

Tieteellinen epärehellisyys anestesiologiassa

Vesa Kontinen ja Markku Hynynen

Viime vuosina anestesiologian alalla on paljastunut kaksi laajaa tutkimusvilppiä. Varsinaisen tekaistujen tulosten julkaisemisen lisäksi tieteessä on muitakin epärehellisyytenä pidettäviä ilmiöitä, esimerkiksi tutkijoiden omat kaksoisjulkaisut, muiden tulosten tai ajatusten varastaminen (plagiointi) ja tutkimustulosten pilkkominen suppeiksi osajulkaisuiksi. Kliinisissä tutkimuksissa perusteettomia tai suunnittelemattomia välianalyysseja ja päälopputulosuuttujan vaihtamista toiseen tai toissijaisten päätemuuttujien raportoimista erillisissä uusissa julkaisuissa on pidettävä tutkimusvilppinä. Onneksi arviolta vain pari prosenttia julkaisuista tutkimuksista on tehty vilpillisin keinoin, ja valtaosa anestesiologian alan tutkimustuloksista on tiukoin kriteerein tarkasteltuna vedenpitävää faktaa.

Anestesiologisten lehtien päätoimittajilla, kuten *Anesthesia & Analgesia* -lehden Steven L. Shaferilla on ollut vaikeaa aikaa^{1,2}. Myös monilta muilta anestesiologeilta on saattanut mennä kahvit väärään kurkkuun, kun tammikuussa 2009 vedettiin pois kymmenen lehdessä julkaistua alkuperäistutkimusta. Baystate Medical Centerin sisäisessä selvittelyssä oli käynyt ilmi, että anestesiologi Scott Reuben oli sepittänyt yhteensä 21 leikkauksen jälkeisen kivun hoitoa käsitellyttä alkuperäistutkimusta ilman että niihin olisi oikeasti rekrytoitu potilaita. Lokakuussa 2010 taas ilmoitettiin, että professori Joachim Boldtin *Anesthesia & Analgesia* -lehdessä 2009 julkaistu artikkeli ”Cardiopulmonary bypass priming using a high dose of a balanced hydroxyethyl starch versus an albumin-based priming strategy” vedetään pois väärinkäytösten takia.

Scott Reuben kertoi kiinni jäätyään, mitkä hänen alkuperäisjulkaisuistaan perustuivat olemattomiin potilasmateriaaleihin, mikä on helpottanut asian selvittelyä. Hänet on tuomittu petoksesta kuudeksi kuukaudeksi vankilaan, 5000 dollarin

sakkoihin ja maksamaan yli 400 000 dollaria vahingonkorvauksia. Reuben on menettänyt lääkirinoikeutensa ja oppiarvonsa, eikä voi enää tehdä lääketieteellistä tutkimusta Yhdysvalloissa. Tekais-
tuista tutkimuksista useat käsittelivät koksibeja, joka on kenties maailman parhaiten tutkittu lääkeaineryhmä. Reubenin tutkimusten osoittautuminen väärennetyksi ei siis juurikaan vaikuta näyttöön koksibien analgeettisesta vaikutuksesta leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Sen sijaan näyttö koksibien mahdollisesta pre-emptiivisestä tai toisaalta kivun kroonistumista estävästä vaikutuksesta ja tulehduskipulääkkeiden vaikutuksesta luutumiseen sen sijaan oheni pahasti. Lisäksi vedettiin pois väärennetyt tutkimukset multimodaalisen analgesian ja venlafaksiiniprofylaksian vaikutuksesta kivun kroonistumiseen leikkauksen jälkeen.

Joachim Boldtin toimien selvittäminen on tässä vaiheessa johtanut 88 julkaisun vetämiseen pois tieteellisistä lehdistä², mikä tekee hänestä alan halitsevan maailmanmestarin. Edellinen ennätys, 82, on ollut kardiologista perustutkimusta väärentäneen John Darseen hallussa vuodesta 1981 (<http://>

retractionwatch.wordpress.com/). Väärennyksistä kiinni jäätyään Darsee hakeutui kliiniseen työhön teho-osastolle New Yorkin osavaltiossa.

Tällä hetkellä on yhä epäselvää, millaisia väärinkäytöksiä Boldtin julkaisuihin liittyy. Ainakin osa artikkeleista perustuu kokonaan tekaistuun aineistoon, mutta toisaalta tällä hetkellä on tiedossa vain, että pois vedettyihin 88 tutkimukseen ei ollut eettisen toimikunnan lupaa. Huijausten merkityksen arvioiminen voi viedä vuosia. Iso-Britannian ja Irlannin kirurgiyhdistys on jo vetänyt pois suosituksensa leikkauspotilaan nestehoidosta tarkistuksia varten. (www.asgbi.org.uk/en/news/detail/index.cfm/nid/A6FB17F9-C138-40A3-880FB15A8CD-BFCDD, katso myös BMJ 2001;342:d1492).

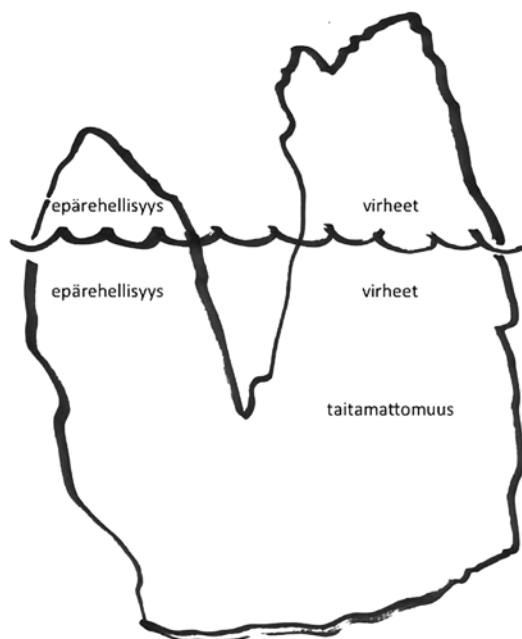
Vahinko vai tahallinen teko?

Tieteellinen epärehellisyys ei ole uusi ilmiö. Isaac Newton on ehkä hiukan korjaillut laskelmiensa tuloksia jotta ne paremmin sopisivat mittaustuloksiin, Gregor Mendel tai hänen apulaisensa ilmeisesti jätti pois risteytyskokeiden tuloksia, jotka eivät vaikuttaneet oikeilta, ja Louis Pasteur unohti mainita käyttäneensä kilpailijansa Jean-Joseph-Henri Toussaintin kehittämää menetelmää basillien inaktivoimiseksi valmistaessaan pernaruttorokotetta. Vilppiä esiintyy kaiken aikaa. Viime aikoina julkisuudessa on ollut median ja kansan lemmikkiksi nousseen ja sittemmin Saksan puolustusministerin virastaan eroamaan joutunut Karl-Theodor zu Guttenberg. Hänen vuonna 2006 huippuarvosanoin hyväksytty väitöskirjansa paljastui plagiaattiksi. Tanskalainen neurotieteilijä Milena Penkowa joutui vastikään eroamaan virastaan tutkimusvilpiepäilyjen vuoksi. Anestesiologiassa isot tieteelliset huijaukset ovat viime vuosina olleet esillä ennennäkemättömällä tavalla.

Tieteeseen kuuluu itsekorjaavuus: virheellisen teorian esittäminen tai tutkimustulosten väärä tulkinta on normaalia, ja jossain vaiheessa asia oikea laita selviää. Väärennettyjen tulosten esittäminen hidastaa oikean tiedon löytymistä, ja voi lääketieteessä johtaa potilaiden hoitamiseen väärällä tavalla. Tulosten suoranaisten väärentämisen lisäksi esiintyy muita tieteellisen epärehellisyyden muotoja, kuten plagiointi, kaksois- ja salami-julkaisut ja kirjoittajien nimeämiseen liittyvät väärinkäytökset. Aloittelevan tutkijan kohdalla on joskus vaikea tietää, onko väärinkäytöksen takana epätietoisuus pelisäännöistä vai tahallisuus (kuva 1.). Esimerkiksi jo julkaistujen artikkelien korjausten ja poisveittämisen syynä on tavallisimmin virhe, jonka tut-

kijaryhmä itse korjaa sen huomattuaan³. Nyt esiin tulleiden isojen huijausten takana on valitettavasti ollut kokeneen tutkijan selvästi tahallinen, suunnitelmallinen ja pitkään jatkunut epärehellisyys.

Tulosten tai ajatusten varastaminen eli plagiointi voi vaihdella kokonaisen julkaisun kopioimisesta kollegan meeting-esitelmän luvattomaan lainaamiseen. Tutkijoiden omat kaksoisjulkaisut muuttavat vaikutelmaa siitä, kuinka paljon näyttöä jonkun menetelmän tehosta tai turvallisuudesta on. Kaksoisjulkaisut on kuitenkin usein yllättävän helppo huomata systemaattista katsausta valmistellessa. Katsausartikkelin itseplagiointi ei ole samalla tavalla suoranaisesti haitallista, mutta tuhlaa resursseja, kuten painopaperia ja lukijoiden aikaa. Viime vuosina aikaisemmin julkaistua tekstiä muistuttavien tekstipätkien löytäminen on muuttunut aikaisempaa helpommaksi tietokantajärjestelmien, kuten ”Déjà vu” (<http://spore.swmed.edu/dejavu>) tai CrossCheck (<http://www.crossref.org/crosscheck.html>) avulla. Niiden ongelmana on mahdollisten tapausten varmistamiseen tarvittavan ihmistyö, joka on erittäin hidasta verrattuna järjestelmien automaattiseen toimintaan. Hyvät tiedelehdet, kuten



Kuva 1. Tieteellisen epärehellisyyden ja virheiden jäävuorimalli. Luultavasti sekä väärinkäytöksistä että erityisesti virheistä kliinisessä tutkimuksessa merkittävä osa jää toteamatta. Virheitä ja tietämättömyyttä tutkimustyön pelisäännöistä ja oikeista toimintatavoista esiintyy selvästi varsinaista huijaamista enemmän. Ajatus jäävuoresta perustuu Franzenin ja työtovereiden artikkeliin (Franzen M, ym. Fraud: causes and culprits as perceived by science and the media. Institutional changes, rather than individual motivations, encourage misconduct. EMBO Rep 2007; 8: 3–7).

esimerkiksi yllä mainittu Anesthesia & Analgesia, tarkistavat nykyään esiintyväksi julkaistavaksi tarjotussa käsikirjoituksessa muualta kopioituja tekstipätkiä⁴. Shaferin pääkirjoituksessa on myös lukemisen arvoisia ohjeita plagioinnin välttämistä¹.

Tutkimustulosten pilkkominen ns. pienimmiksi julkaistaviksi siivuksi (salami publication) ei ole hyväksyttävää, koska syntyy vaikutelma että aiheesta on todellista määrää enemmän näyttöä. Myös kokonaiskuvan muodostaminen on vaikeampaa kuin silloin, jos kaikki havainnot julkaistaan yhdessä. Academic Radiology -lehden entinen päätoimittaja Edmund Franken on tokaissut, että jos tulosten väärentäminen vastaa tieteessä murhaa, kaksoisjulkaisua pitäisi tarkastella ainakin pahoinpitelyinä. Kirurgian alan johtavissa lehdissä vuonna 1998 julkaistuista artikkeleista joka kuudes oli ainakin jossain muodossa julkaistu jo aikaisemmin⁵. Joissakin tilanteissa voi toki olla mielekästä esittää esimerkiksi ison tutkimuksen anesteologiset havainnot eri lehdessä kuin samaan tutkimukseen liittyvä kirurginen näkökulma. Tällöin vähimmäisvaatimuksena on se, että artikkeleista käy selvästi ilmi että ne perustuvat samaan potilasaineistoon, ja ainakin jälkimmäisenä julkaistavaa artikkelia lehteen tarjottaessa päätoimittajalle kerrotaan aikaisemmasta julkaisusta.

Muita tieteellisen epärehellisuuden valitettavan yleisiä muotoja ovat esimerkiksi omia tuloksia tukevien aikaisempien tutkimusten selektiivinen siteeraaminen ja perusteettomat tai suunnitelmattomat välianalyysit kliinisen tutkimuksen aikana. Tulosten virheellinen tilastokäsittely voi johtua yhtä hyvin laiskuudesta, huolimattomuudesta tai osaamattomuudesta kuin tahallisesta huijaamisesta, mutta yhtä kaikki saattaa johtaa virheellisiin tulkintoihin. Epärehellinen menettely, kuten esimerkiksi historiallisen kontrolliaineiston esittäminen uutena voi olla myös vanha huono tapa, jota ei aikaisemmin ole edes osattu pitää virheellisenä. Tieteellisten julkaisujen vaatimustaso ja tutkijoiden metodologinen osaaminen ovat onneksi viime vuosina selvästi parantuneet.

Päälöpputulospöytäkirjan vaihtaminen tutkimuksen tulosten analysoimisen jälkeen sellaiseen, jossa syntyi tutkijoiden tai sponsorin toivoma ero tutkimusryhmien välillä on aikaisemmin ollut yllättävän suosittu epärehellisuuden muoto, josta nykyisin jää tutkimussuunnitelmien ennakkorekisteröinnin ansiosta aikaisempaa helpommin kiinni⁶. Myös ”fishing”, eli toissijaisten päätösmuutosten raportointi erillisissä uusissa julkaisuissa on yleensä epäasiallista⁷.

Merkittävien sidonnaisuuksien ilmoittamatta jättämistä voidaan pitää tieteellisenä epärehellisyytenä, ja niihin kiinnitetäänkin nykyään aikaisempaa enemmän huomiota sekä tieteellisissä lehdissä että kongressiesitysten yhteydessä. Sidonnaisuus voi syntyä paitsi taloudellisin perustein (erilaiset rahalliset ja muut palkkiot) myös henkilökohtaisen tai sukulaissuhteiden sekä virka- ja akateemisen aseman kautta. On epärehellistä käyttää haamukirjoittajaa tai toisaalta merkitä kirjoittajaksi henkilö, joka ei oikeasti ole osallistunut merkittävällä tavalla tutkimuksen suunnitteluun, toteutukseen tai raportointiin⁸. Nykyisin useimmat hyvät tiedelehdet edellyttävät, että artikkeleissa kuvataan selkeästi kunkin kirjoittajan rooli.

Kuinka yleistä huijaaminen on?

Väärennösten ja muiden vakavien tieteellisen epärehellisuuden muotojen esiintyvyys lienee noin parin prosentin luokkaa julkaistuista tutkimuksista⁹. PubMed-tietokannasta vedetään pois väärennösten takia 0,02 % julkaistuista artikkeleista. Suomessa tuli vuosina 1998–2005 esiin yhteensä 70 vilppiepäilyä ja väärinkäytöksiä todettiin 16, eli kaksi vuodessa. Opetusministeriön tutkimuseettisen neuvottelukunnan puheenjohtaja, professori Eero Vuorio arveli YLE:n Prisma-ohjelmassa 1.2.2006, että varsinaisesta vilpistä varsin suuri osa tulee esille. Yhdysvalloissa vastaavat luvut vuosina 1990–2002 olivat 60 selvitystä ja 60 väärinkäytöstapausta.

Lievempiä väärinkäytöksiä esiintyy valitettavan usein. Isossa anonyymissä kyselytutkimuksessa vain 0,3 % vastaajista myönsi väärentäneensä tutkimustuloksia, mutta 16 % kertoi muuttaneensa tutkimusasetelmaa ulkopuolisen painostuksen takia, ja 10 % jättäneensä käytettyjen menetelmien tai saatujen tulosten yksityiskohtia tahallisesti kertomatta¹⁰. Toisten ideoita myönsi varastaneensa 1 % nuorista ja melkein 2 % varttuneista tutkijoista, ja 6 % kertoi että oli jättänyt esittämättä omien aikaisempien tulosten vastaisia havaintoja¹⁰.

Seuraukset

Huijauksesta kiinni jääminen voi johtaa julkiseen häpeään, ammatilliseen tuhoon tai jopa itsemurhaan. Toisaalta osa vakavaankin tieteelliseen epärehellisyteen syyllistyneistä tutkijoista on jatkanut uraansa kliinisessä työssä tai sijoittunut esimerkiksi lääketeollisuuden palvelukseen.

Tiede on nykyään lähes aina ryhmätöitä. Useim-

miten väärennettyjä tutkimuksia julkaisseet tutkijat, kuten Reuben tai Boldt, ovat toimineet yksin. Epäilyksen varjo kuitenkin lankeaa ainakin asian selvittelyn ajan myös muihin julkaisujen kirjoittajiin. Valitettavasti monen nuoren tutkijan tieteellinen ura on katkennut alkuunsa heidän jouduttuaan tietämättään osaksi huijausta. Usein voidaan varsin perustellusti kysyä, olisiko tutkimusryhmän jäsenten pitänyt arvata että jotakin on vialla. Esimerkiksi Boldtin tapauksessa yksi todiste siitä, että albumiinia ja hydroksietyyliitärkkelystä vertaillutta tutkimusta ei ollut todellisuudessa tehty, oli se että sairaalan leikkausosastolle ei ollut vuosiin toimitettu yhtään pulloa albumiinia. Reubenin tapauksessa epäilyjä herätti esimerkiksi se, että sairaalassa ei ollut kaiken kaikkiaan leikattu niin montaa isoa selkäleikkausta kuin yhdessä artikkeleista väitettiin rekrytoitujen tutkimukseen. On ehdotettu, että julkaisun kaikkien kirjoittajien vastuuta tutkimustulosten oikeellisuuden tarkistamisesta lisättäisiin. Esimerkiksi kansainvälisessä yhteistyössä tämä on kuitenkin hyvin hankalaa.

Yhtä hankala tai vielä vaikeampi voi olla asian esiin tuoneen henkilön (englanniksi ”whistleblower”) asema¹¹. Usein väärinkäytöksen ensimmäisenä havainnutta on tutkimuslaitoksen taholta kehoitettu jättämään asia sikseen tai olemaan keiנותtamatta venettä. Myöskään väärennettyjä tutkimustuloksia julkaisseiden tieteellisten lehtien päätoimittajat eivät ole aikaisemmin välttämättä olleet kovinkaan halukkaita selvittämään asiaa (McQuay HJ, henkilökohtainen tiedonanto).

Johtaako epärehellisyys väriin hoitokäytäntöihin?

Mainiossa meta-analyysissä systemaattisista katsauksista, joissa oli käytetty Scott Reubenin poisvedettyjä tutkimuksia, ryhmä Euroopan johtavia systemaattisten katsausten tekijöitä¹² osoitti, että väärennettyjen tutkimusten poistaminen ei muuttanut katsauksen tulosta jos alle kolmannes katsauksen potilaista tai artikkeleista oli väärennettyjä. Käytännössä kannattaa suhtautua kriittisesti meta-analyysiin tai systemaattisiin katsauksiin, joiden materiaalista yli kolmannes tulee yhdestä keskuksista vaikka taho olisi luotettavakin, koska esimerkiksi yhden keskuksen hoitokäytännöt ja mahdolliset poikkeamat potilasjakautumassa saavat kohtuuttoman suuren painoarvon. Kvalitatiivisten katsausten tulokset vääristyvät tekaistujen tulosten takia helpommin kuin kvantitatiivisten¹³.

Yksittäisen anestesiologin, vertaisarvioijien tai

päätoimittajien on yleensä vaikea tai mahdotonta todeta huolellisesti esitettyä huijausta. Nyt anesthesiologian alalla esiin tulleiden väärinkäytösten takana on ollut arvostettuja tutkijoita, mikä on valitettavasti saattanut helpottaa tekaistujen tulosten julkaisemista. Tutkimustuloksia arvioidessa ei pitäisi kiinnittää ainakaan liian paljon huomiota siihen, kuka työn on tehnyt, tai miten korkeatasoisessa lehdessä se on julkaistu. Vanha nyrkkisääntö: ”jos jokin on liian hyvää ollakseen totta, se ei välttämättä ole totta” saattaa auttaa pysymään kriittisenä tietotulvan keskellä. Useiden suomalaistenkin kipututkijoiden huomiota herätti jo ennen kohuutisia Scott Reubenin tutkimusten suuri määrä, ja se että hän oli niissä aina ensimmäisenä kirjoittajana. Artikkeleissa oli usein myös löydös jonka halusimmekin kuulla. Useissa tapauksissa väärennökset on alun perin tunnistettu biologisesti liian ”hie- nosta” datasta: mitatuiksi väitettyjen parametrien vaihtelu oli uskomattoman pieni.

Ehkä taipumus vilppiin kuuluu ihmisluontoon. Vilppiin ryhtymiseen saattaa altistaa egoistinen pyrkimys edetä virka- tai akateemisella uralla. Kulttuuri joka ajaa senioritutkijatkin jatkuvaan raadolliseen kilpailuun asemansa ylläpitämisestä lisännee riskiä väärinkäytöksiin. Myös median taipumus luoda tähtikulttia voi johtaa vauhtisokeuteen¹⁴. Ainakin zu Guttenbergin ja Penkowan kohdalla voitaneen puhua systemaattisesta glamourin rakentamisesta perhevalokuvineen ja kohteiden esittämisine sellaisissa yhteyksissä, jotka eivät mitenkään liity itse asianomaisen työhön tai virkatehtävään. Lellikin asemasta voi olla vaikea perääntyä. On pakko jatkaa kun on leikkiin ryhtynyt.

Tämän synkän puheenvuoron jälkeen haluamme kuitenkin korostaa, että vain hyvin pieni osa tutkimustuloksista on tehty vilpillisin keinoin ja että valtaosa on tiukoin kriteerein tarkasteltuna vedenpitävää faktaa. Hyvin tehty, oikeita asioita selvittävä kliininen tutkimus on välttämätöntä lääketieteen kehittymiselle. Se on myös mielenkiintoista ja palkitsevaa. □

Viitteet

1. Shafer SL. Tattered threads. *Anesth Analg* 2009; 108: 1361–3.
2. Rasmussen LS, Yentis SM, Van Aken H, ym. Editors-in-Chief Statement Regarding Published Clinical Trials Conducted without IRB Approval by Joachim Boldt. *Acta Anesthesiol Scand* 2011. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1399-6576](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1399-6576).
3. Steen RG. Misinformation in the medical literature: What role do error and fraud play? *J Med Ethics* 2011. Sähköinen julkaisu ennen painettua.
4. Shafer SL. You will be caught. *Anesth Analg* 2011; 112: 491–3.
5. Schein M, Paladugu R. Redundant surgical publications: tip of the iceberg? *Surgery* 2001; 129: 655–61.

6. Mathieu S, Boutron I, Moher D, ym. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009; 302: 977–84.
7. Mariano ER, Ilfeld BM, Neal JM. "Going fishing" -the practice of reporting secondary outcomes as separate studies. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32: 183–5.
8. Gøtzsche PC, Kassirer JP, Woolley KL, ym. What should be done to tackle ghostwriting in the medical literature? *PLoS Med* 2009; 6: e23.
9. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS ONE* 2009; 4: e5738.
10. Martinson BC, Anderson MS, deVries R. Scientists behaving badly. *Nature* 2005; 435: 737–8.
11. Titus SL, Wells JA, Rhoades LJ. Repairing research integrity. *Nature* 2008; 453: 980–2.
12. Marret E, Elia N, Dahl JB, ym. Susceptibility to fraud in systematic reviews: lessons from the Reuben case. *Anesthesiology* 2009; 111: 1279–89.
13. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Fraud or flawed: adverse impact of fabricated or poor quality research. *Anaesthesia* 2010; 65: 327–30.
14. Järvi U. Mitä yhteistä on Guttenbergillä ja Penkowalla. *Suom Lääkäril* 2011. Blogikirjoitus 11.3.2011.

Vesa Kontinen
dosentti, ylilääkäri
HYKS, ATEK, kivun hoito
vesa.kontinen[a]helsinki.fi

Markku Hynynen
dosentti, ylilääkäri
HYKS, ATEK, Jorvin sairaala

Sidonnaisuudet: Kirjoittajilla on pitkäaikainen lämmin suhde *Finnanest*-lehteen. Molemmat ovat kiinnostuneita kliinisestä tutkimuksesta ja kumpikin on tehnyt sitä. Pullakahvit on nautittu, jos joku on tarjonnut, ja VK on myös vastaanottanut palkkioita luennoista alan yritysten tukemissa koulutustilaisuuksissa.