvstendig forskningsinnsats og kravene til veileders bidrag i arbeidet med avhandlingen.²³

I hovedtrekk innebærer det å være forskerrekruert at man skal gjennomføre en forskerutdanning med en avlagt doktorgrad som endelig mål. Slik sett vil doktorgradsstudenten være i en utdanningssituasjon, og rollen vil ha visse likhetstrekk med studentrollen.

På den annen side har doktorgradsstudenten avsluttet universitetsutdannelsen på hovedfags-/masternivå, og har dessuten gjerne en viss arbeidserfaring. Den vesentligste delen av doktorgradsutdanningen består da også av mer eller mindre selvstendig forskning. Slik sett vil de kunne sammenlignes med ordinært tilsatt vitenskapelig og/eller klinisk personell. Dette trekker i retning av at forskerrekruertene ligger nært ordinært vitenskapelig ansatte når det gjelder rettigheter og plikter.

Som et utgangspunkt kan det derfor være naturlig å anse rekruttene som studenter når de studerer og deltar på kurs/seminarer og lignende, og som ansatt vitenskapelig personell når de for øvrig driver med forskning.

Rekruttens personlige ansvar må imidlertid avgjøres konkret i forhold til den enkelte situasjon. Enkelte stipendiater arbeider nokså selvstendig og fremstår som de facto prosjektledere for sine doktorgradsprosjekt, hvor de også har et betydelig/det vesentlige ansvar for prosjektets planlegging, gjennomføring og avslutning. Andre rekrutter vil gjerne være i et langt mer underordnet forhold, hvor typisk veileder også er prosjektleder, medforsker og innehaver av det daglige ansvaret for doktorandens prosjekt fra begynnelse til slutt, uten at dette utelukker et personlig ansvar også for rekruttene.

Det å være veileder er således en sentral oppgave i forskerutdanningen. Til tross for ovennevnte retningslinjer, finnes det ikke klare og entydige regler for veiledernes rolle når det gjelder opplæring i god forskningsskikk i bred forstand (yrkesetikk for forskere). Veilederrollen og hvilken status veileder har, er i stor grad basert på kutymen i forskningsmiljøene, tilpasset spesielle forhold ved den enkelte institusjon, det enkelte fag- og forskningsmiljø, og ikke minst konkrete avtaler mellom og omstendigheter ved det enkelte veileder og/eller stipendiatforhold. I heftet PhD-veiledning et idéhefte utarbeidet av tre danske medisinske forskere heter det på side 8:

”Formålet med vejledningen er i en mesterlæresituation at inspirere og kommentere den Ph.D.-studerendes personlig indsats og det arbejde, der kommer ud af det. Desuden skal man som vejleder fungere som en

²³ Kyvik S. Forskerutdanning. I Magnus Gulbrandsen M, Smeby JS (red). Forskning ved universitetene. Oslo: Cappelen Akademisk forlag, 2005.

personlig støtte. Målet med vejledningen er ikke primært at formidle kundskaber og viten om metoder, men snarere at være katalysator for den studerendes utvikling som forsker. ... Vejledning er en proces, hvor man ved en kombination af induktiv og deduktiv pædagogik skal hjelpe den Ph.D.-studerende til at erkende problemer og finde løsninger på disse.²⁴

Disse generelle betraktningene synes også å ha noe for seg i en norsk kontekst.

Det heter videre i heftet at veileder ikke nødvendigvis er det samme som prosjektleder. Veileder kan selvfølgelig være prosjektleder, men det er ingen automatikk i en slik dobbeltfunksjon.

Det er heller ingen automatikk i at man som veileder også skal være medforfatter eller sisteforfatter på stipendiatens publikasjoner, selv om det spesielt innenfor det medisinske miljø har utviklet seg en viss tradisjon for dette. Veileder må i likhet med alle andre oppfylle forfatterskapskriteriene for å stå som forfatter.

Veileder vil dermed i utgangspunktet primært fremstå som en rådgiver og samtalepartner, med mindre mer forpliktende ansvar og rettigheter følger av andre omstendigheter, som for eksempel at veilederen også står i linje over stipendiaten og er dennes nærmeste overordnede.

Det har etter hvert blitt vanlig at det ved opptak på doktorgradsprogrammer inngås en kontrakt om faglig veiledning i doktorgradsutdanningen. På den annen side er disse kontraktene ofte så vage at de gir liten veiledning utover sedvanlige kutymen. I mangel av klare avtaler og regler må altså en veileders ansvar og plikter og rettigheter avgjøres konkret.

I henhold til Doktorgradsprogrammet ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo (vedtatt 14.6.2005) gjelder eksempelvis følgende regler:

§ 8 Veiledning

Doktorgradskandidat og veileder skal ha jevnlig kontakt. Hvis doktorgradskandidaten har flere veiledere, skal det oppnevnes en hovedveileder med primært ansvar for den faglige oppfølging av doktorgradskandidaten.

Minst en av veilederne skal være ansatt ved det fakultet doktorgradskandidaten er opptatt ved eller ved annen enhet ved universitetet godtatt av fakultetet. Alle veiledere skal ha doktorgrad eller tilsvarende faglig kompetanse.

Både (hoved)veileder og doktorgradskandidat plikter å rapportere i samsvar med de regler fakultetet har fastsatt.

Veileder har i samråd med institusjonen ansvar for å legge til rette for at doktorgradskandidaten deltar regelmessig i et aktivt forskermiljø. For doktorgradskandidater som har tilknytning ved annen institusjon, skal det inngås avtale mellom gradstildelende og samarbeidende institusjon som regulerer arbeidsvilkårene og herunder sikrer doktorgradskandidatens deltakelse i et aktivt forskermiljø.

Hyppeggheten av formalisert veilederkontakt (individuell veiledning og gruppeveiledning) avtalesfestes.

Minst én veileder skal være tilknyttet Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo.

²⁴ Bentzen N, Hansen BL, Nexøe J (red.). Ph.D.-vejledning. Et idéhæfte. København, 1999.

Veileder skal:

- Gi råd om formulering og avgrensning av tema og problemstilling
- Drøfte og vurdere hypoteser og metoder
- Gi hjelp til orientering i faglitteratur og datagrunnlag (bibliotek, arkiv, etc.)
- Drøfte opplegg og gjennomføring av fremstillingen (disposisjon, språklig form, dokumentasjon m.v.)
- Holde seg orientert om fremdriften i kandidatens arbeid og vurdere den i forhold til arbeidsplanen
- Hjelp med å føre kandidaten inn i relevante vitenskapelige miljøer
- Drøfte resultater og tolkningen av disse
- Gi kandidaten veiledning i forskningsetiske spørsmål knyttet til avhandlingen

Doktorgradskandidaten skal:

- Legge frem rapporter eller utkast til deler av avhandlingen for veileder i samsvar med doktorgradsavtalen
- I sitt arbeid etterleve forskningsetiske prinsipper som gjelder for fagområdet

Partene plikter å gi hverandre løpende informasjon om alle forhold av betydning for gjennomføringen av doktorgradsutdanningen. Partene plikter aktivt å følge opp omstendigheter som kan medføre fare for forsinket eller manglende gjennomføring av doktorgradsutdanningen, slik at utdanningen så langt det er mulig, kan bli gjennomført.

Doktorgradskandidat og veileder kan ved enighet anmode opptaksinstansen om å oppnevne ny veileder for kandidaten.

Hvis en doktorgradskandidat eller veileder finner at den annen part ikke etterlever sine forpliktelser, plikter den part som hevder at det foreligger brudd på forpliktelser, å ta dette opp med den annen part. Kandidat og veileder skal i fellesskap søke å finne en løsning på den situasjonen som er oppstått.

Hvis en doktorgradskandidat eller veileder finner at den annen part ikke oppfyller sine forpliktelser, og partene etter drøfting ikke er kommet til enighet om hvordan situasjonen skal løses, kan kandidat eller veileder be om å bli løst fra veiledningsavtalen. En anmodning om å bli løst fra veilederavtalen skal stiles til Det medisinske fakultet og sendes via grunnenhet. Kopi av anmodningen sendes til den annen part av den som reiser saken. Beslutning om å løse doktorgradskandidat og veileder fra veilederavtalen tas av Det medisinske fakultet.

Det tilligger Det medisinske fakultet å godkjenne skifte av veileder når veileder eller doktorgradskandidat har anmodet om det.

Veileder kan ikke i noe fall fratre før ny veileder er oppnevnt.

I søknadsskjemaet for opptak av Jon Sudbø på doktorgradsprogrammet i desember 2000 var det tilsvarende tatt inn en avtale om faglig veiledning med følgende hovedelementer:

5. VEILEDNINGSFORHOLDET

I den faglige veiledningen skal veilederen særlig:

- Gi råd om formulering og avgrensning av tema og problemstilling
- Drøfte og vurdere hypoteser og metoder
- Gi hjelp til orientering i faglitteratur og datagrunnlag (bibliotek, arkiv, etc)
- Drøfte opplegg og gjennomføring av fremstillingen (disposisjon, språklig form, dokumentasjon etc.)
- Holde seg orientert om progresjonen i kandidatens arbeid og vurdere den i forhold til arbeidsplanen
- Hjelp til med å føre kandidaten inn i relevante vitenskapelige miljøer
- Drøfte resultater og tolkningen av dem

Dr. gradskandidaten forplikter seg til å legge frem rapporter eller utkast til deler av avhandlingen for veileder, eventuelt i sammenheng med seminar, hver(t)...

Begge parter i veiledningsforholdet har krav på jevnlig kontakt og orientering om arbeidets gang. Rammene for dette fastsettes av det organ som godkjenner årlig fremdriftsrapport, jfr. punkt 4.

3.8 Oppbevaringsplikt og -rett for forskningsmateriale

3.8.1 Problemstilling

Materiale brukt i medisinsk og helsefaglig forskning består ofte av humant biologisk materiale (herunder biobanker), datafiler (herunder personregistre), pasientjournaler, analyser, notater, manuskriptutkast og liknende. Forskningsmaterialet ligger til grunn for forskningsresultatene. For at det i ettertid skal være mulig å kontrollere om forskningsresultatene stemmer og/eller er utført på en forsvarlig måte, er det ofte en forutsetning at det underliggende forskningsmaterialet kan undersøkes.

I den forbindelse kan det reises spørsmål om, og i tilfelle hvordan og hvor lenge, forskere må oppbevare forskningsmaterialet (*oppbevaringsplikt*).

En annen problemstilling knytter seg til *oppbevaringsretten* – det vil si forskerens disposisjonsrett over forskningsmaterialet: kan forskere slette forskningsmateriale når de vil, eventuelt oppbevare forskningsmateriale så lenge de ønsker og gjøre med det som de selv finner det tjenlig?

Det finnes en del regler og retningslinjer om dette, men de er uklare og fragmenterte, og av den grunn tilsynelatende nokså ukjente.

3.8.2 Oppbevaringsplikten

I henhold til god vitenskapelig praksis skal grunnlagsmateriale som utgangspunkt oppbevares for å sikre etterprøving. Hvor lenge dette skal oppbevares i henhold til vitenskapelig praksis, er

vanskelig å angi. Denne normen er for eksempel konkretisert i forskrift for klinisk utprøving av legemidler, hvor det i § 5-3, 2. og 3. ledd heter at det skal påses at kildedata er tilgjengelig på utprøvningsstedet i minst 15 år etter at sluttrapport foreligger. Nylenna-utvalget har også anbefalt at det lovfestes en oppbevaringsplikt for alt grunnlagsmateriale i 10 år etter at forskningsprosjektet er avsluttet (NOU 2005:1). I tillegg finnes det relevante regler om dette i biobankloven, personopplysningsloven og helseregisterloven, uten at kommisjonen finner grunn til å gå i detalj på disse. Det finnes dessuten regler om oppbevaring og behandling av dokumenter i helsetjenesten i bl.a. spesialisthelsetjenesteloven, helsepersonelloven og journalforskriften. Arbeidsgiver kan også ha utarbeidet interne instruksjoner om dette. Dessuten vil dokumenter utarbeidet av ansatte forskere ved offentlige institusjoner, som for eksempel et offentlig sykehus, strengt tatt, selv om det ikke er praktisert slik i dag, kunne komme inn under mer generelle regler om oppbevaring og behandling av dokumenter som for eksempel arkivloven. Oppbevaringsplikten må naturligvis ta tilbørlig hensyn til de krav som stilles til behandling og oppbevaring av personidentifiserbare opplysninger.

Som eksempel skal det også nevnes at Forskningsrådet i sine standardkontrakter forutsetter at forskningsmaterialet skal oppbevares i tråd med god vitenskapelig praksis. I gjeldende kontraktvilkår ”Standardkontrakter og bevilgningsbrev – FOU” heter det blant annet:

”Dersom ikke annet blir bestemt av den instans som har myndighet til å bestemme over bruken av dataene, skal kopi av alle forskningsgenererte data, inkludert nødvendig dokumentasjon, overføres til Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste. Overføring skal finne sted så snart som mulig og senest to år etter avslutning av den perioden prosjektbevilgningene gjelder for. Hvilke data dette skal gjelde, må da avtales konkret med Forskningsrådet. ... Prosjektansvarlig har ansvar for å følge relevante kvalitetsstandarder, lover og andre offentlige reguleringer. Hvis forsøkspersoner/pasienter/klienter inngår i forskningsprosjekter, kreves tilråding av regional komité for medisinsk forskningsetikk i henhold til gjeldende regler om framleggelsesplikt. Prosjektansvarlig har ansvar for at tilrådingen blir fulgt. ... Prosjektansvarlig skal arkivere sluttrapport og prosjektdata på en betryggende måte i minimum 10 år etter avslutningen av prosjektet. Den prosjektansvarlige pålegges å sikre at dataene oppbevares på en slik måte at de også vil bli tatt vare på og være tilgjengelige om den prosjektansvarlige opphører. Prosjektansvarlig plikter å følge anerkjente kvalitetsnormer ved innsamling og arkivering av data. Brudd på forpliktelser vedrørende rapportering og arkivering betraktes som vesentlig mislighold og gir dermed Forskningsrådet grunnlag for å heve kontrakten, jf punkt. 12.2”

For medisinsk og helsefaglig forskning har Forskningsrådet siden 1995 hatt avtale med Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) om arkivering av forskningsdata. For år 2000 gjaldt at ”Prosjektansvarlig skal arkivere sluttrapport og prosjektdata på en betryggende måte i minimum 10 år etter avslutningen av prosjektet. Den prosjektansvarlige pålegges å sikre at dataene

oppbevares på en slik måte at de også vil bli tatt vare på og være tilgjengelige om den prosjektansvarlige opphører” (les: institusjonen).

3.8.3 Oppbevarings- og disposisjonsrett

Når det gjelder spørsmålet om disposisjonsrett mer generelt vises det til at forskningsmateriale, og i sær bruk og oppbevaring av humant biologisk materiale og personopplysninger, innsamlet ved eller i regi av en forskningsinstitusjon, som den klare hovedregel vil være underlagt institusjonens overordnede ansvar, og dermed også institusjonens disposisjonsrett. Denne typen sensitivt materiale er ikke ansatte forskers private eiendom.²⁵ Dette må i dag være rimelig klart selv om en underrettsdom fra 1999²⁶ kan tas til inntekt for den motsatte løsning.²⁷

²⁵ NOU 2005:1 God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven).

²⁶ Rettens Gang (RG) 2000, side 1010.

²⁷ Simonsen S, Nylenna M. Helseforskningsrett. Oslo: Gyldendal, 2005.

4 Klargjøring av fakta

4.1 Foranledningen – Lancet-artikkelen

I desember 2005 leste Camilla Stoltenberg, divisjonsdirektør ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, en artikkel publisert av en gruppe norske og utenlandske forskere i det internasjonalt meget anerkjente tidsskriftet *The Lancet* oktober samme år:

Sudbø J, Lee JJ, Lippman SM, Mork J, Sagen S, Flatner N, Ristimaki A, Sudbø A, Mao L, Zhou X, Kildal W, Evensen JF, Reith A, Dannenberg AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366:1359-66.

Ved lesing av artikkelen ble Stoltenberg oppmerksom på enkelte refererte forhold som hun ikke fikk til å stemme med faktiske forhold. Dette ble drøftet med andre forskere på Folkehelseinstituttet. Kreftregisteret, som var oppgitt som leverandør av krefttilfellene, ble også kontaktet. Kreftregisteret tok videre kontakt med professor dr.med. Lars Vatten ved NTNU. Vatten er bl.a. medlem av styringsgruppen for Cohort of Norway (CONOR), som det også var henvist til i artikkelen. CONOR er både betegnelsen på en samling helsedata og blodprøver, og et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og universitetene om regionale helseundersøkelser. I tillegg er Vatten involvert i HUNT (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag). Vatten leste artikkelen og reagerte på flere åpenbare uoverensstemmelser med faktiske forhold. Han tok opp dette i en e-post som han sendte til førsteforfatter Jon Sudbø den 5. januar 2006. Den 10. januar ble det avholdt et møte med Jon Sudbø og Albrecht Reith hos Kreftregisteret, hvor bl.a. Vatten var til stede. Den 12. januar innrømmet Jon Sudbø overfor sine overordnede ved Radiumhospitalet at han hadde fabrikkert den datafilen som forskningsresultatene presentert i Lancet-artikkelen bygget på. Det vil si at de angivelige pasientene som de analyserte dataene stammet fra, var fiktive. Jon Sudbø har senere bekreftet dette overfor kommisjonen. Jon Sudbø har også forklart at det hefter mangler ved to andre artikler:

Sudbø J, Samuelsson R, Risberg B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Puntervold R, Sigstad E, Davidson B, Reith A, Berner A. Risk markers of oral cancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23:1927-33

Sudbø J, Lippman SM, Lee JJ, Mao L, Kildal W, Sudbø A, Sagen S, Bryne M, El-Naggar A, Risberg B, Evensen JF, Reith A. The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1;350:1405-13.

Lancet-artikkelen, er senere trukket tilbake. Tidsskriftredaksjonene har utstedt såkalte bekymringsmeldinger ("expression of concern") vedrørende artiklene i Journal of Clinical Oncology 2005 og New England Journal of Medicine 2004, samt to artikler av Sudbø et al publisert i samme tidsskrifter i henholdsvis 2002 og 2001.²⁸

På denne bakgrunn fant kommisjonen grunn til å granske hele Jon Sudbøs vitenskapelige virksomhet og produksjon. Kommisjonen fant også grunn til å granske samtlige medforfatteres og andre aktørers rolle.

Den sentrale oppgaven for kommisjonen har vært å kartlegge det materiale som ligger til grunn for publikasjonene. Viktige spørsmål har vært:

- Er pasientene som hevdes å være studert reelle eller fiktive?
- Har pasientdata vært manipulert?
- Foreligger det alvorlige metodologiske feil?
- Foreligger det åpenbare og alvorlige feil i forskningsrapportering?
- Foreligger det andre alvorlige brudd på god vitenskapelig praksis/god forskningsskikk?

I tråd med disse utgangspunkter begynte kommisjonen sitt arbeid med å kartlegge det datagrunnlag som ligger til grunn for Jon Sudbøs første store vitenskapelige prosjekt, doktorgradsprosjektet. Bakgrunnen for dette valget er at det grunnlagsmaterialet som ble samlet inn i forbindelse med doktorgradsprosjektet, samt resultatene derav, er brukt i og ligger til grunn også for Sudbøs senere forskning.

Jon Sudbø har fått seg forelagt utkastet til rapport, dvs. det som i foreliggende rapport tilsvarende kapittel 4 til og med punkt 7.2.1, ved to anledninger. I brev av 30. mai 2006 har han gitt en rekke kommentarer til det første rapportutkastet, som kommisjonen har sammenholdt med opplysninger som ellers er kommet fram under granskningen. Kommisjonen har korrigert utkastet på punkter hvor en har funnet faktisk grunnlag for å ta hensyn til Sudbøs merknader. Kommisjonen vil imidlertid presisere at disse kommentarene ikke har medført nevneverdige endringer i kommisjonens vurderinger av validiteten av Sudbøs forskningsarbeider. En vesentlig del av Sudbøs innvendinger knytter seg til forholdet mellom ham og veileder Reith, i det Sudbø gjør gjeldende at veileder hadde en mye mer sentral rolle i forskningsprosjektet enn det kommisjonen har fått inntrykk av gjennom granskningen for øvrig. Kommisjonen vil enkelte

²⁸ Horton R. Retraction—Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. The Lancet 2006; 367:382, Expression of concern for Sudbø et al., J Clin Oncol 23: 1927-1933. Journal of Clinical Oncology 2006; 24: pp. 2404; Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Sudbo J et al. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. N Engl J Med 2001;344:1270-8 and Sudbo J et al. the influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. N Engl J Med 2004;350:1405-13.

steder kommentere divergerende oppfatninger av fakta hvor dette anses nødvendig. Sudbø valgte å ikke kommentere på det reviderte rapportutkastet, som han deretter fikk tilsendt.

4.2 Doktorgradsprosjektet om munnhulekreft

4.2.1 Opptakt

Jon Sudbø er utdannet tannlege (cand.odont.) fra 1985 og lege (cand.med) fra 1994 med toppkarakterer. På odontologistudiet var han kulletets beste. I 1993 søkte Sudbø, i samarbeid med professor dr. med. Albrecht Reith ved Radiumhospitalet, Kreftforeningen om finansiering av sitt doktorgradsprosjekt. Studien gikk ut på å finne fram til metoder for å forutsi kreft i munnhulen. Sudbø har fremholdt at det var Albrecht Reith som var den som tok initiativ til det aktuelle prosjektet. Dette skjedde ved at Reith tok kontakt med førsteamanuensis T. Ingar Leidal ved Odontologisk fakultet ved Universitetet i Oslo, for å be ham om å rekruttere en kandidat til et forskningsprosjekt på orale premaligne lidelser, som Reith hadde hatt under planlegging i noen tid. Etter denne første kontakt i februar 1993, ble Sudbø kontaktet av Leidal, som mente at Sudbø kunne egne seg for et slikt prosjekt. Sudbø hadde imidlertid ikke tidligere arbeidet med denne problemstillingen, som han fant interessant. Den første kontakt mellom Sudbø og Reith skjedde i februar eller tidlig i mars 1993. Kreftforeningen innvilget Sudbø et treårs stipend, med Albrecht Reith som hovedveileder. Sudbø var da fra 1994 lønnet av Kreftforeningen som rekrutteringsstipendiat.

4.2.2 Doktorgradsprosjekts tema

Bakgrunn: Det finnes ikke metoder for å angi hvilke dysplasier i munnhulen som også ville kunne utvikles til kreft.

Målsetting I: Av prosjektbeskrivelsen fra 1993 fremgår det at Sudbø og Reith ønsket å studere det maligne transformasjonspotensialet gjennom en historisk prospektiv studie av leukoplakimateriale, for å kartlegge eventuelle strukturelle DNA-forandringer i dysplasier, og sammenholde disse funn med hvilke personer som senere utviklet cancer. De ønsket også å innlede en prospektiv studie. Målet var å kunne si noe om prognosen til premaligne tilstander. Bildeanalysemetoder skulle også utprøves. Materialet til den historisk prospektive studien var ifølge prosjektbeskrivelsen allerede tilgjengelig, mens materialet til den prospektive studien skulle skaffes ved skrapning av suspekterte slimhinneområder.

Målsetting II: I tillegg ønsket de å studere manifeste cancere. Håpet var å kartlegge DNA-forandringer som identifiserer cancere med god og dårlig prognose. I prosjektbeskrivelsen heter

det at materialet var innsamlet. Sudbø har anført at han stiller seg uforstående til at det i prosjektbeskrivelsen er anført at materialet allerede var innsamlet. Han gjør gjeldende at det ikke hersker tvil om at dette materialet ble samlet inn etter at han begynte som rekrutteringsstipendiat. Kommisjonen finner det overveiende sannsynlig at Sudbø ikke på dette tidspunktet, i et prosjekt som han først hadde hørt om bare noen uker i forveien, hadde hatt forutsetninger for å samle inn materialet på forhånd. Sudbø antar at formuleringen i prosjektbeskrivelsen reflekterer at prosjektet var forberedt av Reith. Kommisjonen legger til grunn, som også er bekreftet av Reith, at denne formuleringen i prosjektbeskrivelsen reflekterer det forhold at Reith gjennom sine kontakter hadde kunnskap om det materialet som var innsamlet ved Gades institutt, (og muligens også materialet fra Odontologisk fakultet), som kommisjonen kommer nærmere tilbake til.

4.2.3 Organiseringen av doktorgradsprosjektet

Jon Sudbøs doktorgradsprosjekt ble gjennomført i perioden 1993 til 2001. Doktorgradsprosjektet har en noe uklar, men på denne tiden neppe uvanlig, forankring og organisatorisk struktur, som kommisjonen har funnet grunn til å forsøke å klargjøre og knytte noen bemerkninger til. Organiseringen av doktorgradsprosjektet og formalia rundt dette har bl.a. stor betydning for så vel det daglige som det mer overordnede ansvaret for prosjektets planlegging, gjennomføring og avslutning (rapportering).

Jon Sudbø fikk først stipendmidler fra Kreftforeningen fra 1. januar 1994 til 31. desember 1996. I 1996 fikk han i tillegg innvilget ett avslutningsår. I denne perioden var Kreftforeningen formelt sett hans arbeidsgiver. Fra 1. august 1996 til 19. januar 1998 hadde Sudbø permisjon for å avvikle sin turnustjeneste. I tillegg drev han egen privat tannlegepraksis ved Årvoll tannlegesenter i kontorfellesskap med noen kolleger.

I de første årene hadde ikke Sudbø et formelt ansettelsesforhold ved Radiumhospitalet. Men hans hovedveileder – Albrecht Reith – var imidlertid ansatt som forsker ved patologiavdelingen, divisjon for digital patologi. I henhold til vanlig praksis ved ekstern finansiering av prosjekter ble det ordnet med kontorplass og praktisk tilrettelegging av arbeidet for Jon Sudbø ved denne avdelingen. Fra januar til september 2000 mottok Sudbø stipend fra Kreftforskningsinstituttet ved Radiumhospitalet, og han ble da formelt midlertidig ansatt ved Radiumhospitalet. Leder av patologiavdelingen var, og er, professor dr.med Jahn Nesland. Professor dr.philos. Håvard Danielsen var seksjonssjef ved divisjon for digital patologi.

Sudbø har gitt uttrykk for overraskelse over at han ikke hadde noe formelt ansettelsesforhold ved Radiumhospitalet de første årene han arbeidet ved Avdeling for patologi, bl.a. fordi Jahn M. Nesland i egenskap av avdelingsoverlege anbefalte søknaden til

Kreftforeningen. Han hevder også at han først i 2005 ble klar over at Reith ikke var professor ved Universitetet i Oslo.

Uansett er det er på det rene at Jon Sudbø og Reith har hatt daglig tilhold ved Radiumhospitalet, og at forskningen har funnet sted der. Dette forhold har vært kjent og akseptert ved Radiumhospitalet. Kommisjonen vil også peke på, som fremholdt av Reith, at Sudbøs doktorgradsarbeid var en fortsettelse av 3 andre doktorgradsarbeider som Reith hadde veiledet før Sudbøs prosjekt, og hvor disse 4 prosjekter, som alle var støttet av Kreftforeningen, fokuserte på samme forhold – sammenhengen mellom forstadier av kreft og senere utviklet kreft.

Kommisjonen finner således at den *reelle* tilknytningen til Radiumhospitalet fremstår som så sterk, at man i realiteten står overfor et tilknytningsforhold som fullt ut må kunne sammenlignes med et ansettelsesforhold. Kommisjonen legger da også til grunn at Radiumhospitalet har hatt en sedvanlig daglig styrings- og instruksjonsrett over Jon Sudbø i hele doktorgradsperioden, og at forskningen har skjedd i regi av Radiumhospitalet. De fleste samtaler med kommisjonen trekker klart i denne retning. Dessuten er det for eksempel på det rene at så vel Gades institutt i Bergen som Kreftregisteret forholdt seg til Radiumhospitalet som institusjon, og ikke til Jon Sudbø som privatperson. Det siste har da også formodning mot seg.

Kommisjonen legger dermed til grunn at Radiumhospitalet har hatt det primære ansvar for Jon Sudbøs forskning.

Først den 26. november 2000 søkte Sudbø om opptak på doktorgradsprogrammet ved Universitetet i Oslo. Det var da rimelig klart at avhandlingen allerede var så godt som ferdig. Etter at administrasjonen ved Universitetet i Oslo gjorde Sudbø oppmerksom på at han ikke var opptatt på programmet, konfronterte han Reith med dette, som etter Sudbøs forklaring skal ha unnskyldt seg med at det var en forglemmelse. Sudbø har presisert at han – tross manglende opptak på doktorgradsprogrammet – hadde deltatt på ”alle de obligatoriske forskerutdanningskursene”, og at disse var betalt av Radiumhospitalet. Kommisjonen har ikke funnet det hensiktsmessig å gå nærmere inn på disse forhold.

Sudbø ble tatt opp på programmet ultimo desember samme år, samtidig som avhandlingen ble levert. Sudbøs avhandling ble godkjent 20. februar 2001. Disputasen fant sted 9. mars 2001, og han ble kreert i juni 2001. Hovedveileder var Albrecht Reith. Siden Reith ikke var professor ved Universitetet i Oslo, ble Jahn Nesland, som hadde en professor-II stilling ved Universitetet i Oslo, oppnevnt som såkalt kontaktveileder. Nesland var den eneste ved avdelingen som hadde slik tilknytning til Universitetet i Oslo, og han hadde derfor en rekke slike administrative verv. Kontaktveileder var med andre ord en posisjon han hadde av formelle årsaker, ved at han fungerte som bindeleddet mellom Universitetet i Oslo og Sudbø. Noen reell veiledning var det i liten grad tale om fra Neslands side. Nesland er da heller ikke medforfatter

på noen av de publikasjoner som doktorgradsprosjektet resulterte i. UiO har altså først og fremst hatt et ansvar for godkjenningen av avhandlingen og disputasen. Kreftforeningen har utelukkende opptrådt som finansieringskilde, og har ikke hatt noe med prosjektets organisering og gjennomføring å gjøre.

Samtaler med kommisjonen trekker klart i retning av at Jon Sudbø hadde en relativt fri stilling som stipendiat, noe som ikke er uvanlig. Sudbø blir beskrevet som flink, ambisiøs, erfaren og selvstendig sammenlignet med andre stipendiater. Reith hadde et bredt nettverk som blant annet ble benyttet til å fremskaffe pasientmateriale. Sudbø og Reith hadde et nært forhold, med tilnærmet daglig kontakt, hvor faglige spørsmål synes å ha vært drøftet jevnlig, om enn på et mer overordnet plan. Reith har dermed åpenbart vært mer perifer i forhold til å gå inn i datamaterialet, dataanalyser og lignende. Reiths rolle fremstår dermed mer som en aktiv mentorrolle enn en medforskerrolle, se punkt 3.7 ovenfor,

Sudbø har imidlertid bestridt at han hadde en slik fri stilling. Han har gjort gjeldende at hans arbeidsinnsats ”ble klart styrt av Albrecht Reith”, og mener at det ikke er riktig at Reiths rolle kan beskrives som en mentorrolle. Sudbø mener å underbygge dette ved å vise til at hans arbeidsinnsats, da han tiltrådte stillingen i 1994, ble rettet mot arbeid med grafteorianalyse på karsinomer, først prostatakarsinomer, og senere munnhulekarsinomer. Sudbø peker på at dette ikke i det hele tatt var omfattet av den opprinnelige prosjektbeskrivelsen. Sudbø har gjort gjeldende at han ved å kommentere dette til Reith, fikk beskjed om at han likevel skulle begynne med dette arbeidet, og at man senere kunne komme tilbake til arbeidet relatert til den opprinnelige prosjektbeskrivelsen. Sudbø er således av den oppfatning at Reith redefinerte Sudbøs forskningsprosjekt i retning av metodeutvikling. Bakgrunnen for denne endringen hevdes å være at Reith hadde invitert en fransk forsker til Radiumhospitalet, Raphael Marcelpoil, som post doc. i 12 måneder, etter at Reith hadde vært opponert ved Marcelpoils disputas i 1993. Sudbø har anført at arbeidet med grafteorianalyse utgjorde den helt dominerende del av hans forskningsinnsats fram til 1999. Kommisjonen forstår Sudbø slik at han mener at han i dette arbeidet var avhengig av samarbeid med andre i en slik grad at dette ikke gir holdepunkter for å legge til grunn at han hadde en fri og uavhengig stilling som stipendiat, og heller ikke at Reith hadde en tilbaketrukket rolle som veileder. Kommisjonen forstår videre Sudbø slik at arbeidet som var omfattet av den opprinnelige prosjektbeskrivelsen (orale premaligne lidelser), og som skulle omfatte analyser av materialet fra Gades institutt og Odontologisk fakultet, Universitetet i Oslo, ikke ble gitt prioritet i perioden fram til 1999. Reith tilbakeviser imidlertid at han skal ha instruert Sudbø om å prioritere arbeidet med grafteorien, og at dette i all hovedsak var Sudbøs prioritering. Denne forklaringen har klar støtte i et notat skrevet av Sudbø i 2000, hvor det fremgår at ”[f]or undertegnede [Jon Sudbø] sto det helt klart under det meste av min tid som

stipendiat at disse metodene [grafteorien] før eller senere ville gi resultater, hvilket var grunnen til at jeg fortsatte å arbeide med dem, til tross for at Reith og undertegnede flere ganger diskuterte mine prioriteringer i så måte”.

Til tross for Reiths tette kontakt med Jon Sudbø, og Sudbøs beskrivelser av dette forholdet i ettertid, fremstår imidlertid prosjektet for kommisjonen først og fremst som Sudbøs eget prosjekt, hvor han selv har forestått den daglige forskningen. Det virker som om det er han alene som i realiteten har hatt full kontroll med forskningsprosjektet, herunder forskningsmaterialet som kom fra Gade og Odontologen, se for øvrig brev fra Sudbø til Kreftregisteret datert 20. februar 1996, gjengitt under punkt 4.2.7, og svarbrev av 22. mars 1996.

Kommisjonen legger etter dette til grunn at Jon Sudbø *de facto* var prosjektleder for doktorgradsprosjektet, en beskrivelse som Sudbø er sterkt uenig i. Kommisjonen legger videre til grunn at Albrecht Reith har vært veileder og mentor for prosjektet.

Ansvarer fremstår således som delt, hvor den enkelte person/institusjon har et selvstendig ansvar. Den enkeltes nærmere ansvar, og hva dette består i, vil variere, og må av den grunn vurderes konkret.

Det bemerkes at det at ansvarsforholdene tilsynelatende har vært relativt uklare og upåaktet i denne saken, først og fremst er et institusjonelt ledelsesansvar.

4.2.4 Forhåndsvurdering av doktorgradsprosjektet

Tre selvstendige sentrale krav til forhåndsvurdering av forskningsprosjekter er aktuelle i denne saken.

1. Taushetsplikt

Det første knytter seg til innsyn i taushetsbelagte personopplysninger (pasientdata/helseopplysninger). Vilkårene for behandling av slike opplysninger er som hovedregel samtykke fra den pasient opplysningene gjelder. Det finnes flere unntak. Et unntak som er særlig aktuelt, er dispensasjon fra taushetsplikten i forbindelse med forskning. Disse reglene har vært uforandret minst de siste ti årene. Legeloven av 13. juni 1980 nr. 42 § 36 ”Anonymisering – forskning” første ledd og annet ledd første punktum, lød den gang:

”Taushetsplikt er ikke til hinder for at en lege kan meddele ellers taushetsbelagte opplysninger om legems- eller sykdomsforhold når individualiserende kjennetegn er utelatt eller endret slik at vedkommende er vernet mot å bli kjent. Departementet kan bestemme at opplysninger kan eller skal gis til bruk for medisinsk forskning, og at det kan skje uten hinder av taushetsplikt.”

Se for øvrig legeloven § 31 (hovedregelen om taushetsplikt) og tilsvarende bestemmelser i dagjeldende lov om tannleger av 13. juni 1980 nr. 43 §§ 31 og § 36, samt forvaltningsloven §§

13 og § 13d. Forvaltningsloven er uforandret, mens lege- og tannlegelovens bestemmelser i dag er videreført i helsepersonelloven §§ 21 og § 29. Dispensasjon fra taushetsplikten må det søkes om på forhånd. Tillatelse ble tidligere gitt av Statens helsetilsyn, men etter 1. januar 2002 har denne myndigheten vært delegert fra Helse- og omsorgsdepartementet til Sosial- og helsedirektoratet.

Det er på det rene at Sudbø og Reiths munnhuleprosjekt innebar innsamling og behandling av taushetsbelagte og sensitive pasientopplysninger. Kommisjonen har ikke funnet noen holdepunkter for at det foreligger deltakersamtykke, dispensasjon fra taushetsplikten eller at andre relevante unntak er oppfylt. Det betyr at denne databehandlingen fremstår som i strid med dagjeldende regelverk.

I denne sammenheng skal det bemerkes at det naturligvis ikke er fritt frem for forskningsinstitusjoner og lignende å gi ut pasientopplysninger til forskere. Dette fordi pasientopplysninger er underlagt taushetsplikt. Dette har således ikke bare betydning for de som *fikk uhjemlet tilgang* til taushetsbelagte opplysninger, men også de som uhjemlet *gav ut* pasientopplysninger.

2. Personopplysningsvern

Et annet krav knytter seg til behandling av personopplysninger og opprettelse av personregistre mer generelt. Hovedregelen her er at slik databehandling fordrer melding til eller konsesjon fra Datatilsynet. Melding eller konsesjonssøknad kan også sendes via personvernombudet, om forskningsinstitusjonen har det, i praksis vil det ofte si Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD).

Det er på det rene at Sudbø og Reith ved å samle inn pasientopplysninger fra forskjellige institusjoner opprettet personregister med til dels meget sensitiv informasjon. Denne databehandlingen var sannsynligvis konsesjonspliktig, noe kommisjonen har fått bekreftet fra Datatilsynet og NSD. Det finnes ingen holdepunkter for at Sudbø eller Reith har søkt Datatilsynet eller NSD om slik konsesjon.

3. Etisk vurdering

Et tredje krav som først og fremst er et forskningsetisk krav, men som i stadig større grad også har blitt et rettslig krav, er prinsippet om at medisinske eller helsefaglige forskningsprosjekt skal forhåndsvurderes av en regional forskningsetisk komité (REK). Dette har vært ordningen i Norge

siden etableringen av etikkomiteene i 1985, men likevel slik at fremleggelsesplikten har blitt gradvis innskjerpet.²⁹

Det er på det rene at REK-Sør (som ville vært rette instans) aldri fikk seg forelagt Sudbøs doktorgradsprosjekt, ei heller fra Reith. Ved oppstarten på 1980-tallet var det nok stort sett bare invasive studier, dvs. studier hvor man utsetter pasienter eller andre forskningsdeltakere for en eller annen form for intervensjon/påvirkning, som var omfattet av en forskningsetisk fremleggelsesplikt. Kommisjonen fant derfor grunn til å reise spørsmål om Sudbøs doktorgradsprosjekt *burde* ha vært fremlagt for forskningsetisk godkjenning.

I den anledning henvendte kommisjonen seg til REK-Sør for å få klarlagt hvilke regler som eksisterte i 1994 da prosjektet ble påbegynt. REK-Sør uttalte da på generelt grunnlag, uten å ha fått tilsendt verken prosjektbeskrivelsen eller andre dokumenter, at:

”dersom det er slik at det i denne studien ble ”samlet inn registerdata og kjørt koblinger med pasientdata” og at ” biologiske prøver ble analysert og pasienter ble ringt opp for å supplere med opplysninger om tobakksbruk der man manglet data” da er det ingen tvil om at studien burde ha vært lagt fram for REK (Regional komité for medisinsk forskningsetikk). For et studium med registerdata vil det vært nok med godkjennelse fra Datatilsynet, men når det gjelder pasientdata, pasientjournal, biologiske data fra pasienter, kontakt med pasienter på telefon for å hente inn opplysninger, og så videre da er det klart at det skulle vært lagt fram for REK.”

Dette forhold må ses i lys av at langt fra alle medisinske forskningsprosjekter av denne typen ble forelagt Regional komité for medisinsk forskningsetikk på denne tiden, hvor det nok også har hersket en berettiget tvil om omfanget av fremleggelsesplikten.

Brudd på den typen formalia det her er tale om, var neppe spesielt uvanlig på den tiden. Trolig har det sammenheng med at regelverket var lite kjent. Her har det ventelig skjedd en forbedring ved en økende bevisstgjøring av regelverket blant forskere, forskningsinstitusjonene og kontrollorganene. Dette har nok en viss sammenheng med diskusjoner rundt formalia og gjeldende regelverk i kjølvannet av Biobankloven som trådte i kraft 1. juli 2003, Nylenna-utvalgets utredning fra desember 2004 (NOU 2005:1), forslaget om lovfestingen av de etiske komiteer og et nasjonalt uredelighetsutvalg, og de høringer som har vært i forbindelse med disse lovforslagene. I 2004 avdekket imidlertid Datatilsynet at bare ett av omtrent 30 medisinske og helsefaglige forskningsprosjekter hadde rutiner som sikret at personopplysningslovgivningen ble

²⁹ Se bl.a. artikkel av Bergsjø P. Biomedisinske forskningsprosjekter hvor forsøk på mennesker inngår – hva er nå det?. Tidsskrift for Den norske lægeförening, 1993;113: 1443-1444.

fulgt, og 11 av 28 prosjekter fulgte ikke konsesjonskravene. Sletteplikten var sjelden ivaretatt, og i nær halvparten av prosjektene var samtykkekravene ikke fullt ut oppfylt.³⁰

Fremleggelsesansvar

Det kan reises spørsmål om hvem som hadde ansvaret for at formalia rundt Jon Sudbø doktorgradsprosjekt var i orden.

Jon Sudbø har i sin forklaring til kommisjonen gjort gjeldende at han anså det som sin veileders plikt og ansvar å sørge for at formalia var i orden. Det synspunktet kan ha noe for seg, da det er relativt vanlig at hovedveilederen tar ansvar for og/eller påpeker behovet for forhåndsgodkjenning. På den annen side vil det ofte være naturlig å involvere en stipendiat i en slik prosess, særlig hvor det dreier seg om et selvstendig prosjekt hvor stipendiaten fungerer som de facto prosjektleder. Det vil dermed normalt være stipendiaten som har best kjennskap til prosjektet, gjennom størst nærhet til dette, selv om det er hovedveileder som undertegner selve søknaden og andre dokumenter relatert til prosjektet.

Sudbø peker imidlertid på at det meste av tiden fram til 1999 gikk med til metodeutvikling, og var et arbeid som angivelig ikke krevde noen form for godkjenning av offentlige instanser, og at det var et prosjekt som han hevder ble pålagt ham av Reith, og som ikke var omfattet av den opprinnelige søknaden til Kreftforeningen. Sudbø bestrider på denne bakgrunn at han var å anse som prosjektleder. Sudbø erkjenner riktig nok at det parallelt ble samlet inn klinisk materiale, men at dette skjedde i regi av hans veileder, og at det da må være naturlig å kreve at veileder tar ansvar for å sikre at forskningsprosjektet er i samsvar med regelverket – særlig i en situasjon hvor Sudbø av sin veileder ble pålagt å arbeide med et helt annet prosjekt som han oppfattet som krevende.

Overholdelse av det regelverk som forskningsvirksomhet er underlagt, og prinsippene om god forskningsskikk, skal imidlertid også være en viktig del av forskerutdanningen. Slik sett er dette forhold som Jon Sudbø burde være klar over om var gjort eller ikke. Kommisjonen legger i tråd med de synspunkter som det ble redegjort for i punkt 3.7 til grunn at en stipendiat som hovedregel må ha et visst selvstendig ansvar for selv å påse at sentrale forhold som godkjenninger, konsesjoner og andre formalia (f.eks. deltakersamtykke) er i orden. Dette gjelder spesielt når stipendiaten har en så selvstendig stilling som i dette tilfellet, hvor han trolig er den eneste som har hatt full kontroll med prosjektet i det daglige. Dette ansvaret er et personlig og selvstendig ansvar, som gjelder uavhengig av veileders og institusjonens selvstendige ansvar.

³⁰ Datatilsynet. Tilsyn våren 2004. Behandling av helseopplysninger i forskning. Funn og tendenser. Oslo: Datatilsynet, 2004.

Det skal her bemerkes, uten at kommisjonen har funnet grunn til å forfølge det, at Jon Sudbø etter å ha avsluttet doktorgradsprosjektet, så langt kommisjonen kan se, ikke har sørget for å melde fra til relevante instanser så som Regional komité for medisinsk forskningsetikk, NSD, Datatilsynet og Sosial- og helsedirektoratet i forbindelse med andre forskningsprosjekter, inklusive prosjekter hvor han har vært veileder. Dette med ett unntak; den såkalte PROTOCOL-studien, se punkt 4.3 og 5.3. Til gjengjeld demonstrerer Sudbø i protokollen til den nevnte studien og andre artikler god kjennskap til de formelle krav som stilles til denne typen forskning i Norge, bl.a. hva gjelder deltakersamtykke og forhåndsvurdering av forskningsprosjekter.

Et problem, som neppe er enestående i denne saken, synes å være en mer eller mindre ubevisst og uheldig sammenblanding av rollen som kliniker (behandlende helsepersonell) og forsker, hvor man på en urettmessig måte benytter klinikerens adgang til pasienter og pasientdata i forskningsøyemed, uten at formalia er i orden. At klinikere driver forskning er selvsagt positivt, men kombinasjonen av ulike roller krever åpenhet og bevisstgjøring med hensyn til regelverket for de respektive roller for å unngå en uheldig rolleblanding.

Hovedveileder, Albrecht Reith, forklarer at han ikke kjente til disse reglene og kravene om etisk forhåndsvurdering og innhenting av konsesjon fra Datatilsynet mm. Han har av den grunn heller ikke sett det som sin oppgave å sørge for forhåndsvurdering. Slik kommisjonen ser det, tilligger det normalt hovedveilederen et selvstendig ansvar å påse at formalia av denne art er i orden før stipendiaten tar fatt på selve forskningen, enten ved at han besørger det selv, eller instruerer stipendiaten om å bringe dette i orden. Sudbø har gitt uttrykk for at han har vansker med å følge kommisjonens betraktninger rundt dette med sammenblanding av rollen som kliniker og forsker.

Å påse at forskningsprosjekter forhåndsvurderes, og for øvrig tilfredsstillere andre formelle krav, må videre være et ansvar for forskningsinstitusjonene. Kommisjonen har imidlertid fått inntrykk av at institusjonene, verken Radiumhospitalet eller Universitetet i Oslo, har sett det som sin oppgave å kontrollere at forskningsprosjekter faktisk blir initiert og gjennomført i samsvar med verken lover, forskrifter eller arbeidsinstrukser. Kommisjonen har fått inntrykk av at så vel opplæringen som praktiseringen av dette ikke har vært god nok ved Radiumhospitalet.

På den annen side har Radiumhospitalet de siste 10-20 årene hatt stadig bedre instruksjoner og lignende når det gjelder forskning på pasienter og pasientmateriale, bl.a. med egne intranettsider og et støttekontor for klinisk forskning (www.klinforsk.no). Likefullt fremstår det for kommisjonen slik at det har skortet på effektive rutiner og internkontroll ved institusjonen som kunne ha bidratt til å sikre at lover og arbeidsinstrukser faktisk var kjent blant de ansatte og ble overholdt. Problemet var med andre ord selve implementeringen og praktiseringen av

eksterne regler og interne instruksjoner. Sudbøs doktorgradsprosjekt ble for eksempel aldri lagt frem for Radiumhospitalets protokollutvalg. I retningslinjene fra 1998 heter det at protokollutvalget ”skal vurdere alle typer kliniske forskningsprosjekter som ønskes gjennomført ved DNR og som på en eller annen måte involverer pasienter eller pasientmateriale. PU kan også på eget initiativ ta opp saker som ikke er fremlagt for utvalget dersom det kan synes som om disse burde vært fremlagt.” Ingen synes å ha sett det som sitt ansvar å besørge fremleggelse for PU.

Videre vises det til at stipendiaten ikke ble avkrevd dokumentasjon på at formalia var i orden da han disputerte i 2001. Det burde være en enkel og lite inngripende sak å kreve fremlagt protokoll fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk, konsesjon fra Datatilsynet, dispensasjon fra taushetsplikt etc., sammen med en erklæring om at forskningsetiske regler og retningslinjer var fulgt. Kommisjonen har ikke funnet noen henvisninger til slike regler i doktorgradsreglementet eller stipendiatkontrakten.

Selv om en forhåndsvurdering ikke nødvendigvis hadde forhindret andre brudd på god forskningsskikk, ville likevel en slik gjennomgang, slik kommisjonen ser det, vært kvalitetssikrende og bevisstgjørende. Manglende forhåndsvurdering øker risikoen for krenkelser av pasientenes integritet, og er en trussel mot befolkningens tillit til forskningen. Det er videre vanskelig for institusjoner å sikre seg helt mot at uredelige forskere omgår systemet og unnlater å etterleve formelle regler og instruksjoner. Systemet må nødvendigvis være basert på en viss grad av tillit.

Til tross for kommisjonens begrensede grunnlagsmateriale er det like fullt klart for kommisjonen at det heftet så åpenbare mangler ved den institusjonelle kulturen og systemet på denne tiden når det gjaldt institusjonens og ansatte forskeres holdning til formalia, som for eksempel personvern, at det må kunne karakteriseres som en systemsvikt. Kommisjonen har fått informasjon om hvilke tiltak som nå eksisterer, og har fått inntrykk av at dette er et ”problemområde” som ledelsen ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF tar på alvor. Det synes som at dette er et pågående innsatsområde med styrking og implementering av flere gode tiltak.

4.2.5 Rapportering og publisering av doktorgradsarbeidet

Doktorgradsprosjektet kan deles i to.

Den første delen ble gjennomført delvis i samarbeid med en post.doc. fra Frankrike. Denne delen består av tre vitenskapelige publikasjoner fra 2000 som kan knyttes til metodeutvikling og bildeanalyse av vevsarkitektur basert på et grunnlagsmateriale som stammer fra Tyskland. Studiene er etter kommisjonens oppfatning av mindre oppsiktsvekkende karakter vitenskapelig sett enn doktorgradsprosjektets hoveddel. Som det er gjort rede for i avsnitt 4.2.3, er imidlertid Sudbø helt uenig i at disse arbeider har en mindre sentral rolle, selv om det har vært

mindre oppmerksomhet rundt disse studiene enn doktorgradsprosjektets hoveddel. Sudbø understreker at disse studiene var det som tidsmessig og arbeidsmessig utgjorde hoveddelen av hans doktorgradsarbeid, og at de er publisert i anerkjente tidsskrifter. Kommisjonen har vurdert artiklene, og har ikke funnet holdepunkter for feil eller mangler ved dem.

Doktorgradsprosjektets hoveddel består av tre artikler publisert i New England Journal of Medicine fra 2001 (NEJM 2001), Journal of Pathology fra 2001 (J Pathol 2001) og Journal of Oral Oncology 2001 (Oncology 2001):

Sudbø J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. N Engl J Med. 2001 Apr 26;344: 1270-8.)

Sudbø J, Bryne M, Johannessen AC, Kildal W, Danielsen HE, Reith A. Comparison of histological grading and large-scale genomic status (DNA ploidy) as prognostic tools in oral dysplasia. J Pathol. 2001 Jul;194:303-10.

Sudbø J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. Oral Oncol. 2001 Oct;37:558-65.

Artiklene bygger på det samme pasientmaterialet, og må ses i sammenheng. Pasientmaterialet ble trolig hentet inn av Sudbø og Reith i 1995-1996 og koblet mot Krefregisteret for supplerende opplysninger i 1996. Datamaterialet og prøvene ble deretter trolig analysert i 1999. Publikasjonene og avhandlingen ble publisert i 2001.

Dette pasientmaterialet og de funnene som presenteres i nevnte publikasjoner står helt sentralt i Sudbøs senere vitenskapelige karriere og en rekke senere publikasjoner.

De seks artiklene er deretter samlet i selve doktorgradsavhandlingen, som også inneholder en selvstendig sammenstilling og redegjørelse for doktorgradsprosjektet.

Dermed er det de tre sistnevnte artiklene, samt selve avhandlingen, og det pasientmaterialet som ligger til grunn for disse, som har vært gjenstand for inngående undersøkelser som skal beskrives i det følgende. Det er tatt utgangspunkt i selve avhandlingen.

4.2.6 Pasientmaterialet – en oversikt

I figur 5 side 40 i doktorgradsavhandlingen, inntatt som figur 1 i denne rapporten, fremgår det at Sudbø har startet med humant biologisk materiale (parafinblokker med biopsiprøver, vevssnitt etc.) og personidentifiserbare opplysninger fra 263 pasienter (casus). I hovedtrekk ble pasientmaterialet ifølge New England Journal of Medicine 2001 og J Pathol 2001 samt forklaringer for kommisjonen skaffet til veie på følgende måte:

- Pasientmateriale fra Patologisk laboratorium, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo (heretter: Odontologen).
- Pasientmateriale fra Avdeling for patologi, ("Gades institutt"), Det odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen (heretter: Gade)
- Pasientdata fra Gade og Odontologen ble deretter sendt samlet til Kreftregisteret for kobling, dvs. en supplerings av ytterligere data.

Kommisjonen har på sin side samlet inn omfattende dokumentasjon i form av opprinnelige og bearbejdede datafiler fra ulike personer og instanser, samt forklaringer for kommisjonen.

Kommisjonen har videre foretatt egne koblinger mellom ulike datafiler for å spore pasienter, vevsprøver, kontrollere innbyrdes overensstemmelse med videre. Kreftregisteret har dessuten som ledd i egen internkontroll foretatt tilsvarende undersøkelser. Kommisjonen fikk tilgang til Kreftregisterets meget grundige undersøkelser. På den måten har kommisjonen klarlagt hvordan pasientmaterialet til doktorgradsarbeidet er fremskaffet, og hvordan dette opprinnelig så ut, herunder hvilke pasienter som inngikk i studien og deres sykdomsforløp.

Kommisjonens har deretter sammenlignet en rekke tall og fakta som presenteres i publikasjonene med tall og fakta som kommisjonen besitter.

I det følgende vil kommisjonen fortløpende peke på avdekkede feil, mangler og uoverensstemmelser ved de tre nevnte artikler og selve avhandlingen, herunder det grunnlagsmaterialet disse publikasjonene oppgis å bygge på.

Figur 1 er hentet fra Jon Sudbøs doktorgradsavhandling, og viser blant annet inklusjonsprosessen. En nesten tilsvarende figur er inntatt i *New England Journal of Medicine* 2001.

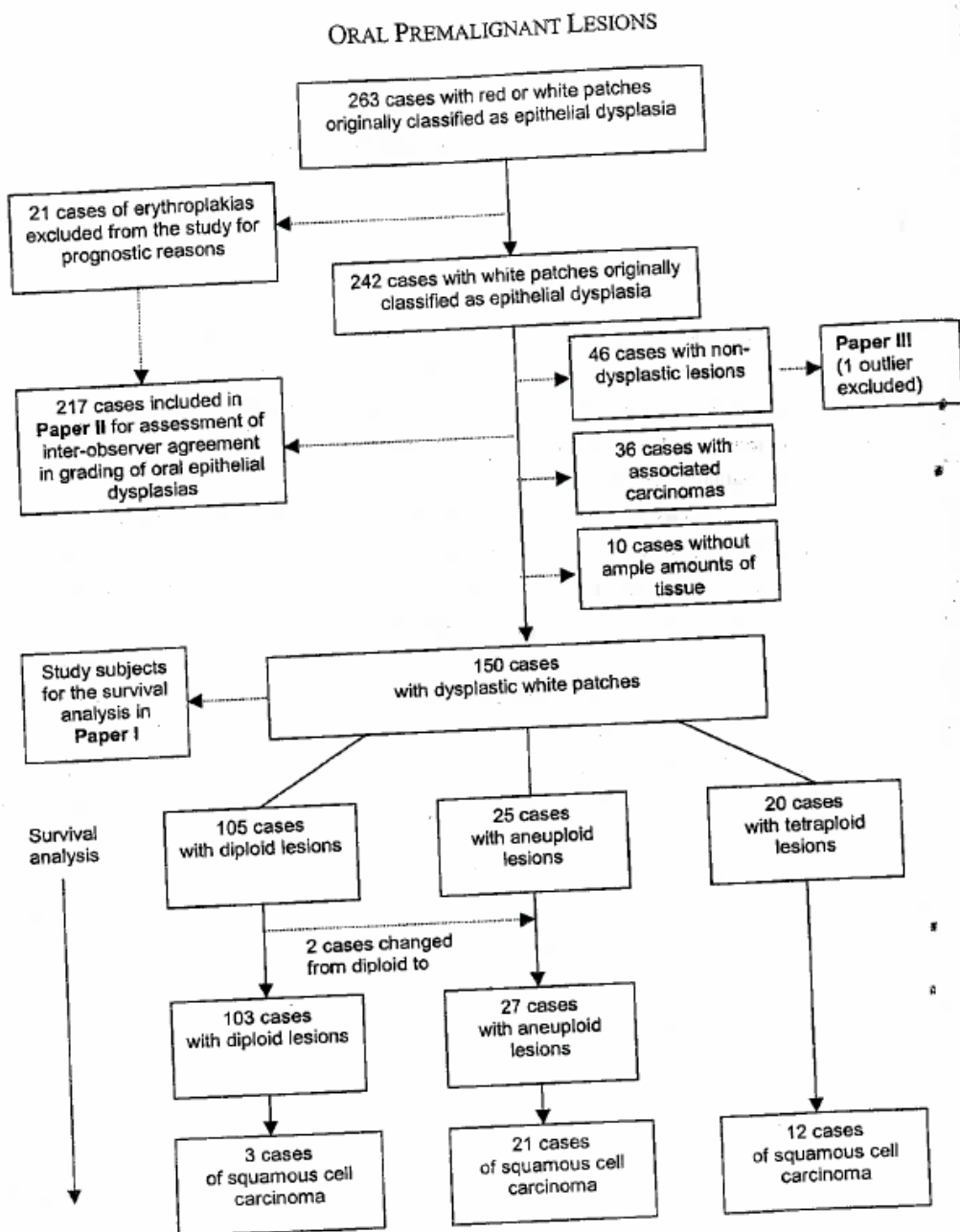


Figure 5
A flow chart showing the clinical material of oral premalignant lesions, and its use in Papers I-III. Forty-six cases were originally included in Paper III, but one case was excluded, as it was regarded as an outlier because it was histologically classified as colonic mucosa and integument by 2 observers.

4.2.7 Fremstillingen av grunnlagsmaterialet i publikasjonene

Totalantallet

I avhandlingen oppgis det at man opprinnelig hadde tilgang til materiale fra 263 personer samlet inn i tidsintervallet 1976-1995. Ifølge artiklene og avhandlingen stammer materialet utelukkende fra arkiver ved Odontologen og Gade.

Det vil si at Sudbø opprinnelige hadde tilgang på humant biologisk materiale og personopplysninger fra til sammen 263 forskjellige personer. Antallet prøver og vevsblokker og lignende var imidlertid langt høyere, fordi man normalt har flere prøver og blokker fra samme pasient. I Oncology 2001 vises det til samtlige 263 pasienter fordi den omfatter både leukoplakier (hvite flekker i munnhulen) og erythroplakier (røde flekker i munnhulen). I New England Journal of Medicine 2001 er dette utgangspunktet redusert til 242 (263 – 21) fordi pasienter med erythroplakier er ekskludert initialt. I J Pathol 2001 er utgangspunktet 196 (263 – (21+46)), selv om dette tallet er 217 i avhandlingen. Ifølge Sudbø var det imidlertid bare for 196 personer at det forelå ploidiklassifikasjon, og som av den grunn ble behandlet i J Pathol 2001. I det videre vil kommisjonen forsøke å kartlegge når og hvor disse pasientene kommer fra, og hvilke egenskaper de har.

Tidsintervallet

I New England Journal of Medicine 2001 oppgis det at materialet stammer fra perioden 1982 til 1995, mens det i de to andre artiklene og i avhandlingen oppgis å stamme fra 1976 til 1995. Det korrekte tidsintervallet er uklart. Ifølge Krefregisteret skal det være 1976 til 1995. I brev av 1. februar 1996 fra Sudbø og Reith til Gisle Bang ved Gade oppgis det at materialet fra Odontologen stammer fra 1984-89. I udatert brev, trolig fra primo 1996, fra Bang til Reith og Sudbø vises det til at Gade-materialet stammer fra 1981-95. I brev fra Sudbø til Krefregisteret datert 20. februar 1996 vises det til at pasientene ble diagnostisert fra 1984 frem til 1995. Kommisjonen finner det påfallende at det ikke er samsvar mellom de angitte årstall. Det er heller ikke samsvar mellom den oppgitte tidsperioden for innsamling i New England Journal of Medicine 2001 og de andre artiklene.

Sudbø har overfor kommisjonen bestridt at det foreligger uoverensstemmelser eller ”åpenbare feil” i de ulike tidsangivelsene, og har anført at det totale materialet er fra 1976-1995, og at det er sannsynlig at noen blokker tatt før 1982 er blitt ekskludert fordi det før 1982 ikke var vanlig med bruk av bufret formalin ved fiksering av vevsblokker, som er mindre egnet til hydrolyse og Feulgen farging.

De uklarheter som foreligger i forhold til tidsintervallene er imidlertid etter kommisjonens vurdering unøyaktigheter av en slik art at de er egnet til å svekke troverdigheten til publikasjonene.

Materialet fra Odontologen

Sudbø forklarer at han via Reith fikk tilgang til pasientmateriale fra Odontologen ved Hanna S. Koppang. Reith har forklart at han, så vidt han erindrer, ba Sudbø om å henvende seg til professor Kjærheim ved Odontologen, som skal ha anbefalt Sudbø om å kontakte Koppang. Reith har ifølge sin forklaring ikke foretatt innhenting av materiale fra Odontologen. Det er noe uklart hvor mange pasienter det er tale om. Sudbø forklarer at materialet ble oversendt i flere omganger, og inneholdt både pasienter med leukoplakier og erythroplakier. Kommisjonen har ikke funnet opprinnelige oversendelsesbrev eller datalister fra Odontologen som kan dokumentere hvor mange og hvilke pasienter det er tale om.

Kommisjonen kan heller ikke se at det foreligger deltakersamtykke eller dispensasjon fra taushetsplikt for utlevering av pasientdata, selv om dette var et krav ved utlevering av taushetsbelagte pasientopplysninger, se punkt 4.2.4. Dermed fremstår utleveringen som i strid med dagjeldende regelverk. Universitetet i Oslo har ikke fått anledning til å kommentere dette forhold, se punkt 2.4.6 og 7.3.2.

Hanna S. Koppang, som var ansvarlig for patologen ved Odontologen, kan heller ikke huske å ha utlevert materiale til Jon Sudbø i den aktuelle perioden, uten at kommisjonen av den grunn kan slutte at Sudbø eller Reith *ikke* har fått utlevert materialet, i det forklaringene fra Koppang er preget av sviktende erindringer fra denne perioden.

Sudbø har fremholdt at det er oppsiktsvekkende at professor Koppang angivelig ikke husker å ha overlevert klinisk materiale til Reith og Sudbø. Han har opplyst at det på Reiths og Puntervolds kontor skal finnes lister tilsendt fra professor Koppang, som angivelig skal vise antall pasienter, antall lesjoner per pasient, gradering av dysplasi, overgang til *carcinoma in situ* samt tidspunkt for når disse er oversendt. Ifølge Sudbø oversendte Koppang leukoplakier i flere omganger, deretter erythroplakier, om enn i et langt mindre antall, siden disse er langt sjeldnere enn leukoplakier. Sudbø hevder videre at han ("vi") har oversendt samtlige snitt fra Gade til Koppang for klassifisering/gradering av dysplasier, og at lister over dette skal foreligge hos Reith eller Puntervold. Kommisjonen har forelagt disse opplysningene fra Sudbø for Ruth Puntervold og Reith, med spørsmål om de har sett eller hatt tilgang til filer, oversendelsesbrev og lignende som kan belyse hva Sudbø har fått fra Odontologen og Hanna S. Koppang. Puntervold opplyser at hun fikk blokkene med merking av blokk id., og at dette var grunnlaget for journalen L 34 som ble opprettet for preparering av ploiddprøver fra Odontologen. Utover det har hun

ingen kjennskap til Sudbøs kontakt med Odontologen. Reith sier at han i dag ikke kan finne lister, oversendelsesbrev eller lignende. Dog skal det bemerkes at kommisjonen fra Koppang har fått tilgang på en liste som viser at noen pasientprøver ble utlevert til Sudbø i 2001. Slik sett fremstår det materialet fra Odontologen som angivelig ligger til grunn for doktorgradsarbeidet som vanskelig etterprøvbart.

I et brev fra Sudbø og Reith til professor Bang ved Gade datert 1. februar 1996 vises det imidlertid til at Sudbø og Reith har fra "... Odontologisk institutt for patologi, UiO, fått utlånt 83 biopsier fra 63 individer, tatt i perioden 1984-89. Om lag halvparten av disse er innsendte biopsier fra tannleger på Østlandet, i Midt-Norge og i Nord-Norge. Den andre halvparten er biopsier tatt ved Klinikk for oral kirurgi og oral medisin ved det odontologiske fakultet, UiO..."

Sudbø har dessuten overfor kommisjonen lagt til grunn at 63 personer synes å stemme. Antallet 63 personer fra Odontologen synes også å stemme med kommisjonens og Kreftregisterets egne undersøkelser. En liste som Kreftregisteret har laget i 2006, etter at de selv har innhentet og påført fødselsnummer på de pasienter som kun hadde navn og fødselsdato, viser 132 observasjoner fordelt på 62 forskjellige personer, dvs. at 70 av observasjonene er dubletter.³¹

Kommisjonen legger dermed til grunn at Sudbø opprinnelig og i utgangspunktet hadde tilgang til pasientdata og -materiale fra ca. 63 forskjellige personer fra Odontologen i Oslo.

Kreftregisterets kobling

For å få kontrollert og supplert de innhentede pasientdata, ble disse oversendt Kreftregisteret for såkalt kobling (samkjøring). I brev av 20. februar 1996 fra stipendiat Jon Sudbø til overlege Frøydis Langmark ved Kreftregisteret heter det:

"Jeg viser til vår telefonsamtale for noen uker siden, hvor vi diskuterte muligheten for gjennomgang av Kreftregisterets database som ledd i en retrospektiv prognostisk studie over premaligne forandringer i munnslimhinne. Jeg beklager at våre data kommer senere enn antydte til deg. Vi har i mellomtiden samlet inn data over personer med diagnosen dysplasi i munnhulen også fra Haukland sykehus, og innsamling og systematisering av disse dataene har tatt noe tid.

Som nevnt foregår det ved Avdeling for patologi, Billedanalyseseksjonen, ved Det Norske Radiumhospital, og jeg arbeider for tiden med et prosjekt som tar sikte på å definere morfologiske karakteristika ved premaligne tilstander (dysplasier) i munnslimhinne. Studien er finansiert over 3 år av den Norske Kreftforening. Veileder for prosjektet er prof. dr.med. Albrecht Reith, Avdeling for patologi, Det Norske Radiumhospital.

Vedlagt følger en utskrift av de aktuelle pasientene. Dette utgjør en samling pasienter fra hele landet, diagnostisert fra 1984 frem til 1995. Personopplysninger er gitt så langt de er kjent. Jeg vedlegger også en diskett med de aktuelle data. Kunne du overbringe denne til rette vedkommende."

³¹ Liste: "Oslo_030606.xls"

Den vedlagte listen over pasienten inneholdt data fra 226 pasienter. Kreftregisteret har remisser og lignende dokumentasjon knyttet til de aktuelle pasientene. Kreftregisterets etterundersøkelser i 2006 viser at 63 av 226 personer stammer fra Odontologen. Dette pasientantallet stemmer altså med antallet i ovennevnte brev fra Sudbø og Reith datert 1. februar 1996. Resten (163 av 226) stammer fra Gades institutt (se nedenfor).

Kreftregisteret har imidlertid fremholdt at de personene som det i ettertid har vist seg stammet fra Odontologen, ikke hadde personnummer, og at de av den grunn ikke ble koblet. Kreftregisteret er sikre på at de eneste pasienter som ble koblet og returnert til Sudbø, var *160 personer*, som alle stammet fra Gade (3 personer ble ekskludert, av disse var to dubletter og én hadde adenom i magesekken). Sudbø fikk således tilsendt fra Kreftregisteret koblede data på 160 pasienter den 22. mars 1996.

Sudbø har fastholdt at han var ukjent med at det ikke skjedde en kobling av de 63 pasienter fra Odontologen. På den annen side forklarer Sudbø at han med hjelp fra Reith og en laboratorietekniker ved Radiumhospitalet, Ruth Puntervold, fikk tilgang til pasientenes fulle personnummer fra Folkeregisteret, og derigjennom fikk kjørt en kobling via Kreftregisteret. Puntervold benekter at hun har bistått Sudbø i dette. Også Reith stiller seg helt avvisende til at han har hjulpet Sudbø med å skaffe opplysninger fra Folkeregisteret eller bistått ham med koblinger. Kommisjonen holder det således som lite sannsynlig at pasientene fra Odontologen hadde personnummer og at de ble koblet mot Kreftregisteret. I lys av både Puntervolds og Kreftregisterets opplysninger på dette punkt, finner kommisjonen ikke holdepunkter for å kunne legge Sudbøs anførsler om de faktiske forhold til grunn.

Dødsårsaksregisteret har ikke registrert noen henvendelser fra Reith eller Sudbø. Sudbø hadde på denne tiden ikke en klinisk stilling ved Radiumhospitalet, og hadde dermed heller ikke fri tilgang til sykehusets journaler. Kommisjonen holder det derfor som lite sannsynlig at mangelfulle datasett skulle vært supplert på denne måten.

Kommisjonen legger dermed til grunn at Sudbø sannsynligvis hadde tilgang på humant biologisk materiale og remisse-opplysninger på ufullstendige (ikke-koblet mot Kreftregisteret for å utelukke samtidig og tidligere kreft) pasientdata fra 63 individer fra Odontologen. Det betyr at samtlige pasienter fra odontologen skulle ha vært ekskludert fra studien initialt, og at det opprinnelige pasientantallet skulle vært 63 personer færre enn det som er oppgitt i avhandlingen og Oncology 2001.

Anførslene fra Sudbø om at kommisjonen tar feil på dette punkt, må avvises, i det kommisjonen ikke finner det sannsynlig at det har funnet sted kobling i Kreftregisteret av disse 63 personer slik Sudbø hevder har skjedd. Det er også et faktum at den såkalte Sudbø8-filen, som lå til grunn for New England Journal of Medicine 2004 (og dermed i det alt vesentlige også

New England Journal of Medicine 2001), ikke inneholdt noen personer fra materialet fra Odontologen.

En kobling av pasientdata mot Krefregisteret i forskningsøyemed forutsatte da, som nå, at det forelå deltakersamtykke eller dispensasjon fra taushetsplikten, se punkt 4.2.4 og Krefregisterets rammekonsesjon datert 9. desember 1985, jf. konsesjonens punkt 4.3. Dette forelå ikke.

Krefregisteret ble varslet om at kommisjonen vurderte å gi uttrykk for en viss kritikk på dette grunnlag, og har benyttet seg av retten til å kommentere et tidligere utkast til rapport punkt 7.3.4. Krefregisteret har i brev til kommisjonen 20. juni 2006 anført at utkastet til kritikk er basert på feilaktig oppfatning av Krefregisterets forskjellige roller. Krefregisteret hevder at de oppfattet Jon Sudbøs anmodning av 20. februar 1996 som en rutinemessig anmodning om oppfølgingsdata for pasienter ved Radiumhospitalet, Avdeling for patologi. Krefregisteret hevder at utlevering av de etterspurte dataene ikke skjedde som ”dataleverandør eller samarbeidspartner i et forskningsprosjekt, men som ledd i registerrollen vedrørende sikring av datakvalitet, datakomplettethet og oppfølging av pasienter”, med fokus på de sentrale problemstillinger som normalt inngår i slik oppfølging. Det anføres at den datautveksling som foregår mellom det enkelte sykehus og dets avdelinger og Krefregisteret i relasjon til kvalitetssikring, innebærer at Krefregisteret bidrar til diagnose- og behandlingsavdelingens kvalitetskontroll av ”deres” pasientmateriale, samtidig som dette som regel fører til kvalitetshevning av Krefregisterets hoveddatabase. Krefregisteret anfører at denne gjensidige kvalitetskontrollen er ”... en helt sentral del av vår registerfunksjon”, og at denne ”[v]irksomheten har pågått på rutinemessig basis gjennom alle år, og at den er ansett dekket så vel av tidligere konsesjon som av nåværende forskrift”.

Krefregisteret har videre fremholdt at utkastet til kritikk synes å være basert på at Krefregisteret burde oppfattet at Sudbø søkte om data til et *forskningsprosjekt*. Dette er i tilfelle et grunnlag for kritikk som Krefregisteret oppfatter som urimelig. Krefregisteret viser i denne forbindelse til at Sudbøs henvendelse var ledsaget av en detaljert liste med pasienter, at det i oversendelsesbrevet var angitt at Sudbøs prosjekt foregikk ved Radiumhospitalet, Avdeling for patologi, og at det også var innhentet data fra Haukeland sykehus. Krefregisteret anfører at det i lys av samtlige omstendigheter rundt Sudbøs henvendelse i 1996 ikke var grunn til å tro annet enn at pasientlisten gjaldt Radiumhospitalets egne og innkalte biopsipreparater, og at anmodningen var fremsatt som en henvendelse om oppfølgingsdata – en type henvendelse som Krefregisteret mottar og behandler kontinuerlig. Først i 2006, etter at denne saken ble avslørt, ble det kjent for Krefregisteret at materialet som Sudbø ved henvendelsen i 1996 ønsket kvalitetssikret, ikke gjaldt Radiumhospitalets pasienter, men materiale fra Gades institutt og

Odontologisk institutts patologiavdeling. Krefregisteret anfører videre at man, dersom faktum hadde vært korrekt opplyst i 1996, ville Sudbø ikke ha fått utlevert krefregisterdata.

Krefregisteret viser i denne forbindelse til at Sudbøs henvendelse i 1994 ble avslått nettopp fordi han ønsket oppfølging på andre institusjoners pasientmateriale, og dessuten ønsket egenhendig tilgang til Krefregisterets database.

Kommisjonen har vurdert Krefregisterets merknader, og sammenholdt dette med de opplysninger som gis i Jon Sudbøs brev av 20. februar 1996 til Krefregisteret, sitert ovenfor, og andre opplysninger. På den bakgrunn legger kommisjonen til grunn at det fremgår av brevet at det er tale om et forskningsprosjekt, noe Krefregisteret burde ha forstått. Utleveringen fremstår dermed som i strid med konsesjonsvilkårene, se for øvrig punkt 7.3.4.

Materialet fra Gade

I ovennevnte brev av 1. februar 1996 fra Sudbø og Reith til professor Bang ved Gade heter det videre:

”... Vi har videre en avtale med overlege Langmark ved Krefregisteret om fremskaffing av data over hvilke av disse personene som senere har utviklet en munnhulecancer. Vårt aktuelle materiale på 63 individer er imidlertid for lite til å kunne brukes til en slik retrospektiv studie, og vårt spørsmål til deg er derfor om du kunne stille et tilsvarende materiale til vår midlertidige disposisjon. I første omgang er vi interessert i personopplysninger fra individer som har fått stillet diagnosen lett, moderat eller grov plateepiteldysplasi fra munnhule, uansett lokalisasjon. Dersom data fra Krefregisteret skulle vise at andelen som har utviklet munnhulecancer er tilstrekkelig stor, ville det også være av interesse å få utlånt biopsiene for fremstilling av snitt til farging og undersøkelse.”

I udatert brev oversendes en dataliste med pasientdata for perioden 1981-95 fra Bang til Reith og Sudbø. Kommisjonen kan ikke se at det foreligger deltakersamtykke eller dispensasjon fra taushetsplikt for utlevering av pasientdata, selv om dette var et krav ved utlevering av taushetsbelagte pasientopplysninger, se punkt 4.2.4. Dermed fremstår utleveringen som i strid med dagjeldende regelverk, se for øvrig punkt 7.3.3. Universitetet i Bergen har ikke kommentert kommisjonens utkast til kritikk.

I brev datert 15. mai 1996 fra Reith til professor Andreas Myking ved Gade (som Bang hadde referert Reith til), heter det:

”Vi har ved vår avdeling vært i kontakt med professor Gisle Bang ved Haukeland Sykehus. Han har oversendt oss data fra 161 pasienter med diagnosen dysplasi fra munnslimhinne (se den vedlagte listen). Disse dataene har vi sammenholdt med opplysninger fra Krefregisteret. Det fremgår av disse at ca. halvparten (79/161) av pasientene med diagnosen mild, moderat eller grov dysplasi i munnslimhinne

innenfor en femårs periode utviklet plateepitelcarinom i munnhulen. ... Vårt spørsmål til deg er derfor om det er mulig å få oversendt **snittblokker og kopier av remisser** fra pasientene i den listen vi har vedlagt...”

Sudbø og Reith fikk tilsendt remisser fra Gade, noe som blant annet bekreftes i brev datert 9. desember 1996 fra Sudbø til professor Anne Christine Johannesen ved Gade. Gade-materialet stammer fra klinikker spredt over hele Vestlandet.

Pasientantallet på 161 personer bekreftes av Krefregisteret, som i februar 1996 koblet 161 personer mot Krefregisterets data. (To av 163 var dubletter. Ytterligere en person ble ifølge Krefregisteret dessuten ekskludert pga. adenom i magesekken). Den listen som Sudbø og Reith fikk fra Krefregisteret inneholdt følgelig koblede data fra 160 eller 161 personer.

Krefregisterets undersøkelse i 2006 viser at samtlige 161 personer som ble koblet, stammet fra Gade.

I nevnte brev datert 9. desember 1996 fra Sudbø til Johannesen heter det:

”Vedlagt er et sett av kopier av remisser jeg har mottatt av prof. Gisle Bang, vedrørende dysplasier fra munnhule. Videre finner du vedlagt et Microsoft Excel regneark som angir pasientdata slik de er koblet fra remisser til opplysninger fra Krefregisteret. Det som spesielt er iøynefallende ved materialet, er den høye andelen av dysplasier som viser malign transformasjon (50%). Det synes derfor påkrevet å få verifisert den opprinnelige diagnosen (mild, moderat eller grov dysplasi) og utelukke evt. CIS. Du har vært i kontakt med Prof. Albrecht Reith ang. dette materialet, og du kjenner vel problemstillingen fra dette. Takk for interessen og viljen til å bistå med dette!”

I svarbrevet fra Johannesen til Jon Sudbø datert 21. mai 1997 heter det:

”... Jeg har sett på samtlige snitt fra bunken som jeg fikk tilsendt. Jeg har en rekke kommentarer som jeg skal prøve å få frem så tydelig og kortfattet som mulig:

- Jeg har prøvd å lage en liste der jeg har satt opp navn, P-nummer (biopsinumner) og diagnose. Alt dette står med vanlig skrift.
- Der jeg har innvendinger har jeg brukt kursiv.
- Der er noen remisser som mangler i forhold til listen tilsendt. Disse står nevnt med navn (kursiv) uten noen ytterligere tekst.
- Det er mange steder det ikke er samsvar mellom diagnosen på den tilsendte listen og biopsisvar! Her er det selvfølgelig biopsisvar som må gjelde.
- Forklaringen på at materialet fra Bergen har så høy frekvens av malign transformasjon er at dere kanskje ikke har sammenholdt tidspunktet for deres dysplasiadiagnose med tidspunktet for den maligne diagnosen. Det fremgår flere steder at dysplasiadiagnosen for eksempel ligger i en reseksjonsrand i et allerede oppstått carcinom. Dette er altså ingen malign transformasjon, men en

dysplasi hos en som allerede har en cancerdiagnose. Flere av pasientene er også tidligere operert for plateepitelcarcinom.

- Når det gjelder diagnosene, har jeg ikke forandret mange. Jeg har akseptert et avvik på en grad (lett-moderat, moderat-grov) uten at jeg har korrigert diagnosen, dette fordi denne graderingen er såpass stor gjenstand for personlig skjønn. Dersom det er åpenbare feil eller større avvik, har jeg korrigert diagnosen.

Jeg håper det er tilstrekkelig forståelig. Så vil jeg ønske dere lykke til med det videre arbeidet!”

Det skal bemerkes at Johannesens liste inneholder data fra kun *144 ulike personer*. Reith synes brevet fra Johannesen ser ”greit ut”, men han stiller seg undrende til at Kreftregisteret bare ekskluderte 2 av 163, mens Johannesen tydeligvis har ekskludert ytterligere 17 personer. Reith forklarer at han ikke kan huske å ha sett/lest brevet før.

Kommisjonen har stilt seg samme spørsmål. Den sannsynlige forklaring er at den listen med 163 observasjoner, som hadde sin opprinnelse fra Gade, og som ble koblet av Kreftregisteret primo 1996 inneholdt to dubletter, slik at listen inneholdt 161 personer etter kobling. I en liste nylig utarbeidet av Kreftregisteret finnes en kolonne som heter "Diagnosis on A.C. Johannesen's quality assurance list".³² Denne kolonnen inneholder 17 blanke observasjoner (som også er personer). Det betyr sannsynligvis at Johannesen har kvalitetssikret diagnosen på $161 - 17 = 144$ personer. Dette stemmer med de tall kommisjonens egne undersøkelser har frembrakt, blant annet via kobling med blokknummer, se nedenfor. Det er også konsistent med det Johannesen skriver i brev av 21.05.97 hvor det står: ”Der er noen remisser som mangler i forhold til listen tilsendt. Disse står nevnt med navn (kursiv) uten noen ytterligere tekst.”

Samlet pasientantall: Dette betyr at Sudbø og Reith sommeren 1997 sto igjen med en reklassifisert datafil fra Gades institutt, og som var koblet mot Kreftregisteret, med data fra kun 144 personer, dvs. 119 personer mindre enn det som oppgis i avhandlingen og Oncology 2001.

Kommisjonen finner det påfallende at det i kommunikasjonen med Gade, etter koblingen mot Kreftregisteret, ikke henvises til materialet fra Odontologen. Om de 63 personene fra Odontologen, som Kreftregisteret ikke har kjørt en kobling på, og som av den grunn skulle vært ekskludert, likevel legges til, består datamateriale i beste fall av data fra $144 + 63 = 207$ ulike personer.

Det bemerkes at antallet *prøver* (vevsblokker, snitt, etc.) langt overstiger dette antallet, fordi det foreligger flere prøver fra samme person, noe som er helt vanlig.

Sudbø har gitt uttrykk for at han ikke har forutsetninger for å kommentere disse tallene, i det han gjør gjeldende at det var Reith som var ansvarlig for håndtering av datafiler mellom Gades Institutt og Kreftregisteret. Brevet fra Johannesen var imidlertid adressert til Sudbø alene,

³² Notat fra Kreftregisteret av 7. mars 2006 med vedlegg.

selv om Reith overfor kommisjonen ikke utelukker at han har sett selve brevet. Reith er imidlertid bestemt på at han aldri har lest listen fra Johannesen av 21. mai 1997. Han forklarer videre at ”diagnosene inneholder så mange for meg ukjente histo-patologiske begreper at jeg ville ha diskutert disse med en patolog ved avdelingen, det vet jeg at jeg aldri har gjort.” Reith har for øvrig vist til et notat skrevet av Sudbø i 2000, hvor Sudbø konsekvent bruker ”jeg”-form i beskrivelsen av håndteringen av datamaterialet. Kommisjonen kan i lys av dette ikke feste lit til Sudbøs anførsler om Reiths angivelige sentrale rolle i håndteringen av datafiler, se for øvrig brev av 20. februar 1996 fra Sudbø til Kreftregisteret, gjengitt ovenfor, og brev fra Kreftregisteret til Jon Sudbø av 22. mars 1996.

Et spørsmål kommisjonen har stilt seg, er om Sudbø og/eller Reith kan ha misforstått og forvekslet prøveantallet med pasientantall etc. Kommisjonen finner dette lite sannsynlig. Kommisjonen finner her grunn til å peke på Johannesens brev av 21. mai 1997, som etter kommisjonenes vurdering ikke skulle gi rom for misforståelser og mistolkninger. I alle tilfelle måtte brevet foranledige en grundig revurdering fra deres side som kunne avdekket en eventuell misforståelse.

Kommisjonen har videre reist spørsmål ved om materialet fra Gade og eventuelt Odontologen senere er supplert, for eksempel ved at materiale fra andre pasienter er samlet inn og brakt inn i prosjektet, for eksempel fra Gade, Odontologen, privat praksis eller andre kanaler. Kommisjonen har ikke funnet noen som helst holdepunkter for at det kan være tilfelle. Kreftregisteret har konkludert tilsvarende. Dette bekreftes i og for seg også i avhandlingen og artiklene. En slik supplerings har dessuten formodning mot seg av mer praktiske årsaker.

Sudbøs anførsler om at han fremskaffet supplerende opplysninger mht komplette personnummer fremstår i lys av Puntervolds, Reiths og Kreftregisterets redegjørelser heller ikke som sannsynlige, og er for øvrig noe påfallende og motstridende i lys av hans øvrige anførsler om at det var Reith som var ansvarlig for håndteringen av datafiler mellom Gade og Kreftregisteret, og tilretteleggelsen av datamaterialet for øvrig. Kommisjonen fastholder på denne bakgrunn sin klare oppfatning om at det pasientantallet som er oppgitt, ikke stemmer.

Kommisjonen legger etter dette til grunn man trolig ikke hadde tilgang på koblede data fra mer enn 144 personer, i beste fall fra 207 personer.

Ekksklusjon av pasienter med erythroplakier (røde flekker i munnhulen)

I doktorgradsavhandlingen oppgis det at 21 av 263 pasienter ble ekskludert initialt fra overlevelseseanalyser fordi de hadde erythroplakier. Erythroplakier er langt mer alvorlig enn hvite flekker, og forekommer dessuten langt sjeldnere. Det må bemerkes at disse personene, altså

personer med erythroplakier, trolig ble inkludert i en senere studie med 37 erythroplakipasienter som dannet grunnlaget for en vitenskapelig publikasjon³³.

Kommisjonen har funnet at tallet 263 ikke kan stemme. Hvorvidt det i det grunnlagsmaterialet fantes 21 personer med erythroplakier er imidlertid for kommisjonen uvisst. Johannesen ved Gade har imidlertid opplyst at erythroplakier ikke ble registrert ved Gade. Det skulle i så tilfelle bety at pasienter med erythroplakier må stamme fra Odontologen. Sudbø gjør da også selv gjeldende overfor kommisjonen at erythroplakiene utelukkende stammer fra Odontologen. Kommisjonen stiller seg noe tvilende til at 21 av de 61 personene som kom fra Odontologen hadde erythroplakier, men dette kan likevel ikke utelukkes p.g.a den manglende dokumentasjon av disse pasientene. I artikkelen som rapporterte oppfølgingsresultater fra 37 erythroplaki pasienter, oppgis det ikke hvor pasientmaterialet (som angivelig ble samlet inn 1988-2000) stammer fra.

Sudbø har imidlertid i ettertid, i kommentarer til foreløpig utkast til granskningsrapport, fastholdt at erythroplakiene stammer fra Odontologen. Han har opplyst at man der hadde et relativt stort materiale av erythroplakier, fordi Hanna S. Koppang gjennom mange år hadde interessert seg for disse lesjonene. Sudbø har opplyst at ”de opprinnelige 21 erythroplakier, opprinnelig ble sendt inn som leukoplakier, men klassifisert som erythroplakier fordi de opprinnelig hadde blitt beskrevet som erythroleukoplakier”. Kommisjonen stiller seg som nevnt noe tvilende til denne redegjørelsen. Dessuten har kommisjonen gjennomgått listen over de 63 personene som kommer fra Oslo, uten å finne henvisninger til erythroplaki-diagnoser.

Selv om kommisjonen ikke klarer å dokumentere at 21 personer ikke hadde røde flekker i munnhulen som oppgitt i avhandlingen, hefter det likevel så stor tvil og usikkerhet rundt dette materialet at det gir grunn til bekymring for om det i det hele tatt er riktig. Dette spesielt i lys av andre funn i denne saken, som det skal redegjøres for nedenfor.

Klassifisering og re-klassifisering av pasienter med hvite flekker i munnhulen – inklusjons- og eksklusjonsprosessen

I figur 1 i New England Journal of Medicine 2001 og figur 5 i avhandlingen (se figur 1 i rapporten) oppgis det at 242 pasienter med hvite flekker i munnhulen (leukoplaki), opprinnelig inngikk i studien etter at 21 personer med røde flekker i munnhulen (erythroplakier) angivelig var ekskludert.

Kommisjonen viser til redegjørelsen ovenfor hvor det ble slått fast at det ikke er sannsynlig at dette tallet stemmer, dvs at man ikke har hatt tilgang på 242 personer med

³³ Sudbø J, Kildal W, Johannesen AC, Koppang HS, Sudbo A, Danielsen HE, Risberg B, Reith A. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. J Clin Oncol. 2002 Jan 15;20:456-62.

dysplasidiagnose. Det reelle tallet er 144 eller i beste fall 207. Kommisjonen finner likevel grunn til å drøfte de faktiske forhold som gjøres gjeldende av Sudbø et al. i avhandlingen og artiklene.

Det sentrale punkt på dette stadiet i studien var å avgjøre hvilke pasienter som oppfylte kriteriene (inklusionskriteriene) for å inngå i den planlagte ploeditetsstudien, dvs. en såkalt inklusionsprosess. Før man går i gang med et forskningsprosjekt er det vanlig å angi inklusions- og eksklusionskriterier for forskningsdeltakere, det vil si hvilke pasienter som har de egenskaper man skal studere, og hvilke som har egenskaper som gjør at disse ikke kan inkluderes i studien. Det er viktig at denne inklusionsprosessen foregår etter etterprøvbare og bestemte forhåndsfastlagte kriterier, slik at man unngår en utilbørlig seleksjon.

For å finne ut hvilke av pasientene med dysplasidiagnose som oppfylte inklusionskriteriene, ble pasientene kontrollert mot tre sentrale kriterier (se figur 1):

1. Dysplasiklassifisering: En vevsblokk fra hver enkelt pasient måtte klassifiseres for å se hvilken *type* dysplasi den enkelte pasient hadde. Pasientene skulle da fordeles etter kriteriene mild, middels og grov dysplasi.
2. Forutgående eller samtidig kreftdiagnose: Pasienter som hadde eller hadde hatt munnhulekreft skulle ekskluderes. Dette fordi det var omslag/transformasjon fra hvite flekker til kreft over et visst tidsintervall man skulle studere.
3. Mangelfullt datamateriale: Personer som man ikke hadde tilstrekkelig data på, måtte ekskluderes.

1) Dysplasiklassifisering (reklassifiseringen): Det fremgår av de tre artiklene og senere artikler at klassifiseringen ble gjort av *fire patologer* som re-klassifiserte vevsprøver fra *hver enkelt pasient*, i henhold til retningslinjer utarbeidet av Verdens Helseorganisasjon (WHO). I New England Journal of Medicine 2001 side 1270 heter det f.eks.: ”All histologic sections were subsequently reevaluated by four pathologists according to the guidelines of the World Health Organization.” Slik prosedyren er beskrevet, må det forstås at reklassifiseringen har skjedd blindt (uten å kjenne pasientenes identitet, diagnoser o.l.) og at patologene har arbeidet uavhengig av hverandre. Dette fordi klassifiseringen bygger på skjønn, og fordi det var et sentralt element i denne studien at klassifiseringen ble så korrekt som mulig.

Det er derfor riktig som det fremgår av artiklene og avhandlingen, at pasienter hvor man var uenige i diagnosegraderingen, måtte ekskluderes. I artiklene og avhandlingen opplyses det at til sammen 46 pasienter måtte ekskluderes av denne grunn. I Oncology 2001 er tallet 45 (se figur 1), men dette forklares i avhandlingen med at en ”outlier” ble ekskludert, uten at kommisjonen kan se at det er nevnt noe om dette i artikkelen. Sudbø forklarer at det ble redigert bort av redaktøren.

Denne re-klassifikasjonsprosessen er beskrevet i detalj i J Pathol 2001, hvor man også direkte har sammenlignet den enkelte patologs klassifikasjoner.

Det er på det rene at de fire patologer det siktes til er

- Gisle Bang, Gades institutt
- Hanna Strøm Koppang, Odontologen
- Anne Christine Johannesen, Gades institutt
- Bjørn Risberg, Radiumhospitalet.

Dette fremgår eksplisitt av Oncology 2001 hvor disse fire er listet med navn i acknowledgements. Samtlige er utvilsomt kvalifiserte patologer. Det er videre på det rene at de opprinnelige dysplasiklassifikasjonene på ingen måte var så sikre at de kunne brukes i inklusjonsprosessen. Det vil si at opprinnelig hadde samtlige pasienter fått en dysplasidiagnose, men så vel Gade som Odontologen var og er svært klare på at graderingen var mangelfull, og ikke direkte anvendbar for vitenskapelige formål. Det forelå med andre ord et åpenbart behov for en blindet re-klassifikasjon for vitenskapelige formål. Dette behovet ble på et tidlig stadium også understreket uttrykkelig overfor Jon Sudbø av avdelingsleder professor Jahn Nesland, som selv er patolog. Nesland opplyser overfor kommisjonen at en slik re-klassifikasjon for vitenskapelige formål vanligvis skjer blindt med to uavhengige patologer, som etterpå har et såkalt konsensum møte for å sammenligne resultatene for å komme frem til en omforent dysplasiklassifikasjon. Det er således på det rene at det var tale om en re-klassifikasjon av hele materialet disse fire skulle ha foretatt. Det kan reises spørsmål om hvorfor det angivelig ble benyttet fire patologer i stedet for de sedvanlige to. Et mulig svar er at klassifikasjonen blir sikrere desto flere uavhengige patologer som klassifiserer.

Kommisjonen kan imidlertid ikke se at opplysningene om at re-klassifikasjon ble foretatt av fire patologer, er korrekt. Riktignok har Gisle Bang vært sentral ved innsamling av det opprinnelige materialet. Det er like fullt klart at Gisle Bang ikke har foretatt en re-klassifikasjon av hele materialet. Han kan i beste fall anses for å ha deltatt i den opprinnelige, men for vitenskapelige formål, klart mangelfulle, klassifikasjonen av deler av materialet fra Gade, men på langt nær hele materialet.

Det samme gjelder Hanna Strøm Koppang. Riktignok har Koppang vært sentral ved innsamlingen av det opprinnelige materialet, men hun har neppe deltatt i re-klassifiseringen av materialet. I beste fall kan hun anses å ha medvirket til den opprinnelige, men for vitenskapelige formål, klart mangelfulle klassifikasjonen av materialet fra Odontologen, men på langt nær hele materialet.

Anne Christine Johannesen har på sett og vis vært med på en re-klassifisering av materiale fra Gade, det vil si 144 av pasientene. Hun har imidlertid ikke klassifisert materialet fra ”alle” pasientene. Anne Christine Johannesen stiller seg imidlertid uforstående til at hun har deltatt i en re-klassifisering også av Gade-materialet. Hun forklarer for kommisjonen at det var på det rene at hennes oppgave var å kvalitetssikre det materiale de hadde levert til Sudbø og Reith, slik at hennes ansvar var begrenset til det. Hun mener at dette klart fremgår av det ovennevnte oversendelsesbrevet datert 21. mai 1997 til Jon Sudbø med kopi til Reith. I Johannesens brev vises det bl.a. til brev fra Reith til Myking av 15. mai 1996, hvor det som nevnt vises til at koblingen mot Krefregisteret hadde påvist en transformasjonsrate fra dysplasi (hvite flekker i munnhulen) til kreft på hele 50%. Dette oppsiktsvekkende funnet fremheves også av Sudbø i brev til Anne Christine Johannesen av 9. desember 1996. Johannesen peker imidlertid på at den høye transformasjonsraten på 50% som Sudbø og Reith hadde vist til, bygger på flere åpenbare feil, for eksempel at de som har fått dysplasidiagnose har forutgående eller samtidig kreftdiagnose, slik at ingen transformasjon kan påvises. Det fremgår videre at Johannesen ikke har foretatt en nøyaktig re-klassifisering ut i fra kriteriene mild, moderat og grov dysplasi.

Herunder skal det også bemerkes at Krefregisteret i år har stilt seg meget undrende til hvorfor at Sudbø og Reith i desember 1996, mange måneder etter Krefregisterets kobling, ber Johannesen revidere/re-klassifisere diagnoser på pasienter som skulle ha vært ekskludert på grunnlag av den informasjonen de hadde fått fra Krefregisteret, og på grunnlag av langt flere informasjoner per pasient enn Johannesen hadde mulighet til å inneha.³⁴

Bjørn Risberg oppfattet heller ikke seg selv som en av de fire patologene. Risberg forklarer til kommisjonen at da han leste dette avsnittet i artikkelen, så antok han at dette dreide seg om fire patologer som han ikke kjente til, og at hans oppgave bare hadde vært å kvalitetssikre den re-klassifisering som andre hadde utført. Risberg husker ikke hvor mange prøver han klassifiserte, dvs. at han kan ha klassifisert et sted mellom 150 til 242 prøver. Kommisjonen finner det påfallende at Risberg ikke har vært orientert om at han var en av disse fire patologene. I avhandlingen er det bare Risberg som takkes for å ha foretatt en re-klassifisering, mens Koppang takkes for histologisk klassifisering.

I sine kommentarer til foreløpig utkast til granskningsrapport, skriver Sudbø blant annet at han stiller seg ”helt uforstående til at de opprinnelige dysplasiklassifiseringene ikke kunne brukes til vitenskapelig formål. Det er første gang jeg har hørt at dette poenget er brakt opp. Det ble imidlertid diskutert hvorvidt man burde ha hatt konsensusmøter og kalibrering av patologer forut for klassifiseringen. Dette motsatte jeg meg sterkt, fordi kliniker baserer sin behandling på rutinediagnostikk, ikke spesielt konstruerte diagnostiske prosedyrer og forutsetninger. Alle

³⁴ Brev fra Krefregisteret til kommisjonen av 9. mai 2006.

involverte i dette prosjektet, inkludert Reith, Bryne og A.C. Johannesen var enige i at dette synspunktet hadde mye for seg”. Videre gjør Sudbø gjeldende at begrepet ”re-klassifisering” konsekvent bare ble brukt til å betegne at ulike patologer, uavhengig av hverandre, hadde klassifisert og gradert dysplasiene.

Kommisjonen fester ikke lit til Sudbøs forklaring på dette punkt, all den tid han i artiklene og avhandlingen så klart og entydig viser til en ”re-klassifisering” av fire patologer i tråd med WHO’s retningslinjer. Dessuten er det på det rene at Johannesen ikke var ”involvert i prosessen” gjennom å diskutere opplegg og metodologiske utfordringer, slik Sudbøs forklaring kan gi inntrykk av.

Kommisjonen finner at re-klassifiseringen ikke ble foretatt av fire patologer på den måten som er beskrevet i en rekke artikler og doktorgradsavhandlingen.

I artiklene og avhandlingen påstås det at 46 pasienter ble ekskludert fordi man ikke oppnådde konsensus på graderingen av dysplasidiagnosen. Det kan vanskelig ha vært noe konsensusmøte eller lignende, når det i beste fall kun er en patolog som har klassifisert hele materialet. Ingen av de fire oppgitte patologer har vært med på noe konsensusmøte eller lignende. Sudbø forklarer at det ikke fant sted noe konsensusmøte mellom disse patologene, men at det var konsensus i form av ”samsvar i meninger”. Kommisjonen holder også et slikt samsvar i meninger som helt usannsynlig, all den tid det samlede materialet neppe ble vurdert av fire patologer.

Påstanden om at 46 pasienter ble ekskludert pga. manglende enighet blant fire patologer omkring dysplasi-graderingen fremstår dermed som ugrunnet og feilaktig.

Kommisjonen har ikke funnet noen som helst holdepunkter for at tallet 46 stemmer. Noe alternativt tall har imidlertid kommisjonen ikke grunnlag for å komme med, all den tid materialet ikke har blitt re-klassifisert på en ordentlig måte for vitenskapelige formål, og all den tid kommisjonen mener at pasientgrunlaget var langt mindre enn det som er oppgitt.

2) *Forutgående eller samtidig kreftdiagnose:* I artiklene og avhandlingen oppgis det at 36 pasienter ble ekskludert fra studien fordi de hadde samtidig eller forutgående kreftdiagnose. Poenget med studien var jo nettopp å studere hvilke pasienter som, etter at de hadde fått en dysplasidiagnose, på et senere tidspunkt fikk kreftdiagnose. Personer som hadde samtidig eller forutgående kreft måtte følgelig ekskluderes. Kommisjonens gjennomgang av tilgjengelige datafiler viser imidlertid at antallet pasienter med samtidig eller forutgående kreftdiagnose må ha vært langt høyere enn det som angis i artiklene og avhandlingen. Igjen vises det til Johannesens brev av 21. mai 1997 til Sudbø og Reith, hvor nettopp dette poenget fremheves, dvs. at langt flere pasienter hadde forutgående eller samtidig kreftdiagnose, og at det var noe Sudbø og Reith åpenbart hadde oversett. Av Johannesens datafil vedlagt det nevnte brevet fremgår det at minst

47 av 144 personer skulle vært ekskludert av denne grunn. Kreftregisterets egne undersøkelser slår også fast at dette tallet skulle vært langt høyere. Kreftregisteret mener at minst 12 av 63 personer fra Odontologen og 76 av 156 personer fra Gade skulle vært ekskludert av denne grunn.

Sudbø forklarer at disse opplysningene er nye for ham, og han stiller seg noe undrende til dem. Han reiser spørsmål om alle forutgående eller samtidige kreftdiagnoser refererer seg til munnhulekreft eller relatert (tobakksbettinget) kreft. Han påpeker at det har begrenset interesse om en pasient har hatt kolorektalkreft, livmorhalskreft, eller melanom forut for munnhulekreft. Endelig reiser han spørsmål om det har skjedd en oppdatering av Kreftregisterets database med hensyn til registrerte krefttilfeller siden 1995/96.

Kommisjonen viser her til brevet fra Johannesen, som viser at man allerede i 1996/97 var klar over alle tilfellene av forutgående eller samtidig kreft. Kommisjonen har dessuten for ordens skyld foretatt en kobling av Kreftregisterets liste fra 1996 med Kreftregisterets data av i år.³⁵ I det store og hele er det overensstemmelse både når det gjelder kreftdatoer og lokalisasjon (typen kreftdiagnose). Det er noen få avvik på remissedato, men ingenting av vesentlig betydning. Dermed er det også klart at det her er tale om forutgående eller samtidig munnhulekreft, og ikke andre kreftformer. Kommisjonen har herunder kontrollert lokalisasjonskode som står oppført på hver pasient for å se at sistnevnte er tilfelle.

Kommisjonen legger etter dette til grunn at antallet personer med forutgående eller samtidig kreftdiagnose var langt høyere enn det antallet som oppgis i artiklene og avhandlingen. Dette er et meget alvorlig forhold, som klart og isolert sett medfører at forskningsresultatene ikke kan anses valide.

3) *Mangelfullt datamateriale:* I figur 1 opplyses det endelig at 10 pasienter ble ekskludert fordi man ikke hadde fyllestgjørende data eller materiale fra disse pasientene. Ut i fra drøftelsene ovenfor må det antallet anses som usannsynlig lavt. Det vises her til at materialet fra Odontologen (63 pasienter) ikke ble koblet av Kreftregisteret, og derfor skulle ha vært ekskludert av denne grunn, om ikke før. Videre vises det til at man bare hadde materiale fra 144 pasienter fra Gade.

Det er klart at langt flere pasienter skulle ha vært ekskludert fordi man ikke hadde tilstrekkelig materiale for å inkludere dem i studien.

Herunder finner kommisjonen grunn til å påpeke at Johannesen i brev av 21. mai 1997 bemerker at ”det ikke er samsvar mellom opprinnelig diagnose og biopsisvar og at sistnevnte må gjelde”. Det er videre bemerkelsesverdig at Jon Sudbø i en e-post til Johannesen den 11. des. 2000 skriver at ”Det dysplastiske materialet er rendyrket, i den forstand at det ikke inkluderer

³⁵ Liste: ”Sammenlign_kreft96_og_06.xls”

pasienter med samtidig eller forutgående carcinomer, verken i munnhulene eller UADT for øvrig. Det ikke dysplastiske materialet er begrenset, 46 casus.”

Kommisjonen kommer etter dette til at det hefter så store feil og mangler ved inklusjons- og re-klassifikasjonsprosessen at påfølgende resultater ikke er troverdige. Kommisjonen mener at feilene i rapporteringen er grove.

Inklusjon av 150 pasienter i ploiditystudien

I henhold til artiklene og avhandlingen ble til sammen 150 pasienter inkludert i selve studien. Denne ploiditystudien, som er selve eksperimentet i doktorgradsprosjektet, kom i stand i 1998-99.

Sudbø hadde på dette tidspunkt brukt opp sine fire år som stipendiat, og også et siste tilleggsår. Han sto dermed uten stipendiatlønn. Hans nærmeste overordnede, professor dr.philos, Håvard Danielsen, foreslo da at Sudbø kunne bruke en metode utviklet av Danielsen til å analysere det materialet som Sudbø satt med. Dette godtok Sudbø, og Danielsen ordnet med 6 måneders lønnsmidler fra Radiumhospitalet samt hjelp fra en laboratorietekniker. Sudbø anfører at han selv hadde tatt initiativ til denne bildeanalysen allerede i 1998, men ikke fått tilgang til utstyret fordi hans munnhuleprosjekt ikke var et prioritert prosjekt ved avdelingen.

Selv om det ut fra foregående drøftelser er usannsynlig at man hadde 150 pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene, har kommisjonen likevel funnet grunn til å undersøke ploidityanalysen nærmere. Dette har betydning for å klargjøre om de åpenbare feilene som hittil er avdekket skyldes slurv og inkompetanse, eller vitenskapelig uredelighet.

Kreftregisterets undersøkelse: Kreftregisteret viser i sin undersøkelse til at det av Johannesens ”begrensede re-klassifikasjon” fremgår at man bare satt i igjen med maksimalt 85 pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene, fordelt på mild dysplasi (58), moderat dysplasi (18) og alvorlig dysplasi (9). (I tillegg var 8 tildelt diagnosen dysplasi, 4 hyperplasi, 4 forutgående kreft, 43 samtidig kreft – til sammen 144). Tilsvarende viser tabell 1 i New England Journal of Medicine 2001 en fordeling på mild dysplasi (49), moderat dysplasi (57) og alvorlig dysplasi (44) – til sammen 150. Antallet som er oppgitt i artikkelen samsvarer med andre ord på ingen måte med Johannesens klassifikasjon. Graderingen som oppgis i New England Journal of Medicine 2001 stemmer heller ikke med den listen Jon Sudbø ifølge Kreftregisteret fikk fra Kreftregisteret i 1996, og som hadde følgende inndeling: dysplasi 4, mild 38, moderat 22 og alvorlig 99, til sammen 163.

Kreftregisteret mener at dette antallet inkluderbare pasienter maksimalt kunne vært 79, særlig pga. av forutgående eller samtidig kreftdiagnose (77 av 156). Det vil si nær halvparten av det som oppgis i artiklene og avhandlingen.

Til tross for Krefregisterets utvetydige funn, basert på egne undersøkelser og Johannesens uavhengige klassifikasjon, har likevel kommisjonen funnet grunn til å foreta noen egne undersøkelser. Det har sammenheng med at Krefregisterets konklusjon om at det her utvilsomt forelå manipulasjon og fabrikkasjon av data var så vidt oppsiktsvekkende og alvorlig.

Kommisjonens egne undersøkelser av pasientlister og ploidityanalysen: Kommisjonen har fått tilgang til flere lister som tilsynelatende inneholder data fra 150 pasienter som trolig ble inkludert og studert i ploidityanalysen som fant sted i 1999. Det er på rene at listene inneholder 150 observasjoner, dvs. registreringer. Videre er det sannsynlig at noen (se nærmere om dette nedenfor) har analysert minst 150 blokker/prøver/preparater/monolayers. På bakgrunn av de ovennevnte undersøkelser og funn, reiste kommisjonen to helt sentrale og konkrete spørsmål:

1. Ble ploidityanalysen utført på 150 forskjellige personer, eller kan det være slik at flere analyser stammer fra samme person?
2. Oppfyller de personene som er inkludert og studert virkelig inklusjonskriteriene?

Ved hjelp av tilgjengelig datalister og koblinger dem imellom, og koblinger med bl.a. data fra Krefregisteret, har det vært mulig å tilveiebringe nøyaktig dokumentasjon på hvilke pasienter som faktisk ble inkludert, herunder disse pasientenes sykdomsforløp (dvs. om de oppfylte inklusjonskriteriene).

Listene og pasientene ligger til grunn for de tre nevnte artiklene, avhandlingen og flere senere publikasjoner, bl.a. New England Journal of Medicine 2004, og har derfor stått helt sentralt for kommisjonen, se vedlegg 3.

Kommisjonen vil her gå nærmere inn på disse listene. Det er særlig tre lister som er av interesse:

- **L-29.** Denne listen antas å være den opprinnelige listen som ble brukt i studien, og som kommisjonen har fått fra Danielsen. Danielsen har som seksjonssjef hentet den ut fra arkivet i 2006 på forespørsel fra kommisjonen. Det står på listen at den er produsert i april 1998. Listen antas å ligge til grunn for doktorgradsprosjektet, herunder New England Journal of Medicine 2001.
- **Rawdata.** Denne listen har kommisjonen fått fra Reith. Reith har opplyst at han ikke har sett denne listen før 2006, da han ba Ruth Puntervold om denne i forbindelse med denne saken. Puntervold skal ha fått listen fra Sudbø i 2005 i forbindelse med Bjørn Risbergs ønske om å måle preparatene på nytt, se 5.3. Den harmonerer med, og bygger trolig på, L-29. Rawdata-listen ligger ifølge Reith til grunn for New England Journal of Medicine 2004, som igjen i det alt vesentlige bygger på New England Journal of Medicine 2001.

- **Sudbø8.** Denne listen har kommisjonen fått fra J. Jack Lee ved MD Anderson, som igjen har fått den fra Sudbø. Lee er biostatistikeren som kjørte analysen som ligger til grunn for New England Journal of Medicine 2004. Ifølge Lee ligger denne listen til grunn for New England Journal of Medicine 2004.

Disse tre listene harmonerer med hverandre, dvs. at det er overveiende sannsynlig at de utgår fra samme pasientmateriale. De enkelte listene inneholder imidlertid flere eller andre registreringer. Kommisjonen har ikke funnet holdepunkter for at det *ikke* er disse listene som ligger til grunn for analysene som igjen ligger til grunn for publikasjonene i bl.a. New England Journal of Medicine 2001 og 2004. Sudbø eller andre har heller ikke fremlagt andre pasientlister som avviker vesentlig fra disse listene.

Rawdata-listen inneholder preparat-/blokk-/prøvenummer som gjør det mulig å innhente informasjon fra Kreftregisteret. Denne listen er, bortsett fra blokknummer, identisk med Sudbø8.

Tabellen i vedlegg 4 viser de 150 observasjoner (records) som kommisjonen har antatt lå til grunn for artikkelen i New England Journal of Medicine 2004. Første kolonne er en fortløpende nummerering av observasjoner slik slik de lå på Rawdata og Sudbø8. Annen kolonne teller unike personer. Hver observasjon på Sudbø8 inneholdt en eller flere preparanummer (blokknummer). Disse preparatnumrene var knyttet til samme person bortsett fra to nummer i observasjon 51 som viste seg å tilhøre to forskjellige personer. Derfor står denne observasjonen to ganger. Tredje kolonne er selve preparatnummeret. Dette er blanket ut av personvern hensyn. Det var 8 observasjoner på Rawdata filen hvor det ikke var preparatnummer. For disse åtte står det "missing" i kolonnen. Så følger en kolonne som viser året da preparatet (prøven/biopsien) er tatt. De tre neste kolonnene er fra den filen som Kreftregisteret leverte til Sudbø i 1996. Deretter følger to kolonner fra Sudbø8. Kolonnen "år leukoplaki" skulle være tilsvarende kolonnen "år prep". Til slutt er det en kolonne som viser hvorvidt det er laget preparat for ploidiklassifikasjon.

Kommisjonen har hatt tilgang til datoer for leukoplaki-diagnose og datoer for kreft. Disse stemmer helt overens på Rawdata og Sudbø8. Videre nevnes at opplysninger om alder og tobakk er helt overensstemmende på de to filer. Dette dokumenter at disse to filer må stamme fra samme pasientgrunnlag.

Videre dokumenterer denne koblingen hvilke personer som ikke oppfylte inklusjonskriteriene, siden dato for munnhulekreft ligger før prøven (blokk-/prepnr) ble tatt. Koblingen viser at 69 av 150 observasjoner skulle vært ekskludert av denne grunn. Koblingen viser videre at det kun er 64 ulike personer på listen som vi kunne dokumentere ikke var i strid med det inklusjonskriteriet. Det bemerkes at årstallet er fjernet fra blokknummer på rawdata-

listen. Årstallet kunne bidratt til at noen hadde oppdaget den sistnevnte feilen. Årstallet står derimot på L29, uten at noen likevel har oppdaget uoverensstemmelser med inklusjonskriteriet.

Koblingen viser at ingen datoer på Sudbø8 overensstemmer med data fra Krefregisteret. Det betyr at datoene på Sudbø8 er fiktive. Kommisjonens kobling av Krefregisterets liste fra 1996 og Krefregisterets liste fra 2006 er i det alt vesentlige sammenfallende, slik at en feil hos Krefregisteret er utelukket. Krefregisteret har da også foretatt en inngående egen undersøkelse av bl.a. alle aktuelle remisser osv.

I alt er det referanse til ploidipreparat for 69 av 150 observasjoner (65 forskjellige personer) på rawdata-listen. Observasjon nr 51 på rawdata (patnid_re =51) står to ganger da denne observasjonen på rawdata hadde to prepnr som viste seg å være to personer.

Kommisjonens koblinger viser følgende:

- Rawdata-listen og Sudbø8 inneholder 150 observasjoner som utgjør maksimum 140 personer
- Av de 150 observasjonene er det maksimalt 81 observasjoner som oppfyller inklusjonskriteriet
- Av de 150 observasjonene er det bare 69 observasjoner hvor det er referanse til ploidipreparat,
- Av de 150 observasjonene er det 23 observasjoner hvor dødsår er før årstallet for leukoplakia (årstallet i dateopl). Det vil si at pasienten var død før diagnosen angivelig ble stilt.
- Ingen observasjoner med blokknummer stammer fra Odontologen i Oslo.

Listen ”Alle originale blokker og HE snitt korrelert til ploidprep og L29 serien” viser dessuten en sammenheng mellom blokknummer og listenummer (L31 osv) for de observasjoner hvor det er ploidipreparat (trolig ploidiklassifikasjon). I alt er det 167 observasjoner. Kommisjonen har en liste med en variabel/kolonne, ”sted”, som viser om blokken er fra Gade eller Odontologen.³⁶ Dette er definert ut fra blokknummer eller listenummer. For lista L47 er det verifisert med blokknummer. Kommisjonens liste er viser følgende:

	Observasjoner	Unike blokknr
Missing	4	4
Gade	97	80
Odontologen	66	42
Totalt	167	126

³⁶ Liste: “Alle_ploidi_060606.xls”

Det er følgelig 167 ploidprep, hvorav kun 126 er unike blokknr. Det vil si at det er unike og dermed gyldige ploidiprep for maksimalt 126 personer. Dette kan sammenholdes med at man ifølge Sudbø selv behandlet statistisk 196 personer hvor det forelå ploidiklassifikasjon i J Pathol 2001. Den påstanden stemmer med andre ord neppe med de faktiske forhold.

Det er verdt å merke seg at bare 69 av 167 ploidinumner kan lenkes til L-29/rawdata/Sudbø8. Det betyr at det bare er gjort ploidianalyse på 69 (og ikke 150) av de blokknumrene som finnes på rawdata-listen, som altså ligger til grunn for New England Journal of Medicine 2004.

Av denne grunn har det ikke vært noe poeng for kommisjonen å foreta en ny ploiditetsanalyse av grunnlagsmaterialet, i og med at grunnlagsmaterialet er så åpenbart feilaktig.

Dette har Sudbø reagert på, og har blant annet vist til at en av dem som klassifiserte husker å ha mottatt rundt 150 blokker. Danielsen mener også å ha sett et brett med ca. 150 blokker. Til det vil kommisjonen si at man trolig har klassifisert ca 150 blokker, slik at de som har klassifisert, bl.a. Wanja Kildal, nok har trodd at det dreide seg om det antall personer som det opereres med i artiklene. Men faktum er at det dreide seg om mange dubletter, og mange personer som skulle vært ekskludert bl.a. pga. forutgående og samtidig kreftdiagnose.

Kommisjonen har beregnet en aldersfordeling av filen Sudbø8 (som lå til grunn for New England Journal of Medicine 2004) og sammenholdt denne med aldersfordelingen for originaldata fra Gade og Odontologen. For Gade er det gjort to oppstillinger: 1) Basert på en liste produsert av AC Johannesen, og som via blokknummer er koblet til Kreftregisteret, og 2) Basert på den filen som Kreftregisteret leverte til Sudbø i 1996. Tabell 2 viser resultatet for tre aldersgrupper. Alder for Gade og Odontologen er alder da biopsien ble tatt. Alder på Sudbø8 er ikke nærmere definert på selve filen, men i en e-post til J.Jack Lee ved MD Anderson (som gjorde analysene) skriver Sudbø at det er alder ved "time at initial diagnosis". Vi kan altså gå ut fra at det er samme aldersdefinisjon på filene da alder for diagnose settes til alder da biopsien er tatt. Det er for øvrig vanskelig å se hvilken annen alder det kan være på Sudbø8. Tabellen viser at det er langt flere personer i aldersgruppen 65-78 på Sudbø8 enn på de andre filene, også når de slås sammen. Det er altså en distinkt uoverensstemmelse mellom filen som ligger til grunn for New England Journal of Medicine 2004 og de filer som har dannet grunnlaget for denne.

Tabell 2: Aldersfordeling på datafil for New England Journal of Medicine 2004 (Sudbø8) sammenholdt med aldersfordeling på datafil som ble levert fra Kreftregisteret i 1996 (Oslo-odontologen [62 personer] og Gade [163 personer]) og lister fra Gade [142 personer].

Grunnlag	Kreg06	Kreg96	(Kreg06/ Gadeliste98)			JJL06
	Oslo	Gade1	Gade2	Oslo+Gade1	Oslo+Gade2	Sudbø8
Alder*						
30-64	40	79	68	108	119	32
65-78	13	59	53	66	72	112
79-95	4	25	19	23	29	6
Sum	57	163	140	197	220	150
Mangler	5		2	7	6	0
Total	62	163	142	204	226	150
Gj.snitt alder	56.8	63.5	63.3	61.4	61.8	68.9
New England Journal of Medicine 2001						68.9
New England Journal of Medicine 2004						68.9

*Alder for Oslo og Gade: Remisseår minus fødselsår; Alder for Sudbø8: alder på fil

Kommisjonen har også fått tilgang til den første filen som ble oversendt til USA for New England Journal of Medicine 2004 og sammenholdt denne med den siste filen. Tabell 3 gir resultatene for noen observasjoner.

Tabell 3. De 28 siste records fra første og siste fil som lå til grunn for artikkelen i NEJM 2004. Begge filene inneholder 150 records (linjer) fortløpende nummerert ved patnid fra 1 til 150.

Updated rawdata (første fil)					Sudbø8 (siste fil)				
patntid	alder	tobakk	år leukoplaki	år kreft	patnid	alder	tobakk	år leukoplaki	år kreft
123	80	3	1993	2000	123	80	3	1993	2000
124	74	3	1993	2001	124	74	3	1993	2001
125	74	3	1993	1994	125	74	3	1990	1991
126	65	2	1994	2000	126	65	2	1994	2000
127	76	3	1991	1993	127	76	3	1989	1990
128	55	3	1985	1989	128	55	3	1985	1986
129	66	2	1982		129	66	2	1982	
130	72	3	1994	1995	130	72	3	1991	1992
131	75	4	1989	2000	131	75	4	1989	2000
132	76	3	1985	1986	132	76	3	1983	1984
133	65	1	1990	1993	133	65	1	1987	1988
134	73	3	1997	1998	134	73	3	1994	1995
135	66	4	1987	1988	135	66	4	1984	1985
136	51	3	1995	1997	136	51	3	1990	1994
137	69	3	1989	1990	137	69	3	1986	1987
138	69	1	1991	1992	138	69	1	1983	1988
139	78	3	1994	1996	139	78	3	1991	1993
140	67	3	1997	1998	140	67	3	1994	1995
141	78	2	1989	1989	141	78	2	1986	1988
142	63	3	1995	1997	142	63	3	1993	1994
143	78	3	1991	1995	143	78	3	1988	1990
144	64	2	1994	2002	144	64	2	1994	2002
145	63	3	1993	1995	145	63	3	1988	1991
146	74	4	1993	2002	146	74	4	1993	1995
146	67	3	1996	1998	147	67	3	1994	1997
148	74	2	1985	1989	148	74	2	1983	1985
149	65	1	1990	1992	149	65	1	1987	1988
150	81	2	1994	2000	150	81	2	1994	1994

Påfallende mange datoer er endret fra første til siste fil. Enda mer påfallende er at årstallet for leukoplaki-diagnosen er endret, mens alder ved leukoplaki-diagnosen er uendret.

Kommisjonen er etter dette kommet til at listene som kommisjonen har hatt tilgang til, og som ligger til grunn for doktorgradsprosjektet, ikke stemmer. Verken datoer, pasientantall eller andre etterprøvbare observasjoner stemmer i noe rimelig grad med de publiserte data og resultater. Kommisjonen har forsøkt forskjellige innfallsvinkler og foretatt en rekke andre koblinger av lister, prøvenummer og pasientidentiteter mv, men konklusjonen har alltid vært den

samme. Verken datoer for leukoplaki-diagnosen eller dato for kreft stemmer med de tilsvarende datoer i Kreftregisteret, og det er vanskelig å finne annen forklaring enn at datoer og lister i stor grad er fabrikkert. Dette funnet harmonerer med Kreftregisterets uavhengige interngranskning. Dette funnet harmonerer videre med kommisjonens påpekninger av svikt i pasientgrunnlaget.

Ploiditetsanalysen

Etter å ha avgjort hvilke pasienter som skulle inkluderes i studien (angivelig 150) og hvilke som måtte ekskluderes (angivelig 113) gjennom dysplasi-klassifikasjonen, var det neste trinnet å gjennomføre selve eksperimentet. Dette besto i å klassifisere prøvene/blokker/monolayers fra pasienter inkludert i studien, for å se hvilken dysplasi-grad (mild/moderat/alvorlig) og hvilken type lesjon pasienten hadde ved hjelp av en genetisk analyse – en såkalt ploiditetsanalyse; gradert etter diploid/tetraploid/aneuploid. Poenget var å finne fram til om en relativt enkel DNA-analyse av de hvite flekkene, kunne forutsi sannsynligheten for senere kreftutvikling.

På denne tiden gjorde man på Radiumhospitalet en ploiditetsklassifikasjon, dvs. en måling av mengden av DNA (arvestoff) skulle gjøres med en bildeanalytisk maskin. Analysemaskinen lager så et DNA-histogram som tegner en personlig klassifikasjon. Klassifikasjonen er subjektiv, selv om hensikten med maskinanalysen er å gjøre den mest mulig sikker og dermed objektiv.

I New England Journal of Medicine 2001 oppgis det på side 1272 at ”all specimens were coded, and DNA histograms were classified in a blinded manner by four observers.” I J Pathol 2001 er det tre. Dette til tross for at rutinen ved sykehuset var at klassifiseringen skulle skje blindt av bare to uavhengige personer.

For kommisjonen har det vært noe uklart hvem disse fire uavhengige personene har vært. Jon Sudbø forklarer at dette har vært Wanja Kildal, Håvard Danielsen, Jon Sudbø selv, og delvis Albrecht Reith. Bjørn Risberg var ikke med på denne klassifikasjonen, selv om han åpenbart var kvalifisert til det. Risberg har selv stilt seg noe undrende til at han ikke ble inkludert i denne klassifikasjonen. Reith forklarer at han har oppfattet det slik at Wanja Kildal og Håvard Danielsen foretok klassifikasjonen. Reith opplyser videre at han selv noe senere foretok en analyse av histogrammene for å se om han ”lå på linje med WK og HEDs analyser”, men han oppfatter tydeligvis ikke seg selv som en av fire observatører, i det han viser til at det i avhandlingen ikke står noe om ”fire” observatører.

Det må antas at Wanja Kildal, som var opplært av Håvard Danielsen, var kvalifisert til å klassifisere prøvene, på samme måte som Håvard Danielsen. Wanja Kildal forklarer at hun klassifiserte samtlige prøver som hun fikk fra Jon Sudbø. Etter at Wanja Kildal hadde klassifisert prøvene, viste hun Håvard Danielsen de første 30 klassifikasjonene, slik at han kunne kontrollere

om hun hadde gjort det riktig. Det gjorde Danielsen. Sudbø mener bestemt at Danielsen også klassifiserte resten av prøvene. Han hevder også at et konsensusmøte fant sted mellom Danielsen, Kildal og ham selv. Danielsen er på sin side sikker på at han ikke klassifiserte de øvrige 120 prøver, og at noe konsensusmøte aldri fant sted. Basert på Reiths egen forklaring legger kommisjonen til grunn at Reith neppe kan anses som en av de angivelig fire observatørene. Hvorvidt og i hvilken grad Jon Sudbø har klassifisert materialet, fremstår for kommisjonen som uklart. Dersom Sudbø har klassifisert, er det tvilsomt om klassifikasjonen var blindet, i og med at både Jon Sudbø og Albrecht Reith trolig hadde tilgang til og kjente til pasientenes identitet og diagnose. Sudbø bestrider prinsipalt dette med manglende blinding. Subsidiært hevder han imidlertid at siden både ham selv og Reith ”hadde hatt tilgang til og god kjennskap til innholdet i bakgrunnsfilen fra Kreftregisteret ... må den manglende blinding i så fall gjøres gjeldende for ham [Reith] også.” Reith bestrider imidlertid at han hadde slik tilgang til datamaterialet, og har gjort rede for dette på en måte som kommisjonen finner troverdig. På dette punktet vil Kommisjonen bemerke at i de fleste observasjonsstudier kan og blir en ”blindet” klassifikasjon utført selv om de som utfører klassifikasjonen kunne ha fusket ved å åpne blindingen. Under normale omstendigheter har man tilstrekkelig tillit til de forskere som gjennomfører studien.

Kommisjonen finner etter dette at ploiditetsanalysen neppe har skjedd slik som beskrevet i New England Journal of Medicine 2001. På den annen side er ikke dette et punkt av avgjørende betydning for resultatenes gyldighet, all den tid kommisjonen er overbevist om at de prøvene som ble analysert besto av flere dubletter, samt at flere blokker stammet fra pasienter som skulle vært ekskludert fra studien. Selve ploiditetsanalysen fremstår dermed for kommisjonen som skinngyldig, siden resultatene ikke er koplet mot det korrekte antall inkluderbare pasienter.

Forskningsresultatet

Resultatene av ploiditetsanalysen sammenholdt med kreftutvikling, altså selve forskningsresultatet, var oppsiktsvekkende. Spørsmålet var i hvilken grad ploiditeten i celler fra hvite flekker kunne benyttes som et tegn (en prediktiv indikator) på fremtidig kreft i munnhulen, som er en meget alvorlig kreftform.

Sudbø et al kunne fremvise at pasienter med aneuploide lesjoner hadde en særdeles dårlig prognose, ved at ca 90% utviklet kreft i munnhulen i løpet av 5 års oppfølging. Samtidig hadde pasienter med diploide lesjoner en meget god prognose, ved at bare ca 5% fikk senere kreft. For pasienter med tetraploide lesjoner var sannsynligheten for omslag til kreft litt over 50%. Dermed hadde Sudbø bekreftet sin hypotese og funnet fram til en meget god metode for å forutsi kreft i munnhulen for personer med hvite flekker.

På bakgrunn av ovenstående kan ikke dette oppsiktsvekkende forskningsresultatet lenger ha troverdighet.

4.2.8 Andre feil og mangler

I det følgende vil kommisjonen summarisk peke på enkelte andre feil og mangler som samlet og alene gjør at troverdigheten til de tre nevnte artiklene og doktorgradsavhandlingen svekkes betydelig.

Mangelfull blinding

En svakhet i denne studien er at den forskeren som sto for studien (dvs. Jon Sudbø), har hatt full tilgang til alle pasientdata. Det er en svakhet fordi dette ifølge artiklene og avhandlingen skulle være en blindet historisk prospektiv studie, dvs. en studie hvor man ved å gå tilbake i tid kan følge pasienters utvikling fremover. Blindet betyr at de som gjorde ploiditysanalyser og dysplasi klassifisering ikke skulle kjenne til om pasienten fikk senere kreft eller ikke. I dette tilfelle om pasienter som først hadde fått diagnosen hvite flekker i munnhulen (dysplasi) på et senere tidspunkt utviklet kreft. En slik overgang (transformasjon) og hyppigheten av den, ville kunne si noe om i hvor stor grad ploidityten i celler fra hvite flekker kunne benyttes som et tegn (en prediktiv indikator) på fremtidig kreft i munnhulen. Men i og med at studien var historisk prospektiv så satt man faktisk på fasiten, ved at man visste hvor mange av pasientene som utviklet kreft. Derfor burde ikke den som foresto selve forskningen, Jon Sudbø, hatt tilgang på pasientinformasjonen før klassifiseringen av dysplasi og ploidityt var fullført, noe både han og Reith ifølge Sudbø selv hadde.

Som nevnt tidligere, vil kommisjonen på dette punktet anføre at i de fleste observasjonsstudier kan og blir en ”blindet” klassifisering utført, selv om de som utfører klassifiseringen kunne ha fusket ved å åpne blindingen. Under normale omstendigheter har man tilstrekkelig tillit til de forskere som gjennomfører studien til at kravene for blinding ikke er like strenge som i for eksempel randomiserte studier.

Kommisjonen vil imidlertid påpeke at en manglende blinding for Sudbøs vedkommende, kan bidra til å forklare hvordan han har klart å manipulere for eksempel ploiditysanalysen til å fremvise positive forskningsresultater, for eksempel ved å inkludere pasienter som har hatt kreft i munnhulen (og som av den grunn skulle vært ekskludert). Her skal det bemerkes at en annen alternativ forklaring er at analyseresultatene er manipulert i ettertid.

Misvisende rapportering

I New England Journal of Medicine 2001 side 1271 heter det:

”all 150 patients had been ... enrolled in a follow up-program, which, through an updated national register, had hospital-based access to the place of residency of Norwegian citizens. No upper limit was set for the duration of follow-up. Patients who were given a diagnosis of dysplasia were scheduled to have an annual examination, which included inspection of the oropharyngeal mucosa and palpation of cervical lymph nodes. Biopsies were performed at these follow-up visits if previously unrecognized white patches were detected, white patches recurred after excision, or previously recognized patches had increased in size. No patients were lost during follow-up, although data on seven patients who died of unrelated causes were censored at the time of death.”

Det fantes ikke et fast oppfølgingsprogram for personer med dysplasidiagnose og som ikke hadde kreft på denne tiden. Riktignok ble trolig enkelte av pasientene innkalt til etterkontroll, men dette skjedde ikke systematisk, og det var heller ikke nødvendigvis tale om en årlig oppfølging innenfor rammen av et ”program” slik det klart gis inntrykk av i artikkelen. Det er også på rene at en slik oppfølging ikke omfattet alle pasientene. Sudbø hevder imidlertid at programmet ikke var et ledd i hans vitenskapelige prosjekt, men at det på den tiden var rutine ved både Haukeland og Klinikk for oral kirurgi og oral medisin å sette opp en oppfølgingsavtale om ett år dersom man hadde fått utført en biopsi. Siden denne rutinen var institusjonalisert, mener Sudbø det er berettighet å kalle det et ”program”.

Kommisjonen stiller seg imidlertid tvilende til denne argumentasjonen. Kommisjonen stiller seg videre meget tvilende til at ingen pasienter falt ut av oppfølgingsprogrammet.

Kreftregisteret stiller seg også uforstående til det som er beskrevet i artikkelen, og gir klart uttrykk for at dette ikke kan stemme, siden det ikke er slik ting fungerer i virkeligheten. På den annen side er det tydeligvis ingen andre, for eksempel medforfattere, som har reagert på denne beskrivelsen.

Kommisjonen har på den bakgrunn kommet til at måten dette er beskrevet på i artikkelen i beste fall er misvisende.

Feil om røyke- og alkoholvaner

I tabell 1 og i teksten i New England Journal of Medicine 2001 vises det til røyke- og alkoholvaner samt oppfølgingsprogram for dysplasi-pasienter. I New England Journal of Medicine 2001 heter det på side 1272:

“Patients with confirmed use of tobacco or alcohol were given standard oral and written information on risk factors for oral cancer, and this information was repeated at each follow-up visit. Data on tobacco use were reconstructed from the medical records or by the use of telephone interviews, in which the patients were

asked about their use of tobacco at the time of the initial diagnosis of oral leukoplakia (no history of tobacco use, former use of tobacco, or use of tobacco at the time of the initial diagnosis.”

Kommisjonen har drøftet disse opplysninger med fagpersoner som har kjennskap til dette. Her bemerkes det at Kreftregisteret har hatt tilgang til *og har gjennomgått* samtlige remisser.

Materialet fra Gade stammer fra sykehus over hele Vestlandet, fra Møre og Romsdal i nord, til Rogaland i sør. Det foreligger ingen opplysninger om at de klinikerne som har sendt biopsier til Gades institutt deltok i noen form for vitenskapelig undersøkelse som omhandler røyke- og alkoholvaner eller lignende. Detaljerte opplysninger om røykevaner er derfor sjelden nedtegnet på remissene til patologene, noe Kreftregisterets gjennomgang bekrefter.

I likhet med disse fagpersoner, mener kommisjonen at opplysningene om at alle pasienter som røykte eller brukte alkohol fikk råd, enten muntlig eller skriftlig, om de farene de utsatte seg for, er feilaktige. Det kan hende at klinikere – i større eller mindre grad – opplyste om slike forhold til sine pasienter. Sudbø eller andre involverte i forskningsprosjektet har klart nok ikke drevet med den typen rådgivning, og de kan umulig ha hatt tilgang til disse opplysningene, og hadde heller aldri personlig kontakt med pasientene.

I New England Journal of Medicine 2001 hevedes det på side 1274 at informasjonen om røykevaner ble hentet fra journalene til 100 pasienter. Ytterligere 37 pasienter ble oppringt og ga slik informasjon til Sudbø et al. Det er ingen ting som tyder på at slike opplysninger kan ha vært hentet fra pasientjournalene, slik det hevdes. Det er ingen holdepunkter for at for eksempel Jon Sudbø har hatt tilgang til de medisinske journalene til disse pasientene. I så fall måtte Sudbø ha fått kopier av journalen tilsendt, eller eventuelt reist omkring på Vestlandet og hentet fram opplysningene på den måten. I alle fall ville medisinske journaler ofte mangle systematiske opplysninger om røyking (ikke-røyk, nåværende røyker, tidligere røyker). Tilsvarende er det liten grunn til å tro at opplysninger om alkoholbruk har vært tilgjengelig på noen systematisk måte.

Sudbø opplyser at han selv, sammen med Puntervold og Reith, ringte rundt til de 37 pasienter man angivelig manglet røykedata på, for å få supplert datagrunnlaget. Det finnes imidlertid ingen logg for gjennomføring av slike telefonintervjuer. Sudbø har forklart at opplysninger som fremkom i slike telefonsamtaler ble notert på løse lapper og/eller plottet direkte inn i datafilen. Puntervold og Reith forklarer imidlertid at de ikke har ringt noen pasienter om dette. Kommisjonen anser det dessuten som usannsynlig at man har ringt til tilstrekkelig antall pasienter som det må ha vært behov for supplerende opplysninger om. Videre bemerkes det at 48 personer var døde i 1995, altså før det tidspunktet opplysninger angivelig skulle ha blitt

innhentet (se tabell i vedlegg 4). Kommisjonen fester med andre ord ikke lit til Sudbøs forklaring på dette punkt.

Herunder skal det bemerkes at Sudbø som hovedveileder bidro med røykedata til en av sine stipendiater i 2004/2005. Stipendiaten har imidlertid i år, like etter at doktorgradsavhandlingen var innlevert, på bakgrunn av denne saken revurdert dataene. Stipendiaten har funnet at det ikke er samsvar mellom de røykedatene vedkommende fikk, og de røykedataene som oppgis i New England Journal of Medicine 2001, selv om grunnlagsmaterialet er det samme. Stipendiaten fant bl.a. at *alle* pasientene i det materialet vedkommende fikk fra Sudbø, røyker, mens det i New England Journal of Medicine 2001 finnes pasienter (27/150) som ikke har hatt noe forbruk av tobakk. Stipendiatens avhandling er bl.a. av den grunn holdt tilbake, og vil trolig bli trukket tilbake.

Dataene man opererer med i New England Journal of Medicine tabell 1 er uforenlige med data man med rimelighet kan forvente at man hadde tilgang til på den tiden. Kommisjonen stiller seg sterkt tvilende til at Sudbø har hatt tilgang til fullstendige datasett om røykevaner slik han har gitt inntrykk av i bl.a. New England Journal of Medicine 2001 og overfor sin stipendiat. Opplysningene om røyke- og alkoholvaner fremstår for kommisjonen som delvis fabrikkerte.

Herunder finner kommisjonen grunn til å bemerke at, til tross for mangelfulle data, oppgis det i New England Journal of Medicine 2001 side 1277 at røykeopplysningene ble tatt hensyn til i den multivariate analysen, men at de ikke påvirket resultatene. Samtidig sies det at pålitelige data for alkoholbruk ikke var tilgjengelige for mer enn halvparten av pasientene, og at bruk av alkohol derfor ikke ble inkludert i analysen. Begge disse punktene er det gjort rede for på en elegant og overbevisende måte, og gjør at leseren får forsterket tro på denne forskeren. Dels fordi forskeren framstår som ærlig og grundig, og dels fordi han påpeker mulige svake sider ved sin egen undersøkelse. Denne elegansen i formidlingen av forskningsresultater kan være en mulig forklaring på hvorfor ingen har funnet større grunn til å sette spørsmålstegn ved og kritisk etterprøve publikasjonene, enn det som tidvis er gjort.

Dobbeltpublikasjon?

Kommisjonen har reist spørsmål om de to artiklene i New England Journal of Medicine 2001 og J Pathol 2001 har så store likhetstrekk at de må anses som en dobbeltpublikasjon av samme forskningsresultater i strid med god forskningsskikk. Hovedresultatene i New England Journal of Medicine 2001 og J Pathol 2001 er sammenfallende, men likevel slik at J Pathol-artikkelen går i mer detalj når det gjelder de fire patologenes dysplasiklassifisering.

Kommisjonen har forelagt spørsmålet og dobbeltpublikasjon for Reith og Sudbø. Reith erkjenner at det er en mangel at det ikke foreligger noe krysshenvisning. Han viser imidlertid til at artikkelen i J Pathol 2001 i langt større grad enn New England Journal of Medicine 2001 går i dybden på metodologiske og begrepsmessige forhold, av særskilt interesse for patologer. Reith mener således at artikkelen har en egenverdi, og at dette ikke var mulig å ta med i den artikkelen som skulle inn i New England Journal of Medicine. Sudbø viser til at temaet dobbeltpublikasjon var en aktuell problemstilling på publikasjonstidspunktet som ble drøftet, men at de kom til at dette var innenfor det akseptable. Reith har også vist til at manglende kryssreferanse har sin forklaring i at begge manuskriptene ble sendt inn parallelt, og at New England Journal of Medicine ikke tillater kryssreferanser til artikler som bare er ”submitted”. En kryssreferanse ble ifølge Reith beklageligvis glemt på det senere tidspunkt da manuskriptene etter flere runder endelig ble akseptert og var klar for publisering.

Kommisjonen er i tvil på dette punktet, men har konkludert med at det ikke foreligger en åpenbar dobbeltpublikasjon. Kommisjonen har likevel valgt å kommentere dette punktet for å synliggjøre at spørsmålet har vært vurdert.

Sammenblanding eller manipulasjon av bilder?

Media har viet stor oppmerksomhet rundt det forhold at samme bilde forekommer to ganger, men oppgis å være av to forskjellige pasienter, i New England Journal of Medicine 2001. Dette er grunnlaget for den bekymringsmeldingen som tidsskriftsredaksjonen har lagt ut. Det er på det rene at det er tale om samme bilde, men i ulik størrelse. Dette er en åpenbar feil. Jon Sudbø har overfor kommisjonen erkjent dette, men mener at det skjedde en unnskyldelig forveksling.

Kommisjonen har ikke ansett dette som et vesentlig punkt, og har av den grunn ikke forfulgt dette nærmere.

4.2.9 Oppsummering

Det er på rene at det har vært en meget vanskelig prosess å foreta en grundig og etterprøvbar granskning av de faktiske forhold. Dels fordi forskningen er avansert og bygger på et stort tallmateriale som kun kan forstås med innsikt om teknikaliteter knyttet til spesialisert pasientutredning.

En annen årsak til at denne type granskning er svært vanskelig, er manglende presis dokumentasjon av alle ledd i forskningsprosessen. Dette problemet er stort og vanlig forekommende og ikke enestående for denne saken. Videre vil datasett og lister forekomme i flere versjoner med forskjellige navn og det vil kunne være vanskelig å vite hvilke endringer som er gjort, av hvem og når. Granskningen vanskeliggjøres ytterligere av at man av personvern og

konfidensialitetshensyn ikke opererer med personentydig identifikasjon av opplysningene, men med prøvenummer, preparatnummer eller blokknummer, og på mange datafiler helt uten identifikasjon. I dette avsnittet vil kommisjonen forsøke å oppsummere punkt 4.2.7.

Kommisjonen har som nevnt konsentrert sin granskning rundt artikkelen i New England Journal of Medicine 2001, fordi den er den desidert viktigste publikasjonen i Jon Sudbøs forskningskarriere. Den danner grunnlaget for flere samtidige og senere originalartikler, bl.a. en tilsvarende artikkel publisert i samme tidsskrift i 2004 (New England Journal of Medicine 2004).

Hovedanalysene og hovedfunnene både 2001 og 2004 artiklene i New England Journal of Medicine er basert det samme pasientmaterialet bestående av 150 pasienter. Prøver fra disse 150 pasientene er blant annet klassifisert etter DNA-ploiditet i prøver fra dysplasier i munnhulen. Denne ploidiklassifikasjonen ble i 2001-artikkelen vist å være en sterk prediktor for fremtidig kreftutvikling. Funnet ble styrket i 2004-artikkelen med videre oppfølging og 11 nye krefttilfeller.

Kommisjonen har fått datafilen (Sudbø8) fra MD Anderson, og har fått bekreftet at den ligger til grunn for New England Journal of Medicine 2004 artikkelen ved blant annet å reprodusere Figur 3B.

Denne filen stemmer overens med en liste som kommisjonen har fått fra Reith. Denne listen stemmer igjen overens med en liste (L29) som Kommisjonen har fått fra seksjonssjef Danielsen og som er produsert i 1998.

Etter grundig vurdering basert på kommisjonens egen gjennomgang av et stort antall lister og datafiler (Vedlegg 3: Filer_lister.doc), og Kreftregisterets omfattende innhenting av alle remisser med aktuelle dysplasiagnoser, og rekonstruksjon av Sudbøs datamateriale med utgangspunkt i koplingen som Kreftregisteret gjorde i 1996 på en fil med 226 personer (63 av 226 pasienter som stammet fra Oslo ble ikke koplet den gangen fordi de manglet fødselsnummer), har Kommisjonen funnet følgende fundamentale problemer med det sentrale pasientmaterialet på 150 pasienter som er benyttet i blant annet New England Journal of Medicine 2001 og 2004 artiklene, og i en rekke andre artikler:

Samme pasient forekommer flere ganger

De 150 pasientene finnes ikke, i den forstand at det så langt kommisjonen kan se, dreier seg om maksimalt 141 pasienter. Grunnen til dette er at noen pasienter er representert med flere prøver som til sammen gir tallet 150. Å la en pasient gå igjen med flere dysplasi-prøver er i strid med beskrivelsen i artiklene, og gir i denne sammenhengen ingen vitenskapelig mening. Disse replikatene av personer er derfor ugyldige, og skulle ha vært ekskludert fra filen. Kommisjonen har ikke kunnet anslå det nøyaktige antall replikater (dette på grunn av at 8 av de 150 mangler

blokknummer på Reith-listen), men er kommet frem til at antallet forskjellige personer på filen er maksimalt 141.

Manglende eksklusjon på grunn av samtidig eller tidligere kreft

Blant de pasientene som kommisjonen har kunnet identifisere på Sudbø-8 filen finnes det et stort antall pasienter som skulle ha vært ekskludert fordi de hadde hatt munnhulekreft før eller samtidig med den aktuelle dysplasien. Kommisjonen har funnet at minst 69 personer ikke er inkluderbare, da de på remissetidspunkt allerede hadde munnhulekreft.

Ploiditetsanalyser er ikke gjort på alle pasienter

Kommisjonen har bare kunnet finne igjen ploiditetsanalyser på 69 av observasjonene (65 forskjellige personer) på Sudbø8-filen. Dette er basert på lister over ploiditetsanalyser som Puntervold har fremskaffet fra Sudbø-materialet (Gade/Odontologen). Et langt større antall ploiditetsanalyser (> 150) er gjort, men samme pasient går igjen flere ganger.

Aldersfordeling stemmer ikke

Aldersfordelingen i originalmaterialet fra Gade og Odontologen stemmer ikke overens med aldersfordelingen i det materialet som lå til grunn for New England Journal of Medicine 2004

Av disse fire fundamentale problemene, er det nummer 2 som fremstår som mest alvorlig, og som Kommisjonen med høy grad av sikkerhet kan fastslå, fordi den er underbygget med uavhengig informasjon fra flere hold. Når over halve det sentrale pasientmaterialet faller bort, faller også alle resultater i begge New England Journal of Medicine-artiklene samt all videre forskning som bygger på disse.

4.2.10 Hovedkonklusjon

Kommisjonen legger til grunn at Jon Sudbø ikke har hatt tilgang til det antall pasienter som han angir å ha hatt, herunder at dysplasiklassifikasjon og inklusjonsprosessen ikke har skjedd på en redelig måte slik det er beskrevet. Kommisjonen viser spesielt til det forhold at av de 150 av angivelig 263 pasienter som ble inkludert i studien, så skulle over halvparten av de inkluderte pasientene vært ekskludert pga. forutgående eller samtidig kreftdiagnose i munnhulen.

Dermed er det klart at begge artiklene i New England Journal of Medicine og all videre forskning som bygger på det samme materialet ikke kan stemme eller har grunnlag i virkeligheten, utover at de bygger på kvalifiserte gjetninger. Publikasjoner som bygger på dette grunnlagsmaterialet må av den grunn trekkes tilbake, se videre punkt 4.4.

De avdekkede feil kan ha to forklaringer:

- En uheldig kombinasjon av unnskyldelige feil og misforståelser, samt manglende kompetanse, årvåkenhet og grundighet.
- Vitenskapelig uredelighet, dvs. fabrikasjon og manipulasjon av forskningsdata og bevisst villedende forskningsrapportering.

Kommisjonen finner at de feil og mangler som er avdekket er for mange, for store og for åpenbare til at de kan tilskrives unnskyldelige feil, inkompetanse eller lignende. Kommisjonen legger til grunn at data er manipulert og fabrikkert, og trolig tilpasset de funn man ønsket å finne fram til.

Kommisjonen legger til grunn at Jon Sudbø har vært alene om manipulering og fabrikasjon av data. Kommisjonen vil imidlertid komme nærmere tilbake til dette, herunder andre aktørers rolle i fortsettelsen, se særlig kapittel 5.

Kommisjonen legger på bakgrunn av redegjørelsen ovenfor til grunn at det foreligger vitenskapelig uredelighet fra Jon Sudbøs side ved doktorgradsavhandlingen, New England Journal of Medicine 2001, Oncology 2001 og J Pathol. 2001.

4.3 Etter disputasen

Etter å ha gjennomført disputas ved Universitetet i Oslo 9. mars 2001 fortsatte Jon Sudbø sin vitenskapelige virksomhet, innenfor det samme området, dvs. munnhulekreft. Dette resulterte i en rekke vitenskapelige originalartikler, reviews (oversiktsartikler), leserinnlegg og lignende, som ble publisert fortløpende i flere anerkjente medisinske tidsskrifter.

I forbindelse med publikasjon av forskningsresultatene i New England Journal of Medicine 2001 skrev Reith og Sudbø til Statens helsetilsyn hvor de ga uttrykk for at forskningsresultatene må føre til endret praksis når det gjelder screening og behandling av pasienter med hvite flekker i munnhulen i Norge. På den måten vil mange pasienter kunne reddes, hevdes det. De nevnte også behovet for en prospektiv studie. Statens helsetilsyn svarte at de ikke hadde mulighet til å legge om behandlingspraksis i Norge, bl.a. pga. manglende ressurser. Helsetilsynet viste videre til at støtte til en prospektiv studie måtte søkes fra annet hold.³⁷

Samtidig med publiseringen av New England Journal of Medicine 2001 rapporterte Dagens medisin den 26. april 2001 om "Gjennombrudd i kampen mot oral kreft." "Mellom åtti

³⁷ Brev fra Reith til Konstituert helsedirektør av 11. januar 2001. Brev fra Statens helsetilsyn til Reith av 17. april 2001. Brev av 23. april 01 Fra Reith og Sudbø til Statens helsetilsyn.

og nitti prosent av alle kreftutviklinger kan forutsies ved kromosomanalyse” skal Sudbø ha uttalt til avisen.

I en leder skrevet av Scott M. Lippman og Waun Ki Hong (som Sudbø senere innledet et samarbeid med) i *New England Journal of Medicine* 2001 i samme tidsskriftutgave, ble studien kalt et viktig fremskritt når det gjelder vurderingen av risiko for munnhulekreft hos pasienter med leukoplaki. I lederen heter det:

“The new molecular data have important implications for the standard of care of patients with oral leukoplakia. Local management ranges from watchful waiting to resection with widely varying margin widths, depending on histologic and clinical features. Molecular information can redefine the assessment of the risk of oral cancer and even guide treatment, with the one important caveat that the molecular results involving patients with severe dysplasia in the studies we have discussed may have been confounded by the small numbers of such patients and the likelihood that they underwent more rigorous surgical procedures than did the patients with mild or moderate dysplasia. It is time to establish standard molecular assays to help plan the management of oral leukoplakia. ... Confirmation of the completeness of resection, close monitoring, and chemoprevention trials would be appropriate approaches for patients deemed at high risk on the basis of molecular assays, including patients with hyperplasia.”³⁸

I 2001 søkte Jon Sudbø Kreftforeningen om penger til prosjektet ”Tidlig diagnose og behandling (kjemoprevensjon) av forstadier til munnhulekreft” for 3 år. Søknaden ble avslått.

Samtidig søkte han også Helse og rehabilitering via Kreftforeningen om midler til prosjektet ”Protocol – forebygging av kreft i munnhulen”. Han fikk bevilget midler til dette prosjektet for årene 2002-2004. Han fikk senere bevilget midler også for 2005.

I 2001-2002 fikk Jon Sudbø også kontakt med amerikanske forskere innenfor det samme fagfeltet. Reith og Sudbø traff Scott Lippman fra MD Anderson personlig første gang i november 2002 under en konferanse i Frankfurt. Ifølge Reith var det Lippman som foreslo det samarbeid som ble innledet. Dette samarbeidet ledet til flere publikasjoner i de fremste medisinske tidsskrifter, som for eksempel *New England Journal of Medicine* i 2004 og *The Lancet* i 2005, se punkt 5.3.

I 2001 hadde således Jon Sudbø startet arbeidet med det som skulle bli en del av en stor prosjektsøknad til National Cancer Institute (NCI) i USA. Prosjektet ble innvilget 10 millioner dollar, hvorav mesteparten gikk til MD Anderson i USA.

Kommisjonen vil komme nærmere tilbake til denne PROTOCOL-studien under punkt 5.3, men vil først redegjøre for konsekvensen av hovedkonklusjonen i 4.2.10 for øvrige publikasjoner.

³⁸ Lippman S. M., Hong W. K. Molecular Markers of the Risk of Oral Cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1323-1326.

4.4 Øvrige publikasjoner

Kommisjonen vil i det følgende ta for seg de artikler som er beheftet med så store mangler og tvil at de ikke kan anses som valide, og som av den grunn bør trekkes tilbake. Kommisjonen har tatt for seg de 38 publikasjonene som fremkom ved et enkelt søk på Jon Sudbø i januar 2006 i databasen PubMed³⁹, se vedlegg 1. Kommisjonen er kjent med at denne publikasjonslisten ikke er uttømmende, men har likevel funnet å legge listen til grunn da den etter all sannsynlighet inneholder de viktigste arbeidene. Sudbø har ikke kommentert utkastet til dette avsnitt særskilt, men viser til de kommentarer som er referert tidligere.

Kommisjonen viser til hovedkonklusjonen i punkt 4.2.10, og til den generelle redegjørelsen for tilbaketrekking av vitenskapelige publikasjoner i punkt 3.6.

I det følgende vil kommisjonen ta for seg de publikasjonene som kommisjonen har funnet feil ved og lignende. Av størst interesse er Sudbøs originalartikler, totalt 12. Med originalartikkel menes at artikkelen inneholder originale forskningsresultater som ikke er presentert tidligere. Det er slike artikler som er viktigst og mest meritterende innenfor forskningsmiljøene. Kommisjonen har ved gjennomgangen av doktorgradsavhandlingen som inneholder 6 originalartikler, tidligere lagt til grunn at tre originalartikler må trekkes tilbake, mens det ikke er funnet feil ved tre originalartikler, jf. punkt 4.2. I dette avsnittet legges det til grunn at ytterligere 5 originalartikler må trekkes tilbake eller i det minste uttrykkes bekymring for deres validitet. Det vil si at 8 av 12 arbeider fremstår som mer eller mindre ugyldige. Av Sudbøs originalartikler er det bare de tre første artiklene i doktorgradavhandlingen det ikke er funnet feil ved, se punkt 4.2.5, samt en mindre oppsiktsvekkende artikkel publisert i *Oral Disease* 2003.⁴⁰ Etter dette er det grunnlag for å si at det vesentligste av Jon Sudbøs vitenskapelige produksjon er beheftet med feil og mangler pga. vitenskapelig uredelighet.

De publikasjonene som det ikke er funnet feil ved dreier seg, bortsett fra fire originalartikler, hovedsakelig om mindre reviews og brev av mindre vitenskapelig verdi, samt arbeider hvor Jon Sudbø bare har vært medforfatter, det vil si publikasjoner som hovedsakelig er utarbeidet av andre.

- Sudbø J, Warloe T, Aamdal S, Reith A, Bryne M. Diagnostikk og behandling av forstadier til munnhulekreft [Diagnosis and treatment of oral precancerous lesions] *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:3066-71. Oversiktsartikkel.

³⁹ www.pubmed.gov

⁴⁰ Sudbø J, Reith A, Florenes VA, Nesland JM, Ristimaki A, Bryne M. COX-2 -expression in striated muscle under physiological conditions. *Oral Dis* 2003:313-6.

Artikkelen er en oversiktsartikkel som oppsummerer resultater fra Sudbøs artikler som inngikk i hans doktorgrad. Artikkelen bygger dermed på grunnlagsdata som kommisjonen har lagt til grunn er manipulert og dels fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må derfor trekkes tilbake.

- Sudbø J, Kildal W, Johannessen AC, Koppang HS, Sudbo A, Danielsen HE, Risberg B, Reith A. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol.* 2002;20:456-62. Originalartikkel.

Artikkelen gjør gjeldende at den bygger på analyser av et materiale som ikke har blitt brukt i tidligere publikasjoner. Av doktorgradsavhandlingen fremgår det at man samlet inn materiale fra 263 personer, og at 21 av disse ble ekskludert fra den opprinnelige studien på grunn av at de hadde røde flekker i munnhulen (erythroplakier). Det er personer med erythroplakier som er studert i denne studien. I metodedelene fremgår det at materialet består av 57 prøver med humant biologisk materiale fra 37 pasienter med erythroplakier samlet inn i perioden 1988-2000. Kommisjonen viser her til at vi ikke har funnet noen holdepunkter for at dette grunnlagsmaterialet eksisterer.

I kommisjonens øvrige funn, har kommisjonen kommet frem til at det hefter så stor tvil ved om dette grunnlagsmaterialet faktisk eksisterer, at det er rimelig å sette et stort spørsmålstegn ved denne artikkelen.

- Sudbø J. [DNA ploidy analysis--a possibility for early identification of patient with risk of oral cancer] *Läkartidningen.* 2001;98:4980-4. Review.

Artikkelen er en review av Sudbøs egne forskningsresultater. Det vil si at den bygger på det datagrunnlaget som kommisjonen har lagt til grunn er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må av den grunn trekkes tilbake.

- Reith A, Sudbø J. Impact of genomic instability in risk assessment and chemoprevention of oral premalignancies. *Int J Cancer.* 2002;101:205-9. Review.

Artikkelen er en review som bygger på Jon Sudbøs tidligere forskningsresultater, som igjen bygger på grunnlagsdata som er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må av den grunn trekkes tilbake.

- Sudbø J, Reith A. Which putatively pre-malignant oral lesions become oral cancers? Clinical relevance of early targeting of high-risk individuals. J Oral Pathol Med. 2003;32:63-70. Review.

Artikkelen er en review som bygger på Jon Sudbøs tidligere forskningsresultater, som igjen bygger på grunnlagsdata som er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må av den grunn trekkes tilbake.

- Sudbø J, Reith A. When is an oral leukoplakia premalignant? Oral Oncol. 2002;38:813-4; author reply 811-2. Debatt innlegg.

Artikkelen er en review som bygger på Jon Sudbøs tidligere forskningsresultater, som igjen bygger på grunnlagsdata som er manipulert og delvis er fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må av den grunn trekkes tilbake.

- Sudbø J, Ristimaki A, Sondresen JE, Kildal W, Boysen M, Koppang HS, Reith A, Risberg B, Nesland JM, Bryne M. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions. Oral Oncol. 2003;39:497-505. Originalartikkel.

Studien bygger på en analyse av de grunnlagsdata som ligger til grunn for deler av doktorgradsarbeidet, og som er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må derfor trekkes tilbake.

- Sudbø J, Bryne M, Mao L, Lotan R, Reith A, Kildal W, Davidson B, Soland TM, Lippman SM. Molecular based treatment of oral cancer. Oral Oncol. 2003;39:749-58. Review.

Artikkelen er en review som bygger det grunnlagsmaterialet som ble samlet inn ved doktorgradsarbeidet, og som er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må derfor trekkes tilbake.

- Sudbø J, Lippman SM, Lee JJ, Mao L, Kildal W, Sudbo A, Sagen S, Bryne M, El-Naggar A, Risberg B, Evensen JF, Reith A. The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. N Engl J Med. 2004;350:1405-13. Originalartikkel.

Artikkelen bygger dels på det materialet som ble samlet inn i forbindelse med doktorgradsmaterialet, og som kommisjonen har funnet er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Se særlig under punkt 4.2.7 hvor kommisjonen redegjør for sammenligningen av den datalisten som ligger til grunn for New England Journal of Medicine 2001 og New England Journal of Medicine 2004. I tillegg bygger artikkelen på en oppfølging av de samme pasientene, som ikke funnet sted. Det sistnevnte forhold er delvis innrømmet av Sudbø overfor kommisjonen. Artikkelen må derfor trekkes tilbake.

- Sudbø J, Reith A. The evolution of predictive oncology and molecular-based therapy for oral cancer prevention. *Int J Cancer*. 2005;115:339-45. Review.

Artikkelen er en review av tidligere forskning, og som støtter seg på materiale brukt i både i New England Journal of Medicine 2001 og New England Journal of Medicine 2004. Kommisjonen har slått fast at dette materialet er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må derfor trekkes tilbake.

- Sudbø J, Samuelsson R, Risberg B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Puntervold R, Sigstad E, Davidson B, Reith A, Berner A. Risk markers of oral cancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. *J Clin Oncol*. 2005;23:1927-33. Originalartikkel.

Artikkelen bygger på angivelig nytt innsamlet materiale fra 275 personer. Dette materialet skal ha vært samlet inn via tannlegeklinikker. Kommisjonen har forsøkt å skaffe til veie dokumentasjon som viser at dette grunnlagsmateriale faktisk eksisterer. Kommisjonen har blant annet vært i kontakt med de tannlegene som står som medforfattere fordi det var med på å samle inn materiale fra sine pasienter. Disse tannlegene bekrefter at de ble bedt av Jon Sudbø om å samle inn avskrapninger fra pasienter. De samlet imidlertid inn kun 10-20 prøver hver. For kommisjonen fremstår det derfor som lite sannsynlig at Sudbø skal ha hatt komplett datamateriale fra 275 pasienter. Videre finner kommisjonen det lite sannsynlig at disse pasientene skal ha blitt innrullert i et røykeavvenningsprogram med videre oppfølging. Det er ikke funnet holdepunkter for at et slikt program ble gjennomført. De nevnte tannlegekollegaene stiller seg uforstående til et slikt

program. Kommisjonens vurdering må også ses i lys av øvrige avvik fra god vitenskapelig praksis som kommisjonen har funnet.

Jon Sudbø har innrømmet at det ikke er målt kotinin-nivå på alle pasienter som deltok i studien. Det sistnevnte forholdet alene, gjør at publikasjonen ikke lenger kan anses som valid. Tidsskriftet har publisert en bekymringsmelding om denne artikkelen og det opplyses fra redaksjonen at med unntak av Sudbø og Reith har ingen av medforfatterne deltatt i manuskriptarbeidelsen og således ikke tilfredsstillende for forfatterkriteriene. Artikkelen må etter kommisjonens oppfatning trekkes tilbake.

- Sudbø J. Novel management of oral cancer: a paradigm of predictive oncology. Clin Med Res. 2004;2:233-42. Review.

Artikkelen er en review av tidligere forskning hvor det vises til det opprinnelige grunnlagsmaterialet som ble samlet inn ved doktorgradavhandlingen, og som er manipulert og delvis fabrikkert, jf. punkt 4.2. Artikkelen må av den grunn trekkes tilbake.

- Sudbø J, Lee JJ, Lippman SM, Mork J, Sagen S, Flatner N, Ristimaki A, Sudbo A, Mao L, Zhou X, Kildal W, Evensen JF, Reith A, Dannenberg AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. Lancet. 2005;366:1359-66. Originalartikkel.

Artikkelen bygger i sin helhet på et fabrikkert datamateriale, og er av den grunn allerede trukket tilbake. Disse forholdene er erkjent av Sudbø. Kommisjonen har av den grunn ikke brukt mye tid på å granske denne artikkelen. Kommisjonen fikk imidlertid tilgang til korrespondansen mellom Jon Sudbø og J. Jack Lee ved MD Anderson. Dermed fant kommisjonen frem til hvordan dette nye datagrunnlaget ble til, se punkt 5.3.

5 Mulige forklaringer

5.1 Innledning

I kapittel 4 legger kommisjonen til grunn at det grunnlagsmaterialet som ligger til grunn for hoveddelen av doktorgradsprosjektet, er manipulert og fabrikkert. Det bidrar til at en rekke senere publikasjoner må ses bort fra. Kommisjonen har også funnet flere andre tilfeller av datamanipulasjon og -fabrikasjon i den senere vitenskapelige karrieren til Jon Sudbø.

Kommisjonen har lagt til grunn at dette skyldes vitenskapelig uredelighet fra Jon Sudbøs side.

De kommentarer som Sudbø har gitt til utkastet til rapport, har ikke gitt kommisjonen grunnlag for å foreta vesentlige endringer i de foreløpige konklusjoner man har trukket underveis i granskningen.

Kommisjonen har ikke funnet holdepunkter for at andre har vært med på manipulasjon og fabrikasjon av forskningsdata eller på annen måte gjort seg skyldig i vitenskapelig uredelighet, slik dette er definert i den nylig vedtatte forskningsetikkloven § 5 andre avsnitt (ikke trådt i kraft).

I mandatet er kommisjonen bedt om å søke en forklaring på de avdekkede forhold. Kommisjonen har da også stilt seg spørsmål om hvordan disse – i ettertid – åpenbare og grove forholdene kunne finne sted, i samarbeid med en rekke velkvalifiserte medforfattere og samarbeidspartnere, og ved en velrenommert forskningsinstitusjon.

Innledningsvis vil kommisjonen fremheve det åpenbare, nemlig at det alltid vil være en mulighet for den uredelige å lure og bedra andre. Intet system er vanntett i så måte, ei heller norsk forskning. Spørsmålet her er i første rekke om det er mulig å identifisere medvirkende faktorer til de forhold som granskningen har avdekket.

Kommisjonen har på ingen måte grunnlag for å trekke sikre slutninger om hva som har forårsaket disse forhold. Kommisjonen finner imidlertid grunn til å peke på enkelte forhold som kan bidra til å kaste lys over hvordan og hvorfor ”ting ble som det ble”. For kommisjonen er en del av forklaringen at en rekke ”uheldige” forhold har opptrådt samtidig, og disse må ses i sammenheng for å kaste lys over saken.

Kritikkverdige forhold er oppsummert i kapittel 7.

5.2 Doktorgradsprosjektet og videre forskning

Kommisjonen sitter med et klart inntrykk av at Jon Sudbø har operert relativt fritt og selvstendig både som forskerkrutt (stipendiat) og forsker. Dette inntrykket bekreftes av flere av Sudbøs

kolleger. Reith forklarer dette med at Jon Sudbø fremsto som en usedvanlig flink doktorgradskandidat, og at han også var relativt erfaren og ikke så ung som mange av de andre stipendiatene. Sudbø har i kommentarer til utkastet til rapport tatt avstand fra Reiths beskrivelse av Sudbø sin relativt frie rolle, og har i denne forbindelse pekt på at han hadde liten eller ingen forskererfaring på det tidspunkt han påbegynte sitt doktorgradsprosjekt. Sudbø opplever dette som et forsøk på ansvarsfraskrivelse fra Reiths side.

Kommisjonens samlede inntrykk av de opplysninger som er kommet fram under granskningen er likevel at Reith synes å ha hatt en aktiv, men like fullt relativt overflatisk rolle som veileder. Reith synes å ha observert hva som har foregått og diskutert forløpende med Sudbø, uten å være involvert i selve analysene og behandlingen av data. Han kan heller ikke ha gjennomført stikkprøver eller lignende for å sikre kvaliteten. Det virker som om Reith har svart på spørsmål fra Sudbø, men ikke selv stilt kontrollspørsmål eller lignende. Reith har imidlertid formidlet kontakt med både Kreftregisteret og Gade, og således vært en sentral initiativtaker og døråpner. Deretter har han latt Sudbø arbeide selvstendig med selve dataanalysene. Kommisjonen viser her til at Sudbø som nevnt fikk tilgang til både materialet og pasientdataene. Dermed kunne datalister, blokker og analyseresultater manipuleres og byttes om, uten at noen oppdaget det. Kommisjonen finner i lys av faktabeskrivelsen i kapittel 4 grunnlag for å si at Reith burde vært mer aktpågivende som veileder og fulgt bedre med på Sudbøs behandling av datamaterialet og ikke minst etterprøvd i større grad enkelte forhold som er feilaktig beskrevet i publikasjoner hvor han står som seniorforfatter.

Et annet moment som kan gi en viss forklaring på de forhold som er avdekket under granskningen, er at det ikke foreligger noen som helst formell godkjenning eller gjennomgang av prosjektet. Det er ikke innhentet tillatelser/vurderinger fra Statens helsetilsyn (nå: Sosial- og helsedirektoratet), Datatilsynet/Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) eller Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK), noe som også er med på å unndra prosjektet nærmere undersøkelser og kvalitetssikring. Som nevnt ovenfor er denne mangelen noe Sudbø selv, Reith og Radiumhospitalet må ta ansvaret for.

Kommisjonen vil imidlertid understreke at det ikke foreligger holdepunkter for at slik manglende overholdelse av formalia har vært en bevisst strategi for å kunne drive uredelig forskning. Disse forhold synes hovedsakelig å kunne forklares ut fra at det ikke synes å ha eksistert effektive og gode nok rutiner hva gjelder kontroll og tilsyn med forskningsprosjekter ved Radiumhospitalet. At Sudbø ikke hadde et formelt ansettelsesforhold til Radiumhospitalet, er klart nok ingen akseptabel forklaring. Kommisjonen har da også lagt til grunn (punkt 4.2.3) at forskningen foregikk i regi av Radiumhospitalet, og at institusjonen satt med det overordnede ansvaret for Sudbøs forskningsvirksomhet. Selv om det eksisterte instruksjoner og kontrollorganer

ved institusjonen, så virker det ikke som om disse var tilfredsstillende implementert. Prosjektet ble for eksempel ikke fremlagt for protokollutvalget, og ingen fant grunn til å stille spørsmål ved det. Forskere tilknyttet avdelingen synes da også å ha hatt et relativt lemfeldig forhold til formalia. Dette gjelder i forhold til innsamling, utlevering og omgang med humant biologisk materiale og sensitive pasientopplysninger, tilrådninger fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk, konsesjoner for databehandling og dispensasjon fra taushetsplikt. Kommisjonen har også funnet grunn til å reise tvil om organiseringen av dette forskningsprosjektet har vært forsvarlig. Organiseringen er et institusjonelt ansvar.

Videre kan det synes som at når noen har vært bekymret for om kvalitetsrutiner har vært fulgt, så har dette verken blitt fulgt opp av ledelsen eller kolleger, kanskje fordi man ikke har hatt system eller tradisjon for denne typen varsling. Her skal det bemerkes at en person tok vare på all dokumentasjon i kontakten med Sudbø, nettopp fordi vedkommende hadde mistanker. Dette var på slutten av 90-tallet. Vedkommende ønsket imidlertid ikke å komme i en belastende ”varslerposisjon”, og avsto derfor fra nærmere undersøkelser.

Når det gjelder forholdet til medforfatterne, så er det som trolig har skjedd rundt publikasjonen av New England Journal of Medicine 2001 tilsynelatende karakteristisk for Sudbøs valg av og samarbeid med medforfattere i senere arbeider. Her bygger kommisjonen på skriftlige og muntlige tilbakemeldinger fra nesten 60 medforfattere. En mulig forklaring på at forskningsjukset ikke har blitt avdekket tidligere, kan delvis ligge i at medforfatterne i det vesentlige fremstår som underleverandører eller som overordnede garantister (dvs. seniorforskere som først og fremst har spilt en sentral rolle på det overordnede plan (idé, planlegging, sammenskriving og lignende), og som ved hjelp av sin faglige tyngde har bidratt til å gi arbeidene faglig legitimitet). Forfatterne har videre i hovedsak forholdt seg til Sudbø. Det har med andre ord vært tilsynelatende liten kommunikasjon ”horisontalt” mellom de ulike medforfatterne eller forskergruppene. Det vesentlige av kommunikasjon har skjedd via Sudbø. Sudbø har riktignok fremholdt at han ikke har hindret kommunikasjon medforfatterne imellom på noen måte. Men kommisjonen kan heller ikke se at han har bidratt eller oppfordret til slik kontakt medforfatterne imellom. Sudbø har på den måten hatt kontroll med hvilke datasett, hvilken informasjon og lignende den enkelte medforfatter har sittet med. Det er verdt å påpeke at denne informasjonen trolig har vært begrenset. Ingen av medforfatterne synes å ha hatt tilgang til det underliggende datamaterialet og pasientdata. Dermed har medforfatterne hatt liten mulighet til å føre kontroll med grunnlagsmaterialet. De har vel heller ikke ansett dette som en naturlig eller nærliggende del av det oppdraget de var blitt tildelt. En slik arbeidsfordeling er imidlertid ikke et uvanlig fenomen ved medisinske publikasjoner – et forhold som det åpenbart må tas hensyn til i vurderingen av hvorvidt det er grunnlag for å rette kritikk mot medforfattere. Som

eksempel på dette vises det til samarbeidet mellom Jon Sudbø og J.Jack Lee i forbindelse med artikkelen som ble publisert i New England Journal of Medicine 2004:

På et tidspunkt sender Sudbø en radikalt endret fil til J.Jack Lee ved MD Anderson.⁴¹ Filen viser "data cleaning along the way" som Lee uttrykker det i en e-post til Gunnar Sæter 13. januar 2006 etter at denne saken ble kjent. Kommisjonen har koblet sammen to filer: a) "sudbo8" som er den filen som ble brukt i New England Journal of Medicine 2004 artikkelen og b) "updated rawdata" som iflg Lee er den første filen han mottok fra Sudbø for 2004 artikkelen. Koblingen har skjedd ved variabelen patnid (pasientnummer) som er på begge filer. Kommisjonen har tatt med følgende variable: alder, tobakk, år leukoplaki og år kreft. Et utdrag av de 150 observasjonene er gitt i tabell 3 i rapporten. Som tidligere nevnt er det påfallende at "år leukoplaki" har endret seg fra første til siste fil uten at alder har endret seg. Dette er matematikk som ikke stemmer hvis alder er alder ved leukoplaki. I e-post fra Sudbo til Lee av 8/8-2003 skriver Sudbø: "One point: the age of the subjects have been recalculated to what they were at the time of initial diagnosis". Det siste skulle bety at det er alder ved leukoplaki det er tale om, se punkt 4.2.7.

På generelt grunnlag finner kommisjonen grunn til å bemerke at mange stipendiater og forskere vil ha anledning til å manipulere med, og til og med fabrikkere grunnlagsmateriale, uten at verken veiledere eller medforfattere vil kunne oppdage det. Forskning er da også i stor grad basert på tillit, slik det nødvendigvis må være. Det er viktig og nødvendig at forskere har tillit til hverandre, at man kan stole på at det andre leverer er etterrettelig. Arbeidsgiver må kunne ha tillit til sine ansatte, og tidsskrifter må kunne ha tillit til forskere. Forskningsdeltakere og allmennheten generelt må også ha tillit til forskere. Men tilliten kan ikke være grenseløs. Det må være en viss kontroll og sunn skepsis, for på et eller annet tidspunkt bør varsellamper begynne å lyse, noe som foranlediger nærmere ettersyn og kontroll. Men det at de færreste forskere holder det som nærliggende at noen av deres samarbeidspartnere vil fabrikkere forskningsdata, kan forklare noe av det som i ettertid lett kan fremstå som manglende aktpågivenhet.

På den annen side er det, slik kommisjonen ser det, enkelte beskrivelser i artiklene som flere burde ha reagert på. Det være seg medforfattere, veiledere, overordnede, opponenter, kolleger og andre. Kommisjonen viser spesielt til redegjørelsen for re-klassifikasjonen av dysplasiene som angivelig ble foretatt av fire uavhengige patologer,⁴² samt ploidditetsanalysen som angivelig også ble foretatt av fire uavhengige observatører.⁴³ Dette var verken vanlig eller tilfelle. Kommisjonen viser også til påstandene om rapportering til Kreftregisteret, oppfølgingsprogram for pasientene og påstanden om at man satt med nær fullstendige røykedata. Dette er forhold som man kanskje i ettertid må kunne si at noen burde ha oppdaget,

⁴¹ Dataliste: "updated_rawdata_renamed_sudbo8.xls"

⁴² : "All histologic sections were subsequently reevaluated by four pathologists according to the guidelines of the World Health Organization"; NEJM 2001 side 1272.

⁴³ : "All specimens were coded, and DNA histograms were classified in a blinded manner by four observers"; New England Journal of Medicine 2001

eller i det minste satt spørsmålstegn ved – både i og utenfor fagmiljøet ved institusjonen. Dette tatt i betraktning av at disse opplysningene ble publisert i det internasjonalt mest anerkjent medisinske tidsskriftet, nemlig *New England Journal of Medicine*, noe som er uvanlig for norske forskere. Samtidig skal det i medforfatterens forsvar medgis at så vel veileder som medforfattere i samtaler med kommisjonen har hatt vanskeligheter med og brukt lang tid på å ta inn over seg at artikler, som de selv har vært med på og følt eierskap til, faktisk er basert på fabrikkerte data. Det siste viser hvor utenkelig og uvanlig fabrikasjon av forskningsdata i norske forskningsmiljøer oppfattes å være av forskere.

5.3 Særlig om NCI-søknaden og Lancet-artikkelen

I perioden 2000-2001 fikk som nevnt Jon Sudbø og Albrecht Reith ideen til en ny og større studie. Også denne studien var knyttet til forebygging av kreft i munnhulen, men denne gangen skulle det være en prospektiv studie, hvor de skulle følge pasienter fremover i tid. Studien fikk navnet PROTOCOL, som står for *Prospective randomized trial on preventing oral carcinomas from oral leukoplakia*.

Jon Sudbø utarbeidet i 2000/2001 en protokoll. Etter interne diskusjoner ved Radiumhospitalet ble det foreslått at protokollen skulle oversettes til engelsk, da potensialet ble ansett som stort, og at det burde bli en multinasjonal studie. Jon Sudbø oversatte protokollen selv sommeren 2001.

Samtidig søkte Sudbø og Reith om støtte til prosjektet fra Helse og Rehabilitering (Ekstra-Lotto) via Kreftforeningen. De fikk bevilget midler for årene 2002 til 31. desember 2005.

I 2002-2003 var Jon Sudbø og Albrecht Reith relativt ofte i USA på seminarer og lignende. De kom i den forbindelse i kontakt med Scott Lippman og fagmiljøet rundt MD Anderson, samt Andrew Dannenberg fra Weill Medical College ved Cornell University. Denne kontakten utviklet seg etter hvert til et faglig samarbeid. Dette samarbeidet resulterte i at man ble enige om å søke National Cancer Institute (NCI) om midler til en stor studie. Sudbøs PROTOCOL-studie skulle inngå som en bestanddel i denne studien. Søknad ble sendt inn til NCI sommeren 2003.

Jon Sudbø har opplyst at han på samme tid, altså medio 2003 begynte arbeidet med den datalisten som senere skulle danne grunnlaget for Lancet-artikkelen, som har en viss sammenheng med NCI-studien, ved at en foreløpig versjon av disse dataene ifølge Lippman fremkommer i søknaden, uten at disse dataene sto sentralt. Jon Sudbø har forklart til kommisjonen at det til grunn for denne datalisten ligger en rekke data publisert i regi av bl.a. Krefregisteret, Folkehelseinstituttet og andre. Dette er data om tobakksvaner, kreft og andre

relevante forhold. Han laget således en oppstilling av kreftforekomst i ulike aldersgrupper og ulike tidsperioder, og satte deretter inn tentative fødselsdatoer på fiktive pasienter. Listen bygger med andre ord på kvalifiserte gjetninger. Listen ble supplert med fiktiv NSAID-bruk, ulike typer, ulike doser, ulike tidsintervaller, slik at man kunne se hvordan ulike forhold fordeler seg mellom pasienter og kontrollgruppen, med ulik risiko for å få munnhulekreft ut fra røykevaner. Sudbø har forklart at dette opprinnelig var ment som en ren simuleringsdatabase – dvs. fiktive talleksperimenter. Det er ikke funnet holdepunkter for at andre kjente til dette.

Det videre tids- og hendelsesforløp er noe uklart for kommisjonen. Kommisjonen har imidlertid hatt tilgang til den omfattende korrespondansen som fant sted mellom Jon Sudbø og biostatistikeren ved MD Anderson, J. Jack Lee. Korrespondansen dokumenterer i detalj hvordan Jon Sudbø klarte å lage den fabrikkerte datafilen som ligger til grunn for Lancet-artikkelen. Kommunikasjonen mellom Sudbø og Lee per e-post med vedlagte datafiler, viser hvordan Jon Sudbø først har sendt over en fiktiv datafil til J. Jack Lee.

Kommisjonen skal ikke her gå i detalj, men vil fremheve at det gjennomgående trekk i korrespondansen er at J. Jack Lee påpeker feil, mangler og inkonsistente forhold ved tilsendt fil. Deretter gjør Jon Sudbø rede for hvordan han skal få rettet opp disse beklagelige feilene, som ifølge Sudbø må bygge på misforståelser og andre uheldige omstendigheter. Ifølge Sudbøs redegjørelser per e-post overfor Lee, blir opprettingen av feil gjort i samarbeid med kvalifiserte fagpersoner og institusjoner. I e-post av 29. januar 2005 heter det for eksempel:

”I checked also with the health survey people, who scrambled on Saturday. The confirmed alcohol was not a selection criterion for the original search.”

I e-post av 29. mars 2005 skriver Jon Sudbø til Jack Lee:

“Albrecht and I will be in meetings with CONOR (Cohort of Norway), the consortium which administers the databases of the health surveys. We need to make sure we have documented all there is to document regarding these surveys and how they are linked to other population based disease registries.”

Et annet eksempel hvor Sudbø demonstrerer sin vilje til å jobbe dag og natt med dette prosjektet og hans tilgang til ikke bare kompetente fagpersoner, men også registrene i Norge, er i mail datert 6. juni 2005, hvor han skriver til Scott Lippman, J. Jack Lee og Andrew Dannenberg:

“Please find attached clean copies of the NSAID paper, cover letter and responses. Jon Mork and I spent most of the weekend at the Cancer registry, checking the number of cases with cancers in different locations of the oral cavity. We have also had a meeting to go over the final drafts of the paper, responses and cover letter.”

I e-post av 30. september 2005 heter det:

“Tonight, I have gone through and discussed the commentators viewpoints and the responses from Jack, with epidemiologists at the Cancer Registry. They ([N.N.], lead epidemiologist on Jon Morks 2001 NEJM paper, and [N.N.] also epidemiologist at the Cancer Registry and on the Mork 2001 paper) found the responses to the point, and well placed. In other circumstances, this should get us on dry land with respect to acceptance.”

Det skal bemerkes at kommisjonen mener det ikke er sannsynlig at disse møtene har funnet sted, og at verken Sudbø eller noen av de nevnte personene har hatt en slik tilgang til Krefregisteret og slike opplysninger.

Søknaden til NCI ble innvilget i mars 2004, og den samlede bevilgning var på ca. 70 millioner kroner. Prosjektet er imidlertid i hovedsak et amerikansk prosjekt ledet av Scott Lippman ved MD Anderson. Jon Sudbøs PROTOCOL-prosjekt fikk bare en mindre del av denne bevilgningen. Ifølge Sudbø skulle til sammen minst 16,5 millioner kroner overføres til Radiumhospitalet i løpet av en fem års periode. Han viser til at det norske prosjektet var ett av fire prosjekter som inngikk i den samlede søknaden (et såkalt Program Project Grant).

Sommeren og høsten 2004 ble PROTOCOL-studien søkt godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk Sør-Norge (REK-Sør) og Datatilsynet. Studien ble godkjent henholdsvis 13. august 2004 og 19. oktober 2004.

PROTOCOL-studien ble åpnet for inklusjon av pasienter i desember 2005. Da det ble kjent gjennom media at Lancet-artikkelen trolig bygget på fabrikkerte forskningsdata, ble denne studien stanset på ubestemt tid. Ingen pasienter hadde da blitt randomisert (inkludert) i studien, men fem pasienter hadde gjennomgått innledende intervjuer. Én pasient hadde ifølge Sudbø, gjennomgått en kirurgisk biopsi for vurdering med tanke på randomisering i studien.

Kommisjonen har gjennomgått NCI-søknaden og det materialet som er levert av Jon Sudbø. Søknaden bygger på Sudbøs grunnlagsmateriale som dels består av fabrikkerte data. Det er ingen holdepunkter for at noen av samarbeidspartnerne visste om eller hadde mistanke om dette. I tillegg gir Jon Sudbø inntrykk av at han kan levere data og analyser, som det i det minste i ettertid er relativt klart at han ikke ville vært i stand til å levere. Han oppgir også å ha offentlige tillatelser som er åpenbart fiktive. Kommisjonen viser i denne forbindelse særlig til søknaden s. 130, som på en rekke vesentlige punkter fremstår som ren fiksjon [kommisjonens fortløpende kommentarer er satt i klammetegn]:

Accrual Infrastructure, Feasibility

Project 1 leader Dr. Sudbo and Core C Co-Leader Dr. Reith built over a 10-year period the infrastructure that will support clinical Project 1 and its translational interactions with PO1 colleagues at M.D. Anderson and Weill Medical College of Cornell University (Dr. Dannenberg).

- 1993-4: Access to biopsy specimens from all Norwegian pathological departments approved by the Norwegian Cancer Registry (Kreftregisteret), Norwegian Data Protection Agency (Datatilsynet), Norwegian Department of Health and Social Security (Sosial- og helsedepartementet). [Dette fremstår i det alt vesentlige som ren fiksjon, jf. punkt 4.2.]
- May 1995: Access to Norwegian Cancer-Registry data for evaluating follow-up of 150 patients with oral white patches. [Datoen skulle vært primo 1996, og materialet det vises til er delvis manipulert og fabrikkert, jf. punkt 4.2.7].
- ...
- January 1997: Access to this information granted by the Regional Ethical Committee (Regional Etisk Komité), Norwegian Data Protection Agency (Datatilsynet), and the Internal Advisory Board at the Norwegian Radium Hospital (NRH). [Alt dette er uriktig, jf. 4.2.4]
- January 1998: Permission from the Norwegian Data Protection Agency (Datatilsynet) to do telephone interviews to get additional epidemiological information regarding smoking and alcohol habits and comorbidity from persons in the study. [Uriktig, jf. 4.2.4]
- ...
- February 2003: Epidemiological data on NSAID effects obtained from The Norwegian Cancer Registry and National Health Survey Project. [Dette er ren fiksjon.]

Herunder skal det bemerkes at Jon Sudbø i søknaden demonstrerer at han har full oversikt over de formelle prosedyrer som omgir denne typen medisinske forskningsprosjekter.

Etter hvert som grunnlagsdataene tok form gjennom samspillet med en tydeligvis intetanende J. Jack Lee, begynte Jon Sudbø arbeidet med artikkelen som senere ble publisert i the Lancet. Et utkast til artikkelen ble først sendt til New England Journal of Medicine, men der ble den refusert to ganger. Kommisjonen har ikke fått tilgang til referee-uttalelsene.

Artikkelen ble altså til slutt publisert i The Lancet i oktober 2005, etter å ha gjennomgått et såkalt fast-track referee-system. Det er verdt å merke seg at en av fagfellene som bedømte artikkelen, var svært negativ til publisering av artikkelen.

I en powerpoint presentasjon ved Dr. Ernest Hawk fra National Cancer Institute i USA fra en FDA-høring i midten av februar 2005 finnes hovedresultatene som senere ble publisert i Lancet-artikkelen.⁴⁴

Den 7. april 2005 advarte amerikanske helsemyndigheter (FDA) mot kardiovaskulære bivirkninger av ikke selektive NSAIDs. Europeiske helsemyndigheter var mer tilbakeholdende, og kommisjonen kjenner ikke til at det er gjort endringer i retningslinjene. I henhold til pressen

⁴⁴ www.fda.gov

prioriterer det norske Statens Legemiddelverk saken, men det er så vidt kommisjonen bekjent ikke gjort endringer i norske retningslinjer.

Den 7. april rapporterte Aftenposten over halve førstesiden at Ibux (ibuprofen) kunne føre til hjertesykdom. Den 3. mai skal Jon Sudbø ha uttalt til Adresseavisen at han ”måtte trippelsjette dataene fordi at han ikke kunne tro det stemte. Men de holder vann”⁴⁵ Jon Sudbø stiller seg uforstående til denne pressedekningen.

5.4 Spørsmål reises rundt ploidityklassifikasjonene

Sommeren 2005 ble Jon Sudbø kontaktet av Bjørn Risberg som ønsket å bruke det grunnlagsmaterialet som lå til grunn for Jon Sudbøs doktorgradsarbeid i en annen studie. I den forbindelse gjentok Risberg deler av ploidityklassifikasjonene. Det viste seg at disse på ingen måte stemte med de klassifikasjoner som Sudbø har lagt til grunn i sitt arbeide. Dette påpekte Risberg sammen med Eva Sigstad overfor Sudbø i brev datert 3. august 2005, samtidig som de ba om å få utlevert det datamaterialet som ligger til grunn. I brevet heter det:

”Vi har nå gjort opp resultatene fra vår automatiske måling av din tidligere M41-studie (på munnslimhinnebiopsier), og sammenlignet med resultatene som dere kom frem til ved automatisk måling. Resultatene er som følger:

	Manuell	Automatisk	Samme ploidityresultat
Diploid	29	36	18
Tetraploid	15	14	6
Aneuploid	13	7	1
Uegnet/intet blokknr.	24	24	
Totalt	81	81	25

Det er stor diskrepans mellom resultatene. Årsaken til dette kan være flere:

1. Feil gjengivelse av dataene i databasene.
2. Målefeil; degenerert (”gammelt”) materiale ved den automatiske målingen
3. Metodeforskjeller mellom manuell og automatisk.

Det er helt nødvendig å finne årsaken til diskrepansen. Videre automatiske målinger vil ellers være uten verdi. Vi vil gjerne høre dine synspunkter på denne problemstilling.”

Til dette vil kommisjonen bemerke at Risberg og Sigstads målinger harmonerer med kommisjonens tidligere funn under punkt 4.2.7, i den forstand at Sudbøs målinger ikke stemmer når de etterprøves. Risberg og Sigstads brev er slik kommisjonen ser det slående, ved at det påvises et sammenfall på kun 25 av 81 målinger. Det er klart at dette var en meget alvorlig og dramatisk beskyldning rettet mot en forskerkollega, til tross for den nøytrale ordlyden i brevet. I

⁴⁵ <http://www.adressa.no/nyheter/sortrondelag/article499549.ece>

kommisjonens samtale med Risberg kom det frem at man ved å gå nærmere inn i grunnlagsmaterialet for ploidityanalysene, kom frem til at det var akseptabel overensstemmelse mellom de automatiske og manuelle målingene (som var det opprinnelige formålet med Risbergs undersøkelse) og at uoverensstemmelsen eventuelt måtte forklares med ombytting av pasientidentifikasjon. Dette siste ble aldri avklart ifølge Risberg.

Sudbø forsøkte ifølge Risberg å bortforklare det hele, og sa at han skulle ordne opp, men dette skjedde aldri. Risberg tok dette opp med avdelingsleder Jahn Nesland, uten at det kom noe ut av det. Radiumhospitalet var på denne tiden opptatt med en meget krevende fusjon med Rikshospitalet.

Jon Sudbø bestrider denne fremstillingen, og gjør gjeldende at det var en samlet vurdering fra ham selv, Risberg og Reith som ledet til re-klassifiseringen. Kommisjonen fester ikke lit til Sudbøs forklaring på dette punkt. Også Reith har bekreftet at det, da Risberg ønsket å reklassifisere materialet, viste seg vanskelig å få materialet fra Sudbø. Etter flere purringer foreslo Reith at Risberg skulle skrive et brev til Sudbø for å få ham til å prioritere fremskaffelsen av materialet. Reith fikk også til slutt avtalt et møte med Sudbø, som Sudbø likevel ikke møtte til. Brevet fra Risberg og Sigstad av 3. august 2005 har vært ukjent for Reith før saken ble avdekket i 2006.

Når det gjelder valg og involvering av medforfattere til arbeider som er produsert i en senere fase, hvor Sudbø har vært mer etablert som selvstendig forsker, er det, som i den første fasen, karakteristisk at disse har hatt marginal kjennskap til grunnlagsmaterialet. Samtidig har Sudbø omgitt seg med tilstrekkelig antall personer til at hans prosjekt fremstår som legitimt. Det fremstår for kommisjonen som om medforfatterne i stor grad er brukt for å legitimere det Sudbø har gjort. Det er også betegnende at medforfatterne har hatt liten eller ingen kontakt seg i mellom; det er Jon Sudbø som har hatt full kontroll over hva den enkelte har visst, og hva den enkelte har hatt tilgang til. I flere tilfeller har medforfattere ikke sett det endelige utkast til artikler, og mange av forfatterne har vært svært lite involvert i skrivingen av selve manuskriptet.

5.5 Eksterne forhold

Kommisjonen har i samsvar med mandatet undersøkt og vurdert om eksterne årsaker kan ha vært medvirkende til bruddene på god vitenskapelig praksis som har blitt avdekket. Det kan være tale om forskjellige årsaker, som for eksempel forholdet til eksterne samarbeidende forskningsinstitusjoner, herunder farmasøytisk industri.

Kommisjonen har vurdert slike forhold, men har ikke funnet holdepunkter for at eksterne forhold av denne karakter har vært medvirkende faktorer til bruddene på god vitenskapelig praksis. Kommisjonen har heller ikke avdekket faktiske forhold som har gitt foranledning til å

iverksette mer omfattende og utdypende undersøkelser på dette punkt. Kommisjonen finner det for eksempel ikke sannsynlig at Jon Sudbø har produsert forskningsdata og – resultater på oppdrag fra farmasøytisk industri.

Kommisjonen kan imidlertid ikke se helt bort fra som en mulig årsak at Jon Sudbø kan ha vært drevet av et ønske om å tilfredsstillte uttalte eller uuttalte behov, ønsker eller lignende fra internasjonale samarbeidspartnere, herunder legemiddelindustrien, med påfølgende ære og anerkjennelse, samt økonomisk støtte til nye forskningsprosjekter. Kommisjonen kan ikke utelukke at interesser av denne karakter i noen grad kan være en forklaring (motiverende faktor) på bakgrunnen for NSAID-funnene, altså de kardiovaskulære resultatene i Lancet-artikkelen. Dette var resultater som var oppsiktsvekkende og potensielt nyttige for flere internasjonale hovedaktører innen legemiddelutvikling og produksjon.

Det er dessuten grunn til å poengtere at den typen uredelighet som gjør seg gjeldende i blant annet NCI-søknaden og Lancet-artikkelen er mulig nettopp fordi man samarbeidet med eksterne institusjoner som ikke hadde tilstrekkelig kjennskap til norske forhold.

5.6 Mangler i regelverk og lignende formelle kontrollformer

De grove bruddene på god vitenskapelig praksis som er avdekket i denne saken, er i det alt vesentlige brudd på grunnleggende og klare regler som har eksistert lenge. Forbudet mot utilbørlig manipulering og fabrikkering av forskningsdata, er regler som alle forskere må antas å kjenne godt. Kommisjonen kan dermed ikke se at de avdekkede forhold skyldes mangelen på regler.

På den annen side har kommisjonen avdekket en rekke mindre forseelser, som i sum har bidratt til et system hvor bruddene på god vitenskapelig praksis har kunnet vokse frem uten å bli avdekket tidligere. Men heller ikke her synes det etter kommisjonens oppfatning å være mangelen på regler som er problemet, men heller den enkelte forsker og institusjons kjennskap til og praktisering av de regler som vitterlig eksisterer. Som eksempel viser kommisjonen her til at doktorgradsprosjektet burde ha vært framlagt for Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Datatilsynet og Statens helsetilsyn (I dag: Sosial- og helsedirektoratet), og at dette er forhold som ingen har reagert på, verken medforfattere, veileder(e) eller ledelsen ved institusjonen, ei heller de som sto ansvarlig for godkjenning av doktorgraden.

Kommisjonens funn på dette punkt harmonerer med tre utredninger knyttet til regulering av medisinsk forskning:

I sin avsluttende rapport fra 2001 uttalte det daværende nasjonale Uredelighetsutvalget for medisinsk og helsefaglig forskning at det var viktig å ha klare regler for god vitenskapelig praksis. Det ble derfor utarbeidet en veiledning for gjennomføring av prosjekter i medisinsk og

helsefaglig forskning. Utvalget var opptatt av at tematikken skulle innarbeides i den obligatoriske delen av forskerutdanningen, men mente at det er like viktig at det utvikles et miljø for livslang læring innen forskningsetikk og god forskningspraksis. Utvalget understreket at ansvaret må ligge hos utdanningsinstitusjonene og forskningsmiljøene selv, men at det trengs et sentralt initiativ for å få prosessen i gang.

Dette harmonerer videre med Nylenna-utvalgets utredning fra 2005 om reguleringen av medisinsk og helsefaglig forskning.⁴⁶ Nylenna-utvalget fant at det ikke først og fremst var mangelen på regler som var problemet, selv om enkelte mangler fantes. Hovedproblemet var, slik utvalget så det, at reglene var fragmenterte, kompliserte og utilgjengelige, og at få hadde oversikt over regelverket. Forenkling og klargjøring av regelverket og byråkratiet, samt en klarere ansvarliggjøring av forskningsinstitusjonene, var Nylenna-utvalgets hovedanbefalinger til tiltak.

Denne innfallsvinkelen er også vektlagt forarbeidene til forskningsetikkloven.

Kommisjonens oppfatning er altså at de avdekkede forhold ikke primært knytter seg til en mangel på regler, men at det heller har skortet på tiltak for å forebygge brudd på god vitenskapelig praksis gjennom implementering av enkle og effektive rutiner. Sistnevnte er først og fremst et institusjonelt ansvar. Kommisjonen har da også merket seg at det de siste årene har vært en tiltakende oppmerksomhet rundt disse forholdene ved flere forskningsinstitusjoner, blant annet ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF, som har i gang satt en rekke tiltak for å rettlede forskere.⁴⁷

⁴⁶ NOU 2005:1 God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven).

⁴⁷ Se www.klinforsk.no. For Aker universitetssykehus, se www.forskningsjus.no, og for Ullevål universitetssykehus se http://www.ullevaal.no/modules/module_123/news_template_avdeling.asp?iCategoryId=664

6 Mulige konsekvenser

6.1 *Betraktninger om konsekvenser for forskningen*

Fabrikking av forskningsdata regnes blant de mest alvorlige former for uredelighet i forskning. Når slikt skjer, bidrar det til at samfunnets tillit til forskning generelt svekkes. For medisinsk og helsefaglig forskning kan denne tvilen om tillit også få følger for tilliten til helsetjenestene mer generelt. Tvilen kan skape utrygghet og bekymring i befolkningen. Forskersamfunnet er svært avhengig av samfunnets tillit, både for å sikre politisk vilje til å bruke offentlige budsjettmidler til forskningsfinansiering, og av hensyn til befolkningens villighet til å delta i ulike forskningsprosjekter.

De nordiske landene har tradisjonelt hatt et positivt renommé innenfor så vel klinisk som epidemiologisk forskning. Med utgangspunkt i disse landenes helse- og sykdomsregistre, samt muligheten for koplinger til fullstendige folkeregistre med entydige identifikasjonsmuligheter, har de nordiske landene tradisjonelt vært ettertraktede samarbeidspartnere i forskningsprosjekter. For små land er denne type forskningssamarbeid ofte av avgjørende betydning for å delta i den internasjonale forskningsfronten. Oppdagelse av uredelighet i tilknytning til bruk av disse registrene kan svekke det globale forskersamfunnets interesse for å samarbeide med nordiske forskere.

Forskningen er i sin natur sannhetssøkende og kritisk, og har en viktig oppgave i å stille spørsmål ved ”etablerte” sannheter. Likeledes påhviler det forskersamfunnet til enhver tid å sikre at forskningsaktivitetene skjer innenfor etiske og redelige normer. Når det avdekkes uredelig fremferd, gir den økte fokuseringen på normer og yrkesetisk praksis mulighet for fornyet diskusjon om oppfølgingen innenfor alle ledd i forskningen. Denne saken blir en ”vekker” som kan bidra til skjerpet oppmerksomhet på forebygging av uredelighet. Selv om det foreligger regler og retningslinjer for etisk og redelig forskeratferd, er det behov for kontinuerlig fokusering av disse spørsmål, ikke minst i forskerutdanningen.

Det er for kommisjonen vanskelig å ha klare oppfatninger av om denne saken spesifikt kommer til å skade omdømmet til Rikshospitalet Radiumhospitalet HF og Universitetet i Oslo, men institusjonenes navn, især førstnevnte, vil uvegerlig være forbundet med Jon Sudbø. Det vil trolig være nødvendig å sette av ressurser for å vise økt åpenhet om praktisering av retningslinjer og kvalitetssikringsrutiner for å gjenreise og opprettholde tilliten. Et forsøk på å bortforklare det som har skjedd vil lett kunne virke mot sin hensikt når det gjelder å gjenvinne befolkningen og myndighetenes tillit. Folk flest forstår og aksepterer at feil og forsømmelser av og til kan forekomme.

6.2 Mulige skadelige konsekvenser for pasientbehandling mv.

Resultater fra studiene er trolig brukt videre av mange andre forskere i sine arbeider. Når de funn det er henvist til er basert på uriktige og misvisende datagrunnlag, har dette i beste fall medført mye bortkastet arbeid og ressurser.

Mange av publikasjonene omhandler bruk av diagnostiske metoder til å påvise kreft i munnhulen og til å drøfte prognoser for behandling i forhold til diagnosetidspunkt. Dette kan ha konsekvenser for oppfølging og behandling av pasienter. Kommisjonen har ikke sett det som sin oppgave å avdekke konkrete skadevirkninger. Kommisjonen er kjent med at dette vil være et tema for Helsetilsynets egen granskning.

Kommisjonen er imidlertid kjent med at resultatene er benyttet i diskusjoner om verdien av legemidler, også som dokumentasjon i diskusjon om tilbaketrekning av legemidler. Også her vil resultatene av Sudbøs forskning kunne ha hatt negative konsekvenser både for pasientbehandling og for legemiddelbruk og -omsetning. Kommisjonen har videre registrert at det i media rapporteres at Sudbøs forskningsresultater har innvirket på diagnostikk og behandling av enkelt personer med hvite flekker i munnhulen i Tyskland, Storbritannia og USA. Videre rapporteres det i norske medier at enkeltpasienter har unnlatt å ta smertestillende tabletter, og heller valgt å leve med smerter, fordi det av Lancet-artikkelen fremgår at tablettene medførte forhøyet risiko for hjerte- og karsykdommer etc.

Dette er klart nok meget alvorlige forhold, og denne nærliggende faren for villedning av pasienter, helsepersonell og forskere med påfølgende ulempe og skadevirkninger, må ha vært åpenbar for Jon Sudbø.

7 Kritikkverdige forhold

7.1 Innledende bemerkninger

I tråd med mandatet vil kommisjonen i dette kapitlet foreta en oppsummering av det den finner er kritikkverdige forhold. For nærmere beskrivelse av fakta og kommisjonens vurderinger av Jon Sudbøs forskning, vises det til kapittel 4 til 6. De kritikkverdige forholdene kommisjonen har avdekket, knytter seg dels til fysiske personer og dels til institusjoner.

Kommisjonens granskning innebar at 60 forfattere av vitenskapelige publikasjoner og flere ansatte ved institusjoner i realiteten har vært undergitt granskning. I forhold til enkeltpersoner har kommisjonen, i tråd med det som er sagt i kapittel 2, lagt nivået for hvilke forhold som skal gi grunnlag for personkritikk relativt høyt, det vil si *grove og alvorlig brudd på god forskningsskikk voldt uaktsomt eller forsettlig*.

Kommisjonen har ikke funnet noen holdepunkter for at andre enn Jon Sudbø har medvirket til fabrikasjon av data eller begått lignede grove og alvorlige regelbrudd forsettlig eller grovt uaktsomt. Sudbøs veileder og viktigste samarbeidspartner, Albrecht Reith, må imidlertid tåle en viss kritikk for manglende aktsomhet.

At nivået for personkritikk er lagt så vidt høyt, innebærer at få personer blir utsatt for direkte kritikk fra kommisjonens side. Granskningen har avdekket flere mindre grove og alvorlige tilfeller av manglende etterlevelse av forfatterskapskriterier og omgang med pasientdata i strid med regelverket, som i og for seg kunne foranlediget kritikk mot flere. Som nevnt i kapittel 2 ville imidlertid en slik granskning av mindre grove forhold blitt uforholdsmessig krevende. Mindre grove avvik er også alvorlige for forskningen, særlig om man ser disse i sammenheng (kollektive og kumulative feil). De er en trussel mot kvaliteten på forskningen og mot befolkningens tillit til forskning. På den bakgrunn har kommisjonen valgt å påpeke mindre grove, men like fullt alvorlige kritikkverdige forhold, på mer generelt grunnlag, uten at enkeltpersoner nevnes med navn. Som redegjort for innledningsvis har kommisjonen valgt å konsentrere granskningen om *grove* brudd på god forskningsskikk, og har derfor ikke tilstrekkelig grunnlag for å navngi enkeltpersoner når det gjelder mindre alvorlige, men like fullt kritikkverdige forhold. Dessuten er det tale om feil som synes å ha vært av en viss allmenn utbredelse, dvs. at kritikken går mer på systemnivå enn enkeltindividnivå, ved at avvikene til en viss grad må ha vært kjent for og dermed tilsynelatende akseptert av ledelsen. Kommisjonen er av den oppfatning at en identifisering av enkeltindivider i en slik situasjon lett vil kunne gi et skjevt inntrykk. Slik kommisjonen ser det, er det institusjonenes oppgave å besørge forsvarlig opplæring, organisering og tilsyn med institusjonens virksomhet, inkludert

forskningsvirksomheten. Et ubetinget krav må være at lover, forskrifter og arbeidsinstrukser gjøres kjent blant de ansatte og at det føres en viss jevnlig kontroll med at reglene faktisk etterleves. Slik kommisjonen ser det, er det her tale om enkle tiltak, som for ledelsen er lite kostnadskrevende og for forskerne lite inngripende. Det skal her bemerkes at det later til at det har funnet sted en klar forbedring av disse forholdene de siste årene. Kommisjonen vil fremme mer konkrete forslag til utviklingstiltak i kapittel 8.

Når det gjelder kritikk mot institusjoner er således nivået for kritiske merknader lagt betydelig lavere, både i forhold til grovhet og sannsynliggjøring. Når det gjelder ”systemkritikken” har kommisjonen valgt å gi uttrykk for en oppfatning vi sitter igjen med, selv om inntrykkene bygger på et ufullstendig og dermed mer usikkert, grunnlag. Oppdragsgiverne har, i motsetning til enkeltpersonene, heller ikke fått anledning til å imøtegå denne kritikken. Kommisjonen vil likevel påpeke enkelte systematiske feil og mangler, fordi forskningsinstitusjoner, og ikke bare de som direkte er involvert, trolig har en del å lære av denne saken og de forhold som er avdekket i kjølvannet av den.

Det er kommisjonens håp at den institusjonelle kritikken blir oppfattet som konstruktive forbedringstiltak som kan bedre kvaliteten på og tilliten til forskningen på langt sikt.

7.2 Kritikk av enkeltpersoner

7.2.1 Jon Sudbø

På grunnlag av det faktum kommisjonen har lagt til grunn og redegjort for i kapittel 4 og vurderinger som redegjort for i kapittel 5 og 6, finner kommisjonen at Jon Sudbø har begått en rekke regelbrudd. De fleste av disse er begått forsettlig eller grovt uaktsomt, og gir utvilsomt grunnlag for kritikk og betegnelsen vitenskapelig uredelighet. Regelbruddene må ses i sammenheng. De har skjedd systematisk fra slutten av 1990-tallet og frem til uredeligheten ble avslørt i januar 2006.

Sudbø har, som redegjort for i punkt 2.4.5, fått lese blant annet to rapportutkast med vedlagt dokumentasjon. Han kom med en rekke innspill til det første utkastet, men avsto fra å kommentere det reviderte utkastet som han deretter fikk tilsendt. Sudbøs innspill har kommisjonen vurdert og tatt hensyn til i den grad kommisjonen har funnet grunnlag for det. Bortsett fra et erkjent forhold av fabrikasjon av grunnlagsmateriale i forbindelse med Lancet-artikkelen, og noen mindre innrømmelser i forhold til to andre artikler, stiller Sudbø seg i det alt vesentlige uforstående til det forhold at kommisjonens har lagt til grunn at omfanget av vitenskapelig uredelighet er langt mer omfattende.

Oppsummeringsvis dreier det seg om følgende forhold:

- Manipulasjon og fabrikasjon av data som ligger til grunn for doktorgradsavhandlingen og som ligger til grunn for 13 vitenskapelige publikasjoner, som nå må trekkes tilbake, se punkt 4.2 - 4.4.
- Manipulasjon og fabrikasjon av data som ligger til grunn for en artikkel i Journal of Clinical Oncology 2005, se punkt 4.4.
- Manipulasjon og fabrikasjon av data som ligger til grunn for en artikkel i The Lancet i 2005, se punkt 4.4.
- Manglende overholdelse av fremleggelsesplikt overfor Regional Etisk Komité og konsesjon fra Datatilsynet. Urettmessig omgang med og innsyn i sensitive pasientdata, dvs. manglende deltakersamtykke og/eller dispensasjon fra taushetsplikt fra Statens helsetilsyn (I dag: Sosial- og helsedirektoratet)., se punkt 4.2.4.
- Åpenbar feilinformasjon og misledende informasjon i publikasjoner. For eksempel hevdes det at den histologiske klassifikasjon ble foretatt av fire uavhengige patologer, at ploidityanalysen ble foretatt av fire observatører, at pasienter har vært innrullert i et årlig systematisert oppfølgingsprosjekt, at pasienter inngikk i røykeavvenningsprosjekter og lignende, se spesielt punkt 4.2.
- Bevisst villedelse i forbindelse søknad om økonomisk støtte fra National Cancer Institute (NCI), se spesielt punkt 5.3.
- Brudd på god vitenskapelig skikk for inkludering og ekskludering av forfattere til publikasjoner. Medforfattere har blitt misbrukt og villedet, se spesielt punkt 5.2 og 5.3.
- Villedning av sponsorer og arbeidsgiver og andre som har ytt økonomisk støtte til Jon Sudbø og hans forskning, herunder spesielt Kreftforeningen, Helse- og Rehabilitering og Radiumhospitalet, se kapittel 4 til 6.
- Villedning av egen doktorgradsstipendiat som fikk tildelt datamateriale som dels bygget på fabrikkerte data fra sin hovedveileder, Jon Sudbø. Konsekvensen er at stipendiaten har brukt flere år på et prosjekt som nylig ble avsluttet, men som nå må trekkes tilbake. Stipendiaten er trolig satt tilbake i minst to år i forhold til mulig disputas, se spesielt punkt 4.2.
- Skade på forskningens omdømme. Kommisjonen viser her til den faren for skade den uredelige virksomheten har hatt på tilliten til forskning generelt, se punkt 6.1.
- Fare for pasientsikkerhet. Uredelighet i forbindelse med denne typen medisinsk forskning er spesielt alvorlig fordi den medfører en nærliggende fare for at de ugyldige forskningsresultatene vil vildele pasienter, helsepersonell og forskere. Denne risikoen må ha vært åpenbar for Jon Sudbø. Selv om kommisjonen ikke har ansett det som sin oppgave å forfølge dette, er det rimelig å anta at den uredelige forskningen har hatt

uheldige og skadelige konsekvenser for diagnostisering og behandling av enkeltpasienter, se nærmere punkt 6.2.

7.2.2 Albrecht Reith

Kommisjonen har funnet grunnlag for å rette kritikk mot professor dr.med. Albrecht Reith ved Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF for enkelte forhold. Dette har først og fremst sammenheng med Reiths rolle som Jon Sudbøs doktorgradsveileder og senere fremste samarbeidspartner. Slik kommisjonen ser det, har en veileder i sin alminnelighet ansvar for å veilede og føre tilsyn med sin stipendiat. Kommisjonen har kommet til at Reith til en viss grad har sviktet som veileder ved mangelfull oppfølging. Dette har vært en medvirkende årsak til at Jon Sudbø har kunnet opptre i strid med god vitenskapelig praksis.

Kommisjonen har ikke funnet grunnlag for å si at disse feilene er voldt forsettlig eller grovt uaktsomt, eller at han har gjort seg skyldig i såkalt vitenskapelig uredelighet. Kommisjonen har funnet det godt gjort at Reith i enkelte tilfeller burde handlet annerledes, og at han er å bebreide for at han ikke gjorde det. Det er dermed tale om simpel uaktsomhet. Det later til at Reith har hatt en grenseløs tillit til Sudbø. Kommisjonen finner grunn til å bemerke at Reith har vært meget samarbeidsvillig i forbindelse med granskningen.

Reith har fått lese to utkast til rapporten og kommet med bemerkninger til enkelte faktiske forhold. Disse innspillene har kommisjonen vurdert og tatt hensyn til i den grad kommisjonen har funnet grunnlag for det. Reith har ikke reist innvendinger mot den fremsatte kritikk.

Kommisjonen vil oppsummeringsvis særlig fremheve følgende forhold som kritikkverdige:

- Mangelfull veiledning og aktsomhet i forhold til innhenting av nødvendige forhåndsvurderinger og tillatelser fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Datatilsynet og Statens helsetilsyn (I dag: Sosial- og helsedirektoratet).
- Mangelfull veiledning og aktsomhet i forhold til omgang med taushetsbelagte pasientopplysninger.
- Mangelfull veiledning og aktsomhet i forhold til praktisering av alminnelige prinsipper for forfatterskap. Her vises det til at flere forfattere tok opp Jon Sudbøs uvanlige og urettmessige praktisering av forfatterskap direkte med Reith, uten at Reith tilsynelatende fant grunn til å følge opp og korrigere denne praksisen. Tvert i mot er det kommisjonens inntrykk at Reith har beskyttet Sudbø og hindret videre utredning av beskyldinger om uakseptabel praksis.
- Manglende aktsomhet ved flere publikasjoner, hvor en rekke feil fremkommer. Som hovedveileder og sisteforfatter burde Reith ha reagert på i hvert fall enkelte av disse

feilene. Det dreier seg bl.a. om angivelsen av at fire uavhengige patologer hadde reklassifisert hele grunnlagsmaterialet for munnhulekreftprosjektet, og at fire uavhengige observatører hadde vurdert ploidityanalysene.

7.3 Kritik av institusjoner

7.3.1 Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF

Kommisjonen har funnet grunnlag for å rette kritikk mot Rikshospitalet Radiumhospitalet HF ved dets daglige ledelse for en rekke forhold. Kommisjonen har lagt til grunn at Sudbø i hele sin vitenskapelige karriere primært har vært tilknyttet Radiumhospitalet, og som dermed har hatt det daglige overordende ansvaret for hans forskning, som er utført i regi av Radiumhospitalet, jf. punkt 4.2. Det bemerkes at før 1. januar 2002 var Staten ved Helsedepartementet ansvarlig for Radiumhospitalet. Fra og med 1. januar 2002 ble Radiumhospitalet et eget helseforetak og dermed eget rettssubjekt. Fra og med 1. januar 2005 ble Rikshospitalet HF og Radiumhospitalet HF fusjonert til ett helseforetak og rettssubjekt - Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF. Helseforetaket har ikke fått anledning til å imøtegå denne kritikken, jf. punkt 2.4.6.

Kommisjonen understreker innledningsvis at denne kritikken ikke bygger på omfattende undersøkelser av ledelsen, men heller på mer eller mindre klare inntrykk som kommisjonen sitter igjen med etter granskningen av en konkret personalsak. Kommisjonen finner det likevel riktig å gi uttrykk for disse inntrykkene.

Når en forskningsinstitusjon, som sykehuset er, legger forholdene til rette for forskning ved sin institusjon, må den være beredt til å bære det hele og fulle ansvar for den enkelte forsker og det aktuelle forskningsprosjektet, uavhengig av om andre også har et selvstendig ansvar. Pasienter og andre som forholder seg til sykehuset, herunder samarbeidende institusjoner, må kunne legge til grunn at forskere ved sykehuset opererer på vegne av det aktuelle sykehuset, og at sykehuset har det overordende ansvaret.

Helseforetaket må således tåle kritikk for det som fremstår som mangelfull opplæring, styring og kontroll med Jon Sudbø og andre ansattes forskningsvirksomhet ved institusjonen. Dette har trolig vært en medvirkende årsak til at den uredelige forskningen kunne finne sted og foregå over så vidt langt tid.

Flere forskere ved institusjonen har beskrevet situasjoner fra tidligere perioder som for kommisjonene indikerer en urovekkende manglende oppmerksomhet overfor gjeldende regler for god forskningsskikk. Dette gjelder spesielt regler om taushetsplikt, personvern, forfatterskap og forhåndsvurdering av forskningsprosjekter, som er de reglene som har vært særlig aktuelle i denne saken. Videre har ansvarsforholdene ved institusjonens forskning vært uklar, og for mye

av virksomheten har vært overlatt til den enkelte forsker. Uakseptable forhold som faktisk ble påpekt, og som kunne avslørt den uredelige forskningen, har ikke blitt fulgt opp og håndtert på en tilfredsstillende måte.

Her skal det bemerkes at det ikke mangler på gode intensjoner og forsetter. Ledelsen har vært meget klare på eget ansvar og høye forventninger til egne ansatte. I samtaler med kommisjonen har ledelsen vist til interne arbeidsinstrukser og andre tiltak som for eksempel det såkalte Protokollutvalget og et koordineringskontor for forskning, som er ment å bidra til implementering av regelverk og forbedret forskningspraksis. Ledelsen har også vært meget klar på at de ansatte forventes å overholde alle lover, forskrifter og arbeidsinstrukser, herunder så vel Helsinki-deklarasjonen som Vancouver-reglene. Kommisjonen sitter likevel igjen med et inntrykk av at disse tiltakene ikke har blitt fulgt godt nok opp. På den måten har det kunnet utvikle seg en holdning hos de ansatte om at det likevel ikke var så nøye med for eksempel taushetsplikt, tilråding fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk og praktisering av forfatterskapskriteriene. Flere har overfor kommisjonen gitt uttrykk for at Vancouver-reglene ikke er bindende for dem – de er bare veiledende, mens ledelsen har fremholdt at de klart nok er bindende for deres ansatte. Denne diskrepansen og uklarheten må ledelsen ta ansvaret for.

Kommisjonen har et inntrykk av at forholdene har blitt/er i ferd med å bli bedre. Mangelfull lederoppfølging av forskningen var neppe et uvanlig fenomen ved enkelte norske forskningsinstitusjoner for noen år tilbake. Forskere har tradisjonelt arbeidet meget fritt, både ved universiteter og ved norske sykehus. Klinikere har blitt oppfordret til å drive forskning, men det har trolig ikke vært tilstrekkelig bevissthet knyttet til de ulike rollene og de dels ulike krav som stilles til disse, verken hos forskerne eller ledelsen. Mangelfulle og sviktende rutiner, og mangelfullt system for å varsle om uregelmessigheter, har vært en uheldig kombinasjon for Radiumhospitalet. Det medisinske forskningsmiljøet er således inne i en endringsfase når det gjelder organisering og formalia rundt medisinsk forskning. Kommisjonen tror at denne konkrete saken har vært en vekker for så vel denne som andre forskningsinstitusjoner, og vil trolig bidra til å fremskynde denne utviklingsprosessen.

Kommisjonen finner likefullt grunn til å fastholde kritikken mot Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF. De kritikkverdige forholdene kan oppsummeres slik:

- Manglende forhåndskontroll med og organisering av Sudbøs doktorgradsprosjekt, herunder angivelse av ansvarsforhold.
- Manglende opplæring og bevisstgjøring av Sudbø og andre ansatte om regler for håndtering av pasientmateriale, forhåndsvurdering av forskningsprosjekter og forfatterskap.

- Mangelfull ledelse og rutiner for å avdekke og håndtere avvik fra interne instruksjoner med videre.

7.3.2 Universitetet i Oslo – Odontologen

Kommisjonen finner grunn til å rette en viss kritikk mot Universitetet i Oslo ved Odontologisk fakultet for utleveringen av pasientmateriale og -data fra Odontologen, til Jon Sudbø og Albrecht Reith uten at det forelå deltakersamtykke eller dispensasjon fra taushetsplikten slik kravene var på den tiden, jf. punkt 4.2.7, jf. 4.2.4. Utleveringen av data fremstår derfor som i strid med dagjeldende regelverk. Universitetet i Oslo har ikke fått anledning til å imøtegå denne kritikken, jf. punkt 2.4.6.

Herunder bemerkes det at Jon Sudbø kun har vært ansatt i en 20 % stilling ved Universitetet i Oslo fra 2. mai 2005 til primo 2006. Og at Universitetet i denne perioden har hatt et mer sekundært overordnet ansvar for Jon Sudbøs forskningsvirksomhet, sammenlignet med Rikshospitalet Radiumhospitalet HF.

7.3.3 Universitetet i Bergen – Gades institutt

Kommisjonen har funnet grunn til å rette en viss kritikk mot Universitetet i Bergen, ved Avdeling for patologi, ”Gades institutt”, for å ikke å ha forsikret seg om Jon Sudbø og Albrecht Reith hadde innhentet samtykke fra pasientene eller dispensasjon fra taushetsplikten da de fikk utlevert pasientmateriale og data, jf. punkt 4.2.7, jf. 4.2.4. Utleveringen av data fremstår derfor som i strid med dagjeldende regelverk. Universitetet i Bergen har ikke kommentert kommisjonens utkast til kritikk.

7.3.4 Kreftregisteret

Kommisjonen vurderte hvorvidt det var grunnlag for å rette en viss kritikk mot Kreftregisteret for å ikke å ha forsikret seg om Jon Sudbø og Albrecht Reith hadde innhentet samtykke fra pasientene eller dispensasjon fra taushetsplikten da de fikk utlevert kreftregisterdata koblet til sine pasientdata i 1996, jf. punkt 4.2.7, jf. 4.2.4. Av rammekonsesjonen av 9. desember 1985 punkt 4.3 nr. 2, tredje strekpunkt, fremgår det at utlevering av opplysninger til forskningsformål var betinget av iakttagelse av reglene om taushetsplikt, eventuelt etter dispensasjon. Noen dispensasjon for den aktuelle utlevering er ikke gitt.

Kreftregisteret ble varslet om at kommisjonen vurderte å gi uttrykk for en viss kritikk på dette grunnlag, og har benyttet seg av retten til å kommentere et tidligere utkast til rapport punkt 7.3.4. Kreftregisteret har i brev til kommisjonen 20. juni 2006 anført at utkastet til kritikk er basert på feilaktig oppfatning av Kreftregisterets forskjellige roller. Kreftregisteret hevder at de oppfattet Jon Sudbøs anmodning av 20. februar 1996 som en rutinemessig anmodning om

oppfølgingsdata for pasienter ved Radiumhospitalet, Avdeling for patologi, som ikke krevde forhåndstillatelser, som for eksempel dispensasjon fra taushetsplikt, se nærmere punkt 4.2.7.

Kommisjonen har vurdert Kreftregisterets merknader, og sammenholdt dette med de opplysninger som gis i Jon Sudbøs brev av 20. februar 1996 til Kreftregisteret, sitert i punkt 4.2.7, og andre opplysninger i saken. På den bakgrunn legger kommisjonen til grunn at det fremgår av brevet at det er tale om et forskningsprosjekt, noe Kreftregisteret burde ha forstått. Utleveringen av data fremstår dermed som i strid med konsesjonsvilkårene.

7.4 Generelle bemerkninger

Kommisjonen har som nevnt gransket samtlige 60 medforfattere. Kommisjonen har gjennomgått den enkeltes rolle for spesielt å se om noen kan mistenkes for å ha vært med på fabrikking av forskningsdata eller lignende grove brudd på god vitenskapelig praksis. Kommisjonen har kommet til at det ikke finnes holdepunkter for at noen andre enn Jon Sudbø forsettlig eller grovt uaktsomt har medvirket til fabrikasjon av data eller har begått lignende grove og alvorlige brudd på god vitenskapelig praksis.

Kommisjonen har blant annet av allmennpreventive årsaker likevel funnet grunnlag for å trekke frem enkelte kritikkverdige forhold på mer generelt grunnlag.

Kommisjonen stiller seg undrende til at de brudd på god vitenskapelig praksis som er avdekket, trolig har pågått over en så vidt lang periode uten at noen har oppdaget det. Kommisjonen har i kapittel 5 berørt hvordan dette kan ha skjedd. Jon Sudbø har tydeligvis hatt hovedansvaret for de artikler hvor han er førsteforfatter. Han har hatt full kontroll over datagrunnlaget og de analyser som er gjort. Han har videre hatt full kontroll over hvem som har vært medforfatter og hvem som ikke har vært det. Dermed har han kunnet fordele arbeidsoppgaver slik at de forskjellige bidragsytere/medforfattere ikke har hatt særlig innsikt i de øvrige bidragsyteres/medforfatteres faktiske oppgaver og bidrag. Medforfatterne har gjennom denne fordelinger av arbeidsoppgaver blitt ført bak lyset ved at medforfattere bare har blitt involvert i nokså begrenset grad. Samtidig har de vært involvert på en slik måte at de ”likevel” har akseptert forfatterskapet. Flere har riktignok uttrykt tvil om de burde vært med som medforfatter, og tatt opp dette med Jon Sudbø og Albrecht Reith. Enkelte har til og med påpekt at den medforfatterpraksis som Jon Sudbø fulgte var uakseptabel, og har gjort dette klart overfor Jon Sudbø og Albrecht Reith. De har da fått beskjed om at det synet er tatt til etterretning og at det ikke skulle gjenta seg. Det ble likevel ikke noen bedring. Disse forfatterne har i stedet blitt ekskludert fra videre samarbeid.

I ettertid er det klart at mange burde ha blitt mistenksomme, reagert kraftigere og undersøkt forholdene nærmere. Herunder har trolig flere hatt foranledning til å varsle ledelsen

ved institusjonen. Det er også flere i det medisinske miljøet som har vært mistenksomme og skeptiske til Jon Sudbøs forskning og påpekt dette både overfor Jon Sudbø, Albrecht Reith og ledelsen ved Radiumhospitalet. Det har imidlertid ikke eksistert gode rutiner for varsling, og kritikk mot Jon Sudbø har blitt avfeid, bortforklart og ”kokt bort”. Flere har også overfor kommisjonen gitt uttrykk for at de ikke ønsket å komme i en varslingsposisjon, og at de av den grunn avsto fra å gjøre nærmere undersøkelser. De hevder at det ville være en stor personlig belastning å komme i en varslingsposisjon, særlig når man sto overfor en forsker som hadde en slags status av å være miljøets ”gullgutt”.

At kommisjonen ikke har valgt å foreta nærmere og mer inngående granskning av enkeltpersoner for mindre grove brudd på god vitenskapelig praksis, er også begrunnet i at kommisjonen oppfatter at praktiseringen av forfatterskapskriterier neppe er unike for denne saken.

Flere medforfattere har blitt oppført uten at de har hatt kjennskap til dette. Enkelte av disse har fått kjennskap til slike oppføringer etter publisering og tatt opp det uakseptable ved denne gjennomføringsmåten med Jon Sudbø, uten at det har fått konsekvenser. Disse forhold kunne og burde ha vært rapportert til ledelsen, og gitt ledelsen mulighet til å gripe inn på et mer prinsipielt grunnlag. Et gjennomgående trekk synes å være at mange av medforfatterne har hatt et relativt lite bevisst forhold til det ansvaret det innebærer å stå som medforfatter på en vitenskapelig publikasjon. De har med andre ord tatt for lett på denne rollen og dette ansvaret.

Media har viet stor oppmerksomhet rundt det forhold at Jon Sudbøs samboer, Wanja Kildal, og hans bror, Asle Sudbø, har vært medforfattere på flere publikasjoner. Kommisjonen vil av den grunn avslutningsvis bemerke at de begge har samarbeidet med kommisjonen og bidratt til å opplyse saken. Hensett til det omfattende mediefokus, og derigjennom mistenkeliggjøring, som har vært rettet mot disse, finner kommisjonen grunn til å understreke at granskningen ikke har avdekket holdepunkter for at noen av dem har gjort seg skyldig i eller medvirket til vitenskapelig uredelighet.

8 Anbefalinger

8.1 Institusjonene

Som redegjort for i kapittel 5 er kommisjonen av den oppfatning at de brudd på god vitenskapelig praksis som er avdekket, neppe kan forklares med mangel på forskningsetiske regler og prinsipper. Ei heller kan de alene forklares gjennom en henvisning til en enkelt uredelig forsker. Her er det et samvirke av en rekke uheldige omstendigheter som har spilt inn. Kommisjonen har på denne bakgrunn valgt å fremheve forskningsmiljøets, og især forskningsinstitusjonens, kollektive ansvar for å fremme redelig og etisk forsvarlig forskning av god kvalitet.

Kommisjonen anser det for å ligge utenfor dens mandat å komme med detaljerte forslag til hvordan forbedringer av interne institusjonelle kontrollrutiner og organiseringen av forskningen skal gjennomføres. Kommisjonen vil likevel peke på noen forhold av mer generell karakter, som vil kunne være effektive og relativt enkle å iverksette:

Institusjonell implementering av gjeldende regelverk

Forskningsinstitusjoner må i større grad bevisstgjøre alle forskere og veiledere om hvilke regler som gjelder, og hvilket ansvar som knytter seg til brudd på regelverket.

Det å sørge for at gjeldende lover og regler blir fulgt og håndhevet, er i stor grad et institusjonelt system- og ledelsesansvar, hvor det etter kommisjonens vurdering foreligger et klart potensial for forbedringer. For eksempel må den ansvarlige forskningsinstitusjon ha tilfredsstillende oversikt over og kontroll med alle forskningsprosjekter som foregår ved eller i regi av den, uten at det behøver å komme i konflikt med den akademiske frihet. Behovet for forebyggende arbeid, og forskningsinstitusjonenes ansvar for utvikling av miljøer som ivaretar livslang læring innenfor forskningsetikk og god forskningspraksis understrekes også i forarbeidene til den nylig vedtatte forskningsetikkloven (ikke i kraft). For eksempel kunne institusjonene vært tydeligere på om og i hvilken grad Vancouver-reglene er å anse som bindende for deres ansatte. Kommisjonen viser også her til de enkle, men gode råd som fins i *Veiledning for gjennomføring av prosjekter i medisinsk og helsefaglig forskning* (vedlegg 5).

Datahåndtering og etisk vurdering av prosjekter

Som et minimum bør institusjonene ha rutiner for å sikre at nødvendige tillatelser for forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale, personopplysninger og/eller dyr foreligger ved igangsetting av forskningsprosjekter. I tillegg bør for eksempel universitetene kreve dokumentasjon for at dette foreligger når doktorgradsavhandlinger blir innlevert.

Arkivering av forskningsdata

Forskningsinstitusjonene bør etablere ordninger som sikrer arkivering og oppbevaring av forskningsdata, slik f eks Forskningsrådet stiller krav om ved tildeling av midler.

Innholdet i veilederrollen

Innholdet i veilederrollen må tydeliggjøres bedre, og veileder bør pålegges et tydeligere ansvar når det gjelder å sikre forståelse av forskningsetiske forhold.

Varsling

Det bør også legges bedre til rette for varsling av feil og mangler, for eksempel ved opprettelsen av et forskerombud, slik enkelte har foreslått.

8.2 Tidsskriftene

Denne saken har etter kommisjonens vurdering avdekket enkelte svakheter i de rutiner som praktiseres i forbindelse med publisering av medisinske forskningsartikler. For å bidra til at det regelverket som eksisterer faktisk etterleves, mener kommisjonen at medisinske tidsskrifter bør innføre og praktisere et system hvor alle medforfattere trekkes med i kommunikasjonen med tidsskriftene. De bør bli tilskrevet og orientert om at de er angitt som medforfattere, og de bør enkeltvis avgi sine bekreftelser om dette direkte til de respektive redaksjoner. Forfatterne bør samtidig gi en skriftlig redegjørelse for hva deres intellektuelle bidrag til arbeidet består i, noe enkelte tidsskrifter krever allerede i dag. Likeledes mener kommisjonen at det vil være rimelig at alle medforfattere får tilsendt review-uttalelser. På denne måten styrkes ansvarliggjøring av den enkelte forfatter, og en vil samtidig kunne unngå at forskere oppføres som forfattere uten å ha kjennskap til dette.

Dersom slike prinsipper hadde blitt anvendt på Lancet-artikkelen, er det etter kommisjonens vurdering nokså sannsynlig at forskningsjukset ville ha blitt avslørt allerede før publisering, særlig tatt i betraktning nokså negative uttalelser og kritiske spørsmål fra en av

fagfellene som vurderte artikkelen. Tilsvarende prinsipper bør gjelde for bidragsytere som er oppført under acknowledgements.

Med bruk av moderne elektronisk kommunikasjon kan ikke kommisjonen se at disse forslag til endrede rutiner skulle innebære vesentlige administrative eller økonomiske byrder. For å lette de administrative utfordringene bør det derfor stilles krav om at innsendelse av manus ledsages av en liste med e-postadresser til samtlige forfattere/medforfattere og bidragsytere.

Kommisjonen har videre vurdert hvorvidt systemet med ”fast track publishing” som enkelte tidsskrifter praktiserer, kan ha uheldige virkninger, i betydningen av at det går for kort tid mellom fagfellevurderingen og publisering til å kunne fange opp faglige innvendinger til arbeidet. Kommisjonen begrenser seg her til å reise problemstillingen. Selv om de personer som blir benyttet som fagfeller i et ”fast track” review-system har solid faglig tyngde og integritet, kan en likevel ikke se helt bort fra at tidspresset som ligger innbakt i selve systemet, genererer en unødig risiko for at feil ikke oppdages.

8.3 Kommisjonens avsluttende merknad

Kommisjonen vil avslutningsvis bemerke at selv om denne saken har vært meget alvorlig og tragisk for enkeltpersoner, institusjoner og norsk forskning mer generelt, finnes det tilsynelatende en bemerkelsesverdig vilje innad i forskningsmiljøet til å snu saken til noe positivt – noe alle kan ta lærdom av. Hyppige avisinnlegg, debatter og seminarer har vist et allerede stort engasjement i mange forskningsmiljøer. Kommisjonen vil støtte opp om en slik tankegang, og samtidig advare mot forsøk på å feie denne ekstraordinære saken under teppet – fordi den *er* ekstraordinær - og bare fortsette som før.

Tvert i mot gir denne saken anledning til en grundig diskusjon av ulike sider ved de normer som knytter seg til god forskningsskikk. Det kollektive forskningsmiljøet må ta et krafttak for å tydeliggjøre forskningens tradisjonelle idealer om ærlighet, grundighet, etterrettelighet og åpenhet. Og det må synliggjøres for allmennheten, slik at befolkningens tillit til norsk forskning opprettholdes og styrkes.

Vedlegg

Vedlegg 1: Jon Sudbøs publikasjonsliste⁴⁸

- 1: Sudbo J, Lee JJ, Lippman SM, Mork J, Sagen S, Flatner N, Ristimaki A, Sudbo A, Mao L, Zhou X, Kildal W, Evensen JF, Reith A, Dannenberg AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1359-66.
- 2: Sudbo J. Novel management of oral cancer: a paradigm of predictive oncology. *Clin Med Res*. 2004 Nov;2(4):233-42. Review.
- 3: Kildal W, Risberg B, Abeler VM, Kristensen GB, Sudbo J, Nesland JM, Danielsen HE. beta-catenin _expression, DNA ploidy and clinicopathological features in ovarian cancer: a study in 253 patients. *Eur J Cancer*. 2005 May;41(8):1127-34. Epub 2005 Apr 14.
- 4: Lilleby W, Sudbo J, Fossa SD. [Biology and treatment options during the development of prostate cancer] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005 Mar 3;125(5):571-4. Review. Norwegian.
- 5: Sudbo J, Samuelsson R, Risberg B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Puntervold R, Sigstad E, Davidson B, Reith A, Berner A. Risk markers of oral cancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1927-33.
- 6: Sudbo J, Reith A. The evolution of predictive oncology and molecular-based therapy for oral cancer prevention. *Int J Cancer*. 2005 Jun 20;115(3):339-45. Review.
- 7: Lippman SM, Sudbo J, Hong WK. Oral cancer prevention and the evolution of molecular-targeted drug development. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 10;23(2):346-56. Review.
- 8: Kildal W, Kaern J, Kraggerud SM, Abeler VM, Sudbo J, Trope CG, Lothe RA, Danielsen HE. Evaluation of genomic changes in a large series of malignant ovarian germ cell tumors--relation to clinicopathologic variables. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004 Nov;155(1):25-32.
- 9: Sudbo J, Lippman SM, Lee JJ, Mao L, Kildal W, Sudbo A, Sagen S, Bryne M, El-Naggar A, Risberg B, Evensen JF, Reith A. The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1;350(14):1405-13.
- 10: Sudbo J, Reith A, Florenes VA, Nesland JM, Ristimaki A, Bryne M. COX-2 _expression in striated muscle under physiological conditions. *Oral Dis*. 2003 Nov;9(6):313-6.
- 11: Sudbo J. Non-invasive early diagnosis of oral cavity malignancies. *Anal Cell Pathol*. 2003;25(4):157-8.
- 12: Sudbo J, Bryne M, Mao L, Lotan R, Reith A, Kildal W, Davidson B, Soland TM, Lippman SM. Molecular based treatment of oral cancer. *Oral Oncol*. 2003 Dec;39(8):749-58. Review.
- 13: Sudbo J. Protection of research subjects. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):188-92; author reply 188-92.

⁴⁸ Hentet fra www.pubmed.gov januar 2006. Ikke uttømmende.

- 14: Sudbo J. [Chemoprevention of oral cancer] Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 May 29;123(11):1518-21. Review. Norwegian.
- 15: Sudbo J. [Chemoprevention: treatment of persons at high risk of cancer] Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 May 29;123(11):1514-7. Review. Norwegian.
- 16: Sudbo J, Ristimaki A, Sondresen JE, Kildal W, Boysen M, Koppang HS, Reith A, Risberg B, Nesland JM, Bryne M. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions. *Oral Oncol.* 2003 Jul;39(5):497-505.
- 17: Scully C, Sudbo J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med.* 2003 May;32(5):251-6. Review.
- 18: Sudbo J, Reith A. When is an oral leukoplakia premalignant? *Oral Oncol.* 2002 Dec;38(8):813-4; author reply 811-2. No abstract available.
- 19: Sudbo J, Reith A. Which putatively pre-malignant oral lesions become oral cancers? Clinical relevance of early targeting of high-risk individuals. *J Oral Pathol Med.* 2003 Feb;32(2):63-70. Review.
- 20: Reith A, Sudbo J. Impact of genomic instability in risk assessment and chemoprevention of oral premalignancies. *Int J Cancer.* 2002 Sep 20;101(3):205-9. Review.
- 21: Sudbo J. [Adverse effects of COX-2 inhibitors] Tidsskr Nor Laegeforen. 2002 Jan 10;122(1):102-3. Norwegian.
- 22: Sudbo J. [DNA ploidy analysis--a possibility for early identification of patient with risk of oral cancer] *Lakartidningen.* 2001 Nov 7;98(45):4980-4. Review. Norwegian.
- 23: Sudbo J. Pathology in disgrace? *J Pathol.* 2002 Feb;196(2):244-5. No abstract available.
- 24: Sudbo J, Kildal W, Johannessen AC, Koppang HS, Sudbo A, Danielsen HE, Risberg B, Reith A. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):456-62.
- 25: Sudbo J, Warloe T, Aamdal S, Reith A, Bryne M. [Diagnosis and treatment of oral precancerous lesions] Tidsskr Nor Laegeforen. 2001 Oct 30;121(26):3066-71. Norwegian.
- 26: Sudbo J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. *Oral Oncol.* 2001 Oct;37(7):558-65.
- 27: Sudbo J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):376-7.
- 28: Sudbo J, Bryne M, Johannessen AC, Kildal W, Danielsen HE, Reith A. Comparison of histological grading and large-scale genomic status (DNA ploidy) as prognostic tools in oral dysplasia. *J Pathol.* 2001 Jul;194(3):303-10.
- 29: Sudbo J, Reith A, Lingjaerde OC. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med.* 2001 Jun 28;344(26):2029. No abstract available.

- 30: Sudbo J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J Med.* 2001 Apr 26;344(17):1270-8.
- 31: Sudbo J, Marcelpoil R, Reith A. New algorithms based on the Voronoi Diagram applied in a pilot study on normal mucosa and carcinomas. *Anal Cell Pathol.* 2000;21(2):71-86.
- 32: Sudbo J, Marcelpoil R, Reith A. Caveats: numerical requirements in graph theory based quantitation of tissue architecture. *Anal Cell Pathol.* 2000;21(2):59-69.
- 33: Sudbo J, Bankfalvi A, Bryne M, Marcelpoil R, Boysen M, Piffko J, Hemmer J, Kraft K, Reith A. Prognostic value of graph theory-based tissue architecture analysis in carcinomas of the tongue. *Lab Invest.* 2000 Dec;80(12):1881-9.
- 34: Danielsen HE, Kildal W, Sudbo J. [Digital image analysis in pathology--exemplified in prostatic cancer] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2000 Feb 10;120(4):479-88. Review. Norwegian.
- 35: Bryne M, Boysen M, Alfsen CG, Abeler VM, Sudbo J, Nesland JM, Kristensen GB, Piffko J, Bankfalvi A. The invasive front of carcinomas. The most important area for tumour prognosis? *Anticancer Res.* 1998 Nov-Dec;18(6B):4757-64. Review.
- 36: Zhang Z, Suo Z, Sudbo J, Holm R, Boysen M, Reith A. Diagnostic implications of p53 protein reactivity in nasal mucosa of nickel workers. *Anal Quant Cytol Histol.* 1997 Aug;19(4):345-50.
- 37: Xie X, Clausen OP, Sudbo J, Boysen M. Diagnostic and prognostic value of nucleolar organizer regions in normal epithelium, dysplasia, and squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1997 Jun 1;79(11):2200-8.
- 38: Bjaalie JG, Sudbo J, Brodal P. Corticopontine terminal fibres form small scale clusters and large scale lamellae in the cat. *Neuroreport.* 1997 May 6;8(7):1651-5.

Vedlegg 2: Utviklingen av forfatterskapskriteriene

<p>1997</p> <p>International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med. 1997 Jan 23;336(4):309-15.</p>	<p>Authorship</p> <p>All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.</p> <p>Authorship credit should be based only on substantial contributions to</p> <p>(a) conception and design, or analysis and interpretation of data; and to</p> <p>(b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on</p> <p>(c) final approval of the version to be published. Conditions (a), (b), and (c) must all be met.</p> <p>Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author. Editors may ask authors to describe what each contributed; this information may be published.</p> <p>Increasingly, multicenter trials are attributed to a corporate author. All members of the group who are named as authors, either in the authorship position below the title or in a footnote, should fully meet the above criteria for authorship. Group members who do not meet these criteria should be listed, with their permission, in the Acknowledgments or in an appendix (see Acknowledgments). The order of authorship should be a joint decision of the coauthors. Because the order is assigned in different ways, its meaning cannot be inferred accurately unless it is stated by the authors.</p> <p>Authors may wish to explain the order of authorship in a footnote. In deciding on the order, authors should be aware that many journals limit the number of authors listed in the table of contents and that the National Library of Medicine lists in MEDLINE only the first 24 plus the last author when there are more than 25 authors.</p>
<p>2003</p> <p>Davidoff F, Godlee F, Hoey J, Glass R, Overbeke J, Utiger R, Nicholls MG, Horton R, Nylenna M, Hojgaard L, Kotzin S; International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. J Am Osteopath Assoc. 2003 Mar;103(3):137-49.</p>	<p>Authorship</p> <p>All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article. Authorship credit should be based only on</p> <p>(1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;</p> <p>(2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and</p> <p>(3) final approval of the version to be published.</p> <p>Conditions 1, 2, and 3 must all be met. Acquisition of funding, the collection of data, or general supervision of the research group, by themselves, do not justify authorship. Authors should provide a description of what each contributed, and editors should publish that information. All others who contributed to the work who are not authors should be named in the Acknowledgments, and what they did should be described</p>

	<p>(see Acknowledgments, page 140). Increasingly, authorship of multicenter trials is attributed to a group. All members of the group who are named as authors should fully meet the above criteria for authorship. Group members who do not meet these criteria should be listed, with their permission, in the Acknowledgments or in an appendix (see Acknowledgments, page 140). The order of authorship on the byline should be a joint decision of the coauthors. Authors should be prepared to explain the order in which authors are listed.</p>
--	--

<p>2006</p> <p>Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication</p> <p>Updated February 2006</p> <p>www.icmje.org</p>	<p>II.A Authorship and Contributorship</p> <p>II.A.1. Byline Authors</p> <p>An “author” is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study, and biomedical authorship continues to have important academic, social, and financial implications. (1) In the past, readers were rarely provided with information about contributions to studies from those listed as authors and in acknowledgments. (2) Some journals now request and publish information about the contributions of each person named as having participated in a submitted study, at least for original research. Editors are strongly encouraged to develop and implement a contributorship policy, as well as a policy on identifying who is responsible for the integrity of the work as a whole. While contributorship and guarantorship policies obviously remove much of the ambiguity surrounding contributions, it leaves unresolved the question of the quantity and quality of contribution that qualify for authorship. The International Committee of Medical Journal Editors has recommended the following criteria for authorship; these criteria are still appropriate for those journals that distinguish authors from other contributors.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Authorship credit should be based on <ol style="list-style-type: none"> 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. <p>Authors should meet conditions 1, 2, and 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • When a large, multi-center group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript (3). These individuals should fully meet the criteria for authorship defined above and editors will ask these individuals to complete journal-specific author and conflict of interest disclosure forms. When submitting a group author manuscript, the corresponding author should clearly indicate the preferred citation and should clearly identify all individual authors as well as the group name. Journals will generally list other members of the group in the acknowledgements. The National Library of Medicine indexes the group name and the names of individuals the group has identified as being directly responsible for the manuscript. • Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not justify authorship. • All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed. • Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Some journals now also request that one or more authors, referred to as “guarantors,” be identified as the persons who take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article, and publish that information. Increasingly, authorship of multi-center trials is attributed to a group. All members of the group who are named as authors should fully meet the above criteria for authorship. The order of authorship on the byline should be a joint decision of the co-authors. Authors should be prepared to explain the order in which authors are listed.
---	--

<p>1997</p> <p>International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med. 1997 Jan 23;336(4):309-15.</p>	<p>Acknowledgments</p> <p>At an appropriate place in the article (the title-page footnote or an appendix to the text; see the journal's requirements) one or more statements should specify (a) contributions that need acknowledging but do not justify authorship, such as general support by a departmental chair; (b) acknowledgments of technical help; (c) acknowledgments of financial and material support, which should specify the nature of the support; and (d) relationships that may pose a conflict of interest. Persons who have contributed intellectually to the paper but whose contributions do not justify authorship may be named and their function or contribution described — for example, "scientific advisor," "critical review of study proposal," "data collection," or "participation in clinical trial." Such persons must have given their permission to be named. Authors are responsible for obtaining written permission from persons acknowledged by name, because readers may infer their endorsement of the data and conclusions. Technical help should be acknowledged in a paragraph separate from those acknowledging other contributions.</p>
<p>2003</p> <p>Davidoff F, Godlee F, Hoey J, Glass R, Overbeke J, Utiger R, Nicholls MG, Horton R, Nylenna M, Hojgaard L, Kotzin S; International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. J Am Osteopath Assoc. 2003 Mar;103(3):137-49.</p>	<p>Acknowledgments</p> <p>List all contributors who do not meet the criteria for authorship, such as a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Financial and material support should also be acknowledged. Groups of persons who have contributed materially to the paper but whose contributions do not justify authorship may be listed under a heading such as "clinical investigators" or "participating investigators," and their function or contribution should be described—for example, "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," or "provided and cared for study patients." Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, all persons must have given written permission to be acknowledged.</p>

<p>2006 Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Updated February 2006 www.icmje.org</p>	<p>II.A.2. Contributors Listed in Acknowledgments</p> <p>All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgments section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Editors should ask authors to disclose whether they had writing assistance and to identify the entity that paid for this assistance. Financial and material support should also be acknowledged. Groups of persons who have contributed materially to the paper but whose contributions do not justify authorship may be listed under a heading such as “clinical investigators” or “participating investigators,” and their function or contribution should be described—for example, “served as scientific advisors,” “critically reviewed the study proposal,” “collected data,” or “provided and cared for study patients.” Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, all persons must give written permission to be acknowledged.</p>
--	---

Vedlegg 3: Filer og lister som Kommisjonen har benyttet i granskningen av artiklene i New England Journal of Medicine i 2001 og 2004

Filnavn	Records	Notat	Kilde / år ⁴⁹
Updated rawdata (Excel)	150 records	Første fil sendt til USA for New England Journal of Medicine 2004 Har ikke koplingsnøkkel	JJL 2006
Sudbø8 (Excel)	150 records	Siste fil sendt til USA for New England Journal of Medicine 2004 Har ikke koplingsnøkkel	JJL 2006
Reith papirliste (rawdata munnslimhinne)	150 records	Identisk med Sudbø8 på datovariabler – inneholder i tillegg blokknummer på 142 records som muliggjør kopling	AR 2006
L29 (Excel)	147 records (blokknummer)	Inneholder samme blokknummer som Reith papirliste. Overskriften på listen er ” Dato: 15.04.98 Hovedjournal Jnr L29 Prosjekt Munnslimhinne Parafinblokker fra Haukeland”	Radiumhospitalet
L31 (Excel)	106 records (Blokknummer)	Dato: april 1998 Hovedjournal Jnr: L31 Materiale: munnslimhinne. Parafinblokker fra Haukeland. Snittet 50umxn. Metode: monolayerfremstilling. Protease 60min, Hydrolyse 60min	Oversendt fra HD 2006
L34 (Excel)	69 records (blokknummer)	Dato: 08.03.99 Hovedjournal Jnr: L34 Materiale: Dysplasier fra odont.fak. Mottatt blokker, snittet 50um + 3 ufargede snitt Metode: Monolayer Feulgen farget + farge HE av 1 ufarget snitt Protease 0.5mg/ml i 60 min 37C. 5N HCl 60min Basisk Fuchsin 2timer OBS! Etter avtale med Jon Går denne protokollen ut. Prøvene i denne serien får L31 23.10.01 Ryddet isnitt og blokker . Snitt ikke endret til L31. Derfor arkivert under L34 . Prosjektansvarlig: Jon Sudbø Sign: Dato:	Oversendt fra HD 2006
L47 (Excel)	46 records (blokknummer)	Dato: 24.03.00 Hovedjournal Jnr.L47 Jnr.L47 Materiale: Normal munnslimhinne Metode: monolayer fra parafininnstøpt materiale 1. Snittes et HE-snitt, hvis lite materiale lages kun monolayer 2. Snittes nx 50 um snitt 3. Snittes et HE2-snitt	Oversendt fra RP 2006

⁴⁹ JJL=J.Jack Lee, AR=Albrecht Reith, JS= Jon Sudbø, HD=Håvard Danielsen, RP= Ruth Punthervold

		Prosjektansvarlig:Jon Sudbø Sign: Dato: utskriftsdato:25.03.00 Desember 2000. prosjekt avsluttet levert til Jon Dato: 24.03.00 Hovedjournal	
Ploidiliste (Excel)	393 linjer i Excel- arket	Filnavn: Alle Originale blokker og HE-snitt korrelert til ploidiprep og L29 serien.xls Inneholder link mellom ploidipreparat og blokknummer og link til L29 serien	Produsert av RP 2006
Dnr-js2 (Excel)	226 personer – 61 mangler pnr	Fil levert fra Kreftregisteret til Sudbø i 1996	Kreftregisteret 1996
Xdiagnoser (SPSS)	311 records på 195 personer	Alle på Dnr-js2 med kreftdiagnose pr 2006 (195 av 226 personer)	Kreftregisteret 2006
Xpersoner (SPSS)	226 personer	Alle på Dnr-js2 supplert med pnr og dødsdato pr 2006	Kreftregisteret 2006
Gade	590 records 162 personer	Alle remisser fra Gade på personer fra Dnr-js2	Kreftregisteret 2006
Odontologen, Oslo	132 records, 62 personer	Alle remisser fra Odontologen, Oslo på personer fra Dnr-js2	Kreftregisteret 2006
Papirliste Gade	178 records (blokknummer) 144-146 personer	Mottatt avidentifisert med blokknummer	Gade 1997

Vedlegg 4: Tabell

Rawdata lenket til opplysninger fra Kreftregisteret og opplysninger om ploidi-preparat fra Radiumhospitalet. Sudbø8 som lå til grunn for artikkelen i NEJM 2004, er identisk med Rawdata som i tillegg inneholdt prep_nr som har muliggjort kobling. Munnhulekreft er definert ved kodene 1400-1499. Uthevet skrift viser records hvor dato for munnhulekreft er før dato da biopsien ble tatt (dato for prep_nr). Prep_nr er strøket. Missing betyr at det ikke var prep_nr på Rawdata filen.

Rawdata ptnid recordnr	Kommisjone n unike personer	Rawdata/L29		Kreftregisteret 1996			Sudbø8		Ploidiliste link til prep_nr
		prep_nr	år prep	år kreft	kreft i munnhule	år død	år leukoplaki	år kreft	
1	P1		1981	1981	Ja	1981	1982		Ja
2	P2		1981				1990		
3	P3		1981	1981	Ja		1983	1986	
4	P4		1981	1981	Ja	1991	1993	2000	Ja
5	P5		1981	1981	Ja	1985	1982	1988	Ja
6	P6		1981	1981	Ja	1986	1986		Ja
7	P7		1981	1980	Nei	1993	1992		
8	P8		1981	1980	Ja	1983	1993		Ja
9	P9		1982	1982	Ja		1991	2001	
10	P10		1982	1955	Nei		1991		
11	P11		1982	1973	Nei	1983	1987	1990	Ja
12	P12		1982	1982	Ja	1983	1994		
13	P13		1982	1982	Ja	1984	1992		
14	P14		1982	1978	Nei	1983	1994		Ja
15	P15		1982	1976	Ja	1983	1990		
16	P16		1982	1982	Ja		1992		
17	P17		1990	1987	Ja	1991	1993		
18	P18		1983	1975	Ja	1989	1994		
19	P19		1989	1989	Nei		1994		
20	P20		1989	1989	Ja		1992		
21	P21		1983	1982	Ja	1983	1993		Ja
22	P22		1983				1992		Ja
23	P23	Missing					1988		
24	P24		1984	1984	Ja		1987		Ja
25	P25		1984	1984	Ja	1984	1991		
26	P26		1984	1984	Ja		1993		Ja
27	P27		1984	1984	Ja	1985	1987		Ja
28	P28		1984	1984	Ja	1986	1988		
29	P29		1985	1985	Ja	1986	1990		Ja
30	P30		1985	1985	Ja		1994		
31	P31		1985				1993		
32	P32		1985	1985	Ja	1993	1994		
33	P33		1985	1985	Ja	1986	1994		
34	P34	Missing					1990		
35	P35		1986	1986	Ja		1993		Ja
36	P36		1986				1982		Ja
37	P37		1986	1986	Ja	1989	1987		Ja
38	P38		1986			1987	1991		
39	P39		1986	1986	Ja	1995	1993		
40	P40		1986	1982	Nei	1992	1985		
41	P41		1986			1987	1994		
42	P42		1986	1986	Nei	1987	1992		Ja
43	P43		1986	1986	Ja	1988	1993		

Rawdata ptnid recordnr	Kommisjone n unike personer	Rawdata/L29		Kreftregisteret 1996			Sudbø8		Ploidiliste link til prep_nr
		prep_nr	år prep	år kreft	kreft i munnhule	år død	år leukoplaki	år kreft	
44	P44		1987	1987	Ja		1990		
45	P45		1987	1988	Nei	1988	1984	Ja	
46	P46		1987				1986		
47	P47		1987	1987	Ja		1990	Ja	
48	P48		1987	1987	Ja	1992	1994		
49	P17		1987				1983		
50	P49	Missing					1992		
51	P50		1992	1992	Ja		1992		
51	P41		1986					Ja	
52	P51	Missing					1982		
53	P52		1987	1987	Ja	1988	1990		
54	P44		1987				1994		
55	P45		1987				1987		
56	P46		1987				1984		
57	P47		1987				1983	Ja	
58	P53	Missing					1984		
59	P48		1987				1993		
60	P17		1987				1994		
61	P54		1987	1986	Ja		1994	Ja	
62	P55		1987	1986	Ja	1990	1993	Ja	
63	P56		1987	1987	Ja		1990	Ja	
64	P57		1988	1987	Nei	1992	1989	Ja	
65	P58		1987				1993	Ja	
66	P59		1988				1992		
67	P60		1988	1993	Nei		1990		
68	P61		1988	1988	Ja	1990	1983	Ja	
69	P62		1988	1988	Ja		1985	Ja	
70	P63		1988	1988	Nei	1990	1990	Ja	
71	P64		1988	1992	Nei	1992	1988		
72	P65		1988	1989	Nei		1986	Ja	
73	P66		1988	1988	Ja		1992	Ja	
74	P67		1988	1989	Ja		1982	Ja	
75	P68		1988	1981	Nei	1991	1987	Ja	
76	P69		1988	1988	Ja		1994		
77	P70	Missing					1990		
78	P71		1989	1989	Ja		1982	Ja	
79	P72		1989	1989	Ja	1993	1988	Ja	
80	P73		1989	1989	Ja		1994		
81	P74		1989	1989	Ja		1987	Ja	
82	P19		1989				1993		
83	P20		1989				1990		
84	P75		1989	1979	Ja	1994	1984		
85	P76		1990				1989	Ja	
86	P77		1990				1987		
87	P78		1990				1988	Ja	
88	P79		1990				1992	Ja	
89	P80		1990	1985	Ja	1991	1991	Ja	
90	P81		1990	1990	Ja		1986		
91	P82		1990	1990	Ja	1990	1989	Ja	
92	P83		1990				1994		

Rawdata ptnid recordnr	Kommisjone n unike personer	Rawdata/L29		Kreftregisteret 1996			Sudbø8		Ploidiliste link til prep_nr
		prep_nr	år prep	år kreft	kreft i munnhule	år død	år leukoplaki	år kreft	
93	P84		1990	1984	Nei	1994	1983		
94	P85		1991	1989	Nei	1992	1984		
95	P86		1991				1993		
96	P87		1991	1991	Nei	1991	1987		
97	P88	Missing					1992		
98	P89		1991				1991		Ja
99	P90		1991	1989	Ja	1992	1983		Ja
100	P91		1991	1991	Ja		1991		Ja
101	P92		1992	1974	Nei		1986		Ja
102	P93		1992	1992	Ja		1994		
103	P94		1992	1991	Ja		1993		Ja
104	P95		1992	1992	Ja		1992		Ja
105	P96		1992	1986	Nei		1988		Ja
106	P97		1992	1992	Ja		1992	2000	Ja
107	P98		1992	1992	Ja		1990	2001	Ja
108	P99		1992	1992	Ja		1994	1998	Ja
109	P100		1992				1986	1988	Ja
110	P101		1992	1982	Ja	1994	1993		Ja
111	P102		1992	1992	Ja	1995	1992	1996	
112	P103		1992	1987	Nei	1995	1994	2000	
113	P104		1992	1992	Ja		1984	1987	
114	P105		1992	1988	Nei		1993	1997	Ja
115	P106		1992				1990	1993	
116	P107		1992	1991	Ja		1993	1997	
117	P108		1992	1992	Ja		1986		
118	P109		1992	1980	Nei	1993	1986		
119	P110		1995				1990		
120	P111		1992	1992	Ja		1986		Ja
121	P112		1993				1984	1988	
122	P113		1993	1993	Ja		1989	1992	Ja
123	P114		1993	1992	Ja		1993	2000	Ja
124	P115		1993	1993	Ja		1993	2001	
125	P116		1993	1993	Ja		1990	1991	
126	P117		1993	1993	Ja		1994	2000	Ja
127	P118		1993	1993	Ja		1989	1990	Ja
128	P119		1993				1985		
129	P120		1993	1993	Ja		1982		
130	P121		1993	1982	Nei		1991	1992	Ja
131	P122		1993	1993	Ja		1989	2000	Ja
132	P123		1993	1993	Ja		1983	1984	
133	P124		1993	1993	Ja		1987	1988	
134	P125	Missing					1994	1995	
135	P126		1994	1968	Nei		1984	1985	
136	P127		1993	1993	Ja		1990		Ja
137	P128		1993	1984	Nei	1994	1986		Ja
138	P129		1994				1983	1988	Ja
139	P130		1994				1991	1993	
140	P131		1994				1994		
141	P132		1994				1986	1988	Ja
142	P133		1994	1981	Nei		1993	1994	Ja

Rawdata	Kommisjonene	Rawdata/L29		Kreftregisteret 1996			Sudbø8		Ploidiliste
ptnid recordnr	unike personer	prep_nr	år prep	år kreft	kreft i munnhule	år død	år leukoplaki	år kreft	link til prep_nr
143	P134		1994				1988	1990	
144	P135		1994				1994		
145	P136		1994				1988	1991	
146	P137		1994	1989	Nei		1993	1995	
147	P138		1995				1994	1997	Ja
148	P139		1995				1983	1985	Ja
149	P82		1990				1987	1988	Ja
150	P140		1995				1994	1994	

Vedlegg 5: Uredelighetsutvalgets veileder

Norges forskningsråd 2001

Veiledning for gjennomføring av prosjekter i medisinsk og helsefaglig forskning,⁵⁰ utarbeidet av det daværende Nasjonale uredelighetsutvalg

Hensikt med veiledningen: Å gi råd for utforming av undersøkelsesplaner, dokumentasjon og oppbevaring av data innenfor medisinsk og helsefaglig forskning. Målet er å forebygge uoverensstemmelser mellom deltakerne i et prosjekt og dessuten unngå at det reises tvil om gjennomføringen av prosjektet.

Før prosjektet settes i gang:

- Prosjektets hensikt og mål skal være klart formulert. Det man ønsker å registrere (effekt mål, variabler), hvordan man ønsker å utføre prosjektet (metode) og de materialer og prosedyrer som inngår skal være klart formulert i en forsøksplan (forsøksprotokoll).
- Eventuelle interessebindinger og interessekonflikter vedrørende undersøkelsen og deltakere skal klargjøres.
- Prosjektlederansvar og arbeidsdeling skal avtales.
- Forfatterskap for planlagte publikasjoner bør avtales. Ved endring i forfatterskap skal dette avtales på ny.
- Eierskap og bruksrett til originaldata og bearbeidede resultater skal klargjøres.
- Et prosjekt som inkluderer forsøkspersoner skal være vurdert av den regionale forskningsetiske komité for medisin (REK) og tilråding gitt før prosjektet settes i verk. Det skal være informert samtykke fra forsøkspersoner. Inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt kriterier for å avbryte prosjektet skal foreligge. Det skal være innhentet tillatelser som angår datalagring, taushetsplikt og eventuelle andre forhold der det er aktuelt.
- Forsøk med dyr skal være vurdert av Forsøksdyrutvalget og tillatelse gitt før prosjektet settes i verk.
- Utstyr med målefunksjon og andre måleinstrumenter skal være dokumentert og det skal etableres rutiner for kontroll, kalibrering og validering.

⁵⁰ Merk at denne veilederen verken er helt à jour eller uttømmende, og at nyere lovgivning, som for eksempel biobankloven som trådte i kraft sommeren 2003 ikke er medregnet.

- Undersøkellesplaner med tilhørende registreringsskjema skal være tilgjengelige, oversiktlige, utvetydige og forståelige for alle som deltar i prosjektet. Dette materialet skal utformes i så god tid at det er tilstrekkelig tid til opplæring, eventuell utprøving og justering.

Under prosjektperioden:

- De medvirkende i prosjektet har gjensidig informasjonsplikt vedrørende fremdrift, resultater, bearbeiding, presentasjon og fortolkning.
- Avvik fra opprinnelig undersøkelsesplan og forsøksprosedyrer skal dokumenteres. Eventuell endring av prosjektet og konsekvenser av dette skal være godkjent av prosjektledelsen.
- Personrelaterte data som samles inn i løpet av kliniske forskningsprosjekter, skal kunne identifiseres og gjenfinnes for hver enkelt forsøksperson i henhold til vilkår gitt av kontrollorgan/tilsynsmyndighet. Det skal fremgå hvem som har samlet inn data, og når det ble gjort.
- Utstyr med målefunksjon skal kontrolleres og kalibreres jevnlig. Det skal fremgå hvem som har utført det, og når det ble gjort.
- Materieil (f. eks. kjemikalier, preparater, materialer) som benyttes i prosjektet skal kunne identifiseres og dokumenteres.

Etter prosjektperioden:

- Originaldata skal være ordnet systematisk, sikkert og skal kunne gjenfinnes. Data, inklusive samtykkeerklæringer, skal vanligvis oppbevares i minst 10 år og etter de bestemmelser som til enhver tid gjelder i nasjonal lovgivning, konsesjonsvilkår, kontraktsbetingelser og egne institusjonsregler. Det samme gjelder undersøkelsesplaner, bilag og eventuelle avviksbeskrivelser.
- Etter at prosjektperioden er avsluttet, kan informasjonen lagres samlet hos institusjoner som er godkjent for dette. Det bør inngås en endelig avtale om framtidig eierskap, oppbevaringsrett og disposisjonsrett til data og øvrig materiale som er tilgjengelig som en følge av prosjektet. Det må tas spesielle hensyn når det inngår personrelaterte data slik at det ikke oppstår konflikt i forhold til avtaler med forsøkspersoner.
- I påkommende tilfeller skal eier av data kunne etablere sporbarhet fra publiserte samledata, f. eks. tabeller og figurer, til originaldata.

Medisinske ord og uttrykk⁵¹

Adenom: godartet svulst som utgår fra og til dels er oppbygd som en kjertel

Biopsi: Vevsprøve fra levende pasient for mikroskopisk undersøkelse

Cancer: Kreft

Carcinoma in situ: betegnelse på celleforandringer som tyder på begynnende kreftutvikling uten at spredning ennå er begynt, forstadium til kreft

Diploid: betegner at en celle inneholder to kromosomsett

DNA-aneuploidi: celler med avvikende DNA-mengde, kan finnes ved mange ondartede svulster

DNA-histogram: Grafisk fremstilling av analyseresultater for DNA mengde som benyttes i ploidiklassifikasjon (se egen forklaring)

Dysplasi (mild, moderat eller grov): Vekstforstyrrelse, ufullstendig eller feilaktig utvikling av ben, brusk og/eller hud

Erythroplakier: Rød flekk (plakk) eller lesjon i munnslimhinnen (kalles også dysplastisk leukoplaki); lesjonen er relatert til leukoplaki, men sjeldnere og mer alvorlig i det den hyppigere utvikler seg til kreft

Grafteori: Analyse og numerisk representasjon av grafiske fremstillinger

Histo-patologi: Læren om sykkelig forandringer i vevene

Hydrolyse og Feulgen farging: Teknikker som benyttes for fremstilling av vevspreparater
karsinom: ondartet svulst i epitelvev, dvs. i hud, i slimhinner eller i kjertler

Kjemoprevensjon: Begrep særlig brukt om inntak av ulike stoffer for å hindre utvikling av kreft

⁵¹ I det vesentlige hentet fra: Nylenna M. Medisinsk ordbok. Oslo: Kunnskapsforlaget, 2005.

Kolorektalkreft: Kreft i tykktarm og endetarm

Lesjon: Fellesbetegnelse på avgrensede skader på kroppen

Leukoplaki: hvit flekk (plakk) i munnslimhinnen som ikke kan skrapes bort; leukoplakien kan utvikle seg til kreft

Malign: Ondartet

Maligne transformasjonspotensialet: En lesjon med høyt malignt transformasjonspotensiale (f.eks. erytroplaki) utvikler seg hyppigere til kreft enn en lesjon med lavere malignt transformasjonspotensiale (f.eks. leukoplaki)

Melanom: Føflekkreft, pigmentcellekreft

NSAID: Non steroidal anti-inflammatory drugs

Odontologi: Tannmedisin

Oral: Som hører til eller har med munnen å gjøre

Plateepitelcarcinom: Ondartet svulst utviklet fra plateepitelceller i hud eller slimhinner

Ploidiklassifisering: Klassifisering av DNA mengde som diploid, tetraploid eller aneuploid (se egne forklaringer)

Premaligne lidelser: Tilstander som kan utvikle seg til kreft

Re-klassifisering: Gjentatt klassifisering

Remisse: Brev fra en lege til annen lege, sykehus, laboratorium eller lignende med begjæring om for eksempel å ta hånd om eller undersøke ytterligere

Tetraploid: Har fire sett kromosomer i cellekjernen

Vevsblokk: Parafin-innstøpt vev som benyttes til fremstilling av histologiske snitt.

Lover og forskrifter brukt i rapporten

Biobankloven	Lov om biobanker (LOV-2003-02-21-12).
Forvaltningsloven	Lov om behandlingsmåten i forvaltningens saker (LOV-1967-02-10).
Forskningsetikkloven	Lov om behandling av etikk og redelighet i forskning. (LOV-2006-06-08-71). (Ikke sanksjonert).
Helseforetaksloven	Lov om helseforetak m.m. (LOV-2001-06-15-93).
Helsepersonelloven	Lov om helsepersonell m.v. (LOV-1999-07-02-64).
Helseregisterloven	Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger. (LOV-2001-05-18-24).
Journalforskriften	Forskrift om pasientjournal. (FOR-2000-12-21-1385).
Lov om universiteter og høyskoler	Lov om universiteter og høyskoler. (LOV-2005-04-01-15).
Menneskerettighetsloven	Lov om styrking av menneskerettighetenes stilling i norsk rett. (LOV-1999-05-21-30).
Offentlighetsloven	Lov om offentlighet i forvaltningen. (LOV-1970-06-19-69).
Pasientrettighetsloven	Lov om pasientrettigheter. (LOV-1999-07-02-63).
Personopplysningsloven	Lov om behandling av personopplysninger. (LOV-2000-04-14-31).
Skadeerstatningsloven	Lov om skadeserstatning. (LOV-1969-06-13-26).
Spesialisthelsetjenesteloven	Lov om spesialisthelsetjenesten m.m. (LOV-1999-07-02-61).
Åndsverksloven	Lov om opphavsrett til åndsverk m.v. (LOV-1961-05-12-2).
<i>Opphevede lover</i>	
Legeloven	Lov om leger. (LOV-1980-06-13-42).
Personregisterloven	Lov om personregistre m.m. (LOV 1978-06-09-48).
Tannlegeloven	Lov om tannleger (LOV 1980-06-13 nr 43).

Litteraturliste

Bates T, Anič A, Marušič M, Marušič A. Authorship Criteria and Disclosure of Contributors. Comparison of 3 General Medical Journals With Different Author Contribution Forms. JAMA 2004; 292: 86–88.

Benestad HB, Laake P. Forskningsmetode i medisin og biofag. Oslo: Gyldendal, 2004.

Bentzen N, Hansen BL, Nexøe J (red.). Ph.D.-vejledning. Et idéhæfte. København, 1999.

Bergsjø P. Biomedisinske forskningsprosjekter hvor forsøk på mennesker inngår – hva er nå det? Tidsskrift for Den norske lægeforening nr 12 1993; 113: 1443-1444.

Bhopal R et al. The vexed question of authorship: views of researchers in a British medical faculty. BMJ 1997; 314: 1009

Bratholm A. Granskning som statlig virkemiddel for å bringe faktiske forhold eller ansvarsforhold på rene. Lov og Rett 1986: 439.

Buskop T. Hvem har ansvaret for et forskningsprosjekt? www.forskningsjus.no, 2006.

Hoen WP, Walvoort HC, Overbeke AJPM. What Are the Factors Determining Authorship and the Order of the Authors' Names?, A Study Among Authors of the Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine). JAMA 1998; 280: 217–218.

Innst.O.nr.70 (2005-2006) Innstilling fra kirke-, utdannings- og forskningskomiteen om lov om behandling av etikk og redelighet i forskning

Kwok LS. The White Bull effect: abusive coauthorship and publication parasitism. J Med Ethics 2005; 31: 554–556.

Kyvik S. Forskerutdanning. I Magnus Gulbrandsen M, Smeby JS (red). Forskning ved universitetene. Oslo: Cappelen Akademisk forlag, 2005.

Lippman SM, Hong WK. Molecular Markers of the Risk of Oral Cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1323-1326.

Lock S, Wells F, Farthing M eds. *Fraud and Misconduct in Biomedical Research*. London: BMJ Books, 2001.

NOU 2005:1 God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven).

Nylenna M, Simonsen S. Scientific misconduct: a new approach to prevention. *The Lancet* 2006; 367: 1882-1884.

Nylenna M. Forfatterskapskriteriene er endret. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening* 2000; 120: 1844.

Ot.prp. nr. 58 (2005-2006) Om lov om behandling av etikk og redelighet i forskning.

Pignatelli B, Maisonneuve H, Chapuis F. Authorship ignorance: views of researchers in French clinical settings. *J Med Ethics* 2005; 31: 578–581.

Rennie D, Flanagan A, Yank V. The Contributions of Authors. *JAMA* 2000; 284: 89–91.

Rundskriv G-48/75 av 4. mars 1975 ”Regler for granskningskommisjoner”

Ruyter KW. *Forskningsetikk*. Oslo: Gyldendal, 2003.

Sheikh A. Publication ethics and the research assessment exercise: reflections on the troubled question of authorship. *Journal of Medical Ethics* 2000; 26: 422–426.

Simonsen S, Nylenna M. *Helseforskningsrett*. Oslo: Gyldendal, 2005.

Sox HC. Research Misconduct, Retraction, and Cleansing the Medical Literature: Lessons from the Poehlman Case. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: E-7–E-11.

Tranøy KE. Vitenskapen – samfunnsmakt og livsform. Oslo: Universitetsforlaget, 1986.

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication – updated February 2006

Yank V, Rennie D. Disclosure of Researcher Contributions: A Study of Original Research Articles in The Lancet. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 661–670.