

Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek: informed consent en de therapeutische misconceptie

M.C. de Vries en E. van Leeuwen

Zie ook de artikelen op bl. 666, 668, 674 en 685.

- De medisch-ethische beoordeling van onderzoek met proefpersonen is gebaseerd op 2 pijlers: enerzijds ‘toezicht’ door een **medisch-ethische toetsingscommissie (METC)** of de **Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)** op de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek en op de risico’s en belasting voor de proefpersonen en anderzijds ‘informed consent’ door de proefpersoon of diens wettelijke vertegenwoordigers.
- Wanneer er gediscussieerd wordt over de ethische aanvaardbaarheid van onderzoek, dan gaat het meestal om de 1e pijler, het toezicht. **Veel minder vaak worden vragen gesteld bij de 2e pijler, het verkrijgen van informed consent voor het door de toetsende instantie goedgekeurde onderzoek.**
- Een aantal ethische concepten speelt een rol bij de pijler ‘informed consent’. Het belangrijkste is het concept ‘therapeutische misconceptie’: **de misvatting dat deelname aan onderzoek hetzelfde is als het krijgen van een op de persoon afgestemde behandeling door een arts.**
- Van belang hierbij is het **fundamentele verschil tussen de behandelrelatie (tussen arts en patiënt) en de onderzoeksrelatie (tussen onderzoeker en proefpersoon).**
- **Kennis van het concept ‘therapeutische misconceptie’ is essentieel om te verklaren waarom het vaak zo moeilijk is om valide toestemming van proefpersonen te verkrijgen voor medisch onderzoek.**

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:679-83

Op 23 januari 2008 maakte het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht bekend dat bij een gerandomiseerd onderzoek naar de werking van probiotica bij patiënten met acute pancreatitis onverwacht een hogere sterfte was opgetreden in de groep die de probiotica had gekregen (www.umcutrecht.nl/zorg/nieuws/2008/01/onverwacht-hogere-sterfte-in-onderzoek.htm). In totaal overleden 24 patiënten (16%) in de onderzoeksgroep en 9 patiënten (6%) in de controlegroep.^{1 2}

In de media kwamen direct 2 verschillende soorten reacties op het nieuwsbericht: aan de ene kant twijfel over de opzet van het onderzoek, aan de andere kant twijfel over de informatievoorziening aan de proefpersonen. Alleen wetenschappers vroegen zich af of er bij de inclusie wellicht een stratificatieprobleem was opgetreden. De media stelden de vraag of deze uitkomst had kunnen worden voorkomen en of het onderzoek op de juiste wijze was uitgevoerd. De Inspectie voor de Volksgezondheid kondigde een onderzoek aan naar de uitvoering van de studie. **Bij het tv-programma Pauw & Witteman vertelde een patiënt die had deelgenomen aan het onderzoek dat de informatievoorziening**

tijdens de ‘informed consent’-procedure onvoldoende was geweest (aflevering van 24 januari 2008; <http://pauwenwitte.man.vara.nl>). **Hij had in zijn beleving niets gehoord over mogelijke risico’s van deelname aan het onderzoek.** Naar eigen zeggen had hij van de artsen te horen gekregen dat het medicijn zo ‘veilig was als een probioticadrankje uit de supermarkt’. Bovendien had hij ‘net zo goed een huis gekocht kunnen hebben’, toen hij het informed-consentformulier ondertekende.

De reacties in de media op het nieuws uit het UMC Utrecht weerspiegelen de 2 pijlers waarop de medisch-ethische beoordeling van onderzoek met proefpersonen is gebaseerd: enerzijds toezicht door een toetsende instantie zoals een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) op de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek en op de risico’s en de belasting voor de proefpersonen en anderzijds informed consent (geïnformeerde toestemming) door de proefpersoon of diens wettelijke vertegenwoordigers (figuur). Deze 2 pijlers zijn verankerd in de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO).

In dit artikel gaan wij in op enkele ethische concepten die een rol spelen bij de pijler informed consent. De nadruk ligt daarbij op **het concept ‘therapeutische misconceptie’**. **Dit concept is essentieel om te verklaren waarom het zo moeilijk is om valide toestemming van proefpersonen te verkrijgen voor medisch onderzoek.**

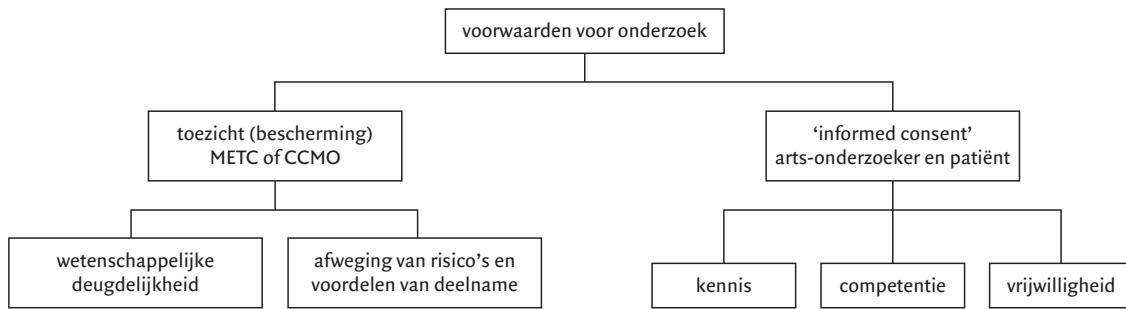
Leids Universitair Medisch Centrum, sectie Ethiek & Recht van de Gezondheidszorg, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Mw.M.C. de Vries, arts in opleiding tot kinderarts en medisch ethicus.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, sectie Ethiek, Filosofie en Geschiedenis van de Geneeskunde, afd. Kwaliteit van Zorg, Nijmegen.

Hr.prof.dr.E.van Leeuwen, medisch ethicus.

Correspondentieadres: mw.M.C. de Vries (m.c.de_vries@lumc.nl).



De 2 pijlers van ethische aanvaardbaarheid van onderzoek. Toezicht wordt gehouden door een lokale medisch-ethische toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). 'Informed consent' komt tot stand in de relatie tussen arts-onderzoeker en patiënt.

INFORMED CONSENT ALS PIJLER VAN ETHISCHE AANVAARDBAARHEID VAN ONDERZOEK

Wanneer er gediscussieerd wordt over de ethische aanvaardbaarheid van onderzoek, dan gaat het meestal om de 1e pijler: het toezicht van de toetsende instantie. Veel minder vaak worden vragen gesteld bij de 2e pijler, het verkrijgen van informed consent voor het door de toetsende instantie goedgekeurde onderzoek. Maar juist ook over deze 2e pijler moet gediscussieerd worden. **Begrijpen proefpersonen bijvoorbeeld wel wat het onderzoek inhoudt? Kunnen zij de risico's en de belasting zelf afwegen? Is het wel mogelijk om valide toestemming te verkrijgen in acute situaties?**

Volgens de onderzoekers uit het UMC Utrecht is hun onderzoek uitgevoerd volgens de regels van de kunst en volgens de wet. Zij wijzen er daarbij op dat het onderzoek methodologisch goed in elkaar zat en dat in ieder participerend ziekenhuis het onderzoek was goedgekeurd door een lokale toetsingscommissie. De onderzoekers beroepen zich dus vooral op de 1e pijler. Zij worden hierin gesteund door 'peer reviewers' van het wetenschappelijke artikel over de resultaten van het onderzoek.³ Maar hoe zat het met de 2e pijler, de geïnformeerde toestemming?

Criteria voor informed consent. Met geïnformeerde toestemming wordt recht gedaan aan het ethische ideaal van respect voor de autonomie van de patiënt. **Een valide informed consent voldoet aan 3 criteria (zie de figuur): kennis, competentie en vrijwilligheid.**

Kennis vereist **dat er voldoende informatie gegeven is om een weloverwogen keuze te maken.** Kennisoverdracht kan echter problematisch zijn. Uit onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat veel patiënten de ontvangen informatiebrieven moeilijk leesbaar en te begrijpen vinden.⁴⁻⁶ **Ook na mondelinge uitleg blijken veel patiënten die instemmen met deelname, misvattingen te hebben over het onderzoeksproces.**⁷⁻⁸ Zij hebben vaak onvoldoende inzicht in een aantal van de noodzakelijke elementen van geïnformeerde toestemming, zoals risico's, procedures, mogelijkheid van

alternatieve behandelingen, duur van de participatie, recht om zich terug te trekken en vrijwilligheid van participatie.

Competentie of wilsbekwaamheid betekent dat proefpersonen de aangeboden informatie kunnen bevatten en de gevolgen kunnen inzien van hun keuze om wel of niet deel te nemen aan het onderzoek. Wanneer onderzoeksbeslissingen zich aandienen bij het begin van het behandeltraject, kunnen patiënten onder bijzonder hoge psychologische en emotionele druk staan. Dan kan zelfs twijfel ontstaan over deze wilsbekwaamheid. De proefpersonen aan het onderzoek van het UMC Utrecht presenteerden zich allemaal met een eerste episode van een acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop. Geen ideale situatie om informatie af te wegen en een doelbewuste keuze te maken. Achteraf kunnen deelnemers dan gaan twijfelen aan hun ogenschijnlijke wilsbekwaamheid op dat moment.

Vrijwilligheid betekent dat de toestemming zonder dwang of beïnvloeding gegeven wordt. Beïnvloeding is echter zeer snel mogelijk. Door de manier van informatie verstrekken of het achterwege laten van informatie beïnvloeden artsen, wellicht vaak onbewust, de keuzen van patiënt en ouders. In de emotionele omstandigheden bij een ernstige ziekte wordt al snel op de arts vertrouwd die de behandeling en het onderzoek aankaart.⁹ Patiënten geven ook aan dat zij het moeilijk vinden om tegen het voorstel van de arts in te gaan, omdat zij bang zijn dat dit gevolgen heeft voor de behandeling.¹⁰ Bovendien kan er dan nog de druk zijn van het binnen enkele uren of dagen moeten beslissen over de onderzoeksdeelname.

THERAPEUTISCHE MISCONCEPTIE

Aparte vermelding bij de procedure voor informed consent verdient **de zogenaamde 'therapeutische misconceptie': de tendens om de wetenschappelijke oriëntatie van het onderzoek te verwarren met de therapeutische oriëntatie van een behandeling.** De therapeutische misconceptie werd **voor het eerst beschreven in 1982 als de misvatting dat deelname**

aan een wetenschappelijk onderzoek hetzelfde is als het krijgen van een door een arts op de persoon afgestemde behandeling.^{11 12} Proefpersonen kunnen moeite hebben om in

te zien dat het doel van het onderzoek is om wetenschappelijke kennis te verkrijgen (ook al draagt dat in de toekomst bij om betere zorg te kunnen leveren); zij kunnen soms moeilijk inzien dat eventueel voordeel voor de proefpersoon zelf formeel slechts een 'bijproduct' van die kennis is.

Uit onderzoek blijkt dat 40-80% van de proefpersonen deze denkfout maakt.¹³ In de huidige medische praktijk, waar onderzoek en behandeling sterk met elkaar verweven kunnen zijn, is de kans op deze misconceptie vrij groot. Patiënten kunnen bijvoorbeeld denken dat zij bij een randomisatie zelf mogen kiezen aan welke arm zij deelnemen of dat artsen dit bepalen op grond van wat het beste voor hen is. Het is dan niet altijd duidelijk dat er willekeurig wordt geloot.

Ook artsen kunnen last hebben van de therapeutische misconceptie. Zij kunnen bijvoorbeeld spanning ervaren tussen hun rol als clinicus en onderzoeker. Zo laten 2 studies zien dat oncologen, zelfs degenen met veel onderzoekservaring, meestal het perspectief van de clinicus aannemen in plaats van dat van de onderzoeker, wanneer zij onderzoeksdeelname bespreken.^{14 15} Vaak is er een oprecht geloof dat door middel van klinische studies er een perfecte harmonie is tussen de doelen van patiëntenzorg enerzijds en wetenschappelijke vooruitgang anderzijds. De best mogelijke zorg lijkt dan te worden geboden in de strenge opzet van een onderzoeksprotocol (Vries MC de, Wit JM, Engberts DP, Leeuwen E van. Norms versus practice: justifying poor informed consent from children in pediatric oncology research. Schriftelijke mededeling).

Behandelrelatie en onderzoeksrelatie. Een fundamenteel uitgangspunt van de ethiek van wetenschappelijk onderzoek is echter dat er een groot verschil is tussen de behandelrelatie tussen arts en patiënt en de onderzoeksrelatie tussen onderzoeker en proefpersoon (<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>).¹⁶

In de behandelrelatie overheerst het individuele belang van de patiënt. De ethische principes van goeddoen en niet schaden zijn hier belangrijk. Incidenteel verkregen nieuwe kennis is secundair aan het uiteindelijke doel van de activiteit, namelijk het geven van een behandeling. Vaak worden behandelingen uitgevoerd zonder de expliciete toestemming van de patiënt. Men spreekt dan van impliciete of veronderstelde toestemming, zoals bij het doen van een venapunctie wanneer de patiënt zijn arm uitsteekt. Patiënten laten behandelbeslissingen vaak over aan hun arts. Onderzoeken laten zien dat veel patiënten (tot 63%) vinden dat hun arts het voortouw moet nemen in het besluitvormings-traject. Slechts 10% van de patiënten vindt dat zij zelf een grote betrokkenheid moeten hebben.^{17 18}

Daarentegen is het doel van de onderzoeker in de onder-

zoeksrelatie om vooruitgang van kennis te bereiken om zo toekomstige behandelingen te kunnen verbeteren. Het therapeutische voordeel is secundair aan het overheersende doel van het verkrijgen van deze kennis. Daarom is voor elke onderzoekshandeling expliciet toestemming vereist. Soms wordt beweerd dat gerandomiseerde studies kunnen voldoen aan de basale plicht van 'therapeutisch' goeddoen vanwege de zogenaamde 'klinische equipoise', de oprechte onzekerheid van de onderzoeker over welke van de trial-armen voor de patiëntengroep als geheel uiteindelijk, na afronden van het onderzoek, het beste zal blijken te zijn.

Het fundamentele verschil tussen deze 2 relaties is dat de ervaren clinicus zijn behandeling selecteert en volgt – rekening houdend met individuele, patiëntspecifieke redenen –, terwijl de onderzoeker afziet van de patiëntgerichte overwegingen en kiest voor loting en randomisatie om een gegeneraliseerd resultaat te verkrijgen voor de hele patiëntengroep, waarbij individuele eigenschappen en voorkeuren dus niet meetellen. En ofschoon in de afweging de voordelen en de risico's van deelname aan onderzoek vaak minstens zo gunstig kunnen zijn als die van een standaardbehandeling, is juist een kenmerk van gerandomiseerde studies dat wij nooit vooraf zeker kunnen weten wat de voordelen en de risico's werkelijk zullen zijn, zoals ook de Utrechtse studie

liet zien. Met het desondanks communiceren naar proefpersonen van de absolute gelijkheid van de verschillende onderzoeksarmen wordt de kans op de therapeutische misconceptie vergroot.¹⁹

BESCHOUWING

Het verkrijgen van valide toestemming is geen eenvoudige taak. De informed-consentprocedure zou moeten beginnen met het verhelderen van de situatie: een proefpersoon die denkt dat hij een op de persoon afgestemde therapie zal krijgen, terwijl hij wordt behandeld volgens een onderzoeksprotocol, kan geen valide toestemming geven. Proefpersonen hebben recht op een redelijke mogelijkheid om tot een goede beslissing te komen over onderzoeksdeelname. Daarvoor is het noodzakelijk dat artsen en onderzoekers helder het verschil uitleggen tussen de behandeling in het betreffende onderzoek en de standaardbehandeling.²⁰

Dit kan een tijdrovende taak blijken, vooral in een setting waarin onderzoek en behandeling sterk met elkaar verweven zijn. Wanneer het onderzoek een acute aandoening betreft en het bij de experimentele conditie om toediening van een voedingssupplement gaat, zoals bij de Utrechtse studie, lijkt een terugval op klinische equipoise voor de hand te liggen. Goedkeuring door een METC en de redelijke verwachting van klinische equipoise kunnen de toestemmingsprocedure echter nooit vervangen.

Goed geformuleerde informatiebrieven kunnen onder-

zoekers helpen om uit te leggen welke elementen van een protocol behoren tot het wetenschappelijk onderzoek en dientengevolge optioneel zijn.²¹

In een recent onderzoek binnen de kinderoncologie gaven ouders zelf adviezen over hoe men de kwaliteit van de informatievoorziening zou kunnen verbeteren.²² De informatie moet afgestemd worden op de situatie van de proefpersonen en niet op de juridische eisen – door die laatste worden de patiënt-informatieformulieren vaak erg lang en moeilijk. Ouders wilden ook een duidelijker onderscheid, in tijd en/of gesprekspartner, tussen behandelgesprekken enerzijds en onderzoeksgesprekken anderzijds. Tenslotte wilden zij meer tijd voor hun beslissing.

Juist dit laatste punt is moeilijk te realiseren wanneer het onderzoek direct gestart moet worden na het stellen van de diagnose en de patiënten ernstig ziek zijn, zoals bij de probioticastudie. Een oplossing voor deze situaties zou kunnen zijn om allereerst altijd een naaste van de patiënt bij de informatieverstrekking te betrekken, die meeluistert tijdens de informed-consentprocedure. Daarnaast zou deze procedure meer als proces gezien moeten worden en niet als een momentopname. Wanneer men vaker tijdens de studie (en wanneer de patiënt minder ziek is) uit zou leggen wat de studie inhoudt, wat de risico's zijn en wat het verschil is met een standaardbehandeling, kan men voorkomen dat patiënten achteraf het idee hebben dat zij niet goed zijn voorgelicht.

Opvallend is dat de meeste artsen aangeven weinig onderricht gekregen te hebben in het voeren van toestemmingsgesprekken en de eisen die aan dergelijke gesprekken gesteld moeten worden. Die bekwaamheid onttrekt zich ook aan het oordeel van de toetsingscommissies, die zich beperken tot het beoordelen van de schriftelijke informatie over het onderzoek.

CONCLUSIE

Uit bovenstaande kunnen wij concluderen dat de informed-consentprocedure veel valkuilen kent en dat een echt valide toestemming moeilijk te realiseren is, vooral bij onderzoek naar acute aandoeningen. Bij het optreden van problemen, zoals in het UMC Utrecht, kan daarom achteraf gemakkelijk gewezen worden op gebreken in de toestemmingsprocedure. Het lijkt dan ook noodzakelijk artsen die hierbij betrokken zijn verder te scholen op dit gebied. Daarbij zou de nadruk vooral moeten liggen op de informed-consentprocedure als proces, waarbij de patiënt gedurende de studie meer inzicht krijgt in wat het onderzoek werkelijk inhoudt.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 februari 2008

Literatuur

- 1 Besselink MGH, Santvoort HC van, Buskens E, Boermeester MA, Goor H van, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371:651-9.
- 2 Besselink MGH, Santvoort HC van, Buskens E, Boermeester MA, Goor H van, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxe bij voorspeld ernstige acute pancreatitis: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde trial. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:685-96.
- 3 Santen H van. Patiënten probiotica waren al zieker. *NRC Handelsblad* januari 25 2008.
- 4 Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med*. 2003;348:721-6.
- 5 Grossman SA, Piantadosi S, Covahey C. Are informed consent forms that describe clinical oncology research protocols readable by most patients and their families? *J Clin Oncol*. 1994;12:2211-5.
- 6 Tarnowski KJ, Allen DM, Mayhall C, Kelly PA. Readability of pediatric biomedical research informed consent forms. *Pediatrics*. 1990;85:58-62.
- 7 Wendler D. Can we ensure that all research subjects give valid consent? *Arch Intern Med*. 2004;164:2201-4.
- 8 Greenley RN, Drotar D, Zyzanski SJ, Kodish E. Stability of parental understanding of random assignment in childhood leukemia trials: an empirical examination of informed consent. *J Clin Oncol*. 2006;24:891-7.
- 9 Ong LML, Haes JCJM de, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med*. 1995;40:903-18.
- 10 Heneghan AM, Mercer M, DeLeone NL. Will mothers discuss parenting stress and depressive symptoms with their child's pediatrician? *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):460-7.
- 11 Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW. The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psychiatry*. 1982;5:319-29.
- 12 Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep*. 1987;17:20-4.
- 13 Appelbaum PS, Lidz CW, Grisso T. Therapeutic misconception in clinical research: frequency and risk factors. *IRB*. 2004;26:1-8.
- 14 Joffe S, Weeks JC. Views of American oncologists about the purposes of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1847-53.
- 15 Taylor KM. Integrating conflicting professional roles: physician participation in randomized clinical trials. *Soc Sci Med*. 1992;35:217-24.
- 16 National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington: Department of Health, Education, and Welfare; 1979.
- 17 Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Information and decision-making preferences of hospitalized adult cancer patients. *Soc Sci Med*. 1988;27:1139-45.
- 18 Sutherland HJ, Llewellyn-Thomas HA, Lockwood GA, Tritchler DL, Till JE. Cancer patients: their desire for information and participation in treatment decisions. *J R Soc Med*. 1989;82:260-3.
- 19 Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise. Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hastings Cent Rep*. 2003;33:19-28.
- 20 Appelbaum PS. Clarifying the ethics of clinical research: a path toward avoiding the therapeutic misconception. *Am J Bioeth*. 2002;2:22-3.
- 21 Ungar D, Joffe S, Kodish E. Children are not small adults: documentation of assent for research involving children. *J Pediatr*. 2006;149(1 Suppl):S31-3.
- 22 Eder ML, Yamokoski AD, Wittmann PW, Kodish ED. Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukemia. *Pediatrics*. 2007;119:e849-59.

Abstract

Ethics of medical scientific research: informed consent and the therapeutic misconception

- Ethical approval of research involving human beings is based on two pillars: supervision of the scientific merit of the research and the risks and burdens for participants by an institutional review board (IRB) or the Dutch Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO), and obtaining informed consent from the participant or his or her legal guardian.
- Discussions on the ethical acceptability of a study generally focus on the first pillar, assessment by an IRB. The second pillar, obtaining informed consent, is often neglected.

- Some ethical concepts play a role in obtaining informed consent, especially the concept of the ‘therapeutic misconception’, i.e. that participating in a study is the same as receiving individualised treatment from a physician.
- Of importance in this matter is the fundamental difference between the research relationship (between investigator and participant) and treatment relationship (between physician and patient).
- Understanding the concept of therapeutic misconception is essential to explaining why it is often difficult to obtain valid informed consent from patients for medical research.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:679-83