

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23630>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

## ■ ***De ethiek van de onderzoeksopzet: gerandomiseerde heroïne-verstrekking***

Voor de start van een gerandomiseerd experimenteel onderzoek dienen de proefpersonen op basis van adequate informatie toestemming gegeven te hebben tot deelname. Dit is een moreel vereiste dat tegenwoordig algemeen onderschreven wordt. Het figureert als voorschrift in tal van wettelijke regelingen. Volgens het wetsvoorstel 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' is het verboden om wetenschappelijk onderzoek te verrichten zonder de schriftelijke toestemming van de (meerderjarige) proefpersoon.

In de praktijk is het soms moeilijk om 'informed consent' voor deelname aan onderzoek te verkrijgen. Degene die het onderzoek verricht moet ondermeer inlichtingen geven over de aard van het onderzoek. Dat betekent dat hij of zij uitlegt dat randomisatie geschiedt door een lotingsprocedure. De morele rechtvaardiging van loting is gelegen in het feit dat de behandelingsmethoden die de onderzoeker wil vergelijken in medisch opzicht gelijkwaardig zijn. Medisch-wetenschappelijk is er geen reden om bij bepaalde proefpersonen de voorkeur te geven aan één van de behandelingen. Tegelijkertijd kan het voorkomen dat de belasting van twee met elkaar te vergelijken behandelingen zeer uiteenloopt of dat de aantrekkelijkheid van één van de behandelingen direct in het oog springt. In dat geval kan van een proefpersoon niet verwacht worden dat het lot bepaalt of er in het belang van de wetenschap meer of minder geleden wordt. Wanneer er een groot verschil bestaat in aantrekkelijkheid tussen de behandelingsmethoden, kan verwacht worden dat na informed consent veel proefpersonen zullen (willen) kiezen voor één van de te vergelijken behandelingen. Dat houdt in dat ze niet meer at random kunnen worden ingedeeld in de experimentele of controlegroep. Recruitering van proefpersonen voor een wetenschappelijk onderzoek kan hierdoor in bepaalde omstandigheden worden bemoeilijkt, soms zodanig dat het geplande onderzoek niet kan worden uitgevoerd.

In de ethische literatuur zijn over deze problematiek uitvoerige discussies gaande, vooral nadat Zelen<sup>1,2</sup> een aantal alternatieve designs heeft voorgesteld. Deze voorstellen komen erop neer dat de gangbare volgorde 'eerst toestemming, dan randomisatie' wordt omgekeerd.

In dit nummer van het Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg argumenteren Schellings en zijn mede-auteurs<sup>3</sup> dat een Zelen-achtige procedure de voorkeur verdient bij de uitvoering van een gerandomiseerd heroïne-verstrekkingsexperiment. De auteurs kiezen voor 'eerst randomiseren, dan toestemming vragen', omdat een traditionele opzet vanwege de aantrekkelijkheid van de experimentele interventie vermoedelijk zal leiden tot selectieve uitval en non-compliance in de controlegroep.

Pre-randomisatie is sterk omstreden. Sommige onderzoeksinstanties en toetsingscommissies laten een dergelijke onderzoeksopzet niet toe. Er zijn twee typen bezwaren: ethische en methodologische. Gezien de prevalerende norm van informed consent, welke gebaseerd is op de waarde van individuele autonomie, is een belangrijk ethisch bezwaar dat aan proefpersonen informatie wordt onthouden. Dat is niet een kwestie van 'individuele ethiek', maar een collectieve waarde, namelijk de normatieve betekenis van zelfbeschikking in onze cultuur. Bij pre-randomisatie weet een deel van de proefpersonen niet dat ze in een onderzoek zijn opgenomen. Toch zijn gegevens van alle personen in de controlegroep nodig voor het onderzoek, ook al wordt retrospectief gevraagd of die gegevens mogen worden gebruikt. Proefpersonen uit deze groep krijgen wel de optie deel te nemen aan de experimentele groep, maar niet de optie om zich geheel terug te trekken uit de studie. Het handelen van proefpersonen wordt dus in bepaalde opzichten ingeperkt. Daar is het natuurlijk ook precies om te doen bij dit design, maar de vraag is dan wel hoe het staat met de vrijwilligheid van deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Een dergelijke 'framing' van individuele autonomie kan gerechtvaardigd worden met een beroep op andere collectieve waarden.

Op dit punt raken ethische bezwaren verbonden met methodologische. Een motief voor pre-randomisatie is dat langs deze weg meer proefpersonen kunnen worden ingesloten dan met het klassieke design. Het resultaat blijkt echter in de praktijk nogal tegen te vallen: uit

pre-randomisatiestudies blijkt dat 15% weigering van deelname niet ongebruikelijk is.<sup>4</sup> Proefpersonen kunnen bijvoorbeeld verdere medewerking weigeren omdat hen in eerste instantie een aantrekkelijke behandelingsoptie onthouden is. Of het onderzoek met de voorgestelde opzet wel tot valide resultaten leidt, staat dus niet *a priori* vast. Tevens kan allerlei vertekening optreden. De vraag is hoe het zit met de vergelijkbaarheid van experimentele en controlegroep als bij de eerste groep prospectief informatie wordt ingewonnen en bij de tweede retrospectief. De vraag is ook hoe het zal gaan met de beschikbaarheid van personen uit de controlegroep voor fase II (wanneer ze de experimentele behandeling zullen gaan ontvangen), juist omdat het gaat om proefpersonen die onregelmatig en onvoorspelbaar in behandeling komen. In zijn handboek over de ethiek van klinische research betwijfelt Levine<sup>5</sup> dan ook of een pre-randomisatiedesign inderdaad leidt tot valide onderzoeksresultaten. Bovendien is hij sceptisch over de aanname dat informed consent vóór randomisatie inderdaad leidt tot selectieve uitval. Daarbij komt: als het inderdaad lukt meer proefpersonen mee te laten doen aan het onderzoek, hoe komt dat dan tot stand? Vroeger of later zal toestemming gevraagd moeten worden; hoe uitgebreid, volledig en objectief is de gegeven informatie dan? Informatie lijkt in dat geval selectief afgestemd op de uitslag van de loting.

Het artikel van Schellings en anderen<sup>3</sup> maakt duidelijk welke basale afweging aan de orde is. Die afweging is namelijk primair ethisch. Immers, volgens Brand en Van Houwelingen<sup>6</sup> zijn er methodologisch c.q. statistisch vrijwel altijd uitsluitend nadelen verbonden aan de keuze voor een Zelen-procedure. De ethische afweging is in feite een klassieke afweging tussen een deontologisch en teleologisch uitgangspunt: moet een bepaalde norm worden gehandhaafd ondanks het feit dat het bereiken van bepaalde, op zichzelf belangwekkende resultaten daardoor bemoeilijkt wordt, of moet alles worden gezet op het verwezenlijken van onderzoeksuitkomsten, ook al betekent dat het relativeren van normen zoals informed consent? Voor die laatste keuze moet niet alleen het belang van de uitkomsten zwaarwegend zijn, maar ook oncontroverseel vaststaan dat ze op geen enkele andere manier zijn te verkrijgen.

Ten slotte wijst de discussie nog op een merkwaardigheid in de voorgestelde wetgeving. Volgens het eerder genoemde wetsvoorstel is een proefpersoon iemand die aan handelingen wordt onderworpen of een bepaalde gedragswijze krijgt opgelegd als onderdeel van een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zijn de personen die de standaardbehandeling ontvangen in het design van Schellings e.a. nu proefpersonen of niet? Als ze dat zijn, geldt onverbiddeijk de regel dat zonder toestemming onderzoek verboden is. In dat geval zou het merkwaardig zijn als dezelfde ministers die het wetsvoorstel verdedigen, een onderzoek als voorgesteld zouden subsidiëren. Als de personen in de standaardgroep niet te beschouwen zijn als proefpersonen, kun je blijkbaar aan een onderzoek deelnemen zonder proefpersoon te zijn. Dat zou een nogal merkwaardige conclusie zijn.

*Henk ten Have*

#### *Literatuur*

- 1 Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *New Engl J Med* 1979;300:1242-5.
- 2 Zelen M. Randomized consent designs for clinical trials: an update. *Statistics in Medicine* 1990;9:645-6.
- 3 Schellings R, Kessels AGH, Geurts R, Sturmans F. Overwegingen bij de opzet van een gerandomiseerd heroïneverstrekkingsexperiment. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1996;74:376-82.
- 4 Parmar MKB. Randomization before consent: practical and ethical considerations. In: Williams CJ. *Introducing new treatment for cancer: practical, ethical and legal problems*. Chichester: Wiley, 1992:189-201.
- 5 Levine RJ. *Ethics and regulation of clinical research*. New Haven and London: Yale University Press, 1986.
- 6 Brand R, Houwelingen JC van. Statistische en methodologische aspecten van klinisch protocollair onderzoek: een praktische handleiding voor de toetsing van onderzoeksprotocollen. In: Have HAMJ ten, e.a., red. *Ethiek en recht in de gezondheidszorg*. Deventer: Kluwer, 1992:IV 81-113.