

Klinisch-wetenschappelijk onderzoek in de psychiatrie: ethische en juridische aspecten

W.A. NOLEN, D.P. ENGBERTS

SAMENVATTING Klinisch-wetenschappelijk onderzoek in de psychiatrie dient aan dezelfde ethische en juridische eisen te voldoen als onderzoek in de somatische geneeskunde: het onderzoek moet deugdelijk zijn; de proefpersoon moet worden geïnformeerd en toestemming geven voor deelname aan het onderzoek en het onderzoek moet zijn toegelaten door een medisch-ethische toetsingscommissie. Wat betreft het criterium 'deugdelijkheid' is er geen aanleiding om psychiatrisch onderzoek een aparte plaats te geven. Onderzoek op het gebied van de psychiatrie dient te voldoen aan dezelfde methodologische eisen van de wetenschap. Hoewel sommige psychiatrische patiënten wilsonbekwaam zijn, zijn de meeste psychiatrische patiënten even goed in staat om over hun deelname aan klinisch-wetenschappelijk onderzoek te oordelen en toestemming te geven als het merendeel van de patiënten met somatische aandoeningen. Placebogecontroleerd onderzoek in de psychiatrie is ethisch toelaatbaar, althans voorzover het kortdurende onderzoeken betreft bij niet al te zieke patiënten. Daarentegen zijn langdurende placebogecontroleerde onderzoeken, zoals naar de werkzaamheid van een geneesmiddel in de onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis, niet of minder toelaatbaar en zijn deze bovendien praktisch gezien niet of nauwelijks te verrichten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 575-584]

TREFWOORDEN ethiek, onderzoek, placebo, psychiatrie

Wetenschappelijk onderzoek met psychiatrische patiënten roept vragen op, waaronder de principiële vraag of het verantwoord is mensen die lijden aan een psychiatrische stoornis, als proefpersonen te includeren in een onderzoek en de toegespitste vraag of juist psychiatrische patiënten wel competent zijn om in vrijheid te kunnen beslissen aan een onderzoek mee te werken.

In dit artikel komen drie vragen aan de orde: (1) is klinisch-wetenschappelijk onderzoek met (psychiatrische) patiënten geoorloofd, en zo ja onder welke voorwaarden; (2) is een psychiatrische patiënt in staat om in vrijheid te beslissen over deelname aan onderzoek; (3) is in de psychiatrie placebogecontroleerd onderzoek toelaatbaar?

IS KLINISCH-WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK GEOORLOFD?

Van oudsher hebben artsen geprobeerd wijzer te worden van de patiënten die zij behandelen. Dat kan op allerlei manieren: door het nauwkeurig observeren en beschrijven van individuele patiënten, het beloop van hun ziekten en de effecten van de uitgevoerde interventies; door retrospectieve analyse van groepen patiënten; of door prospectief uitgevoerde onderzoeken met aan het einde van het spectrum het dubbelblind uitgevoerde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek. Bij retrospectief onderzoek gaat het erom lering te trekken uit wat door de

behandelaar naar beste vermogen is beproefd ten behoeve van de patiënt. Bij prospectief onderzoek wordt de patiënt als het ware uit de behandelingscontext gelicht en binnen het kader van een onderzoeksvraagstelling tot proefpersoon getransformeerd.

In de loop der jaren is een drietal criteria ontwikkeld die tezamen het kader vormen waarbinnen wordt beoordeeld of een klinisch-wetenschappelijk onderzoek moreel aanvaardbaar is. Deze criteria zijn: de wetenschappelijke deugdelijkheid en het wetenschappelijke belang van de onderzoeksopzet; de vrije toestemming van de beoogde proefpersoon voorafgegaan door adequate informatie (*informed consent*); en – in het verlengde van deze beide criteria – een zorgvuldig traject van medisch-ethische toetsing.

Geschiedenis Excessen en wantoestanden op het gebied van medisch onderzoek zijn de aanleiding geweest om tot regelgeving te komen. Een vroeg voorbeeld is de ministeriële verordening die in 1900 in Pruisen werd uitgevaardigd (Vollmann & Winau 1996). Aanleiding was een experimentele ‘vaccinatietherapie’ die door een hoogleraar in Breslau – zonder toestemming van de betrokkenen – was beproefd op prostituees. De gedachtegang achter het experiment was dat immuniteit voor syfilis zou kunnen worden bewerkstelligd door bij niet-besmette personen serum van syfilispatiënten te injecteren. De ‘vaccinatie’ bleek niet werkzaam en vrijwel zeker zijn diverse vrouwen met toenmaals onbehandelbare syfilis besmet. De Pruisische verordening bevat veel elementen die ook in latere regelingen zijn terug te vinden: proefpersonen dienen geïnformeerd te worden over mogelijke nadelige gevolgen van de interventie; zij moeten competent zijn en zij dienen toestemming te hebben gegeven.

In 1947 vormden de wandaden die door nazi-onderzoekers zijn bedreven, de aanleiding tot de code van Neurenberg. Als een onderdeel van het vonnis van het Neurenbergse tribunaal werden hierin voorwaarden geformuleerd waar-

onder medische experimenten aanvaardbaar zijn (De Beaufort & Dupuis 1988). De nazi-experimenten vormden eveneens de achtergrond van de *Verklaring van Helsinki* uit 1964, een document van de World Medical Association, met als ondertitel: *Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects*. De huidige redactie van de *Verklaring van Helsinki* dateert van 1996 (Ten Have e.a. 1997).

Dat het formuleren van verklaringen op zichzelf niet afdoende was, werd in 1966 indringend geïllustreerd door Beecher (Beecher 1966). Zich baserend op 22 publicaties in de reguliere medische vakliteratuur maakte hij duidelijk dat in de Verenigde Staten op ruime schaal patiënten waren blootgesteld aan belastende en schadelijke experimenten zonder dat zij daarvan op de hoogte waren. Hierna kwam in de Verenigde Staten in de jaren zeventig en tachtig strikte regelgeving tot stand (Roberts 1998).

Nederland In Nederland liet regelgevin langer op zich wachten, ondanks een advies uit 1982 van de Centrale Raad voor de Volksgezondheid om tot wetgeving te komen (Centrale Raad 1983). Pas in 1998 verscheen een wettelijke regeling in het *Staatsblad*: de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO; *Staatsblad* 1998). Voorafgaand aan de WMO bestond overigens al wel enige regelgeving van lager niveau via bijvoorbeeld de erkenningsvoorwaarden voor ziekenhuizen en onder invloed van de regelgeving inzake *good clinical practice*.

De WMO verstaat onder medisch-wetenschappelijk onderzoek: ‘onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze, voorzover een en ander niet geschiedt uitsluitend ten behoeve van hulpverlening’. Uit deze omschrijving volgt dat sommige vormen van wetenschappelijk onderzoek niet onder het regime van de WMO vallen, zoals onderzoek met behulp van vragenlijsten, onderzoek van dossiers of databestanden, onderzoek met lichaamsmateriaal dat reeds eerder

werd verworven en bevolkingsonderzoek. Op deze vormen van onderzoek is overigens wel andere regelgeving van toepassing. Indien sprake is van een relatie hulpverlener-patiënt is dat de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Volgens de WGBO is het in principe mogelijk om geanonimiseerd onderzoek van patiëntendossiers te doen, zij het dat het hierbij om een omslachtige procedure gaat. Ook is medisch-wetenschappelijk onderzoek met lichaamsmateriaal mogelijk, mits dit materiaal in het kader van de reguliere patiëntenzorg is verkregen en daarvoor is gebruikt, en mits het materiaal geanonimiseerd wordt. Verder geldt de privacywetgeving, voorlopig nog de Wet persoonsregistraties. Bevolkingsonderzoek ten slotte is onderworpen aan de bepalingen van de Wet bevolkingsonderzoek.

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO)

De WMO maakt onderscheid tussen verschillende typen onderzoek. Allereerst het onderscheid observationeel onderzoek versus interventieonderzoek. Bij observationeel onderzoek gaat het om de beschrijving van een pathologisch of fysiologisch proces dat niet door de onderzoeker is of wordt beïnvloed. Dit onderzoek valt onder de WMO, indien er bij de proefpersoon een (invasieve) handeling wordt verricht, zoals een bloedafname, een scapie, of een MRI-scan. Bij interventieonderzoek daarentegen gaat het om waarnemingen waarbij de onderzoeker het natuurlijke proces wel beïnvloedt, bijvoorbeeld door toediening van een geneesmiddel. Binnen het interventieonderzoek onderscheidt men therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek. Therapeutisch onderzoek is onderzoek waarbij voor de deelnemende proefpersoon de kans aanwezig is dat hij er baat bij heeft. Van niet-therapeutisch onderzoek kan de proefpersoon geen persoonlijk voordeel hebben. Deze onderscheidingen zijn in de WMO van belang voor de wijze waarop de competentie van de proefpersonen – veelal aangeduid met de niet-wettelijke term ‘wils(on)bekwaamheid’ – een rol speelt bij de

informed-consent-procedure en voor de wijze waarop toetsing van het onderzoeksprotocol plaatsvindt. Zo bepaalt het type onderzoek welke commissie bevoegd is de medisch-ethische toetsing te verrichten: de landelijke Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) of een erkende, veelal instellingsgebonden Medisch-ethische Toetsingscommissie (METC). In geval van niet-therapeutisch interventieonderzoek bij wilsonbekwame proefpersonen verricht de CCMO bij uitsluiting de zeer strikte medisch-ethische toetsing. Bij dergelijk onderzoek dient er altijd schriftelijke toestemming te zijn van een gelegitimeerde derde, mag de belasting niet meer dan minimaal zijn en moet het risico verwaarloosbaar zijn. Bovendien moet ook de wilsonbekwame patiënt zo goed mogelijk geïnformeerd worden en zal bij weigering of verzet door de wilsonbekwame – hoe ogenschijnlijk irrationeel ook – toch van diens deelname aan het onderzoek moeten worden afgezien.

De WMO stelt eisen aan de kwaliteit van onderzoek (zie ook Levine 1981): het onderzoek moet relevant zijn; het moet methodologisch van goede kwaliteit zijn; en een heldere, beantwoorbare vraagstelling hebben. Voorts moet het onderzoek op zijn wetenschappelijke merites zijn beoordeeld door een ter zake deskundig gremium; dient de onderzoeker gekwalificeerd te zijn en over toereikende faciliteiten te beschikken; en moet het aannemelijk zijn dat voldoende proefpersonen kunnen worden geworven. Andere eisen die de WMO stelt, zijn: de aannemelijkheid dat het onderzoek tot nieuwe inzichten zal leiden en de evenwichtige verhouding tussen enerzijds het belang van het onderzoek en anderzijds de bezwaren en risico's voor de proefpersonen (het zogenaamde proportionaliteitsbeginsel). Ten slotte moeten de proefpersonen uit vrije wil aan het onderzoek deelnemen en niet onevenredig betaald worden en dienen de proefpersonen op een zorgvuldige wijze te worden voorgelicht – mondeling en schriftelijk – voordat zij eventueel instemmen met deelname aan het onderzoek.

Het is opmerkelijk dat de vraag naar de toelaatbaarheid van patiëntgebonden onderzoek in de WMO niet met zoveel woorden wordt gesteld en beantwoord. De hele regeling kan echter alleen worden begrepen vanuit een voorwaardelijk positief antwoord op die vraag, waarbij de voorwaarden in drie trefwoorden kunnen worden samengevat: deugdelijkheid, toestemming en toetsing.

De toegespitste vraag of klinisch-wetenschappelijk onderzoek met psychiatrische patiënten geoorloofd is, kan in het licht van het voorgaande worden geoperationaliseerd tot de vraag of de psychiatrie een bijzondere plaats inneemt binnen de WMO. Het antwoord hierop is: in beginsel niet. Overigens is de heersende morele overtuiging dat psychiatrische patiënten vanwege hun specifieke kwetsbaarheid alleen als proefpersoon in aanmerking komen, indien zij de enig denkbare populatie vormen waarin een bepaalde onderzoeksvraag kan worden beantwoord (het zogenaamde subsidiariteitsbeginsel). Anders gezegd: onderzoek bij psychiatrische patiënten dient groepsgebonden te zijn.

KAN EEN PSYCHIATRISCHE PATIËNT IN VRIJHEID BESLISSEN?

Volgens de WMO moet de proefpersoon expliciet toestemmen in deelname aan het onderzoek en moet hij daartoe (mede) schriftelijk worden geïnformeerd over wat het onderzoek inhoudt. Deze informed-consent-procedure dient in het onderzoeksprotocol te worden beschreven. Het komen tot de beslissing al dan niet deel te nemen aan een klinisch-wetenschappelijk onderzoek is een proces waarin het aankomt op het verwerken van informatie, het wegen van alternatieven, het taxeren van mogelijke baten en lasten en het anticiperen op uitkomsten. Een belangrijk punt hierbij is of de proefpersoon wilsbekwaam is, waarmee wordt bedoeld: 'dat de patiënt er blijk van dient te geven de op zijn bevattingsvermogen afgestemde informatie te begrijpen naar de mate die voor de aard

en reikwijdte van de te nemen beslissing noodzakelijk is' (Ministerie van Justitie 1994). De samenhang tussen de mate van begrip en de aard en reikwijdte van de beslissing is hierbij van belang: naarmate de gevolgen van een beslissing ingrijpender zijn, dienen hogere eisen aan de wilsbekwaamheid te worden gesteld (Tholen 1999).

Bij psychiatrische stoornissen kan er sprake zijn van beperking van de wilsbekwaamheid. Bij patiënten in een gevorderd stadium van dementie is de wilsbekwaamheid overduidelijk ernstig, zo niet volledig gestoord. Hetzelfde kan het geval zijn tijdens een ernstige psychose, maar desondanks blijken bij zorgvuldige voorlichting veel patiënten met schizofrenie goed te kunnen begrijpen wat hun over eventuele deelname aan een onderzoek wordt uitgelegd (Wirshing e.a. 1998). De wilsbekwaamheid kan daarentegen ook beperkt zijn bij ogenschijnlijk minder ernstige stoornissen zoals een depressie, een paniekstoornis of een dissociatieve stoornis. Al met al is bij psychiatrische patiënten volledige wilsonbekwaamheid zeldzaam, maar is er wel vaak sprake van een zekere beperking van de wilsbekwaamheid, die overigens binnen een diagnostische categorie nog van persoon tot persoon kan verschillen.

Interessant is in dit verband de discussie die momenteel in de Verenigde Staten wordt gevoerd over de toelaatbaarheid van onderzoek in de psychiatrie (Capron 1999; Michels 1999). De kritiek richt zich op niet-therapeutisch onderzoek, op onderzoek waarin gebruikgemaakt wordt van placebo's, op het vermogen van psychiatrische patiënten tot het geven van informed consent en op het risico dat een proefpersoon loopt door aan onderzoek deel te nemen.

Wat het risico betreft, wordt er een onderscheid gemaakt tussen onderzoek met *minimal risk*, met *minor increase over minimal risk* en met *greater than minor increase over minimal risk*. Tot de laatste categorie worden gerekend zogenaamde belastingsonderzoeken (bijvoorbeeld toediening van ketamine aan patiënten met schizofrenie, hetgeen kan leiden tot voorbijgaande psychoti-

sche symptomen), onderzoeken waarin tijdelijk de medicatie wordt gestaakt en onderzoeken met een placeboarm. Voorbeelden van de tweede categorie zijn onderzoeken waarbij een MRI van de hersenen wordt gemaakt – de nauwe tunnel van het MRI-apparaat kan voor een patiënt bedreigend zijn en de apparatuur maakt lawaai – en onderzoek waarin vragen over seksuele voorkeur worden gesteld. De National Bioethics Advisory Commission (NBAC), een adviescommissie van de regering, heeft betreffende onderzoek uit deze beide categorieën niet alleen geadviseerd dat psychiatrische patiënten toestemming dienen te geven voor deelname aan onderzoek, maar ook dat hun vermogen om toestemming te geven moet worden beoordeeld door een onafhankelijke deskundige. Daarbij wordt de behandelend arts als onvoldoende onafhankelijk beschouwd, zelfs indien deze niet is betrokken bij het onderzoek. Het voorstel van de NBAC heeft veel weerstand opgeroepen. Het wordt discriminerend en stigmatiserend genoemd: waarom een competentietest voor psychiatrische patiënten en niet voor patiënten met een somatische aandoening? Immers ook in de somatische geneeskunde kan er sprake zijn van een beperking van de wilskwaamheid.

Volledigheidshalve zij vermeld dat in Nederland met een vergelijkbare driedeling in risico's wordt gewerkt met het oog op de voor het onderzoek af te sluiten risicoverzekering, waarbij overigens onderscheid gemaakt wordt tussen 'geen risico', 'laag risico', en 'hoog risico' (Staatsblad 1999).

PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK IN DE PSYCHIATRIE?

Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen – en andere therapieën – is het noodzakelijk om onderzoek te doen naar de veiligheid en de werkzaamheid. In de psychiatrie gaat het daarbij om stoornissen die qua aard en ernst veelal moeilijk eenduidig zijn vast te stellen en een wisselend beloop hebben (Quitkin 1999). Daarom is

het noodzakelijk het onderzoek gecontroleerd te verrichten: patiënten die de nieuwe interventie krijgen (bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel), worden vergeleken met patiënten die de nieuwe interventie niet krijgen: de controlegroep. Opdat een onbevooroordeeld oordeel tot stand kan komen, wordt het onderzoek dubbelblind en gerandomiseerd uitgevoerd. De rechtvaardiging van de blindering is dat het weet hebben van bepaalde bijzonderheden – bijvoorbeeld behandeld worden met een nieuw geneesmiddel – invloed kan hebben op de wijze waarop de proefpersoon op de behandeling reageert en waarop de onderzoeker de effecten beoordeelt. Het gevolg kan zijn dat de onderzoeksresultaten een vertekend beeld geven. Zonder blindering is het moeilijk, zo niet onmogelijk, om de effecten van een bepaalde interventie vast te stellen. Ten slotte hangt de vergelijkbaarheid van de verschillende onderzoeksgroepen ook af van de randomisatie, dat wil zeggen de willekeurige verdeling van de onderzoekspopulatie over de te vergelijken interventies.

De methodologisch ideale onderzoeksopzet is het driearmig onderzoek waarin een nieuwe interventie wordt vergeleken met een placebo-interventie en een standaardinterventie, dat wil zeggen een interventie waarvan bekend is dat zij werkzaam is. Bijvoorbeeld: een mogelijk nieuw antidepressivum wordt vergeleken met placebo en met imipramine als standaardinterventie. Onderzocht wordt dan of het nieuwe middel effectiever is dan de placebo en minstens even effectief als imipramine. Wanneer de nieuwe interventie met alleen de standaardinterventie zou worden vergeleken en er zou geen verschil worden gevonden, dan geeft dat onvoldoende informatie. Een ogenschijnlijk gunstig effect van de nieuwe interventie én van de standaardinterventie zou namelijk ook aan specifieke factoren kunnen liggen of aan methodologische beperkingen in de onderzoeksopzet. Dit risico kan worden uitgesloten door het formeren van een derde groep die een placebo krijgt (Quitkin 1999).

Mislukt onderzoek Een illustratie hiervan is een recent, nog niet gepubliceerd onderzoek van Bowden e.a. naar de effectiviteit van valproaat in de onderhoudsbehandeling bij patiënten met een bipolaire stoornis. In dit onderzoek was na een jaar zowel valproaat als lithium effectief bij ruim 75% van de patiënten. De conclusie lijkt te zijn dat beide behandelingen werkzaam zijn, te meer daar van lithium bekend is dat het werkzaam is bij deze indicatie. In het betreffende onderzoek kreeg echter ook een groep patiënten een placebo; de resultaten bij deze patiënten verschilden niet significant van de resultaten die waren verkregen met valproaat of lithium. Met andere woorden: valproaat noch lithium was effectiever dan een placebo. Wanneer valproaat alleen met een placebo zou zijn vergeleken, zou men geconcludeerd kunnen hebben dat valproaat niet effectief is als onderhoudsbehandeling. Omdat voor lithium hetzelfde werd gevonden, kan echter worden geconcludeerd dat het onderzoek kennelijk is mislukt. Waarschijnlijk waren de patiënten in dit onderzoek niet ziek genoeg: zij hadden een relatief geringe kans op een volgende episode, waardoor het niet mogelijk was een verschil tussen enerzijds valproaat en lithium en anderzijds een placebo aan te tonen.

Voor en tegen Een voordeel van placebo-gecontroleerd onderzoek is dat het de effectiefste manier is om snel, dat wil zeggen met relatief weinig proefpersonen, de werkzaamheid van een bepaalde interventie aan te tonen. Wanneer dan geen verschil in effectiviteit tussen de nieuwe interventie en behandeling met een placebo wordt gevonden, kan worden voorkomen dat onnodig veel patiënten met het onwerkzaam gebleken middel worden behandeld in volgende – niet-placebo-gecontroleerde – onderzoeken of zelfs in de klinische praktijk. Dit laatste is waarschijnlijk nog steeds aan de orde voor enkele van de geneesmiddelen die in de jaren vijftig en zestig zijn geregistreerd op basis van zeer beperkte onderzoeksgegevens en speelt ook regelmatig bij de toepassing van geneesmiddelen buiten de

indicatie waarvoor ze zijn geregistreerd.

Aan placebo-gecontroleerd therapeutisch onderzoek zijn overigens duidelijke bezwaren verbonden. Het grootste bezwaar is dat een reële kans bestaat dat de controlegroep die de placebo krijgt, nadeel ondervindt ten opzichte van de groepen die een actieve interventie krijgen. Dit geldt in het bijzonder wanneer een van de actieve interventies de standaardinterventie betreft waarvan de werkzaamheid is aangetoond. Patiënten die in het kader van een dergelijk onderzoek een placebo krijgen – een biochemisch inerte interventie – wordt dan een werkzame behandeling onthouden. Volgens de huidige redactie (1996) van de *Verklaring van Helsinki* ‘dient iedere patiënt, ook die in een controlegroep, er zeker van te zijn dat hij of zij de bewezen beste diagnostische en therapeutische ingreep krijgt’. De *Verklaring* vervolgt met: ‘dit sluit de toepassing van een inerte placebo niet uit in onderzoeken waarbij er geen bewezen diagnostische of therapeutische ingreep is’ (Redactionele kanttekeningen 1999). De gedachtegang van de *Verklaring van Helsinki* is dat het onjuist is om patiënten een werkzame behandeling te onthouden.

Overigens is het gebruik van placebo's in het kader van patiëntgebonden onderzoek over een breed front in discussie. Er zijn initiatieven genomen om – op dit punt – de strikte bepalingen van de *Verklaring van Helsinki* te versoepelen (Levine 1999). Daartegen is trouwens ook reeds protest aangetekend (Brennan 1999). Zo is een vinnige discussie ontstaan over de rechtvaardiging van placebochirurgie (*sham surgery*) bij onderzoek naar de werkzaamheid van transplantatie van foetale hersencellen bij patiënten met de ziekte van Parkinson (Freeman e.a. 1999; Macklin 1999). De pleitbezorgers van meer placebo-gecontroleerd onderzoek wijzen erop dat de strikte bepalingen van Helsinki niet na te leven zijn en in de praktijk – met goedvinden van medisch-ethische toetsingscommissies – dikwijls ook niet nageleefd worden. Het belangrijkste inhoudelijke argument hierbij is dat placebo-gecontroleerd onderzoek snel onwerkzame interventies kan

identificeren en aldus vele patiënten voor blootstelling aan een dergelijke interventie kan behoeden. Daarbij komt dat farmaceutische industrieën, zolang registratieautoriteiten placebocontroleerd onderzoek eisen, niet snel zullen investeren in patiëntgebonden onderzoek zonder placebogroep. De critici van de ‘placebo-pleiters’ wijzen op de schade die de proefpersoon kan lijden – hetzij door de placebo-interventie zelf, hetzij door het verstoken blijven van werkzame behandeling – en op de omstandigheid dat artsen het gevaar lopen een fundamentele plicht te verzaken: het behandelen van hun patiënten naar beste kennis en vermogen.

Nederland In Nederland wordt door de meeste medisch-ethische toetsingscommissies op dit punt een pragmatische koers gevaren. Bij beschikbaarheid van een bewezen werkzame therapie wordt het formeren van een placebogroep toelaatbaar geacht op voorwaarde dat de belasting en het risico voor de patiënt niet al te groot zijn; het protocol een duidelijke stopregel (*stopping rule*) bevat voor het geval de toestand van de patiënt zou verslechteren; en de patiënt uiteindelijk (bijvoorbeeld na de onderzoeken) alsnog de meest werkzame behandeling in het vooruitzicht wordt gesteld. Van placebocontroleerde onderzoeken dienen patiënten te worden uitgesloten aan wie niet zonder risico of belasting een werkzame behandeling kan worden onthouden. In geval van onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe antidepressiva in de acute behandeling van een depressie betekent dat bijvoorbeeld uitsluiting van patiënten met een verhoogd suïciderisico en van patiënten die lijden aan een depressie met psychotische kenmerken.

Daarnaast is voor het oordeel over de aanvaardbaarheid van placebocontroleerd onderzoek de onderzoeksperiode van belang. Een relatief korte periode van placebogebruik is minder bezwaarlijk dan een lange periode. Zo zal een placebocontroleerd onderzoek naar de acute behandeling (bijvoorbeeld zes weken) van depressie eerder toelaatbaar zijn dan een langdurig

onderzoek (een tot twee jaar) naar de onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis. Bij het eerste onderzoek bestaat de mogelijkheid om bij onvoldoende resultaat al na zes weken een volgende interventie te proberen waarvan de werkzaamheid wel is bewezen. Bij het tweede onderzoek kan dat twee jaar duren. In het eerste geval is het ook praktisch uitvoerbaar om de patiënt extra intensief te begeleiden, zodat bij een eventuele verslechtering kan worden overgegaan op de standaardinterventie. In het tweede geval is extra intensieve begeleiding moeilijker te realiseren, zeker wanneer de patiënt poliklinisch wordt behandeld. Bovendien mag niet over het hoofd worden gezien dat bij een bipolaire stoornis tijdens placebogebruik het risico op een recidief van de manie – met mogelijk ernstige gevolgen voor de patiënt – zeker reëel is en mogelijk ook groter dan wanneer de standaardbehandeling wordt gegeven. Overigens is in een dergelijk langdurig onderzoek de vergelijking met een placebo ook klinisch niet echt realistisch, omdat het nooit serieus de bedoeling kan zijn patiënten langdurig niet – of met een placebo – te behandelen. Een klinisch relevantere vraag is hoe een nieuwe interventie (bijvoorbeeld valproaat) zich qua werkzaamheid, bijwerkingen, wijze van toediening, enzovoort verhoudt tot bestaande therapieën zoals lithium. Deze lijn van argumentatie is ook elders aan te treffen (Rothman & Michels 1994; Van Gijn 1999).

Wel bij toestemming? Gelet op de genoemde bezwaren kan de vraag rijzen of de vrijwillige toestemming van de patiënt de bezwaren ongedaan kan maken. Ons antwoord hierop is overwegend ontkennend. Zelfs als een patiënt zou toestemmen, is een dergelijk onderzoek niet zonder meer geoorloofd, omdat de in het geding zijnde normen niet uitsluitend de vrije wilbepaling van de patiënt tot vooronderstelling hebben, maar ook uitgaan van goed hulpverlenerschap. Weliswaar geldt dat het primair aan de patiënt is om al dan niet akkoord te gaan met deelname aan een placebocontroleerd onderzoek, maar dat

neemt niet weg dat de behandelaar/onderzoeker bij het doen van een voorstel dienaangaande mede gebonden is aan de normen van goed hulpverlenerschap en wat daarover (vooralsnog) in de *Verklaring van Helsinki* is geformuleerd.

Praktische bezwaren Een belangrijk praktisch probleem bij placebogecontroleerd onderzoek is dat het over het algemeen moeilijk is om patiënten te werven voor dergelijke onderzoeken, zeker in een land als Nederland, waar elke patiënt verzekerd kan zijn van psychiatrische hulp. De meeste patiënten willen de zekerheid hebben dat zij optimaal worden behandeld en weigeren deel te nemen aan een onderzoek waarin zij de kans hebben een placebo te krijgen. Daarnaast zijn ook Nederlandse behandelaars in het algemeen weinig bereid om patiënten te werven voor placebogecontroleerd onderzoek. In ons land is het daardoor zeer moeilijk om placebogecontroleerd onderzoek te verrichten, zeker bij ernstige psychiatrische stoornissen waarvoor werkzame interventies bestaan, zoals schizofrenie, bipolaire stoornissen en (ernstige) depressies. Zelfs wanneer een placebogecontroleerd onderzoek bij een van deze stoornissen moreel toelaatbaar zou worden geacht, blijft de vraag of het wel verantwoord is om met het onderzoek te beginnen als er geen zekerheid is over voldoende deelname. Als de instroom te gering zou blijken om binnen afzienbare termijn tot resultaten te kunnen komen, moet het onderzoek alsnog als moreel onaanvaardbaar worden beschouwd.

Plaats voor placebo? Wat kan bij deze stand van zaken nog de plaats zijn van het placebo in klinisch-wetenschappelijk onderzoek in de psychiatrie? De speelruimte wordt begrensd door enerzijds het toestemmingsvereiste en anderzijds de op de onderzoeker rustende verplichting de proefpersoon niet te schaden. Patiënten met een psychiatrische stoornis lijden veelal aan chronische ziekten waarbij de behandelingsmogelijkheden beperkt zijn. Bij dergelijke patiënten is klinisch-wetenschappelijk onderzoek met

placebo-interventies niet per definitie uitgesloten. Wel is er de voorwaarde dat de kans op genezing van de deelnemende patiënten niet in het gedrang mag komen. Weinig problematisch is de toepassing van placebo's bij onderzoek naar een stoornis waarvoor nog geen bewezen therapeutische ingreep bestaat. De betekenis van het begrip 'bewezen' is hierbij cruciaal en biedt enige ruimte tot interpretatie, waarbij 'gangbaar' een te ruime uitleg is en 'aangetoond in een randomized clinical trial' wellicht een te beperkte.

De discussie over de aanvaardbaarheid van placebogecontroleerd onderzoek verloopt soms enigszins moeizaam. Op de achtergrond spelen de grote belangen van farmaceutische ondernemingen waarvoor het rendement op hun onderzoeksinvesteringen goeddeels afhankelijk is van – snelle – registratie van hun nieuwe geneesmiddelen. Voor de registratie van een nieuw geneesmiddel zijn de farmaceutische ondernemingen afhankelijk van het oordeel van de registratieautoriteiten. Deze stellen als registratievoorwaarde dat de werkzaamheid bij iedere indicatie – dus ook de langdurige onderhoudsbehandeling – in placebogecontroleerd onderzoek moet zijn bewezen. Om deze reden willen de farmaceutische ondernemingen graag dat er placebogecontroleerd onderzoek wordt verricht. Ook al is deze wens gerechtvaardigd, dat betekent niet dat de (al dan niet vermeende) eisen van de Amerikaanse Food and Drug Association (FDA) en de Europese registratieautoriteiten altijd terecht zijn. Als voorbeeld zij nogmaals verwezen naar valproaat (valproïnezuur). Tot op heden is een Europese registratie van valproaat voor de indicatie bipolaire stoornis tegengehouden, hoewel de werkzaamheid van valproaat in de acute behandeling van de manische episode in twee placebogecontroleerde onderzoeken – waarvan één ook versus lithium – is bewezen. Het belangrijkste argument om de registratie op te houden is het hierboven genoemde mislukte onderzoek naar de effectiviteit van valproaat in de onderhoudsbehandeling. De werkzaamheid van valproaat als toepassing in de onderhoudsbehandeling

ling van de bipolaire stoornis wordt bewezen geacht. Het gevolg is dat een middel met een wel bewezen werkzaamheid bij de acute manie en met ten minste een redelijke veiligheid bij langdurige toepassing – in elk geval geen inductie van depressieve episoden, zoals bij antipsychotica – vooralsnog niet is geregistreerd. Dit staat overigens in tegenstelling tot de Verenigde Staten, waar valproaat door de FDA wel is toegelaten.

Onze conclusie luidt dat er zeker wel enige ruimte is voor placebogecontroleerd onderzoek in de psychiatrie, maar op beperkte schaal en binnen de boven aangegeven marges. De vraag naar placebogecontroleerde onderzoeken is echter groter dan wat praktisch mogelijk en ethisch toelaatbaar is. In Nederland worden nauwelijks placebogecontroleerde onderzoeken verricht. Het is daarbij wrang dat voor de registratie van geneesmiddelen in Nederland wordt teruggegrepen op placebogecontroleerde onderzoeken die in andere landen zijn verricht, zoals de Verenigde Staten en diverse Zuid-Amerikaanse en Oost-Europese landen. In deze landen zijn de mogelijkheden om psychiatrische hulp te verkrijgen geringer en is deelname aan dergelijke onderzoeken voor veel patiënten de enige mogelijkheid om gratis hulp te verkrijgen.

LITERATUUR

- Beaufort, I.D. de, & Dupuis, H.M. (red.) (1988). *Handboek gezondheids-ethiek. Code van Neurenberg* (pp. 650-651). Assen/Maastricht: Van Gorcum.
- Beecher, H.K. (1966). Ethics and clinical research. *New England Journal of Medicine*, 274, 1354-1361.
- Brennan, T.A. (1999). Proposed revisions to the Declaration of Helsinki – Will they weaken the ethical principles underlying human research? *New England Journal of Medicine*, 341, 527-530.
- Capron, A.M. (1999). Ethical and human-right issues in research on mental disorders that may affect decision-making capacity. *New England Journal of Medicine*, 340, 1430-1434.
- Centrale Raad voor de Volksgezondheid (1983). *Verzamelde deeladviezen betreffende onderwerpen op het terrein van het patiëntenrecht 1980-1982*. Rijswijk/Zoetermeer: Nationale Raad voor de Volksgezondheid.
- Freeman, T.B., Vawter, D.E., Leaverton, P.E., e.a. (1999). Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 341, 988-992.
- Gijn, J. van (1999). 50 jaar klinische trials; een nieuw kompas in de geneeskunde. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 1-3.
- Have, H.A.M.J. ten, Blijham, G.H., Engberts, D.P., e.a. (red.) (1996). *Ethiek & Recht in de gezondheidszorg. Declaration of Helsinki* (pp. IV 203-206). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Levine, R.J. (1981). *Ethics and regulation of clinical research*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Levine, R.J. (1999). The need to revise the Declaration of Helsinki. *New England Journal of Medicine*, 341, 531-534.
- Macklin, R. (1999). The ethical problems with sham surgery in clinical research. *New England Journal of Medicine*, 341, 992-996.
- Michels, R. (1999). Are research ethics bad for our mental health? *New England Journal of Medicine*, 340, 1427-1430.
- Ministerie van Justitie (1994). *Handreiking voor de beoordeling van wilsbekwaamheid*. Den Haag.
- Quitkin, F.M. (1999). Placebos, drug effects, and study design: A clinician's guide. *American Journal of Psychiatry*, 156, 829-836.
- Redactionele kanttekeningen (1999). Aanscherping van de ethische criteria voor medisch-wetenschappelijke verslaggeving en de Verklaring van Helsinki. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 33-36.
- Roberts, L.W. (1998). The ethical basis of psychiatric research: Conceptual issues and empirical findings. *Comprehensive Psychiatry*, 39, 99-110.
- Rothman, K.J., & Michels, K.B. (1994). The continuing unethical use of placebo controls. *New England Journal of Medicine*, 331, 394-398.
- Staatsblad 1998, 161: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.
- Staatsblad 1999, 298: Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.
- Tholen, A.J. (1999). Onderzoek in de psychiatrische epidemiologie; medisch-ethische en juridische aspecten. In A. de Jong, W. van den Brink, J. Ormel e.a. (red.), *Handboek psychiatrische epidemiologie* (pp. 453-472). Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom.
- Vollman, J., & Winau, R. (1996). The Prussian Regulation of 1900: Early ethical standards for human experimentation in Germany. *IRB – A Review of Human Subjects Research*, 18, 9-11.
- Wirshing, D.A., Wirshing, W.C., Marder, S.R., e.a. (1998). Informed consent: Assessment of comprehension. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1508-1511.

AUTEURS

W.A. NOLEN, psychiater, hoogleraar psychiatrie in het bijzonder de farmacotherapie, Universitair Medisch Centrum Utrecht; tevens werkzaam bij Altrecht, Utrecht.

D.P. ENGBERTS, jurist en ethicus, Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentieadres: Vrouwjuttenhof 18, 3512 PZ Utrecht.

Verklaring strijdige belangen:

Dr. W.A. Nolen heeft in het verleden diverse onderzoeken verricht naar de effectiviteit van psychofarmaca met steun van farmaceuti-

sche bedrijven. Momenteel ontvangt hij dergelijke steun niet. Overigens heeft hij in het verleden verschillende farmaceutische bedrijven geadviseerd over methodologische en praktische zaken betreffende onderzoek en registratievereisten. Hij is lid van de medisch-ethische toetsingscommissie (METC) van het UMC Utrecht.

Mr. dr. D.P. Engberts is bestuurslid van de P.V. Petersen-Stichting. Deze stichting stimuleert onderzoek op het gebied van psychofarmaca en wordt gesponsord door een farmaceutisch bedrijf. Hij is lid van de METC van het LUMC.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-2-2000.

SUMMARY

Scientific clinical research in psychiatry: Ethical and legal aspects – W.A. Nolen, D.P. Engberts –

Scientific clinical research in psychiatry has to fulfil the same ethical and legal requirements as research in somatic medicine: studies have to be valid; studied subjects have to give informed consent; and studies have to be approved by an investigational review board. With respect to the criterion of validity, there is no motive to give research in psychiatry a special place: it has to fulfil the same methodological requirements of science. Although some psychiatric patients can not express their free will, most psychiatric patients are capable to judge their participation in scientific clinical research and to give informed consent as well as most patients with somatic diseases. Placebo-controlled studies in psychiatry are ethically permissible, at least short lasting studies involving not too severely ill patients. In contrast, longer lasting placebo-controlled studies, e.g. the maintenance treatment of bipolar disorder, are not or less permissible, while from a practical point of view it is almost impossible to perform such studies.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 575-584]

KEYWORDS ethics, placebo, psychiatry, research