

Wordt klinisch wetenschappelijk onderzoek onwettig?

R. W. M. GIARD EN F. T. BOSMAN

Een 56-jarige man ondergaat een pneumectomie wegens longcarcinoom. Het preparaat toont het beeld van een met de bronchus samenhangend gezwel, waarvan een dia wordt gemaakt voor een onderwijsarchief. Een stukje tumorweefsel wordt aan enkele onderzoekers afgestaan ten behoeve van een onderzoek naar mechanismen van metastasering. Op grond van het stadiëringsonderzoek met behulp van het operatiepreparaat wordt besloten tot nabestraling. In het kader van kwaliteitstoetsing worden de resultaten van het pathologisch onderzoek opgevraagd door een cytologisch laboratorium, dat sputum van deze patiënt heeft onderzocht.

Elf maanden na de operatie overlijdt de patiënt en de familie geeft toestemming voor obductie. De resultaten daarvan worden later zowel gebruikt voor een retrospectief onderzoek van de effecten van radiotherapie bij een bepaald tumortype met een bepaalde uitbreiding, als voor het onderzoek van de groep die de tumor op metastaseringsneiging onderzocht. Ten slotte wordt een in het archief bewaard stukje tumorweefsel gebruikt voor het uittesten van een nieuwe hybridocytochemische techniek voor het aantonen van een bepaald met kanker verband houdend gen.

In dit voorbeeld werd voor wetenschappelijke doeleinden intensief gebruik gemaakt van het voor diagnostiek aangeboden materiaal en van de gegevens die uit het onderzoek voortkwamen. Voor al deze extra activiteiten werd echter niet expliciet om toestemming gevraagd. Naast de voor het klinisch handelen noodzakelijke informatie werden gegevens verkregen die kunnen bijdragen tot betere diagnostiek bij volgende patiënten, nauwkeurig prognoseschatting en evaluatie van therapie.

In de huidige en in de op handen zijnde wetgeving wordt een groot deel van de beschreven handelingen zonder toestemming van de betrokkene ontoelaatbaar geacht en gezien als een inbreuk op de autonomie van de patiënt.

Deze ontwikkeling is niet uniek voor Nederland. Ethici en gezondheidsjuristen zijn zich de laatste jaren gaan mengen in deze zaken. Zij vragen zich af of alles wat niet te maken heeft met directe patiëntenzorg beschouwd moet worden als een wetenschappelijk experiment, waarvoor toestemming van de betreffende patiënten nodig is en waaraan medisch-ethische commissies hun goedkeuring moeten hechten.

Wetenschapsbeoefenaren voelen zich bedreigd door juridisering van de gezondheidszorg en door, zoals medisch ethica De Beaufort dat noemt, 'ethische over-

Zie ook de artikelen op bl. 1023 en 1049.

kill'.¹² Het is zonneklaar dat elke vorm van onderzoek een ethische en een juridische dimensie heeft: de methode moet moreel en rechtskundig verantwoord kunnen worden. De vraag is hoe gedetailleerd de regelgeving daarvoor moet zijn. Daarover lopen de meningen van medici en juristen uiteen. Aan de hand van het gegeven voorbeeld zullen wij enkele aspecten van deze problematiek nader toelichten vanuit het perspectief van de medische onderzoekers.

Voor empirische wetenschappen zoals geneeskunde is het systematisch verzamelen en analyseren van gegevens noodzakelijk. De huidige medische kennis is daarop gebaseerd. Onze ziekteclassificatie stoelt bijvoorbeeld op de resultaten van talrijke obducties verricht in deze en in de vorige eeuw. De uitkomsten van pathologisch-anatomische diagnostiek van cel- en weefselmateriaal voegden daar nieuwe entiteiten aan toe. Epidemiologische gegevens hebben in belangrijke mate bijgedragen aan inzichten over ontstaan, beloop en verspreiding van ziekten. Al deze gegevens zijn observationeel van aard, voortgekomen uit de dagelijkse praktijk van de medische professie. In deze eeuw zijn daar experimentele onderzoeks- en behandelingsmethoden aan toegevoegd, die vaak door middel van vergelijkende onderzoeken bij proefpersonen en een controlegroep worden getoetst. Daaraan worden strenge methodologische, juridische en ethische eisen gesteld, die algemeen geaccepteerd zijn.

Het is onzes inziens van wezenlijk belang onderscheid te maken tussen enerzijds experimentele vormen van diagnostiek en behandeling die op personen worden toegepast en anderzijds observationeel onderzoek, waarbij van waarnemingen gebruik wordt gemaakt die gedaan zijn bij de gangbare medische beroepsuitoefening. In het eerste geval wordt de zieke mens onderzocht en zijn regels noodzakelijk voor de bescherming van het individu. De patiënt dient tevoren goed te worden geïnformeerd en om expliciete toestemming ('informed consent') te worden gevraagd.

In het tweede geval wordt de ziekte onderzocht aan de hand van bijzondere ziektegevallen of van aantallen patiënten, zonder dat er sprake is van enigerlei proefneming op de patiënt. De vraag is of bij dit observationele onderzoek ook de regels nodig zijn die gelden voor het experimentele onderzoek.

In de klinische pathologie wordt van cel- en weefselmateriaal dat voor diagnostiek werd aangeboden ook gebruik gemaakt voor andere doeleinden, waarvan wij de belangrijkste hierna bespreken, met de vraag hoe geoorloofd ze zijn.

St. Clara Ziekenhuis, afd. Klinische Pathologie, Rotterdam.
Dr. R. W. M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog (tevens Rijksuniversiteit, werkgroep Medische Besliskunde, Leiden).
Erasmus Universiteit, afd. Pathologie, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.
Prof. dr. F. T. Bosman, patholoog.
Correspondentie-adres: prof. dr. F. T. Bosman.

Lang niet al het weefsel van operatiematerialen wordt voor microscopische evaluatie gebruikt. Een deel van het materiaal kan voor experimenteel wetenschappelijk onderzoek worden afgestaan, vooral ten behoeve van kankeronderzoek. Zo konden monoklonale antistoffen tegen verschillende typen tumoren worden ontwikkeld, waarmee de classificatie van gezwellen aanmerkelijk is verbeterd. Onderzoek van operatiemateriaal kan voorts helpen het ontstaan en het beloop van ziekteprocessen beter te begrijpen en te voorspellen, bijvoorbeeld onderzoek van endoscopisch verwijderde colonpoliepen.^{3,4}

Een van de belangrijkste taken van de patholoog is het geven van onderricht in de algemene en speciële ziektekunde. Daarbij wordt veel gebruik gemaakt van pathologisch-anatomisch materiaal, zoals in ons voorbeeld al is aangegeven. Het doel daarvan is het inzicht te vergroten in hoe ziekten zich op orgaaniveau ontwikkelen en manifesteren.

Van gearchiveerde gegevens of opgeslagen materiaal wordt eveneens voor retrospectief onderzoek gebruik gemaakt. Zo kan in korte tijd over de gegevens van een aantal ziektegevallen worden beschikt die over een lange periode werden verzameld, zeker als het weinig frequent voorkomende ziekten betreft. De vraagstellingen zijn uiteenlopend van aard. Gearchiveerde weefselmonsters kunnen bijvoorbeeld worden gebruikt om nieuwe onderzoeksmethoden uit te testen, zoals het aantonen van bepaalde oncogenen in maligne tumoren.⁵ Ook kan worden nagegaan of pas ontdekte ziekten al eerder voorkwamen. Zo kon een van de eerste gevallen van AIDS in gearchiveerd obductiemateriaal in Engeland worden opgespoord.⁶ Onderzoek van zogenaamd spijserserum heeft ook een belangrijke epidemiologische bijdrage bij het AIDS-onderzoek geleverd.

Zowel door de wetenschappelijke verenigingen als door landelijke artsenorganisaties en door de overheid wordt groot belang gehecht aan bewaking en bevordering van de kwaliteit van zorg. Toetsing van uitkomsten van medisch handelen is slechts mogelijk als van patiëntengegevens gebruik kan worden gemaakt, waarbij verschillende soorten gegevens met elkaar worden gecombineerd, bijvoorbeeld radiologische met pathologisch-anatomische. Daarvoor is identificatie met behulp van persoonsgegevens nodig. Zeker voor een specialisme zoals pathologie, waar een foute uitslag voor de patiënt grote nadelige gevolgen kan hebben, is toetsing van vitaal belang.⁷ Zo staat of valt het nut van het screeningsonderzoek op cervixcarcinoom met de kwaliteit van het uitstrijkje en van de interpretatie daarvan. De histologische gegevens van patiënten die eerder aan screeningsonderzoek met behulp van een uitstrijkje deelnamen, zijn niet altijd aanwezig in het laboratorium waar het cytologisch onderzoek werd verricht en daarom zullen die vervolgegegevens door cytologische laboratoria moeten worden opgevraagd.

Is voor deze activiteiten (experimenteel in vitro-onderzoek, onderwijs, retrospectief onderzoek en kwaliteitsbewaking) steeds expliciete toestemming nodig van de individuele patiënt? Het antwoord valt uiteen in een praktisch en een principieel gedeelte. De patholoog heeft

vrijwel geen direct contact met de patiënt. De behandelend arts zal aan de patiënt moeten vragen of materiaal en gegevens voor wetenschappelijke doeleinden gebruikt mogen worden. Dit betekent een extra belasting voor de clinicus. De patiënt zal over iets moeten oordelen waarvan deze de betekenis en de draagwijdte niet goed kan overzien. Dit probleem is echter niet onoverkomelijk.

Veel gecompliceerder is de situatie bij retrospectief onderzoek voor toetsing en bij wetenschappelijk onderzoek op archiefmateriaal. Bij gebruik van materiaal dat enkele jaren oud is, zal het een hele administratie en inspanning vergen de betrokkene of diens nabestaanden op te sporen. Voor 'informed consent' stuit men, zeker bij retrospectief onderzoek, dus op grote praktische problemen. Maar is het principieel noodzakelijk?

Al snel scheiden zich hier de wegen. Uitgangspunt van ethici en juristen is de autonomie van de patiënt, waarbij zij stelling nemen tegen bevoogding van hulpzoekenden door artsen: het individu is bekwaam om zelf te beslissen en doet dit op geleide van het advies van de behandelend arts. Uit deze premisse vloeit voort dat iedere vorm van onderzoek waaraan die persoon direct of indirect meewerkt ook met diens instemming dient te geschieden. Voor observationeel onderzoek gaat ons dit net één stap te ver. Arts-onderzoekers beijveren zich immers iets te leren aan de hand van gegevens en materialen, die reeds met instemming van de patiënt voor reguliere diagnostiek en behandeling zijn afgestaan. Cel-, weefsel- en serummonsters zijn geen individuen meer. De kennis die uit onderzoek hiervan voortkomt, dient beschikbaar te komen voor nieuwe patiënten. Zoals onder anderen de Amerikaanse ethicus Pellegrino stelde, moet de autonomie van de patiënt dan secundair zijn aan het algemeen belang.⁸ Daarmee wordt geen vrijbrief voor ongecontroleerd handelen gegeven. Het is belangrijk om voor dergelijke situaties een aantal randvoorwaarden te formuleren. De vereisten waaraan observationeel onderzoek moet voldoen, zijn:

- Er wordt gebruik gemaakt van materiaal en (of) gegevens verkregen bij de gangbare medische praktijkvoering, waarbij de patiënt op geen enkele wijze schade van het onderzoek mag ondervinden.
- Het doel en de uitvoering van het onderzoek zijn wetenschappelijk verantwoord en gericht op kennisvermeerdering en -verbetering, waarbij commerciële factoren geen rol mogen spelen.
- Ook als voor observationeel onderzoek geen toestemming van de individuele patiënt noodzakelijk is, moet de wijze waarop het onderzoek werd verricht altijd toetsbaar zijn. Daarvoor is goede verslaglegging een noodzakelijke voorwaarde.
- Er zal aandacht aan algemene voorlichting over dit type onderzoek moeten worden geschonken: het is belangrijk dat patiënten weten dat dit type onderzoek een geïntegreerd bestanddeel vormt van de medische beroepsuitoefening.
- Observationeel onderzoek valt onder de termen van medische beroepsuitoefening en derhalve zijn alle juridische en tuchtrechtelijke regels erop van toepassing.

Wanneer niet-medici in dergelijk onderzoek participeren, zijn deze onderworpen aan een afgeleid beroepsgeheim.

Medische beroepsuitoefening bestaat uit drie onlosmakelijk met elkaar verbonden onderdelen: patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs. Het opstellen van wetgeving waarin onderzoek en onderwijs losgekoppeld worden van de dagelijkse zorg getuigt van groot onbegrip. Er is geen voor juridische doeleinden bruikbare grens te trekken tussen deze drie onderdelen.

Als het de taak van de geneeskunde is het individu optimale zorg te verschaffen, dan zal regelgeving moeten bemoedigen en niet betuttelen. De voorstellen van ethici en gezondheidsjuristen willen beveiliging bieden tegen irreële 'bedreigingen' en gaan zowel voorbij aan de realiteit als aan het normbesef binnen de beroepsgroep. Hun middel is erger dan de kwaal.

LITERATUUR

- 1 Anonymus. Medical ethics: should medicine turn the other cheek? (Editorial). *Lancet* 1990; ii: 846-7.
- 2 Vandembroucke JP. Medische ethiek en gezondheidsrecht; hinderpalen voor verdere toename van kennis in de geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 5-6.
- 3 Ingh HFGM van der. Colorectal adenomas. Leiden, 1986. Proefschrift.
- 4 Griffioen G. Colorectal adenomas. Features of malignancy and metachronous neoplasia. Leiden, 1990. Proefschrift.
- 5 Schelfhout LJD. Clinical and pathological aspects of differentiated thyroid cancer. Leiden, 1988. Proefschrift.
- 6 Corbitt G, Bailey AS, Williams G. HIV-infection in Manchester 1959. *Lancet* 1990; 336: 51.
- 7 Giard RWM, Bosman FT. Kwaliteitstoetsing en -bevordering in de pathologische anatomie. Rotterdam: Nederlandse Vereniging voor Pathologie, 1990.
- 8 Pellegrino E, Thomaso DC. For the patients' good: the restoration of beneficence in health care. New York: Oxford University Press, 1988.

Aanvaard op 18 maart 1991

Capita selecta

Classificatie en behandeling van ernstige obstipatie

J. J. B. VAN LANSCHOT EN W. R. SCHOUTEN

In onze westerse samenleving is obstipatie een veel voorkomend probleem. Onderzoeken in Engeland en Amerika hebben uitgewezen dat naar schatting 20% van de bevolking sporadisch en 3% min of meer regelmatig laxantia gebruikt.^{1,2} Van de gezonde populatie heeft 99% een defecatiefrequentie die varieert van 3 maal daags tot 3 maal per week;¹ een defecatiefrequentie van minder dan 3 maal per week wordt als abnormaal beschouwd.³ Ook een bemoeilijkte evacuatie van ontlasting wordt obstipatie genoemd.

Obstipatie is een symptoom dat bij talloze aandoeningen kan optreden. Een overzicht van de meest voorkomende oorzaken staat in de tabel. Voor het merendeel der patiënten is een conservatieve behandeling afdoende. Hiertoe behoren het geven van dieetadviezen, het voorschrijven van leefregels (lichaamsbeweging, direct gevolg geven aan de defecatie) en, indien mogelijk, het staken van medicatie die de motorische activiteit van het colon nadelig beïnvloedt. Zo nodig kunnen hieraan laxeremiddelen worden toegevoegd.

Er zijn echter patiënten die ondanks langdurige maximale conservatieve therapie ernstige, invaliderende klachten blijven behouden. Dankzij nieuwe inzichten en verfijnder vormen van diagnostiek is het thans mogelijk een aantal van deze patiënten chirurgisch te behandelen.

In dit artikel willen wij een aantal oorzaken van defecatiestoornissen bij volwassenen bespreken, waarvoor chirurgische therapie zinvol kan zijn.

'SLOW TRANSIT'-OBSTIPATIE

'Slow transit'-obstipatie wordt gekenmerkt door een vertraagde passage van faeces door het colon. Tot voor kort was de oorzaak van deze motiliteitsstoornis geheel onbekend; er werd dan ook wel gesproken van idiopathische slow transit-obstipatie. De laatste jaren echter worden er steeds meer aanwijzingen gevonden voor een neurogene oorzaak.^{4,6} Naast een weinig frequente en moeizame defecatie komen bij dit ziektebeeld veelal buikpijn en een opgeblazen gevoel voor.⁷ De meeste patiënten met slow transit-obstipatie hebben slechts met grote tussenpozen (tot zelfs weken) aandrang; dit in tegenstelling tot patiënten met een evacuatiestoornis van het rectum, die vrijwel dagelijks aandrang voelen, doch niet in staat zijn het rectum voldoende te ledigen. Opvallend is, dat slow transit-obstipatie vrijwel uitsluitend bij vrouwen voorkomt; bij hen beginnen de klachten meestal rond de menarche. Verder blijken veel van deze patiënten ook op gynaecologisch en (of) urologisch gebied problemen te hebben.^{7,8} Noch bij macroscopisch en routinematig microscopisch onderzoek, noch bij radiologisch en endoscopisch onderzoek van de dikke darm zijn afwijkingen waar te nemen. Het belangrijkste diagnostische hulpmiddel is de bepaling van de colonpassagetijd met bijvoorbeeld radiopake markers.³ Soms blijkt de passage in het gehele colon vertraagd te zijn, soms is er alleen vertraging in het linker gedeelte.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Algemene Heelkunde, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.
Dr. J. J. B. van Lanschot en dr. W. R. Schouten, chirurgen.
Correspondentie-adres: dr. J. J. B. van Lanschot.