

# Forskningsjuks med kolloide plasmaerstattere

En kjent utenlandsk forsker er nylig blitt tatt for juks i en artikkel om kolloide infusjonsløsninger. Etter dette ble 88 av hans artikler trukket tilbake. Vi vet foreløpig ikke om jukset har skadet pasienter og om gjeldende retningslinjer for bruk av infusjonsløsninger bør endres. Saken viser at forhåndsgodkjenning av studier og kritisk gjennomgang før og etter publisering er viktig, men ikke tilstrekkelig for å forebygge juks. Trolig bør kontrollen under pågående datainnsamling skjerpes.

## Ulf E. Kongsgaard

ulf.kongsgaard@medisin.uio.no

Akutt klinikken  
Oslo universitetssykehus  
og  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

## Johan Ræder

Avdeling for anesthesiologi  
Oslo universitetssykehus  
og  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

Nok en gang er vi blitt minnet om at forskningsbasert kunnskap kan være tuftet på juks. Denne gangen dreier det seg om dokumentasjonen for kolloide plasmaerstattere basert på stivelse. Det kan være grunn til både å informere om selve saken og om hvilke konsekvenser den har for bruken av slike legemidler. Samtidig bør vi også benytte anledningen til å heve blikket og se på moderne forskning, formidling og tolking i et større og mer kritisk perspektiv.

## Juks

Professor Joachim Boldt publiserte i oktober 2009 en artikkel om pasienter som gjennomgikk hjerteoperasjon i tidsskriftet *Anesthesia & Analgesia* (1). I artikkelen ble det demonstrert redusert betennelsesreaksjon, mindre karvegsskade og færre endringer i nyrene når man brukte hydroksyetylstivelse (HES) som væsketilsetning i hjerte-lunge-maskinen, sammenliknet med bruk av albumin. Etter publisering kom det flere brev til redaktøren der det ble stilt spørsmål ved den påfallende mangelen på variasjon i målingene av cytokiner og blodgassverdier fra pasient til pasient. I starten lovet Boldt å hjelpe til med å gå tilbake til originaldataene for eventuelt å rette opp mulige feil, men etter en stund stoppet samarbeidet opp. Redaktøren henvendte seg derfor til Klinikum Ludwigshafen, der Boldt arbeidet, og til den medisinske tilsynsmyndighet i delstaten, Landesärzte-

kammer Rheinland-Pfalz (LÄK-RLP), som er godkjenningensinstans for kliniske studier.

25.10. 2010 fikk redaktøren beskjed fra LÄK-RLP om at det ikke var søkt eller gitt godkjenning til å gjennomføre den aktuelle studien. Man fant ikke noe skjema for pasientsamtykke, heller ingen opplysninger om randomiseringsprosess for pasientene (2). Videre undersøkelse viste at det heller ikke fantes originale pasientdata eller laboratoriedata som basis for funnene i studien. De som betjente hjerte-lunge-maskinene, kunne opplyse at albumin ikke hadde vært brukt til en eneste pasient ved sykehuset siden 1999. Apoteket kunne bekrefte at albumin ikke hadde vært levert til slike operasjoner på mange år. Sammenlikningen mellom hydroksyetylstivelse og albumin var altså ikke gjennomført, og man fant egentlig ingen bevis for at noen pasienter var undersøkt i det hele tatt (2). Professor Boldt innrømmet også etter hvert at medforfatterens underskrifter var forfalsket. Medforfatterne nekter å ha deltatt i datainnsamling og analyser. Artikkelen ble trukket tilbake.

var 88 ikke godkjent før oppstart, 12 hadde godkjenning og to trengte ikke godkjenning. Som resultat av dette gikk ansvarlige redaktører i 11 medisinske tidsskrifter 4.3. 2011 ut med en fellesuttalelse der 88 artikler av Joachim Boldt publisert i disse tidsskriftene ble trukket tilbake (3). Boldt var førsteforfatter på 23 av de 88 artiklene. Dette betyr at 55 artikler der Boldt kanskje bare hadde hatt et mindre bidrag, også er trukket tilbake.

De 88 artiklene trekkes tilbake siden lovbestemt forhåndsgodkjenning manglet. Mangel på godkjenning sier ingenting om at resultatene av studien også kan være mistolket, manipulert eller fabrikkert. Klinikum Ludwigshafen har derfor startet etterforskning for systematisk å vurdere gyldigheten av funnene i Boldts arbeider ved å etterprøve journalnotater, laboratorieprøver, forskningsregistre og databaser samt snakke med medforfattere og andre medarbeidere (4). Per 15.4. 2011 er det bare funnet én enkelt artikkel der det er påvist juks. Imidlertid er det usikkerhet hvorvidt man kan stole på professors Boldts arbeider

Forskning må skje i åpenhet – med nødvendige godkjenninger og involvering av nærmiljøet, og gjerne med mer kontroll under selve gjennomføringen

## Tilbaketrekking

Professor Boldt har så langt bare innrømmet juks med data til denne ene studien. Han er nå under politietterforskning for sin forskningsvirksomhet og har gått av som klinikkssjef ved sykehuset. LÄK-RLP har siden sendt en rapport til tidsskriftet *Anesthesia & Analgesia* med oversikt over publiseringer basert på prosjekter der Joachim Boldt var involvert i tidsrommet fra 1999 og frem til i dag. Av totalt 102 prosjekter

for øvrig. Han har publisert nærmere 350 artikler og ble regnet som spesialist på intravaskulær volumekspansjon og væskebehandling ved kirurgiske inngrep med sine 85 artikler om dette temaet. Mange av disse arbeidene omhandler bruk av hydroksyetylstivelse. Spørsmålet er hvilke konsekvenser tilbaketreking av artikler har for den kliniske praksis og hvilke råd vi skal gi om bruk av hydroksyetylstivelse til pasienter.



Illustrasjon Stein Løken

### Kliniske konsekvenser?

Joachim Boldt har altså i flere arbeider hevdet at tredjegenasjons HES-løsninger (HES 130/0,4) er tryggere enn de eldre produktene (5, 6). Hans undersøkelser har dempet bekymringen for farlige bivirkninger (5, 6) og dermed bidratt til at moderne HES-produkter har fått økt anvendelse. Dette har igjen gitt inntekter til flere av de ledende farmasøytiske firmaene, som har vært viktige sponsorer for Boldt og hans forskning. Foreløpig er det imidlertid intet som tyder på at legemiddelindustrien har vært involvert i eller kjent med juks og manglende godkjenninger (7, 8).

30 av Boldts studier ble nylig inkludert i en metaanalyse. Metaanalysen sammen med to systematiske oversikter resulterte i påfølgende konsensusretningslinjer (7). I en systematisk Cochrane-oversikt om hydroksyetylstivelse, publisert i januar 2010 (9), er ni av totalt 34 referanser fra arbeider utført av Joachim Boldt. Til tross for at Boldts artikler generelt forsvaret bruken av hydroksyetylstivelse, påpekes det imidlertid i denne oversikten en mulig økt risiko for akutt nyreskade ved bruk av dette kolloidet hos kritisk syke, spesielt ved sepsis.

Tredjegenasjons stivelsesbaserte plas-

maerstatte (HES 130/0,4) er blitt gitt til mer enn 24 millioner pasienter (10). Hydroksyetylstivelse er i daglig bruk i mange land, og i Norge er det det vanligst brukte kunstige kolloidet for volumerstatning. Det er neppe riktig å stoppe all bruk av denne plasmaerstatteren pga. Boldts forskningsjuks. Det finnes selvfølgelig også andre forskningsgrupper som har publisert arbeider om bruk av hydroksyetylstivelse. Ved søk på ClinicalTrials.gov ser vi at flere studier om bruk av midlet i ulike kliniske situasjoner er i gang. De fleste av disse undersøker tredjegenasjons hydroksyetylstivelse, men det foregår også studier med løsninger med høyere molekylvekt. I Norge deltar fire sentre for tiden i en skandinavisk studie (ClinicalTrials.gov Identifiser NCT00962156).

### Kontroll i ulike faser

Fusket til Joachim Boldt føyer seg inn i et mønster – det jukes med moderne legemidler. De er ofte patenterte og gir gode inntekter for produsenter, som kjemper for å få disse til å erstatte gamle, rimeligere preparater. Det er sjelden at et firma er direkte involvert i eller kjent med jukset. Dedikerte firmainiterte prosjekter blir van-

ligvis svært nøye kontrollert under hele prosessen med godkjenning, gjennomføring og datakvalitet. Dog har man sett eksempler på at forskere selv ønsker å lage studier som setter firmaprodukter i et gunstig lys, slik at de lettere kan søke om penger fra firmaet og andre til sin videre forskning (11). Når det gjelder slike studier, er kontrollen vesentlig knyttet opp til regelverk og prosedyrer i forkant av studien og forhold rundt publisering av artikkel i etterkant.

Kontrollrutinene i forkant av en studie vil variere mye fra land til land, men anerkjente tidsskrifter krever erklæring om at det foreligger etisk vurdering og godkjenning på institusjonsnivå. Ettersom slike erklæringer består av enkel avkryssing på et skjema som sjelden blir kontrollert, er det fullt mulig å jukse her, slik som i Boldts tilfelle. I de siste årene er det også blitt vanlig å kreve at studier er meldt til et åpent internasjonalt register (f.eks. ClinTrials.gov) før man starter opp. Dette er bl.a. for å sikre seg mot at studier med negative eller skuffende resultater gjemmes bort eller unndras publisering eller at man i ettertid «pynter» på metodikk og formål.

I Norge er kontrollrutinene i forkant av en studie omfattende, men dessverre ikke

godt nok samordnet ennå. Mange steder må man forholde seg til 4–5 forskjellige skje-maer og instanser før man kan gå i gang: regional etisk komité, personvernombud, Statens legemiddelverk, biobanktilsyn samt godkjenning i egen institusjon. Det siste omfatter både administrativ godkjenning og faglig/etisk vurdering av prosjektet. Det kan være ulike forklaringer på at man ikke innhenter godkjenning – man vil unngå bryderi og arbeid, ønsker å slippe innblanding, vil unngå deling av økonomisk støtte, ønsker å holde medforfatterne utenfor (av strategiske grunner eller for å unngå kontroll). Imidlertid vil manglende godkjenning også gjøre det lettere å jukse. En forhåndsgodkjenning innebærer at ledelse og kolleger i miljøet vet om prosjektet mens det pågår, hvilket straks gjør det vanskeligere å fabrikere et datasett og bruke medikamenter eller metoder som er oppdiktet.

At kolleger kjenner til prosjektet, kan motvirke forskningsjuks av den type som ble avdekket i Bezwoda-saken, hvor en avdelingssjef nærmest på egen hånd gjennomførte en angivelig studie og presenterte oppsiktsvekkende resultater for høydosebehandling ved brystkreft. Bezwodas påstander førte til at Helsedepartementet valgte å sende norske pasienter til utlandet for slik behandling (12), noe som ble uaktuelt da en uavhengig gruppe gjorde et tilsyn ved Bezwodas avdeling og avdekket omfattende feilrapportering.

### Våkenhet og samarbeid

Dessverre vil en forhåndsgodkjenning ikke være noen garanti mot en meget alvorlig form for juks som er vanskeligere å oppdage – nemlig at man manipulerer med data hos enkelte pasienter, mens man ellers har gjennomført og rapportert studien på riktig måte. Ett eksempel på dette er forskningsjukset til Scott Reuben, som fabrikkerte data i studier av postoperative smerter (11, 13). Slike enkeltmanipulasjoner kan være at man lar være å rapportere om den ene alvorlige bivirkningen, eller at man justerer måleverdiene hos en håndfull pasienter i en forsøksgruppe slik at en ikke-signifikant tendens fremstår som signifikant, med p-verdi under det magiske 0,05-mantraet.

Som fagfellevurderer kan man oppleve at et manus man har vurdert og avslått for ett tidsskrift, kommer til et nytt tidsskrift med mistenkelige justeringer av metode og resultat. For å unngå denne typen juks er det viktig at tidsskriftredaksjonene samarbeider om «mistenkelige» artikler og at fagfeller er kritiske når resultater og statistikk synes å være litt for gode til å være

sanne. I Boldts tilfelle var det våkne lesere med ekspertise på metodologien som ikke fikk data til å stemme og slo alarm. I Norge kjenner vi Sudbø-saken, hvor forskerkolleger som leste artikkelen oppdaget at forfatteren hevdet å ha brukt et pasientregister som ikke var operativt (14).

I enkelte tidsskrifter har redaksjonen begynt konsekvent å kommunisere (via e-post) ikke bare med kontaktforfatteren, men med alle forfatterne. Dette kan være nyttig for å motvirke forskningsfusks. Vi kunne videre ønske at noe av kontrollressursene som brukes i forkant av en studie, heller ble brukt til uanmeldte kontroller under den pågående datainnsamlingen for å sjekke ut at studien virkelig er under utføring, at protokollen følges, at dataene som registreres er gyldige og at dataene som legges inn ikke kan manipuleres i ettertid.

### Transparens

Vi kjenner ennå ikke det fulle omfanget av Boldts juks, om det har skadet pasienter eller hvorvidt retningslinjene for bruk av hydroksyetylstivelse bør endres. Det vil kreve mye ressurser å gå gjennom disse spørsmålene. Saken setter kunnskapsbasert praksis og klinisk forskning i et uheldig lys. Det vi kan lære av den, er at sunn skepsis er av det gode. Forskning må skje i åpenhet – med nødvendige godkjenninger og involvering av nærmiljøet, og gjerne med mer kontroll under selve gjennomføringen. Samtidig er det viktig med kritisk og saklig vurdering i ettertid, fra medforfattere, tidsskrifter og lesere.

---

#### Ulf E. Kongsgaard (f. 1949)

er professor i anesthesiologi og avdelingsleder for forskning og utvikling ved Akuttklinikken ved Oslo universitetssykehus. Han har arbeidet med og forsket på smertebehandling, klinisk farmakologi og transfusjoner.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

#### Johan Ræder (f. 1954)

er professor i anesthesiologi og seksjonsoverlege ved Avdeling for anesthesiologi ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Han har bl.a. forsket på problemstillinger knyttet til dagkirurgi og anesthesiologi samt anesthesiologisk farmakologi og smerter etter operasjoner. Ræder har vært redaksjonsmedlem i flere internasjonale fagtidsskrifter for anesthesiologi og har deltatt nasjonalt og internasjonalt i forskningsevaluering og i utarbeiding av faglige prosedyrer.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

---

### Litteratur

- Boldt J, Suttner S, Brosh C et al. Cardiopulmonary bypass priming using a high dose of a balanced hydroxyethyl starch versus an albumin-based priming strategy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1752–62.
- Shafer SL. Shadow of doubt. *Anesth Analg* 2011; 112: 498–500.
- Editors-in-chief statement regarding published clinical trials conducted without IRB approval by Joachim Boldt. [www.oxfordjournals.org/our\\_journals/jac/eic%20joint%20statement%20on%20retractions%204mar2011.pdf](http://www.oxfordjournals.org/our_journals/jac/eic%20joint%20statement%20on%20retractions%204mar2011.pdf) [5.5.2011].
- Hoffart J, Teichmann A, Wessler I. Biomedical research in Germany: the role of ethics committee and stated medical association. *Anesth Analg* 2011; 112: 501–3.
- Boldt J. PRO: hydroxyethylstarch can be safely used in the intensive care patient – the renal debate. *Int Care Med* 2009; 35: 1331–6.
- Boldt J. Modern rapidly degradable hydroxyethyl starches: current concepts. *Anesth Analg* 2009; 108: 1574–82.
- Reinhart K, Takala J. Hydroxyethyl starches: what do we still know? *Anesth Analg* 2011; 112: 507–11.
- Bayer O, Reinhart K, Sakr Y et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2011; 112: e-publisert 24.2.
- Dart AB, Mutter TC, Ruth CA et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; nr. 1: CD007594.
- Hartog S, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg* 2011; 112: 156–64.
- Ræder J. Juks med studier av postoperative smerter. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1658–9.
- Horton R. After Bezwoda. *Lancet* 2000; 355: 942–3.
- White PF, Rosow CE, Shafer SL. The Scott Reuben saga: one last retraction. *Anesth Analg* 2011; 112: 512–5.
- Haug C. For godt til å være sant. *Tidsskr Nor Legeforen* 2006; 126: 1891.

*Mottatt 22.3. 2011, første revisjon innsendt 2.5. 2011, godkjent 5.5. 2011. Medisinsk redaktør Jon Amund Kyte.*