

I. Inleidende opmerkingen

In opdracht van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC heeft de Commissie Vervolgonderzoek 2012, hierna: "de Commissie", vijf studies onderzocht die onder mijn leiding zijn uitgevoerd. De Commissie vindt dat er bij drie studies (nr. 1, 4 en 5) sprake is van wetenschappelijk wangedrag. Zij verwijt mij dat ik:

- a) studiegegevens gebrekkig heb beheerd en gearchiveerd;
- b) geen brondocumenten heb bewaard;
- c) niet volgens studieprotocollen heb gewerkt die door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het Erasmus MC zijn goedgekeurd (studie 1);
- d) gebruik gemaakt heb van fictieve gegevens (studie 5).

De conclusies van de Commissie zijn onjuist, om de volgende redenen:

a. Beheer en archivering van studiegegevens

Ik heb wél alle belangrijke studiedocumenten opgeslagen, maar deze zijn buiten mijn medeweten uit een door het Erasmus MC beschikbaar gestelde archiefruimte weggehaald!

Voor gegevens van zogenaamde 'WMO-plichtige' studies (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen) geldt een bewaarplicht van 15 jaar. De door de Commissie onderzochte studies nr. 1 en 4 waren WMO-plichtig. Ik heb, nadat deze studies waren afgelopen, zoals voorgeschreven, alle formulieren met studiegegevens en alle door de patiënten getekende toestemmingsformulieren in het Erasmus MC archief opgeslagen. Toen de Commissie met haar werk begon, bleek een groot deel van de studiedossiers echter te zijn verdwenen. Ik kan niet verantwoordelijk worden gehouden voor het verdwijnen van materiaal uit afgesloten archiefruimten binnen het Erasmus MC.

Mijn studies nr. 2, 3 en 5 waren 'niet-WMO-plichtig'. Voor dit type studies zijn geen wettelijke regels m.b.t. het opslaan en bewaren van gegevens. Het Erasmus MC heeft ook geen eigen richtlijnen opgesteld. Er zijn nooit richtlijnen geweest en anno 2012 zijn die er nog steeds niet. De Commissie heeft zelf regels geformuleerd, die zij vervolgens met terugwerkende kracht op mijn studies heeft toegepast. Dat is onjuist en in strijd met "fair play". Ik heb niet anders gewerkt dan andere onderzoekers binnen het Erasmus MC. Ik ben het overigens met de Commissie eens dat studiegegevens zo goed mogelijk bewaard moeten blijven. Daarom heb ik in 2009 geïnvesteerd in een overkoepelend database-systeem met gegevens van patiënten uit mijn studies.

b. Bewaren van brondocumenten

De Commissie verwijt mij dat ik brondocumenten m.b.t. de behandeling van patiënten en het optreden van complicaties niet heb bewaard. Zij gaat er echter aan voorbij dat ik niet de behandelend arts was van de patiënten die ik heb bestudeerd. De behandelend arts is verantwoordelijk voor de verslaglegging in het medisch dossier. Zó is het in het Erasmus MC (en in andere Nederlandse ziekenhuizen) geregeld. Ik heb alle gegevens die voor mijn studies noodzakelijk waren in databases geregistreerd (en die gegevens zijn nog steeds beschikbaar). Alle essentiële documenten met studiegegevens zijn beschikbaar (of zijn beschikbaar geweest, zie mijn opmerking over het Erasmus MC archief hierboven).

Specifiek m.b.t. studie 1 heeft de Commissie commentaar op de registratie van medicatie van patiënten die aan de studie deelnamen. Zij vindt het ontbreken daarvan

wetenschappelijk onjuist. De Commissie gaat daarbij uit van de veronderstelling dat het een studie met een placebo (nep) medicijn betrof. Dat is echter niet het geval, hetgeen blijkt uit het door de METC goedgekeurde protocol en uit het gepubliceerde artikel. Deze studie is 79 keer geciteerd door andere wetenschappers, zonder enig commentaar op het ontbreken van de medicatie-registratie.

c. Niet werken volgens studieprotocollen

Wat studie 1 betreft, zou ik niet hebben gewerkt volgens het door de METC goedgekeurde protocol. Ik zou andere patiënten hebben bestudeerd dan in het protocol beschreven en ik zou de in het protocol beschreven definitie van 'hartinfarct' niet juist hebben toegepast. Beide beschuldigingen zijn onjuist.

In studie 1 heb ik patiënten onderzocht die een operatie ondergingen, bij wie het vooraf geschatte risico op een 'hartinfarct' tijdens de operatie tussen de 1% en 6% lag. Dat staat - precies zo - in het protocol en het artikel beschreven. De methode om dit risico te schatten is te complex om zonder meer toe te passen in de praktijk. Daarom heb ik, in overleg met de artsen die de patiënten voor de operatie onderzochten, een op deze methode gebaseerde vragenlijst/flowdiagram gebruikt. De Commissie vindt nu dat ik door deze werkwijze 'andere dan de in het protocol beoogde patiënten' heb geïncorporeerd.

De in het protocol beschreven definitie van 'hartinfarct' is gebaseerd op richtlijnen van de internationale beroepsvereniging van cardiologen, de European Society of Cardiology. Ik heb die definitie in de praktijk toegepast (en kan daar zo nodig het objectieve bewijs van overleggen). De Commissie heeft niet aangetoond dat ik daarvan ben afgeweken, maar is het kennelijk niet eens met de door de European Society of Cardiology geformuleerde definitie van een hartinfarct. Dat is haar goed recht, maar daarmee wijkt zij af van de beroepsgroep. De opvatting van de Commissie is bovendien irrelevant voor het beoordelen van de vraag of ik volgens door de METC goedgekeurde protocollen heb gewerkt.

d. Gebruik van fictieve gegevens

Bij studie 5 (die in 2004 was afgesloten) zou ik gebruik gemaakt hebben van fictieve gegevens. De Commissie komt tot die conclusie op basis van een verklaring van de klokkenluider die niet door andere getuigen wordt ondersteund. Hij heeft kennelijk in 2011 aan de Commissie een Excel spreadsheet (de commissie noemt dat een 'database') overhandigd, waarvan hij beweert dat de over de studie gepubliceerde artikelen daarop gebaseerd zijn. Deze spreadsheet zou hem in 2007 door de eerste auteur zijn overhandigd. De Commissie constateert dat de spreadsheet grote onjuistheden bevat, terwijl de gegevens goed overeenkomen met de artikelen. Vervolgens concludeert de Commissie dat ik dus gebruik heb gemaakt van fictieve gegevens. Deze conclusie is echter volledig gebaseerd op een niet door andere getuigen bevestigde, onlogische verklaring van de klokkenluider. De Commissie ziet kennelijk niet in dat haar redenering eenvoudig kan worden omgekeerd: de spreadsheet bevat zulke grote onjuistheden, dat het niet de database kán zijn die voor de artikelen zijn gebruikt.

De Commissie interpreteert het feit dat de eerste auteur de door hem gebruikte onderzoeksdatabase anno 2012 niet meer kan overhandigen als een argument om haar conclusie kracht bij te zetten. Dat is echter niet terecht. Integendeel, de situatie pleit alleen maar in zijn voordeel. De eerste auteur is in 2007 naar de VS vertrokken. Omdat het niet

was (en is) toegestaan gegevens van Erasmus MC patiënten mee te nemen naar het buitenland heeft hij deze in Nederland achtergelaten. Hij heeft zich dus aan de Erasmus MC regels gehouden. De consequentie is dat hij zich daarom nu niet meer kan verdedigen t.a.v. de beschuldigingen aan zijn (en mijn) adres. Ten overvloede merk ik nogmaals op dat er geen wettelijke regels en ook geen Erasmus MC richtlijnen bestaan voor het bewaren van gegevens van niet-WMO-plichtig onderzoek zoals de gewraakte studie 5 (zie hierboven).

Samenvattend: de werkwijze van de Commissie heeft geleid tot conclusies die aantoonbaar onjuist zijn, terwijl andere conclusies grotendeels gebaseerd zijn op speculaties en eenzijdige getuigenverklaringen. Het rapport is daarmee onnodig beschadigend voor mijzelf, voor mijn voormalige medeonderzoekers en uiteindelijk ook voor het Erasmus MC. De verantwoordelijkheid daarvoor ligt bij de Commissie.

Hieronder zal ik in detail ingaan op de bevindingen van het rapport. Ik zal deze puntsgewijs bespreken en van commentaar voorzien.

II. Uitgebreid commentaar op het rapport

2.1. DECREASE IV STUDIE

2.1.2. Bevindingen

Brondocumentatie

Van de informed consent formulieren en de CRF's is circa de helft bewaard gebleven. In andere gevallen, zoals Electro Cardiogram (ECG)-uitslagen, registratie van feitelijk geneesmiddelengebruik en registratie van de grondslag van bepaling van de klinische uitkomst, ontbreekt de brondocumentatie vrijwel volledig. De auteurs, die als getuigen optraden, verklaren het ontbreken van brondocumentatie deels door het ontbreken van goede opslagfaciliteiten, deels doordat bepaalde gegevens helemaal niet in brondocumenten werden vastgelegd, maar (interpretaties hiervan) direct werden ingevoerd in de onderzoeksdatabase. Vermelding in brondocumenten werd in deze gevallen door deze getuigen niet noodzakelijk geacht, omdat er sprake was van een "niet gemonitorde" studie.

Commentaar Poldermans

1. *Alle informed consent formulieren en alle CRF's zijn na afloop van de Decrease IV studie gearchiveerd en opgeslagen in door het Erasmus MC ter beschikking gestelde, afsluitbare ruimten op de 13e verdieping en in de kelder van het hoofdgebouw. In deze archief ruimten werd (en wordt) ook studiemateriaal van andere onderzoekers uit het Erasmus MC opgeslagen. Ik mocht er daarom redelijkerwijze van uitgaan, dat deze als veilig beschouwd kunnen worden. Toen de Commissie mij vroeg het dossier van de Decrease IV studie te overhandigen, bleek ongeveer de helft van de informed consent formulieren en CRF's niet meer aanwezig te zijn. Die zijn kennelijk buiten mijn medeweten uit de archief ruimte weggehaald. Voor het verdwijnen van materiaal uit een door het Erasmus MC beschikbaar gestelde archief ruimte ben ik niet verantwoordelijk. Dat is de achtergrond van de opmerking van getuigen dat er bronmateriaal verloren is gegaan 'door het ontbreken van goede opslagfaciliteiten'.*

2. *De Commissie constateert, in verwijtende zin, dat bepaalde gegevens niet in brondocumenten werden vastgelegd. De Commissie gaat daarbij echter voorbij aan het volgende:*

a) *Het was te verwachten dat er in de context van de Decrease IV studie heel veel gegevens gegenereerd zouden worden van heel veel patiënten (om te komen tot de 1.066 inclusies, zijn uiteindelijk 45.000 patiënten gescreend). Om reden van haalbaarheid heb ik daarom bij aanvang van het onderzoek, samen met mijn medeonderzoekers, de bewuste*

keuze gemaakt om slechts die gegevens in brondocumenten en/of de DECREASE IV onderzoeksdatabase vast te leggen, die van belang waren voor latere verslaggeving, rekeninghoudend met toentertijd vigerende wet- en regelgeving.

b) Veel documenten die de Commissie als potentiële 'brondocumenten' kwalificeert, zijn apert onbetrouwbaar, daarbij inbegrepen de medicatiemodule in Elpado. Ik heb er daarom enerzijds voor gekozen om niet blind te varen op de informatie die daarin beschikbaar was (de artspromovendus die de inclusies verzorgde heeft bij elke geïncludeerde patiënt de medicatie geverifieerd) en anderzijds om het gebruik van de DECREASE IV studie medicatie niet binnen de medicatiemodule te registreren (de wetenschappelijke waarde van informatie binnen een 'vuile' bron is immers nihil).

c) Bepaalde gegevens die de Commissie kennelijk graag in een zgn. 'brondocument' terug zou zien, zouden daar alleen in terecht zijn gekomen door een actie van mijzelf of mijn medeonderzoekers. Het is evident dat de enkele registratie van deze gegevens in de database daarmee dezelfde waarde heeft als een dubbele registratie in een zgn. 'bron' én in de database (in feite fungeert de database hiermee automatisch als 'bron').

d) De Commissie is het kennelijk niet eens met de keuze van mij en mijn medeonderzoekers over welke gegevens in brondocumenten en/of de DECREASE IV onderzoeksdatabase beschikbaar zouden moeten zijn. Dit heeft echter niets met al dan niet wetenschappelijk onzorgvuldig handelen te maken. De Commissie neemt een positie in: zij zou andere keuzes hebben gemaakt. In dit verband heb ik gewezen op het feit dat DECREASE IV een 'niet-gemonitorde studie' was: de keuzes die ik en mijn medeonderzoekers maakten, zijn niet in samenspraak gedaan met een onafhankelijke monitor. Er zijn met een dergelijke functionaris dus geen afspraken gemaakt over welke documenten wel/niet bewaard zouden moeten blijven en in welke vorm. Het niet-aanstellen van een monitor is overigens geen kwestie geweest van onwil of het veronachtzamen van het nut van "echte" brondocumenten, zoals de Commissie suggereert. Elk onderzoek moet echter in de context van z'n tijd worden gezien. Het was destijds binnen het Erasmus MC geen gebruik om investigator-initiated onderzoek (zoals DECREASE IV) mede te laten bewaken door een onafhankelijke monitor. Pas vanaf 2012 heeft de Medisch Ethische Toetsing Commissie (METC) van het Erasmus MC dit daarvoor verplicht gesteld..

e) Verderop in het rapport suggereert de Commissie dat mijn werkwijze in strijd zou zijn met de regels voor Good Clinical Practice (GCP). Dit is echter niet het geval. Anders dan het rapport van de Commissie doet vermoeden vormen GCP-regels (die overigens in de loop van de tijd zijn aangepast; DECREASE IV startte in 2004) geen draaiboek dat voor 100% sluitend is. GCP-regels laten ruimte voor interpretatie, bijvoorbeeld over welk materiaal wel/niet moet worden opgeslagen en in welke vorm. Conform het huidige beleid binnen het Erasmus MC wordt die ruimte afgetast in samenspraak met een onafhankelijke monitor. Dat was t.t.v. de DECREASE IV studie dus niet het geval.

3. De Commissie stelt dat brondocumentatie van de grondslag van de bepaling van de klinische uitkomst vrijwel volledig ontbreekt. Op dit punt (en ook later in het rapport) verwacht de Commissie de verslaglegging van het klinisch beloop van de post-operatieve

ziekenhuisopname (waarvoor de betreffende chirurgische afdeling verantwoordelijk was) met de registratie en het beoordelen van het al dan niet optreden van een DECREASE IV studie eindpunt (waarvoor ik met mijn mede onderzoekers verantwoordelijk was).

Informed consent

Alle hiernaar gevraagde getuigen verklaren dat de informed consent procedure volgens protocol is verlopen. Dit wordt ondersteund door de written informed consent formulieren, die, overigens slechts ten dele, beschikbaar waren voor de Commissie.

Commentaar Poldermans

Alle patiënten die in DECREASE IV zijn geïncludeerd hebben een informed consent formulier getekend. Deze formulieren zijn na afloop van de DECREASE IV studie gearhiveerd en opgeslagen in een door het Erasmus MC ter beschikking gestelde archiefruimte. Buiten mijn medeweten (en door een voor mij onbekend persoon of personen) zijn deze formulieren daar echter weggehaald.

Inclusie

In het studieprotocol dat door de onderzoekers ter toetsing aan de METC is aangeboden en door de METC is goedgekeurd wordt een inclusie criterium gedefinieerd op basis van een complex puntensysteem, waarbij de onder- en bovengrens respectievelijk 40 en 60 punten bedragen. Toepassing van het puntensysteem bleek volgens getuigenverklaringen in de praktijk te omslachtig. In plaats van het puntensysteem is een vragenlijst/flowdiagram opgesteld en toegepast. Als gevolg van deze modificatie werden ook patiënten met een lager risico dan de ondergrens van 40 punten geïncludeerd. Validatie van vragenlijst/flowdiagram ten opzichte van het puntensysteem heeft niet plaatsgevonden. Een protocolamendement ter zake is niet ingediend bij de METC. De Commissie constateert dat de studie wat betreft de patiëntselectie in afwijking van het protocol is uitgevoerd en dat het includeren van patiënten met een lager dan in het protocol beoogd risico (< 40 punten) enerzijds moet hebben geleid tot een hoger aantal inclusies, maar anderzijds tot verdunning van de frequentie van klinische uitkomsten zoals het percentage patiënten met een myocardinfarct.

Commentaar Poldermans

1. *De Commissie ziet protocol deviaties die niet hebben plaatsgevonden. DECREASE IV sloot patiënten in die tenminste 40 jaar oud waren, die een niet cardiale, niet vaatoperatie ondergingen, waarbij het (geschatte) risico op het eindpunt 'perioperatief cardiac event' tenminste 1% en niet hoger dan 6% was (zie het door de METC goedgekeurde protocol en*

het artikel in Annals of Surgery). Het is essentieel om te begrijpen dat het geschatte risico leidend was. Het puntensysteem waaraan de Commissie refereert fungeert daarbij slechts als instrument om te komen tot het inschatten van dat risico. Het is een model, dat gebaseerd was op een analyse van ruim 100,000 operaties binnen het Erasmus MC in de jaren '90. In overleg met de anaesthesiologen die de daadwerkelijke screening verzorgden (zie hierboven), is dit puntensysteem praktisch geïmplementeerd in de vorm van een vragenlijst/flowdiagram. Aan de inclusie criteria heb ik t.o.v. het door de METC goedgekeurde protocol niets veranderd: doelgroep was en bleef de groep patiënten met een (geschat) risico op het eindpunt 'perioperatief cardiac event' van tenminste 1% en niet hoger dan 6%.

2. Een validatie van het vragenlijst/flowdiagram ten opzichte van het puntensysteem heeft weldegelijk plaatsgevonden. Samen met mijn medeonderzoekers heb ik een vergelijking gemaakt tussen de uitkomsten van beide systemen op basis van de genoemde 100,000+ operaties (met overtuigend resultaat). Sterker: de vragenlijst/flowdiagram is destijds juist op het puntensysteem 'afgesteld'.

3. De constatering van de Commissie dat er patiënten zijn geïncludeerd 'met een lager dan een in het protocol beoogd risico' is feitelijk onjuist (zie hierboven). Gezien de formulering die de Commissie gebruikt, lijkt zij bovendien uit het oog te verliezen dat t.a.v. individuele patiënten slechts over geschatte risico's gesproken kan worden. Daadwerkelijke risico's gaan altijd over groepen patiënten zoals gebruikt voor de validatie van het vragenlijst/flowdiagram en, niet over individuen.

4. De constatering van de Commissie dat onze werkwijze geleid moet hebben tot een hoger aantal inclusies, is speculatief. Onze werkwijze kan evengoed geleid hebben tot een lager aantal inclusies (bijv. patiënten met net meer dan 40 of net minder dan 60 punten die volgens de vragenlijst/flowdiagram toch niet voldeden). Hoe dan ook, wij hebben niet voor de gewraakte werkwijze gekozen om het aantal inclusies te vergroten. Ik merk hierbij op dat in het gepubliceerde artikel ook veel minder patiënten konden worden gepresenteerd (1,066) dan bij de aanvang van de studie de opzet was (6,000). Een en ander is door mij en mijn medeonderzoekers geaccepteerd. Wat mij betreft behoort dit tot de soms onvoorspelbare uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek.

5. De constatering van de Commissie dat onze werkwijze geleid moet hebben tot 'verdunding van de frequentie van klinische uitkomsten zoals het percentage patiënten met een myocardinfarct' is feitelijk onjuist: 21 van de 268 patiënten die lootten voor 'double control' (geen bètablokker, geen statine) heeft het studie eindpunt gehaald. Dit komt neer op een puntschatting van 7,8% en een 95% betrouwbaarheidsinterval van 4,6% tot 11,1%, waarmee de verwachte en daadwerkelijk waargenomen percentages goed overeenkomen.

Geneesmiddelengebruik

Op basis van getuigenverklaringen heeft de Commissie de volgende gang van zaken rondom het geneesmiddelengebruik herleid:

- Op de dag van de inclusie en het informed consent werd de randomisatie op basis van een door de statisticus aangeleverd systeem met enveloppen (in een vaste volgorde) uitgevoerd.
- In de enveloppen bevonden zich de recepten die door een promovendus/arts werden ondertekend en meegegeven aan de patiënt
- Elke geïncludeerde patiënt werd via het lot toegewezen aan één van de vier onderzoeksgroepen en kwam daarmee dus in aanmerking voor één van vier combinaties van de twee therapieën of placebo. Via deze randomisatie werd aldus indirect de beoogde medicatie in de database vastgelegd. Documentatie over het feitelijke gebruik van studiemedicatie, startdatum en de duur van het gebruik ontbreekt:
- Het gebruik van medicatie is niet geregistreerd in een CRF.
- Bij opname van de patiënt in het ziekenhuis vroeg de promovendus aan alle patiënten of zij de voorgeschreven medicatie gebruikten. De antwoorden daarop zijn niet geregistreerd.
- Gegevens over het feitelijk gebruik van studiemedicatie konden evenmin worden gevonden in het elektronisch patiëntendossier Elpado.

De auteurs, die als getuigen optraden, hebben verklaard dat zij vanwege de voorgenomen 'intention to treat analyse' aan een registratie van het feitelijke geneesmiddelengebruik weinig waarde hechtten.

Commentaar Poldermans

1. Bovenstaande reconstructie van de gang van zaken m.b.t. het geneesmiddelen gebruik is niet juist: anders dan de Commissie stelt, was DECREASE IV geen placebogecontroleerde studie. DECREASE IV was opgezet als een open-label studie, waarbij patiënten wel of geen studie medicatie kregen. Placebomedicatie werd niet verstrekt. Het door de METC goedgekeurde protocol en het gepubliceerde artikel zijn daar duidelijk over. De Commissie slaat de plank op dit punt ernstig mis.

2. *Binnen DECREASE IV lootten patiënten voor een van de volgende strategieën: behandeling met een bètablokker alleen, statine alleen, bètablokker in combinatie met statine, of geen bètablokker en geen statine. De (bij)werking(en) van de gebruikte bètablokker (bisoprolol) en statine (fluvastatine) waren op het moment van de DECREASE IV studie genoegzaam bekend, ook voor de doelgroep patiënten (terzijde merk ik op dat 78% van de gescreende patiënten niet voor deelname in aanmerking kwamen vanwege het gebruik van bètablokkers en/of statines). Ik was met mijn medeonderzoekers slechts geïnteresseerd in de vraag of het voorschrijven van een bètablokker en/of statine in de preoperatieve fase het risico op cardiovasculaire complicaties perioperatief zou verminderen. Wij hadden daarom voorzien in een intention to treat analyse, een methode die niet alleen algemeen geaccepteerd is, maar door methodologen zelfs wordt aanbevolen in dit soort situaties. Een en ander staat beschreven in het door de METC goedgekeurde protocol en het gepubliceerde artikel. Geen enkele reviewer heeft naar het feitelijk gebruik van studie medicatie gevraagd. Geen enkele reviewer heeft gevraagd om een per-protocol analyse.*

3. *De Commissie stelt: 'De auteurs, die als getuigen optraden, hebben verklaard dat zij vanwege de voorgenomen 'intention to treat analyse' aan een registratie van het feitelijke geneesmiddelengebruik weinig waarde hechtten.' De Commissie zet hiermee een onjuist beeld neer en stelt een oorzakelijk verband dat niet bestond. Wij hebben niet afgezien van een feitelijke registratie omdat wij de studie gegevens volgens het intention to treat principe zouden analyseren. Nee, de wetenschappelijke vraag die wij met DECREASE IV wilden beantwoorden noopte eenvoudigweg niet tot een feitelijke registratie van het geneesmiddelengebruik. Wij hebben over het daadwerkelijk gebruik van medicatie dan ook niet gerapporteerd in ons main results paper. Geen enkele onafhankelijke reviewer van dat manuscript is daarover gevallen. Het artikel is ondertussen 79 keer geciteerd, zonder dat ons hierover vragen zijn gesteld.*

4. *De Commissie stelt: 'Gegevens over het feitelijk gebruik van studiemedicatie konden evenmin worden gevonden in het elektronisch patiëntendossier Elpado.' Ik vraag mij af of de Commissie wel goed heeft gezocht. Het is uiterst onwaarschijnlijk dat in Elpado helemaal geen gegevens terug te vinden zijn over medicatie gebruik door de DECREASE IV patiënten. Wel is bekend dat de informatie over medicatiegebruik binnen Elpado onbetrouwbaar is (ontslagbrieven en de medicatiemodule bevatten veelal onjuiste informatie). Elpado is daarom in dit opzicht een irrelevante bron (zie mijn eerdere opmerkingen hierover).*

Vaststelling van uitkomsten

Op basis van getuigenverklaringen heeft de Commissie de volgende gang van zaken rondom het vaststellen van uitkomsten herleid:

- Bij alle geïnccludeerde patiënten werd op dag 1, 3 en 7 na de operatie door personeel van het laboratorium bloed afgenomen, waarin een troponine waarde werd bepaald die werd vermeld in Elpado. De promovendus controleerde deze uitslagen op dagelijkse basis. In het protocol staat vermeld dat "verhoging" van de troponine waarde als een criterium voor een myocardinfarct moest worden beschouwd. Het begrip "verhoging" wordt in het protocol niet gedefinieerd. Iedere meetbare aanwezigheid van troponine in het bloed werd beschouwd als een positief criterium, ook eenmalige lage waarden zoals 0,03 mg/l (de laagste waarde die in het laboratorium bepaald is).
- De ongeblindeerde promovendus nam in de eerste week na operatie bij alle geïnccludeerde patiënten een anamnese af gericht op het vaststellen, dan wel uitsluiten van angineuze pijnklachten. Deze anamnese is niet vastgelegd in een CRF of ander document.
- Op dag 1, 3 en 7 werd een standaard 12-kanaals ECG vervaardigd. Tevens werd een extra ECG vervaardigd indien patiënten angineuze pijnklachten hadden. Aangezien de vervaardiging van ECG's via de reguliere weg door de afdeling Cardiologie om logistieke redenen niet (altijd) mogelijk was, werden de ECG's in de meerderheid van de gevallen vervaardigd door de promovendus met behulp van een mobiel ECG apparaat en ook door hem beoordeeld. Deze ECG uitslagen zijn niet geregistreerd in Elpado en zijn niet bewaard.
- Patiënten bij wie volgens de promovendus minstens één van de drie criteria (anamnese, troponine, ECG) positief werd bevonden, werden geselecteerd voor verdere beoordeling. Deze patiënten werden niet voorgelegd aan de 'adjudication committee' die in het protocol is vermeld maar aan een en dezelfde vaatchirurg die bij het onderzoek betrokken was. Deze kreeg de volgende informatie:
 - Een mondeling verslag van de anamnese
 - De troponine uitslag
 - Een afgedrukt ECG.

Op basis van deze informatie bepaalde de vaatchirurg zelfstandig, dus zonder de betrokkenheid van een cardioloog, of er sprake was van een myocardinfarct. De conclusie myocardinfarct werd getrokken indien minimaal 2 van de 3 criteria positief waren. Als er naar het oordeel van de vaatchirurg sprake was van een myocardinfarct werd in de database vastgelegd dat er een "event" was. De onderbouwing van deze conclusie (welke van de 3 criteria positief waren) is niet vastgelegd. Door het ontbreken van anamnese gegevens en ECG uitslagen is deze onderbouwing achteraf niet te verifiëren. Achteraf wordt het ontbreken van deze documentatie door de auteurs, die als getuigen optraden, wel als een tekortkoming gezien. Zij waren echter van mening dat deze gang van zaken niet strijdig was met het protocol, aangezien de noodzaak tot deze documentatie niet in het protocol was opgenomen. Bovendien voerden zij aan dat het een niet gemonitorde studie betrof.

De Commissie stelt verder vast dat in een groot aantal gevallen er van het door de onderzoekers vastgestelde myocardinfarct geen bevestigingen zijn terug te vinden in Elpado en/of de klinische ontslagbrieven

Commentaar Poldermans

1. *Wat betreft het vaststellen van het optreden van het primaire eindpunt heb ik mij strikt gehouden aan de definitie zoals ik die heb beschreven in het door de METC goedgekeurde protocol. Conform deze definitie trad het eindpunt (o.a.) op in geval van suggestieve angineuze klachten in combinatie met een verhoogde troponine waarde. Een en ander staat ook duidelijk beschreven in het artikel in Annals of Surgery. Gezien de stellingname van de Commissie t.a.v. het troponine-criterium is zij het kennelijk niet eens met het door de METC goedgekeurde protocol. Dat is weliswaar haar goed recht, maar het is irrelevant in het kader van haar onderzoek. Ik heb mij eenvoudigweg gehouden aan een transparante definitie, die beschreven is in een door de METC goedgekeurd protocol. Overigens zal ik hieronder aantonen dat het standpunt van de Commissie in tegenspraak is met de consensus die bestaat binnen de internationale beroepsgroep.*

2. *Ik merkte al eerder op dat de Commissie (de verslaglegging van) het klinisch beloop van de post-operatieve ziekenhuisopname verwacht met (de registratie van) het al dan niet optreden van een DECREASE IV studie eindpunt. Scharnierpunt is het juiste begrip van 'myocardinfarct'. Door de Commissie wordt dit op de klank af, zoals de presentatie in een niet-chirurgische omgeving geïnterpreteerd. Zoals bekend, is er onder experts een voortdurende discussie over de precieze definitie van een 'myocardinfarct'. Voor de laatste stand van zaken hieromtrent verwijs ik korthedshalve naar de website van de European Society of Cardiology (ESC) (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx>) - daar treft men het document aan getiteld 'Universal Definition of Myocardial Infarction'. In dit document wordt (o.a.) het volgende gesteld:*

The term myocardial infarction should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with myocardial ischemia. Under these conditions any one of the following criteria meets the diagnosis for myocardial infarction: (en dan volgen 5 criteria, waarvan ik hierna alleen de eerste weergeef)

Detection of rise and/or fall of cardiac biomarkers (preferably troponin) with at least one value above the 99th percentile of the upper reference limit (URL) together with evidence of myocardial ischemia with at least one of the following:

- *Symptoms of ischaemia;*
- *ECG changes indicative of new ischaemia [new ST-T changes or new left bundle branch block (LBBB)];*
- *Development of pathological Q waves in the ECG;*

- *Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.*

De binnen de DECREASE IV studie gehanteerde definitie van 'myocardinfarct' (als onderdeel van het studie eindpunt) is geheel met deze definitie in overeenstemming. Inderdaad werd 'iedere meetbare aanwezigheid van troponine in het bloed beschouwd als een positief criterium'. Dat is volstrekt conform de ESC richtlijn. De opmerking van de Commissie dat het hierbij ook ging om 'eenmalige lage waarden zoals 0,03 mg/l (de laagste waarde die in het laboratorium bepaald is)' is suggestief voor: de onderzoekers keken naar 'gebakken lucht'. Echter, deze drempelwaarde vormde in de tijd van DECREASE IV studie wel degelijk het 99th percentile of the upper reference limit van de assays die in het Erasmus MC werden gebruikt voor het bepalen van cardiale troponines. Terzijde merk ik op dat er momenteel binnen het Erasmus MC nog sensitievere troponine assays gebruikt worden: waardes boven 0,014 mg/l worden als 'positief' afgegeven. Overigens is dit zeer terecht: diverse studies hebben aangetoond dat patiënten met een dergelijk 'minimaal' infarct een verslechterde lange-termijn prognose hebben. Dat geldt ook voor 'minimale' infarcten in de perioperatieve setting.

3. *Na hun operatie werden DECREASE IV patiënten opgenomen op een van de chirurgische afdelingen binnen het Erasmus MC. De artsen en het verplegend personeel op chirurgische afdelingen hebben veel aandacht voor wondverzorging en algehele postoperatieve genezing van de patiënt. Over het algemeen is er minder aandacht voor eventuele cardiovasculaire problemen. Wanneer er niet systematisch troponines worden bepaald, blijven perioperatieve infarcten daarom helaas vaak onopgemerkt. En bij patiënten met gestegen troponines volgen cardiologen veelal een afwachtend beleid. Een en ander is de verklaring voor het feit dat bij de DECREASE IV patiënten die het studie eindpunt hebben bereikt (en dus een 'myocardinfarct' hadden conform de binnen de studie gehanteerde definitie) hierover in het medische dossier veelal niets te lezen was. Wanneer een DECREASE IV studie eindpunt was bereikt, werd dat door de onderzoeker gemeld aan de behandelend arts en werd de dienstdoende cardioloog geconsulteerd. Zij waren verantwoordelijk voor het vervolgbeleid en de verslaglegging daarvan.*

4. *Wat het verslaan en bewaren van gegevens betreft: voor de verslaglegging in het medisch dossier kan ik niet verantwoordelijk gehouden worden. Het betrof immers patiënten die door collega artsen (chirurgen) werden behandeld. Voor het verzamelen (en bewaren) van studie-gerelateerde gegevens ben ik wel verantwoordelijk. Daarover heb ik hierboven al opgemerkt dat ik, in overleg met mijn medeonderzoekers, keuzes heb gemaakt in welke gegevens ik wel/niet zou bewaren en in welke vorm ('brondocument' of database) De door de promovendus ECG werd bewaard bij de patiënten gegevens, de beoordeling werd verricht door de onafhankelijke arts die de studie eind-punten beoordeelde. Het optreden van een cardiale complicatie werd opgenomen in de database. De afdeling is verantwoordelijk voor het bewaren van de patiënten gegevens.*

5. De constatering van de Commissie dat 'deze patiënten (niet werden) voorgelegd aan de 'adjudication committee' die in het protocol is vermeld maar aan een en dezelfde vaatchirurg die bij het onderzoek betrokken was' is onjuist, onvolledig en suggestief. De desbetreffende vaatchirurg was niet bij het onderzoek betrokken, hetgeen o.a. blijkt uit het feit dat hij geen deel uit maakt van de groep van auteurs. De doelgroep van DECREASE IV bestond uit patiënten die een niet-vaatoperatie ondergingen. Voor het beoordelen van perioperatieve complicaties heb ik met opzet gezocht naar een specialist met chirurgische en cardiologische ervaring die geen zorg droeg voor de doelgroep patiënten. Verder maakte de bewuste vaatchirurg, anders dan de Commissie heeft geconcludeerd, deel uit van de 'adjudication committee' (zie het study design paper, Appendix B). De opmerking dat het gaat om 'een en dezelfde vaatchirurg' is suggestief voor: 'dat deugt niet'. Voorts wordt hij door de Commissie impliciet weggezet als 'de vaatchirurg' die geen ECGs etc. kan beoordelen. Het betrof hier een onafhankelijke arts-wetenschapper met erkende klinische ervaring op chirurgisch zowel als cardiologisch gebied (hij was bijv. lid van de Editorial Board of EuroIntervention) en met veel onderzoekservaring op het terrein van de perioperatieve cardiologische zorg. Hij was volledig bekwaam om als lid van de adjudication committee op te treden.

6. De Commissie stelt dat 'achteraf [] het ontbreken van deze documentatie door de auteurs, die als getuigen optraden, wel als een tekortkoming [wordt] gezien.' ... 'Bovendien voerden zij aan dat het een niet gemonitorde studie betrof'. Dit is een onjuiste interpretatie van de getuigenverklaringen van de auteurs, althans in ieder geval van die van mij. De Commissie verwijt de auteurs dat zij bepaalde informatie niet hebben bewaard. Als wij in 2004 hadden geweten dat een Commissie Onderzoek in 2012 belang zou stellen in deze informatie, dan hadden wij die vanzelfsprekend verzameld en bewaard. Maar dat konden wij toen niet weten. Wij hebben zelfstandig keuzes gemaakt m.b.t welke gegevens wij wel/niet zouden opslaan (zo hebben wij er bijv. voor gekozen om geen artificiële brondocumenten te produceren; zie mijn opmerkingen hierboven). Daarbij hebben we ons niet laten leiden door het feit dat de studie niet gemonitord werd. Feit is dat er geen monitor aan de studie verbonden was. Er is dus geen onafhankelijke derde geweest die in dit opzicht met ons heeft meegedacht. Het was destijds binnen het Erasmus MC niet gebruikelijk dat investigator-initiated onderzoek werd gemonitord (DECREASE IV vormt dan ook geen uitzondering). We kunnen de regels van 2012 niet met terugwerkende kracht van toepassing verklaren op een onderzoek dat 8 jaar daarvoor is ontworpen. De kern van de desbetreffende verklaringen, althans die van mij, is dat de regels van anno 2012 niet met terugwerkende kracht kunnen worden toegepast op een onderzoek dat 8 jaar geleden is ontworpen.

7. De Commissie stelt: 'Als er naar het oordeel van de vaatchirurg sprake was van een myocardinfarct werd in de database vastgelegd dat er een "event" was. De onderbouwing van deze conclusie (welke van de 3 criteria positief waren) is niet vastgelegd.' Deze stellingname is feitelijk onjuist. 37 van de 43 patiënten die een DECREASE IV eindpunt hebben bereikt, voldeden aan de volgende criteria: 1) suggestieve angineuze pijnklachten

en 2) een positieve cardiale troponine test. De positieve troponine testen zijn allemaal terug te vinden in de laboratorium module van Elpado. Het objectieve bewijs van het optreden van het studie eindpunt is dus nog steeds beschikbaar. Wat de overige 6 eindpunten betreft: daarover is afdoende informatie te vinden in brieven die ook binnen Elpado beschikbaar zijn. .

2.1.3. Conclusies van de Commissie

Brondocumentatie

De Commissie acht het niet bewaren en/of vastleggen van essentiële brondocumentatie onzorgvuldig. Het is in strijd met de regels voor Good Clinical Practice [criterium 5]. De door auteurs, die als getuigen optraden, aangevoerde verontschuldigen acht de Commissie onvoldoende. Het organiseren van goede opslag(faciliteiten) is primair de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker. Het feit dat deze studie niet werd 'gemonitord' doet volgens de Commissie in dit verband niet ter zake.

Commentaar Poldermans

1. *De auteurs hebben zich niet verontschuldigd, want er viel niets te verontschuldigen. De auteurs hebben slechts uitleg gegeven over de werkwijze en keuzes die gemaakt zijn m.b.t. het bewaren van gegevens (zie hierboven). Dat DECREASE IV niet werd 'gemonitord' doet inderdaad niet ter zake. Wij hebben ons daar niet achter verscholen. Dat was niet nodig. Dat de DECREASE IV-studie niet werd "gemonitord", is wel een feit. Het aanstellen van een monitor bij investigator-initiated onderzoek was tijdens de looptijd van deze studie binnen het Erasmus MC niet gebruikelijk. De onderzoekers kregen dus vrijheid in hun beslissingen m.b.t. het bewaren van gegevens. Wij hebben er voor gekozen om een beperkte hoeveelheid gegevens vast te leggen, waaronder al het destijds beschikbare objectieve bewijs van het optreden van een studie eindpunt. In feite zegt de Commissie nu dat als zij de studie zouden hebben uitgevoerd, zij andere keuzes zouden hebben gemaakt. Dat kan. Anders dan de Commissie doet vermoeden vormen GCP-regels (die overigens in de loop van de tijd zijn aangepast; DECREASE IV startte in 2004) geen draaiboek dat voor 100% sluitend is. GCP-regels laten ruimte voor interpretatie, bijv. over welk materiaal wel/niet moet worden opgeslagen en in welke vorm. Conform het huidige beleid binnen het Erasmus MC wordt die ruimte afgetast in samenspraak met een onafhankelijke monitor. Maar dat was t.t.v. de DECREASE IV studie dus niet het geval.*

2. *Inderdaad is het organiseren van goede opslag primair de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker. Ik heb die verantwoordelijkheid ook genomen en daarbij gebruik gemaakt van de door het Erasmus MC toegewezen ruimten. Ik ben niet verantwoordelijk voor het ongeautoriseerd verwijderen van in die ruimten opgeslagen informatie.*

Informed consent

De Commissie heeft voor circa de helft van de deelnemende patiënten geen aantoonbaar bewijs van Informed Consent, maar neemt op basis van de getuigenverklaringen aan dat de informed consent procedure volgens protocol is verlopen.

Commentaar Poldermans

Alle patiënten die in DECREASE IV zijn geïnccludeerd hebben een informed consent formulier getekend. Deze formulieren zijn na afloop van de DECREASE IV studie gearchiveerd en opgeslagen in een door het Erasmus MC ter beschikking gestelde archiefruimten. Buiten mijn medeweten (en door een voor mij onbekend persoon of personen) zijn deze formulier daar echter weggehaald.

Inclusie

De Commissie acht het zonder validatie en zonder toestemming van de METC veranderen van een inclusieregel en het dientengevolge wijzigen van de samenstelling van de beoogde doelgroep van onderzoek wetenschappelijk onjuist [criterium 2].

Commentaar Poldermans

De inclusiecriteria van de DECREASE IV studie zijn altijd geweest: patiënten die tenminste 40 jaar oud waren, die een niet-cardiale, niet-vaatoperatie ondergingen, waarbij het (geschatte) risico op het eindpunt 'perioperatief cardiac event' tenminste 1% en niet hoger dan 6% was. Die criteria zijn beschreven in het door de METC goedgekeurde versie van het protocol en zijn niet veranderd. De samenstelling van de beoogde doelgroep is niet veranderd.

Geneesmiddelengebruik

De Commissie acht het ontbreken van registratie van het feitelijke geneesmiddelengebruik in een onderzoek waarin interventie met geneesmiddelen centraal staat in de vraagstelling van de studie, wetenschappelijk onjuist [criterium 6]. Ook bij een 'intention to treat' analyse is een zorgvuldige registratie van het geneesmiddelengebruik van belang voor het inzicht in het feitelijk gebruik van het studiemedicijn (therapietrouw; is het daadwerkelijk gebruikt?; is het gebruikt volgens het protocol?) en van belang voor het inzicht in en de interpretatie van de waarde van de studieresultaten.

Commentaar Poldermans

1. *Anders dan de Commissie, is de internationale wetenschappelijke gemeenschap die zich met de onderhavige problematiek bezig houdt kennelijk wel in staat om de studieresultaten te interpreteren op basis van een intention to treat analyse. Wij hebben over het daadwerkelijk gebruik van medicatie niet gerapporteerd in ons main results paper. Geen enkele onafhankelijke reviewer heeft daarover een vraag gesteld. Het artikel is ondertussen 79 keer geciteerd, zonder dat ons hierover een vraag is gesteld. Waarom zou het niet registeren van de daadwerkelijk gebruikte medicatie wetenschappelijk dan onjuist zijn?*

2. *Het effect van het gebruik van bètablokkers ter voorkoming van perioperatieve cardiovasculaire complicaties is afhankelijk van de hartfrequentie (HF). Zoals de Commissie in de bij haar beschikbare documenten heeft kunnen lezen, hebben wij gestreefd naar een HF tussen 50 en 70 slagen per minuut (spm). Om die te bereiken moest de startdosis van 2.5 mg bisoprolol eventueel worden opgehoogd tot een maximum van 10 mg. Adequaat gebruik van de bètablokker vereist dus monitoring en nauwkeurige afstemming, die wij ook in de praktijk hebben gebracht. Soms moest omgeschakeld worden van orale naar intraveneuze medicatie (zie opnieuw de bij de Commissie bekende documenten, met name de 'Treatment' sectie van het artikel in de Annals of Surgery). De gemiddelde daling van de HF in patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met bètablokkers was 12 spm (van 76 naar 64) vergeleken met, afgerond 0 spm (van 77 naar 78) bij patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met bètablokker controle. Kortom, er zijn allerlei aanwijzingen dat patiënten echt de bètablokker medicatie, waarvoor zij hebben geloot hebben gebruikt en gekregen. Inderdaad: we hebben al deze handelingen niet geadministreerd op de manier waarop de Commissie dat, kennelijk toetsend aan de regels van 2012, had willen zien.*

Bepaling van uitkomsten

De Commissie acht de manier waarop de bepaling van uitkomsten is uitgevoerd wetenschappelijk onjuist, om de volgende redenen:

- De in het protocol gestelde onafhankelijke beoordeling van mogelijke perioperatieve cardiovasculaire complicaties (de primaire uitkomst van het onderzoek) door een 'adjudication committee' bestaande uit 2 deskundigen, heeft niet plaats gevonden. De beoordeling werd verricht door één vaatchirurg. De in dit geval relevante expertise van een cardioloog en discussie tussen de beoordelaars bij twijfel inzake de interpretatie ontbrak daardoor stelselmatig. [criterium 7].

Commentaar Poldermans

De persoon die hier weggezet wordt als 'de vaatchirurg' was lid van de 'adjudication committee'. Hij was een onafhankelijke artswetenschapper met veel klinische ervaring op chirurgisch zowel als cardiologisch gebied en met veel onderzoekservaring op het terrein van de perioperatieve cardiologische zorg. Hij was volledig bekwaam om als lid van de adjudication committee op te treden. Hij overlegde bij cardiale complicaties altijd met een cardioloog voor het verdere beleid van de patiënt.

- Of er al dan niet sprake was van een cardiovasculaire complicatie, met name een myocardinfarct, werd onder andere gebaseerd op door de promovendus vastgestelde pijnklachten bij postoperatieve patiënten. De aard en inhoud van deze klachten en de manier waarop deze zijn vastgesteld zijn niet geregistreerd en zijn daarmee niet op juistheid te controleren.[criterium 7] In dit verband is het van belang dat de desbetreffende onderzoeker als 'junior' beschikte over een zeer beperkte klinische ervaring

Commentaar Poldermans

1. *De Commissie verwacht opnieuw (de verslaglegging van) het klinisch beloop van de post-operatieve ziekenhuisopname met de registratie en het beoordelen van het al dan niet optreden van een DECREASE IV studie eindpunt. Dit zijn twee gescheiden zaken. In het kader van de DECREASE IV studie kon het eindpunt zijn bereikt in geval van suggestieve cardiale klachten in combinatie met een troponine waarde >0.03 mg/l. De algemeen geaccepteerde term voor een dergelijke gebeurtenis is 'myocardinfarct'. Zie daarvoor de ESC definitie en richtlijn. Het optreden van een dergelijk eindpunt betekent niet dat dan dus ook in de status melding wordt gemaakt van het optreden van een myocardinfarct waaraan klinische consequenties werden verbonden. Voor dat laatste was de behandelend chirurg en de in consult geroepen cardioloog verantwoordelijk.*

2. *De opmerking over de 'junior' onderzoeker doet vermoeden dat de Commissie van mening is dat er iets schort aan de opleiding van artsen in Nederland. De arts promovendus die de aard en inhoud van deze klachten heeft onderzocht is een BIG-geregistreeerde arts. Volgens de Nederlandse registratie-autoriteiten was hij dus bekwaam om deze anamnese te verrichten.*

De interpretatie van het protocol wat betreft het criterium: "verhoogde troponine waarden" is wetenschappelijk onjuist om de volgende redenen:

- Eenmalige zeer lage troponine waarden kunnen in de context van een postoperatieve patiënt niet zonder meer opgevat worden als onderdeel van de onderbouwing van de studie-uitkomst: "myocardinfarct".

- Bij het interpreteren van troponine waarden moeten ook andere dan cardiale oorzaken (b.v. nierfunctiestoornis) betrokken worden. Juist voor dergelijke interpretaties is het werken met een deskundige 'adjudication committee', conform protocol, onontbeerlijk. [criterium 7]
- De noodzakelijke beoordeling van ECG's door een cardioloog ontbrak. [criterium 7]

Commentaar Poldermans

1. *Kennelijk is de Commissie het niet eens is met de definitie van het primaire eindpunt in het door de METC goedgekeurde studie protocol en had zij liever een andere definitie gezien. Dat is haar goed recht. Maar het was mijn goed recht om mijn eigen keuzes te maken en die voor te leggen aan de METC. Dat heb ik dan ook gedaan. Vervolgens heb ik mij strikt aan mijn eigen en door de METC goedgekeurde definitie gehouden.*

2. *Wat betreft de inhoudelijke opvatting van de Commissie t.a.v. troponine waarden neemt zij een ander standpunt in dan de erkende experts van de ESC (zie hierboven). Nogmaals: ik ben niet afgeweken van de definitie zoals die in het door de METC goedgekeurde protocol en artikel staan beschreven. De mening van de Commissie op dit punt is niet alleen aantoonbaar onjuist, maar ook irrelevant voor het haar opgedragen onderzoek.*

Het niet vastleggen en rapporteren van de grondslag van de uitkomstbepaling (welke van de drie criteria positief waren) acht de Commissie onzorgvuldig [criterium 5]. De door auteurs, die als getuigen optraden, aangevoerde verontschuldigheden acht de Commissie onvoldoende. Goede registratie van uitkomsten is een wetenschappelijke vereiste. Het feit dat deze studie niet werd 'gemonitord' doet volgens de Commissie in dit verband niet ter zake.

Commentaar Poldermans

Hierover heb ik ondertussen voldoende gezegd (zie hierboven).

Perioperatieve cardiovasculaire complicaties zijn veelal van zodanig ernstige aard dat het zeer onwaarschijnlijk is dat deze geen klinische consequenties in het zorgtraject van patiënt zouden hebben gehad. Het veelvuldig ontbreken van vermeldingen van perioperatieve cardiovasculaire complicaties in Elpado en ook in de klinische brieven is opvallend en versterkt de twijfels van de Commissie wat betreft de validiteit van de uitkomstbepaling [criterium 8].

Commentaar Poldermans

1. *Uit deze opvatting blijkt dat er binnen de Commissie gebrek was aan expertise op het terrein van de postoperatieve cardiovasculaire zorg. Het probleem is juist dat perioperatieve infarcten veelal onopgemerkt blijven! Om die te constateren moet er continu gemonitord worden (bijvoorbeeld d.m.v. 72uur holter registratie) of moeten er op regelmatige tijdstippen troponines worden bepaald (precies zoals we deden in de DECREASE IV studie). De relatie die gelegd wordt tussen het ontbreken van vermeldingen van perioperatieve cardiovasculaire complicaties (KLINIEK!) en de validiteit van de uitkomstbepaling (STRAKKE EINDPUNT DEFINITIE!) is niet alleen speculatief, maar geeft er blijk van dat de Commissie niet heeft begrepen wat het onderscheid tussen die twee inhoudt.*

2. *Men zou terecht kunnen vragen naar de relevantie van troponine stijgingen wanneer die klinisch kennelijk onopgemerkt blijven (dwz geen angina pectoris of myocard infarct). In een recent artikel van Devereaux et al. (JAMA van juni 2012) werd beschreven dat postoperatieve troponine waarden van 0.02 ng/ml of hoger een meer dan twee keer verhoogde kans gaven op 30-dagen mortaliteit. Hogere postoperatieve waarden gaven tot wel een tien maal verhoogd risico op 30-dagen mortaliteit. Het beschermende effect van bisoprolol op 30-dagen uitkomst is reeds in DECREASE IV beschreven. Ik heb echter ook een onderzoek gedaan naar de lange-termijn effecten binnen de Decrease IV populatie. In een intention-to-treat analyse bleken patiënten die lootten voor bisoprolol een lager risico te hebben op myocard infarcten of cardiale sterfte dan patiënten die lootten voor bisoprolol-controle (Hazard ratio 0.40; 95% CI 0.21-0.76; P=0.005), tot ruim 3 jaar na de operatie. Het beschermende effect van bisoprolol blijft dus meer dan 3 jaar gehandhaafd, ondanks het staken van de bisoprolol therapie een maand na de operatie. Kortom, wij hebben niet naar "gebakken lucht" gekeken, maar naar belangrijke complicaties voor de patiënten.*

2.1.4. Aanbeveling van de Commissie

De Commissie acht de uitvoering van de studie op tal van punten onzorgvuldig en wetenschappelijk onjuist. Naar de mening van de Commissie kan op basis van de beschikbare informatie niet worden ingestaan voor de betrouwbaarheid van de bevindingen in de publicatie en de geldigheid van de conclusies. De Commissie beveelt de Raad van Bestuur aan het tijdschrift van haar bevindingen en conclusies ten aanzien van deze publicatie op de hoogte te stellen en de auteurs hierover vooraf te informeren.

Commentaar Poldermans

Als de Raad van Bestuur dit advies opvolgt, zal ik, samen met mijn medeonderzoekers, de editor van het tijdschrift informeren omtrent de onjuistheid en/of irrelevantie van de bevindingen van de Commissie, voor zover van belang voor deze publicatie .

2.2. DSE database studie

2.2.2. Bevindingen

De gerapporteerde doodsoorzaken werden volgens getuigen door de onderzoekers grotendeels gebaseerd op schriftelijke informatie, die op verzoek van de onderzoekers werd verkregen van huisartsen. Deze documentatie blijkt niet meer te traceren.

De Commissie is nagegaan in hoeverre met behulp van de registratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) de validiteit van de gerapporteerde doodsoorzaken alsnog geverifieerd kon worden. Uit overleg met het CBS bleek dat gegevens om privacyredenen uitsluitend op geaggregeerd niveau kunnen worden gegenereerd, en dus geen individuele vergelijking toelaten. Het zal daarom, ongeacht de uitkomst van een dergelijke vergelijking, niet ondubbelzinnig kunnen worden vastgesteld of geconstateerde verschillen berusten op eventueel oneigenlijke of onzorgvuldige interpretatie door de onderzoekers.

Op basis van deze afweging heeft de Commissie af moeten zien van nader onderzoek.

2.2.3. Conclusies en aanbevelingen van de Commissie

De Commissie heeft moeten constateren dat de brondocumentatie met betrekking tot de gerapporteerde doodsoorzaken (de brieven van de huisartsen) ontbreekt. Deze gegevens vormden het fundament onder diverse onderzoeken. Het betrof hier echter zogenaamd niet-WMO-plichtig onderzoek (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen) en het werd ongeveer 10 jaar geleden uitgevoerd. De Commissie kwalificeert daarom het ontbreken van de brondocumentatie als betreurenswaardig maar niet als onzorgvuldig.

Het is de Commissie vanwege deze omstandigheden niet mogelijk om de validiteit van de gerapporteerde doodsoorzaken te onderzoeken. De Commissie is derhalve niet in staat om een oordeel uit te spreken over de resultaten en conclusies van bovengenoemde publicaties en onthoudt zich van aanbevelingen met betrekking tot deze studies.

Commentaar Poldermans

De kwalificatie 'betreurenswaardig' die de Commissie hanteert is onnodig, suggestief en beschadigend. Volgens de wetgever was er eenvoudigweg geen nut en noodzaak om dit soort brondocumenten te bewaren. Ik heb niets anders gedaan dan mij aan de wet gehouden. Waarom is dat betreurenswaardig?

2.3. HOLTER DATABASE STUDIE

2.3.2. Bevindingen

Brondocumenten

Mede op basis van getuigenverklaringen heeft de Commissie het volgende vastgesteld:

- Ondertekende informed consent formulieren en CRF's zijn aanwezig voor alle Reveal patiënten.
- Aangezien het perioperatief volgen van patiënten met een Holter het standaard beleid was, is aan deze patiënten geen toestemming gevraagd. Voor het verzamelen van data met betrekking tot de patiënten met een Holter zijn geen CRF's gebruikt. Het betreft observationele data, die, met uitzondering van de specifieke Holter uitslagen zelf, zijn verzameld vanuit het elektronisch patiënten dossier Elpado. De Holter uitslagen zijn op de harde schijf van een computer van de onderzoekers opgeslagen.

Data verificatie

Er zijn door de Commissie 20 willekeurige patiënten geselecteerd uit de database. Voor deze patiënten is nagegaan of de klinische risicofactoren, operatietype en datum, de NT-pro-BNP waarde, de troponine waarde en de studie-uitkomst zoals vermeld in de database overeenstemmen met de gegevens in Elpado. De resultaten hiervan zijn als volgt:

- Bij een kwart van de gecontroleerde patiënten zijn (meestal kleine) discrepanties gevonden met betrekking tot klinische risicofactoren, zoals:
 - de discrepanties bij patiënten hebben telkens betrekking op een enkele risicofactor,
 - risicofactoren zijn omgekeerd weergegeven (bijvoorbeeld: in klinische brieven wordt aangegeven dat er actueel sprake is van angina pectoris en/of dat de patiënt in het verleden een myocardinfarct heeft gehad, terwijl dat in de database andersom wordt aangegeven);

- Er zijn geen discrepanties wat betreft de datum van opereren en het operatietype;
- Tweemaal is geen NT-pro-BNP waarde in de database ingevuld, terwijl er wel waarden beschikbaar zijn in Elpado die dateren van vóór de operatie.

Naast deze twintig patiënten zijn nog 5 extra patiënten met de studie-uitkomst 'myocardinfarct' onderzocht. In alle 5 ontslagbrieven van deze patiënten werden aanwijzingen gevonden voor het optreden van cardiale ischemie. Deze aanwijzingen waren in sommige gevallen overigens beperkter dan de in het proefschrift gehanteerde definitie van 'myocardinfarct'.

2.3.3. Conclusies en aanbevelingen van de Commissie

De Commissie constateert dat er sprake is van slordigheden in de Holter database. De studie is nog niet gepubliceerd in een internationaal 'peer-reviewed' tijdschrift. De Commissie adviseert om de data van deze studie te controleren in Elpado of anderszins voordat de onderzoekers overgaan tot publicatie. De Commissie adviseert de gehanteerde definitie van de studie-uitkomst in overeenstemming te brengen met de feitelijke klinische bevindingen en in plaats van "myocardinfarct" een andere term te gebruiken zoals bijvoorbeeld "aanwijzingen voor myocardiale ischemie"

Commentaar Poldermans

De Commissie heeft kennelijk geen kennisgenomen van de laatste stand van zaken m.b.t. de definitie van 'myocardinfarct' (zie mijn opmerkingen hiervoor mbt de DECREASE IV studie en de richtlijnen van de European Society of Cardiology).

Decrease V pilotstudie

Commentaar Poldermans

De DECREASE II en DECREASE V pilot studie zijn twee publicaties die voortkomend uit één en dezelfde studie. Ik heb de Commissie daar al in 2011 op gewezen. De splitsing van een onderzoek in twee delen is gedaan op expliciet verzoek van de editor van een wetenschappelijk tijdschrift. Het commentaar op de DECREASE V pilot studie is een herhaling van zetten. Een en ander is al uitgebreid besproken in het eerste rapport dat in November 2011 is gepresenteerd. Het feit dat de Commissie deze oude bevindingen

opnieuw in haar rapport opneemt, voegt niets toe en resulteert in een onnodige, verdere beschadiging van het werk en de persoon van mij en mijn medeonderzoekers.

Samen met de medeauteurs van de studie hebben ik commentaar geleverd op de bevindingen van de Commissie betreffende de DECREASE II en DECREASE V pilot studie. In het kort samengevat: bij alle patiënten is informed consent gevraagd en verkregen. Alle door de patiënten getekende toestemmingsformulieren zijn samen met de Case Report Formulieren opgeslagen in de archiefruimten van het Erasmus MC. De echocardiografie gegevens zijn opgeslagen op de afdeling Cardiologie. Toen de Commissie mij vroeg naar de originele data moest ik helaas constateren, dat een groot gedeelte van de oorspronkelijke gegevens waren verdwenen (evenals de gegevens van de DECREASE III en DECREASE IV studie; zie hierboven). Voor de echocardiografische onderzoeken kon overigens wel de precieze oorzaak worden vastgesteld: vanwege ruimtegebrek binnen de afdeling Cardiologie is een aantal jaren geleden besloten om alle videobanden met echogegevens te vernietigen. Ik ben daarvan destijds niet op de hoogte gesteld. In alle overige studie centra waren de gegevens wel compleet bewaard en voor inspectie beschikbaar. In onze briefwisseling met de Editor van het tijdschrift waarin zowel de DECREASE II als de DECREASE V pilot studie is gepubliceerd, hebben wij dit uiteengezet. Zoals U weet is het manuscript ook gehandhaafd. Ik volsta hier met een verwijzing naar hetgeen in dit verband door mij tijdens het vorige onderzoek werd verklaard.

Bevindingen

De hoofdonderzoeker en overige betrokken onderzoekers, die als getuigen zijn opgetreden hebben verklaard dat het onderzoek naar doelstelling 2 wat betreft de informed consent procedure, dataverzameling en bepaling van uitkomsten deel uitmaakte van de Decrease II studie en conform dat protocol werd uitgevoerd.

In lijn met het rapport van de Onderzoekscommissie Wetenschappelijk Integriteit van 8 november 2011 stelt de Commissie het volgende vast:

Informed Consent

- Twee getuigen, waaronder in eerste instantie de hoofdonderzoeker, verklaren dat uitsluitend mondeling informed consent is gevraagd. Op de CRF's is in meerderheid van de gevallen 'oral informed consent' aangekruist en niet de optie 'written informed consent'. Deze werkwijze is in strijd met het protocol [criterium 3]. Overigens zou afgezien van voorgaande de mogelijkheid om 'oral informed consent' aan te kruisen als zodanig niet op een CRF mogen voorkomen, omdat het protocol inclusie uitsluitend toestaat na verkregen written informed consent.
- Twee andere getuigen verklaren dat er wel schriftelijk informed consent is gevraagd.

- De Commissie heeft geen ondertekende informed consent formulieren aangetroffen.

Commentaar Poldermans

De twee artsen verantwoordelijk voor het vragen van schriftelijk informed consent in het Erasmus MC hebben verklaard dat dit bij alle studie patiënten weldegelijk is gebeurd. Tijdens vervolg bezoeken werd de studie nogmaals mondeling toegelicht door de onderzoekers, die dit noteerden op het Case Report Formulier. Alle formulieren zijn aan het eind van de studie opgeslagen in de archiefruimte van het Erasmus MC. Helaas zijn de informed consent formulieren niet terug gevonden in de archief ruimte, en de Case Record formulieren slechts gedeeltelijk (zie mijn eerdere opmerking m.b.t. de soliditeit van het Erasmus MC archief).

- Dataverzameling

- Naar schatting minder dan de helft van de CRF's is bewaard gebleven.

- Hoewel een onderzoeker meldde dat het CRF zoals gebruikelijk het standaarddocument was voor de dataverzameling, deelde de hoofdonderzoeker mee dat de CRF's meer als werklijsten moeten worden beschouwd. Daarnaast zouden ook losse aantekeningen zijn gebruikt die niet meer te achterhalen zijn. Deze uitspraak is in strijd met de verklaring van een onderzoeker, die beweert dat het CRF leidend was.

- Vergelijking van brondocumenten, Elpado en de onderzoeksdatabase bij een beperkte steekproef leverde een aanzienlijk aantal discrepanties op.

- De Commissie constateerde discrepanties tussen brondocumenten (met name schriftelijke patiëntgegevens vanuit andere ziekenhuizen, huisartsen etc.) en de conclusie die hieruit in de studie werd getrokken voor het risicoprofiel (een essentieel gegeven van de studie) van de geïncludeerde patiënten [criterium 8]. De hoofdonderzoeker gaf als verklaring dat het vaststellen van het risicoprofiel in principe plaats vond op basis van de anamnese. Indien aanwezig werd naar zijn zeggen wel rekening gehouden met schriftelijke gegevens. Hij stelde dat deze werkwijze volgt uit de destijds geldende richtlijnen. Deze verklaring is voor de Commissie niet begrijpelijk: sommige factoren in het risicoprofiel kunnen alleen met behulp van onderzoek worden vastgesteld, zoals een pathologische Q-golf op het ECG of een kreatininegehalte van meer dan 160 micromol/L). De geconstateerde discrepanties worden hiermee wellicht voor een deel verklaard maar niet gerechtvaardigd.

- De DSE's (Dobutamine Stress Echo's) werden volgens de hoofdonderzoeker aan de hand van videobeelden beoordeeld door een forum van vijf artsen, waarna met meerderheid van stemmen de uitslag werd vastgesteld en kort daarna ingevoerd in het onderzoeksdatabasebestand. Deze uitslag is niet vermeld op het CRF [criterium 5]. Overigens is in veel gevallen wel een uitslag van een ander onderzoek ingevuld door een onderzoeker. De CRF uitslag komt dus niet altijd overeen met de uitslag in de database en ook niet met de geregistreerde gegevens in het kader van de verrichte patiëntenzorg [criterium 8]. Verslagen van de beoordelingsprocedure zijn niet gemaakt; de oorspronkelijke videobanden

zijn verloren gegaan. De hier beschreven werkwijze wijkt sterk af van het door de METC goedgekeurde studieprotocol.

Commentaar Poldermans

- 1. De Case Report Formulieren zijn na afloop van de studie samen met de informed consent formulieren gearhiveerd. Toen de Commissie mij vroeg naar deze formulieren moest ik constateren dat een groot gedeelte was verdwenen (zie boven)*
- 2. De centrale data opslag van de DECREASE II en DECREASE V pilot studie was de elektronische database (master database). Zie hiervoor de getuigenverklaringen. Alle data van CRF, echocardiografie verslag, klinische data en studie eindpunten werden rechtstreeks in de elektronische database opgenomen. Het aanvullen, corrigeren en vastleggen van studie gegevens in meerdere bronnen is niet zinvol en daarom ook niet gebeurd. Het gebruik van een elektronische database is ook gebruikelijk voor data uitwisseling bij een internationale multi-centre studie.*
- 3. Opnieuw geeft de Commissie commentaar op de toegepaste definitie van een myocardinfarct. De DECREASE studie sloot nauw aan bij de dagelijkse klinische praktijk. Conform de richtlijnen van preoperatief onderzoek is de anamnese van de patiënt leidend voor de aanvankelijke risico stratificatie. Zo werkte het ook in de praktijk binnen het Erasmus MC en zo heb ik het ook gewild in de DECREASE II (en dus de V pilot) studie. Het voorbeeld dat een myocardinfarct, een preoperatieve risicofactor, op verschillende manieren kan worden aangetoond is uitgebreid bekend. Echter voor de dagelijkse praktijk is de klacht van de patiënt leidend. Een electrocardogram kan aanvullende informatie geven, maar de richtlijnen benadrukken het belang van altijd van de "medical history" Deze gegevens zijn derhalve, conform de richtlijnen bij het eerste consult, ook als zodanig genoteerd.*
- 4. De uitslag van echocardiografisch onderzoek werd na de beoordeling door een groep van 5 artsen rechtstreeks in de elektronische database ingevoerd. Zoals reeds gesteld was de in de elektronische database vermelde uitslag vervolgens leidend. In het studieprotocol staat niet vermeld welke methode voor definitieve data opslag zal worden gebruikt. Deze beslissing is gezamenlijk genomen door alle participerende centra. Het feit dat videobanden verloren zijn gegaan, kan men mij niet aanrekenen.*

Bepaling van uitkomsten

De organisatie van de (klinische) studie-uitkomstbepalingen week in de praktijk af van het protocol en de gepubliceerde rapportage. Van onafhankelijke vaststelling door onder andere twee cardiologen, zoals in het protocol vermeld of een "adverse event committee" zoals in de publicatie is vermeld, was geen sprake [criterium 7].

Commentaar Poldermans

Dit is onjuist, zoals beschreven in de publicatie zijn de studie uitkomsten beoordeeld door een vaatchirurg en een cardioloog. Zij waren geblindeerd voor de identiteit van de patiënt

en beoordeelden de klachten, troponine waarden en ECG gegevens. Dit is conform het studie protocol en ook als zodanig gepubliceerd in het artikel.

2.4.3. Conclusies van de Commissie

Informed Consent

De Commissie constateert dat de informed consent procedure onzorgvuldig is toegepast. Deze handelwijze is in strijd met de nationale en internationale richtlijnen en wet- en regelgeving op het terrein van klinisch wetenschappelijk onderzoek [criterium 3].

Commentaar Poldermans

Informed consent werd afgenomen bij alle patiënten die deelnamen aan de studie. Zie de verklaringen.

Dataverzameling

Het niet bewaren van CRF's acht de Commissie onzorgvuldig. De Commissie acht de wijze waarop de dataverzameling tot stand is gekomen op alle andere genoemde punten zowel onzorgvuldig als wetenschappelijk onjuist [criterium 5 en criterium 8]. Het bewust afwijken van de beschreven methode om het risicoprofiel per patiënt vast te stellen beschouwt de commissie als wetenschappelijk onjuist [criterium 2].

Commentaar Poldermans

De opslag van studiemateriaal gebeurde zorgvuldig. Het Erasmus MC heeft zich echter geen goede beheerder getoond. Zoals ik eerder stelde kan men mij niet verantwoordelijk houden voor het verdwijnen van dossiers. Het gebruik van een centrale elektronische database is voor wetenschappelijk onderzoek en uitwisseling van gegevens heel gebruikelijk. De beoordeling van het risicoprofiel van een patiënt gebeurde juist volgens de wetenschappelijke richtlijnen.

Uitkomstbepaling

De Commissie acht de wijze waarop de uitkomstbepaling tot stand is gekomen wetenschappelijk onjuist [criterium 7]. Omdat op basis van de uitkomstbepaling ook randomisatie naar een cardiovasculaire interventie heeft plaats gevonden, kan niet worden uitgesloten dat de onzorgvuldige en onjuiste wijze van data verzamelen ook consequenties heeft gehad voor de klinische behandeling van patiënten. De Commissie stelt vast dat het onmogelijk is achteraf na te gaan of dit werkelijk het geval is geweest. De individuele patiënten zijn niet meer te identificeren. Door het ontbreken van brondocumentatie is het onmogelijk om te achterhalen of er patiënten zijn die als gevolg van de onzorgvuldige en onjuiste wijze van data verzamelen ten onrechte zijn blootgesteld aan een cardiovasculaire interventie, en of zij daarvan schade hebben ondervonden.

Commentaar Poldermans

Deze opmerking doet onrecht aan de zorgvuldigheid waarmee de onderzoekers de patiënten hebben onderzocht en behandeld. Wederom stelt de Commissie de onderzoekers verantwoordelijk voor het beheer van de archiefruimte, hetgeen niet tot hun taak kan worden gerekend. Indien de patiënt lootte voor een coronaire interventie is in overleg met meerdere specialisten waaronder een anaesthesioloog, vaatchirurg, cardioloog en thoraxchirurg op individuele basis besloten wat de beste behandeling voor hem/haar was. Dit staat ook als zodanig beschreven in het studieprotocol en publicatie.

2.4.3. Aanbeveling van de Commissie

Naar de mening van de Commissie kan op basis van de beschikbare informatie niet worden ingestaan voor de betrouwbaarheid van de bevindingen van de publicaties en de geldigheid van de conclusies. De Commissie beveelt de Raad van Bestuur aan het tijdschrift van de bevindingen en conclusies van de Commissie ten aanzien van de publicaties op de hoogte te stellen en de auteurs hierover vooraf te informeren.

Commentaar Poldermans

Als de Raad van Bestuur dit advies opvolgt, zal ik, samen met mijn mede onderzoekers, de editor van het tijdschrift wederom informeren over de onjuistheid en/of irrelevantie van de bevindingen van de Commissie, voor zover van belang voor deze publicaties. Wij hebben dit reeds eerder gedaan naar aanleiding van de brief die de Raad van Bestuur had gestuurd betreffende de DECREASE II studie. Zoals eerder gesteld was DECREASE II en DECREASE V pilot in opzet één studie die echter als twee publicaties is gepresenteerd.

2.5. VOORSTUDIES DECREASE VI

2.5.2. Bevindingen

Database

De Commissie heeft een database in de vorm van een Excel bestand ("database D") ter beschikking gesteld gekregen. Database D is aan de Commissie ter hand gesteld door een getuige die heeft verklaard dat deze database half maart 2007 in zijn bijzijn door de eerste auteur op een USB stick is gezet en vervolgens aan hem is overhandigd. Dit vond volgens

deze getuige plaats in opdracht van de hoofdonderzoeker (de laatste auteur), met de bedoeling dat deze data beschikbaar zouden komen voor de Decrease VI studie. Op 26 maart 2007 heeft hij dit bestand per email ter informatie aan een collega onderzoeker gestuurd. De Commissie beschikt over deze e-mail, waaruit blijkt dat database D op 26 maart 2007 al bestond in de vorm zoals deze aan de Commissie ter hand is gesteld. Database D is voor het eerst aangemaakt op 10 januari 2005.

Commentaar Poldermans

De betrouwbaarheid van deze aangeleverde database is essentieel. Hij is door de klokkenluider aan de Commissie overhandigd en bevat gegevens van 169 patiënten. De Commissie heeft mij medegedeeld dat de klokkenluider deze database zou hebben verkregen van de eerste auteur Harm Feringa, in opdracht van mij. Dit is onjuist. De eerste auteur heeft verklaard dat hij geen kopie van de database heeft gemaakt en dat hij deze evenmin aan de klokkenluider heeft gegeven. Ik kan mij niet herinneren dit aan de eerste auteur te hebben gevraagd. Ook een medeonderzoeker die op dezelfde kamer werkte als de klokkenluider heeft verklaard dat er geen contact was tussen de klokkenluider en de eerste auteur betreffende deze database. Kortom, de verklaring van de klokkenluider wordt door geen van de andere getuigen ondersteund. Opmerkelijk is bovendien dat eerst een kopie zou zijn gemaakt op een USB stick, terwijl dezelfde kopie vervolgens per email wordt verstuurd.

Er zijn ook andere redenen om aan de betrouwbaarheid van de verklaring van de klokkenluider en "de" database te twijfelen;

- 1. De database zou de gegevens bevatten van onderzoek dat tussen 2003 en 2004 is verricht. In deze periode is een artikel betreffende 170 patiënten geschreven en niet 169 patiënten. De klokkenluider had niets met dit artikel te doen, hij kwam pas bij de groep in 2007. Waarom zou hij een database toegestuurd krijgen van een artikel waar hij niets mee te maken heeft?*
- 2. De klokkenluider wordt wel later betrokken bij een artikel, waarbij de langetermijnsuitkomst van studiepatiënten wordt bestudeerd. Dit betreft echter 306 patiënten, en niet de 169 patiënten die de klokkenluider heeft overhandigd aan de Commissie. Waarom een database overhandigen van slechts 169 patiënten, als de complete data van 306 patiënten beschikbaar zijn? Hierbij dient opgemerkt te worden dat de database die door de klokkenluider is overhandigd een excel bestand was en geen SPSS bestand waar de eerste auteur mee werkte*
- 3. De database bevat slechts 7 patiënten die voldoen aan de operatieomschrijving zoals vermeldt in het artikel, terwijl in de periode 2003-2004 gemiddeld wel 3 patiënten per week werden geopereerd die voldeden aan deze operatie omschrijving. Waarom zou de eerste auteur slechts gegevens van 7 patiënten hebben gebruikt?*
- 4. De eerste auteur heeft verklaard bij zijn vertrek naar de VS de database conform de regels te hebben achtergelaten in het Erasmus MC op een beveiligde computer. De Commissie heeft deze computer niet kunnen vinden.*

5. *De Commissie heeft gecommuniceerd met de eerste auteur. Hem wordt verweten dat hij hiervoor niet naar Nederlands is overgekomen, danwel middels een video verbinding heeft gesproken. Hij heeft de hem gestelde vragen schriftelijk beantwoord. Als de Commissie nog aanvullende vragen had, dan had men hem deze kunnen stellen. Het was echter ook mogelijk geweest dat (een lid van) de commissie naar de VS was gereisd ten einde de eerste auteur te interviewen.*
6. *In de DECREASE VI studie heeft de klokkenluider van de registratie een chaos gemaakt waarbij het bijna onmogelijk was juiste patiëntengegevens terug te vinden. Daarentegen heb ik de eerste auteur van het artikel leren kennen als iemand die consciëntieus te werk ging..*
7. *Dat het hoofd van het laboratorium zich niet kan herinneren dat hij een lijst heeft gemaakt met laboratoriumgegevens is goed mogelijk. Hij zal immers vele verzoeken krijgen. De lijst is overigens destijds met alle betrokkenen in 2003 besproken, Zij weten zich allen deze lijst met laboratoriumgegevens te herinneren.*
8. *Samen met alle medeauteurs kan ik slechts constateren dat één getuige, die niet bij het onderzoek was betrokken, een database heeft "gevonden" die wij geen van allen kunnen plaatsen.*

De Commissie heeft zich in de eerste plaats afgevraagd in hoeverre database D als relevant kan worden beschouwd voor de evaluatie van de data vermeld in de publicaties. De Commissie heeft daartoe de database D in detail vergeleken met de beide publicaties. Daarnaast heeft een niet aan het Erasmus MC verbonden statisticus op basis van database D de analyses van beide publicaties herhaald en vergeleken. Rekening houdend met het feit dat 1 patiënt in de database lijkt te ontbreken, komen de database en beide publicaties wat betreft patiëntkenmerken en uitkomsten op vrijwel alle onderdelen overeen. De essentie van beide publicaties is op basis van database D volledig te reconstrueren.

Commentaar Poldermans

Het is onmogelijk en ook zinloos om commentaar te geven op individuele patiënten gegevens uit een database waarvan de herkomst onbetrouwbaar is.

Verklaringen Onderzoekers

Hoofdonderzoeker:

De hoofdonderzoeker heeft als getuige in een gesprek met de Commissie het volgende verklaard:

- De basis voor het onderzoek werd gevormd door een lijst van patiënten met bijbehorende NT-pro-BNP uitslagen aangeleverd door medewerkers van het Klinisch Chemisch lab. (Deze verklaring werd ondersteund door drie andere auteurs, die als getuigen optraden.)
- In hoeverre deze uitslagen ook vermeld waren in Elpado is de hoofdonderzoeker niet bekend. Aangezien het hier om een nog experimentele bepaling ging sluit hij niet uit dat om die reden bij een aantal patiënten de registratie in Elpado nog ontbreekt.
- De promovendus (eerste auteur) zocht met behulp van Elpado uit welke patiënten ernstige vasculaire problemen hadden en een in de publicaties vermelde ernstige vaatoperatie hadden ondergaan.
- De promovendus verzamelde de overige aanvullende gegevens zowel uit Elpado als uit andere bronnen (m.n. de DSE uitslag werd niet altijd in Elpado vermeld, maar wel in een aparte database).
- De hoofdonderzoeker heeft het werk van de promovendus steekproefsgewijs gecontroleerd en heeft nooit iets bijzonders opgemerkt. De hoofdonderzoeker heeft nooit specifiek aan de hand van Elpado gecontroleerd of de patiënten voldeden aan de inclusiecriteria wat betreft ondergane operaties.
- De hoofdonderzoeker kan zich niet herinneren dat hij opdracht heeft gegeven tot overdracht van de database van deze studies aan bovengenoemde getuige. Hij vindt een dergelijke opdracht onlogisch, omdat deze getuige geen bemoeienis had met deze studies.
- De hoofdonderzoeker heeft geen verklaring voor de grote discrepanties tussen het kennelijk bij deze publicaties behorende Excel bestand en de gegevens uit Elpado. De hoofdonderzoeker oppert de mogelijkheid dat het bestand achteraf is bewerkt.
- De hoofdonderzoeker kan de oorspronkelijke database op basis waarvan de publicaties zijn geschreven niet aanleveren. Tijdens zijn periode als onderzoeker aan het Erasmus MC heeft hij samen met zijn promovendi en medeonderzoekers gewerkt met en gebouwd aan diverse databases met gegevens van onderzoekspatiënten, waaronder deze bewuste 170. Dit was een dynamische activiteit, waarbij niet voor elke geproduceerde publicatie een kopie van de database werd 'bevroren' en opgeslagen. De database met 170 patiënten is door de eerste auteur aangevuld tot uiteindelijk een groep van 306 patiënten, waarover ook een publicatie is geschreven. Daarna is deze database niet meer gebruikt. Deze database zou altijd onder beheer gebleven zijn van de eerste auteur en nooit aan de hoofdonderzoeker zijn overgedragen.

Eerste auteur:

Gezien de bevindingen had de Commissie de uitdrukkelijke wens om de eerste auteur/onderzoeker (die in de VS woont) te interviewen over de uitvoering van het

onderzoek en heeft daartoe herhaalde pogingen in het werk gesteld gedurende een periode van 2 maanden. Ondanks klemmende verzoeken, het bieden van flexibele mogelijkheden voor een gesprek afgestemd op de agenda van de auteur -naast het aanbod alle kosten te vergoeden- , heeft deze auteur geen gevolg gegeven aan het verzoek om de Commissie persoonlijk, eventueel telefonisch of middels een videoconferentie, te woord te staan. De eerste auteur was uitsluitend bereid vragen schriftelijk te beantwoorden en kwam daarbij tot de volgende verklaringen:

- Alle gegevens die de eerste auteur voor de samenstelling van de database waarop de publicaties zijn gebaseerd heeft gebruikt zijn afkomstig van databestanden die aan de eerste auteur ter beschikking zijn gesteld door de hoofdonderzoeker en (wat betreft een gedeelte van de NT-pro-BNP waarden) door medewerkers van het Klinisch Chemisch lab. De eerste auteur heeft gegevens niet aan Elpado ontleend.
- De eerste auteur heeft nooit aanleiding gevonden om aan de integriteit van de door de hoofdonderzoeker ter beschikking gestelde gegevens te twifelen en heeft deze niet gecontroleerd aan de hand van Elpado.
- De eerste auteur heeft geen verklaring voor de grote overeenkomsten wat betreft analyse en resultaten tussen database D en de publicaties, noch voor de grote discrepanties tussen de in database D vermelde patiëntengegevens en Elpado.
- De eerste auteur gaat er van uit dat database D niet de oorspronkelijke onderzoeksdatabase kan zijn, omdat deze laatste een SPSS bestand was en geen Excel bestand. Bovendien komen de analyses niet exact overeen: het ging om 170 en niet om 169 patiënten.
- De eerste auteur verklaart dat hij niet in maart 2007 de desbetreffende database aan de eerder genoemde getuige heeft overhandigd.
- De database met 170 patiënten is op basis van databestanden die ter beschikking werden gesteld door de hoofdonderzoeker aangevuld tot uiteindelijk een groep van 306 patiënten, op basis waarvan een publicatie is geschreven. Bij het vertrek van de eerste auteur (in het jaar 2008) heeft deze alle databestanden achtergelaten op een computer, die onder beheer was van de hoofdonderzoeker. (De Commissie heeft deze computer niet meer kunnen traceren).

Commentaar Poldermans

Zie boven.

Hoofd afdeling Klinische Chemie

Het hoofd van de afdeling Klinische Chemie heeft binnen zijn afdeling navraag gedaan naar de gang van zaken rond het tot stand komen van bovenstaande publicaties. Binnen de afdeling kan men zich niet herinneren dat er een lijst met patiënten met NT-pro-BNP waarden zou hebben bestaan die ter beschikking zou zijn gesteld aan de auteurs. Men acht het bestaan van zo'n lijst buiten Elpado niet waarschijnlijk, maar kan dit niet met zekerheid zeggen. Alle klinische NT-pro-BNP bepalingen moeten volgens het Klinisch Chemisch

laboratorium per patiënt terug te vinden zijn in Elpado. De enige uitzondering die daarop kan bestaan zijn bepalingen in bloedmonsters die zijn verzameld en bewaard voor andere dan klinische doeleinden, bijvoorbeeld onderzoeksdoeleinden.

Commentaar Poldermans

Zie boven.

Discrepanties tussen verklaringen auteurs en de publicaties

Uit de gesprekken met de hoofdonderzoeker en twee andere auteurs en de verklaringen van de eerste auteur, blijkt dat de NT-pro-BNP bepalingen het uitgangspunt voor de opzet van de onderzoeksdatabase vormden. Vanuit deze bepalingen werd nagegaan of een koppeling op ZIS nummer (de unieke patiëntencode in het Ziekenhuis Informatie Systeem) gemaakt kon worden met de DSE database en werden de operaties opgezocht in Elpado, of aan een andere database ontleend.

In tegenstelling tot bovenstaande verklaringen staat in publicatie 1 dat het ging om "consecutive patiënten" die bekend waren met of verdacht werden van hart en vaatziekten en die voor een DSE naar het Erasmus MC waren verwezen tussen oktober 2003 en december 2004, en in publicatie 2 dat het om "consecutive patiënten" ging die een grote vaatoperatie zouden ondergaan in het Erasmus MC tussen oktober 2003 en december 2004 en na toestemming prospectief werden geïncludeerd.

In beide publicaties wordt vermeld dat de medische ethische toetsingscommissie (METC) het protocol heeft goedgekeurd. Dit is niet gebeurd. Tevens staat in beide publicaties dat er (gestructureerde) interviews met de geïncludeerde patiënten hebben plaatsgevonden en dat gebruik is gemaakt van ziekenhuisdossiers. Publicatie 2 vermeldt dat alle patiënten na informed consent werden geïncludeerd. De door de Commissie gehouden interviews met de onderzoekers geven geen aanwijzingen dat deze gesprekken met patiënten hebben plaatsgevonden.

Commentaar Poldermans

Patiënten werden onderzocht alvorens een grote vaatoperatie te ondergaan. Hierbij hoorde een gerichte anamnese op de aanwezigheid van hart- en vaatziekten. Aanvullend onderzoek omvatte onder andere een NT-proBNP bepaling voor het aantonen van hartafwijkingen. Dit werd met de patiënten besproken. Gevraagd werd of zij akkoord gingen met het gebruik van het bij hen verrichte onderzoek voor wetenschappelijk doeleinden (mondelinge toestemming).

2.5.3. Conclusies van de Commissie

Algemene conclusies

Gezien de gevonden overeenkomsten tussen de gegevens van database D en de in de publicaties gerapporteerde gegevens, analyses en resultaten en het feit dat de essentie van beide publicaties op basis van database D volledig is te reconstrueren, concludeert de Commissie dat de gegevens in database D de grondslag vormen voor bovengenoemde publicaties. Het feit dat de auteurs geen andere database op basis waarvan de publicaties zijn geschreven kunnen overleggen, versterkt deze conclusie. De veronderstelling dat deze database bewust achteraf is geconstrueerd acht de Commissie onaannemelijk.

Commentaar Poldermans

De conclusies van de Commissie vallen of staan met de betrouwbaarheid van de data, aangeleverd door de klokkenluider. De verklaring van de eerste auteur is helder; hij heeft geen kopie gemaakt van de 170 patiënten gegevens en aan de klokkenluider overhandigd danwel per mail gestuurd. Ik kan mij niet herinneren ooit hiervoor opdracht te hebben gegeven. Dit zou ook onlogisch zijn; de klokkenluider had niets van doen met de studie betreffende 170 patiënten. Tijdens de gesprekken met de Commissie heb ik aangeboden de database van het betreffende artikel te reconstrueren samen met de eerste auteur Van dat aanbod is geen gebruik gemaakt.

Gezien de talloze discrepanties tussen de gegevens in database D en de gegevens van de in database D opgenomen patiënten zoals vermeld in Elpado en de DSE database, concludeert de Commissie dat database D grotendeels is samengesteld op basis van feitelijk onjuiste gegevens. [criterium 8].

Commentaar Poldermans

Men kan deze redenering evengoed omdraaien. De door de klokkenluider aangeleverde database vertoont grote verschillen met het artikel, derhalve kan dat niet de voor het artikel gebruikte database zijn.

De analyse van de gegevens van database D als grondslag voor bovengenoemde publicaties kwalificeert de Commissie als 'gebaseerd op het gebruik van fictieve gegevens'[criterium 7 en criterium 8]. Mede op basis van de vaak tegenstrijdige verklaringen van getuigen is het voor de Commissie niet mogelijk vast te stellen hoe en door wiens toedoen deze schending van de wetenschappelijke integriteit feitelijk tot stand is gekomen.

Commentaar Poldermans

Deze vergaande, en voor de betrokken onderzoekers beschadigende conclusie is uitsluitend gebaseerd op de verklaring van één, niet bij het onderzoek betrokken geweest zijnde,

getuige. Alle andere onderzoekers hebben anders verklaard, maar worden kennelijk niet geloofd.

Op basis van de discrepanties tussen de verklaringen van de auteurs en de tekst van de publicaties acht de Commissie de rapportage van het onderzoek onzorgvuldig en wetenschappelijk onjuist [criterium 2 en criterium 8].

Commentaar Poldermans

Zie hiervoor.

Conclusies met betrekking tot de eerste auteur

De Commissie is van mening dat de eerste auteur van bovenstaande publicaties bij de uitvoering van deze studies in gebreke is gebleven. De eerste auteur was verantwoordelijk voor het gebruik van de data die de basis vormden van analyses en vervolgens bevindingen en conclusies. Hij heeft zelf de analyses uitgevoerd op een database die hij alleen in eigen beheer had. De eerste auteur had toegang tot de patiëntengegevens in het Ziekenhuis informatie systeem/ Elpado; de database waarmee hij heeft gewerkt bestond grotendeels uit patiëntengegevens, die hier volstrekt mee in strijd waren. De Commissie kan de herkomst van deze veelvuldige onjuistheden niet achterhalen, maar is van mening dat deze hoe dan ook niet aan de aandacht van de eerste auteur hadden mogen ontsnappen. De Commissie is, zoals hierboven vermeld, van mening dat hier sprake is van werk gebaseerd op het gebruik van fictieve gegevens en acht dit een ernstig geval van wetenschappelijk wangedrag.

Het ontbreken van een interview met de eerste auteur heeft de Commissie als een serieuze belemmering ervaren. Doordat deze getuige consequent niet is ingegaan op herhaalde uitnodigingen voor een gesprek met de Commissie, heeft de Commissie geen mogelijkheid gehad om met hem een open dialoog aan te gaan. De ervaring leert dat voor sommige delen van het onderzoek een schriftelijke wisseling van vraag en antwoord een onvoldoende duidelijk beeld oplevert. Een schriftelijke beantwoording van vragen kan niet gelijk worden gesteld aan een interview waarbij in directe interactie via hoor en wederhoor de Commissie kan doorvragen en de getuige in de gelegenheid wordt gesteld een gedetailleerde toelichting te geven.

Commentaar Poldermans

Zie hiervoor.

2.5.4. Aanbevelingen van de Commissie

De Commissie beveelt de Raad van Bestuur aan de betreffende tijdschriften van haar bevindingen en conclusies ten aanzien van bovengenoemde publicaties op de hoogte te stellen en tevoren de auteurs hierover te informeren.

Commentaar Poldermans

Als de Raad van Bestuur dit advies opvolgt, zal ik, samen met mijn mede onderzoekers, de editor van het betreffende tijdschrift informeren omtrent de onjuistheid en/of irrelevantie van de bevindingen van de Commissie, voor zover van belang voor de publicaties.

3. Onderzoekscultuur

3.1. Inleiding

In hoofdstuk 2 van dit verslag rapporteert de Commissie de feitelijke problemen en tekortkomingen bij de uitvoering van de onderzochte projecten en de bijbehorende publicaties. In dit hoofdstuk maakt de Commissie melding van haar impressies ten aanzien van de onderzoekscultuur, zoals die ten tijde van deze projecten bestond in de onderzoeksgroep waarbinnen deze projecten zijn uitgevoerd (hierna aangeduid als "de onderzoeksgroep").

Bij wetenschappelijk onderzoek is de onderzoekscultuur van het grootste belang. Wetenschappelijk onderzoek gedijt bij uitstek in een open onderzoekscultuur, waarin de klankbordfunctie (onderling overleg en toetsing), "brainstorming", interne correctie en kritische bijsturing bijdragen aan de kwaliteit en het nivo van het onderzoek. Naar de overtuiging van de Commissie heeft de binnen de onderzoeksgroep destijds heersende gesloten onderzoekscultuur bijgedragen aan het ontstaan van de door de Commissie vastgestelde problemen en tekortkomingen. De Commissie hoopt dat de hier gegeven schets van deze onderzoekscultuur aanknopingspunten biedt voor preventie van toekomstige schendingen van de wetenschappelijke integriteit in het gehele Erasmus MC.

3.2. Beschrijving van de onderzoekscultuur

Een beknopte karakterisering van de hierboven genoemde onderzoekscultuur is: "kwantiteit boven kwaliteit" en "individualiteit boven interactie". Een hoge productiviteit werd met buitengewoon grote inzet en ijver nagestreefd door solistisch werkende onderzoekers, die

ieder voor zich aan hun project werkten met onvoldoende inbreng en correctie van de medeonderzoekers. Het belang van veelvuldig en snel publiceren prevaleerde boven correcte informed consent procedures, zorgvuldige dataverzameling, het organiseren van een gestructureerd onderzoeksproces met kritische werkbesprekingen, en het door de auteurs in gezamenlijkheid kritisch voorbereiden en begeleiden van manuscripten ten behoeve van wetenschappelijke publicaties. Deze attitude leidde tot een zodanig omvangrijke publicatie productie, dat die haast onvermijdelijk ten koste moest gaan van de kwaliteit.

Commentaar Poldermans

Ik laat dit voor de mening van de Commissie. Er is overigens in de afgelopen "productieve" jaren nooit enig commentaar op mijn werk geleverd door de decaan, collega's of leidinggevenden.

Hier volgen enkele voorbeelden van handelwijzen die de uitvoering van het onderzoek vereenvoudigden en mogelijk versnelden ten koste van de kwaliteit van het onderzoek:

- Het belang van het vragen en verkrijgen van informed consent werd binnen de onderzoeksgroep lang genegeerd, ook nadat het besef van de noodzaak hiertoe in andere groepen gemeengoed was geworden. In de Decrease IV studie is de afgesproken procedure waarschijnlijk volgens de regels toegepast; in de Decrease VI studie werd deze daarentegen weer volledig genegeerd.

Commentaar Poldermans

Van alle afgeronde WMO-plichtige studies waarbij schriftelijk informed consent verplicht was, werd deze verkregen en opgeslagen. De opmerking is speculatie, en in tegenspraak met de verklaringen van de getuigen. Ik kan niet verantwoordelijk worden gehouden voor het beheer van de mij ter beschikking gestelde archiefruimte gedurende de 15 jaar dat deze gegevens bewaard moeten blijven.

- Brondocumentatie is in veel gevallen niet terug te vinden. Veelvuldig werd als argument aangedragen dat de desbetreffende studie niet werd 'gemonitord', omdat beleid ter zake destijds niet was ingevoerd. Een eigen verantwoordelijkheid in deze werd blijkbaar niet gevoeld.

Commentaar Poldermans

De toonzetting van deze passages doet geen recht aan de door de onderzoekers gegeven verklaringen en is nodeloos beschadigend. De onderzoekers hebben uitleg gegeven over de werkwijze en keuzes die gemaakt zijn m.b.t. het bewaren van gegevens. Inderdaad doet het feit dat DECREASE IV niet werd 'gemonitord' niet ter zake, in die zin dat wij het als verontschuldiging nodig zouden hebben. Maar het is wel een feit. Het aanstellen van een monitor bij investigator-initiated onderzoek was tijdens de looptijd van de DECREASE IV studie binnen het Erasmus MC niet gebruikelijk. De onderzoekers kregen dus vrijheid in hun beslissingen m.b.t. het bewaren van gegevens. Wij hebben er voor gekozen om een beperkte hoeveelheid gegevens vast te leggen, waaronder al het destijds beschikbare objectieve bewijs van het optreden van een studie eindpunt. In feite zegt de Commissie nu

dat als zij de studie zouden hebben uitgevoerd, zij andere keuzes zouden hebben gemaakt. De onderzoekers hebben bij het schrijven van het studieprotocol echter een andere mening gehad, en het studieprotocol is vervolgens goedgekeurd door de METC en nageleefd.

- Het op zichzelf juiste principe van een "intention to treat analyse" werd gehanteerd om het niet verzamelen van data over daadwerkelijk medicatiegebruik te rechtvaardigen. Bij geneesmiddelenonderzoek is het registreren van het feitelijke gebruik van die geneesmiddelen een essentieel aspect van de evaluatie van de studieresultaten. Immers, wanneer geneesmiddelen in de praktijk bij een belangrijk deel van de patiënten niet volgens voorschrift worden gebruikt, kan dit directe consequenties hebben voor de interpretatie van de studie resultaten.

Commentaar Poldermans

De reconstructie van de gang van zaken m.b.t. het geneesmiddelengebruik is niet juist: anders dan de Commissie stelt, was DECREASE IV geen placebo-gecontroleerde studie. DECREASE IV was opgezet als een open-label studie, waarbij patiënten wel of geen studie medicatie kregen. Placebo-medicatie werd niet verstrekt. Het door de METC goedgekeurde protocol en het gepubliceerde artikel zijn daar duidelijk over

- In onderzoeksprotocollen beschreven - en ook als zodanig in de publicaties genoemde-zorgvuldige procedures voor het bepalen van onderzoeksuitkomsten door een adjudication committee zijn niet toegepast.

Commentaar Poldermans

De persoon die de bevindingen van de Commissie over de DECREASE IV studie 'de vaatchirurg' wordt genoemd, was lid van de 'adjudication committee'. Hij was een onafhankelijke artswetenschapper met veel klinische ervaring op chirurgisch zowel als cardiologisch gebied en met veel onderzoekservaring op het terrein van de perioperatieve cardiologische zorg. Hij was volledig bekwaam om als lid van de adjudication committee op te treden. Hij overlegde bij cardiale complicaties altijd met een cardioloog voor het verdere beleid van de patiënt.

- Gegevens die de basis vormden van onderzoeksuitkomsten werden niet (als zodanig) geregistreerd (zogenaamde 'brongegevens' of 'source data'). Uitsluitend de interpretatie werd vastgelegd in het analyse bestand zodat de bevindingen achteraf niet meer te verifiëren zijn en iedere mogelijkheid tot aanvullende analyses is uitgesloten.

'gemonitord' doet volgens de Commissie in dit verband niet ter zake.

Commentaar Poldermans

De auteurs hebben uitleg gegeven over de werkwijze en keuzes die gemaakt zijn m.b.t. het bewaren van gegevens. Hierbij was een overweging dat een groot aantal patiënten gescreend moest worden om de benodigde 1066 patiënten te kunnen includeren. Inderdaad doet het feit dat DECREASE IV niet werd 'gemonitord' niet ter zake, in die zin dat wij het als verontschuldiging nodig zouden hebben. Maar het is wel een feit. Het aanstellen van een monitor bij investigator-initiated onderzoek was tijdens de looptijd van de DECREASE IV studie binnen het Erasmus MC niet gebruikelijk. De onderzoekers kregen dus vrijheid in hun beslissingen m.b.t. het bewaren van gegevens. Wij hebben er voor gekozen om een beperkte hoeveelheid gegevens vast te leggen, waaronder al het destijds beschikbare objectieve bewijs van het optreden van een studie eindpunt. In feite zegt de Commissie nu dat als zij de studie zouden hebben uitgevoerd, zij andere keuzes zouden hebben gemaakt. En dat kan natuurlijk maar is irrelevant voor de beoordeling van de studie.

- Bij een als prospectief opgezette studie werden reeds beschikbare, dus retrospectieve, data gebruikt.

Commentaar Poldermans

Deze conclusie is uitsluitend gebaseerd op de verklaring van de klokkenluider. Hij stelde dat hij de gegevens van de database uit 2003-2004, 169 patiënten, gebruikt zouden worden voor de DECREASE VI studie waarvoor hij verantwoordelijk was. Dit is volstrekt onjuist. Als dit zo zou hebben plaatsgevonden dan was het overigens waarschijnlijker geweest dat hij de database van de 306 patiënten zou hebben gebruikt, waarvan hij wel coauteur was. Dit is echter bij geen enkele studie gebeurd, en ook niet bij zijn studie.

- Wellicht ter bevordering van de kans op acceptatie van publicaties door wetenschappelijke tijdschriften, staan in manuscripten beschrijvingen die niet overeenstemmen met de feitelijke uitvoering van het onderzoek:

Commentaar Poldermans

Voor deze speculatie bestaat geen grond in de feiten. Zij is daarom onnodig beschadigend voor de auteurs. De omschrijving in de artikelen komt overeen met het verrichte onderzoek.

- Vermeldingen dat van alle patiënten (written) informed consent was verkregen, terwijl dit niet het geval was.

Commentaar Poldermans

Van alle afgeronde WMO-plichtige studies waarbij informed consent verplicht was is deze ook verkregen en opgeslagen. Ik kan niet verantwoordelijk worden gehouden voor het archiefruimte beheer.

- Vermeldingen van verkrijging van informed consent van patiënten, wanneer dit (bij niet WMO-plichtig onderzoek) geheel niet aan de orde was.

Commentaar Poldermans

Hier werd bedoeld dat patiënten werden geïnformeerd en mondeling om toestemming werden gevraagd om aan het onderzoek deel te nemen.

- Vermeldingen dat het onderzoeksprotocol was goedgekeurd door de METC, terwijl het protocol niet was voorgelegd aan de METC (bijvoorbeeld bij niet WMO-plichtig onderzoek).

- Een retrospectief opgezette studie werd gepresenteerd als een prospectieve studie.

Commentaar Poldermans

Deze conclusie is uitsluitend gebaseerd op de verklaring van de klokkenluider. Diens verklaring is onjuist; er is geen retrospectieve studie gepresenteerd als een prospectieve studie.

- Het ontbreken van een organisatie gericht op het bewaren (en de back up) van belangrijke data bestanden en het ontbreken van een georganiseerde overdracht van databestanden bij vertrek van onderzoekers. Databestanden op basis waarvan publicaties tot stand kwamen zijn niet als zodanig bewaard.

Commentaar Poldermans

Dit is onjuist, alle elektronische data van de studies zijn bewaard gebleven. Zoals reeds eerder is gesteld zijn de "papier dossiers" zoals Case Record en informed consent Formulieren voor een gedeelte verloren gegaan. In 2009 is er door mij geïnvesteerd in een gemeenschappelijke database voor de registratie van alle studie gegevens.

- Kwaliteitscontrole in de zin van toetsing van data aan brondocumentatie en/of patiëntendossiers en eenvoudige steekproefsgewijze checks op kwaliteit vonden onvoldoende plaats. Bij de onderzoeksprojecten, die in dit verslag zijn aangeduid als voorstudies voor het Decrease VI project, heeft dit er bijvoorbeeld toe geleid dat een volstrekt onbetrouwbare database als basis heeft kunnen dienen voor twee publicaties.

Commentaar Poldermans

Deze conclusie is wederom uitsluitend gebaseerd op de verklaring van de klokkenluider die ontkend wordt door alle onderzoekers die betrokken zijn geweest bij het onderzoek.

Databestanden en analyses werden vaak op de eigen computer bewaard en incidenteel op instructie van de hoofdonderzoeker met elkaar gedeeld. Wel was het gebruikelijk om elkaar als coauteur bij verschillende publicaties op te voeren. Of daarbij de desbetreffende Erasmus MC research code werd nageleefd heeft de Commissie niet onderzocht. Wel

constateerde de Commissie bij geïnterviewden overwegend een gering gevoel van medeverantwoordelijkheid voor publicaties waarbij zij coauteur waren.

Commentaar Poldermans

Vanuit de organisatie van het Erasmus MC was er in eerste instantie geen enkele steun om een gemeenschappelijke database voor alle onderzoeksresultaten te ontwikkelen. Ik heb zelf hiervoor in 2009 hiervoor een dataregistratie systeem aangeschaft. Pas later heeft het Erasmus MC ook een degelijke service beschikbaar gesteld. Overigens waren coauteurs altijd betrokken bij de publicaties waar hun naam aan verbonden was, conform de internationaal geldende regels.

3.3. Beschouwing

Het is voor de Commissie niet goed mogelijk de oorzaken voor het ontstaan van de hierboven beschreven onderzoekscultuur te doorgronden. Veel waarnemers wijzen op de risico's van de grote nadruk die in het huidige wetenschappelijk bedrijf (dus ook in het Erasmus MC) wordt gelegd op het belang van publiceren. Mogelijk hebben dergelijke mechanismen hier een rol gespeeld. Hoe dan ook, het evenwicht tussen maatschappelijke ambitie en een fundamenteel wetenschappelijke grondhouding, gebaseerd op het streven naar waarheidsvinding, was in deze onderzoeksgroep kennelijk verstoord.

Commentaar Poldermans

Ik herken mij op geen enkele manier in deze, ongevraagde, analyse van de cultuur binnen de afdeling waarvoor ik als hoofdonderzoeker verantwoordelijk ben geweest. Zij wordt niet gestaafd door de feiten en is onnodig beschadigend.

De Commissie beschouwt een aantal promovendi als slachtoffer van deze situatie. Ze zijn, ondanks hun vaak aanzienlijke inspanningen, als wetenschapper gebrekkig opgeleid. Bovendien is hun wetenschappelijk werk verbonden aan een onderzoeksgroep die nu in ernstig diskrediet is geraakt.

Commentaar Poldermans

De Commissie maakt niet inzichtelijk waarop zij de conclusie baseert dat de opleiding van promovendi als wetenschapper gebrekkig was. Dagelijks was er overleg over hun promotie onderzoek, wekelijks waren er gemeenschappelijke voortgangbesprekingen, en op vaste tijden werden de cursussen gevolgd die het Erasmus MC verplicht stelde voor de promovendi. Zoals de Commissie had kunnen lezen in de voortgangrapportages van de promovendi hebben zij altijd aan de gestelde eisen voldaan. Twee promovendi zijn gepromoveerd met lof wegens uitzonderlijk goed onderzoek. In de periode dat ik promovendi heb begeleid zijn er nooit aanmerkingen geweest op de opleiding, niet van de

afdelingshoofden noch van de decaan. Alle promovendi hebben na hun promotie onderzoek met goed gevolg hun wetenschappelijke carrière voortgezet.

De bestaande onderzoekscultuur, waarvoor de hoofdonderzoeker mede verantwoordelijk was, heeft naar de overtuiging van de Commissie ook voor hemzelf als een valkuil gewerkt. Als de wetenschappelijke omgeving kritischer was geweest en geen genoegen had genomen met sommige van de beschreven werkwijzen, had wellicht tijdig correctie kunnen plaatsvinden.

Van diverse onregelmatigheden die de Commissie heeft geconstateerd en in dit rapport heeft beschreven is het onwaarschijnlijk dat die geheel aan de aandacht van anderen zijn ontsnapt. De Commissie kan zich niet aan de indruk onttrekken dat de hier beschreven onderzoekscultuur geruime tijd heeft kunnen voortbestaan doordat leidinggevenden en onderzoekers in de directe omgeving van de onderzoeksgroep onvoldoende actief hun verantwoordelijkheid namen.

Onderzoekers die meer of minder direct betrokken waren bij het onderzoeksprogramma, hadden alerter kunnen en moeten reageren bij het zelfstandig beoordelen van onderdelen van de uitvoering van het onderzoek en de voorbereiding van publicaties waarvan zij coauteur waren. Zij zagen – in situaties die daar vermoedelijk nu en dan aanleiding toe gaven - ook af van het stellen van kritische vragen en hebben vermeden om collega onderzoekers actief aan te spreken bij signalen die hen bereikten.

De commissie adviseert het Erasmus MC alles in het werk te stellen om een open onderzoekscultuur te bevorderen en alert te zijn ten aanzien van solistisch werkende onderzoekers. Er dient binnen de instelling bij leidinggevenden, wetenschappelijke onderzoekers en bij promovendi en andere onderzoekers in opleiding breed te worden uitgedragen dat een open onderzoekscultuur een voorwaarde is voor de kwaliteit van onderzoek en dat een open onderzoekscultuur daarnaast bescherming kan bieden tegen ontsporingen wat betreft de zorgvuldigheid in wetenschapsbeoefening.

4. Conclusies en aanbevelingen

4.1. Onderzochte studies

4.2. Consequenties voor proefschriften

Op geleide van haar opdracht heeft de Commissie zich gericht op de vraag of de conclusies van onderzochte onderzoeksprojecten zoals gerapporteerd in desbetreffende publicaties gehandhaafd kunnen worden. De aanbevelingen beperken zich derhalve tot dit onderwerp. Aangezien alle publicaties ook onderdeel uitmaken van verschillende proefschriften, heeft de Commissie zich ook gebogen over de vraag in hoeverre daaraan consequenties verbonden zouden moeten worden. De Commissie heeft besloten geen aanbevelingen te doen ten aanzien van de betrokken proefschriften. De overwegingen van de Commissie hierbij zijn:

- Om de wetenschappelijke gemeenschap te informeren over tekortkomingen van studies voldoet het aanschrijven van de tijdschriften waarin de betreffende studies zijn gepubliceerd.

Commentaar Poldermans

Zoals reeds eerder gesteld zullen wij als de Raad van Bestuur dit advies opvolgt eveneens een brief naar de editor van het tijdschrift sturen.

- Een proefschrift is bedoeld als proeve van wetenschappelijke bekwaamheid. Daarbij moet het gehele proefschrift betrokken worden. De Commissie heeft er van afgezien proefschriften te diskwalificeren op basis van het beperkte aantal hoofdstukken, dat de Commissie heeft bestudeerd.

- Voor zover promovendi betrokken raakten bij wetenschappelijk wangedrag in enigerlei vorm weegt voor de Commissie mee dat zij in een positie van afhankelijkheid ten opzichte van de hoofdonderzoeker stonden, waardoor hun positie kwetsbaar was. De commissie is van mening dat promovendi wel degelijk ook een eigen verantwoordelijkheid hebben ten aanzien van de wetenschappelijke integriteit van hun onderzoekswerk. Bij de Commissie overheerst echter het beeld dat zij over het algemeen te weinig overzicht en mogelijkheid hadden om de werkwijze van de hoofdonderzoeker aan de orde te stellen.

4.3. Algemene conclusie en aanbeveling

Het rapport van de Onderzoekscommissie Wetenschappelijke Integriteit d.d. 8 november 2011 heeft de desbetreffende onderzoeksgroep aanzienlijke reputatieschade opgeleverd. Het Vervolgonderzoek 2012 heeft deze schade niet kunnen beperken.

Commentaar Poldermans

Ik heb reeds uitvoerig aangegeven dat ik het niet eens ben met de bevindingen en conclusies van de Commissie. Deze zijn suggestief, speculatief en vaak ook aantoonbaar onjuist. Dit rapport vergroot de reputatieschade van de onderzoekers en mijzelf onnodig, indien het bekend wordt.

De omvang van het wetenschappelijk werk van de betreffende onderzoeksgroep is aanzienlijk. Bij besluitvorming over het mogelijk in gang zetten van verder onderzoek naar dit oeuvre, moet worden afgewogen of het belang voor wetenschap en maatschappij opweegt tegen de inspanningen en de kosten die dat onderzoek zal vergen. Daarbij dient tevens rekening gehouden te worden met de beperkte praktische haalbaarheid gezien de gebrekkige archivering van de diverse projecten. De praktische haalbaarheid wordt tevens beperkt door de tegenstrijdige verklaringen die de onderzoekers op tal van punten hebben afgegeven. De Commissie is van mening dat verder onderzoek slechts is geïndiceerd indien met betrekking tot specifieke onderdelen van dit oeuvre hiervoor nieuwe dwingende wetenschappelijke of maatschappelijke argumenten ontstaan.

De Commissie is van mening dat verdere inspanningen bij voorkeur gericht zouden moeten zijn op preventie van schendingen van de wetenschappelijke integriteit door verbetering van de onderzoekscultuur.