

Felhívás az orvosbiológiai kutatások reprodukálhatóságának javítására

Az Interacademy Partnership for Health tagakadémiáinak felhívása

Az orvosbiológiai tudományos közösségben egyre többször merül fel az igény a kísérletek reprodukálhatóságának javítására annak érdekében, hogy felgyorsuljon a tudományos haladás, a kísérleteket mielőbb át lehessen ültetni a klinikai gyakorlatba, és minél jobban megtérüljenek a kutatásra fordított összegek. Az egészségügy fejlődése nemzeti és nemzetközi szinten egyaránt sok esetben az orvosbiológiai kutatások eredményének köszönhető, így döntő fontosságú, hogy ezek minél hatékonyabbak legyenek.

Bevezetés

A tudományos haladás kulcsát a reprodukálható és megbízható kutatások adják. A szakmai és általános médiában egyre erősebbek azok a hangok, amelyek az orvosbiológiai kutatásokban a reprodukálhatóság hiányára hívják fel a figyelmet.^{1,2,3}

Ha egy kísérletet az eredetihez hasonló körülmények között megismételnek, és ellentmondó eredmények születnek, akkor reprodukálhatatlannak minősítik az eredeti kutatást. A tudományos munka fontos része a kísérletezés, melynek célja hipotézisek igazolása és/vagy generálása. A kísérletek eredményeit összegyűjtik, elemzik és értelmezik, majd szakmai cikkek segítségével megosztják őket a szélesebb szakmai közönséggel. A tudomány haladásának záloga, hogy a meglévő eredményekre támaszkodva a hipotéziseket finomítsák, valamint újabb és újabb hipotéziseket alkossanak, és ezeket igazolják vagy megcáfolják. Az előrejutás feltétele, hogy igen precíz tudományos cikkek szülessenek reprodukálható eredményekkel – ám ez közel sem valósul meg minden esetben. A reprodukálhatatlanságnak számos jól indokolható oka lehet, például fakadhat az éppen kutatott biológiai rendszerek természetes variabilitásából. Ám az aggodalomra ad okot, hogy jelenleg a kutatások reprodukálhatatlanságának mértéke sokkal nagyobb az elvárhatónál. Ez származhat súlyos szakmai etikátlanságból is, például ha az adatokat meghamisítják vagy kozmetikázzák, ám az ilyen esetekre csak elvétve találunk példát. Sokkal

¹ Van Noorden R (2011). *Science publishing: the trouble with retractions*. Nature, **478**, 26–28.

² The Economist (2013). *Unreliable research: trouble at the lab*. <http://www.economist.com/news/briefing/21588057-scientists-think-science-self-correcting-alarming-degree-it-nottrouble>

³ The Lancet (2014). *Research: increasing value, reducing waste*. <http://www.thelancet.com/series/research>

gyakoribb, hogy a reprodukálhatatlan eredmények megkérdőjelezhető vagy elégtelen kutatási gyakorlatból származnak. Például:^{4,5}

- A szakmai cikkek nem szolgáltatnak teljes körű információt, főként az alkalmazott módszerek tekintetében.
- A kísérleteket elégtelenül tervezik meg, az alkalmazott metodológia vagy maga a kivitelezés kívánivalót hagy maga után.
- Nem kielégítő a statisztikai elemzés.

Az olyan kutatások, amelyeket nem lehet reprodukálni, akadályozzák a tudományos fejlődést, késleltetik az eredmények klinikai gyakorlatba való átültetését, és értékes forrásokat vonnak el. Emellett ez a gyakorlat veszélyezteti az orvosbiológia mint tudomány jó hírnevét, és csökkenti az eredmények társadalmi elfogadottságát. A világ egészségügyi fejlődése sok esetben az orvosbiológiai kutatások eredményeinek köszönhető, így kulcsfontosságú, hogy ezek az eredmények jelentősek, reprodukálhatóak és megbízhatóak legyenek.

A tudomány nemzetközi vállalkozás. Természetesen ez a probléma nem köthető egyetlen nemzethez. Erre a kihívásra világméretű összefogás és együttműködés tud csak megnyugtató megoldást találni. Ezért az Interacademy Partnership (IAP) for Health tagakadémiái ideális helyzetben vannak ahhoz, hogy a szükséges erőfeszítéseket előmozdítsák és segítsék annak érdekében, hogy az orvosbiológiai kutatások gyakorlata mind nemzeti, mind nemzetközi szinten javuljon.

Háttér

2005-ben John Ioannidis professzor cikkében amellelt érvelt, hogy a legtöbb kutatási terv előrevetíti, hogy a kutatásból levont következtetések nagyobb valószínűséggel lesznek hamisak, mint igazak.⁶ Ám igen nehéz számszerűsíteni a reprodukálhatatlanság mértékét a tudományos irodalomban. Egyelőre igen korlátozott adatok állnak rendelkezésre. 2015-ben például *Reproducibility project: psychology* címmel jelent meg tanulmány, amely 100 pszichológiai szaccikk válogatott eredményeit szándékozott reprodukálni. Azt találták, hogy a reprodukálást célzó tanulmányokban az átlagos hatás mértéke csupán fele volt az eredeti cikkek átlagos hatásnagyságának. Az újra elvégzett kísérleteknek mindössze 36%-a számolt be szignifikáns eredményekről, míg az eredeti tanulmányok 97%-a állította, hogy az eredmények

⁴ Fanelli D (2009). *How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data.* PLoS ONE **4**(5). doi: 10.1371/journal.pone.0005738

⁵ John LK, Loewenstein G & Prelec D (2012). *Measuring the prevalence of questionable research practices with incentives for truth telling.* Psychological Science. doi: 10.1177/0956797611430953

⁶ Ioannidis JP (2005). *Why most published research findings are false.* PLOS Medicine **2**(8), e124

szignifikánsak.⁷ Más, ám hasonló következtetéseket vonnak le az ipari alkalmazásokkal foglalkozó cikkek. Ezek azt emelik ki, hogy milyen hatással van a gyógyszerfejlesztés folyamatára az, ha a fejlesztés alapjául szolgáló kutatások eredményei nem reprodukálhatóak.^{8,9}

Az akadémiák korábbi munkássága

Az IAP for Health tagakadémiái már komolyan foglalkoznak a kérdéssel. Az US National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2014-ben adott otthont egy olyan workshopnak, mely az állatkísérletek, illetve az állatokat modellező kísérletek reprodukálhatóságával foglalkozott.¹⁰ A világ minden tájáról összesereglett tudósok azt a rengeteg okot vizsgálták, amelyek miatt az ilyen kísérletek nem reprodukálható eredményeket hoznak. Emellett javaslatokat tettek arra nézvést, hogy a kísérletek megtervezését, felállítását és kivitelezését hogyan lehet javítani. Felhívták a figyelmet a módszerek pontos leírására. Ezenfelül javasolták, hogy szülessenek egységes irányelvek arról, hogy miként kell beszámolni a kísérleti állatok gondozásáról és alkalmazásáról a szakirodalomban.

2015 áprilisában a UK Academy of Medical Sciences, a UK Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), a UK Medical Research Council (MRC) és a Wellcome Trust közös szimpóziumot szervezett. Az eseményről készült beszámoló szerint nem egyetlen okra vezethető vissza a reprodukálhatatlanság, így nem várható el, hogy egységes megoldás szülessen.¹¹ A következő lépéseket tartották szükségesnek a reprodukálhatóság növelése érdekében:

- Az adatok és módszerek világosabb és átláthatóbb ismertetése.
- Más szakértők tanácsainak figyelembevétele, például együttműködések keretében.
- Segédlet összeállítása a cikkek megírásához, amely biztosítja, hogy a cikkekben szerepeljenek a szükséges információk.
- Új publikációs szabályzatra van szükség, például a kutatási protokollokat előre regisztrálni kellene azért, hogy a publikált eredményeket össze lehessen vetni az eredeti szándékokkal. Emellett szükség van a publikált cikkek szakmai lektorálására is annak érdekében, hogy a korábbi kutatási eredmények továbbra is a köztudatban maradjanak. Igen fontos, hogy a kutatási eredményeket nagyon szigorú szabályok szerint közöljék, hogy a kísérleteket később könnyen reprodukálhassák.

⁷ Open Science Collaboration (2015). *Estimating the reproducibility of psychological science*. *Science* **349**(6251)

⁸ Prinz F, et al. (2011). *Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets?* *Nature Reviews Drug Discovery* **10**, 712.

⁹ Begley CG & Ellis LM (2012). *Drug development: raise standards for pre-clinical cancer research*. *Nature* **483**, 531–533.

¹⁰ <http://www.nap.edu/catalog/21835/reproducibility-issues-in-research-with-animals-and-animal-models-workshop>

¹¹ Academy of Medical Sciences et al. (2015). *Reproducibility and reliability of biomedical research: improving research practice*. <http://www.acmedsci.ac.uk/researchreproducibility>

- A szabványokat és a minőségbiztosítási szabályokat komolyabban kellene venni, esetleg néhány esetben automatizálni lehetne őket.

Néhány, az egész folyamatot befolyásoló tényező elősegítheti az egyes intézkedések gyakorlatba való átültetését, és így végső soron a reprodukálhatóság szintjének növelését eredményezheti. Ezek a következők:

- A tudományos karrier minden szintjén képzéseket kell biztosítani annak érdekében, hogy a kutatási módszerek és tervek javuljanak. Emellett a statisztikai ismereteket is bővíteni kell.
- A kutatók figyelmét fel kell hívni a reprodukálhatóság fontosságára, és bővíteni kell arról szóló ismereteiket, hogy ez hogyan érhető el.
- Az orvosbiológiai kutatások környezeti feltételeit és kultúráját úgy kell kialakítani, hogy azok a kutatás hatékonyságát és az eredmények érvényességét mozdítsák elő.
- A tudósoknak aktívan részt kell venniük a fenti kérdések belső és külső körökben való nyílt megvitatásában.

Ajánlások

Az IAP for Health szervezet kiáll a korábbi akadémiai és egyéb kutatások következtetései mellett, miszerint erre a fontos kérdésre fel kell hívni a figyelmet, és olyan módszereket kell kidolgozni, melyek segítségével az orvosbiológiai kutatások reprodukálhatósága nő. Az IAP for Health tagakadémiáinak tagsága az akadémiai és tudományos közösségek nemzeti és nemzetközi vezetőiből áll, akik kapcsolatban állnak a legfontosabb szponzorokkal, a döntéshozókkal és a közvéleménnyel egyaránt. Nagyszerűen kihasználhatják egyedi helyzetüket arra, hogy tevőlegesen segítsék a jobb kutatási gyakorlat elterjesztését.

Az IAP for Health tagakadémiái aláírásukkal jelzik, hogy egyetértenek a következőkkel:

- A tudomány előrehaladása szempontjából kulcsfontosságú, hogy a kutatások reprodukálhatósága elérje az optimális szintet. Az egészségügyi helyzet nemzeti és világszintű javításának a lehető legszínvonalasabb eredményeken kell alapulnia. A kutatások eredményességének és az erre fordított forrásoknak a legjobb aránya csak a leginnovatívabb kutatásokkal érhető el.
- Nem egyetlen ok áll a reprodukálhatatlanság hátterében, ezért a következő lépéseket kell tennünk a probléma megoldása érdekében.
 - Az egyetemeknek és a kutatóközpontoknak meg kell változtatniuk a hozzáállásukat, és jutalmazniuk kell a jól megalapozott kutatásokat, valamint az új tudományos eredményeket – leginkább akkor, amikor előléptetési döntéseket kell hozniuk. Az intézményeknek támogatniuk kell a minőségjavulást eredményező tárgyi feltételek megteremtését (például elektronikus laboratóriumi jegyzőkönyvrendszerek [ELN], illetve értékelőrendszerek megvásárlásával), illetve elő kell segíteniük a szakmai segítségnyújtást (például a biostatisztika területén).

- Az anyagi támogatóknak már a kutatás elején latba kell vetniük erejüket azért, hogy az általuk finanszírozott kutatás reprodukálható legyen. Ezt például a kutatási terv szigorú ellenőrzésével tehetik meg annak érdekében, hogy a lehető legobjektívebb legyen az eredmény, és a kutatás statisztikai ereje minél nagyobb legyen.
- A kiadóknak és folyóirat-szerkesztőknek a módszerek, eredmények és adatok tekintetében nagyobb nyíltságra és átláthatóságra kell törekedniük. Emellett nem szabad elzárkózniuk az alapos kutatásokból származó semleges vagy negatív eredmények publikálásától sem. Lépéseket kell tenniük annak érdekében, hogy a szakmai lektorok a kutatás minőségére helyezték a hangsúlyt, ne pedig az eredmények által keltett izgalomra. Ennek érdekében elképzelhető, hogy ki kell zárni a lehetséges részrehajlást, például úgy, hogy a lektorok „vakon” bírálják a cikkeket, azaz nem ismerik a szerzők nevét és hovatartozását.
- A kutatóknak felelősséget kell vállalniuk azért, hogy precízen mutassák be az eredményeiket, akár a tudományos ismeretterjesztőkkel karöltve, ha ez éppen aktuális, és nyíltan vállalják véleményüket a vizsgálatok reprodukálásának kísérletei során.
- Országos szinten az IAP for Health tagakadémiáinak vezetőségi szinten kell döntést hozniuk arról, hogy mi lenne a leghatékonyabb módja a reprodukálhatóság növelésének hazájukban. Ez magában foglalja a következőket.
 - Először tudatosítani kell a reprodukálhatatlanságból adódó hátrányokat és ennek lehetséges okait az Akadémia – vezető szerepű – testületi tagjaiban, majd a szélesebb orvosbiológiai kutatói közösség tagjaiban, beleértve a kezdő kutatókat és a szélesebb társadalmat is.
 - Fel kell keresni a nemzeti befektetőket, fel kell hívni a figyelmüket a problémára, és lépéseket kell kidolgozni annak érdekében, hogy a kutatás gyakorlata színvonalasabbá váljon. Meg kell szólítani a tudományos kutatást finanszírozó ügynökségek vezetőit, a kiadókat, az intézeteket és más szakmai tömörüléseket. Amennyiben lehetséges, az IAP for Health tagakadémiái koordinálhatják a befektetők közötti tárgyalásokat is.
 - Elő kell segíteni, hogy a kutatási környezet és kultúra elősegítse a nagy hatású és eredeti kutatások létrejöttét.
 - Gondoskodni kell arról, hogy az orvosbiológiai kutatói közösség folyamatosan részt vegyen a megoldások keresését és kipróbálását célzó megbeszéléseken.
 - Támogatni kell azt, hogy a kutatók ismereteket szerezzenek a kutatási tervek optimális jellemzőiről és a tisztességes kutatásról.

A tudományt nemzetközi versenypályán üzik, így a reprodukálhatóság elősegítése világméretű feladat, melyet csak közös együttműködéssel lehet megoldani. Mind regionális, mind világszinten a következő feladataink vannak:

- Az IAP for Health tagakadémiái és a regionális akadémiai hálózatok együtt kell, hogy működjenek annak érdekében, hogy e kérdés fontosságára felhívják a figyelmet, valamint hogy

konkrét lépéseket tegyenek a kutatói gyakorlat jobbítása érdekében. Emellett meg kell osztaniuk az ügyről szerzett tapasztalataikat másokkal.

- Az IAP for Health szervezet országos szinten tevékenykedő tagakadémiáinak részt kell vállalniuk a nemzetközi tudományos közösség azon törekvésében, hogy elősegítsék a partnerek közötti kommunikációt az adott problémáról, beleértve a nemzetközi kutatást finanszírozó cégeket és a kiadókat/szerkesztőket is. Keresni kell a lehetőségét, hogy ezeket a megbeszéléseket – ahol csak lehet – elősegítsék.

A munkacsoport

Dorothy Bishop professzor, Egyesült Királyság (elnök)

Alejandro Federico de Nicola professzor, Argentína

David L. Vaux professzor, Ausztrália

Hajera Mahtab professzor, Banglades

Umberto D'Alessandro professzor, Gambia

Gerd Heusch professzor, Németország

Gita Ramjee professzor, Dél-afrikai Köztársaság

Nadira Karunaweera professzor, Sri Lanka

Dr. Story Landis, Egyesült Államok

InterAcademy Partnership for Health

Az IAP for Health az InterAcademy Partnership taghálózata. 78 szervezetből álló tagságában orvosi akadémiák, tudományos akadémiák és orvosi tagozattal rendelkező mérnöki akadémiák vannak.

Az IAP for Health célja az egészség világszintű javítása, többek között azáltal, hogy olyan, konszenzusos nyilatkozatokat hoz napvilágra, melyek fontosak a világ egészségének szempontjából. Az IAP for Health közleményeit – mint ezt is – egy olyan szakemberekből álló munkacsoport készíti el, melynek tagjait a tagakadémiák választották. Egy közleményt akkor hoznak nyilvánosságra, ha a hálózat tagakadémiáinak legalább fele elfogadta.

Jelen közlemény angol nyelvű változata a következő weboldalról tölthető le:

<http://tinyurl.com/IAP-Reproducibility-Statement>

IAP for Health

ICTP Campus, Strada Costiera 11, 34151 Trieste, Italy

Tel.: +39 040 22 40 681

E-mail: iamp@twas.org

Url: www.iamp-online.org

www.interacademies.org

Felhívás az orvosbiológiai kutatások reprodukálhatóságának javítására

2016. augusztus 31-ig a következő akadémiák írták alá a közleményt:

1. National Academy of Medicine (Buenos Aires)
2. Australian Academy of Science
3. Bangladesh Academy of Sciences
4. Federation of European Academies of Medicine
5. Académie Royale de Médecine de Belgique
6. Academia Nacional de Medicina, Brazil
7. Brazilian Academy of Sciences
8. Cameroon Academy of Sciences
9. Canadian Academy of Health Sciences
10. Academia Chilena de Medicina
11. Chinese Academy of Engineering
12. Croatian Academy of Medical Sciences
13. Academy of Sciences of the Czech Republic
14. Academy of Sciences of the Dominican Republic
15. Council of Finnish Academies
16. Académie Nationale de Médecine, France
17. Académie des Sciences, France
18. Georgian Academy of medical sciences
19. Union of German Academies of Sciences and Humanities
20. German National Academy of Sciences, Leopoldina
21. Academia de Ciencias Medicas, Fisicas y Naturales de Guatemala
22. Hungarian Academy of Sciences
23. Academy of Medical Sciences of Iran
24. Accademia Nazionale dei Lincei, Italy
25. Science Council of Japan
26. Kenya National Academy of Sciences
27. Academy of Sciences Malaysia
28. Hassan II Academy of Science and Technology
29. Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences
30. Nigerian Academy of Science
31. National Academy of Science and Technology, Philippines
32. Academy of Medical Sciences of Romania
33. Slovak Academy of Science
34. Academy of Science of South Africa

35. National Academy of Sciences of Sri Lanka
36. Sudanese National Academy of Sciences
37. Royal Swedish Academy of Sciences
38. Swiss Academy of Medical Sciences
39. Tanzania Academy of Sciences
40. Turkish Academy of Sciences
41. Academy of Medical Sciences, UK
42. African Academy of Sciences
43. Caribbean Academy of Sciences
44. Islamic World Academy of Sciences
45. TWAS – The World Academy of Sciences
46. World Academy of Art and Science