

Rapport vervolgonderzoek naar mogelijke schending van de wetenschappelijke integriteit 2012

Erasmus MC Commissie Vervolgonderzoek 2012

September 2012

Inhoudsopgave

Lijst van afkortingen	3
1. Inleiding	4
1.1 Opdracht	4
1.2 Werkwijze	5
2. Rapportages per project	7
2.1. Decrease IV studie	7
2.1.1. Inleiding	7
2.1.2. Bevindingen	7
2.1.3. Conclusies van de Commissie	9
2.1.4. Aanbeveling van de Commissie	11
2.2. DSE Database studie	11
2.2.1. Inleiding	11
2.2.2. Bevindingen	12
2.2.3. Conclusies en aanbevelingen van de Commissie	12
2.3. Holter database studie	12
2.3.1. Inleiding	12
2.3.2. Bevindingen	13
2.3.3. Conclusies en aanbevelingen van de Commissie	14
2.4. Decrease V pilotstudie	14
2.4.1. Inleiding	14
2.4.2. Bevindingen	15
2.4.3. Conclusies van de Commissie	16
2.4.4. Aanbeveling van de Commissie	17
2.5. Voorstudies Decrease VI	17
2.5.1. Inleiding	17
2.5.2. Bevindingen	17
2.5.3. Conclusies van de Commissie	22
2.5.4. Aanbevelingen van de Commissie	23
3. Conclusies en aanbevelingen	24
3.1. Onderzochte studies	24
3.2. Consequenties voor proefschriften	24
3.3. Algemene conclusie en aanbeveling	25

Lijst van afkortingen

CBS:	Centraal Bureau voor de Statistiek
CRF:	Case Record Form
Decrease:	Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo studygroup
DSE:	Dobutamine Stress Echo
ECG:	Electro Cardiogram
Elpado:	Elektronisch patiënten dossier
METC:	Medisch Ethische Toetsing Commissie
MI	Myocardinfarct
NT-pro-BNP:	N-terminaal prohormoon brain natriuretisch peptide
PTA:	Percutane Transluminale Angioplastiek
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
WMO:	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
ZIS:	Ziekenhuis-Informatie-Systeem

1. Inleiding

1.1. Opdracht

De Raad van Bestuur van het Erasmus MC heeft per 1 januari 2012 de onderzoekscommissie wetenschappelijke integriteit geïnstalleerd ten behoeve van het vervolgonderzoek aanbevolen in het rapport “Onderzoek naar mogelijke schending van de wetenschappelijke integriteit” d.d. 8 november 2011. De operationele naam van deze commissie is: “Commissie Vervolgonderzoek 2012”, hierna te noemen “de Commissie”.

De samenstelling van de Commissie is als volgt:

- Prof. dr. P.J. Koudstaal, hoogleraar Neurologie Erasmus MC
- Prof. dr. B. Löwenberg, hoogleraar Hematologie Erasmus MC (voorzitter)
- Prof. dr. P.J. van der Maas, emeritus hoogleraar Maatschappelijke Gezondheidszorg Erasmus MC
- Mr. J.M. Oosting, hoofd Juridische Zaken Erasmus MC
- Prof. dr. R.J.G. Peters, hoogleraar Cardiologie AMC
- Prof. dr. A.J. Rabelink, hoogleraar Interne geneeskunde LUMC

Ambtelijke ondersteuning wordt verleend door dr. R.E. Juttman, afdeling Onderzoeksbeleid, Erasmus MC.

Het onderzoek in 2011 was gericht op mogelijke schending van de wetenschappelijke integriteit in de zogenaamde Decrease VI studie. (Decrease staat voor: Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo studygroup). Daarnaast richtte het onderzoek in 2011 zich op enkele projecten die deel uitmaakten van dezelfde onderzoekslijn als de Decrease VI studie. In de tijd die was uitgetrokken voor het onderzoek in 2011 konden niet alle beoogde projecten volledig worden onderzocht. Daarnaast kwamen tijdens het onderzoek in 2011 aanwijzingen voor andere mogelijke schendingen van de wetenschappelijke integriteit aan het licht, die eveneens in de beschikbare tijd niet meer konden worden onderzocht.

De Commissie heeft de taak het onderzoek, waarvoor in 2011 onvoldoende tijd beschikbaar was, alsnog te verrichten. De opdracht van de Commissie is op basis hiervan door de Raad van Bestuur als volgt geformuleerd:

“De opdracht aan de Commissie is te onderzoeken of zich mogelijke schendingen van de wetenschappelijke integriteit hebben voorgedaan bij de uitvoering van de volgende (onderdelen van) onderzoeksprojecten:

1. Decrease IV studie
2. DSE database studie, met name de validiteit van de gerapporteerde doodsoorzaken
3. De Holter database studie
4. Het tweede gedeelte van de Decrease II studie, gepubliceerd onder de naam Decrease V pilotstudie.
5. Voorstudies van de Decrease VI studies”.

In overleg met de Raad van Bestuur heeft de Commissie zich in de eerste plaats gericht op de vraag in hoeverre de data van deze projecten wetenschappelijk solide zijn en de bevindingen

en conclusies van deze onderzoeksprojecten zoals gerapporteerd in desbetreffende publicaties gehandhaafd kunnen worden.

De Commissie werd verzocht te streven naar afronding van dit vervolgonderzoek vóór 1 juli 2012. De decaan heeft op 30 juli 2012 een eerste versie van het rapport in ontvangst genomen. In het kader van een hoor en wederhoor procedure heeft de decaan deze versie toegestuurd aan twee betrokken getuigen met het verzoek hun opvatting hierover schriftelijk kenbaar te maken. Op 12 augustus 2012 heeft de decaan dit commentaar ontvangen en ter beoordeling voorgelegd aan de Commissie. De Commissie heeft naar aanleiding hiervan het rapport op een aantal punten aangepast, wat geleid heeft tot de huidige definitieve versie.

1.2. Werkwijze

De Commissie heeft bij de uitvoering van haar opdracht gebruikt gemaakt van het volgende:

- De onderzoeksgegevens en het rapport van de Onderzoekscommissie Wetenschappelijke Integriteit d.d. 8 november 2011.
- Acht getuigen werden geïnterviewd, deels door de voltallige Commissie, deels door delegaties van de Commissie.
- Vijf van deze 8 getuigen hebben tevens een aantal vragen schriftelijk beantwoord.
- Eén getuige is niet ingegaan op uitnodigingen voor een persoonlijk interview en heeft vragen uitsluitend schriftelijk willen beantwoorden.
- Nader onderzoek naar en vergelijking van beschikbare gegevens:
 - Case Report Forms (CRF's), patiëntendossiers en andere brondocumentatie
 - Onderzoeksdatabases
 - Het elektronisch patiënten dossier van het Erasmus MC (Elpado)
 - Onderzoeksrapportages in de vorm van publicaties en proefschriften.
- Bijstand door de externe onderzoeksbureaus Pallas health research and consultancy B.V. en Hoffmann BV voor de meer technische aspecten van het onderzoek.

Bevindingen werden besproken tijdens vergaderingen van de Commissie in het Erasmus MC te Rotterdam en via e-mail correspondentie. De commissie is vijfmaal bijeen geweest en heeft in wisselende samenstelling een aantal telefonische conferenties gehouden.

Bevindingen ten aanzien van de uitvoering van de onderzochte studies en de bijbehorende publicaties zijn getoetst aan de omschrijving van wetenschappelijk wangedrag zoals vermeld in de Research Codes van het Erasmus MC (maart 2011). Indien bevindingen aan deze omschrijving voldeden heeft de Commissie in haar conclusies gestreefd naar uniform gebruik van drie kwalificerende termen voor deze tekortkomingen, te weten:

Onzorgvuldig:

De gebrekkige uitvoering en/of organisatie van het wetenschappelijk onderzoek heeft tot gevolg dat niet kan worden ingestaan voor de betrouwbaarheid van de resultaten.

Wetenschappelijk onjuist:

Toepassing van verkeerde methoden, zoals methoden die in strijd zijn met:

- geaccepteerde standaarden in de wetenschapsbeoefening, of
- de methodensectie van het betreffende studieprotocol en/of de betreffende publicatie

Gebaseerd op gebruik van fictieve gegevens:

Gebaseerd op gebruik van gegevens die feitelijk onjuist zijn

Op sommige tekortkomingen zijn meerdere van deze kwalificaties van toepassing. De termen “onzorgvuldig” en “wetenschappelijk onjuist” gebruikt de Commissie onder andere als een specificatie van het in de Research Codes genoemde voorbeeld van wetenschappelijk wangedrag: “het onzorgvuldig te werk gaan bij het verrichten van onderzoek”

Bij het begin van haar werkzaamheden heeft de Commissie criteria gedefinieerd op grond waarvan een wetenschappelijk studieproject gediskwalificeerd zou kunnen of moeten worden en die aanleiding zijn om het tijdschrift waarin de desbetreffende studie gepubliceerd is hierover te informeren. Deze criteria zijn:

- Criterion 1: Niet bestaande personen zijn "geïncludeerd"; data zijn fictief.
- Criterion 2: In- en exclusiecriteria als in de publicatie vermeld zijn niet consequent toegepast waardoor de bestudeerde patiëntengroep op essentiële aspecten afwijkt van de gepubliceerde omschrijving.
- Criterion 3: Patiënten zijn buiten hun medeweten geïncludeerd, er is geen written informed consent (terwijl dat wel in de publicatie wordt vermeld); patiënten zijn onvolledig of onjuist voorgelicht bij het vragen van informed consent.
- Criterion 4: De randomisatie is niet verlopen zoals in de publicatie vermeld, toewijzing van behandelingsgroep was niet ‘random’.
- Criterion 5: Er is geen of geen adequate documentatie van essentiële studieparameters
- Criterion 6: Het gebruik van de toegewezen therapie is onvoldoende gedocumenteerd; van het gebruik ervan is herhaaldelijk afgeweken zonder dat dit in de publicatie is vermeld; in de ‘intention-to-treat’ analyse zijn patiënten niet meegeteld in de behandelgroep waaraan ze oorspronkelijk waren toegewezen
- Criterion 7: Uitkomsten zijn onbetrouwbaar: geen, inadequate of steeds wisselende definitie; geen onafhankelijke ‘adjudication committee’; beïnvloeding en modificatie van classificatie door de onderzoekers
- Criterion 8: Brondocumentatie (patiëntendossier), studie CRF, studie database en publicatie komen op essentiële punten niet overeen

In het rapport zal, indien van toepassing, naar deze criteria worden verwezen.

2. Rapportages per project

2.1. Decrease IV Studie

2.1.1. Inleiding

De Commissie is nagegaan in hoeverre de data van de Decrease IV studie wetenschappelijk solide zijn en of de gerapporteerde bevindingen en conclusies in de hoofdpublikatie die deze studie heeft voortgebracht, gehandhaafd kunnen blijven.

Het betreft de volgende publicatie:

- Dunkelgrun Martin; Boersma Eric; Schouten Olaf; et al; Bisoprolol and Fluvastatin for the Reduction of Perioperative Cardiac Mortality and Myocardial Infarction in Intermediate-Risk Patients Undergoing Noncardiovascular Surgery A Randomized Controlled Trial (DECREASE-IV); ANNALS OF SURGERY Volume: 249 Issue: 6 Pages: 921-926
Published: June 2009.

In de studie werden de effectiviteit en veiligheid van bètablokkers en/of statines ter preventie van perioperatieve cardiovasculaire complicaties onderzocht in een 'Randomized Controlled Trial' bij patiënten die een grote niet-cardiovasculaire operatie ondergingen.

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 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 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. In sommige gevallen werden niet de feitelijke data, maar interpretaties van die data ingevoerd.

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.

Inclusie

In het studieprotocol dat door de onderzoekers ter toetsing aan de Medisch Ethische Toetsing Commissie (METC) is aangeboden en door de METC is goedgekeurd wordt een inclusiecriteria 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. De Commissie heeft de patiëntengroep nader onderzocht en vastgesteld, dat als gevolg van deze modificatie ook patiënten met een lager risico dan de ondergrens van 40 punten zijn geïncludeerd. De Commissie heeft bij navraag enigerlei validatie van vragenlijst/flowdiagram ten opzichte van

het puntensysteem van het protocol niet kunnen verkrijgen. 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 dit heeft geleid tot het includeren van patiënten met een lager geschat risico dan in het protocol werd beoogd (< 40 punten).

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 de vier mogelijke medicatie strategieën. 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.
 - De hoofdonderzoeker heeft verklaard dat, zoals ook vermeld in de publicatie, bij patiënten die waren ingeloot voor behandeling met bètablokkers de klinische toestand (met name de hartfrequentie) regelmatig werd gecontroleerd en dat op basis daarvan de medicatie zo nodig werd aangepast. Deze handelingen zijn niet gedocumenteerd.

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.

Vaststelling van uitkomsten

Bij de vaststelling van studie-uitkomsten ging het vooral om het constateren van een zogenaamd "nonfatal" myocardinfarct (MI). In het protocol staat hierover het volgende vermeld:

"The diagnosis nonfatal MI requires any two of the following:

1. Characteristic ischaemic symptoms (i.e. chestpain, shortness of breath etc. lasting longer than 20 minutes
2. ECG changes including acute ST elevation followed by appearance of Q waves or loss of R waves, or new left bundle branch block, or new persistent T wave inversion for at least 24 hours, or new ST segment depression with persists for at least 25 hours.
3. A positive troponin or peak CK-MB > 8% of an elevated total CK with characteristic rise and fall"

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

- Bij alle geïncludeerde 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 “positive troponin” als een criterium voor een myocardinfarct moest worden beschouwd. Het begrip “positive troponin” wordt in het protocol niet gedefinieerd. Iedere meetbare aanwezigheid van troponine in het bloed werd beschouwd als een positieve uitslag op dit criterium, ook eenmalige lage waarden zoals 0,03 mg/l (de laagste waarde die in het laboratorium bepaald is).

- De promovendus nam in de eerste week na operatie bij alle geïncludeerde 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’ zoals gesteld in het protocol. Volgens het protocol bestond de ‘adjudication committee’ uit een cardioloog, een anesthesioloog en een vaatchirurg. De door de promovendus geselecteerde patiënten werden echter steeds uitsluitend voorgelegd aan de vaatchirurg. Deze medisch specialist 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 andere leden van de ‘adjudication committee’, of er sprake was van een myocardinfarct. De conclusie myocardinfarct werd getrokken indien volgens de vaatchirurg 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 herleiden. Achteraf wordt het ontbreken van deze documentatie door sommige auteurs, die als getuigen optraden, 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

2.1.3. Conclusies van de Commissie

Brondocumentatie

De Commissie acht het niet meer beschikbaar hebben van essentiële brondocumentatie onzorgvuldig. [criterium 5]. Het is de taak en de verantwoordelijkheid van de onderzoekers gedurende 15 jaar zorg te dragen voor de opslag van de gegevens van WMO (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen) -plichtige studies waaraan zij leiding geven. Zij

hebben in dit geval gebruik gemaakt van opslagruimtes waarvan de veiligheid en kwaliteit van beheer niet zijn gegarandeerd.

Dat bij deze studie niet de feitelijke data maar interpretaties daarvan werden opgeslagen acht de Commissie onzorgvuldig. Hierdoor werd nadere verificatie en analyse onmogelijk, zowel voor de onderzoekers zelf als voor mogelijke kritische beoordelaars van hun werk. Het feit dat deze studie niet werd ‘gemonitord’ is volgens de Commissie in dit verband niet relevant

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.

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].

Geneesmiddelengebruik

De Commissie acht de keuze om het feitelijke geneesmiddelengebruik in een onderzoek waarin interventie met geneesmiddelen centraal staat in de vraagstelling van de studie niet te registreren, discutabel. 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 en kwaliteit van de studieresultaten. Van een schending van de wetenschappelijke integriteit is hier overigens geen sprake.

Bepaling van uitkomsten

De Commissie acht de manier waarop de bepaling van uitkomsten is uitgevoerd wetenschappelijk onjuist, omdat de in het protocol gestelde onafhankelijke beoordeling van mogelijke perioperatieve cardiovasculaire complicaties (de primaire uitkomst van het onderzoek) door een ‘adjudication committee’ bestaande uit 3 deskundigen (volgens het protocol: een cardioloog, een chirurg en een anesthesioloog), niet heeft plaats gevonden. De beoordeling werd alleen verricht door een vaatchirurg. De in dit geval relevante expertise van de cardioloog en de anesthesioloog en de noodzakelijke discussie tussen de beoordelaars ontbrak daardoor stelselmatig. [criterium 7].

De Commissie acht in het algemeen, maar in deze studie in het bijzonder, het van groot belang dat een ‘adjudication committee’ daadwerkelijk in voltallige samenstelling optreedt om de volgende redenen :

- Het oordeel of er al dan niet sprake was van een cardiovasculaire complicatie, met name een myocard infarct, werd in een meerderheid van de gevallen 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 op te merken dat het vaststellen van angineuze pijnklachten bij patiënten die recent een zware operatie hebben ondergaan verre van eenduidig kan zijn en adequate klinische vaardigheid vereist. Gezien ook het belang van deze vaststelling voor het onderzoek acht de Commissie het onverantwoord, dat dit uitsluitend werd overgelaten aan een

onderzoeker die als ‘junior’ beschikte over een beperkte klinische ervaring. De Commissie is van mening dat een kritische evaluatie door een ‘adjudication committee’, leidend tot zorgvuldige documentatie van de bevindingen, zoals het protocol ook stelt, hier noodzakelijk was geweest.

- De interpretatie van het protocol wat betreft het criterium: "positieve troponine waarden" is problematisch. 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: “myocard infarct”. Bij het interpreteren van troponine waarden moeten ook andere dan cardiale oorzaken (bijvoorbeeld nierfunctiestoornis) betrokken worden. Juist voor dergelijke interpretaties is het werken met een deskundige ‘adjudication committee’, conform protocol, onontbeerlijk. [criterium 7]

Het niet vastleggen en rapporteren van de grondslag van de uitkomstbepaling (welke van de drie criteria positief waren) acht de Commissie onzorgvuldig [criterium 5]. Goede registratie van uitkomsten is een wetenschappelijk vereiste. Het feit dat deze studie niet werd ‘gemonitord’ doet volgens de Commissie in dit verband niet ter zake.

Preioperatieve cardiale 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 is hierbij relevant dat het patiënten betrof die in het algemeen geen cardiale voorgeschiedenis hadden en bij wie een myocardinfarct dus een nieuw klinisch probleem vormde. Bovendien moet de commissie aannemen dat de rationale van de studie behelsde om cardiovasculaire complicaties met klinische relevantie of klinische consequenties te evalueren en geen subklinische fenomenen. 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].

2.1.4. Aanbeveling van de Commissie

De Commissie acht de uitvoering van de studie op een aantal 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.

2.2. DSE database studie

2.2.1. Inleiding

De Commissie is nagegaan in hoeverre de inhoud van de zogenaamde DSE (Dobutamine Stress Echo) database beschouwd kan worden als een wetenschappelijk verantwoorde basis van gegevens voor de resultaten en conclusies van de volgende publicaties, die deel uitmaken van de zogenaamde DSE database studie:

- Biagini E, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, Schinkel AF, van Domburg RT, Kertai MD, Krenning BJ, Bountiukos M, Rapezzi C, Branzi A, Simoons ML, Poldermans D. Seven-year follow-up after dobutamine stress echocardiography: impact of gender on prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:93-7.

- Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, van Domburg RT, Schouten O, Krenning B, Poldermans D. Hemodynamic responses and long-term follow-up results in patients using chronic beta 1-selective and nonselective beta-blockers during dobutamine stress echocardiography. *Coron Art Dis* 2006;17:447-53.

De DSE database is een database van klinische gegevens van patiënten van het Erasmus MC, die een Dobutamine Stress Echo (DSE) hebben ondergaan en bij wie naast de DSE uitslag diverse andere klinische gegevens zijn geregistreerd.

Er bestaat twijfel over de validiteit van de in de database opgenomen doodsoorzaken. Een getuige heeft verklaard, dat, indien de doodsoorzaak niet expliciet bekend was en de DSE afwijkend was, werd aangenomen dat er sprake was van een cardiovasculaire doodsoorzaak.

Later kwam deze getuige gedeeltelijk op zijn verklaring terug. Hierbij verklaarde hij dat deze werkwijze was gevolgd tijdens een proefanalyse, maar dat het voor hem niet vaststaat hoe tijdens de definitieve analyse de doodsoorzaak werd vastgesteld.

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 spijtig 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.

2.3. Holter database studie

2.3.1. Inleiding

De Commissie is nagegaan in hoeverre de inhoud van de zogenaamde Holter database beschouwd kan worden als een wetenschappelijk verantwoorde basis voor de resultaten en

conclusies van nog te publiceren artikelen in peer-reviewed tijdschriften. Tot nu toe zijn gegevens uit de Holter database alleen gebruikt in het tweede hoofdstuk uit het proefschrift van mw. Dr. T.A.Winkel:

- TA Winkel, MT Voûte, M de Melis, R Kessels, WJ Flu, JPCM Oomen, JJ Bax, HJM Verhagen, DP Poldermans. Cardiac arrhythmias in vascular surgery patients; is 72-hour continuous monitoring long enough?

De Holter database is een database waarin patiënten zijn opgenomen, die een vaatoperatie hebben ondergaan, waarbij zij perioperatief gevolgd werden met een bij de patiënt extern aangebracht zogenaamd Holter instrument. Het betreft hier een continue ECG registratie. Tevens zijn in deze database patiënten opgenomen die perioperatief met hetzelfde doel werden gevolgd met een implanteerbare hartritmemonitor (Reveal). Deze monitor werd enige tijd voorafgaand aan de vaatoperatie geïmplanteerd onder de huid. Het doel van de studie was na te gaan of met de Reveal op meer nauwkeurige wijze ritmestoornissen konden worden opgespoord dan met een Holter. Aan de patiënten bij wie een Reveal werd geïmplanteerd is voor deze implantatie en voor deelname aan de studie toestemming gevraagd, en zijn CRFs ingevuld.

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 myocard infarct 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 'myocard infarct' 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 ‘myocard infarct’.

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 “myocard infarct” een andere term te gebruiken zoals “aanwijzingen voor myocardiale ischemie”

2.4. Decrease V pilotstudie

2.4.1. Inleiding

De Commissie is nagegaan in hoeverre de data van Decrease V studie wetenschappelijk solide zijn en of de gerapporteerde bevindingen en conclusies in de hoofdpublicaties die deze studie heeft voortgebracht, gehandhaafd kunnen blijven.

Het betreft de volgende publicaties:

- Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE, Feringa HH, Dunkelgrun M, de Jaegere P, Maat A, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763–1769
- Olaf Schouten, MDa, Jan-Peter van Kuijk, MDb, Willem-Jan Flu, MDb, Tamara A. Winkel, MDa, Gijs M.J.M. Welten, MD, PhDa, Eric Boersma, PhDb, Hence J.M. Verhagen, MDa, Jeroen J. Bax, MDd, and Don Poldermans, MDc Long-Term Outcome of Prophylactic Coronary Revascularization in Cardiac High-Risk Patients Undergoing Major Vascular Surgery (from the Randomized DECREASE-V Pilot Study); *Am J Cardiol.* 2009 Apr 1;103(7):897-901

De studie maakte deel uit van de Decrease II studie. Deze studie had de volgende 2 doelstellingen:

Doelstelling 1:

Vaststellen in hoeverre het toepassen van een dobutamine stress echo (DSE) of een nucleaire myocardiale perfusiescan meerwaarde heeft bij het voorkómen van perioperatieve cardiovasculaire complicaties bij vaatchirurgische patiënten met één of twee risicofactoren voor complicaties, die behandeld worden met bètablokkers (**patiëntencategorie 1**)

Ten behoeve van deze doelstelling werden dergelijke patiënten gerandomiseerd naar het wel of niet toepassen van een DSE of nucleaire scan (een van de twee, afhankelijk van beschikbaarheid). Patiënten met meer dan twee risicofactoren ondergingen allen een DSE of een nucleaire scan. (**patiëntencategorie 2**).

Doelstelling 2:

Evaluatie van het effect van coronaire revascularisatie op perioperatieve cardiovasculaire complicaties bij patiënten zonder angina pectoris of met stabiele angina pectoris, met

uitgebreide myocardischemie welke werd aangetoond middels een DSE of een nucleaire myocardiale perfusiescan.

Ten behoeve van deze doelstelling werden dergelijke patiënten gerandomiseerd naar al dan niet preventieve coronaire revascularisatie. Het betrof hier volgens het onderzoeksprotocol patiënten met ernstig afwijkende uitslagen van DSE of nucleaire scan, uit beide bovengenoemde categorieën.

Het onderzoek naar doelstelling 2 werd gepubliceerd onder de naam Decrease V pilotstudie. Aangezien de oorspronkelijk beoogde statistische ‘power’ voor doelstelling 2 niet werd bereikt, werden de resultaten wat betreft doelstelling 2 als een pilotstudie gepubliceerd.

2.4.2. 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 op dezelfde manier werd uitgevoerd.

De Commissie stelt derhalve, in lijn met de bevindingen m.b.t. de Decrease II studie in het rapport van de Onderzoekscommissie Wetenschappelijk Integriteit van 8 november 2011 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.

Dataverzameling

- Van de Decrease II studie is naar schatting minder dan de helft van de CRF's bewaard gebleven. Van de Decrease V studie zijn geen CRF's teruggevonden.
- 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 de brondocumenten van de Decrease II studie, Elpado en de onderzoeksdatabase bij een beperkte steekproef leverde een aanzienlijk aantal discrepanties op. Bij de Decrease V bleek de sleutel tussen de in de onderzoeksgegevens vermelde patiënten en de patiëntenummers van het Ziekenhuis Informatie Systeem (ZIS) niet meer beschikbaar, waardoor een directe vergelijking bij deze studie niet kon plaatsvinden. Op basis van de getuigenverklaringen dat de werkwijze ten aanzien van de Decrease II en V studies identiek was, moet de Commissie ervan uitgaan dat deze discrepanties zich waarschijnlijk ook hebben voorgedaan met betrekking tot de Decrease V studie
- Belangrijk waren hierbij de 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 onderzoeksdatabestand. 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.

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].

2.4.3. Conclusies van de Commissie

Ook wat betreft de conclusies m.b.t. de Decrease V studie sluit de Commissie zich aan bij de conclusies m.b.t. de Decrease II studie in het rapport van de Onderzoekscommissie Wetenschappelijk Integriteit van 8 november 2011:

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].

Dataverzameling

Het niet bewaren van CRF's acht de Commissie onzorgvuldig. De Commissie wijst in dit verband op de opmerkingen over het bewaren van brondocumenten gemaakt in paragraaf 2.1.3.

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].

Uitkomstbepaling

De Commissie acht de wijze waarop de uitkomstbepaling tot stand is gekomen wetenschappelijk onjuist [criterium 7]. Omdat op basis van deze uitkomstbepaling in de Decrease V studie 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 heeft voor dergelijke consequenties geen aanwijzingen aangetroffen en stelt vast dat het onmogelijk is achteraf na te gaan of deze zich werkelijk hebben voorgedaan. 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.

2.4.4. Aanbeveling van de Commissie

De Commissie is van mening dat de conclusies van het rapport “Onderzoek naar mogelijke schending van de wetenschappelijke integriteit” d.d. 8 november 2011 met betrekking tot de Decrease II studie ook van toepassing zijn op de Decrease V studie. Naar de mening van de Commissie kan op basis van de beschikbare informatie ook voor de Decrease V studie 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.

2.5. Voorstudies Decrease VI

2.5.1. Inleiding

De Commissie is nagegaan in hoeverre de volgende publicaties beschouwd kunnen worden als wetenschappelijk verantwoord en of de resultaten en conclusies van deze studies gehandhaafd kunnen worden:

1. Feringa HH, Elhendy A, Bax JJ, Boersma E, de Jonge R, Schouten O, Karagiannis SE, Schinkel AF, Lindemans J, Poldermans D; Baseline plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with the extent of stress-induced myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography; *Coronary Artery Disease* 2006, 17: 255-259
2. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O, van den Meiracker AH, Boersma E, Schinkel AF, Kertai MD, van Sambeek MR, Poldermans D; Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass; *Am J Cardiol.* 2006 Jul 1;98(1):111-5. Epub 2006 May 6

Het onderzoek dat in deze publicaties wordt gerapporteerd is gericht op de vraagstelling in hoeverre preoperatieve NT-pro BNP bepalingen in het bloed bij patiënten die een grote vaatoperatie ondergaan een voorspeller zijn voor:

- de bevindingen bij Dobutamine Stress Echografie (DSE), en
- het optreden van perioperatieve cardiovasculaire complicaties.

Wat betreft de vraagstellingen komt dit onderzoek in hoge mate overeen met de Decrease VI studie.

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.

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.

De Commissie heeft vervolgens Database D vergeleken met gegevens uit het Erasmus MC Elektronisch Patiënten Dossier (Elpado). Daarnaast zijn deze gegevens wat betreft de DSE uitslagen vergeleken met de zogenaamde DSE database, een bestand waarin ten tijde van deze studies o.a. DSE uitslagen werden vastgelegd (zie ook paragraaf 2.2). DSE uitslagen staan niet standaard vermeld in Elpado.

Database D bevat 169 patiënten. Acht patiënten komen tweemaal voor in de database en 3 patiënten driemaal. Er zijn dus 155 unieke patiënten. Voor 8 patiënten werd geen toegang tot Elpado verkregen. De bevindingen ten aanzien van de 147 overige patiënten zijn als volgt:

Patiënten:

Aan de hand van de in de database vermelde Ziekenhuis-Informatie-Systeem (ZIS) nummers is vastgesteld dat alle 147 patiënten in het Erasmus MC bekend zijn. Er zijn in totaal slechts 5 patiënten die aan de inclusiecriteria voldoen van zowel een operatie als een DSE en een NT-pro-BNP meting binnen de gestelde inclusieperiode. Ook indien wordt aangenomen dat de NT-pro-BNP metingen niet in Elpado zijn opgenomen maar zijn geregistreerd op een aparte lijst, zijn er nog steeds niet meer dan 5 patiënten die zowel de juiste operatie als een DSE hebben ondergaan tijdens de inclusieperiode.

Operatie:

Volgens de publicatie hadden alle patiënten een operatie voor een aneurysma van de aorta abdominalis of een bypass in het been ondergaan. In de database worden, in plaats van voornoemde typen operaties, echter bij 4 patiënten andere operatieve ingrepen vermeld, namelijk een knieoperatie, een traumatische wondoperatie en tweemaal een neurochirurgische operatie. Alleen de traumatische wondoperatie staat conform de database vermeld in Elpado.

Voor de patiënten bij wie in Database D wel een aneurysma van de aorta abdominalis of een bypass in het been staat vermeld geldt het volgende:

- 19 (13 %) patiënten zijn geopereerd conform de vermelding in de database. Echter slechts 7 (5 %) van deze operaties vonden daadwerkelijk plaats binnen de inclusieperiode van publicatie 2.
- 20 (14%) patiënten zijn geopereerd conform de vermelding in de database, maar de datum van de operatie komt niet overeen met de datum in de database. Drie operaties vonden

plaats binnen de inclusieperiode. De overige 17 operaties vielen buiten de inclusieperiode van publicatie 2.

- 50 (35 %) patiënten zijn nooit geopereerd in het Erasmus MC.
- 15 (11 %) patiënten ondergingen op de datum die in de database is opgenomen een andere ingreep dan vermeld in de database. Het betrof hier o.a.: een tracheostomie, een dikke darm resectie, desobstructie van de a. carotis, een Percutane Transluminale Angioplastiek (PTA) procedure met stentplaatsing in de a. carotis interna rechts; een varices operatie van het rechterbeen; een operatieve behandeling van een tendovaginitis; een varices compressie-sclerotherapie volgens Fegan; een Cimino shunt revisie, een spierbiopsie, een excisie van het nagelbed en een laryngoscopie.
- 39 (27 %) patiënten zijn geopereerd op een andere datum dan vermeld staat in de database. De operaties van deze patiënten betroffen operatieve ingrepen van geheel andere aard, o.a. bypass coronaire arteriën, desobstructie a. carotis, oogoperaties, orthopedische operaties, dialyse shunts, fasciectomie met Wolfe graft op hand; hernia inguinalis met matje; excisie hidradenitis; totoscopie; laryngoscopie; hemithyreoidectomie zonder sternotomie; urologische operaties; mediastinoscopie, perifeer infuus inbrengen, operatie aan wervelkolom).

Volgens de database waren 12 patiënten geopereerd op 1 januari 2005. Dit bleek in geen van de gevallen correct.

NT-pro-BNP

- Bij 68 (46 %) patiënten komt de uitslag in de database overeen met Elpado. Hiervan zijn 66 metingen verricht binnen de inclusieperiode van publicatie 1 en 2.
- Bij 22 (15 %) patiënten kloppen de waarden wel, maar de datum niet (variërend van typefouten tot grote discrepanties). Hiervan zijn 21 metingen verricht binnen de inclusieperiode van publicaties 1 en 2.
- Bij 1 (1 %) patiënt klopt de datum wel, maar de opgenomen waarde is van een andere datum.
- Bij 1 (1 %) patiënt klopt de opgenomen datum met waarde niet, maar op de opgenomen datum heeft wel een meting plaatsgevonden en de opgenomen waarde is gemeten op een andere datum.
- Bij 45 (31 %) patiënten zijn in het geheel geen NT-pro-BNP uitslagen gevonden in Elpado.
- Bij 10 (7 %) patiënten zijn weliswaar NT-pro-BNP uitslagen terug te vinden in Elpado maar zowel de waarde als de datum van de bepaling in Elpado wijken af van de gegevens in de database.

Dobutamine Stress Echografie (DSE) uitslagen

Voor de zogenaamde DSE database, waarin de uitslagen van onderzoek met Dobutamine Stress Echografie apart werden verzameld, geldt dat patiënten op achternaam worden gezocht en niet op ZIS nummer (de unieke code waarmee patiënten individueel geïdentificeerd worden in het ziekenhuis informatie systeem). Het ZIS nummer kan nadat de achternaam is gevonden wel gecontroleerd worden in de DSE database. Hierdoor kunnen ook patiënten worden gevonden voor wie in Elpado geen toegang werd verkregen. Bij 3 patiënten kon echter niet met zekerheid worden gezegd of deze wel of niet in de DSE database voorkomen. In de DSE database zijn geen gegevens opgenomen met betrekking tot type en datum van operatie(s) en NT-pro-BNP metingen.

De bevindingen ten aanzien van de 152 geverifieerde patiënten zijn als volgt:

- 89 (59 %) patiënten zijn terug te vinden in de DSE database. Hieronder zijn ook 5 patiënten voor wie geen toegang werd verkregen in elektronisch patiëntendossier Elpado. Echter, slechts 23 van deze DSEs vonden plaats binnen de inclusieperiode van publicatie 1.
- 5 (3 %) patiënten ondergingen een nucleaire scan i.p.v. een DSE; twee daarvan vonden plaats binnen de inclusieperiode. Hierbij dient te worden opgemerkt dat nucleaire scans niet zijn opgenomen in de publicatie.
- 58 (38 %) patiënten zijn niet teruggevonden in de DSE database.

Bij vergelijking van 12 DSE uitslagen zoals vermeld in de DSE database met Database D zijn discrepanties gevonden bij meer dan de helft van de patiënten.

Verklaringen Onderzoekers

Hoofdonderzoeker:

De hoofdonderzoeker heeft als getuige 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 twijfelen 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).

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.

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 patients” 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 patients” 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.

2.5.3. Conclusies van de Commissie

Algemene conclusies

1. Het bestaan van Database D is een onmiskenbaar gegeven.
2. Database D is grotendeels gevuld met gegevens die niet overeenkomen met de feiten (fictieve gegevens) [criterium 8]
3. De essentie van twee publicaties is op basis van Database D volledig te reconstrueren.
4. De voorgaande twee conclusies laten volgens de Commissie in theorie niet meer dan twee mogelijke verklaringen toe:
 - A. Database D is in het kader van de desbetreffende wetenschappelijke activiteiten gecreëerd met het doel via analyse te komen tot de betreffende publicaties
 - B. Database D is achteraf door iemand gefabriceerd met de bestaande publicaties als uitgangspunt en met de kwaadwillige bedoeling deze publicaties in diskrediet te brengen
5. Verklaring B acht de Commissie onaannemelijk. In de eerste plaats is een dergelijke achteraf constructie op basis van bestaande publicaties in praktische en technische zin uitermate complex, zo niet onuitvoerbaar. In de tweede plaats zou, gezien de herkomst van de database, deze reconstructie herleidbaar moeten zijn tot de getuige, die deze database aan de Commissie ter hand heeft gesteld. Forensisch ICT- technisch onderzoek door Hoffmann BV heeft aangetoond dat het betreffende Excel bestand voor het eerst is aangemaakt op 10 januari 2005. Op dat moment maakte deze getuige nog op geen enkele manier deel uit van de betreffende onderzoeksgroep. De database is in de nu aan de Commissie bekende vorm op 26 maart 2007 door de getuige als bijlage aan een email aan een collega verstuurd. Deze email is in bezit van de Commissie. Op dat moment maakte deze getuige nog maar enige weken deel uit van de onderzoeksgroep. De Commissie acht het ondenkbaar dat deze getuige binnen dat tijdsbestek aanleiding zou hebben gehad om deze kwaadaardige misleiding in gang te zetten en acht het onmogelijk dat hij, gezien de ingewikkeldheid van de database, deze met alle details binnen zo'n korte termijn zou hebben samengesteld

6. De Commissie komt derhalve tot de overtuiging dat verklaring A de juiste is en dat hier sprake is geweest van gebruik van fictieve gegevens, een vorm van ernstig wetenschappelijk wangedrag.[criterium 7 en criterium 8] Deze overtuiging wordt versterkt door het feit dat de onderzoekers op herhaald verzoek geen andere database hebben kunnen overleggen en door het feit dat Database D is geproduceerd in de periode dat de publicaties werden voorbereid.
7. De Commissie kan geen uitspraak doen over de vraag wie verantwoordelijk moet worden geacht voor het ontstaan van voornoemde fictieve gegevens, omdat de eerste auteur en de hoofdonderzoeker tegenstrijdige verklaringen hebben afgelegd met betrekking tot de manier waarop de data tot stand zijn gekomen. Beide leggen hiervoor de verantwoordelijkheid bij de ander. Bovendien hebben zij beide verklaard nooit de onderzoeksdata te hebben gecontroleerd aan de hand van de patiëntengegevens
8. Op basis van de discrepanties tussen de verklaringen van de auteurs en de tekst van de publicaties (zie blz 21: **Discrepanties tussen verklaringen auteurs en de publicaties**) acht de Commissie de rapportage van het onderzoek onzorgvuldig en wetenschappelijk onjuist [criterium 2 en criterium 8]

Conclusies met betrekking tot de eerste auteur

Nu de Commissie de overtuiging heeft dat er sprake is geweest van het gebruik van fictieve gegevens, is de Commissie 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 ZIS/ Elpado; de database waarmee hij heeft gewerkt bestond, naar de overtuiging van de Commissie, 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.

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.

3. Conclusies en aanbevelingen

3.1. Onderzochte studies

De conclusies en aanbevelingen van de vijf onderzochte (deel) studies zijn in onderstaande tabel samengevat:

Project	Conclusie	Aanbeveling
Decrease IV studie	De uitvoering van de studie is op een aantal punten onzorgvuldig en wetenschappelijk onjuist [criteria 2, 5, 6, 7 en 8].	Tijdschrift op de hoogte stellen en de auteurs vooraf hierover informeren
DSE database	Essentiële brondocumentatie ontbreekt bij een niet WMO-plichtig onderzoek. Hierdoor is het onmogelijk de gerapporteerde doodsoorzaken te valideren. Geen inbreuk op de wetenschappelijke integriteit.	Geen aanbevelingen
Holter database	Geen ernstige onregelmatigheden vastgesteld	Niet overgaan tot publicatie zonder aanvullende controle op de kwaliteit van de data.
Decrease V pilotstudie	De conclusies van het rapport van 8 november 2011 met betrekking tot de Decrease II studie zijn ook van toepassing op de Decrease V studie De uitvoering van de studie is op een aantal punten onzorgvuldig en wetenschappelijk onjuist [criteria 2, 3, 5, 6, 7 en 8].	Tijdschriften op de hoogte stellen en de auteurs vooraf hierover informeren
Voorstudies Decrease VI	Naar de overtuiging van de Commissie is de studie gebaseerd op gebruik van fictieve gegevens [criteria 7 en 8] De rapportage van de studie is op onderdelen onzorgvuldig en wetenschappelijk onjuist [criterium 8].	Tijdschriften op de hoogte stellen en de auteurs vooraf hierover informeren

3.2. 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.

- 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.

3.3. 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.

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.