

IV.2.3 Vormen van klinische research

J.A. Raymakers

2.3.1 Direct-therapeutische research

Direct-therapeutische research is gericht op het verwerven van kennis over methoden van behandeling, hun werking en hun effecten, inclusief (ongewenste) neveneffecten. Men bestudeert de positief therapeutische effecten bij de mens die een of andere aandoening heeft, voor, tijdens en na de behandeling waarvan men de effecten wil toetsen. De proefpersonen hebben zelf ook een therapeutisch voordeel, als de onderzochte behandeling effectief blijkt te zijn.

Therapeutische research houdt noodzakelijk in dat behandelingen waarvan de resultaten nog niet volledig te overzien zijn worden toegepast op mensen. Er is geen andere weg maar er is een grote prudentie vereist. Die houdt bijvoorbeeld in dat de behandeling is onderbouwd door een goed wetenschappelijk uitgangspunt, gedegen fundamenteel onderzoek en onderzoek bij dieren als dat mogelijk is.

Zoals voor elke behandeling is a fortiori bij de experimentele therapie de toestemming van de patiënt via een informed consent vereist. Er rust echter een grote verantwoordelijkheid op de onderzoeker.

Geneesmiddelenonderzoek verloopt in fasen. Na de preklinische fase (zuivere chemische laboratoriumfase en dieronderzoek) worden in fase I bij gezonde proefpersonen of – bijvoorbeeld bij geneesmiddelen tegen kanker – bij patiënten voor wie geen goede behandeling voorhanden is, met hun uitdrukkelijke instemming de farmacokinetiek, de directe effecten en nevenwerkingen onder zo goed mogelijke bewaking van de veiligheid bestudeerd. Opgemerkt dient te worden dat het geneesmiddelenonderzoek in fase I bij gezonde proefpersonen niet valt onder direct-therapeutische research (zie volgende paragraaf). In fase II wordt de behandeling toegepast bij kleine groepen patiënten om op grond van de verkregen informatie meer en soortgelijke gegevens te verkrijgen in de ziekte-toestand waarvoor het middel bedoeld is. In fase III wordt het uitgetest bij grote groepen patiënten met hetzelfde ziektebeeld en vergeleken met bestaande behandelingen, vrijwel altijd in gerandomiseerde dubbelblinde opstelling. Pas daarna kan het – als de bevindingen gunstig zijn – op de markt gebracht worden. Dan volgt er soms nog fase IV onderzoek waarin een nieuwe toepassing of een nieuw aspect van de werking van een reeds goedgekeurd middel wordt onderzocht.

Het deelnemen door of onderwerpen van patiënten aan deze vormen van onderzoek is met hun uitdrukkelijke instemming geoorloofd, als de intentie werkelijk is een verbetering in de behandelingsmogelijkheden te vinden. Dubieus wordt dat als de intentie meer is gericht op het verwerven van een deel van de markt door een nieuw, maar vrijwel gelijkwaardig preparaat.

In klinische researchprotocollen wordt of werd veel gebruik gemaakt van placebo's ter vergelijking met een nieuwe behandeling die men wil testen. Dat is vooral aan de orde bij geneesmiddelen. Men moet echter in de eerste plaats de (verbetering van de) gezondheid van de patiënten-proefpersonen op het oog hebben. Het gebruik van een placebo is dan ook moreel niet verantwoord als er al een middel voorhanden is dat werkzaam is (maar waarvoor men een verbeterde vervanging zoekt). Dat wordt ook met nadruk in thans geldende versie van de Verklaring van Helsinki gezegd (artikel 33) [1: World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013; 310. 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053].

Direct-therapeutische research is in principe ethisch aanvaardbaar, omdat de proefpersonen er zelf ook het doel

van zijn, in zoverre zij er therapeutisch voordeel van kunnen hebben, en niet louter worden geïnstrumentaliseerd (zie Hoofdstuk I.2.2.1.). Tegenwoordig wordt klinisch geneesmiddelenonderzoek veelal door de industrie gefinancierd. Er is dan dus een economisch belang bij het snel uitvoeren van onderzoeken. Er worden vergoedingen en andere voordelen verstrekt. Zekerheid wordt ontleend aan verzekeringen tegen schadelijke gevolgen. De onderzoeker dekt zich economisch in, maar heeft allereerst de morele plicht om de kans op schade zo klein mogelijk te doen zijn. De proefpersoon, patiënt of niet, heeft ook een morele verantwoordelijkheid in het aanvaarden van de risico's. Er moet er een redelijke verhouding of proportionaliteit zijn tussen de mogelijke schade en therapeutische effect dat beoogd wordt. In de morele beoordeling heeft een schadeverzekering geen plaats.

2.3.2. Indirect-therapeutische research

Met deze vorm van onderzoek zijn alle experimenten bedoeld die niet gericht zijn op de verbetering van de gezondheid van de betrokken personen, maar op het verkrijgen van informatie over de werking van een geneesmiddel of geneeswijze. Het therapeutische effect is hier niet gericht op de proefpersoon, maar op anderen. Daartoe hoort ook het al eerder genoemde fase-I onderzoek. Het is duidelijk dat zonder toestemming van de betreffende persoon elk experiment in deze zin ongeoorloofd is (voor experimenten op menselijke embryo's en foetussen zie Hoofdstuk II.5.). In de verschillende fasen van het onderzoek zal de onderzoeker niet noodzakelijk het welzijn van mensen (bijv. gezonde proefpersonen) op het oog hebben, maar louter de kennis, terwijl mensen wel zijn onderzoek-'gereedschap' zijn, dus in zekere zin geïnstrumentaliseerd worden. Daar staat tegenover dat de proefpersoon in de dienstbaarheid die hij betoont door zijn bereidheid om als proefpersoon te fungeren, een vervulling van zijn menszijn kan vinden en daardoor ook zelf als mens doel wordt van de research. Dat speelt vooral een rol bij geneesmiddelenonderzoek.

Afgezien van de toestemming die van de kant van de proefpersoon vereist is, is ook bijzondere voorzichtigheid geboden van zowel de onderzoeker als de proefpersoon. Men mag zichzelf of een ander niet nodeloos blootstellen aan een belangrijk risico voor leven of gezondheid. De risico's dienen hier minimaal te zijn in tegenstelling tot de situatie bij direct-therapeutisch onderzoek. De morele verantwoordelijkheid kan niet gecompenseerd of tenietgedaan worden door vergoedingen voor medewerking of schadeverzekeringen, al zijn die op zichzelf legitiem en wenselijk. De vergoeding mag niet zo zijn dat daarmee iemand in de verleiding gebracht wordt zijn morele verantwoordelijkheid opzij te zetten.

2.3.3. Niet therapeutische research

Niet-therapeutisch onderzoek heeft geen therapeutisch doel, noch voor de proefpersonen, noch voor anderen, maar dient ter vermeerdering van medisch-wetenschappelijke kennis. Hieronder vallen vooral het epidemiologisch onderzoek en de diagnostische research.

De epidemiologie is de wetenschappelijke studie van het vóórkomen en de verspreiding van ziekten onder de bevolking. De epidemiologie houdt zich niet bezig met de diagnose en behandeling, maar probeert uit te zoeken wie er door een ziekte getroffen worden en welke factoren daarbij betrokken zijn of juist niet (leeftijd, geslacht, besmettingsbronnen, voeding). Onder de term epidemiologisch onderzoek wordt dus verstaan onderzoek dat gebaseerd is op het verkrijgen van gegevens over ziekte door bestudering van grote groepen mensen in de

bevolking zonder invloed uit te oefenen op hun gezondheid. Voor het verwerken van de gegevens tot valide conclusies zijn doorgaans complexe statistische bewerkingen nodig. Het gaat uiteindelijk om de interpretatie die wel van de gegevens uitgaat, maar ook wetenschappelijk onderbouwd moet zijn. Als dat laatste achterwege blijft is de waarde zeer betrekkelijk. Enkel feitenkennis is geen wetenschap.

Veel onderzoek wordt gedaan in longitudinale opzet om informatie te krijgen over de samenhang tussen veroudering of langdurig inwerkende invloeden als leef- en voedingsgewoonten en levensomstandigheden enerzijds en ziekte anderzijds. Medewerking aan dergelijk onderzoek is geoorloofd en kan ook een positieve bijdrage zijn aan het verwerven van belangrijke medisch-wetenschappelijke kennis. De vrijheid van de onderzoeker om gegevens te gebruiken die hij heeft verkregen uit de medische praktijk kent uiteraard grenzen. De geheimhouding betreffende de persoon is de eerste plicht. Die morele plicht berust op het respect dat men voor elke menselijke persoon moet hebben. De privacywetgeving biedt hiervoor voldoende waarborgen.

Diagnostische research vraagt de individuele medewerking van mensen. Hier geldt, op dezelfde wijze als voor therapeutische research, dat men geenodeloos risico mag lopen. De diagnostiek is een integraal deel van de zorg. Zonder haar is behandeling onmogelijk. Ze mag echter niet ontaarden in nieuwsgierigheid of onderzoek omwille van het onderzoek.

Ook diagnostische procedures kennen complicaties en daarmee moet rekening gehouden worden. Ook hier dienen de risico's minimaal te zijn.

Een diagnostische in-vivo procedure kan men ontwikkelen door haar toe te passen bij patiënten bij wie onderzoek nodig is, maar bij wie dit onderzoek nog niet als de standaard toegepast kan worden. Er is immers vergelijking met een andere methode nodig. Men kan ook besluiten om de praktische uitvoerbaarheid bij gezonde proefpersonen te testen. Dan gelden dezelfde regels als voor therapeutisch onderzoek.