

Onderzoek tegen betaling

Risico's van contractonderzoek

De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat contractonderzoek naast evidente voordelen ook risico's met zich meebrengt. Het blijkt dat onderzoekers soms onder druk worden gezet om de conclusies die uit hun onderzoeksresultaten voortkomen, aan te passen als die hun opdrachtgever slecht uitkomen. In andere gevallen wordt de publicatie van onderzoeksresultaten verhinderd of vertraagd. Niet alleen commerciële bedrijven, ook overheidsinstellingen en andere non-profitorganisaties maken zich schuldig aan dergelijke praktijken. Als onderzoeksuitkomsten niet of vertekend naar buiten komen, belemmert dit niet alleen de wetenschap, ook de samenleving als geheel heeft daar nadeel van. De verantwoordelijkheid om dit te voorkomen ligt niet alleen bij de onderzoekers, maar ook bij de onderzoeksinstellingen waarin zij werken en bij de financiers van contractonderzoek.

Kalsbeek H. Onderzoek tegen betaling. Risico's van contractonderzoek
Ned Tijdschr Tandheelkd 2009; 116: 371-374

Verantwoording

In *The Journal of the American Dental Association* verscheen onlangs een redactioneel artikel van M. Glick over de betrouwbaarheid van wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd of gefinancierd door instellingen die belang hebben bij bepaalde uitkomsten (Glick, 2006a). Men kan hierbij denken aan farmaceutische bedrijven die de effectiviteit van een geneesmiddel testen of laten testen, maar het kan ook gaan om maatschappelijke organisaties of overheidsinstellingen die hun beleid (laten) evalueren. Met de titel van zijn artikel, 'Opprobrium or opportunity', geeft Glick al aan dat onderzoek door of in opdracht van belanghebbenden kan leiden tot schande of schaamte ('opprobrium'), maar ook gunstige kansen biedt ('opportunity'). Zonder dat er sprake is van onmiskenbare fraude kunnen onderzoekers de resultaten van hun werk onder druk van de opdrachtgever zo vertekend naar buiten brengen dat degenen die er kennis van nemen, worden misleid.

Het onderhavige artikel begint met een ingekorte en bewerkte vertaling van het redactionele artikel in *The Journal of the American Dental Association*. Daarna wordt ingegaan op 2 Nederlandstalige publicaties over de genoemde problematiek. Het artikel eindigt met een commentaar en enkele conclusies.

Artikel van Glick

De reputatie van biomedisch onderzoek is onlangs ernstig aangetast door wetenschappelijke fraude en door publicaties waarin belangrijke feiten, zoals schadelijke bijwerkingen van medicijnen, onvermeld bleven (Glick, 2006b; Kalsbeek, 2007). Het algemeen belang van betrouwbare wetenschappelijke informatie werd daarbij verdrongen door het belang

van organisaties of personen bij bepaalde onderzoeksuitkomsten. In feite gaat het hier om conflicterende belangen. Een belangentegenstelling hoeft niet per se tot een probleem te leiden. Dit gebeurt pas als het belang van de instelling of het eigenbelang van de onderzoeker tot een vertekende weergave van de uitkomsten leidt. De motieven kunnen van financiële aard te zijn. Zowel farmaceutische bedrijven als fabrikanten van apparatuur voelen zich verplicht aan hun aandeelhouders en ze zijn niet alleen geïnteresseerd in de

'Niet alleen commerciële bedrijven, ook overheidsinstellingen en andere non-profitorganisaties oefenen wel eens druk uit op onderzoekers om hen te bewegen hun uitkomsten eenzijdig gekleurd naar buiten te brengen.'

ontwikkeling van nieuwe producten ten bate van de mensheid, maar ook in het maken van winst. Ook privébelangen van de onderzoeker kunnen een rol spelen. Die kunnen bijvoorbeeld verband houden met carrièremogelijkheden of de behoefte aan erkenning in het desbetreffende vakgebied.

Traditioneel waren uitvindingen en andere resultaten van onderzoek afkomstig van academische instellingen. De industrie zorgde voor de verdere ontwikkeling en de marketing ervan. Vandaag de dag voeren particuliere ondernemingen zelf onderzoek uit in eigen laboratoria of ze laten andere instellingen tegen betaling onderzoek doen.

Er zijn onderzoeken uitgevoerd die wezen op een verband

tussen de uitkomst van het onderzoek en de manier waarop het onderzoek werd gefinancierd. Zo is bijvoorbeeld de significante trend gevonden dat in door de farmaceutische industrie gefinancierde onderzoeken waarin een nieuw medicijn met een placebo of met het gangbare medicijn werd vergeleken, het experimentele medicijn vaker als beste naar voren kwam dan in onderzoeken die door een non-profitorganisatie waren betaald (Als-Nielsen et al, 2003). Uit een onderzoek van overzichtsartikelen over het effect van passief roken bleek dat, wanneer de uitvoering van het onderzoek door de tabaksindustrie was betaald, in 94% van de gevallen geen schadelijk effect was gerapporteerd. Als de onderzoekers geen relatie hadden met de tabaksindustrie, had men in slechts 13% van de gevallen geen schadelijk effect gevonden (Krimsky et al, 1998).

Het is tegenwoordig gebruikelijk bij een wetenschappelijke publicatie aan te geven door welke instelling het onderzoek is gefinancierd, maar een belangenconflict kan ook optreden als de auteur een financieel aandeel heeft in een bedrijf dat voordeel kan putten uit een bepaalde uitkomst. De vraag rijst in hoeverre alle mogelijke oorzaken van een

‘Er zijn verbanden gevonden tussen uitkomsten van onderzoek en de wijze waarop het onderzoek werd gefinancierd.’

belangenconflict moeten worden opgehelderd bij de publicatie van een artikel. Zou iedere auteur moeten opgeven aan welke door de industrie gesponsorde bijeenkomsten hij heeft deelgenomen of moeten vermelden dat hij reductie heeft gekregen op de prijs van een door de industrie gesponsorde nascholingscursus? Voor de redactie van een tijdschrift is het absoluut onmogelijk onderzoek te doen naar iedere auteur en elk mogelijk belangenconflict. Gerespecteerde biomedische tijdschriften vertrouwen meestal op de ethische standaard van hun auteurs en op de werkzaamheid van het proces van ‘peer-review’: de beoordeling van manuscripten door andere op het desbetreffende vakgebied deskundige onderzoekers.

De meerderheid van alle onderzoeken, of ze nu wel of niet worden betaald door de industrie, zijn onbevooroordeeld en gebonden aan strenge wetenschappelijke maatstaven en integriteit. Gelukkig zijn er maar weinig mensen die bereid zijn smaad te riskeren, mede vanwege de schande en de verachting die gepaard gaan met het moedwillig veroorzaken van vertekende onderzoeksresultaten. De meesten kiezen ervoor onderzoek te doen waarmee betrouwbare kennis wordt verworven ten voordele van patiënten.

Indien voortgang van wetenschap en techniek wordt nagestreefd, dan is door de industrie betaald onderzoek essentieel en onvermijdelijk. Belangenverstremming is dus niet te voorkomen. Hoe wetenschappers ermee omgaan, hangt af van

hun ethische standaarden en integriteit. De enige mogelijkheid om risico's te vermijden is eventuele belangenconflicten bij wetenschappelijke publicaties duidelijk te vermelden. Dit garandeert dat auteurs zich bewust zijn van hun verantwoordelijkheid ten opzichte van de lezers. Het geeft lezers de mogelijkheid onderzoeksgegevens met meer zekerheid te beoordelen. Ook onderzoeksresultaten die anders uitvallen dan gehoopt, moeten worden geaccepteerd.

Nederlandse voorbeelden

Begin jaren '90 van de vorige eeuw voerden onderzoekers van het Leids Instituut voor Sociaal Wetenschappelijk Onderzoek (LISWO), een aan de Leidse universiteit verbonden instelling, elk jaar onderzoek uit naar het ziekteverzuim in het onderwijs. Opdrachtgever was het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen (OC&W). Toen de uitkomsten over de periode 1993-1994 een onverwacht hoog ziekteverzuim uitwezen, kwam dit het ministerie vanwege de financiële consequenties slecht uit. De ambtenaren weigerden het rapport, tenzij de conclusies werden aangepast. Naar aanleiding van deze gebeurtenis hebben 2 antropologen van het LISWO onderzoek uitgevoerd naar vergelijkbare ervaringen bij andere instellingen en hierover het boek ‘De onwelkome boodschap’ gepubliceerd (Köbben en Tromp, 1999). Veel van degenen die zij benaderden hadden persoonlijk ervaren of wisten uit ervaringen van collega's dat men als onderzoeker in ernstige problemen kan komen als onderzoeksuitkomsten de opdrachtgever onwelgevallig zijn. Het meest extreme geval was de opdrachtgever die zijn gewenste uitkomst al in het onderzoekscontract wilde vastleggen, onder het motto ‘wie betaalt bepaalt’, maar meestal ontstond er pas een probleem op het moment dat het onderzoeksverslag werd voorgelegd aan de opdrachtgever of een door de opdrachtgever ingestelde begeleidingscommissie. In dergelijke commissies zijn, naast de opdrachtgever, vaak ook andere belanghebbende partijen vertegenwoordigd.

Om te voorkomen dat onwelgevallige uitkomsten in de publiciteit kwamen, werden diverse methoden gebruikt. Soms werd druk uitgeoefend conclusies te herschrijven in de voor de opdrachtgever gewenste vorm. Daarbij werd het niet toekennen van vervolgoopdrachten soms als dreigmiddel gebruikt. Als de uitkomst desondanks naar buiten werd gebracht, werd getracht de onderzoeker in diskrediet te brengen door hem ten onrechte van ondeskundigheid te betichten. Opvallend was dat onderzoekers die hun rug recht hielden, vaak niet werden gesteund door hun collega's en superieuren in de organisatie waarin zij werkten. Die hadden vaak meer oog voor de financiële schade voor het onderzoeksinstituut dan voor de wetenschappelijke en maatschappelijke schade die door het publiceren van onjuiste onderzoeksgegevens zou kunnen ontstaan. Het is voorgekomen dat onderzoekers met ontslag werden bedreigd als ze niet bereid waren de conclusies in hun rapport aan de wensen van de opdrachtgever aan te passen.

Köbben en Tromp (1999) concludeerden dat waarschijnlijk maar weinig onderzoekers in staat zijn een dergelijke druk te weerstaan. Dit vergt volgens hen een 'Galileïsche' levenshouding, die maar een enkeling eigen is.

Rapport van de KNAW

In 2005 bracht een werkgroep van de Koninklijke Academie van Wetenschappen (KNAW) het rapport 'Wetenschap op bestelling' uit over de omgang tussen wetenschappelijke onderzoekers en hun opdrachtgevers (KNAW-werkgroep opdrachtonderzoek, 2005). Aanleiding voor dit rapport was een vraag van de minister van OC&W hoe de onafhankelijkheid van onderzoekers die onderzoek uitvoeren in opdracht van derden, kan worden gewaarborgd. Onder 'derden' werden in dit verband zowel commerciële bedrijven begrepen als overheidsinstellingen en andere maatschappelijke organisaties, zoals het College voor Zorgverzekeringen. Uit informatie verstrekt door de diverse onderzoeksinstellingen en op basis van gesprekken met onderzoekers werd geconcludeerd dat velen de noodzaak opdrachtonderzoek uit te voeren als een belemmering ervoeren. De vrijheid zelf de richting van het onderzoek te bepalen, werd gehinderd. In sommige gevallen werd publicatie van uitkomsten tegengehouden en in andere werd druk uitgeoefend om uitkomsten naar buiten te brengen voordat het onderzoek was afgerond. Als het onderwerp van het onderzoek politiek gevoelig lag, voelden onderzoekers de druk om de uitkomsten eenzijdig te interpreteren of alleen de in de ogen van de opdrachtgever gunstige resultaten naar buiten te brengen.

Vanuit de positie van een commerciële opdrachtgever bezien is het begrijpelijk dat men niet wil dat kennis voortkomend uit een door de onderneming gefinancierd onderzoek uitlekt naar een concurrent. Ook is het goed voorstelbaar dat overheidsinstellingen er moeite mee heb-

'Soms weegt het belang van een vervolgoopdracht zwaarder dan dat van een onbevooroordeelde rapportage.'

ben als negatief uitvallende evaluaties van hun beleid algemeen bekend worden. De KNAW-werkgroep pleitte ervoor in de contracten die onderzoeksinstellingen met opdrachtgevers afsluiten, garanties in te bouwen voor de onafhankelijkheid van onderzoekers en voor de vrijheid om de uitkomsten, hoe deze ook uitvallen, te publiceren na een periode van maximaal 6 maanden na de bekendmaking van de uitkomsten aan de opdrachtgever.

Commentaar

De moderne samenleving is voor een belangrijk deel gebaseerd op wetenschappelijke kennis. Het belang van een onbelemmerde voortgang van wetenschappelijk onderzoek kan daarom niet worden overschat. Als bij de uitvoe-

ring van onderzoek het primaire doel, de vermeerdering en verbreiding van kennis, in het oog wordt gehouden, is het verder niet van belang hoe het onderzoek wordt gefinancierd. Dat onderzoekers of onderzoeksinstellingen naast wetenschappelijke ook financiële doelen nastreven, hoeft niet nadelig te zijn. Bovendien, het hebben van bijbedoelingen bij een doelgerichte taak is zeker niet uitzon-

'De verantwoordelijkheid voor het onvertekend naar buiten komen van onderzoeksresultaten ligt bij de onderzoeker, bij de instelling waarbij hij in dienst is en uiteindelijk ook bij de opdrachtgever.'

derlijk, denk aan zorgverleners in de medische wereld bij wie naast het primaire doel, het leveren van gezondheidszorg, ook economische en andere maatschappelijke doelen voor ogen staan. Waar het om gaat, is dat het primaire doel niet door andere doelen wordt overschaduwd. Bij wetenschappelijk onderzoek gebeurt dit als onjuiste of eenzijdig gekleurde informatie als 'kennis' wordt gepresenteerd. Als commerciële of maatschappelijke instellingen onderzoek uitvoeren in eigen beheer, is het begrijpelijk dat de resultaten soms binnenskamers blijven. Van aan de overheid gerelateerde onderzoeksinstellingen, zoals universiteiten, mag echter worden verwacht dat onderzoeksresultaten op enig moment publiek worden gemaakt. Een argument daarvoor is dat hun werkzaamheden grotendeels uit belastinggelden worden gefinancierd en daarom ten goede zouden moeten komen aan de samenleving als geheel.

Een tweede, wellicht nog belangrijker argument is dat het onderzoek en de resultaten daarvan alleen goed kunnen worden beoordeeld binnen het desbetreffende wetenschapsveld. Een belangrijke test op de betrouwbaarheid van het onderzoek en de juistheid van de conclusies is het onafhankelijke beoordelingsproces van het tijdschrift waaraan de publicatie wordt aangeboden. Discussies op wetenschappelijke congressen hebben eenzelfde functie. Alleen een openlijke discussie biedt de kans onderscheid te maken tussen valide en invalide resultaten. Zowel uit het besproken artikel van Glick (2006a) als uit een recente publicatie in het *Geneesmiddelenbulletin* blijkt dat er desondanks misleidende artikelen worden gepubliceerd (Bijl, 2008). Zelfs de resultaten van meta-analysen, die toch als de meest betrouwbare worden aangemerkt, bleken afhankelijk van het al dan niet bestaan van een band tussen de onderzoekers en de industrie.

Uit de besproken publicaties kan worden afgeleid dat het niet uitzonderlijk is dat onderzoekers die contractonderzoek uitvoeren, druk van hun opdrachtgevers ervaren. Om ervoor te zorgen dat zij 'hun rug rechthouden' wordt in het artikel van Glick (2006a) een beroep gedaan op hun integri-

teit en ethisch besef. Een dergelijke op de individuele onderzoeker gerichte benadering is eenzijdig. De omstandigheden waaronder de onderzoeker werkt, spelen immers een niet te onderschatten rol. Welke steun wordt hem of haar vanuit de instelling geboden bij meningsverschillen met een opdrachtgever? Wat weegt voor de instelling het zwaarst: de tevredenheid van de opdrachtgever, zodat er kans is op een vervolgoedracht, of het leveren van betrouwbare kennis? Contracten met opdrachtgevers worden niet met individuele onderzoekers maar met de onderzoeksinstelling afgesloten. Als daarin niet is vermeld dat de uitkomsten van het onderzoek binnen een redelijke termijn kunnen worden gepubliceerd, zal de onderzoeker zich daarbij moeten neerleggen. Uiteindelijk ligt er ook verantwoordelijkheid bij opdrachtgevers. Als die op onderzoekers druk uitoefenen uitkomsten anders te formuleren dan wetenschappelijk verantwoord is, wordt schade toegebracht aan de wetenschap en wordt de samenleving als geheel tekortgedaan.

Literatuur

- *Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL.* Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *J Am Med Assoc* 2003; 290: 921-928.
- *Bijl D.* Financiële banden en concordantie tussen resultaten en conclusies in meta-analysen. *Geneesmiddelenbulletin* 2008; 42: 20-21.
- *Glick M.* Opprobrium or opportunity? *J Am Dent Assoc* 2006a; 137: 1484-1486.
- *Glick M.* Scientific fraud -- real consequences. *J Am Dent Assoc* 2006b; 137: 428-430.
- *Kalsbeek H.* Frauderende onderzoekers. Geloofwaardigheid van wetenschap in het geding. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007; 114: 381-383.
- *Krimsky S, Rothenberg LS, Stott P, Kyle G.* Scientific journals and their authors' financial interests: a pilot study. *Psychoter Psychosom* 1998; 67: 194-201.
- *Köbben AJF, Tromp H.* De onwelkome boodschap of hoe de vrijheid van wetenschap bedreigd wordt. Amsterdam: Jan Mets, 1999.
- *KNAW-werkgroep opdrachtonderzoek.* Wetenschap op bestelling. Over de omgang tussen wetenschappelijk onderzoekers en hun opdrachtgevers. Amsterdam: Koninklijke Academie van Wetenschappen, 2005. Geraadpleegd d.d. 12 september 2008 op <http://www.knaw.nl/publicaties/pdf/20051083.pdf>.

Summary

Research for sale. Risks of contract research

In recent years it has become more and more apparent that contract research not only has obvious advantages, but risks also. It has been found that occasionally investigators are pressed to modify the conclusions of their work if the conclusions conflict with the interests of the funding organisation. In other cases, the publication of results is obstructed or retarded. Not only commercial companies, but also governmental and other non-profit institutions are guilty of these practices. If research findings are not presented or are presented in an altered form, not only will science be obstructed, but also the entire society will suffer. The responsibility for preventing these practices not only falls with the investigators, but also with their research institutions and the funding organisations.

Bron

H. Kalsbeek

Datum van acceptatie: 2 augustus 2008

Adres: dr. H. Kalsbeek, Populierenlaan 1, 2224 EK Katwijk ZH
huib.kalsbeek@xs4all.nl