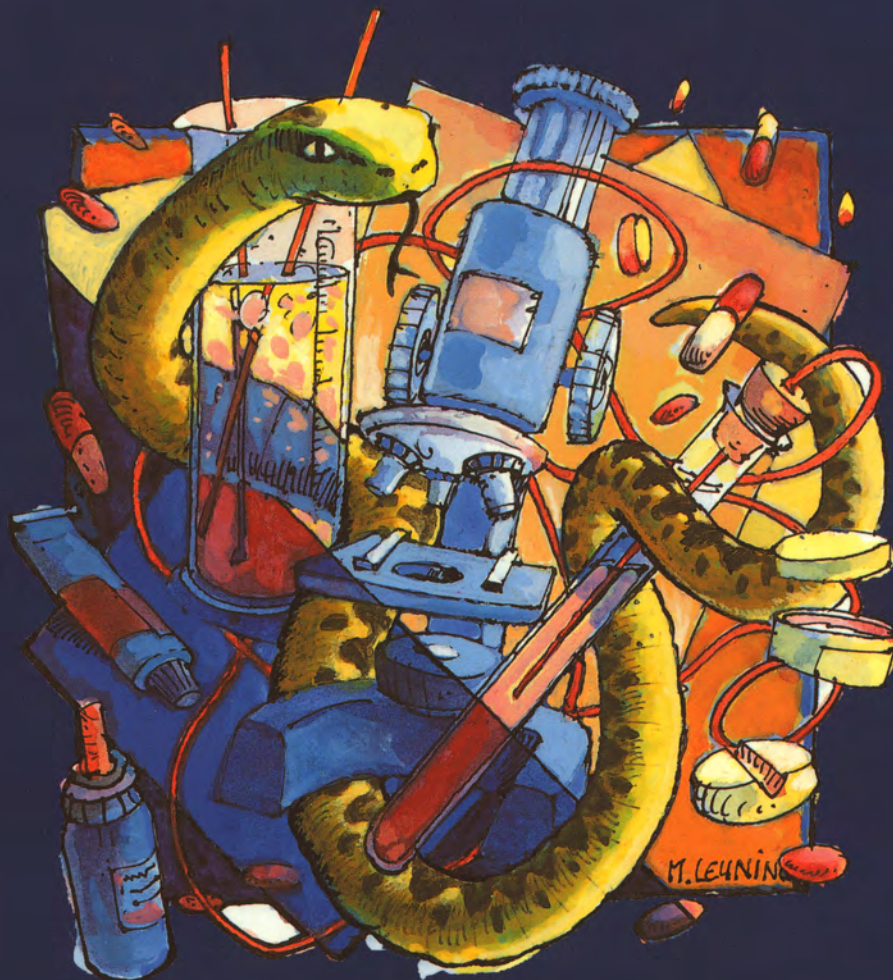


Integriteit van biomedisch en farmaceutisch onderzoek

– Modern kwaliteitsmanagement in geneesmiddelenonderzoek –



Prof.Dr. J.H.G. Jonkman





Jan H.G. Jonkman (1946) studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen en promoveerde in 1977 op een onderzoek op het gebied van bioanalyse en farmacokinetiek. Tijdens diverse studieverblijven aan de University of California, San Francisco, Verenigde Staten (1979 - 1981) specialiseerde hij zich met name in farmacokinetiek en maakte hij kennis met de pas geïntroduceerde beginselen van goede researchpraktijk (Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice). In de periode 1982 - 1983 verbleef hij op uitnodiging van de Amerikaanse regering als 'International Visiting Scientist' bij de Food and Drug Administration (FDA, Washington DC, Verenigde Staten) en bekwaamde zich verder in goede researchpraktijken en regelgeving betreffende registratie van nieuwe geneesmiddelen.

In 1984 richtte hij in Assen een onafhankelijk instituut voor geneesmiddelenonderzoek (Pharma Bio-Research International B.V., thans gevestigd in Zuidlaren) op, dat zich tot doel stelde onderzoek uit te voeren volgens de strikte eisen van de FDA. Pharma Bio-Research voert sindsdien geneesmiddelenonderzoek uit in overeenstemming met (inter)nationale wet- en regelgeving, gebruikmakend van integrale kwaliteitszorg en groeide uit tot het grootste instituut voor geneesmiddelenonderzoek in Europa.

In 1996 werd Dr. Jonkman aan de Rijksuniversiteit Groningen benoemd tot gewoon hoogleraar in het vakgebied Kwaliteitsmanagement van Geneesmiddelenonderzoek en -productie, de eerste leerstoel op dit gebied ter wereld.

Integriteit van biomedisch en farmaceutisch onderzoek

– Modern kwaliteitsmanagement in geneesmiddelenonderzoek –

Rede

in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van hoogleraar in Kwaliteitsmanagement van
Geneesmiddelenonderzoek en -productie aan de
Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen
van de Rijksuniversiteit Groningen

op 25 november 1997

door

Prof.Dr. J.H.G. Jonkman

Colofon

Uitgegeven door:
Uitgeverij Van Gorcum & Comp. bv
Postbus 43, 9400 AA Assen
Telefoon (0592) 379 555
Telefax (0592) 372 064
e-mail: assen@vgorcum.nl

ISBN 90 232 3387 5

Ontwerp
J. Jaap R. Vegter bNO, Groningen

Illustraties
Marcel Leuning, Groningen

Portretfoto
Laura Kok, 's-Heerenbroek

Foto beeld
Jacques Duitsch, Groningen

Druk
Van Gorcum & Comp. bv, Assen

Copyright © Uitgeverij Van Gorcum & Comp. bv, Assen 1998

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke andere wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

No part of this book may be reproduced in any form by print, photoprint, microfilm or any other means without written permission from the publisher.

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,



Het op systematische wijze uitvoeren van kwaliteitszorg gedurende een productieproces, het zogenaamde kwaliteitsmanagement, dateert van meer dan 2000 jaar voor Christus. Het werd onder andere al toegepast bij het bouwen van de piramiden in Egypte (bijvoorbeeld Piramide van Cheops, 2600 voor Christus). Deze bouwwerken zijn de eerste staaltjes van maatwerk gebaseerd op productinspectie. Er zijn zelfs complete keuringsstaten aangetroffen (Maas en Hoogendijk, 1996).

Het oudst bekende kwaliteitscertificaat – in de vorm van een kleitablet – is gevonden in Babylonië en dateert van het jaar 429 voor Christus. Het was afgegeven ter garantie van een gouden ring (Juran, 1995; Maas en Hoogendijk, 1996).

Echter pas recentelijk, namelijk in de tweede helft van deze eeuw, is men overtuigd geraakt van de grote waarde van kwaliteitsmanagement bij wetenschappelijk onderzoek.

Het belang ervan bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen is pas de laatste twee à drie decennia geleidelijk aan duidelijk geworden. De instelling van de Leerstoel Kwaliteitsmanagement van Geneesmiddelenonderzoek en -productie door de Rijksuniversiteit Groningen – als eerste ter wereld – benadrukt de importantie bij de opleiding van de toekomstige generatie van onderzoekers op dit gebied.

In de hierna volgende hoofdstukken zal ik u – mede aan de hand van enkele praktijkvoorbeelden – mijn visie geven op het belang van kwaliteitsmanagement in wetenschappelijk onderzoek, waaronder geneesmiddelenonderzoek.



Inhoud

Voorwoord	5
1 Inleiding	7
2 Begripsbepaling	11
3 Positiebepaling	15
4 Motieven voor wetenschappelijk wangedrag	23
5 Opsporen van wetenschappelijk wangedrag	27
6 Consequenties van wetenschappelijk wangedrag	35
7 Preventie van wetenschappelijk wangedrag	41
8 Good Laboratory Practices	49
9 Good Clinical Practices	57
10 Good Manufacturing Practices	65
11 De ISO 9000-kwaliteitsnorm	67
12 Integrale kwaliteitszorg	71
Slotwoord	75
Samenvatting	81
Dankwoord	85
Literatuur	91
Afkortingen	101
Register	103



voor Ineke

Kwaliteitszorg

Kwaliteitszorg is het streven naar volmaaktheid, naar perfectie. Perfectie kan alleen bereikt worden door voortdurende verbetering, en wel op systematische wijze uitgevoerd. De in het voorwoord genoemde voorbeelden geven aan dat kwaliteitsmanagement bepaald niet nieuw is; het idee bestaat kennelijk al enkele millennia.

7



Kwaliteitsmanagement Ethiek

Aanvankelijk werd kwaliteitsmanagement vooral om bedrijfskundige en producttechnische redenen toegepast in het bedrijfsleven. Pas veel later ging het ook een rol van betekenis spelen bij wetenschappelijk onderzoek. Vooral de laatste decennia staat dit onderwerp, gezien de grote maatschappelijke relevantie, sterk in de belangstelling. Immers, wellicht meer nog dan bij productie speelt de ethiek – de leer van normen en waarden – een grote rol bij het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek.

Integriteit Maatschappelijke verantwoordelijkheid

De maatschappij is in hoge mate afhankelijk van de integriteit van de personen die het wetenschappelijk onderzoek uitvoeren. Deze wetenschappers moeten inderdaad rechtschapen en onomkoopbaar zijn, want zij hebben immers de unieke missie om nieuwe ontdekkingen te doen, waarvan een aanzienlijk deel zal kunnen bijdragen tot het welzijn van de mens. Kortom, zij hebben een grote maatschappelijke verantwoordelijkheid. De mensheid moet kunnen vertrouwen op de resultaten van de onderzoekers en is daar bovendien in sterke mate van afhankelijk. Het is daarom van het allerhoogste belang dat wetenschappers zorgen voor goede kwaliteit en dus volledige betrouwbaarheid van hun onderzoek. Dit geldt zowel voor academische instituten als voor onderzoekscentra van de overheid en particuliere onderzoeksinstituten.

Het is duidelijk dat hier een belangrijke taak is weggelegd voor onderzoeksdirecteuren. Zij moeten maatregelen nemen ter preventie en opsporing van verkeerd – wellicht zelfs frauduleus – gedrag van de medewerkers.

Deze maatschappelijke verantwoordelijkheid geldt in zeer hoge mate voor degenen die zich bezighouden met biomedisch en farmaceutisch onderzoek, een geldverslindende tak van wetenschap die ertoe moet leiden dat gezondheid en de kwaliteit van het leven van de mensheid worden verbeterd.

Zo wordt thans per jaar in ons land ongeveer 750 miljoen gulden uitgegeven aan het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Wereldwijd is dit circa 75 miljard gulden.

Niemand is volmaakt en dat betekent dat wetenschappelijk onderzoekers blootgesteld worden aan een heel scala van factoren dat de integriteit en de kwaliteit van hun werk negatief zou kunnen beïnvloeden. Dit fenomeen is enkele decennia geleden onderkend en sindsdien wordt in toenemende mate aandacht besteed aan de ethiek van research en zijn er ook richtlijnen op dit gebied gepubliceerd.

8

Verklaring van Helsinki

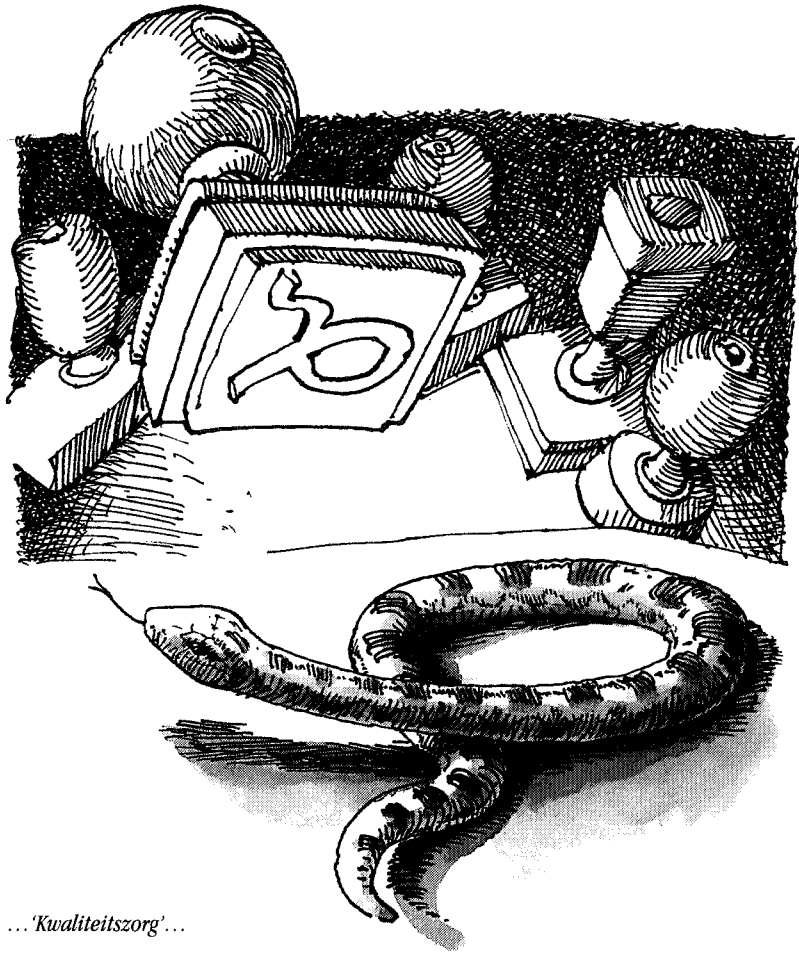
Aanvankelijk bestonden die regels veelal nog uit afspraken binnen bepaalde beroepsgroepen, zoals de Verklaring van Helsinki (World Medical Association, 1964). Deze gedragscode is aangenomen door de 'World Assembly' van de World Medical Association, die dat jaar plaatsvond in Helsinki. In de gedragscode worden aanbevelingen gedaan aan medici met betrekking tot biomedisch onderzoek bij mensen. In herziene versie is deze verklaring nog steeds van fundamenteel belang bij het uitvoeren van dergelijke research. Veel van de huidige regelgeving met betrekking tot onderzoek met mensen is gebaseerd op deze Verklaring van Helsinki.

Later werden de aanbevelingen gevolgd door eigen gedragscodes (Codes of Practice), die werden opgesteld door onderzoeksinstituten en universiteiten, en die weer later door wetgeving werden bekrachtigd.

GLP, GCP, GMP

Voor wat de biomedische en farmaceutische research betreft heeft kwaliteitsmanagement de laatste twee decennia geleid tot het opstellen van uitvoerige regelgeving, die in de meeste gevallen ook kracht van wet heeft gekregen. Hierbij kunnen we onder andere denken aan de regels voor 'Goede Laboratorium Praktijk' (Good Laboratory Practice; GLP) en 'Goede Kliniek Praktijk' (Good Clinical Practice; GCP).

Voor geneesmiddelenproductie kunnen we daar nog de regels van 'Goede Methode van Produceren' (Good Manufacturing Practice; GMP) aan toevoegen.



... 'Kwaliteitszorg' ...

Daarnaast zien we een trend om algemene kwaliteitsmanagement-systemen meer en meer toe te passen bij wetenschappelijk onderzoek, teneinde de betrouwbaarheid en de efficiëntie ervan te bevorderen.

Total Quality Management

Een combinatie van bovengenoemde regels en normen kan leiden tot een efficiënt systeem van integrale kwaliteitszorg – Total Quality Management – bij geneesmiddelenonderzoek en geneesmiddelenproductie.

Wetenschappelijk
wangedrag

Ondanks een uitvoerig stelsel van richtlijnen en kwaliteitsnormen is het niet uitgesloten dat een onderzoek niet geheel perfect wordt uitgevoerd; de integriteit – oftewel de betrouwbaarheid van de resultaten – komt in het geding. We spreken in deze gevallen van wetenschappelijk wangedrag (scientific misconduct) of bedrog. Wangedrag tijdens geneesmiddelenonderzoek en tijdens fabricage van geneesmiddelen brengt duidelijke gevaren met zich mee van zowel ethische als economische aard en is daarom niet acceptabel (Burgess, 1996).

11



Behalve de term ‘wangedrag’ worden ook andere termen gebruikt, soms milder, zoals oneerlijkheid (dishonesty), of juist minder mild, zoals fraude (Macrina, 1995).

Het afleveren van onjuiste en/of onvolledige onderzoeksresultaten kan bewust (opzettelijk) of onbewust (onopzettelijk) gebeuren. Een extra complicatie bij de juiste afbakening van het begrip is dat de meningen verschillen over wat juist en onjuist is, gebaseerd op verschillen in ethische standaard. Dit resulteert in een groot ‘grijs gebied’ van handelingen die op de grens liggen van wat net wel acceptabel en net niet acceptabel is. Dit is ook niet verwonderlijk. Wetenschap houdt zich per definitie bezig met grensverlegging van kennis en een houding van twijfel is daar onlosmakelijk mee verbonden, zonder dat evenwel de eerlijkheid in het geding mag komen (Brinkgreve, 1997).

Voorbeelden
wetenschappelijk wangedrag

Wetenschappelijk wangedrag (scientific misconduct) komt voor in verschillende vormen waarvan de meest bekende zijn: verzinnen, vervalsen, verkeerd interpreteren en plagiaat.

Enkele voorbeelden zijn:

- het onzorgvuldig te werk gaan bij het verrichten van onderzoek;
- het verzinnen van experimenten, compleet met fictieve resultaten;
- het verzinnen van gegevens (eventueel met onderzoeksmateriaal, zoals proefpersonen met een vervalst Informed Consent);

- het selectief en niet openlijk verwerpen van niet-gewenste resultaten; m.a.w. het verzwijgen van gegevens;
- het veranderen van gegevens, dat wil zeggen het vervangen door verzonden gegevens;
- het onjuiste gebruik van statistische methoden om conclusies te trekken die afwijken van die welke door de studiegegevens gerechtvaardigd zijn;
- een verdraaide interpretatie van resultaten en verdraaiing van conclusies;
- het onderdrukken van ongewenste projecten, hypotheses of resultaten door ongerechtvaardigde verwerping van manuscripten of subsidieaanvragen;
- het tegenhouden van een publicatie;
- het zonder toestemming gebruiken van nog niet gepubliceerde ideeën voor eigen research;
- het ontwerpen van een experiment, zodanig dat de resultaten ervan van tevoren vastliggen en geen enkele hypothese getest wordt;
- het niet herroepen van publicaties over werk dat berust op beweringen waarvan inmiddels bekend is dat ze ongeldig of twijfelachtig zijn;
- het zodanig analyseren van experimentele resultaten, bijvoorbeeld door veelvuldig en foutief toepassen van statistische methoden, dat ze schijnen te wijzen in een vooraf bepaalde richting (datamassage);
- het zodanig interpreteren van experimentele resultaten, dat ze een uitzonderlijke theorie onderkennen, zonder alternatieve interpretaties te onderzoeken;
- het zich toeëigenen van onderzoeksgegevens, die door anderen vervaardigd zijn, ten eigen verdienste (plagiaat; van: plagium [Lat.] = roof);
- het presenteren van gegevens, analyses of ideeën van anderen zonder die te noemen (plagiaat);
- het zich ten onrechte voordoen als (mede)auteur;
- het systematisch onderscheid maken ten nadele van bepaalde personen en instituten, terwijl anderen begunstigd worden;
- het opnieuw publiceren van vondsten of resultaten ten eigen bate, zonder te refereren aan een voorafgaande publicatie;
- het opvoeren van auteurs die in het geheel niet hebben bijgedragen aan de publicatie;
- het misleiden ten behoeve van een wetenschappelijke subsidie of sollicitatie;
- het gebruiken van een (nog) niet verworven (academische) titel. (Grayson, 1995; Riis, 1996)

Niet zelden is sprake van een combinatie van enkele van genoemde vormen.

Waarschijnlijk komen al deze vormen van oneerlijkheid in alle wetenschappen voor, maar zullen de accenten anders liggen.

Genoemde opsomming is bepaald niet uitputtend en regelmatig worden we geconfronteerd met nieuwe vormen van wetenschappelijk wangedrag.



13

... 'Plagiaat'...

Definities

In de loop der tijd zijn tal van definities voor wetenschappelijk wangedrag, bedrog en fraude ontworpen. De elementen verzinnen, vervalsen, verkeerd interpreteren en plagiaat komen we in veel van deze definities tegen, vaak aangevuld met omschrijvingen als 'elke ernstige afwijking van de geaccepteerde praktijk in het verkrijgen, verwerken of rapporteren van resultaten'. Soms wordt nog toegevoegd dat vergissingen of interpretatieverschillen te goeder trouw niet onder deze definitie vallen. Aanvankelijk werd vooral wat de praktijken verzinnen, vervalsen en plagiaat betreft het begrip fraude gebruikt.

De Amerikaanse overheid introduceerde het begrip 'scientific misconduct', om een ruimere definitie mogelijk te maken van 'research fraude' en om onderscheid te maken met het wettelijk vastgelegde algemene begrip 'fraude'. De meest recente Amerikaanse definitie dateert uit 1995 en bevat alle genoemde aspecten.

Zij benadrukt het onethische karakter ervan en luidt als volgt:

'Research misconduct is significant misbehavior that improperly appropriates the intellectual property or contributions of others, that intentionally impedes the progress of research, or that risks corrupting the scientific record or compromising the integrity of scientific practices. Such behaviors are unethical and unacceptable in proposing, conducting, or reporting research, or in reviewing the proposals or research reports of others' (Commission on Research Integrity, 1995).

14

('Wangedrag in onderzoek is significant slecht gedrag, waarbij iemand zich het intellectuele eigendom of de bijdragen van anderen op onoorbare wijze toeëigent, waarbij opzettelijk de voortgang van onderzoek wordt belemmerd of waarbij wordt geriskeerd dat de wetenschappelijke staat van dienst wordt aangetast of de integriteit van wetenschappelijk handelen in gevaar wordt gebracht. Zulke gedragingen zijn onethisch en niet acceptabel bij het voorstellen, het uitvoeren of rapporteren van onderzoek of bij het beoordelen van voorstellen of onderzoeksrapporten van anderen.')

Conclusie

Samenvattend kan worden vastgesteld dat er voornamelijk sprake is van vier verschillende vormen van wetenschappelijk wangedrag: verzinnen, vervalsen, verkeerd interpreteren en plagiaat.

Omvang

De vraag rijst natuurlijk welke omvang oneerlijkheid heeft aangenomen in de wetenschap. Hoe belangrijk is dit onderwerp voor de wetenschappelijke gemeenschap, voor de overheid en voor de maatschappij als geheel?

15



In het verleden werd deze zaak – zeker in wetenschappelijke kringen – vaak met de mantel der liefde bedekt of gebagatelliseerd. Dit bleek ook nog eens duidelijk toen Van Kolschooten in 1992 een enquête over bedrog in de wetenschap aan ruim 500 Nederlandse wetenschappers stuurde en diverse hoogleraren zijn pogingen om informatie te verzamelen badinerend afwezen (Van Kolschooten, 1992).

Enquête New Scientist

In 1976 publiceerde de New Scientist (St James-Roberts, 1976a; 1976b), op grond van een enquête, voor het eerst enige kwantitatieve informatie over bewuste manipulaties in de wetenschap. In 74% van de 199 reacties werd gemeld dat datamassage was geconstateerd. In 34 gevallen (17,1%) was er geknoeid met experimenten, er was 14 keer (7,0%) sprake van verzinnen en vervalsen (inclusief plagiaat) en 4 keer (2,0%) van bewust foute interpretatie.

Topje van een ijsberg ...

Tot de jaren '80 had het publiek nauwelijks weet van wetenschappelijk bedrog en had het een rotsvast vertrouwen in de wetenschappelijke wereld.

In 1987 schreef Koshland, editor van Science, nog in een hoofdartikel dat '99,9999 procent van de (wetenschappelijke) rapporten nauwkeurig en waar zijn...', maar een jaar later zei J.D. Dingell, lid van het Amerikaanse Congress, tijdens een hoorzitting over fraude dat 'er in toenemende mate reden is om te geloven dat we slechts een topje zien van een helaas gevaarlijke en belangrijke ijsberg...' (Teich en Frankel, 1992).

Sinds de snel voortschrijdende democratisering van de jaren '70 wordt openheid verlangd.

Zo wordt het geleidelijk aan mogelijk een beeld van het fenomeen te krijgen. Het is evenwel moeilijk om exacte getallen te geven over de omvang omdat deze onbekend zijn en – om praktische redenen – waarschijnlijk ook nooit bekend zullen worden. Ze zijn namelijk bijna niet te achterhalen en bovendien moeilijk te kwantificeren. Bovendien vallen vele zaken in een grijs gebied van wat wellicht nog net wel of net niet toelaatbaar is. Het is dan ook aannemelijk dat minder ernstige gevallen aanzienlijk vaker voorkomen dan de evidente voorbeelden van wetenschappelijk bedrog die opgespoord werden en gepubliceerd zijn. Het is echter vrijwel onmogelijk aan te geven of deze laatste gevallen inderdaad het topje van een ijsberg vormen.

16

Bij het kwantificeren van het vóórkomen van wetenschappelijk wangedrag moeten we ons realiseren of we spreken van een totaal aantal gevallen (per land, per periode) of van een percentage van het totaal aantal geproduceerde wetenschappelijke publicaties en rapporten.

Kwantitatieve gegevens

Enige kwantitatieve gegevens zijn bekend geworden uit een enquête van de American Association for the Advancement of Science (AAAS), die in 1991 werd gehouden (Grayson, 1995). Er werden 1.500 leden geënuquéteerd, waarvan 469 repondeerden. Van hen meldden 124 (27%) dat zij de afgelopen tien jaar onderzoek waren tegengekomen waarbij sprake was van het vervalsen of verzinnen van gegevens.

Er is echter enige feitelijke informatie beschikbaar in de Verenigde Staten, namelijk bij de National Science Foundation (NSF) en het Office of Scientific Integrity (OSI), waarvan de taken later zijn overgenomen door het Office of Research Integrity (ORI) van de National Institutes of Health (NIH). De National Science Foundation (NSF) noteerde 99 beschuldigingen van wetenschappelijk wangedrag tussen oktober 1988 en januari 1992, dus ongeveer 30 per jaar, terwijl op jaarbasis (1995) ongeveer 19.000 beurzen voor onderzoeksprojecten door de NSF waren verstrekt (dus in 0,16% van de gevallen). Voor het OSI is dit getal tussen april 1989 en januari 1992, 192, dat wil zeggen gemiddeld ongeveer 70 per jaar, terwijl 25.000 beurzen door de NIH waren verstrekt (0,28%) (Teich en Frankel, 1992). Maar dit betreft slechts aanmeldingen; het aantal gevallen waarin na onderzoek daadwerkelijk wangedrag is vastgesteld is onbekend. Eind 1993 had de ORI 20 wetenschappers geïdentificeerd die resultaten hadden bedacht of gefalsificeerd. Allen werden uitgesloten van Amerikaanse beurzen. In 1994 begon de ORI een onderzoek naar 64 nieuwe gevallen (Horowitz, 1996).

Om een idee te krijgen welke vormen van bedrog het meest voorkomen geeft de volgende tabel een overzicht van 232 beschuldigingen van wetenschappelijk bedrog die vanaf 1989 tot 1994 bij de NSF bekend waren (Horowitz, 1996):

Beschuldigingen van wetenschappelijk wangedrag
(Verenigde Staten, 1989-1994; NSF)

	beschuldigingen (% van 232)
Intellectuele diefstal	50
<i>Plagiaat van woorden of ideeën</i>	
Verzinsel en vervalsing	10
Anderen ernstige afwijkingen, waaronder	19
<i>vertrouwen van collega's beschamen;</i>	
<i>knoeien met experimenten;</i>	
<i>aantasting van welbevinden van proefpersonen;</i>	
<i>aantasting van welbevinden van proefdieren;</i>	
<i>veiligheid van collega's of publiek in gevaar brengen</i>	
Represailles tegen informant ('whistle-blower')	1
Diversen	19



Hieruit blijkt dat 'intellectuele diefstal' (plagiaat van woorden of van ideeën) verreweg het meest voorkomt (50% van de gevallen), terwijl in 10% van de gevallen resultaten waren gefingeerd. In 19% van de gevallen was sprake van ander wangedrag, waaronder het knoeien met experimenten.

In Nederland is weinig onderzoek gedaan naar het vóórkomen van bedrog in de wetenschap. Tromp en Korzec (1977a; 1977b) concludeerden, na het uitvoeren van een enquête voor Intermediair, dat bedrog in de Nederlandse wetenschap geen zeldzaam verschijnsel is. De genoemde enquête die Van Kolschooten in 1992 uitvoerde als variant op de enquête van de New Scientist was een goede poging tot kwantificering. Van de 93 respondeerders gaven 68 aan voorbeelden van bedrog te kennen (73,1%). Er werden zes (6,5%) gevallen van plagiaat en vier (4,3%) gevallen van fraude gemeld (Van Kolschooten, 1992).

Het is niet uitgesloten dat – gezien de grote belangen die er liggen – fraude en wetenschappelijk wangedrag vaker voorkomen in biomedisch en farmaceutisch onderzoek dan in andere wetenschappen.

Het was ook op dit vakgebied dat één van de meest bekende gevallen van fraude werd geconstateerd: de 'beschilderde muis' van W. Summerlin in 1974.

Dr. W. Summerlin, immunoloog aan het Sloan-Kettering Institute in New York, verrichtte research op het gebied van huidkanker. In dat verband deed hij onderzoek naar het gebruik van weefselkweken om de acceptatie van genetisch onverenigbare huidtransplantaten te vergemakkelijken. Om succes van zijn experiment aannemelijk te maken, maakte hij getransplanteerde stukjes huid van een witte muis met viltstift zwart en beweerde dat het hier een transplantatie van de huid van een donkere muis betrof (LaFollette, 1996; Lock, 1996a; Teich en Frankel, 1992).

Enkele jaren daarvoor had hij ook ten onrechte beweerd, dat hij met succes hoornvlies van menselijke afkomst had getransplanteerd op konijnengen. Summerlin werd ontslagen.

*Belangstelling van de
algemene pers*

We moeten ons realiseren dat fraude op dit gebied het grote publiek zeer aanspreekt en dat er dan ook vaak sprake is van een grote belangstelling van de algemene pers, resulterend in voorpagina-artikelen.

De 'zaak Buck'

Dit was bijvoorbeeld het geval in de zaak Buck.

In 1990 vertelde een enthousiaste Prof.Dr. H.M. Buck (verbonden aan de Technische Universiteit van Eindhoven) in een televisieprogramma dat hij een belangrijke stap voorwaarts had gemaakt bij het onderzoek naar een middel om het AIDS-virus te bestrijden.

Even later bleek dit uiterst voorbarig en dus misleidend. Het werd vooral een nieuwsitem doordat het valse hoop had gewekt bij HIV-patiënten.

Buck beweerde dat hij de antisense-RNA-techniek, waarmee erfelijke eigenschappen kunnen worden uitgeschakeld, had verfijnd en toepasbaar had gemaakt op het virus-RNA door middel van 'fosfaatgemethyleerd DNA'.

Dr. J. Goudsmit (verbonden aan de Universiteit van Amsterdam) testte de stof en constateerde remming bij lage doses. Uiteindelijk bleek het hier om artefacten te gaan. Het betekende het einde van de universitaire carrière van Buck (Van Kolschooten, 1996; Riis, 1996).

De 'zaak Gelmers'

Ook een tweede, meer recent geval van fraude in Nederland trok sterk de aandacht van de media.

Het Twenteborg Ziekenhuis in Almelo, waar Dr. H.J. Gelmers als neuroloog werkzaam is, deed mee aan een uitgebreid multicentre Fase III-onderzoek naar dipyridamole, een middel om een tweede herseninfarct te helpen voorkomen.

Het onderzoek werd gefinancierd door de farmaceutische firma Boehringer-Ingelheim en werd uitgevoerd in 60 ziekenhuizen in 13 Europese landen met tezamen ongeveer 7.000 patiënten. In Nederland deden acht (voornamelijk

streek-)ziekenhuizen mee. De studie startte in 1989. Na enkele jaren viel het bewuste ziekenhuis op door het grote aantal patiënten, dat zich bovendien nog uitzonderlijk goed aan het medicatieschema hield. Later bleek dat de resultaten van het onderzoek sterk afweken van die, welke verkregen waren in andere onderzoekscentra. In 1996 verscheen een artikel over het betreffende onderzoek in het tijdschrift 'Journal of the Neurological Sciences' (Diener et al., 1996). In dit artikel werd vermeld dat een deel van de resultaten niet gebruikt was voor evaluatie (Diener et al., 1996). In persberichten (Anonymus, 1996d; Enserink, 1996; 1997a) werd gemeld dat het de resultaten van een Almelose neuroloog betrof, die – naar werd vermeld – 438 patiënten zou hebben verzonnen. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie maakte in 1997 in een rapport bekend dat 'de verdenking van onregelmatigheden gerechtvaardigd is', waarop Gelmers zijn lidmaatschap opzegde (Anonymus, 1997e; 1997f; 1997g; Enserink, 1997b; Koenen, 1997). Het rapport is echter alleen ter inzage voor leden. Op grond hiervan kan noch het ziekenhuis, noch Boehringer-Ingelheim, noch de overheid stappen ondernemen.*



Vertrouwen in integriteit van wetenschappers

Het fundamentele vertrouwen van het publiek in de integriteit van wetenschappers wordt door publicaties over specifieke fraudegevallen geschaad en dit heeft, vooral in de Verenigde Staten, overheidsbemoeienis tot gevolg gehad, ondanks aanvankelijk verzet hiertegen vanuit de wetenschappelijke gemeenschap. We moeten daarbij ook bedenken dat de 'Summerlin-zaak' aan het licht kwam in de Verenigde Staten in een periode waarin door de journalisten Woodward en Bernstein wangedrag van Amerika's eerste burger (President R. Nixon) openbaar werd gemaakt in de Washington Post (het 'Watergate Schandaal'). Opsporing van wetenschapsfraude werd sindsdien een dankbaar onderwerp voor veel journalisten (Teich en Frankel, 1992).

De 'zaak Slutsky'

In de jaren '80 volgden enkele andere opzienbarende zaken van biomedische fraude, zoals de Slutsky-zaak (1985).

R.A. Slutsky, cardioloog/radioloog aan de Universiteit van Californië in San Diego, schreef met een aantal co-auteurs in zeven jaar tijd (van 1978 tot 1985) 137 artikelen. Een groot aantal van deze co-auteurs had hun co-auteurschap cadeau gekregen. Soms waren ze hiervoor niet eens benaderd. Een alerte referee ontdekte in 1985 identieke statistische resultaten voor twee verschillende sets gegevens in opeenvolgende artikelen van hun hand. Er werd een onderzoek ingesteld waarbij beschrijvingen van experimenten en metingen werden gevonden die nooit waren uitgevoerd; er waren onjuiste

* In januari 1998 werd bekend dat Dr. Gelmers door de directie van het ziekenhuis is voorgedragen voor ontslag.

procedures gevolgd en er werden rapporten gevonden van statistische analyses die helemaal niet waren gedaan. Het gehele werk van Slutsky werd onder de loep genomen. Na het lezen van alle 137 artikelen, het ondervragen van de co-auteurs en het bekijken van laboratoriumlogboeken, werden zeker 12 artikelen bewezen geacht frauduleus te zijn en 48 twijfelachtig. De co-auteurs waren vaak niet daadwerkelijk bij de publicatie betrokken geweest, om de eenvoudige reden dat er geen werk was uitgevoerd.

Uiteindelijk werden 15 artikelen uit acht tijdschriften herroepen.

De redacties van de vaktijdschriften reageerden echter erg terughoudend met betrekking tot het publiceren van herroepingen. Van de zeven tijdschriften die de bewezen 12 frauduleuze artikelen hadden geplaatst, reageerden er twee helemaal niet. Het eindrapport werd openbaar gemaakt en de overheid en de subsidieverleners werden geïnformeerd (Friedman, 1990; Lock, 1996a; 1996b).

20

De 'zaak Imanishi-Kari'

Veel opzien baarde ook de Imanishi-Kari-zaak.

Het was in 1986 dat T. Imanishi-Kari, bioloog aan Tufts University (MA) in de Verenigde Staten in het tijdschrift *Cell* gegevens over transgene muizen publiceerde die, naar later bleek, volledig verzonden waren. Eén van de vijf co-auteurs was de Nobelprijswinnaar Professor D. Baltimore.

Een post-doc student, M. O'Toole, had het sterke vermoeden dat een deel van het werk niet was uitgevoerd en maakte de zaak aanhangig. Een commissie, ingesteld om dit te onderzoeken, vond slechts kleine afwijkingen, maar geen fraude. Een andere onderzoekscommissie vond echter wel verdenkingen van wetenschappelijk wangedrag. Dit leidde in 1988 tot hoorzittingen van het Congres. In 1990 werd de vierde hoorzitting gehouden, resulterend in een rapport van het Office of Scientific Integrity (OSI), waarin ernstig wangedrag staat beschreven.

In 1991 vond een uitgebreide briefwisseling plaats in het tijdschrift *Nature* tussen Baltimore, O'Toole en Imanishi-Kari.

Het artikel in het tijdschrift *Cell* werd herroepen. Het eindrapport van het Office of Research Integrity (ORI) (1992), de instantie die eerder dat jaar in de plaats kwam van het OSI, maakte 19 aanklachten tegen Imanishi-Kari bekend, waarin uitgebreide gevallen van verzinnen en vervalsen van gegevens staan beschreven (Lock, 1996a).

In 1993 werd O'Toole, die aanvankelijk zelfs werd aangekeken op het feit dat ze de zaak aanhangig had gemaakt, onderscheiden met de 'ethics award' van het American Institute of Chemists (Anonymus, 1991; Hamilton, 1991; LaFollette, 1996; Lock, 1996a).



Deze zaken werden hoog opgevat en resulteerden in lange, soms zelfs jaren voortslappende rechtszaken.

De laatste twee decennia zijn zeker een honderdtal ernstige zaken in de openbaarheid gekomen, waarvan het merendeel in de Verenigde Staten, Australië en Engeland (Lock, 1996a). Zeer recentelijk hebben zich echter ook enkele schokkende voorbeelden in Duitsland (Rispen, 1997), Zweden (Atterstam, 1997) en, zoals gezegd, in Nederland (Enserink, 1996) voorgedaan.

Voor zover bekend zijn er tot op heden in de vakliteratuur geen gevallen van wetenschappelijk wangedrag in Japan gepubliceerd.

Fraude door studenten

De meeste in de openbaarheid gekomen zaken van wetenschappelijke fraude zijn gebaseerd op studieresultaten die gepubliceerd zijn in de biomedische vakliteratuur. Minder transparant is de fraude die gepleegd wordt door studenten in het kader van afstudeeronderwerpen en niet-gepubliceerde scripties. Dat hierbij regelmatig plagiaat wordt gepleegd werd in 1993 aangetoond door Swazey et al. (Lock, 1996a), die meldden dat in de Verenigde Staten meer dan eenderde van de geënquêteerde stafleden dit fenomeen had waargenomen.

Ook in Nederland zijn gevallen van studentenfraude bekend (Van Kolschooten, 1996).

Conclusie

Samenvattend kan worden gesteld dat wetenschappelijk wangedrag relatief weinig voorkomt. Lichte vormen komen voor in enkele procenten van alle researchprojecten, terwijl ernstige gevallen voorkomen in een frequentie van 1 tot 2 promille. Hoewel met name deze laatste incidentie laag is, hadden de geconstateerde feiten evenwel zeer ernstige gevolgen voor de fraudeur en de mensheid. Derhalve moet alles in het werk gesteld worden om wetenschapsfraude volledig te voorkomen.

Motieven

De vraag rijst: wat motiveert iemand om wetenschappelijk wangedrag te plegen?

23

Pathologische afwijking

In iedere beroepsgroep – ook in die der wetenschappers – komen notoire bedriegers voor. Hun drang om zich te manifesteren, desnoods door middel van wetenschappelijk wangedrag, is soms pathologisch, zoals bij J. Darsee (Grayson, 1995).



De 'zaak Darsee'

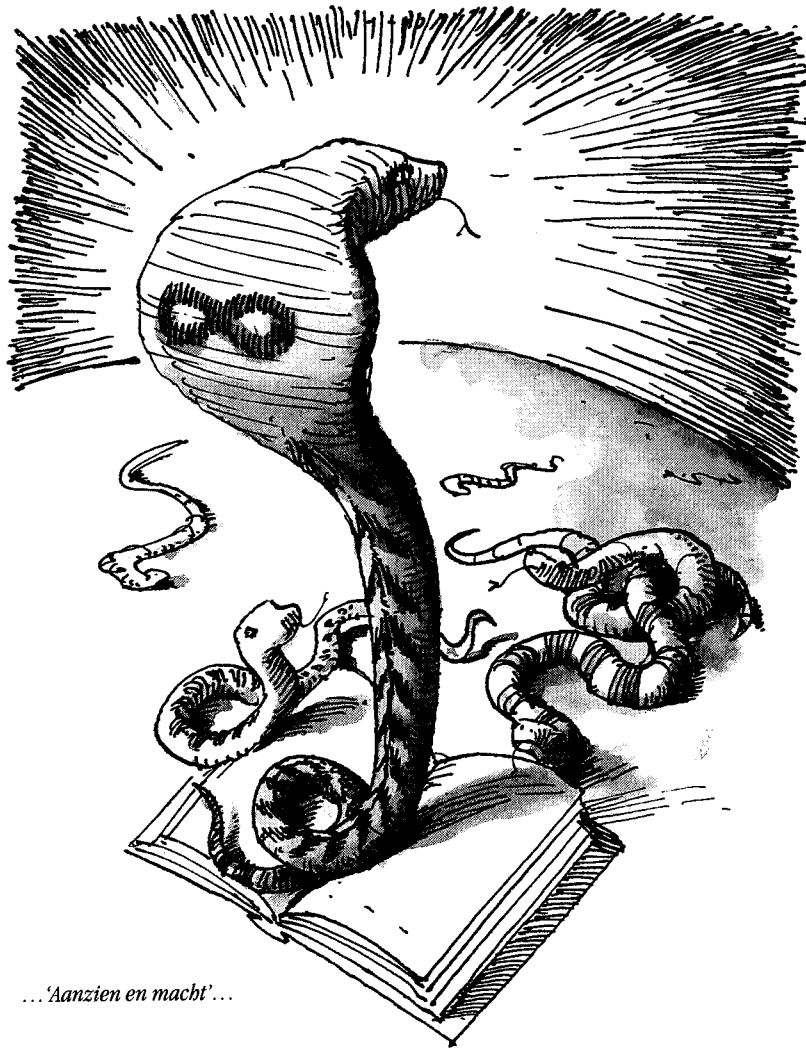
De cardioloog J. Darsee presteerde het gedurende een groot deel van zijn carrière – aan diverse, gerenommeerde Amerikaanse universiteiten – fraude te plegen. Pas na vele jaren frauderen werd dit in 1981, tijdens werk aan de Harvard Medical School (Boston, MA), ontdekt. Zo werd duidelijk dat hij uitgebreid bedrog had gepleegd, nog voor hij afgestudeerd was, aan de Notre Dame University (IN). Later ging hij daarmee door op Emory (GA) en Harvard (MA). Hij verzoon niet alleen gegevens, maar ook patiënten en zelfs medewerkers. Het bleek dat veel van zijn procedures en resultaten in werkelijkheid onmogelijk uitvoerbaar waren. Darsee werd gedwongen meer dan 100 publicaties te herroepen (Horowitz, 1996; LaFollette, 1996; Lock, 1996a; 1996b; Swan, 1996).

Welke motieven spelen een rol en leiden ertoe dat iemand over de grens van het toelaatbare gaat en wetenschappelijk wangedrag pleegt?

Aanzien en macht

In de meeste gevallen is het verkrijgen van wetenschappelijk *aanzien en macht* een belangrijke reden.

Wetenschappelijk bedrog, vooral in de categorie van wat net niet acceptabel is, wordt veelal gepleegd door vaak jonge, ijdele, overambitieuze wetenschappers (LaFollette, 1996). Wellicht is er sprake van tekortkomingen in hun opleiding, maar zeker hebben zij tekortkomingen in hun vermogen onderscheid te maken tussen wat wel toelaatbaar is en wat niet.



... 'Aan zien en macht' ...

Een gebrek aan ervaring met wetenschappelijke interpretatie speelt hier zeker ook een rol: wat is een 'vergissing' en wat is 'bedrog'?

Het te snel streven naar prestige, promotie en prijzen is een drijfveer voor vele, vooral jonge wetenschappers om de wetenschappelijke waarheid geweld aan te doen.

'Publish or perish'

Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat iedere wetenschapper wordt beoordeeld op het aantal publicaties in vakbladen. Hoe meer – goede – publicaties, hoe beter: 'publish or perish' ('publiceer of ga ten gronde').

Elke wetenschapper weet van zichzelf dat hij grensverleggend bezig is en streeft ernaar bekend of zelfs beroemd te worden als goed onderzoeker.

Het ooit winnen van een Nobelprijs is iets waar iedere wetenschapper wel eens van droomt.

Menig medisch onderzoeker zou graag beroemd worden als de ontdekker van een nieuwe behandelwijze of een nieuw geneesmiddel, of streeft ernaar wetenschappelijke macht te hebben als directeur van een researchinstituut of als hoogleraar... Professor Christien Brinkgreve (1997) zegt hierover: 'De druk van snelle successen en vooral de zelfverzekerdheid die nodig is om fondsen te verwerven, werken een oneerlijkheid in de hand, een houding van grootspraak en opklopperij die indruist tegen veel waar wetenschap voor staat: waarheidsliefde, nieuwsgierigheid en een houding van kritische twijfel. Maar onder druk der omstandigheden – de permanente onderlinge concurrentie om schaarse middelen – verwordt de intellectueel tot een zelfverzekerde handelaar in projecten; meer het type van de verkoper dan de waarheidszoeker. En soms – als de nood hoog is – tot een verfraaier van onderzoeksgegevens, op het hellende vlak van snoeven en aftroeven naar bluff en bedrog. Het gaat in het academische bedrijf – net als elders – steeds meer om de presentatie, en wie de kunst van het 'window-dressing' niet verstaat heeft het nakijken.'

25



Geld

De factor *geld* speelt ook vaak een indirecte of directe rol. Een snelle carrière betekent immers ook vaak een verbetering in de persoonlijke financiële positie van de onderzoeker.

Daarnaast kan de onderzoeker zich laten betalen voor te snel of te goed resultaat in het geval dat er sprake is van participatie in de ontwikkeling van een nieuw product, bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel.

Door geldelijk gewin ingegeven fraude komt zowel voor bij medische wetenschappers als bij klinici en bij huisartsen die zijn betrokken bij de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel. Dit is een kortzichtige wijze van handelen, omdat gefingeerde resultaten in de loop van het ontwikkelingstraject veelal door onderzoek elders worden weersproken en uiteindelijk worden gekwalificeerd als fraude.

Tijdsdruk

De *tijdsdruk* is voor een wetenschapper vaak groot, vooral om een groot project te voltooien binnen de afgesproken termijn, zoals bijvoorbeeld voor het einde van een beurs (fonds), voor een congres waar een lezing moet worden gehouden of voor het einde van de contractduur waarbinnen een promotie-onderzoek moet worden afgerond.

De factor tijdsdruk neemt ook in toenemende mate een belangrijke plaats in bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Nu de farmaceutische industrie door de overheden wordt gedwongen tot een buitengewoon zorgvuldig maar zéér tijdrovend ontwikkelingstraject met een beperkte terugverdienperiode, is het zaak zo efficiënt mogelijk te handelen en duidelijke tijdsafspraken te maken met de medici die bij dit onderzoek zijn betrokken.

Als de tijdsdruk – door bijvoorbeeld andere professionele beslommingen in een omgeving van krimpende budgetten – te hoog wordt voor de onderzoeker, dan kan hij afglijden naar onoorbaar handelen (Brinkgreve, 1997).

26

Belangenverstrengeling

Tenslotte is *belangenverstrengeling* zowel een omstandigheid als een motief om te frauderen; als de resultaten van een onderzoek aangeven dat daarmee een persoonlijk belang geschaad of juist bevorderd wordt, kan dit aanleiding geven tot vervalsen van gegevens.

Ook al zijn er motieven om fraude te plegen, fraude is pas mogelijk als de omstandigheden dit toelaten. Gebrek aan supervisie en een slechte voorbeeldfunctie van degenen die het onderzoek leiden, kunnen de omstandigheden scheppen voor fraude, ongeacht het motief.

Conclusie

Concluderend zien we dat de reden om te frauderen vaak berust op (te) snel streven naar roem en wetenschappelijke macht; soms zijn hebzucht en tijdsdruk er een aanleiding toe. In diverse gevallen is er sprake van een combinatie van enkele van de genoemde factoren, vaak door de aanwezigheid van veel stress en een steeds grotere druk om te presteren. Gezien het laatste lijkt het niet uitgesloten dat wetenschappelijk wangedrag in de toekomst zal toenemen.

Opsporen en bewijzen

Het opsporen en bewijzen van wetenschappelijk wangedrag zijn delicate processen die met de grootst mogelijke zorgvuldigheid door diverse instanties – alleen of gezamenlijk – kunnen en moeten worden uitgevoerd.

27



Wetenschappelijk directeur

Uiteraard is het de taak van de direct leidinggevende c.q. *wetenschappelijk directeur* van een onderzoeksinstituut ervoor te zorgen dat de kwaliteit en de integriteit van het onderzoek boven iedere twijfel zijn verheven. Het is zijn taak omstandigheden te creëren die het mogelijk maken dat er zo gewerkt wordt dat fraude niet voorkomt of, als dit wel het geval mocht zijn, het gemakkelijk aan het licht wordt gebracht.

In een goed georganiseerd biomedisch of farmaceutisch onderzoeksinstituut, waar gewerkt wordt volgens de huidige richtlijnen en wetten op het gebied van geneesmiddelenonderzoek, zal een begin van fraude snel ontdekt worden.

*Wetenschappelijke
gemeenschap
'Whistle-blowers'*

Het is ook de verantwoordelijkheid van *ieder lid van de wetenschappelijke gemeenschap* verdenking van fraude kenbaar te maken bij de onderzoeksleider (sociale controle). De meeste gevallen van fraude zijn op deze wijze, door toedoen van 'verklikkers' ('whistle-blowers'), aan het licht gekomen; dus door collega's op de werkvloer of in de directe omgeving daarvan. Het is de taak van iedere wetenschapper melding te maken van oneerlijk wetenschappelijk handelen of handelen in strijd met de onderzoeksnormen door collega's.

Een dergelijke melding moet niet gezien worden als het verraden van een collega, maar als een vorm van zelfregulatie die bijdraagt tot handhaving van de kwaliteit van wetenschappelijk onderzoek. Daar de meeste onderzoeken tegenwoordig in teamverband worden uitgevoerd, lijkt collegiale controle een vanzelfsprekendheid. Maar gezien bestaande collegiale en soms vriendschappelijke relaties hebben veel wetenschappers er moeite mee om de rol van 'klikspaan' te spelen. Overigens leert de praktijk dat het aanmelden van vermeende fraude ook voor de

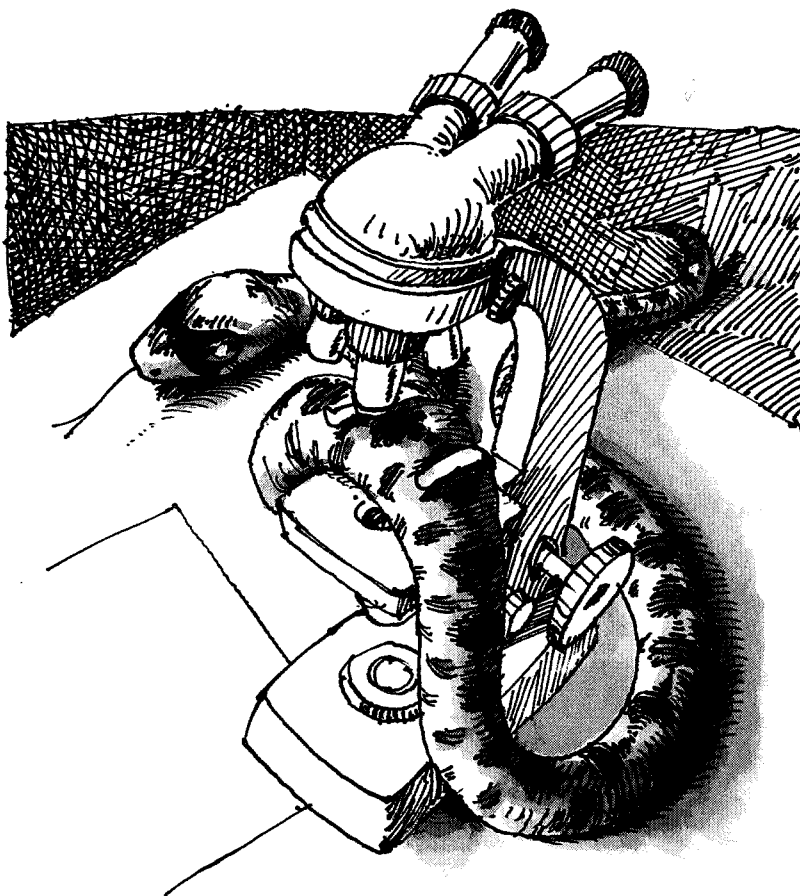
'whistle-blower' vaak zeer ingrijpende gevolgen heeft. Het is derhalve van belang dat er richtlijnen komen ter bescherming van de rechten van de 'whistle-blower'.

Professionele organisaties

Enkele Amerikaanse *professionele organisaties* (en bijvoorbeeld *beroepsverenigingen*) zoals de Association of American Medical Colleges (AAMC, 1982) en de Association of American Universities (AAU, 1988) hebben aanwijzingen betreffende het aanmelden van onjuist wetenschappelijk gedrag door collega's opgenomen in hun richtlijnen voor het handhaven van hoge ethische standaarden bij het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek.

28

In ons land speelde ook een beroepsvereniging, namelijk de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), een belangrijke rol in het uiteindelijk definitief vaststellen van het plegen van wetenschapsfraude door één van haar leden, namelijk in de zaak Gelmers (Anonymus, 1996d; 1997f; Enserink, 1997a).



... 'Opsporing' ...

Collega's spelen ook een grote rol bij het kennismaken van nieuwe wetenschappelijke gegevens in publicaties in de vakliteratuur en op congressen. Congressen bieden de mogelijkheid kritische vragen te stellen aan de wetenschapper die het nieuws brengt, en bieden zo een mogelijkheid om eventuele oneerlijkheden op te sporen.

Redacties van vakbladen
Peer-review

Een grote verantwoordelijkheid in dezen ligt ook bij een andere belangrijke groep binnen de wetenschappelijke gemeenschap, namelijk bij de *redacties van de vakbladen* en de door hen ingeschakelde deskundigen. Door een manuscript in vertrouwen kritisch te laten beoordelen (de peer-review) door enkele, veelal anoniem gehouden, collega-onderzoekers in hetzelfde vakgebied (de referees) hoopt een redactie zich ervan te vergewissen, dat een manuscript een reflectie is van kwalitatief hoogstaand onderzoek en dat er geen sprake is van plagiaat of andere vormen van oneerlijk wetenschappelijk gedrag. Richtlijnen voor redactieleden en referees voor het zorgvuldig laten uitvoeren van deze zogenaamde peer-review zijn beschreven door Bailar et al. (1990). Daar de referees in het algemeen gesproken geen directe toegang hebben tot de originele gegevens zijn hun mogelijkheden echter beperkt. Onlangs werd het belang van een zorgvuldige peer-review ter voorkoming van fraude nog benadrukt door Williams (1997).

29



Anderzijds kan peer-review door oneerlijke referees juist ook oneerlijk wetenschappelijk gedrag in de hand werken. De referees worden – volgens goed academisch gebruik – geacht de beoordeelde informatie niet te gebruiken. De praktijk leert echter dat de referee soms misbruik maakt van deze wetenschappelijke voorkennis en de informatie gebruikt voor zijn eigen onderzoeksprojecten. In dit verband speelde in 1984 in de Verenigde Staten de Immunex-zaak (Marshall, 1996).

De 'zaak Immunex'

Cistron, een biotechnologiebedrijf in New Jersey, beschuldigde concurrent Immunex in Seattle ervan, dat een medewerker van dat bedrijf tijdens een review van een mogelijke publicatie gegevens over een eiwit dat een rol speelt in het immuunsysteem had overgenomen en met zijn collega's gebruikt had in hun eigen onderzoek en bij een patentaanvraag. Er volgde een lange juridische strijd.

De rechter beperkte echter de aanklachten op het gebied van wetenschapsfraude tot uitsluitend schending van bedrijfsgeheim en oneerlijke concurrentie. Cistron eiste een schadevergoeding van vele tientallen miljoenen dollars. De juridische strijd wordt nog steeds voortgezet. Cistron is inmiddels failliet.

In Duitsland kwam onlangs een zeer grote fraudezaak aan het licht. Volgens de aanklacht heeft F. Herrmann, kankeronderzoeker aan het Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlijn, tussen 1992 en 1996 stelselmatig metingen vervalst. Bovendien heeft hij misbruik gemaakt van een onderzoeksvoorstel van de Rotterdamse hoogleraar hematologie B. Löwenberg. Deze diende in 1993 een onderzoeksvoorstel in bij de Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelmina Fonds (KWF). Herrmann werd gevraagd dit voorstel te beoordelen op zijn wetenschappelijke merites. Hij gaf een negatief oordeel, maar tegelijkertijd liet hij het voorstel vertalen en bewerken en diende het samen met zijn medewerker (en vriendin) M. Brach in bij de Fritz Thyssen-stichting in Keulen. Het voorstel werd gehonoreerd en kreeg hoge prioriteit. Van vier publicaties van Herrmann is inmiddels aangetoond dat ze berusten op bedrog. Van twintig andere zijn er sterke aanwijzingen in deze richting. Herrmann is intussen ontslagen, moest zijn academische plichten neerleggen, al zijn financiële steun is bevroren en de toegang tot kliniek en laboratoria is hem ontzegd (Anonymus, 1996b; 1997d; Enserink, 1996; 1997a; Rispens, 1997; Wildermuth et al., 1997).

In april 1997 werd door de redactie van het Journal of the American Medical Association (JAMA) uitvoerig ingegaan op de rol van redacties van vakbladen in gevallen waarbij gepoogd wordt publicatie te vertragen, hetgeen ook gezien moet worden als een ernstige vorm van oneerlijk wetenschappelijk gedrag (Blumenthal et al., 1997). Tevens werd een aantal aanbevelingen gedaan.

De aanleiding tot het uitbrengen van deze aanbevelingen was de zaak Dong. In april 1994 werd door B. Dong en zes medewerkers van de Universiteit van Californië in San Francisco bij het Journal of the American Medical Association een manuscript ingediend over een bioequivalentiestudie met een aantal generieke en twee merkpreparaten die levothyroxine (een schildklierhormoon) bevatten. De onderzochte preparaten bleken wel enigszins verschillend, maar toch bioequivalent te zijn. Het ingezonden manuscript werd begeleid door een brief, waarin stond dat de sponsor, het farmaceutische bedrijf Boots, ernstige kritiek op het manuscript had.

Na peer-review werd het manuscript geaccepteerd voor publicatie in januari 1995 (Dong et al., 1997; Rennie, 1997).

Dong trok toen echter het artikel terug, omdat Boots aangaf een aanklacht tegen de Universiteit van Californië te zullen indienen.

Wat was er gebeurd: Flint Laboratories, later overgenomen door Boots, gaf in 1987 Dong opdracht tot dit bioequivalentie-onderzoek, en bracht regelmatig sponsorbezoeken. In 1989 wilde Boots de blinderingscode van een in-vitro-studie verbreken, hetgeen Dong weigerde. Eind 1990 was de in-vivostudie

klaar en Dong stuurde de gegevens naar Boots. Boots trachtte toen de studie in diskrediet te brengen en vroeg om waarnemingen die volgens het protocol niet gedaan zouden worden. Boots meldde eveneens vermeende ethische problemen. Dong weerlegde alles (Borst, 1997; Bouvy, 1997; Eckert, 1997; De Ree, 1997; Scholtens, 1997; Spigelman, 1997; Wise, 1997).

In 1994 hield Boots publicatie tegen vanwege het vertrouwelijke karakter, maar voor de Universiteit van Californië is de vrijheid om te publiceren een fundamenteel recht.

In 1995 fuseerde Boots met Knoll. Daarna publiceerden werknemers van Boots/Knoll de resultaten zonder enige verwijzing naar Dong in het *American Journal of Therapeutics* (Manowitz et al., 1996). Bovendien bleken de uitkomsten van het onderzoek in deze publicatie deels tegengesteld. Zij concludeerden dat de preparaten weliswaar bioequivalent, maar niet therapeutisch equivalent waren. Ondertussen begon de Food and Drug Administration (FDA) zich ermee bezig te houden. Mede onder druk van de FDA en omdat de publiciteit rond deze zaak voor Knoll zeer negatief was, besloot Knoll publicatie niet meer te blokkeren.

Pas in 1997 werd het artikel van Dong uiteindelijk zonder veranderingen in het *Journal of the American Medical Association* gepubliceerd, tezamen met een uitvoerig artikel over dit fenomeen (Dong et al., 1997) en de visie van de fabrikant in een apart artikel (Spigelman, 1997).

De zaak was hier nog lang niet mee afgesloten, want er volgden vele rechtzaken (Anonymus, 1997a). De fabrikant werd verweten dat hij door het tegenhouden van de publicatie ten onrechte geprobeerd had de omzet van zijn originele product veilig te stellen, waardoor de gelijkwaardige, goedkopere generieke preparaten nauwelijks werden voorgeschreven. In een eerste schikking heeft de fabrikant toegezegd 98 miljoen dollar te zullen storten als tegemoetkoming aan de benadeelden (Anonymus, 1997b; 1997c).

Subsidieverstrekker

Wanneer sprake is van onderzoek dat (mede-)gefinancierd is door derden, dan heeft deze *subsidieverstrekker* ook een belangrijke taak bij het opsporen van onjuist wetenschappelijk handelen. Dit zou kunnen gebeuren door kritische evaluatie van tussentijdse verslagen. Zo is het binnen de Amerikaanse National Science Foundation de taak van het Office of the Inspector General om bedrog en fraude op te sporen, terwijl binnen het Department of Health and Human Services het reeds genoemde Office of Research Integrity in dezen een belangrijke rol vervult.

Farmaceutische industrie

Wanneer biomedisch onderzoek wordt gesubsidieerd door een partij die commercieel belang heeft bij onderzoek dat leidt tot de ontwikkeling



van een nieuw product, dan heeft deze ook een grote verantwoordelijkheid bij het tijdig opsporen van fraude. Zo heeft de *farmaceutische industrie* een taak in dezen tijdens het uitvoerige traject van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel.

De Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) vervulde hierin een voortrekkersrol door de publicatie in 1992 van de richtlijn 'Fraud and malpractice in the context of clinical research' (ABPI, 1992). In deze richtlijn is een standaard werkvoorschrift opgenomen, waarin staat hoe een farmaceutische firma die een studie financiert moet optreden in geval van mogelijk wetenschappelijk wangedrag. In de richtlijn is ook een formulier opgenomen voor aanmelding van dergelijke gevallen bij de General Medical Council. In de praktijk wordt deze procedure enkele malen per jaar gevolgd.

32

Hier is dus sprake van een opmerkelijk initiatief door een belangenvereniging die veel medisch en farmaceutisch onderzoek financiert en waarvan de leden zeer gebaat zijn bij betrouwbare resultaten.

Overheid

Een belangrijke taak is ook weggelegd voor de *overheid*. Diverse richtlijnen en wetten die de laatste jaren zijn verschenen met betrekking tot klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek geven de mogelijkheid tot deze controles. Inspecteurs van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid hebben in Nederland de bevoegdheid zeer uitvoerige inspecties op locatie uit te voeren. Zij zullen bij hun inspecties van onderzoeksinstituten die willen voldoen aan de normen van Good Clinical Practice (GCP) en Good Laboratory Practice (GLP) er kritisch op letten of er eventueel sprake is van wetenschappelijk wangedrag.

De Amerikaanse overheid (FDA, Food and Drug Administration) heeft de bevoegdheid zogenaamde 'for cause' inspecties uit te voeren bij onderzoekers, ook buiten de Verenigde Staten, die resultaten hebben aangeleverd die twijfelachtig zijn vergeleken met resultaten van andere onderzoekers die studies uitvoerden met hetzelfde (experimentele) geneesmiddel, bijvoorbeeld in zogenaamde 'multicentre trials'.

De gehele maatschappij

Tenslotte, maar zeker niet het minst belangrijk, is de controle door de *gehele maatschappij*, waarbij de rol van de (wetenschaps-)journalisten met name genoemd mag worden. Laatstgenoemden kunnen een belangrijke rol spelen, omdat zij vanwege hun functie veel vakliteratuur lezen. Met name is dit het geval bij het opsporen van plagiaat zoals dit bijvoorbeeld in 1996 is aangetoond in het werk van de psycholoog Prof.Dr. R. Diekstra door journalisten van het weekblad Vrij Nederland.

In augustus 1996 werd in Vrij Nederland melding gemaakt van plagiaat door Diekstra, hoogleraar psychologie te Leiden (Van Kolschooten, 1996). In zijn bestseller 'Het onderste boven' bleek hij respectievelijk 8, 48 en 16 pagina's te hebben overgenomen uit drie verschillende Amerikaanse boeken ('How to heal depression' van Bloomfield en McWilliams; 'Caring for the mind' van Hales en Hales; 'The anxiety and phobia workbook' van Bourne). Hierop is door de Rijksuniversiteit Leiden de commissie Hofstee ingesteld om de zaak te onderzoeken. In de loop van het onderzoek kwamen nog meer verdenkingen van plagiaat aan het licht in zeven andere werken van de bij het grote publiek uiterst populaire Diekstra. Ook in een enkele wetenschappelijke publicatie was sprake van plagiaat. De commissie kwam tot de conclusie dat zowel de positie van Diekstra op het gebied van onderwijs en onderzoek, als zijn functioneren in besturen en dergelijke grote schade heeft opgelopen. Bovendien concludeerde de commissie dat bij meer dan één uitgever het normbesef onvoldoende was (Onderzoekscommissie inzake beschuldigingen Diekstra, 1996). In december 1996 heeft Diekstra bij de universiteit zijn ontslag ingediend (Anonymus, 1996c; Dijkhuis en Janssen, 1997).



Conclusie

Concluderend kunnen we zeggen dat de wetenschappelijke gemeenschap (in het bijzonder de wetenschappelijk directeuren van onderzoeksinstituten en collega's), de professionele organisaties, de redacties van vakbladen, de subsidieverstrekker, de overheid en de maatschappij in haar geheel een belangrijke rol spelen bij het opsporen van wetenschappelijk wangedrag.

Consequenties ontdekking wetenschappelijk bedrog

In vele gevallen zal het wetenschappelijk bedrog niet worden ontdekt. Volgens Köbben (1996) is de pakkans bij plagiaat niet veel groter dan bij diefstal van een fiets (in Nederland). Wordt het wel ontdekt, dan zijn de consequenties vaak niet onaanzienlijk.

35



Reputatie van de onderzoeker

Vrijwel altijd betekent het een *ernstig beschadigde reputatie* van de onderzoeker. Er kan ook sprake zijn van verstrekkende sancties. Vaak moet hij artikelen waarin frauduleus onderzoek is beschreven terugtrekken uit de vakliteratuur en wordt hem toegang tot fondsen voor onderzoek onzegd. De gebroken carrière kan resulteren in degradatie, verlies van academische positie of zelfs ontslag. Niet zelden komt de fraudeur in grote psychische problemen. Zo pleegde een student in Zuid-Afrika zelfmoord nadat zijn fraude ontdekt was. Dramatischer nog kan de psychische nood zijn van degenen die ten onrechte van fraude worden beticht. Zo vermoordde een hoogleraar in Montreal (Canada) vier medewerkers nadat hij ten onrechte van fraude was verdacht. Hij werd veroordeeld tot levenslange gevangenisstraf (Lock, 1996a).

De vraag is natuurlijk ook: 'Wat is juridisch gezien de consequentie voor degene die wetenschapsfraude pleegt?'

In Nederland is fraude geen juridische term (en wetenschapsfraude evenmin). Juridische termen die hierop betrekking hebben zijn oplichting, bedrog (het op arglistige wijze opwekken van onjuiste voorstellingen bij een ander) en valsheid in geschrifte.

Strafrechtelijk

Een wetenschapper die bedrog pleegt zou in ons land *strafrechtelijk* veroordeeld kunnen worden (volgens Artikel 326-339 van het Wetboek van Strafrecht) tot een gevangenisstraf van ten hoogste drie jaren of een geldboete van ten hoogste NLG 100.000,-. In Nederland zijn dergelijke veroordelingen nog niet voorgekomen.

Civielrechtelijk

Civielrechtelijk kan de pleger van wetenschappelijk bedrog aangesproken worden op basis van Artikel 44 lid 3 boek III van het Burgerlijk Wetboek en veroordeeld worden tot een schadevergoeding. Dit zou bijvoorbeeld het geval kunnen zijn bij toerekenbare tekortkoming (wanprestatie) ten aanzien van een opdrachtgever van een geneesmiddelenstudie. Voor zover bekend is dit in Nederland evenwel nog niet voorgekomen. De pleger van plagiaat kan civielrechtelijk ook worden aangesproken op overtreding van de Auteurswet.

Tuchtrechtelijk

Ook is het mogelijk een medisch of farmaceutisch wetenschapper die bedrog pleegt *tuchtrechtelijk* te vervolgen en wel volgens het wettelijk tuchtrecht en/of het verenigingsrecht.

36

In ons land is het nog niet voorgekomen dat een Medisch Tuchtcollege een uitspraak heeft gedaan tegen een op wetenschappelijk terrein frauderende arts, tandarts of apotheker.

Via het Verenigingstuchtrecht zou een arts, tandarts of apotheker gewaarschuwd, geroyeerd en zelfs beboet kunnen worden. Ook dit is in Nederland, voor zover bekend, nog niet voorgekomen.

Arbeidsrechtelijk

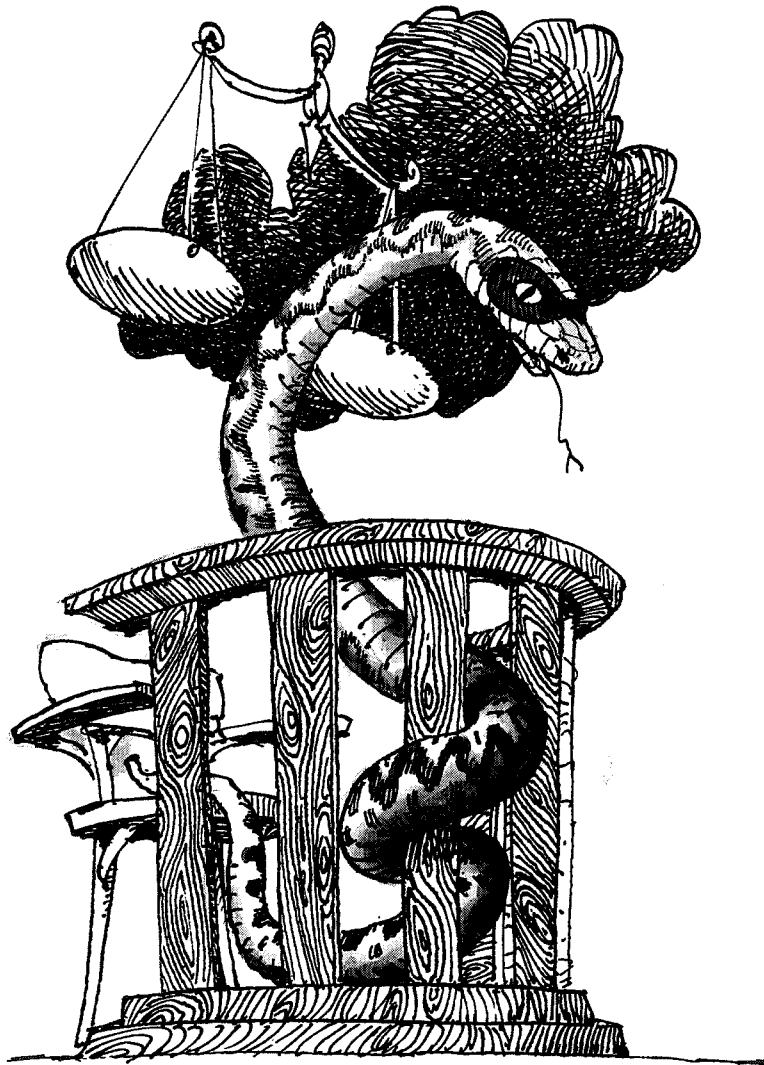
Arbeidsrechtelijk gezien riskeert een wetenschapper in loondienst bij bedrog uiteraard zijn baan.

Onderwijsrechtelijk

Onderwijsrechtelijk gezien is de situatie zo, dat de 'Wet op hoger onderwijs en wetenschappelijk onderzoek' aangeeft op welke wijze academische titels verkregen kunnen worden. Deze wet kent echter geen bepalingen met betrekking tot het ontnemen van academische titels nadat wetenschapsfraude zou zijn geconstateerd. Wel is het in Nederland recentelijk voorgekomen, dat een van fraude verdachte hoogleraar vrijwillig afstand deed van zijn positie nadat morele druk was uitgeoefend door het universiteitsbestuur, namelijk in de zaak Diekstra (Dijkhuis en Janssen, 1997). Verder heeft de examencommissie van de Universiteit van Amsterdam in 1994 de doctoraalbul van twee studenten ongeldig verklaard. Het is echter de vraag of dit juridisch juist is (Van Kolfshoeten, 1996).

*Gerechtelijke veroordelingen
buitenland*

In tegenstelling tot de situatie in ons land zijn in het buitenland diverse gevallen bekend waarbij frauderende wetenschappers tuchtrechtelijk of, in een enkel geval, straf- of civielrechtelijk zijn veroordeeld. Vooral in het Verenigd Koninkrijk is het herhaaldelijk voorgekomen dat tegen frauderende artsen tuchtrechtelijke sancties zijn ingesteld, waarbij ze werden uitgeschreven uit het artsenregister. Dit is de zwaarste tuchtrechtelijke straf die de General Medical Council kan opleggen (Hodges, 1996).



... 'Gerechtelijke vervolging' ...

In de Verenigde Staten leidt fraude meestal tot (vrijwillig) ontslag.

De 'zaak Poisson'

In Canada werd R. Poisson in 1993, nadat bewezen was dat hij van 1973 tot 1991 in 115 gevallen fraude had gepleegd door onder andere laboratoriumgegevens te verzinnen en te veranderen, veroordeeld tot een boete. Hij werd ook berispt, zou gedurende acht jaar geen subsidies ontvangen en zou niet meer mogen optreden als principal investigator (Gorman, 1994; Lock, 1996a; ORI, 1997).

Er is maar één duidelijk geval bekend waarbij zowel een civielrechtelijke als een strafrechtelijke veroordeling is uitgesproken, namelijk in de zaak Breuning.

De 'zaak Breuning'

In 1987 vervalste S.J. Breuning, psycholoog aan de Universiteit van Pittsburgh, gegevens die zodoende moesten aantonen dat stimulantia bij geestelijk gehandicapte kinderen effectiever zouden zijn en minder bijwerkingen zouden hebben dan tranquillizers, die deel uitmaken van de standaardbehandeling. Dit leidde tot veranderingen in het therapeutisch beleid. Omdat dit geval duidelijk directe gevolgen had of gehad zou kunnen hebben voor patiënten, werd Breuning in 1988 strafrechtelijk voorwaardelijk veroordeeld tot 60 dagen dienstverlening in de reclassering en 250 uur maatschappelijke dienstverlening, met een proeftijd van vijf jaar. Civielrechtelijk werd hij veroordeeld tot terugbetaling aan de universiteit van zijn salaris van \$11.352 en mocht hij gedurende vijf jaar niet het beroep van psycholoog uitoefenen (LaFollette, 1996; Lock, 1996a).

38

Behalve bovengenoemde consequenties voor de betrokkenen persoonlijk, kunnen ook andere betrokkenen worden gedupeerd.

Schade reputatie
Researchinstituut

Zo kan ook de reputatie van het *researchinstituut* (in veel gevallen een universiteit) uiteraard ernstig geschaad worden.

Professionele organisaties

Hetzelfde is het geval voor *professionele organisaties*, bijvoorbeeld *beroepsverenigingen*. In de affaire van de Almelose neuroloog Gelmers heeft bijvoorbeeld de Nederlandse Vereniging voor Neurologie zich zorgen gemaakt over een mogelijke schade aan haar imago (Enserink, 1996; 1997b).

Subsidieverstrekker

Het kan ook blamerend werken op de eventuele *subsidieverstrekker*, bijvoorbeeld de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

Farmaceutische industrie

Als er sprake is van een financieel ondersteunde productontwikkeling (bijvoorbeeld betaald onderzoek door een fabrikant van een mogelijk nieuw geneesmiddel), dan kan de *farmaceutische industrie* ernstig gedupeerd worden. Dit kan bijvoorbeeld resulteren in een verminderde afzet, of het eventueel terugtrekken van het middel van de markt. Het kan zelfs gebeuren dat een fabrikant met grote schadeclaims van gebruikers wordt geconfronteerd, zoals bijvoorbeeld het geval was in de zaak McBride in Australië (Andersen et al., 1992; Swan, 1996).

De 'zaak McBride'

W. McBride, directeur van Foundation 41, een privé-instituut dat de eerste 41 weken van het leven onderzocht, kondigde in 1979 plotseling aan dat hij zich zorgen maakte om het geneesmiddel benedictine (Debendox®). Dit middel werd door zwangere vrouwen regelmatig gebruikt tegen misselijk-

heid en braken. Hij verdacht het middel ervan schade te veroorzaken aan de ongeboren vrucht, net zoals hij dit had beschreven voor thalidomide in de jaren '60. Tot 1981 bleef bendecline op de markt, terwijl McBride in de media bleef proberen het middel verdacht te maken op basis van vermeende teratogene eigenschappen. De farmaceutische firma werd bestookt met honderden aanklachten van enkele miljoenen US dollars. Om commerciële redenen is het middel uit de handel genomen en in 1984 stemde de firma ermee in om verspreid over 20 jaar 120 miljoen US dollar te storten in een fonds ten bate van alle schadeclaims. In 1988 is op initiatief van één van McBride's medewerkers, P. Vardy, een onderzoek ingesteld. De verdachtmakingen van bendecline bleken gebaseerd op zeer onvolledig en frauduleus onderzoek door McBride naar het effect van hyoscine, een stof die verwant is aan één van de componenten van bendecline, op konijnenfoetussen. De onderzoekscommissie concludeerde in haar eindrapport dat McBride zich schuldig had gemaakt aan gebrek aan wetenschappelijke integriteit. Hij werd onmiddellijk ontslagen, Foundation 41 werd gesloten en McBride werd in 1993 uit het register van artsen geschrapt.



Ingrijpend kunnen de consequenties zijn bij frauduleus onderzoek met een nog niet geregistreerd geneesmiddel. In dit geval kan sprake zijn van een ernstige vertraging van het registratieproces. Dit kan grote financiële gevolgen hebben voor het betrokken bedrijf, omdat de terugverdienperiode gelimiteerd is.

De gehele maatschappij

Maar ook, en dit is wellicht het belangrijkste, kan wetenschappelijk bedrog ernstige consequenties hebben voor de *gehele maatschappij*. Zo kan het gebeuren dat een goed geneesmiddel ten onrechte aan patiënten wordt onthouden, zoals het geval was met bendecline. Ook kan het gebeuren dat een nieuw, werkzaam geneesmiddel later (en wellicht te laat) beschikbaar komt voor de patiënt.

Zeer ernstig was ook de situatie in Australië in 1971, toen veel vrouwelijke gebruikers van imipramine abortus lieten verrichten nadat de al eerder genoemde McBride ten onrechte had beweerd dat dit middel aanleiding zou kunnen zijn tot geboorte-afwijkingen (Andersen et al., 1992; Swan, 1996).

Het zou ook kunnen voorkomen dat negatieve eigenschappen van een medicament worden verdoezeld en dat een niet geheel veilig geneesmiddel op de markt wordt gebracht.

Bedrog in wetenschappelijk onderzoek met levensreddende, medische hulpmiddelen (bijvoorbeeld pacemakers, hartkleppen) kan desastreuze

gevolgen hebben. Met andere woorden: de maatschappij als geheel kan – letterlijk en figuurlijk – een zeer hoge prijs betalen voor fraude.

Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat de consequenties van wetenschappelijk bedrog zeer ernstig kunnen zijn voor de fraudeur, zijn directe (werk)omgeving, de subsidieverstrekker en de maatschappij als geheel, maar in het bijzonder voor de patiënt.

Voorwaarden
onderzoeksomgeving

Als we het voorkómen van fraude vanuit een positief gezichtsveld formuleren, dan komen we uit op 'het waarborgen van integriteit van wetenschappelijk onderzoek'. Oftewel: 'aan welke voorwaarden moet een onderzoeksomgeving voldoen om fraude volledig te voorkomen?'

41



Onderzoekscultuur

In de eerste plaats komt dan de algehele sfeer waarin het onderzoek plaatsvindt, met andere woorden de onderzoekscultuur. Kwalitatief hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek kan alleen plaatsvinden in een goede *onderzoekscultuur*. De voorbeeldfunctie van een integere, onberispelijke, verantwoordelijkheid uitstralende instituutdirecteur is onontbeerlijk. Goede begeleiding en controle door deze researchleider en door de meest ervaren collega's tijdens het onderzoek is zeer belangrijk. Het is een kwestie van goed management, gericht op de aflevering van onderzoeksresultaten van goede kwaliteit.

Wetenschappelijke
gemeenschap

Het is een collectieve taak van alle leden van de *wetenschappelijke gemeenschap* om ervoor te zorgen dat zij goed worden ingewijd in de gedragscode van goede researchpraktijken. Daartoe hebben diverse onderzoekscentra, vooral universiteiten in de Verenigde Staten, hun eigen richtlijnen omtrent ethiek van de wetenschap opgesteld.

Richtlijnen
wetenschapsethiek

Zo hebben de Universiteit van Scranton (PA) (University of Scranton, 1989) en de Oakland University (MI) (Oakland University, 1996) *richtlijnen* met betrekking tot *wetenschapsethiek*. Na een fraude-incident besloot de Universiteit van Stanford (CA) richtlijnen op te stellen voor multidisciplinair onderzoek (Lock, 1996a).

De Harvard Medical School, Boston (MA), heeft niet alleen 'Guidelines for Investigators in Scientific Research' (Tosteson, 1988), maar ook 'Faculty Policies on Integrity in Science' (Harvard Medical School, 1994). Deze laatste bevorderen hoge normen voor de onderzoekspraktijk. Deze richtlijnen schrijven voor dat medewerkers zorgvuldig begeleid moeten worden. Het verzamelen, opslaan en bewaren van

gegevens moet nauwkeurig zijn. Afdelingen moeten beleid ontwikkelen t.a.v. auteurschap en co-auteurschap, en het aantal publicaties dat kandidaten kunnen indienen voor hun proefschrift moet beperkt worden.

Andere voorbeelden van universiteiten die hun eigen richtlijnen hebben opgesteld voor het bevorderen van de integriteit van wetenschappelijk onderzoek zijn:

- Queens University (Canada): A Code of Research Ethics (1987) en Policy on Academic Dishonesty (1989);
- University of Waterloo (Canada): Research ethics: Human Research, Animal Care, Policies and Guidelines. Administrative Guidelines on Misconduct in Research (1994);
- University of California, San Diego (CA, Verenigde Staten): Integrity of research (1995);
- University of Toronto (Canada): The Purple Book; Chapter 7: Ethical Conduct in Research. Chapter 12: Intellectual Property. Chapter 13: Collaboration with Industry (1995);
- Monash University (Australië): Code of practice for the supervision of masters degree candidates undertaking a thesis/research project (1996);
- University of Delaware (DE, Verenigde Staten): Policies and Procedures Manual (1996);
- University of California, Los Angeles (CA, Verenigde Staten): Integrity in research: responding to allegations of misconduct in science (1997);
- University of South Florida (FL, Verenigde Staten): Guidelines for the responsible conduct of research (Draft) (1997).

42

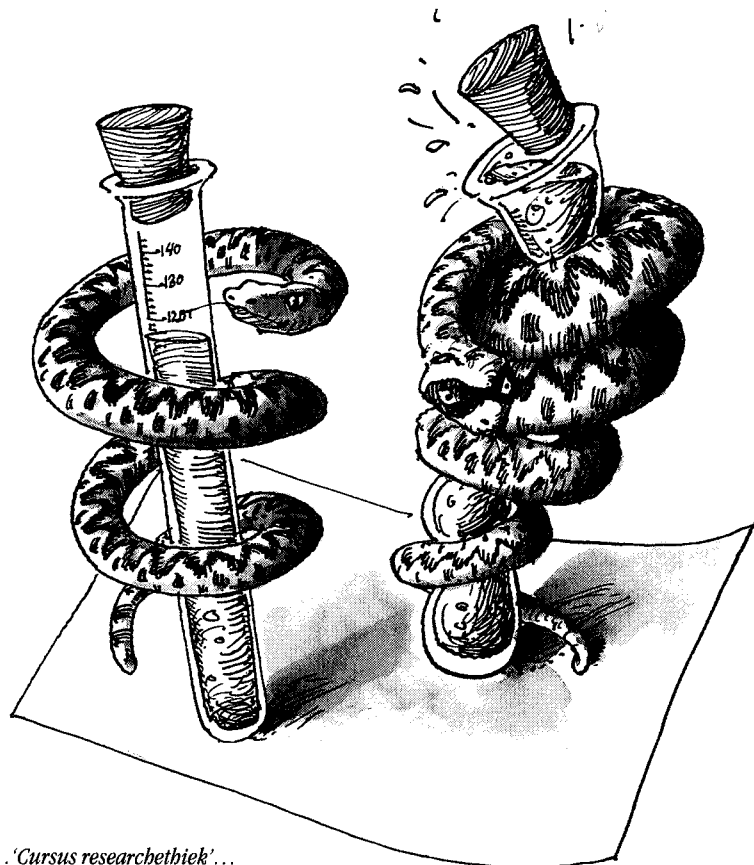
Ook samenwerkingsorganen tussen universiteiten hebben hun eigen richtlijnen betreffende ethiek van wetenschappelijk onderzoek, zoals de in 1982 gepubliceerde richtlijn 'Maintenance of High Ethical Standards in the Conduct of Research' van de Association of American Medical Colleges (AAMC, 1982). In 1989 publiceerde dezelfde organisatie het 'Framework for Institutional Policies and Procedures to Deal with Misconduct in Research' (AAMC, 1989).

Andere relevante voorbeelden zijn publicaties van de Association of American Universities (AAU), die 62 van de grootste universiteiten in de Verenigde Staten en Canada vertegenwoordigt, zoals 'Integrity of Research' (AAU, 1985) en 'Framework for Institutional Policies and Procedures to Deal with Fraud in Research' (AAU, 1988).

Preventie van wetenschappelijk wangedrag kan echter niet alleen bereikt worden door het opstellen van richtlijnen.

Van minstens even groot belang is een grondige *educatie* in de normen en waarden van het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek. Dit zou bijvoorbeeld bereikt kunnen worden door het verplichtstellen van een cursus 'Researchethiek' tijdens de opleiding tot wetenschappelijk onderzoeker.

Een goed voorbeeld van preventie door training is ook de cursus 'Wetenschapsethiek', die aan de Rijksuniversiteit Groningen gegeven wordt door Prof.Dr. T. Kuipers, en die onder andere door farmacie-studenten als keuzevak gevolgd kan worden. Ook de handleiding 'On Being a Scientist' van het Amerikaanse Committee on the Conduct of Science van de National Academy of Science (NAS, 1989) kan gezien worden als een goed uitgangspunt voor onderwijs in researchethiek. Genoemd document wordt onder andere bij de opleiding tot wetenschappelijk onderzoeker gebruikt door Prof.Dr. D.D. Breimer van de Rijksuniversiteit Leiden, LACDR (Leiden/Amsterdam Center for Drug Research).



... 'Cursus researchethiek' ...

Daarnaast spelen ook diverse *beroepsorganisaties* een preventieve rol, doordat zij op vrijwillige basis standaarden voor researchethiek hebben opgesteld voor hun leden. In Engeland zijn bijvoorbeeld op vrijwillige basis richtlijnen opgesteld door betrokkenen, zoals de beroepsorganisatie van artsen, het 'Royal College of Physicians of London', dat in 1991 richtlijnen publiceerde ter voorkoming van fraude bij wetenschappelijk onderzoek in mensen (RCP, 1991).

Naast de al eerder genoemde AAMC hebben ook enkele andere Amerikaanse beroepsorganisaties richtlijnen opgesteld, te weten:

- American Association of University Professors (AAUP): Statement on plagiarism (AAUP, 1989);
 - American Federation of Clinical Research (AFCR): Guidelines for the responsible conduct of research (AFCR, 1989);
 - Association of Academic Health Centers (AAHC): Conflicts of Interest in Academic Health Centers (AAHC, 1990).
- (Frankel, 1993).

Andere grote educatieve projecten ter verbetering van de ethische standaard voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek worden o.a. verricht door de American Association for the Advancement of Science (AAAS), zoals bijvoorbeeld het project 'Integrity in Scientific Research' (Frankel, 1996). Aan dit project werkten ook mee de National Institutes of Health, het Office of Research Integrity van het US Department of Health and Human Services en de Agricultural Research Service van het US Department of Agriculture. Het project heeft ook internationaal de aandacht getrokken en heeft een grote educatieve waarde.

Redacties van vakbladen

Voorts hebben de *redacties van vakbladen* naast een belangrijke taak bij de opsporing van wetenschappelijk bedrog, ook een duidelijke educatieve taak en een taak bij preventie, vooral door middel van 'peer-review'. Details zijn al besproken in het hoofdstuk 'Opsporen van wetenschappelijk wangedrag'.

*Subsidieverstrekker
Organisaties die research
coördineren*

Een belangrijke taak bij het aangeven van een gedragscode voor wetenschappers lijkt ook weggelegd voor de *subsidieverstrekker*. Vaak zijn dit grote *organisaties die research coördineren*, zoals de Amerikaanse National Institutes of Health (NIH) en de National Science Foundation (NSF).



In 1989 besloot het US Department of Health and Human Services tot zowel de oprichting van een Office of Scientific Integrity (OSI) binnen de National Institutes of Health (NIH) als tot de oprichting van een Office of Scientific Integrity Review (OSIR) binnen het Office of the Assistant Secretary of Health, een hoger organisatorisch niveau binnen het Department of Health and Human Services. Omdat deze structuur in de praktijk niet voldeed werden ze in 1992 opgeheven en werd een nieuw bureau opgericht, het Office of Research Integrity (ORI) binnen het Department of Health and Human Services, waardoor de overheid meer rechtstreekse controle kreeg.

Een tweede overheidsbureau dat zich met dit onderwerp bezighoudt is de National Science Foundation (NSF).

Met name de NIH (in de Guide for Grants and Contracts) en de NSF (in het Federal Register) vervullen een belangrijke preventieve rol, doordat zij diverse richtlijnen hebben opgesteld die bedrog in de wetenschap moeten voorkomen.

In Australië, het land waar zich enkele van de meest opzienbarende gevallen van fraude in de biomedische wetenschap hebben voorgedaan, is in 1990 een zeer uitgebreide richtlijn verschenen (NH & MRC, 1990). Deze 'Code of Practice' (gedragscode), de 'Statement on Scientific Practice' van de National Health and Medical Research Council, geeft diverse aanbevelingen om fraude te voorkomen.

*Deens 'goed voorbeeld
doet goed volgen'*

Van de andere Europese landen gaf vooral Denemarken het goede voorbeeld. Ondanks het feit dat in dit land tot nu toe relatief weinig fraude is gerapporteerd, is er sprake van een centraal gecoördineerde actie van alle partijen die bij het wetenschappelijk onderzoek zijn betrokken. In 1992 startte het Danish Committee of Scientific Dishonesty haar activiteiten om fraude op te sporen en te voorkomen. In dit Committee participeren onder voorzitterschap van een rechter van de Hoge Raad onder anderen medewerkers van universiteiten, leden van (wetenschappelijke) beroepsorganisaties, vertegenwoordigers van redacties van medische vakbladen en eigenaren van ziekenhuizen. Het systeem functioneert naar tevredenheid. Dit initiatief is later door de andere Scandinavische landen gevolgd (Andersen et al., 1992).

Ook in ons land is wat dit betreft een belangrijk initiatief genomen, namelijk door de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW), de Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten (VSNU) en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). In 1995 publiceerden deze organisaties een gezamenlijke beleidsnota getiteld *'Notitie inzake Wetenschappelijk Wangedrag'* (KNAW, VSNU, NWO, 1995). In deze – korte – notitie wordt ruime aandacht besteed aan preventie. Tevens wordt er gepleit voor het opstellen van globale procedures die gevolgd moeten worden wanneer een geval van wangedrag wordt geconstateerd. Zo wordt onder andere geadviseerd dat de afzonderlijke universiteiten, de KNAW en de NWO ieder hun eigen onafhankelijke commissies van deskundigen instellen om een onderzoek te doen in geval van fraude. Er wordt in het rapport verwezen naar het reeds besproken 'Deense model'. Er zijn echter tot op heden geen gegevens over het functioneren van dergelijke commissies bekend.

Ombudsman

Naast het geven van onderwijs en het opstellen van richtlijnen zou het aanstellen van een *ombudsman* voor wetenschappelijk onderzoek aan researchinstituten een preventieve werking kunnen hebben. Köbben (1995, 1996) zegt hierover: 'Zijn aanwezigheid zou een preventieve werking kunnen hebben, zou degenen kunnen disculperen die ten onrechte van bedrog of andere in de wetenschap onoorbare handelingen beschuldigd worden, en zou roddel en achterklap kunnen vervangen door een eerlijk proces; er zijn nu eenmaal tal van ethische problemen in de wetenschap, oude en nieuwe...'. En hij gaat door: '...zo'n figuur zou niet zozeer een 'Engel der Wrake' moeten zijn als wel een normatief houvast moeten bieden aan individuele onderzoekers en instellingen.' Hoewel geen voorbeelden bekend zijn van ombudslieden voor de wetenschap aan afzonderlijke universiteiten in Nederland ligt hier wellicht nog een taak voor de universiteiten. Het is evenwel ook denkbaar dat het aanstellen van een nationale ombudsman voor de wetenschap in een groter verband plaatsvindt, bijvoorbeeld door toedoen van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW).

Overheid

De Nederlandse *overheid* heeft in dezen tot nu toe geen wettelijke maatregelen ter preventie van wetenschapsfraude in algemene zin genomen. Wel heeft men zich in ons land beziggehouden met de vraag of er een instantie moet komen die zich met het probleem van bedrog in de wetenschap moet bezighouden.

De gedachte werd echter afgewezen omdat bedrog slechts sporadisch zou voorkomen; een totaal ander standpunt dan in de Verenigde Staten wordt ingenomen.

Eigenlijk komt dit idee overeen met de in de Verenigde Staten al lang niet meer geldende veronderstelling, dat de beroepsgroep haar eigen probleem wel kan hanteren (door autoregulatie).

GLP, GCP, Wet op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Wel heeft de overheid zich – ook op directe wijze – intensief beziggehouden met het opstellen van strenge wettelijke voorschriften die specifiek gelden voor het uitvoeren van biomedisch onderzoek. De meest bekende zijn: de regels voor *Good Laboratory Practice (GLP)*, voor *Good Clinical Practice (GCP)* en de *Wet op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*.

Conclusie

Samenvattend kan gesteld worden dat diverse 'zelfregulatie'-initiatieven zijn genomen ter preventie van fraude, zoals door collega's, universiteiten, professionele organisaties, redacties van tijdschriften, subsidieverstrekkers en door de semi-overheidsorganisaties die zich met coördinatie van wetenschappelijk onderzoek bezighouden. Ook de overheid is actief op dit gebied.

47



GLP Een belangrijke stap voorwaarts bij de preventie van fraude bij bio-medisch onderzoek, vooral bij farmacologie en toxicologie, was de totstandkoming van het regelstelsel Good Laboratory Practice (GLP), i.e. goede laboratoriumpraktijk.

49



Hoofddoel Het hoofddoel van de GLP-regels is het verhogen van de kwaliteit, dus ook de betrouwbaarheid, van studieresultaten. Eigenlijk kan gesteld worden dat de beginselen van GLP een eerste, maar niet onbelangrijke, aanzet zijn tot structureel kwaliteitsmanagement van wetenschappelijk onderzoek in het laboratorium.

De Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling) definieert Good Laboratory Practice als volgt:

Definitie *Good Laboratory Practice is een kwaliteitsstandaard voor uitvoering van niet-klinisch onderzoek met betrekking tot gezondheid en milieu door middel van planning, uitvoering, rapportage en archivering, waarbij een uitvoerige ondersteuning plaatsvindt door 'monitoring' (OECD, 1998).*

Met monitoring wordt bedoeld een intensieve interactie met de uitvoerder van een studie voor, tijdens en na de uitvoering om te komen tot een maximale betrouwbaarheid van de resultaten.

Aanleiding:
FDA- en EPA-onderzoek De introductie van het regelstelsel van Good Laboratory Practice is onder meer tot stand gekomen naar aanleiding van de situatie in de mid-zeventiger jaren in de Verenigde Staten. Op last van de Senaat werd toen een groot onderzoek uitgevoerd door de FDA (Food and Drug Administration) en de EPA (Environmental Protection Agency) bij de farmaceutische en chemische industrie. Tijdens dit onderzoek werden diverse onregelmatigheden geconstateerd bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek (Anderson, 1995; Horowitz, 1996; Taylor, 1989).

Ernstige discrepanties werden gevonden bij het leidende contract research-laboratorium Industrial BioTest Corporation (IBT), in Northbrook, Illinois. Dit laboratorium had enkele duizenden studies in dieren uitgevoerd met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van honderden geneesmiddelen en pesticiden.

De onregelmatigheden betroffen onder andere:

- vervalsing van laboratoriumwerk;
- vervanging van tijdens de studie gestorven proefdieren door nieuwe proefdieren, zonder dat dit werd gedocumenteerd;
- verzinnen van studieresultaten;
- het uitsluiten van studieresultaten als deze door de opdrachtgever als ongunstig werden bestempeld.

Het management van IBT werd schuldig bevonden aan het misleiden van de overheid en werd veroordeeld tot lange gevangenisstraffen.

Het behoeft geen betoog dat de firma niet meer bestaat.

50

Onderzoekresultaten FDA

Uit de resultaten van dit grote onderzoek concludeerde de FDA onder andere het volgende:

- experimenten werden slecht voorbereid, onzorgvuldig uitgevoerd en onnauwkeurig geanalyseerd en gerapporteerd;
- technisch personeel realiseerde zich vaak niet hoe belangrijk het stipt volgen van het protocol is en hoe belangrijk zaken zijn als nauwkeurige waarnemingen, nauwkeurige toediening van het te onderzoeken product en nauwkeurig bijhouden van de administratie, en het overbrengen van gegevens naar andere documenten;
- het management schoot vaak te kort in een kritische controle van de resultaten en hield onvoldoende toezicht op het personeel;
- de kwaliteit van de studies was soms slecht doordat het protocol zo ontworpen was, dat niet alle beschikbare gegevens geëvalueerd konden worden;
- vaak kon geen duidelijkheid worden gegeven betreffende voldoende wetenschappelijke kwalificaties en adequate training van het personeel dat betrokken was bij de studie;
- de noodzaak van een goede laboratoriumomgeving, goede zorg voor de proefdieren en goede procedures voor het afhandelen van resultaten, werd onderschat;
- sponsors (= opdrachtgevers, veelal farmaceutische firma's) faalden vaak in het toezichthouden op studies die door contractlaboratoria werden uitgevoerd;

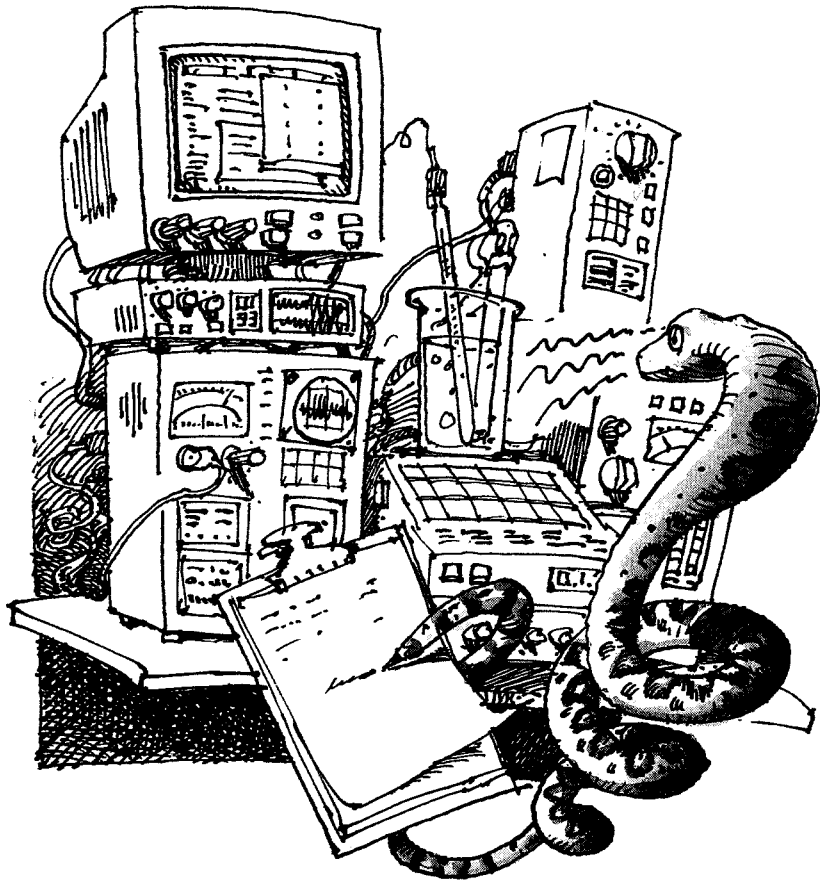
- verder faalden bedrijven in de systematische verificatie van de juistheid en volledigheid van wetenschappelijke resultaten in rapporten betreffende niet-klinische laboratoriumstudies, welke werden opgestuurd naar de FDA ten behoeve van een registratie-aanvraag.

(Anderson, 1995; Taylor, 1989).

De GLP-regels zijn dus opgesteld met het doel dat de integriteit van de onderzoeksresultaten zal toenemen en fraude dus zal verminderen. De resultaten moeten reproduceerbaarder worden, doordat de gehele uitvoering van de studie meer transparant wordt.

Een andere, zeer belangrijke doelstelling van de GLP-regels is het verbeteren van het welzijn van de proefdieren.

51



... 'Good Laboratory Practice' ...

Enkele van de meest relevante aspecten van de beginselen van GLP luiden als volgt:

- een studie moet zorgvuldig worden ontworpen en uitgevoerd volgens een strategisch plan, dat onder andere voorziet in een nauwkeurig protocol. Daarbij wordt gebruik gemaakt van een uitgebreid stelsel van gestandaardiseerde werkvoorschriften (Standard Operating Procedures, SOP's) die schriftelijk zijn vastgelegd;
- de onderzoekers moeten goed opgeleid zijn en door een systeem van bijscholing goed opgeleid blijven. Deze training dient schriftelijk vastgelegd te worden;
- er moet sprake zijn van duidelijke verantwoordelijkheden, met één eindverantwoordelijke, de Study Director;
- tijdens de studie moet voortdurend controle plaatsvinden om te kijken of de studie wordt uitgevoerd volgens het protocol (monitoring);
- de studie moet worden uitgevoerd in een goed georganiseerd laboratorium voorzien van goede apparatuur, die zorgvuldig wordt onderhouden, en die gekalibreerd en gestandaardiseerd is;
- de werkomstandigheden moeten zo zijn, dat het personeel op veilige wijze, in overeenstemming met de schriftelijk vastgelegde veiligheidsvoorschriften, de werkzaamheden kan uitvoeren;
- test- en referentiemateriaal moet nauwkeurig gecontroleerd worden op concentratie, uniformiteit en stabiliteit;
- gedurende de gehele periode van de studie moeten alle handelingen en bevindingen goed gedocumenteerd worden en er moet een goed eindrapport worden geschreven, dat betrouwbare resultaten vermeldt ('niet gedocumenteerd = niet gedaan');
- er moet een onafhankelijke kwaliteitsborgingsafdeling (Quality Assurance Unit) zijn die voor, tijdens en na de studie controles uitvoert volgens een schriftelijk vastgelegd programma voor kwaliteitsbewaking;
- tenslotte moeten de studiedocumenten en eventuele andere bewijzen zorgvuldig worden gearchiveerd.

Verenigde Staten:
FDA-GLP's

De eerste set GLP-regels werd in de *Verenigde Staten* in 1978 gepubliceerd door de *Food and Drug Administration* onder de titel 'Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies' (FDA-GLP's) en werd van kracht in 1979 (FDA, 1978). In de loop der jaren zouden vele amendementen volgen. Deze richtlijn is van toepassing op alle preklinische laboratoriumstudies (waar ook ter wereld uitgevoerd), die bedoeld zijn om informatie op te leveren voor een dossier voor de aanvraag van een handelsvergunning (registratie, marktautorisatie) van een nieuw geneesmiddel in de Verenigde Staten.

Dit geldt niet alleen voor geneesmiddelen voor gebruik door de mens, maar ook voor die welke toegepast worden bij dieren. Daarnaast gelden de FDA-GLP's voor studies met voedseladditieven, kleurstoffen, medische hulpmiddelen voor humaan gebruik, biologische en elektronische producten ('voor toepassing bij de mens').

EPA-GLP's

In 1983 publiceerde een andere afdeling van de Amerikaanse overheid, de US *Environmental Protection Agency* (EPA), twee richtlijnen 'Good Laboratory Practice Standards', speciaal voor milieuonderzoek (EPA, 1983a; 1983b).

Behalve deze GLP-richtlijnen die door de Amerikaanse overheid zijn opgesteld, zijn er ook door andere organisaties dergelijke regels vastgesteld en ingevoerd.

Japan

Zo heeft *Japan* ook twee stelsels van richtlijnen voor goede laboratoriumpraktijk, namelijk van het Ministerie van Internationale Handel en Industrie en van het Ministerie van Landbouw, Bosbouw en Visserij.

ICH-richtlijnen

Ook in het kader van de *International Conference on Harmonisation (ICH)* werden aanvullende GLP-richtlijnen opgesteld.

Het doel van deze ICH is het bereiken van harmonisatie van eisen en procedures bij het verkrijgen van een handelsvergunning (registratie) van een nieuw geneesmiddel.

Vertegenwoordigers van overheid en farmaceutische industrie uit de Verenigde Staten, Japan en de Europese Unie nemen eraan deel en er zijn waarnemers van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), Canada, en de European Free Trade Association (EFTA).

De ICH heeft inmiddels reeds diverse richtlijnen op deelgebieden van de farmacologie en toxicologie gepubliceerd.

OECD-GLP's

Een regelstelsel met zeer veel impact is dat van de *Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD, Parijs)*, te weten de 'OECD Principles of Good Laboratory Practice' (OECD-GLP's), die in 1981 werden vastgesteld (OECD, 1981). Sindsdien volgden enkele belangrijke aanvullingen. In 1997 is de richtlijn herzien (OECD, 1998). Hoewel deze regels door een groot aantal landen werden onderschreven, hebben ze op zich geen wetskracht.

Europese Gemeenschap

In 1986 adopteerde de *Europese Gemeenschap* de OECD-GLP's en via een Directive werd aan de lidstaten verzocht ze in hun nationale wetgeving op te nemen (EEC, 1987).



In *Nederland* kreeg dit stelsel in hetzelfde jaar kracht van wet doordat het toen in de 'Wet milieugevaarlijke stoffen' werd opgenomen. In ons land geldt de verplichting tot implementatie van de GLP-principes voor alle veiligheidsonderzoek (toxicologisch, farmacologisch en fysisch-chemisch) aan geneesmiddelen voor humaan gebruik, diergeneesmiddelen, industriële chemicaliën en bestrijdingsmiddelen (Helder, 1993).

Door de wetskracht van de regels van GLP heeft de overheid in ons land een belangrijk machtsmiddel in handen gekregen om fraude te voorkomen en te bestrijden.

Daarnaast is het voor de directie van een wetenschappelijk onderzoekscentrum een belangrijk 'management tool', waarmee zij ervoor kan zorgen dat de kwaliteit van het onderzoek hoog is en hoog blijft.

*De onderzoeker onderzocht:
FDA-inspecties*

De Amerikaanse FDA heeft een Office of Compliance met meer dan 1.000 inspecteurs, die op locatie inspecties uitvoeren om te kijken of voldaan wordt aan de GLP-regels. Door de FDA-inspecteurs worden regelmatig tekortkomingen aangetroffen. Deze moeten echter niet



... 'FDA-inspecties'... (De onderzoeker onderzocht)

allemaal beschouwd worden als pogingen om te frauderen, maar zijn meer het resultaat van onzorgvuldig handelen en het niet voldoen aan de zeer strikte en zware eisen.

Tussen juni 1979 en september 1995 werden 1.054 inspecties verricht, waarbij in totaal 2.630 afwijkingen werden gevonden (Horowitz, 1996). Afwijkingen werden gevonden in elk der fundamentele aspecten van GLP, te weten:

Afwijkingen in fundamentele aspecten van GLP

(Verenigde Staten; 1979-1995)

	percentage afwijkingen
Standaardwerkvoorschriften	36
Protocol en uitvoering	34
Personeel/management/studiedirecteur	30
Apparatuur (onderhoud, kalibratie)	26
Kwaliteitsborging	24
Eindrapport	23
Test- en referentiemateriaal	19
Dierverzorging	16
Documenten	15
Voorzieningen voor dierproeven	9
Weigeringen	1

55



De inspecties van de FDA beperken zich niet tot de Verenigde Staten. Behalve GLP-inspecties worden ook inspecties op het gebied van Good Clinical Practices uitgevoerd (zie Hoofdstuk 9).

In Nederland zullen normaliter geen FDA-GLP-inspecties plaatsvinden, omdat de FDA in 1988 een Memorandum of Understanding heeft getekend met de Nederlandse overheid, waarin is vastgelegd dat beide landen elkaars GLP-inspectieprogramma erkennen (FDA, 1989). De Nederlandse overheid heeft in hetzelfde jaar vergelijkbare overeenkomsten gesloten met de Japanse overheid (Ministry of Health and Welfare of the Government of Japan et al., 1988; Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare of the Japanese Government en Ministry of Welfare, Health and Cultural Affairs of the Netherlands, 1988).

*Nederland: Veterinaire
Hoofdinspectie*

In Nederland berust het toezicht op de uitvoering van de GLP-richtlijnen bij het Staatstoezicht op de Volksgezondheid, en wel bij de Veterinaire Hoofdinspectie.

*'Endorsement of
Compliance'*

Na een uitvoerige – prospectieve – inspectie kan een officiële verklaring, een zogenaamd 'Endorsement of Compliance' worden verkregen als

bewijs dat een laboratorium voldoet aan de eisen. Dergelijke inspecties vinden gewoonlijk eens in de twee à drie jaar plaats. Laboratoria die niet in het bezit zijn van zo'n certificaat mogen niet claimen dat studies volgens GLP worden uitgevoerd. Op 31 december 1996 hadden 34 Nederlandse laboratoria dit certificaat, drie voldeden er na een inspectie op aanvraag niet aan en vier aanvragen waren nog in behandeling (VWS, 1996). Onder de gecertificeerde laboratoria bevinden zich tot nu toe geen universitaire laboratoria.

Scholing

In zijn algemeenheid kan gesteld worden dat de resultaten van de inspecties aantonen dat er nog aanzienlijke ruimte voor verbetering is. Het is inderdaad niet aannemelijk dat de tekortkomingen volledig zijn gebaseerd op moedwillig wetenschappelijk wangedrag van de onderzoekers. Veeleer zal er sprake zijn van nonchalante toepassing van de regels en waarschijnlijk is er vooral sprake van onvoldoende kennis van de regelgeving bij degenen die het onderzoek uitvoeren. Dit wordt onder andere veroorzaakt door het feit dat scholing in kwaliteitsmanagement van wetenschappelijk onderzoek aan universiteiten en hogere beroepsopleidingen tot nu toe nog nauwelijks plaatsvond.

56

Conclusie

Samenvattend kan worden gesteld dat in vrijwel alle landen van de wereld momenteel een kwaliteitsstandaard voor het uitvoeren van (niet-klinisch) laboratoriumonderzoek (GLP) in de wet is opgenomen. De door de overheid uitgevoerde inspecties tonen aan dat deze regels nog onvoldoende worden opgevolgd, mogelijk mede door gebrek aan scholing.

GCP
Hoofddoel

In navolging van het richtlijnenstelsel van Good Laboratory Practice is een vergelijkbaar systeem opgezet voor Good Clinical Practice (GCP), oftewel goede kliniekpraktijk. De Good Clinical Practice-regels zijn ook een kwaliteitsstandaard, een hulpmiddel dus bij kwaliteitsmanagement van een klinisch onderzoek.

57



The International Conference on Harmonisation (ICH) definieert Good Clinical Practice als volgt:

Definitie

'Good Clinical Practice is een internationale, ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van klinisch onderzoek waarbij sprake is van deelname door proefpersonen. Door aan deze standaard te voldoen wordt publiekelijk gewaarborgd dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd in overeenstemming met de beginselen die hun oorsprong vinden in de Verklaring van Helsinki, en dat de gegevens verkregen uit het klinisch onderzoek betrouwbaar zijn' (ICH, 1996).

Belangrijk hierbij is dat er gesproken wordt over een ethische kwaliteitsstandaard.

Aanleiding: thalidomide-drama

Net als bij de Good Laboratory Practice (GLP)-regels werd de noodzaak van de introductie van een stelsel van GCP-regels ingegeven door constatering in de jaren zestig en zeventig, dat er tekortkomingen waren bij de uitvoering van biomedisch en farmaceutisch onderzoek. Zoals ook naar voren komt in de reeds genoemde voorbeelden van fraude, was vooral de kwetsbaarheid van de deelnemers aan de studies een punt van zorg. Het thalidomide (Softenon®)-drama deed de medische en farmaceutische wereld beseffen dat diepgang en zorgvuldigheid van geneesmiddelenonderzoek moesten worden vergroot.

Thalidomide werd in 1956 voor het eerst in Duitsland op de markt gebracht. In de jaren hierna werd vooral in Duitsland, Engeland, Wales en Japan een groot aantal gevallen bekend van congenitale misvormingen en doodgeboren kinderen. Wereldwijd wordt het aantal slachtoffers geschat op circa 10.000. Eind 1961 werd het middel van de markt gehaald (Griffin, 1992; Powell, 1996; Schardein, 1985).

‘Verklaring van Helsinki’

Echter voordat deze GCP-richtlijnen door de overheid werden uitgevaardigd was er op het gebied van klinisch onderzoek al een gedragscode afgesproken. In juni 1964 nam namelijk de World Medical Association tijdens haar jaarvergadering in Helsinki de zogenaamde ‘Verklaring van Helsinki’ (‘Declaration of Helsinki’) aan, een set van aanbevelingen voor artsen omtrent biomedisch onderzoek in mensen (World Medical Association, 1964). De Verklaring is later vele malen aangepast, het laatst in 1996.

58

Hoewel de Verklaring zich vooral bezighoudt met medische en medisch-ethische aspecten, bevat zij ook een stuurmiddel om fraude te voorkomen, vooral daar waar gesteld wordt dat ‘in publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results’.

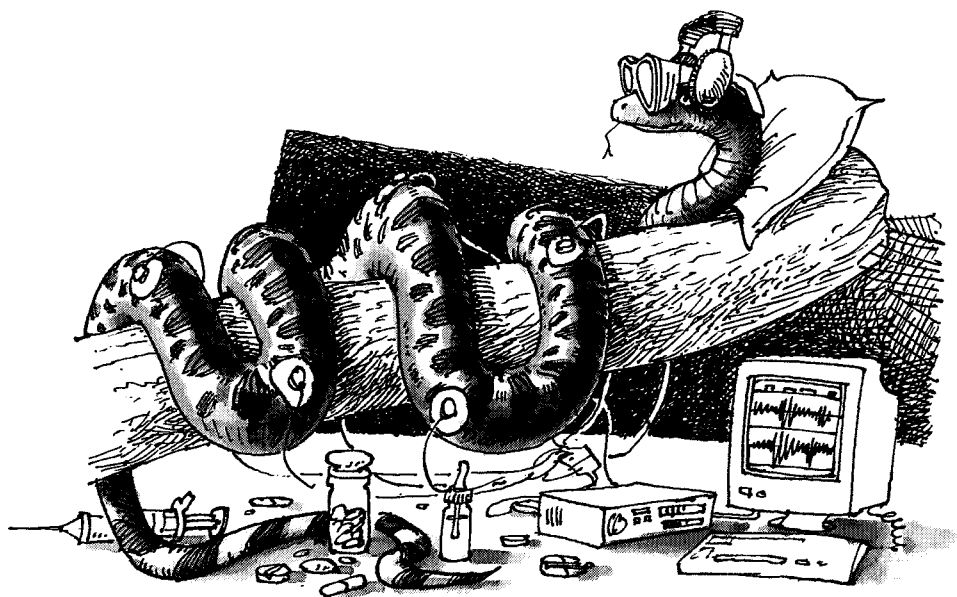
(‘bij publicatie van de resultaten van zijn of haar onderzoek is de arts verplicht de nauwkeurigheid van de resultaten te handhaven.’)

Medische ethiek

De doelstelling van de GLP- en GCP-regels is in grote lijnen dezelfde, namelijk het verkrijgen van deugdelijker resultaten. Echter, de *ethiek* van onderzoek met mensen, waaronder de bescherming van de deelnemers, is één van de belangrijkste aspecten van de GCP-regels. Dit was ook al vastgelegd in de reeds genoemde ‘Verklaring van Helsinki’ en omvat zaken als:

- deelnemen uit vrije wil (en schriftelijke bereidverklaring tot deelname);
- beoordeling door een onafhankelijke medisch-ethische toetsingscommissie;
- te verwachten risico’s en ongemakken moeten afgewogen worden tegen de voordelen;
- voldoende preklinische en klinische informatie om het onderzoek te onderbouwen;
- medische zorg van deelnemers moet vallen onder de verantwoordelijkheid van een arts;
- recht op privacy.

(EMA, 1996)



... 'Good Clinical Practices' ...

Beoordeling door een onafhankelijke medisch-ethische toetsingscommissie (METC) is vooral bedoeld om een objectief oordeel te verkrijgen of het medisch en ethisch verantwoord is de studie uit te voeren. Eveneens vormt deze beoordeling ook een belangrijke toevoeging aan de al eerder genoemde mogelijkheden om fraude te voorkomen en aan de bescherming van de deelnemers. Op zich is het dus ook een belangrijk middel van kwaliteitsmanagement bij het uitvoeren van een klinische studie.

FDA-GCP's

In tegenstelling tot de GLP-richtlijnen zijn de regels voor GCP in de *Verenigde Staten* niet als één volledig document door de FDA gepubliceerd. Daarentegen zijn in de loop der jaren, vanaf 1977, afzonderlijke deelrichtlijnen gepubliceerd, die worden aangeduid met de verzamelnaam Good Clinical Practice (FDA, 1977; 1980; 1981; 1985; 1987; 1988).

Europese Gemeenschap

In de loop der jaren zijn ook in Japan en in diverse Europese landen GCP-richtlijnen opgesteld. De belangrijkste Europese richtlijn is ongetwijfeld die welke in 1990 werd gepubliceerd door de *Europese Gemeenschap*, te weten het Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Deze Note for Guidance is getiteld: 'Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community' (Final 11 July, 1990; Effective 1 July, 1991) (CPMP, 1990).

Door middel van een Directive van het Committee of the European Communities (91/507/EEC-19 July 1991) (EEC, 1991b) werden alle lidstaten opgeroepen in hun nationale wetgeving op te nemen dat alle fasen van klinisch onderzoek, inclusief biologische beschikbaarheidsstudies en bioequivalentiestudies, moeten worden ontworpen, uitgevoerd en gerapporteerd in overeenstemming met Good Clinical Practice.

Nederland

Met ingang van 01 augustus 1994 heeft de Note for Guidance in *Nederland* kracht van wet gekregen, namelijk doordat deze opgenomen is in Artikel 55 van het ‘Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten’ van de ‘Wet op de geneesmiddelenvoorziening’.

60

World Health Organization

In 1994 publiceerde de Wereldgezondheidsorganisatie (*World Health Organization, WHO, Genève*) ook een richtlijn getiteld ‘Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products’ (WHO, 1994). Deze richtlijn heeft geen kracht van wet.

ICH-regelstelsel wordt wereldstandaard

In 1996 keurde de reeds genoemde *International Conference on Harmonisation* een richtlijn goed, getiteld: ‘ICH Harmonised Tripartite Guideline – Guideline for Good Clinical Practice’ (ICH, 1996). In datzelfde jaar is deze richtlijn als richtsnoer getiteld ‘Note for Guidance on Good Clinical Practice’ (CPMP/ICH/135/95) aangenomen door de Europese Unie en ze is op 17 januari 1997 in werking getreden (EMEA, 1996). Ook dit richtsnoer krijgt pas kracht van wet als het in de afzonderlijke landen in de nationale wetgeving is opgenomen. Desalniettemin worden de ICH-GCP’s nu al op grote schaal toegepast. Het ziet ernaar uit dat dit ICH-regelstelsel de nieuwe wereldstandaard zal worden voor GCP.

De beide laatstgenoemde stelsels van richtlijnen zijn sterk gebaseerd op de reeds genoemde Verklaring van Helsinki (Declaration of Helsinki) van de World Medical Association (1964).

Relevante aspecten GCP

De belangrijkste aspecten (de ‘beginselen’) van de ICH-GCP’s worden als volgt beschreven:

- klinisch onderzoek moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de ethische beginselen die hun oorsprong vinden in de ‘Verklaring van Helsinki’ en die overeenstemmen met GCP en de relevante wettelijke vereisten;

- voor de aanvang van een klinisch onderzoek moeten de te verwachten risico's en ongemakken worden afgewogen tegen het te verwachten voordeel voor de individuele proefpersonen en de samenleving. Een klinisch onderzoek mag alleen worden opgezet en voortgezet als de te verwachten voordelen de risico's rechtvaardigen;
- de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen vormen de belangrijkste overwegingen en moeten prevaleren boven de belangen van wetenschap en samenleving;
- de beschikbare preklinische en klinische informatie betreffende een onderzoeksproduct moet toereikend zijn om het onderzoeksvoorstel te onderbouwen;
- klinisch onderzoek moet wetenschappelijk verantwoord zijn en moet worden beschreven in een duidelijk en gedetailleerd protocol;
- een klinisch onderzoek moet worden uitgevoerd overeenkomstig het protocol waarop vooraf een positief oordeel is verkregen van een medisch-ethische toetsingscommissie (METC);
- de medische zorg voor en de medische beslissingen ten behoeve van proefpersonen moeten altijd vallen onder de verantwoordelijkheid van een bevoegd arts of, indien van toepassing, een bevoegd tandarts;
- elke persoon die betrokken is bij de uitvoering van een klinisch onderzoek moet door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om zijn of haar respectievelijke taak/taken uit te voeren;
- voorafgaand aan deelname aan een klinisch onderzoek moet van elke proefpersoon een informed consent worden verkregen, die geheel vrijwillig is gegeven;
- alle informatie betreffende een klinisch onderzoek moet op zodanige wijze worden vastgelegd, behandeld en opgeborgen dat deze beschikbaar is voor nauwgezette rapportage, interpretatie en verificatie;
- de vertrouwelijkheid van de documenten waarmee proefpersonen kunnen worden geïdentificeerd moet worden beschermd, waarbij de regels voor privacy en vertrouwelijke behandeling moeten worden nageleefd in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten;
- onderzoeksproducten moeten worden gefabriceerd, gehanteerd en opgeslagen in overeenstemming met de relevante Good Manufacturing Practice (GMP). Zij moeten worden gebruikt in overeenstemming met het goedgekeurde protocol;
- er moeten systemen worden ingevoerd met procedures die de kwaliteit van elk aspect van het onderzoek waarborgen.



In het richtsnoer wordt zeer gedetailleerd ingegaan op:

- de procedures met betrekking tot de beoordeling door een medisch ethische toetsingscommissie (METC);
- de verantwoordelijkheden van de onderzoeker;
- de verantwoordelijkheden van de opdrachtgever ('Sponsor');
- de inhoud van het klinisch onderzoeksprotocol;
- de inhoud van de 'investigator's brochure';
- de inhoud van diverse andere essentiële studiedocumenten.

'Wet op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen'

In september 1997 is in ons land een wetsvoorstel door de Tweede Kamer aangenomen, getiteld 'Wet op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen'. Ook deze wet voorziet vooral in ethische aspecten, maar kan zeker op vele punten als een middel gebruikt worden om de kwaliteit van medische research te sturen en te ondersteunen.

De onderzoeker onderzocht

De vraag rijst nu in hoeverre de inspecties, door de overheid gebaseerd op de richtlijnen voor GCP, effectief blijken als sturingsmiddel in kwaliteitsmanagement van geneesmiddelenonderzoek. Hierbij moet het uitgangspunt zijn dat van fouten geleerd moet worden en dat kwaliteitsmanagement een continu verbeteringsproces is.

FDA-inspecties

De FDA kan inspecties op het gebied van GCP uitvoeren volgens diverse zogenaamde 'Monitoring Programs' en heeft daarvoor – zoals reeds genoemd bij GLP-inspecties – een apparaat met meer dan 1.000 inspecteurs tot zijn beschikking.

Net als bij GLP-inspecties vond de FDA ook bij de GCP-inspecties een groot aantal zogenaamde 'afwijkingen'.

Tussen januari 1977 en januari 1996 werden meer dan 3.700 inspecties door de FDA in de Verenigde Staten uitgevoerd (Anonymus, 1996a; Brown, 1997; Horowitz, 1996). De belangrijkste afwijkingen die gevonden werden waren:

Afwijkingen in fundamentele aspecten van GCP
(Verenigde Staten, 1977-1996)

	percentage afwijkingen
Onvolledige schriftelijke toestemming tot deelname	53
Protocol niet volledig gevolgd	30
Administratie onvolledig	25
Fouten in administratie van geneesmiddelenvoorraad	20
ME(T)C niet volledig op de hoogte gehouden	12

Uit de resultaten van inspecties die in Europa door de FDA werden uitgevoerd tot oktober 1995 blijken de volgende afwijkingen (Horowitz, 1996):

Afwijkingen in fundamentele aspecten van GCP

(Europa, tot oktober 1995)

	percentage afwijkingen
Administratie onvolledig	82
Protocol niet volledig gevolgd	79
Fouten in administratie van geneesmiddelenvoorraad	41

*Nederland: Inspectie voor de
Gezondheidszorg*

In Nederland worden GCP-inspecties uitgevoerd door het Staats-toezicht op de Volksgezondheid - Inspectie voor de Gezondheidszorg. De Inspectie startte in 1993 met haar activiteiten. Er worden op prospectieve basis periodieke inspecties uitgevoerd van de onderzoeksinstellingen, waarbij ook één of enkele studies volledig geïnspecteerd worden.

63



'Statement of Compliance'

De Inspectie geeft bij goedkeuring een zogenaamd 'Statement of Compliance' af, dat een geldigheid van drie jaar heeft. Het is opvallend dat dit tot nu toe slechts in vijf gevallen is gebeurd. In alle gevallen betreft het zogenaamde Contract Research Organisaties. Er zijn dus nog geen grote medische researchcentra (bijvoorbeeld academische ziekenhuizen of afdelingen daarvan) door de Inspectie GCP-goedgekeurd.

Scholing

Uit de gegevens omtrent inspecties door de overheid kan men belangrijke conclusies trekken met betrekking tot het verbetertraject van het klinisch onderzoek met geneesmiddelen. Verbetering zal wellicht vooral bereikt kunnen worden door betere scholing van de betrokkenen (vooral artsen, researchverpleegkundigen en apothekers) over de basale principes van Good Clinical Practice.

Het ligt echter in de lijn der verwachting dat uitbreiding van de GCP-inspecties zal leiden tot een verdere verhoging van de standaard van geneesmiddelenonderzoek in Nederland.

Conclusie

Concluderend kunnen we stellen, dat in de meeste landen momenteel een kwaliteitsstandaard voor het uitvoeren van klinisch (geneesmiddelen)onderzoek (GCP) in de wet is opgenomen. De door de overheid uitgevoerde inspecties tonen aan, dat er nog aanzienlijke ruimte voor verbetering is bij het opvolgen van deze regels. Deze verbetering kan mogelijk worden verkregen door uitbreiding van training en door strenger toezicht.

GMP

Een derde zeer belangrijke kwaliteitsstandaard betreffende geneesmiddelen is die van de Good Manufacturing Practice (GMP), oftewel goede methode van produceren.

65



Ondanks het feit dat dit regelstelsel niet direct betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek maar meer op fabricage, kan het hier toch niet onvermeld blijven. Voornamelijk daar waar het de productie en de controle van het te onderzoeken product betreft, is er een zekere interactie met de eerder genoemde kwaliteitssystemen. Op deze manier draagt GMP op indirecte wijze bij aan grotere betrouwbaarheid bij geneesmiddelenonderzoek.

Hoofddoel

Voor het merendeel hebben de GMP-regels echter betrekking op het productieproces, vooral ook nadat registratie (marktautorisatie, handelsvergunning) is verkregen. De regels zijn opgesteld omdat het belangrijk is, dat iedere batch van het product voldoet aan de vereiste specificaties en dat het product geen ongewenste effecten veroorzaakt doordat de kwaliteit in de loop van de tijd zou teruglopen.

Een veelgebruikte definitie van Good Manufacturing Practice vindt men terug in de regelgeving van de Europese Gemeenschap. Deze luidt als volgt:

Definitie

Good Manufacturing Practice is de som van alle factoren die er tezamen voor moeten zorgen dat de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het product voldoen aan de specificatie en dat het product derhalve geschikt is voor het gebruik zoals bedoeld is in het registratiedossier (EEC, 1991a; Kendall, 1996).

Good Manufacturing Practice is dus een duidelijke kwaliteitsstandaard. Het opzetten van dit systeem is ook mede ingegeven door het al besproken thalidomide-drama.

Verenigde Staten

In 1962 is voor het eerst het begrip 'Good Manufacturing Practice' in de wetgeving van de *Verenigde Staten* geïntroduceerd, in het Kefauver-Harris Amendement op de Food, Drugs and Cosmetics Act (Heir, 1994; Kendall, 1996). De eerste Amerikaanse wetgeving omtrent GMP voor geneesmiddelen stamt uit 1975 (FDA, 1975), waarna vele andere landen volgden.

Europese Gemeenschap

In 1991 is voor de *Europese Gemeenschap* een Europees Richtsnoer getiteld: 'Goede manieren van produceren van geneesmiddelen' (91/356/EEC) (EEC, 1991a) vastgesteld.

Nederland

In *Nederland* is GMP sinds 1992 opgenomen in de 'Wet op de geneesmiddelenvoorziening'.

Conclusie

Samenvattend kan worden gezegd dat de wettelijke regels voor Goede Methodes van Producteren (GMP) maar zijdelings van belang zijn voor geneesmiddelenonderzoek, namelijk alleen waar het de productie van het te onderzoeken preparaat betreft. Echter, op deze indirecte wijze leveren ze wel een bijdrage aan betrouwbaarder geneesmiddelenonderzoek.

66

ISO 9000-serie

Naast de reeds besproken kwaliteitsstandaarden GLP, GCP en GMP die wettelijk verplichte richtlijnen zijn, kan de ISO 9000-kwaliteitsnorm ook van groot nut zijn bij geneesmiddelenonderzoek en -productie.

67



De ISO 9000-serie van internationale standaarden voor kwaliteitsmanagement en kwaliteitsborging is in 1987 gepubliceerd door de International Organization for Standardization (ISO, Genève) (ISO, 1987; ISO, 1994a). ISO is een wereldomvattende federatie van nationale normalisatie-instituten uit 120 landen (ISO, 1997). Namens Nederland participeert het Nederlands Normalisatie-instituut te Delft (NNI) in ISO. Het hanteren van de ISO-normen gebeurt op basis van vrijwilligheid; ISO zelf heeft geen wettelijke macht.

Richtlijnen voor effectief kwaliteitsmanagement

De ISO 9000-serie van normen vertegenwoordigt een internationale consensus betreffende goede managementpraktijken. Het primaire doel is om organisaties richtlijnen te geven hoe zij een effectief kwaliteitsmanagement kunnen opzetten, dat dient als basis voor voortdurende verbetering.

De serie omvat drie kwaliteitsnormen: ISO 9001 (ISO, 1994b), ISO 9002 (ISO, 1994c) en ISO 9003 (ISO, 1994d), die gebruikt kunnen worden door een leverancier als kwaliteitsborgingsmiddel om zijn bekwaamheid aan te tonen. De gespecificeerde eisen zijn in de eerste plaats gericht op het bereiken van klanttevredenheid door het voorkómen van afwijkingen in alle stadia van ontwerp tot en met nazorg.

ISO 9001

De meest uitgebreide norm, de ISO 9001, beschrijft de eisen waaraan een organisatie moet voldoen die zich bezighoudt met ontwerpen en ontwikkelen, vervaardigen, installeren en nazorg.

De kwaliteitssysteemeisen volgens ISO 9001 omvatten:

- directieverantwoordelijkheid
- kwaliteitssysteem
- contractbeoordeling
- ontwerpbeheersing
- document- en gegevensbeheer
- inkoop
- beheersing van door de klant verstrekte producten
- identificatie en naspeurbaarheid van producten
- procesbeheersing
- keuring en beproeving
- beheersing van keurings-, meet- en beproevingsmiddelen
- keurings- en beproevingsstatus
- beheersing van producten met afwijkingen
- corrigerende en preventieve maatregelen
- behandeling, opslag, verpakking, conservering en aflevering
- beheersing van kwaliteitsregistraties
- interne kwaliteitsaudits
- opleiding
- nazorg
- statistische technieken.

De ISO 9000-serie is oorspronkelijk ontworpen voor het bedrijfsleven, dus voor leveranciers c.q. producenten. Echter gezien eerdergenoemde aspecten – met een sterke nadruk op directieverantwoordelijkheid, ontwerp en uitvoering, documentenstroom, interne audits en de reactie daarop – kan ISO 9001 ook heel goed toegepast worden op wetenschappelijk onderzoek en zeker op genesmiddelenonderzoek (en genesmiddelenproductie). ISO 9001 kan een zeer bruikbaar middel zijn – zeker in combinatie met GLP en GCP – om ervoor te zorgen dat een organisatie zich voortdurend sterk richt op het afleveren van bruikbare resultaten van een genesmiddelenstudie.

Hoewel dit nog niet algemeen gebruikelijk is, is te verwachten dat organisaties die zich met genesmiddelenonderzoek bezighouden zich meer en meer zullen gaan richten op ISO 9001. Het Nederlandse Pharma Bio-Research International B.V. (Zuidlaren) is het eerste researchinstituut ter wereld dat volgens de ISO 9001-norm werkt (sinds 1994).

Verskil met GLP en GCP

Een belangrijk verschil tussen ISO 9001 en de eerder besproken kwaliteitsnormen GLP en GCP is gelegen in het feit dat ISO 9001 vooral gericht is op de hele organisatie (en in het bijzonder op het management ervan), en GLP en GCP vooral op een afzonderlijke studie. ISO 9001 beoordeelt dus het systeem – niet de studieresultaten – en vereist aanpassing als er sprake is van een tekortkoming. Op deze manier is sprake van een continu verbeteringsproces (= kwaliteitsmanagement).

Certificering

Een organisatie kan certificering volgens ISO 9001 aanvragen bij een door ISO bevoegde certificatie/registratie-instelling. In Nederland treden als zodanig onder andere op: Bureau Veritas, Det Norske Veritas Industry - DNV Certification, KEMA Registered Quality Nederland B.V. en Lloyd's Register Quality Assurance Ltd. Certificering kan plaatsvinden na een audit (= beoordeling) door een dergelijke instelling. Een certificaat heeft een geldigheid van drie jaar. Tijdens die periode vinden om de zes maanden nacontroles plaats.

Een ISO 9001-certificaat is een bewijs dat een externe instelling heeft vastgesteld, dat een organisatie systemen heeft en procedures gebruikt die in overeenstemming zijn met deze kwaliteitsnorm.

Certificering volgens ISO 9001 geschiedt – in tegenstelling tot certificering volgens GLP en GCP – op basis van vrijwilligheid.

Conclusie

Samenvattend kan gesteld worden dat, hoewel de ISO 9001-norm voor zeer algemeen gebruik in het bedrijfsleven is opgesteld, ze zeer goed toegepast kan worden op wetenschappelijk onderzoek, omdat de onderwerpen 'ontwerpen' en 'ontwikkelen' uitvoerig worden behandeld. Hierdoor kan ISO 9001 een heel belangrijk middel zijn bij kwaliteitsmanagement voor geneesmiddelenonderzoek en -productie.



Garantie voor integriteit

Alle genoemde normen (GLP, GCP, GMP en ISO 9000) hebben tot doel de integriteit van de verrichte werkzaamheden tijdens geneesmiddelenonderzoek en -productie te garanderen. Met andere woorden, de betrouwbaarheid van een proces te vergroten, hetgeen moet leiden tot een resultaat van goede kwaliteit.

71



Kwaliteit

Maar wat is kwaliteit precies?
ISO definieert kwaliteit als volgt:

Definitie

Kwaliteit is het geheel van kenmerken van een entiteit dat betrekking heeft op het vermogen van die entiteit om kenbaar gemaakte en vanzelfsprekende behoeften te bevredigen (ISO, 1994e).

Hierbij wordt onder een entiteit verstaan een product, een proces, een activiteit, een organisatie of een persoon.

Een eenvoudiger definitie van kwaliteit is 'geschiktheid voor gebruik' ('fitness for use').

Voor geneesmiddelenonderzoek kunnen we bij een product denken aan een eindrapport van een studie. De kwaliteit van een studie hangt af van het ontwerp, de uitvoering in overeenstemming met het protocol en met de standaardwerkvoorschriften en de correcte interpretatie van de resultaten in het eindrapport.

Kwaliteitszorg

Om deze kwaliteit te kunnen leveren is kwaliteitszorg (Quality Management) noodzakelijk, oftewel de zorg voor de kwaliteit van de organisatie.

Kwaliteitsbeheersing (Quality Control)

Volgens de regels van GLP en GCP moet die zorg aspecten bevatten van zowel kwaliteitsbeheersing (Quality Control) als kwaliteitsborging (Quality Assurance).

Opnieuw geeft ISO de meest duidelijke definitie van deze begrippen:

Definitie

Kwaliteitsbeheersing (Quality Control) omvat alle operationele technieken en activiteiten die worden gebruikt om aan de kwaliteitseisen te voldoen (ISO, 1994e).

In de GCP-regels wordt in het algemeen dezelfde definitie aangehouden.

In de GLP-regels wordt niet specifiek verwezen naar de term kwaliteitsbeheersing (Quality Control), hoewel hier het kwaliteitsborgingsprogramma (Quality Assurance Programme) wordt beschreven als een beheersingssysteem.

72

Het belangrijke principe van kwaliteitsexpert Deming met betrekking tot verhoging van het niveau van de kwaliteit, door goed te plannen, dan pas uit te voeren, vervolgens te controleren en daarna zonodig te verbeteren is zeker ook van toepassing op geneesmiddelenonderzoek (Legat, 1997; Oakland, 1993). Dus: tussentijds en achteraf bijsturen.

Kwaliteitsborging (Quality Assurance)

Volgens ISO wordt onder kwaliteitsborging (Quality Assurance) het volgende verstaan:

Definitie

Kwaliteitsborging (Quality Assurance) omvat alle geplande en systematische activiteiten die worden uitgevoerd met de bedoeling het vertrouwen te geven dat aan de kwaliteitseisen wordt voldaan (ISO, 1997).

Fundamenteel gezien is kwaliteitsborging een onafhankelijke verificatie van de kwaliteit. In de GCP- en GLP-regels is er wat dit betreft sterke aandacht voor het inspecteren of de studie is uitgevoerd volgens de standaarden en standaardwerkvoorschriften met veel aandacht voor de betrouwbaarheid van de resultaten.

Kwaliteitsborgingsafdeling (Quality Assurance Unit)

In het algemeen worden deze kwaliteitsborgingsactiviteiten uitgevoerd door een onafhankelijke afdeling, waarvan de medewerkers niet rapporteren aan degenen die bij de uitvoering van het proces zijn betrokken, maar aan een daartoe aangewezen lid van de directie. In de GCP-regels is deze taak toegewezen aan de opdrachtgever voor een klinische studie (Sponsor), terwijl deze taak volgens de GLP-regels wordt uitgevoerd door een kwaliteitsborgingsafdeling (Quality Assurance Unit) van de organisatie die de studie uitvoert.

Bij deze twee genoemde kwaliteitsnormen voor geneesmiddelenonderzoek ligt het accent heel sterk op de uitvoering van de studie, terwijl er bij ISO sprake is van een sterke oriëntatie op de gehele organisatie.

Mede door de wereldwijde acceptatie en implementatie van de ISO 9000-normen is kwaliteitszorg in het bedrijfsleven een vanzelfsprekendheid geworden.

In veel gevallen wordt ook gesproken over integrale kwaliteitszorg (Total Quality Management), met name wanneer intensief gebruik wordt gemaakt van zowel kwaliteitsbeheersing als kwaliteitsborging.

ISO definieert integrale kwaliteitszorg als volgt:

Definitie

Integrale kwaliteitszorg is een allesomvattende langetermijn managementstrategie waaraan alle medewerkers van de organisatie deelnemen, zulks ten voordele van de organisatie zelf, haar medewerkers, haar klanten en de gehele samenleving (ISO, 1994e).

Conclusie

Samenvattend kan gesteld worden dat door gebruik te maken van een combinatie van de eisen van GLP, GCP en GMP, die zich vooral richten op het eindproduct en de wijze waarop dit bereikt wordt (studie, productieproces) en van ISO 9000, dat zich meer richt op de gehele organisatie, een zeer efficiënt systeem van integrale kwaliteitszorg gecreëerd kan worden, dat zeer goed bruikbaar is bij onderzoek en productie van geneesmiddelen.



Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

75



Ik heb getracht u een overzicht te geven van de huidige stand van zaken met betrekking tot integriteit in biomedisch en farmaceutisch onderzoek.

Er werden enkele van de flagrantste voorbeelden van wangedrag tijdens de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek besproken.

Tot onze spijt moesten we constateren dat enkele zeer ernstige gevallen in de Nederlandse wetenschappelijke wereld plaatsvonden. Dat is jammer, want Nederland heeft tot nu toe een zeer goede reputatie op het gebied van biomedisch en farmaceutisch onderzoek. Dit blijkt onder andere uit het feit dat een naar verhouding zeer groot deel van de wetenschappelijke vakliteratuur op dit gebied van de hand van Nederlandse wetenschappers is.

Uit cijfers uit de Verenigde Staten bleek dat in slechts enkele promillen van de uitgevoerde onderzoeken sprake is van wetenschappelijk bedrog. Een lage incidentie dus, maar soms met zeer grote gevolgen voor de mensheid. Maatregelen ter preventie konden niet uitblijven, omdat oneerlijkheid tijdens geneesmiddelenonderzoek tot nul teruggebracht dient te worden.

We zagen dat – vooral in het buitenland – diverse initiatieven tot gedragscodes leidden.

Wat de preventie van wetenschappelijk wangedrag in ons land betreft, heeft de KNAW in 1995 een belangrijk initiatief genomen in een overigens slechts zes bladzijden tellende notitie.

De aanbevelingen die daarin gedaan zijn, zijn tot nu toe echter niet opgevolgd. Ik ben van mening dat hier een belangrijke sturende taak ligt voor de KNAW en ook de NWO om dit op landelijk niveau nader uit te werken. Daarbij zou het genoemde Deense model een duidelijk voorbeeld moeten zijn.

Dat laat onverlet dat de afzonderlijke universiteiten wat dit betreft een eigen beleid zouden moeten vaststellen.

Net als Köbber (1995; 1996) ben ook ik een sterk voorstander van het aanstellen van een aparte ombudsman voor de wetenschap. Ook het functioneren van zo'n vertrouwensman zou landelijk gecoördineerd kunnen worden door één van de bovengenoemde organisaties.

76

Bovendien zouden de inspectie-afdelingen van de overheid meer middelen tot hun beschikking moeten krijgen om hun activiteiten uit te breiden. Zo heeft de Amerikaanse FDA bijvoorbeeld – omgerekend per inwoner – 25 maal meer mankracht tot haar beschikking dan de Nederlandse Inspectie.

Weliswaar blijkt uit resultaten van inspecties, uitgevoerd door de overheid, dat er nog sprake is van vele tekortkomingen bij het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek volgens de regels van goede researchpraktijken, maar het is aannemelijk dat slechts in een klein deel van de gevallen sprake is van onwil en bewuste manipulatie. In het merendeel van de gevallen zal wellicht sprake zijn van onvoldoende kennis. In deze gevallen zal het gebrek aan kennis weggenomen kunnen worden door betere scholing.

Met andere woorden: goed onderwijs in de wetenschapsethiek is onontbeerlijk. Thans is dit nog een keuzevak voor farmaciestudenten aan deze universiteit. Mijns inziens zou het een verplicht onderdeel moeten zijn van de opleiding van alle wetenschappers die zich bezighouden met biomedisch onderzoek.

We zagen ook dat, vooral in het buitenland, na de gedragscodes ook richtlijnen voor goede researchpraktijken werden opgesteld. Dankzij harmoniserende activiteiten resulteerde dit in internationale afspraken die in wetten werden of worden vastgelegd.

De meest duidelijke voorbeelden daarvan, de GLP- en GCP-regels, zijn in Nederland van vrij recente datum: GLP van 1986, GCP van 1994.

Toch zijn zij reeds op vergaande wijze geïmplementeerd in de industriële farmaceutische research. Maar voor mijn gevoel gaan de wetenschappers in de farmaceutische industrie – wellicht bang voor de enge interpretatie door de overheid, in het bijzonder de FDA – soms erg spastisch met deze regels om. Dit is niet goed.

We moeten goed beseffen dat het nauwkeurig opvolgen van de strenge regels slechts een middel is om het uiteindelijke doel te bereiken, namelijk om te komen tot ethisch verantwoord, kwalitatief hoogstaand geneesmiddelenonderzoek dat uiteindelijk een bijdrage vormt tot de verbetering van de kwaliteit van het leven.

Voorts moeten we ons bewust zijn, dat we te maken hebben met voortschrijdend wetenschappelijk inzicht; wat jaren geleden goed of voldoende werd geacht, wordt nu soms als achterhaald beschouwd.

Ik denk hierbij bijvoorbeeld aan mijn eigen situatie. Precies twintig jaar geleden had ik de eer in deze aula mijn proefschrift te mogen verdedigen over de humane farmacokinetiek van een geregistreerd geneesmiddel, waarvan de farmacologie door een gerenommeerd Frans bedrijf slechts bestudeerd was in twee konijnen: ‘le lapin blanc’ en ‘le lapin noir’.

Ondertussen is er veel veranderd.

Het is dan ook vrijwel zeker dat zaken zoals de thalidomide-affaire vandaag de dag niet meer zullen voorkomen.

Een belangrijke vraag is of de academische researchmedewerkers momenteel hun onderzoek uitvoeren op een wijze die, wat kwaliteitsmanagement betreft, op hetzelfde niveau staat als dat van hun collega’s in de industrie. Dit laatste immers is een belangrijke voorwaarde voor vruchtbare samenwerking en beide partijen weten dat zij niet zonder elkaar kunnen bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Ik heb hier mijn twijfels.

Het is tekenend dat tot nu toe geen enkel academisch onderzoekscentrum of ziekenhuis is goedgekeurd door de overheid op het gebied van GLP en GCP, terwijl de ISO 9000-kwaliteitsnorm ook nog niet wordt toegepast. Het lijkt erop dat de academische wereld wat dit betreft achterop dreigt te raken!





... 'Goede researchpraktijken in universitaire laboratoria' ...

Wetenschap gedijt in chaos. Chaos is nodig voor creatief werk tijdens innovatie, maar het staat haaks op de bureaucratie – de papieren mammoet – van de kwaliteitsmanagementregels. Vaak wordt gesteld dat de toepassing van GLP de onderzoeker te zeer zou beperken in zijn wetenschappelijke vrijheid. Echter GLP staat niet de wetenschappelijke vrijheid in de weg, maar wel de vrijheid om naar believen om te gaan met procedures en gegevens (Helder, 1993).

Als bezwaar tegen de invoering van GLP en GCP wordt aangevoerd dat dit een kostbare aangelegenheid is. Dit is onmiskenbaar het geval. Het geïnvesteerde bedrag zal echter snel terugverdiend worden, doordat er vrijwel zeker sprake zal zijn van verhoging van de efficiëntie en de kwaliteit van het uitgevoerde onderzoek.

Bovendien is het vandaag de dag niet meer maatschappelijk verantwoord research te verrichten zonder deze regels in acht te nemen. De genoemde voorbeelden toonden dit te schrijnend aan.

Overigens hebben de registratie-autoriteiten in de meeste landen reeds expliciet verklaard dat zij geen resultaten meer accepteren van studies die niet volgens GLP en GCP zijn uitgevoerd.

Hetzelfde geldt voor redacties van enkele belangrijke vaktijdschriften.

Hiermee worden ook de universitaire instituten gedwongen zich aan te passen.

Zo niet, dan droogt een belangrijke bron voor financiële ondersteuning van onderzoek, namelijk door de farmaceutische industrie, op. Ook komt de belangrijke synergie tussen research in het bedrijfsleven en in academische instituten in gevaar.

In sommige academische kringen wordt wel gesproken over uitvoering van onderzoek volgens Good Academic Research Practice, GARP (Della Paschoa, 1997). Mijns inziens is dit slechts een afgezwakte versie van GLP en GCP. We moeten ons goed realiseren dat GARP geen enkele wettelijke geldigheid heeft. Ik vraag mij ook ten stelligste af waarom geneesmiddelenonderzoek dat in universitaire centra wordt uitgevoerd niet aan de wettelijke kwaliteitsnormen zou hoeven te voldoen, terwijl dat wél vereist wordt van industriële researchcentra.

79



Het lijkt dus geen twijfel dat hier ruimte is voor aanzienlijke verbetering.

Ik beschouw het als een eer en een plicht om rationele implementatie van de regels voor goede researchpraktijken te verzorgen voor het onderzoek dat aan deze universiteit in het kader van het Groningen Institute for Drugs Studies (GIDS) en tezamen met de Rijksuniversiteit Utrecht in het kader van de onderzoeksschool GUIDE (Groningen Utrecht Institute for Drug Evaluation) wordt uitgevoerd.

Aan de basis van iedere vernieuwing staat echter goede informatie-verstrekking, oftewel grondige educatie. Tot nu toe was er in Nederland geen mogelijkheid tot academische scholing op het gebied van goede researchpraktijken.

De bestuurders van de Rijksuniversiteit Groningen toonden grote visie toen zij als eersten ter wereld besloten de lacune in kennis en ervaring op te vullen door de instelling van de Leerstoel Kwaliteitsmanagement van Geneesmiddelenonderzoek en -productie.

Het feit dat het bestuur van GUIDE, reeds één jaar na aanvang van de cursus GLP/GCP, besloot deze verplicht te stellen voor alle AIO's, sterkt mij in mijn mening omtrent het belang van dit onderwijs voor jonge wetenschappers.

Ik beschouw het als mijn belangrijkste taak gedegen onderwijs te geven in Kwaliteitsmanagement van Geneesmiddelenonderzoek en -productie en de toekomstige generatie onderzoekers een groot kwaliteitsbewustzijn bij te brengen. Een kwaliteitsbewustzijn dat uiteindelijk resulteert in een researchcultuur waarin kwaliteit een vanzelfsprekendheid is geworden en waarin bij elke studie wordt voldaan aan alle internationale eisen van goede researchpraktijken. Ik hoop daarbij duidelijk te maken dat het de morele plicht is van iedere wetenschapper onderzoek van ultieme kwaliteit te verrichten.

Ik ben er ook van overtuigd dat rationele toepassing van de regels, aangevuld met algemene regels van kwaliteitsmanagement, zal leiden tot vergroting van de integriteit in biomedisch en farmaceutisch onderzoek, waarin het beschilderen van muizen en verzinnen van patiënten tot het verleden behoort.

80

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,
Voor de deur van deze aula staat een beeld dat in 1964 is gemaakt door Mari Andriessen met de titel 'De Ontsluierende Waarheid'. Het is een symbool voor de hoge waarde die deze universiteit aan waarheid hecht.

Alleen door het uitvoeren van waarheidsgetrouw onderzoek zal Nederland haar uitstekende reputatie op het gebied van geneesmiddelenonderzoek kunnen handhaven.

Moge hierbij integriteit te allen tijde hoog in het vaandel staan.

Nil nisi veritas - niets dan de waarheid.

Samenvatting

In de tweede helft van de twintigste eeuw is men overtuigd geraakt van de grote waarde van kwaliteitsmanagement bij wetenschappelijk onderzoek. Het belang ervan bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen is pas de laatste twee à drie decennia duidelijk geworden. In deze beschouwing geef ik mijn visie op het belang van kwaliteitsmanagement in geneesmiddelenonderzoek.

81



De maatschappij is in hoge mate afhankelijk van de integriteit van personen die wetenschappelijk onderzoek uitvoeren. Dit geldt in zeer hoge mate voor hen die zich bezighouden met biomedisch en farmaceutisch onderzoek.

Het is in het verleden herhaaldelijk voorgekomen dat bij het uitvoeren van dergelijk onderzoek wetenschappelijk wangedrag en fraude een rol speelden. Hiervan worden voorbeelden gegeven.

We spreken van wetenschappelijk wangedrag (scientific misconduct) en bedrog (fraude) wanneer sprake is van het onbewust (onopzettelijk) of bewust (opzettelijk) afleveren van onjuiste en/of onvolledige onderzoeksresultaten. De meest bekende vormen van wangedrag of fraude zijn verzinnen, vervalsen, verkeerd interpreteren en plagiaat. Niet zelden is er sprake van een combinatie van enkele van deze vormen.

Wetenschappelijk wangedrag en fraude komen gelukkig relatief weinig voor, namelijk met een frequentie van 1 tot 2 promille, maar dit is nog altijd te veel.

Redenen voor het plegen van wetenschapsfraude zijn vaak een snel streven naar roem en wetenschappelijke macht; soms zijn hebzucht of tijdsdruk om snel gegevens te produceren de aanleiding.

Het opsporen en bewijzen van wetenschappelijk wangedrag is een delicaat proces, dat door diverse instanties kan en moet worden uit-

gevoerd. De wetenschappelijke gemeenschap (zoals bijvoorbeeld wetenschappelijk directeuren van onderzoeksinstituten en collega-wetenschappers) heeft hier een belangrijke taak. Maar ook professionele organisaties, redacties van vakbladen, subsidieverstrekkers, de overheid en de maatschappij in haar geheel kunnen hun bijdrage leveren. De consequenties van wetenschappelijk wangedrag kunnen ernstig zijn. De reputatie van de wetenschapper wordt vrijwel altijd beschadigd: zijn carrière is ten einde en hij kan zelfs worden ontslagen. Ook kan hij strafrechtelijk, civielrechtelijk of tuchtrechtelijk veroordeeld worden. Natuurlijk heeft dit zijn terugslag op de directe werkomgeving van de fraudeur en de subsidieverstrekker. Maar het allerbelangrijkste is dat wetenschappelijk bedrog consequenties kan hebben voor de gehele maatschappij, doordat een goed geneesmiddel later op de markt komt of ten onrechte aan patiënten wordt onthouden, of doordat een niet geheel veilig middel op de markt wordt gebracht. Door dit soort gevallen wordt het vertrouwen van het grote publiek in wetenschappelijk onderzoek geschonden.

82

Vanzelfsprekend is voorkomen beter dan genezen en verscheidene zelfregulatie-initiatieven zijn genomen ter preventie van wetenschapsfraude. Diverse universiteiten (en hun overkoepelende organisaties) in de Verenigde Staten hebben richtlijnen met betrekking tot research-ethiek opgesteld, evenals beroepsorganisaties. Onderwijs in research-ethiek wordt steeds meer onderdeel van de opleidingsprogramma's van universiteiten. De subsidieverstrekker, de redacties van tijdschriften, de overheid en semi-overheidsorganisaties die zich met de coördinatie van wetenschappelijk onderzoek bezighouden dragen alle bij aan de preventie van wetenschapsfraude.

Inmiddels zijn vele regels op het gebied van biomedisch en farmaceutisch onderzoek gepubliceerd die de integriteit en de kwaliteit van het werk moeten waarborgen. In eerste instantie bestonden de regels uit afspraken (gedragscodes) binnen bepaalde beroepsgroepen, zoals de Verklaring van Helsinki (World Medical Association, 1964), waarin aanbevelingen werden gedaan aan medici met betrekking tot biomedisch onderzoek met mensen. Ook diverse universiteiten en onderzoeksinstituten stelden hun eigen gedragscodes op. In de jaren '80 beginnen de diverse overheden met het opstellen van richtlijnen die later door wetgeving werden bekrachtigd. Zo is in vrijwel alle landen van de wereld momenteel een kwaliteitsstandaard voor het uitvoeren van niet-klinisch laboratoriumonderzoek in de wet opgenomen (Goede Laboratorium Praktijk, Good Laboratory Practice, GLP).

De overheid voert regelmatig inspecties uit op de naleving van deze regels. Hetzelfde geldt voor het uitvoeren van klinisch onderzoek (Goede Kliniek Praktijk, Good Clinical Practice, GCP). Een derde kwaliteitsstandaard is die van Good Manufacturing Practice (GMP), dat wil zeggen goede methode van produceren.

Voor het fabriceren en leveren van een product bestaat sinds 1987 een internationale consensus betreffende kwaliteitsmanagement (kwaliteitsbeheersing en kwaliteitsborging), de ISO 9000-norm. Sinds medio jaren '90 is gebleken dat deze norm zeer goed kan worden toegepast op wetenschappelijk onderzoek, omdat de onderwerpen 'ontwerpen' en 'ontwikkelen' hierin uitvoerig worden behandeld.

Een zeer efficiënt systeem van integrale kwaliteitszorg bij geneesmiddelenonderzoek kan worden gecreëerd door gebruik te maken van een combinatie van de eisen van GLP en GCP, die zich vooral richten op het eindproduct (bijvoorbeeld een studierapport) en de wijze waarop dit bereikt wordt, en van ISO 9000 dat zich meer richt op de gehele organisatie.

Ondanks een uitvoerig stelsel van richtlijnen en kwaliteitsnormen blijkt uit resultaten van inspecties, uitgevoerd door overheden, dat er nog sprake is van vele tekortkomingen bij het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek. Maar het is aannemelijk dat slechts in een klein deel van de gevallen sprake is van onwil en bewuste manipulatie. In het merendeel van de gevallen zal wellicht sprake zijn van onvoldoende kennis. In deze gevallen zal het gebrek aan kennis weggenomen kunnen worden door beter onderwijs.

De Rijksuniversiteit Groningen heeft als eerste ter wereld besloten deze lacune in kennis en ervaring op te vullen door de instelling van de leerstoel Kwaliteitsmanagement van Geneesmiddelenonderzoek en -productie. Door dit onderwijs, dat verplicht is voor alle AIO's binnen de onderzoeksschool GUIDE (Groningen Utrecht Institute for Drug Evaluation), zal de toekomstige generatie onderzoekers een hoog kwaliteitsbewustzijn worden bijgebracht, dat uiteindelijk zal resulteren in een researchcultuur waarin kwaliteit een vanzelfsprekendheid is geworden en waarin bij elke studie wordt voldaan aan alle internationale eisen van goede researchpraktijken.



Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

85



Alvorens tot het slot van mijn rede te komen, stel ik het op prijs woorden van dank en erkenning te mogen uitspreken.

Dat ik hier nu sta, dank ik voor een groot deel aan een aantal mij zeer dierbaren. In min of meer chronologische volgorde wil ik graag een paar woorden aan hen wijden.

Met respect denk ik terug aan wijlen mijn vader. Zijn werklust, werkdiscipline, accuratesse en plichtsbesef zijn mij altijd tot voorbeeld geweest. Voor mij was hij niet alleen een kameraad, maar ook een voorbeeld van integriteit. Wat zou hij trots geweest zijn als hij deze bijeenkomst had mogen meemaken.

Woorden van oprechte dank aan mijn moeder die – nadat ze, samen met vader, Chientje en mij liefdevol en met veel toewijding had opgevoed – mij gestimuleerd heeft farmacie te gaan studeren. Ik heb van de gemaakte keuze geen seconde spijt gehad. Later volgde zij met veel belangstelling mijn carrière, en stond mij – soms hoofdschuddend – bij met raad. Ik ben blij dat zij in goede gezondheid vanmiddag hier aanwezig kan zijn.

Lieve Ineke,
Sinds ons studieverblijf in de Verenigde Staten aan de University of California, San Francisco, gedurende 1979 is een schijnbaar rustig bestaan van ons beiden als apotheker in Assen verstoord. Mijn drang om hetgeen ik ginds had geleerd over geneesmiddelenonderzoek ten nutte te laten zijn voor ons land, was niet meer te stuiten. Jouw streven naar vernieuwing en zoeken naar het onbekende

stimuleerde mij de afgelopen jaren grensverleggend bezig te zijn en stappen te nemen die ik anders niet gedurfd had.

Jouw niet aflatende steun en raad, gebaseerd op grote visie, bij het voortgaan op schier onbegaanbare paden was onmisbaar.

Deze oratie is de bekroning van samen hard werken aan verhoging van de standaard van geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Dat is niet alleen mijn levenswerk geworden, maar ook het jouwe. Daarom draag ik deze oratie aan jou op.

Lieve Marieke, Michiel en Richard,

Jullie groeiden op in een sfeer van hectiek van een soms internationale huishouding, veroorzaakt door de drukke werkzaamheden van jullie moeder en vader.

Het getuigt van veel karakter dat jullie je staande wisten te houden en dat jullie zo goed je eigen weg vonden.

Daar ben ik heel trots op.

Het is jullie gelukt, al moesten jullie soms moeite doen om mij op mijn plichten als vader te wijzen.

Jullie positieve instelling en jeugdig enthousiasme zijn steeds een steun en stimulans voor mij geweest.

Jullie hebben met tact, intelligentie en doorzettingsvermogen ook in hoge mate bijgedragen aan bovengenoemd levenswerk.

Het vervult mij ook met trots dat het kennelijk ook zo inspirerend was dat jullie, ieder op je eigen wijze, gekozen hebben voor een carrière die enigszins verwant is aan datgene waarmee je thuis op zo'n intensieve wijze in aanraking kwam.

Ik ben ervan overtuigd dat jullie van de opgedane ervaringen nuttig gebruik zullen maken tijdens jullie toekomstige carrières.

Met respect denk ik terug aan mijn leermeester en promotor de Hooggeleerde Jan Faber, in leven Hoogleraar Farmaceutische en Analytische Chemie aan deze universiteit.

Hij heeft mij niet alleen ingewijd in de regels van het zorgvuldig uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek, maar zorgde met zijn vele levenslessen voor een forse dosis ethiek, waarbij het motto 'eerlijk duurt het langst' veelvuldig aan de orde kwam.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan de twee andere leden van het, destijds fameuze, hooglerarentrio in de farmacie in Groningen: wijlen Tekke Huizinga en de éminence grise Henk van Os, hier vanmiddag ook aanwezig.

In de jaren '60-'80 bezorgden zij de subfaculteit Farmacie van de Rijksuniversiteit Groningen een buitengewoon goede reputatie als opleidingscentrum voor apothekers en wetenschappers. Het is voor mij een eer dat ik mij tot hun leerlingen mag rekenen.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan de Hooggeleerde Jöran Schill, in leven hoogleraar in de Analytische Chemie aan de Universiteit van Uppsala, Zweden.

Voor de wijze lessen – zowel op het vakgebied als op het gebied van researchethiek – tijdens een studieverblijf in 1976 ben ik hem zeer erkentelijk.

Woorden van diepe erkenning en bewondering wil ik ook uitspreken over wijlen Sidney Riegelman, in leven hoogleraar Farmacokinetiek aan de University of California, San Francisco, die mij inwijdde in de leer van de farmacokinetiek en goede researchpraktijken.

Dit zou, naar veel later bleek, een omslag in mijn carrière, ja in mijn hele leven tot gevolg hebben en de basis vormen van mijn werkzaamheden van de afgelopen 20 jaar.

De Hooggeleerde Doornbos, beste Durk, wil ik danken voor de vele leerzame discussies die ik met je mocht hebben, vooral ook toen je als co-referent voor mijn proefschrift optrad. Je toonde niet alleen een universeel wetenschapper te zijn, maar vooral ook een zeer goede beleidsmaker, met een uitstekende visie betreffende onderwijs en onderzoek binnen de farmacie.

Vooraf door jouw toedoen is het bestuur van deze Universiteit overtuigd geraakt van het nut van deze leerstoel.

Hooggeleerde De Zeeuw, beste Rokus,

De afgelopen 25 jaar hebben onze wegen elkaar regelmatig gekruist. Je hebt me intensief begeleid als promotor en later wegwijs gemaakt in de jungle van internationale wetenschap, waardoor je een stuk watervrees bij mij wegnam.

Amerika is voor ons beiden een tweede vaderland geworden.

We zijn allebei gegrepen door de dynamiek van onze Amerikaanse vakbroeders en bij jou vond ik onmiddellijk begrip en steun toen ik in Nederland iets wilde initiëren wat hier onbekend was, maar waarvan ik het nut in Amerika had gezien.



Jij was het ook die het grote belang van de regelgeving van de FDA inzag en vooral de impact die dit kon hebben voor het geneesmiddelenonderzoek in ons land.

Ik dank je voor je niet aflatende steun in dezen.

Hooggeleerde Orië, beste Dick; zeergeleerde Van Bork, beste Eudia, In 1970, in een tijd dat er nog nauwelijks professionele interactie was tussen medici en farmaceuten, zagen jullie reeds de synergie van zo'n interactie in en benaderden ons met het verzoek gezamenlijk onderzoek te doen naar enkele geneesmiddelen in patiënten met obstructieve longziekten. Er volgden vele studies naar de farmacokinetiek en farmacodynamiek van deze middelen, waar later patiënten veel baat bij hadden. De vruchtbare samenwerking resulteerde ook in de oprichting van een gezamenlijke researchgroep, die tot grote bloei kwam en waarin ook vele andere collegae van het Academisch Ziekenhuis in Groningen en Beatrixoord in Haren participeren. Ik dank jullie zeer voor de professionele en persoonlijke vriendschap. Ik heb veel van jullie geleerd en ben blij dat jullie hier vanmiddag aanwezig zijn.

88

Dr. Jerry Skelly, Dr. Bernie Cabana, Dr. V.K. Prasad en Dr. Ed Purich, destijds wetenschappers bij de Amerikaanse Food en Drug Administration in Washington DC, ben ik veel dank verschuldigd voor het feit dat zij mij, in het begin van de jaren tachtig, tijdens de ontstaansperiode, inwijdden in de regels van goede research-praktijken.

Zeer veel dank ben ik ook verschuldigd aan mijn collega's, wetenschappers en bestuurders van Pharma Bio-Research die mij steunen en de ruimte geven om mijn functie als hoogleraar te kunnen vervullen naast het drukke bestaan in Zuidlaren.

Een bijzonder woord van dank ook aan een viertal van mijn medewerksters, te weten Dr. Madelijn Marquenie-van der Werff, Antoinette van der Maas-van Kuyk, Nelleke Donkervoort-Duisenberg en Anita Finders-Creusen, die op buitengewoon enthousiaste wijze mij geholpen hebben bij het tot stand komen van deze rede.

Het was een hele klus.

Dames en Heren studenten,
In mijn rede heb ik benadrukt dat het huidige geneesmiddelenonderzoek nog tekortkomingen vertoont, die voor een groot deel te wijten zijn aan een gebrek aan scholing. Ik hoop hier snel verbetering in

te brengen en jullie zijn mijn eerste 'proefpersonen'. Ik ben ervan overtuigd dat het experiment lukt.

Mijnheer de Rector Magnificus,
Graag wil ik u, het College van Bestuur, het College van Decanen en het Bestuur van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen danken voor het vertrouwen dat u in mij stelt blijkens uw besluit mij te benoemen op deze nieuwe leerstoel.

Met de instelling van de leerstoel Kwaliteitsmanagement in Geneesmiddelenonderzoek en -productie heeft deze Universiteit een wereldprimeur.

Het doet mij genoegen dat ik met deze rede de hier aanwezigen het belang van dit ordinariaat heb mogen illustreren.

Ik zal uw vertrouwen in mij niet beschamen.

Ik dank u, en u allen, hier in zo groten getale vanmiddag aanwezig, voor uw geduldige en buitengewoon gewaardeerde aandacht.

Dixi.

november 1997





A

AAHC (Association of Academic Health Centers). Conflicts of Interest in Academic Health Centers. AAHC Task Force on Science Policy. Policy paper 1. AAHC, Washington, DC, VS (1990)

AAMC (Association of American Medical Colleges). The maintenance of high ethical standards in the conduct of research. AAMC, Washington, DC, VS (1982)

AAMC (Association of American Medical Colleges). Framework for Institutional Policies and Procedures to Deal with Misconduct in Research. AAMC, Washington, DC, VS (1989)

AAU (Association of American Universities). Integrity of Research. AAU, Washington, DC, VS (1985)

AAU (Association of American Universities). Framework for Institutional Policies and Procedures to Deal with Fraud in Research. AAU, Washington, DC, VS (1988, revised 1989)

AAUP (American Association of University Professors). Statement on plagiarism. *Academe* (1989) (september/oktober): 47-48

ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry). Fraud and malpractice in the context of clinical research. Association of the British Pharmaceutical Industry, Londen, Verenigd Koninkrijk (1992)

AFCR (American Federation of Clinical Research). AFCR Guidelines for the responsible conduct of research. *Clinical Research* (1989) 37: 510-511

Andersen, D., Attrup, L., Axelsen, N. en Riis, P. Scientific Dishonesty & Good Scientific Practice. Danish Medical Research Council. Kopenhagen, Denemarken (1992)

Anderson, M.A. GLP Essentials: a concise guide to Good Laboratory Practice. Interpharm Press Inc. Buffalo Grove, IL, VS (1995)

Anonymus. Warm Praise for a Whistle-Blower (news and comment). *Science* (1991) 251: 1552

Anonymus. FDA lists 10 danger zones for trial noncompliance. *Clinical Trials Advisor* (1996a) 2: 22-23

Anonymus. Wetenschap met voorkennis. *de Volkskrant* (1996b) 14 september

- Anonymus. Diekstra stapt op als gevolg van plagiaat-affaire. *de Volkskrant* (1996c) 7 december
- Anonymus. Neuroloog verdacht van datafraude. *NRC Handelsblad* (1996d) 16 december
- Anonymus. BASF blasts \$8 billion US suit on Synthroid study. *Scrip* (1997a) No 2235/2236: 8
- Anonymus. Knoll settles Synthroid suit for \$98m. *Scrip* (1997b) No 2257: 7
- Anonymus. Court moves to approve Synthroid suit. *Scrip* (1997c) No 2282: 10
- Anonymus, 'Das machen doch alle'. *Der Spiegel* (1997d) 30 juni 1997
- Anonymus. Neuroloog schuldig aan wetenschappelijke fraude. *Nieuwsblad van het Noorden* (1997e) 7 november
- Anonymus. Commissie: Fraude bij onderzoek door neuroloog Almelo. *NRC Handelsblad* (1997f) 14 november
- Anonymus. Neuroloog fraudeerde met patiëntengegevens. *de Volkskrant* (1997g) 18 november
- Atterstam, I. Karolinska Institute rocked by research misconduct. *The Lancet* (1997) 350: 643

B

- Bailar, J.C. III, Council of Biology Editors, Editorial Policy Committee. Ethics and policy in scientific publication. Council of Biology Editors, Bethesda, MD, VS (1990)
- Blumenthal, D., Campbell, E.G., Anderson, M.S., Causino, N. en Louis, K.S. Withholding Research Results in Academic Life Science: Evidence from a national survey of faculty. *The Journal of the American Medical Association* (1997) 277: 1224-1228
- Borst, P. Wetenschapper gewurd. *NRC Handelsblad* (1997) 8 maart
- Bouvy, M. Generieke formuleringen en specialités met levothyroxine blijken even effectief te zijn. *Pharmaceutisch Weekblad* (1997) 132: 698
- Brinkgreve, C. Buiten de orde. *NRC Handelsblad* (1997) 2 april
- Brown, L. Good Clinical Practice. Scrip Reports. 5th Edition. PJB Publications Ltd. Richmond, Surrey, Verenigd Koninkrijk (1997)
- Burgess, B.S. Misconduct in Scientific Research. In: Beach, D. The Responsible Conduct of Research. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Federal Republic of Germany, VCH Publishers Inc., New York, NY, VS (1996) Chapter 9

C

- Commission on Research Integrity. Integrity and misconduct in research. U.S. Department of Health and Human Services (1995) 3 november (70 pp)

CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Note for Guidance: Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community. Commission of the European Community, Brussel, Belgie (1990) 11 juli

D

Della Paschoa, O. Good Academic Research Practice (GARP): What is it all about? *Hora Est* (1997) 15: 11

Diener, H.C., Cunha, L., Forbes, C., Sivenius, J., Smets, P. en Lowenthal, A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of the Neurological Sciences* (1996) 143: 1-13

Dijkhuis, J.J. en Janssen, M. De storm achter de stilte: René Diekstra ontfaelt de tijd. In: Leiden in last: de zaak Diekstra nader bekeken. Elmar, Rijswijk (1997)

Dong, B.J., Hauck, W.W., Gambertoglio, J.G., Gee, L., White, J.R., Bubp, J.L. en Greenspan, F.S. Bioequivalence of Generic and Brand-name Levothyroxine Products in the Treatment of Hypothyroidism. *The Journal of the American Medical Association* (1997) 277: 1205-1213

E

Eckert, C.H. Bioequivalence of Levothyroxine Preparations: Industry Sponsorship and Academic Freedom. *The Journal of the American Medical Association* (1997) 277: 1200

EEC (Council of the European Economic Community). Directive 87/18/EEC on Harmonization of Laws, Regulations, and Administrative Provisions Relating to the Application of the Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of their Applications for Tests on Chemical Substances. *Official Journal of the European Community* No L 15 (1987): 29-30

EEC (Commission of the European Communities). Commission Directive 91/356/EEC. Good Manufacturing Practice for medical products for human use. *Official Journal of the European Community* No L 193 (1991a) 17 juli

EEC (Commission of the European Communities). Commission Directive 91/507/EEC modifying the Annex to Council Directive 75/318/EEC on the approximation of the laws of Member States relating to the analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products. *Official Journal of the European Communities* No L 270 (1991b) 26 september

EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Note for Guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95 (ICH Topic E6: Guideline for Good Clinical Practice). EMA, Londen, Verenigd Koninkrijk (1996) 17 juli

Enserink, M. De dode zieken van dokter G. *Intermediair* (1996) 32 (51): 26-29



Enserink, M. Dokter G. wankelt. *Intermediair* (1997a) 33 (8): 33-35

Enserink, M. Geheimen rond dr. G. *Intermediair* (1997b) 33 (46): 35

EPA (United States Environmental Protection Agency). Good Laboratory Practice Standards. Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA). 40 Code of Federal Regulations Part 160. *Federal Register* 48: 53922 (1983a) 29 november

EPA (United States Environmental Protection Agency). Good Laboratory Practice Standards. Toxic Substance Control Act (TSCA) 40 Code of Federal Regulations Part 792. *Federal Register* 48: 53946 (1983b) 29 november

F

94

FDA (United States Food and Drug Administration). Current Good Manufacturing Practice for blood and blood components. 21 Code of Federal Regulations, Chapter 1 Part 606. *Federal Register* 40: 53532 (1975) 18 november

FDA (United States Food and Drug Administration). Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 21 Code of Federal Regulations, Chapter 1 Part 320. *Federal Register* 42: 1634, 1648 (1977) 7 januari

FDA (United States Food and Drug Administration). Good Laboratory Practice regulations for Nonclinical Laboratory Studies. 21 Code of Federal Regulations, Chapter 1 Part 58. *Federal Register* 43: 59986 (1978) 22 december

FDA (United States Food and Drug Administration). Protection of Human Subjects. 21 Code of Federal Regulations, Chapter 1 Part 50. *Federal Register* 45: 36390 (1980) 30 mei

FDA (United States Food and Drug Administration). Institutional Review Boards. 21 Code of Federal Regulations, Chapter 1 Part 56. *Federal Register* 46: 8975 (1981) 27 januari

FDA (United States Food and Drug Administration). Applications for FDA approval to market a new drug and an antibiotic drug. 21 Code of Federal Regulations, Chapter 1 Part 314. *Federal Register* 50: 7493 (1985) 22 februari

FDA (United States Food and Drug Administration). Investigational New Drug Application. 21 Code of Federal Regulations, Chapter 1 Part 312. *Federal Register* 52: 8831 (1987) 19 maart

FDA (United States Food and Drug Administration). Protection of Human Subjects. 45 Code of Federal Regulations Part 46. *Federal Register* 56: 28012, 28022 (1988) 18 juni

FDA (United States Food and Drug Administration). Memorandum of Understanding Between the Food and Drug Administration and the Ministry of Welfare, Health and Cultural Affairs of the Netherlands. *Federal Register* 54: 13951-13953 (1989) 6 april

Frankel, M.S. Professional Societies and Responsible Research Conduct. In: Panel on Scientific Responsibility and the Conduct of Research, National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, Institute of Medicine. Responsible Science: Ensuring the integrity of the Research Process, Volume II. National Academy Press, Washington, DC, VS (1993) p.26-47

Frankel, M.S. Integrity in Scientific Research (five video vignettes): (1) Only a Bridge, (2) Noah's Dilemma, (3) Of Mice and Mendoza: Sharing in Science, (4) Where Credit is Due, (5) The Whole Truth, Discussion and Resource Guide. AAAS, Washington, DC, VS (1996)

Friedman, P.J. Correcting the literature following fraudulent publication. *The Journal of the American Medical Association* (1990) 263:1416-1419

G

Gorman, C. Breast cancer: a diagnosis of deceit: a prominent researcher fudged data in a study that led surgeons to change how they operate on patients. *Time Magazine* (1994) 143 (13) 28 maart

Grayson, L. Scientific deception: an overview and guide to the literature of misconduct and fraud in scientific research. The British Library. Londen, Verenigd Koninkrijk (1995)

Griffin, J.P. Medicines Control within the United Kingdom. In: Griffin, J.P.; D'Arcy, P.F. en Harron, D.W.G. (Eds.) Medicines: Regulation, Research and Risk. Queens University, Belfast, Noord-Ierland (1992)

H

Hamilton, D.P. NIH Finds Fraud in Cell Paper (news and comment). *Science* (1991) 251: 1152-1154

Harvard Medical School. Faculty policies on integrity in science. Harvard University Faculty of Medicine, Boston, MA, VS (1994)

Heir, R.S. Good Manufacturing Practice: an historical overview and actual status. *Drug Information Journal* (1994) 28: 957-963

Helder, Th. Aan het woord. *Toxicologische Communicaties, Data en Documentatie* (1993) 16: 26-28

Hodges, C. Investigating, reporting, and pursuing fraud in clinical research: legal aspects and options in England and Wales. In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) Fraud and Misconduct in Medical Research. BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996). Chapter 6

Horowitz, A.M. Fraud and scientific misconduct in the United States. In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) Fraud and Misconduct in Medical Research. BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996). Chapter 10

I

ICH (International Conference on Harmonisation). ICH Harmonised Tripartite Guideline - Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonisation, Genève, Zwitserland (1996) 1 mei

ISO (International Organization for Standardization). ISO Standards 9000, 9001, 9002, 9003, 9004. International Organization for Standardization, Genève, Zwitserland (1987)



ISO (International Organization for Standardization). ISO 9000 Quality management: ISO standards compendium. International Organization for Standardization, Genève, Zwitserland (1994a)

ISO (International Organization for Standardization). ISO Standard 9001: Quality systems -Model for quality assurance in design, development, production, installation and servicing. International Organization for Standardization, Genève, Zwitserland (1994b)

ISO (International Organization for Standardization). ISO Standard 9002: Quality systems -Model for quality assurance in production, installation and servicing. International Organization for Standardization, Genève, Zwitserland (1994c)

ISO (International Organization for Standardization). ISO Standard 9003: Quality systems -Model for quality assurance in final inspection and test. International Organization for Standardization, Genève, Zwitserland (1994d)

ISO (International Organization for Standardization). ISO Standard 8402: Quality management and Quality Assurance - Vocabulary. International Organization for Standardization, Genève, Zwitserland (1994e)

ISO (International Organization for Standardization). ISO, ISO 9000, ISO 14000. International Organization for Standardization, Genève, Zwitserland (1997)

J

Juran, J.M. Summary, Trends and Prognosis. In: Juran, J.M. (Editor-in-chief) A History of Managing for Quality: The Evolution, Trends, and Future Directions of Managing for Quality. ASQC Quality Press. Milwaukee, WI, VS (1995) Chapter 18

K

Kendall, V. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products. Scrip Reports, BS 792. PJB Publications, Richmond, Verenigd Koninkrijk (1996)

KNAW, VSNU en NWO (Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen; Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten; Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek). Notitie inzake Wetenschappelijk Wangedrag. KNAW, Amsterdam (1995)

Köbben, A.J.F. Een platform voor ethiek. In: Mentzel, M.A., Kohnstamm, G.A. en Becker, H.A. Ethische vragen bij sociaal-wetenschappelijk onderzoek. Van Gorcum, Assen. p. 162-178 (1995)

Köbben, A.J.F. Pakkans bij plagiaat is niet veel groter dan bij fietsdiefstal. *NRC Handelsblad* (1996) 22 augustus

Koenen, M. Doofpot dreigt voor fraude-affaire. *Het Parool* (1997) 13 november

Kolfschooten, F. van. Bedrog in de wetenschap. *NRC Handelsblad* (1992) 2 april

Kolfschooten, F. van. *Valse Vooruitgang: Bedrog in de Nederlandse wetenschap.* Pandora Pockets, Uitgeverij Contact, Amsterdam (1996)

Koshland, D.E. Fraud in Science. *Science* (1987) 235: 141

L

LaFollette, M.C. Paycheques on a Saturday night: a brief history and analysis of the politics of integrity in the United States. In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) *Fraud and Misconduct in Medical Research.* BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996). Chapter 1

Legat, D. Hewlet Packerd Europe. TQM and the quality of management. In: Zink, K.J. (Ed.) *Successful TQM: Inside stories from European Quality Award winners.* Gower Publishing Limited. Hampshire, Verenigd Koninkrijk (1997)

Lock, S. Research Misconduct: a résumé of recent events. In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) *Fraud and Misconduct in Medical Research.* BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996a). Chapter 2

Lock, S. Fraud and the editor. In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) *Fraud and Misconduct in Medical Research.* BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996b). Chapter 16

M

Maas, J. en Hoogendijk, M (Red.) *Lessen in kwalisofie: Een synthese van kwaliteitszorg en filosofie.* Kluwer Bedrijfswetenschappen, Deventer (1996)

Macrina, F.L. Scientific integrity. In: Macrina, F.L. *Scientific integrity: an introductory text with cases.* ASM Press. Washington, DC, VS (1995) Chapter 1

Manowitz, N.R., Mayor, G.H., Klepper, M.J. en DeGroot, L.J. Subclinical hypothyroidism and euthyroid sick syndrome in patients with moderate-to-severe congestive heart failure. *American Journal of Therapeutics* (1996) 3: 797-801

Marshall, E. Trial Set to Focus on Peer Review (news and comment). *Science* (1996) 273: 1162-1164

Ministry of Health and Welfare of the Government of Japan, Ministry of International Trade and Industry of the Government of Japan en the Ministry of Welfare, Health and Cultural Affairs of the Netherlands. *Arrangement* (1988) 27 december

Monash University. *Code of practice for the supervision of masters degree candidates undertaking a thesis/research project.* Monash University, Clayton, Victoria, Australië (1996)

N

NAS (National Academy of Science), Committee on the Conduct of Science. *On Being a Scientist.* National Academy Press, Washington, DC, VS (1989)



NH & MRC (National Health & Medical Research Council). Statement on Scientific Practice (1990) In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) *Fraud and Misconduct in Medical Research*. BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996)

O

Oakland, J.S. *Total Quality Management: The route to improving performance*. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, Verenigd Koninkrijk (1993)

Oakland University. *Oakland University's mission and the responsible conduct of research, scholarly activity and education*. Oakland University, MI, VS (1996)

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). *OECD Council decision to adopt the Principles of Good Laboratory Practice*.

Organisation for Economic Co-operation and Development. Parijs, Frankrijk (1981) 12 mei

OECD Organisation for Economic Co-operation and Development). *OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. Number 1: OECD Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997)*. ENV/MC/CHEM(98)17. Organisation for Economic Co-operation and Development. Parijs, Frankrijk (1998)

ORI (Office of Research Integrity). *ORI Newsletter* (1997) 5 (2) maart

Onderzoekscommissie inzake beschuldigingen Diekstra. *Rapport*. Faculteit der Sociale Wetenschappen. Leiden (1996)

P

Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare of the Japanese Government en Ministry of Welfare, Health and Cultural Affairs of the Netherlands. *Arrangement* (1988) 27 december

Powell, R.J. New roles for thalidomide. *British Medical Journal* (1996) 313: 377

Q

Queens University. *A code of research ethics*. Queens University, Kingston, Ontario, Canada (1987)

Queens University. *Policy on Academic Dishonesty*. Queens University, Kingston, Ontario, Canada (1989)

R

RCP (Royal College of Physicians of London). *Fraud and misconduct in medical research*. RCP, Londen, Verenigd Koninkrijk (1991)

Ree, M.M. de. Wolf in schaapskleren. *Pharmaceutisch Weekblad* (1997) 132: 789

Rennie, D. Thyroid Storm (editorial). *The Journal of the American Medical Association* (1997) 277: 1238-1243

Riis, P. Creating a national control system on scientific dishonesty within the health sciences. In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) *Fraud and Misconduct in Medical Research*. BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996).

Chapter 8

Rispens, S.I. Schweinerei schokt Duitse wetenschap. *Intermediair* (1997) 33 (27): 39

S

Schardein, J.L. *Chemically induced birth defects*. Marcel Dekker Inc. New York, NY, VS (1985)

Scholtens, B. Vechten tegen de pillendraaiers. *de Volkskrant* (1997) 3 mei

Spigelman, M.K. Bioequivalence of Levothyroxine Preparations for Treatment of Hypothyroidism (letter). *The Journal of the American Medical Association* (1997) 277: 1199

St James-Roberts, I. Are researchers trustworthy? *New Scientist* (1976a) 2 september: 481-483

St James-Roberts, I. Cheating in science. *New Scientist* (1976b) 25 november: 466-469

Swan, N. Baron Munchausen at the lab bench. In: Lock, S. en Wells, F. (Eds.) *Fraud and Misconduct in Medical Research*. BMJ Publishing Group, Londen, Verenigd Koninkrijk. (1996). Chapter 9

Swazey, J.P., Anderson, M.S. en Lewis, K.S. Ethical problems in academic research: a survey of doctoral candidates and faculty raises important questions about the ethical environment of graduate education and research. *American Scientist* (1993) 81:542-553

T

Taylor, J.M. Historical Perspective. In: Hirsch A.F. *Good Laboratory Practice Regulations*. Marcel Dekker Inc., New York, NY, VS (1989) Chapter 1

Teich, A.H. en Frankel, M.S. *Good Science and Responsible Scientists: Meeting the Challenge of Fraud and Misconduct in Science*. AAAS. Washington, DC, VS (1992)

Tosteson, D.C. *Guidelines for investigators in scientific research*. Harvard Medical School, Boston, MA, VS (1988)

Tromp, H. en Korzec, M. Bedrog in de wetenschap. *Intermediair* (1977a) 13 (14): 3-9

Tromp, H. en Korzec, M. Bedrog in de wetenschap geen zeldzaam verschijnsel. *Intermediair* (1977b) 13 (45): 1-10



U

University of California, Los Angeles. Integrity in research: responding to allegations of misconduct in science. University of California, Los Angeles, CA, VS (1997)

University of California, San Diego. Integrity of research. University of California, San Diego, CA, VS (1995)

University of Delaware. Policies and Procedures Manual. University of Delaware, DE, VS (1996)

University of Scranton. Policy on Research Misconduct. University of Scranton, PA, VS (1989; revised 1992; 1996)

University of South Florida. Guidelines for the responsible conduct of research. University of South Florida, FL, VS (1997)

University of Toronto. The Purple Book. University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (1995)

University of Waterloo. Research ethics: Human Research, Animal Care, Policies and Guidelines. Administrative Guidelines on Misconduct in Research. University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada (1994)

V

VWS (Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport). Sectie Goede Laboratorium Praktijk-jaerverslag. Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Veterinaire Hoofdinspectie. Rijswijk (1996)

W

WHO (World Health Organization). WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. World Health Organization, Division of Drug Management and Policies, Genève, Zwitserland (1994)

Wildermuth, V., Blumenthal, U., Wolff, H. en Wittwer, M. Krebsforscher soll Untersuchungsdaten gefälscht haben. *Bild der Wissenschaft* (1997) 20 mei

Williams, N. Editors Seek Ways to Cope With Fraud. *Science* (1997) 278: 1221

Wise, J. Research suppressed for seven years by drug company (news). *British Medical Journal* (1997) 314: 1145

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. (1964; as amended by the 48th General Assembly, South Africa, 1996)

Afkortingen

AAAS	American Association for the Advancement of Science
AAHC	Association of Academic Health Centers
AAMC	Association of American Medical Colleges
AAU	Association of American Universities
AAUP	American Association of University Professors
ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry
AFCR	American Federation of Clinical Research
AIO	Assistent in opleiding
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
EEC	European Economic Community
EFTA	European Free Trade Association
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EPA	Environmental Protection Agency
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
GARP	Good Academic Research Practices
GCP	Good Clinical Practice
GIDS	Groningen Institute for Drug Studies
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GUIDE	Groningen Utrecht Institute for Drug Evaluation
IBT	Industrial BioTest Corporation
KNAW	Koninklijke Academie van Wetenschappen
KWF	Koningin Wilhelmina Fonds
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Testing of Pharmaceuticals for Human Use
ISO	International Organization for Standardization
JAMA	The Journal of the American Medical Association
LACDR	Leiden/Amsterdam Center for Drug Research
METC	Medisch-ethische toetsingscommissie
NAS	National Academy of Science
NH&MRC	National Health and Medical Research Council
NIH	National Institutes of Health
NNI	Nederlands Normalisatie-instituut
NSF	National Science Foundation
NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek



OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
ORI	Office of Research Integrity
OSI	Office of Scientific Integrity
OSIR	Office of Scientific Integrity Review
RCP	Royal College of Physicians of Londen
SOP	Standard Operating Procedure
VSNU	Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WHO	World Health Organization

Register

A

AAAS, 16, 44
AAHC, 44
AAMC, 28, 42, 44
aanzien, 23, zie ook reputatie, prestige
AAU, 28, 42
AAUP, 44
ABPI, 32
academische titels, 12, 36
administratie, 50, 62, 63
AFCR, 44
Agricultural Research Service, 44
AIDS-virus, 18
American Association for the
 Advancement of Science, 16, 44
American Association of University
 Professors, 44
American Federation of Clinical
 Research, 44
American Institute of Chemists, 20
Andriessen, Mari, 80
apothekers, 36, 63
arbeidsrecht, 36
archief, 49, 52
archiveren, zie archief
artsen, 25, 36, 39, 44, 58, 61, 63
artsenregister, 36, 39
Association of Academic Health
 Centers, 44
Association of American Medical
 Colleges, 28, 42, 44
Association of American Universities,
 28, 42
Association of the British
 Pharmaceutical Industry, 32
audits, 68, 69
Australië, 21, 38, 39, 42, 45

auteurschap, 12, 19, 20, 42
Auteurswet, 36
autoregulatie, 47, zie ook zelfregulatie

B

Baltimore, D., 20
bedrog, 11, 13, 15-17, 23-25, 30, 31, 35, 36,
 39, 40, 44-46, 75
belangenverstrengeling, 26
benedictine, 38, 39
beroepsorganisaties, 44, 45, zie ook
 professionele organisaties
beroepsverenigingen, 28, 38
Besluit bereiding en aflevering van
 farmaceutische producten, 60
betrouwbaarheid, 7, 9, 11, 49, 65, 71, 72
bewijzen (van wetenschappelijk wan-
 gedrag), 27
bioequivalentie, 30, 60
biologische beschikbaarheid, 60
biomedisch onderzoek, 8, 17, 31, 32, 47,
 49, 57, 58, 75, 76, 80
BioTest, 50
Boehringer-Ingelheim, 18, 19
Boots, 30, 31
Brach, M., 30
Breuning, S.J., 37, 38
Buck, H.M., 18
Bureau Veritas, 69
burgerlijk recht, 36-38
Burgerlijk Wetboek, 36

C

Canada, 35, 37, 42, 53
certificaat, 56, 69



certificatie-instelling, 69
Cistron, 29
civiel recht, 36-38
co-auteurschap, 20, 42, zie ook auteurschap
Codes of Practice, 8, zie ook gedragscodes
collega's, 17, 27-29, 33, 41, 47, 77
commissie Hofstee, 33
Commission on Research Integrity, 14
Committee for Proprietary Medicinal Products, 59, 60
consequenties (van wetenschappelijk wangedrag), 35-40, 75
Contract Research Organisations, 63
contractlaboratoria, 50
controle, 27, 32, 41, 45, 50, 52, 65, 69, 72
CPMP, 59, 60

D

Danish Committee of Scientific Dishonesty, 45
Darsee, J., 23
datamassage, 12, 15
Debendox, 38, zie ook benedictine definities
- Good Clinical Practice, 57
- Good Laboratory Practice, 49
- Good Manufacturing Practice, 65
- integrale kwaliteitszorg, 73
- kwaliteit, 71
- kwaliteitsbeheersing, 72
- kwaliteitsborging, 72
- kwaliteitszorg, 73
- wetenschappelijk wangedrag, 13, 14
Deming, W.E., 72
Denemarken, 45, 46, 76
Department of Health and Human Services, 31, 44, 45
Det Norske Veritas Industry - DNV Certification, 69
Diekstra, R., 32, 33, 36
Dingell, J.D., 15
dipyridamole, 18
DNA, 18
Dong, B., 30, 31
Duitsland, 21, 30, 58

E

educatie, 43, 44, 79, zie ook onderwijs, opleiding, scholing, training
EEC, 53, 60, 65, 66, zie ook, Europese Gemeenschap,
EFTA, 53
eindrapport, 20, 39, 52, 55, 71
EMEA, 58, 60
Endorsement of Compliance, 55
Engeland, 21, 44, 58, zie ook Verenigd Koninkrijk
enquête, 15-17
Environmental Protection Agency, 49, 53
EPA, 49, 53
ethiek, 7, 8, 11, 14, 28, 31, 41, 42, 44, 46, 57-62, 77, zie ook researchethiek, wetenschapsethiek
Europa, 18, 45, 53, 59, 60, 63, 65, 66
European Free Trade Association, 53
Europese Gemeenschap, 59, 60, 66
Europese Unie, 53, 60

F

farmaceutisch onderzoek, 8, 17, 32, 57, 75, 80
farmaceutische industrie, 26, 31, 32, 38, 49, 53, 77, 79
farmacologisch onderzoek, 49, 53, 54, 77, zie ook wetenschappelijk onderzoek
FDA, 31, 32, 49-55, 59, 62, 63, 66, 76, 77
Flint Laboratories, 30
Food and Drug Administration, 31, 32, 49, 52, zie ook FDA
Foundation 41, 38, 39
fraude, 7, 11, 13-15, 17-21, 23, 25-29, 31, 32, 35-37, 39-41, 44-47, 49, 51, 54, 57-59, zie ook wetenschappelijk wangedrag
Fritz Thyssen-stichting, Keulen, 30

G

GARP, 79
GCP, 8, 32, 47, 57-63, 67-69, 71-73, 76-79, zie ook Good Clinical Practice gedragscodes, 8, 41, 44, 45, 58, 75, 76

- geld, 25, 26
geldboete, 27
Gelmers, H.J., 18, 19, 28, 38
geneesmiddelenonderzoek, 8, 9, 11, 26,
27, 32, 36, 50, 53, 54, 57, 62, 63, 65-69,
71-73, 75-77, 79, 80
geneesmiddelenproductie, 7-9, 11, 38,
65-69, 71, 73, 79, 80
geneesmiddelontwikkeling, 25, 26, 31,
32, 38, 77
geneesmiddelregistratie, 51-53, 65, 69, 78
General Medical Council, 32, 36
GIDS, 79
GLP, 8, 32, 47, 49-59, 62, 67-69, 71-73,
76-79, zie ook Good Laboratory
Practice
GMP, 8, 61, 65-67, 71, 73, zie ook Good
Manufacturing Practice
goede kliniekpraktijk, 8, 57, zie ook
GCP, Good Clinical Practice
goede laboratoriumpraktijk, 8, 49, 53,
zie ook GLP, Good Laboratory
Practice
goede methode van produceren, 8, 65,
66, zie ook GMP, Good
Manufacturing Practice
goede researchpraktijken, 41, 76, 79, 80
Good Academic Research Practice, 79
Good Clinical Practice, 8, 32, 47, 55, 57,
59, 60, 63, zie ook GCP
- beginselen, 60-62
- definitie, 57
- historie, 57-60
- hoofddoel, 57
- inspecties, 62, 63
Good Laboratory Practice, 8, 32, 47, 49,
52, 53, 57, zie ook GLP
- beginselen, 52
- definitie, 49
- historie, 49, 52-54
- hoofddoel, 49
- inspecties, 54-56
Good Manufacturing Practice, 8, 61, 65,
66, zie ook GMP
- definitie, 65
- historie, 66
- hoofddoel, 65
Goudsmit, J., 18
Groningen Institute for Drugs Studies,
79
Groningen Utrecht Institute for Drug
Evaluation, 79
GUIDE, 79
- ## H
- Harvard Medical School, Boston, MA,
23, 41
Helsinki, Verklaring van, zie Verklaring
van Helsinki
Herrmann, F., 30
herroepen (van publicaties), 12, 20, 23
hyoscine, 39
hypotheses, 12
- ## I
- IBT, 50
ICH, 53, 57, 60
Imanishi-Kari, T., 20
imipramine, 39
Immunex, 29
Industrial BioTest Corporation, 50
informant, 17, zie ook klikspaan, ver-
klikker, whistle-blower
informed consent, 11, 61, zie ook
schriftelijke bereidverklaring
Inspectie voor de Gezondheidszorg, 63
inspecties, 32, 54-56, 62, 63, 76
instituu­tdirecteur, zie wetenschap-
pelijk directeur
integrale kwaliteitszorg, 9, 71-73
- definitie, 73
integriteit, 7, 8, 11, 14, 19, 27, 39, 41, 42,
51, 71, 75, 80
International Conference on
Harmonisation, 53, 57, 60
International Organization for
Standardization, 67, zie ook ISO
interpretatie, 11-15, 24, 61, 71, 77
investigator's brochure, 62
ISO, 67-69, 71-73, 77
ISO 9000, 67-69, 71, 73, 77
- beginselen, 67, 68
- certificering, 69
- historie, 67
ISO 9001, 67-69



J

Japan, 21, 53, 55, 58, 59

K

KEMA Registered Quality Nederland B.V., 69

klikspaan, 27, zie ook informant, ver-
klikker, whistle-blower

klinisch onderzoek, 18, 19, 30-32, 57-61,
63, 72

KNAW, 46, 75, 76

Knoll, 31

Koningin Wilhelmina Fonds, 30

Koninklijke Nederlandse Academie van
Wetenschappen, 46, 75, 76

kwaliteit, 8, 65, 71, 72, 77

- definitie, 71

- organisatie, 71

- wetenschappelijk onderzoek, 7, 9,
27-29, 36, 39, 41-47, 49, 56, 62, 65, 68, 69

kwaliteit van het leven, 8, 77

kwaliteitsaudits, 68, 69

kwaliteitsbeheersing, 71-73

- definitie, 72

kwaliteitsbewaking, 52

kwaliteitsbewustzijn, 80

kwaliteitsborging, 55, 67, 71-73

- definitie, 72

kwaliteitsborgingsafdeling, 52, 72

kwaliteitsborgingsmiddel, 67

kwaliteitsborgingsprogramma, 72

kwaliteitsmanagement, 7, 8, 49, 56, 57,
59, 62, 67, 69, 77-80

kwaliteitsmanagementsystemen, 9

kwaliteitsnormen, 11, 67, 69, 72, 77, 79

kwaliteitsstandaarden, 49, 56, 57, 63, 65,
67

kwaliteitssystemen, 65, 68

kwaliteitszorg, 7, 71, 73, zie ook
integrale kwaliteitszorg

- definitie, 73

kwantitatieve gegevens (van weten-
schappelijk wangedrag), 15, 16

KWF, 30

L

laboratoria, 30, 37, 49, 50, 52, 56

laboratoriumonderzoek, 32, 49, 51, 52,
56

LACDR, 43

Leiden/Amsterdam Center for Drug
Research, 43

levothyroxine, 30

Lloyd's Register Quality Assurance
Ltd., 69

Löwenberg, B., 30

M

maatschappelijke verantwoordelijk-
heid, 7, 8

maatschappij, 7, 15, 32, 33, 39, 40

macht, 23, 25, 26

marktautorisatie, 52, 65

Max-Delbrück-Zentrum für
Molekulare Medizin, Berlijn, 30

McBride, W., 38, 39

Medisch Tuchtcollege, 36

medisch-ethische (toetsings)commissie,
58, 59, 61, 62

Memorandum of Understanding, 55

ME(T)C, 58, 59, 61, 62

Monash University, Australië, 42

monitoring, 49, 52

motieven (van wetenschappelijk wan-
gedrag), 23-26

multicentre onderzoek, 18, 32

N

NAS, 43

National Academy of Science, 43

National Health and Medical Research
Council, 45

National Institutes of Health, 16, 44, 45

National Science Foundation, 16, 17, 31,
44, 45

Nederland, 8, 15, 17-19, 21, 28, 30, 32-36,
38, 46, 54-56, 60, 62, 63, 66-69, 75, 76,
79, 80

Nederlands Normalisatie-instituut,
Delft, 67

Nederlandse Kankerbestrijding, 30

Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, 38, 46, 76
Nederlandse Vereniging voor Neurologie, 19, 28, 38
NH & MRC, 45
NIH, 16, 44, 45
NNI, 67
NSF, 16, 17, 31, 44, 45
NVN, 19, 28, 38
NWO, 38, 46, 76

O

Oakland University, MI, 41
OECD, 49, 53
Office of Research Integrity, 16, 20, 31, 37, 44, 45
Office of Scientific Integrity, 16, 20, 45
Office of Scientific Integrity Review, 45
ombudsman, 46, 76
onderwijs, 33, 36, 43, 46, 76, 79, 80, zie ook educatie, opleiding, scholing, training
onderwijsrechtelijk, 36
onderzoekscultuur, 41, 80
onderzoeksdirecteur, zie wetenschappelijk directeur
onderzoeksinstituut, 7, 8, 12, 25, 27, 32, 33, 38, 46, 63, 68, 79
onderzoeksrapport, 13-16, 20, 49-51, 55, 57, 60, 61, 71
oneerlijkheid, 11, 13, 15, 25, 75
opleiding, 23, 43, 52, 61, 68, 76, zie ook educatie, onderwijs, scholing, training
oplichting, 35
opsporen (van wetenschappelijk wan-gedrag), 27-33, 44
Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling, 49, zie ook OECD
Organisation for Economic Co-operation and Development, 49, 53
ORI, 16, 20, 31, 37, 44, 45
OSI, 16, 20, 45
OSIR, 45
O'Toole, M., 20
overheid, 7, 14, 15, 19, 20, 32, 33, 45-47, 50, 53-56, 58, 62, 63, 76, 77

P

patenten, 29
patiënten, 18, 19, 23, 38-40, 80
peer-review, 29, 30, 44, zie ook redacties, referees
pers, 18, 19, 32
personeel, 50, 52, 55
Pharma Bio-Research International B.V., Zuidlaren, 68
plagiaat, 11-15, 17, 21, 29, 32, 33, 35, 36
Poisson, R., 37
prestige, 24, zie ook aanzien, reputatie
preventie (van wetenschappelijk wangedrag), 7, 21, 41-47, 49, 54, 58, 59, 67, 68, 75
privacy, 58, 61
procedures, 20, 23, 46, 50, 53, 61, 62, 69, 78
productieproces, 65, 73
proefdieren, 17, 50, 51
proefpersonen, 11, 17, 57, 61
professionele organisaties, 28, 33, 38, 47, zie ook beroepsorganisaties
projecten, 12, 25, 42, 44
protocol, 31, 50, 52, 55, 61-63, 71
publicaties, 12, 16, 19, 20, 23, 24, 29-33, 42, 58
publiceren, zie publicaties

Q

Quality Assurance, 71, 72, zie ook kwaliteitsborging
Quality Assurance Unit, 52, 72
Quality Control, 71, 72, zie ook kwaliteitsbeheersing
Quality Management, 71, zie ook kwaliteitszorg
Queens University, Canada, 42

R

rapportage, zie onderzoeksrapport
RCP, 44
redacties, 20, 29, 30, 33, 44, 45, 47, 78, zie ook referees
referees, 19, 29, zie ook peer-review, redacties
referentiemateriaal, 52, 55



registratie-aanvraag, 51
registratie-autoriteiten, 78
registratiedossier, 65
registratieinstelling, 69
reproduceerbaarheid, 51
reputatie, 35, 38, 75, 80, zie ook aanzien,
prestige
researchethiek, 43, 44, zie ook ethiek,
wetenschapsethiek
richtlijnen, 8, 11, 27-29, 32, 41-46, 52, 53,
55, 58-60, 62, 67, 76
- wetenschapsethiek, 41
Rijksuniversiteit Groningen, 43, 79
Rijksuniversiteit Leiden, 33, 43
Rijksuniversiteit Utrecht, 79
RNA, 18
Royal College of Physicians of London,
44

S

schadeclaims, 38, 39
schadevergoeding, 29, 36
scholing, 52, 56, 63, 76, 79, zie ook
educatie, onderwijs, opleiding,
training
schriftelijke bereidverklaring, 58, 62, zie
ook informed consent
Sloan-Kettering Institute, 18
Slutsky, R.A., 19, 20
Softnon-drama, 57, zie ook
thalidomide
SOP's, 52, zie ook standaardwerkvoor-
schriften
sponsors, 30, 50, 62, 72
Staatstoezicht op de Volksgezondheid,
32, 55, 63
standaardwerkvoorschriften, 32, 52, 55,
71, 72
Standard Operating Procedures, 52, zie
ook standaardwerkvoorschriften
Statement of Compliance, 63
statistiek, 12, 19, 20, 68
statistische methoden, 12
strafrecht, 35, 37, 38
stress, 26, zie ook tijdsdruk
studenten, 21, 36
studiedirecteur, 55, zie ook Study
Director

Study Director, 52, zie ook
studiedirecteur
subsidie, 12
subsidieaanvragen, 12
subsidieverlener, zie subsidieverstrekker
subsidieverstrekker, 20, 31, 33, 38, 40, 44,
47
Summerlin, W., 17-19
supervisie, 26, 30, 41, zie ook toezicht

T

randartsen, 36, 61
Technische Universiteit, Eindhoven, 18
testmateriaal, 52, 55
thalidomide, 39, 57, 58, 65, 77
tijdsdruk, 25, 26
toezicht, 50, 55, 63, zie ook inspecties,
supervisie
Total Quality Management, 9, 73, zie
ook integrale kwaliteitszorg
toxicologie, 49, 53, 54
training, 43, 50, 52, 61, 63, zie ook
educatie, onderwijs, opleiding,
scholing
tuchtrecht, 36
Tufts University, MA, 20
Twenteborg Ziekenhuis, Almelo, 18

U

uitgevers, 33
Universiteit van Amsterdam, 18, 36
universiteiten, 8, 23, 33, 36, 38, 41, 42, 45-
47, 56, 76, 79, 80
University of California, Los Angeles,
CA, 42
University of California, San Diego,
CA, 19, 42
University of California, San Francisco,
CA, 30
University of Delaware, DE, 42
University of Pittsburgh, PA, 38
University of Scranton, PA, 41
University of South Florida, FL, 42
University of Stanford, CA, 41
University of Toronto, Canada, 42
University of Waterloo, Canada, 42

V

valsheid in geschrifte, 35
veiligheid, 17, 50, 57, 61, 65
veiligheidsvoorschriften, 52
verantwoordelijkheid, 27, 29, 32, 41, 52, 58, 61, 62, 68
Verenigd Koninkrijk, 36, zie ook Engeland, Wales
Verenigde Staten, 14-17, 19-21, 23, 28, 29, 31-33, 37, 41-44, 46, 47, 49, 52-55, 59, 62, 66, 75, 76
Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten, 46
verenigingsrecht, 36
verenigingstuchtrecht, 36
vergissing, 13, 24
verificatie, 51, 61, 72
verkeerd interpreteren, 11-15, zie ook interpretatie
Verklaring van Helsinki, 8, 57, 58, 60
verklikker, 27, zie ook informant, klikspaan, whistle-blower
veroordeling, 35-38, 50
vertrouwelijkheid, 29, 31, 61
vervalsen, 11-17, 20, 26, 30, 37, 50
verwerpen (van resultaten), 12
verzinnen, 11-16, 19, 20, 37, 50, 80
Veterinaire Hoofdinspectie, 55
voorbeeldfunctie, 26, 41
voorkennis, 29
VSNU, 46

W

Wales, 58, zie ook Verenigd Koninkrijk
wangedrag, zie wetenschappelijk wangedrag
wanprestatie, 36
welzijn, 7, 51, 57, 61
Wereldgezondheidsorganisatie, 53, 60
werkzaamheid, 50, 65
Wet milieugevaarlijke stoffen, 54
Wet op de geneesmiddelenvoorziening, 60, 66
Wet op hoger onderwijs en wetenschappelijk onderzoek, 36
Wet op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, 47, 62
Wetboek van Strafrecht, 35

wetenschappelijk directeur, 7, 25, 27, 33, 41, 54, 72
wetenschappelijk onderzoek, 7, 9, 27-29, 36, 39, 41-47, 49, 56, 62, 65, 68, 69
- kwaliteit, 7, 8, 27, 41, 49, 50, 54, 61, 62, 71, 78, 80
wetenschappelijk wangedrag, 11, 13, 14, 16, 17, 19-21, 23, 26, 27, 29-33, 43, 44, 46, 56, 75
- bewijzen, 27, 52
- consequenties, 35-40, 75
- definitie, 13, 14
- kwantitatieve gegevens, 15, 16
- motieven, 23, 26
- opsporen, 27-33, 44
- preventie, 7, 21, 41-47, 49, 54, 58, 59, 67, 68, 75
- voorbeelden, 11, 12
wetenschappelijke gemeenschap, 15, 19, 27, 29, 33, 41
wetenschapsethiek, 41, 43, 76, zie ook ethiek, researchethiek
whistle-blower, 17, 27, 28
WHO, 53, 60
World Health Organization, 60, zie ook WHO
World Medical Association, 8, 58, 60

Z

zelfregulatie, 27, 47
Zweden, 21



'... Voor de deur van deze aula staat een beeld dat in 1964 is gemaakt door Mari Andriessen met de titel 'De Ontsluierende Waarheid'. Het is een symbool voor de hoge waarde die deze universiteit aan waarheid becht...'

Prof.Dr. J.H.G. Jonkman, 25 november 1997

'De Ontsluierende Waarheid' werd gemaakt door de Nederlandse beeldhouwer Mari Andriessen (1897 - 1979). In 1964 werd het beeldhouwwerk ter gelegenheid van het 350-jarig bestaan van de Rijksuniversiteit Groningen aangeboden door het personeel. Bekende werken van Andriessen zijn onder andere 'De Dokwerker' te Amsterdam en het standbeeld van Dr.Ir. C. Lely op de Afsluitdijk.



Integriteit van biomedisch en farmaceutisch onderzoek

– *Modern kwaliteitsmanagement in geneesmiddelenonderzoek* –

Prof.Dr. J.H.G. Jonkman

Wetenschappers op het terrein van biomedisch en farmaceutisch onderzoek hebben een grote maatschappelijke verantwoordelijkheid; hun onderzoek moet ertoe leiden dat de gezondheid en de kwaliteit van het leven van de mensheid wordt verbeterd.

Derhalve dienen de resultaten van dergelijk onderzoek boven elke twijfel verheven te zijn. In de praktijk blijkt echter dat sommige wetenschappers de verleiding om de werkelijkheid geweld aan te doen niet kunnen weerstaan.

In dit boek wordt een historisch overzicht gegeven betreffende wetenschappelijk wangedrag en fraude bij het uitvoeren van biomedisch en farmaceutisch onderzoek, waarbij de meest spraakmakende gevallen aan de orde komen. Motieven, het opsporen, consequenties en preventie worden uitvoerig behandeld.

De laatste decennia staat kwaliteitsmanagement bij geneesmiddelenonderzoek sterk in de belangstelling. De mogelijkheden van een krachtig systeem van integrale kwaliteitszorg gebaseerd op de wettelijke regels van Good Laboratory Practice en Good Clinical Practice gecombineerd met de vrijwillige toepassing van de ISO 9000-norm worden besproken.

De integriteit van de onderzoeksresultaten kan worden verbeterd door stringente toepassing van deze integrale kwaliteitszorg in combinatie met sterke verbetering van het onderwijs op dit gebied.

De instelling van de leerstoel Kwaliteitsmanagement van Geneesmiddelenonderzoek en -productie aan de Rijksuniversiteit Groningen is een belangrijke stap voorwaarts op weg naar dit doel.

ISBN 90 232 3387 5



9 789023 233879