

University of Groningen

De noodzaak van onzekerheid in klinisch onderzoek. Equipoise

Rodrigues, H.C.; van den Berg, P.P.; Oerlemans, A.J.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Rodrigues, H. C., van den Berg, P. P., & Oerlemans, A. J. (2011). De noodzaak van onzekerheid in klinisch onderzoek. Equipoise. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 155(49), A3846-.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

ONDERWIJS

De noodzaak van onzekerheid in klinisch onderzoek

EQUIPOISE

H.C.M.L. (Catarina) Rodrigues, A.J.M. (Anke) Oerlemans en P.P. (Paul) van den Berg

Wanneer een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) met een potentieel therapeutisch voordeel voor de proefpersonen wordt uitgevoerd, is de grens tussen behandeling en onderzoek vaak moeilijk aan te geven. Om toekomstige proefpersonen en hun recht om niet onderworpen te worden aan schadelijk en nutteloos onderzoek te beschermen, dient het onderscheid tussen normale zorg en wetenschappelijk onderzoek duidelijk aangegeven te worden. Zo moet er een duidelijke 'equipoise' zijn: onzekerheid bij arts, patiënt en onderzoeker over de uitkomst van de studie. Een sterke patiëntvoorkeur voor de experimentele arm van een RCT betekent niet dat de persoon in kwestie daar recht op heeft, aangezien het per definitie gaat om een interventie waarvan de veiligheid of effectiviteit nog onbewezen is (equipoise). Slechts in de context van therapie hebben patiënten het recht om de best beschikbare zorg te ontvangen, en het recht om hun behandelvoorkeur te bespreken met hun arts. Voor randomisatie dient een zorgvuldige informed-consentprocedure plaats te vinden die de verschillen tussen onderzoek en behandeling duidelijk maakt en de experimentele aard van de studiearm benadrukt.

Onderzoek met menselijke proefpersonen wordt normaliter door een medisch-ethische commissie (MEC) getoetst, gezien de kans op schade bij de deelnemers. In dit proces worden zowel de wetenschappelijke als de methodologische verdiensten van het onderzoek geëvalueerd en wordt beoordeeld of het verkrijgen van geïnformeerde en vrijwillige toestemming, de 'informed consent', van de toekomstige proefpersonen gewaarborgd is. In klinische trials wordt met behulp van de geïncludeerde proefpersonen kennis vergaard waarvan volgende generaties patiënten wellicht zullen profiteren. Bij het beoordelen van de toelaatbaarheid van klinische studies kunnen de wetenschappelijke en ethische evaluatie niet van elkaar gescheiden worden. Voor een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT) met therapeutische intentie, waarin een interventie wordt vergeleken met een non-interventie wat betreft effectiviteit of veiligheid, oordeelt de MEC vaak op basis van de ethische noodzaak van 'equipoise'.

WAT IS EQUIPOISE?

Equipoise is afgeleid van de Latijnse woorden 'aequus'(gelijk) en 'pondus'(gewicht). Dit ethische principe tracht het klinische credo 'primum non nocere' (in de eerste plaats geen schade toebrengen) te beschermen, de kern van de eed van Hippocrates en daarmee tevens het uitgangspunt van behandeling in de medische praktijk. Equipoise betekent dat wanneer er verschillende therapeutische opties worden vergeleken in een RCT, er onzekerheid dient te bestaan over welke optie de voorkeur verdient bij het afwegen van de risico's, en onzeker-

*Universitair Medisch Centrum Groningen,
afd. Obstetrie en Gynaecologie, Groningen.*

*H.C.M.L. Rodrigues MA, onderzoeker medische
ethiek; prof.dr. P.P. van den Berg,*

*Universitair Medisch Centrum St Radboud,
afd. IQ healthcare, Nijmegen.*

*A.J.M. Oerlemans MSc,
onderzoeker medische ethiek.*

*Contactpersoon: H.C.M.L. Rodrigues
(h.c.m.l.rodrigues@og.umcg.nl)*

heid over het therapeutisch nut van elke studiearm. Dit perspectief op de ethiek van klinisch onderzoek wordt ook wel de 'gelijkheidspositie' genoemd, aangezien het ervan uitgaat dat klinische onderzoekers zich aan dezelfde fundamentele principes dienen te houden als de therapeutische geneeskunde. Dat wil zeggen: aan de verplichting om iedere patiënt of proefpersoon de optimale zorg te geven.^{1,2}

WIE DIENT IN EQUIPOISE TE ZIJN?

Onderzoeker Toen equipoise werd geïntroduceerd als ethische voorwaarde voor het uitvoeren van klinische studies,² was de gedachte dat dit diende te gelden voor individuele arts-onderzoekers; de zogenoemde 'theoretische equipoise'. Artsen die naast hun klinische praktijk onderzoek doen, kunnen echter worden beïnvloed door onderzoeksresultaten die hun mening over bijvoorbeeld de beste behandeling voor een patiënt met een bepaalde aandoening verandert. Daarom stelde de bio-ethicus Freedman voor om 'de relevante gemeenschap van medische experts' als referentie te nemen, in plaats van de individuele arts-onderzoeker. Deze benadering wordt ook wel 'klinische equipoise' genoemd.³

Patiënt Equipoise kan ook anders begrepen worden, namelijk als 'patiënt-equipoise' of, in breder opzicht, als 'gemeenschappelijke equipoise'.^{4,5} Volgens deze zienswijze is randomisatie alleen ethisch acceptabel wanneer de verwijzende arts én de prospectieve proefpersoon in equipoise zijn.⁶ Dit is zeker relevant wanneer de behandeling die de patiënt prefereert alleen wordt aangeboden binnen een RCT.

Waarom is randomisatie onethisch als er geen equipoise is? Waarom kunnen patiënten de behandeling van hun voorkeur niet gewoon binnen de context van de RCT krijgen?

SPANNINGSVELD

De spanning tussen onderzoeker-, arts- en patiëntequipoise is goed te zien bij het onderzoek naar maternaal-foetale chirurgie voor myelomeningocele en congenitale hernia diafragmatica. De Amerikaanse 'Management of myelomeningocele study' (MOMS) was een multicentrische RCT die prenatale chirurgie vergeleek met een afwachtend beleid. Bij aanvang van de studie kwamen de betrokken instellingen overeen te stoppen met alle experimenten die buiten de studie om werden gedaan.⁷ Ondanks de voorkeur van sommige professionals en toekomstige patiënten voor maternaal-foetale chirurgie, werd de beslissing om toegang tot prenatale interventies buiten de studie te beperken verdedigd door het belang van het vinden van wetenschappelijk bewijs voor maternaal-foetale chirurgie bij een myelomeningocele binnen een gecontroleerde onderzoeksomgeving. De gezond-

heidsbelangen van toekomstige patiënten vormden de morele rechtvaardiging voor deze methodologische keuze.

In Europa, waar Europese en nationale wetten met elkaar wedijveren in het reguleren van klinisch onderzoek, is zo'n overeenkomst nauwelijks mogelijk. Zo bleek dat vragen rondom de rol van patiëntvoorkeur en patiënt-equipoise veelvuldig naar voren kwamen in discussies voorafgaand aan de goedkeuring van de TOTAL-trial uit Leuven, een RCT die de overlevingskansen van de foetus na ondergaan van prenatale maternaal-foetale chirurgie voor congenitale hernia diafragmatica vergelijkt met een afwachtend beleid (<http://www.eurocdh.org/>).⁸ Hoewel klinische equipoise geverifieerd was, werd randomisatie ter discussie gesteld door de ethische commissie. Het hoofdargument tegen randomisatie was dat de te evalueren interventie eerder al wél beschikbaar was geweest voor patiënten. Daardoor waren voorkeuren voor de experimentele behandeling ontstaan, waardoor patiënt-equipoise niet kon worden vastgesteld. De conclusie was dat patiëntvoorkeuren gehonoreerd moesten worden en randomisatie niet aan de orde kon zijn.⁹

DE ROL VAN PATIËNTVOORKEUR IN ONDERZOEK

Als patiënt-equipoise niet meer haalbaar is doordat toekomstige onderzoeksdeelnemers al een sterke voorkeur hebben voor de experimentele arm van de studie, kan ook geen toestemming voor randomisatie worden verkregen. Dit betekent echter niet dat randomisatie dan onethisch of zelfs illegaal is, en ook niet dat de patiënt recht heeft op een door hem of haar gekozen behandeling binnen het onderzoek. Die rechten heeft de patiënt wél binnen de context van standaardzorg. Maar ook hier zijn deze rechten begrensd, omdat de patiënt kan zijn beïnvloed door verkeerde informatie of onrealistische verwachtingen.

In het algemeen geldt dat de voorkeur van de patiënt een belangrijk aandachtspunt is bij de behandeling in de dagelijkse praktijk, en dat artsen dit punt dienen te betrekken bij het bespreken van behandel mogelijkheden. Binnen een RCT waarin een experimentele therapie wordt vergeleken met de huidige standaardzorg, is de relatie tussen klinisch onderzoeker en onderzoeksobject echter anders van aard. In deze context is het hoofddoel het geven van een valide en statistisch relevant antwoord op de onderzoeksvraag, zodat de zorg voor toekomstige patiënten kan worden verbeterd. Bovendien hebben patiënten in de praktijk recht op een behandeling die evidencebased is, terwijl een experimentele behandeling in het kader van onderzoek dat nog niet is. Om deze reden hebben toekomstige proefpersonen niet het recht om in de experimentele arm van een RCT geplaatst te worden, zelfs niet wanneer deze behandeling enkel in de

RCT beschikbaar is. Een uitzondering hierop is een onderzoeksontwerp met een expliciete patiëntvoorkeursarm.

Therapeutische misconceptie Als men patiëntenvoorkeur toestaat, wekt men de indruk dat die een rol speelt en kan een zogenaamde ‘therapeutische misconceptie’ bij de patiënt ontstaan, vergelijkbaar met de misvatting wanneer patiënten denken dat ze door deelname aan een RCT de best beschikbare behandeling voor hun ziekte krijgen.¹⁰ De therapeutische misconceptie kan worden gedefinieerd als het onvermogen van een proefpersoon om in te zien dat het onderzoek zijn of haar persoonlijke zorg negatief kan beïnvloeden of als een irrationeel opti-misme over het therapeutisch voordeel van deelnemen aan onderzoek.¹¹

Ongeacht hoe bepaalde voorkeuren ontstaan, kan het accepteren van deze preferenties tijdens de toetsing door de MEC en tijdens de randomisatie zowel de misvatting in stand houden als de vrijwillige informed consent bemoeilijken, die proefpersonen moreel en juridisch gezien verplicht zijn te geven. Geïnformeerde toestemming kan alleen gegeven worden als degene die toestemming geeft op zijn minst relevante feiten over de aard van de RCT begrijpt. Door de therapeutische misconceptie zouden toekomstige proefpersonen de voordelen van deelname kunnen over- of onderschatten, en dan is er in feite dus geen sprake meer van informed consent.

CONCLUSIE

Een sterke voorkeur van de patiënt voor de experimentele arm in een RCT betekent niet dat deze dient te worden gehonoreerd, omdat per definitie deze behandeling nog niet bewezen veilig of effectief is. Slechts in het kader van een geneeskundige behandeling hebben patiënten het recht de best beschikbare zorg te ontvangen, en kunnen zij met de arts overleggen over hun voorkeur. Het is essentieel dat in een wetenschappelijk onderzoek randomisatie voorafgegaan wordt door een zorgvuldige informed-consentprocedure die het verschil tussen the-

- **Equipoise is een belangrijk begrip in de ethiek van klinisch wetenschappelijk onderzoek en beschrijft de onzekerheid die dient te bestaan over de uitkomst van een studie.**
- **Om optimale randomisatie na te streven dient er equipoise te zijn van de onderzoeker, de arts en de patiënt.**
- **In tegenstelling tot de klinische praktijk hebben patiënten – bij equipoise – in onderzoeksverband niet het recht de behandeling van hun voorkeur te ontvangen.**
- **Afwezigheid van patiënt-equipoise zal leiden tot falen van randomisatie en problemen met voldoende inclusie en power.**

rapie en onderzoek duidelijk maakt en de experimentele aard van studie-armen benadrukt. Indien positieve resultaten uit voorafgaand onderzoek deel uitmaken van de proefpersooninformatie, dient deze informatie niet overgebracht te worden op een manier die hen doet denken dat de ene arm van een studie superieur is aan de andere. Het feit dat een voorkeur bestaat heeft op zich geen normatieve kracht - de voorkeur is daarom geen beletsel voor randomisatie. Het vinden van de veiligste en meest effectieve behandeling voor patiënten dient altijd te prevaleren boven het belang van individuele toekomstige proefpersonen om interventies met onbewezen veiligheid en effectiviteit te krijgen. Uiteindelijk is patiëntequipoise zeer belangrijk, want wanneer deze afwezig is, zal randomisatie falen en zullen onderzoekers problemen met voldoende inclusie en power van het onderzoek krijgen.

Aanvaard op 15 september 2011

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Dit werk is financieel gesteund door het EU-FP6 project EuroSTEC (soft tissue engineering for congenital birth defects in children. Contract: LSHB-CT-2006-037409).

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3846

[➤ Meer op www.ntvg.nl/perspectief](http://www.ntvg.nl/perspectief)

LITERATUUR

- 1 Brody H, Miller FG. The clinician-investigator: unavoidable but manageable tension. *Kennedy Inst Ethics J.* 2003;13:329-46.
- 2 Fried C. *Medical Experimentation: Personal Integrity and Social Policy.* Amsterdam: North Holland; 1974.
- 3 Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med.* 1987;317:141-5.
- 4 Gifford F. Community-equipoise and the ethics of randomized clinical trials. *Bioethics.* 1995;9:127-48.
- 5 Karlawish JH, Lantos J. Community equipoise and the architecture of clinical research. *Camb Q Healthc Ethics.* 1997;6:385-96.
- 6 Veatch RM. Indifference of subjects: an alternative to equipoise in randomized clinical trials. *Soc Philos Policy.* 2002;19:295-323.
- 7 Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364:993-1004.

- 8 Deprest JA, Nicolaides K, Gratacos E. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29:6-17.
- 9 Rodrigues HC, Deprest J, Berg PP. When referring physicians and researchers disagree on equipoise: the TOTAL trial experience. *Prenat Diagn.* 2011;31:589-94.
- 10 Appelbaum PS, Lidz CW. Twenty-five years of therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep.* 2008;38:5-6.
- 11 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.