

Good clinical practice en medisch-ethische toetsing: handvatten voor (beginnend) onderzoekers in de ggz

S. CASTELEIN, S.J. DE KORT, A.E.G.M. VAN DER MOOLEN, W. HOUTJES, P.F. ROODBOL, B. VAN MEIJEL, H. KNEGTERING

- ACHTERGROND** In de geestelijke gezondheidszorg wordt in toenemende mate wetenschappelijk onderzoek gedaan, vooral in het kader van opleidingen. Er is onbekendheid met de regelgeving en ethiek bij beginnend onderzoekers. Zorgvuldige overwegingen - conform de richtlijnen voor good clinical practice (GCP) en medisch-ethische toetsing, worden daardoor lang niet altijd gemaakt.
- DOEL** Beschrijven van praktische handvatten en stimuleren van het medisch-ethische denken bij patiëntgebonden onderzoek in de geestelijke gezondheidszorg.
- METHODE** In dit artikel wordt een op de praktijkbehoefte gebaseerd overzicht van praktische handvatten en ethische overwegingen gegeven.
- RESULTATEN** Dit artikel benadrukt dat onderzoekers reeds vóór de start van het onderzoek belangrijke afwegingen dienen te maken. Instructies daarvoor en richtlijnen voor medisch-ethische toetsing zijn te vinden in: het richtsnoer voor good clinical practice, het stroomschema van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (ccmo) met de bijbehorende e-learningmodule en in de basiscursus 'Regelgeving en organisatie voor klinisch onderzoekers' (BROK). Praktische tips, geïllustreerd met voorbeelden, schetsen een kader om het medisch-ethisch denken te stimuleren. Tot slot is het van belang om de organisatorische inbedding van onderzoek in het kader van opleidingen te verbeteren.
- CONCLUSIE** Basisinformatie over GCP en medisch-ethische toetsing bij patiëntgebonden onderzoek is via diverse kanalen beschikbaar. De uitdaging zit vooral in de inbedding van GCP in patiëntgebonden onderzoek door beginnend onderzoekers in de ggz.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)8, 533-538

TREFWOORDEN geestelijke gezondheidszorg, good clinical practice, medisch-ethische toetsing



In ggz-instellingen wordt steeds meer medisch-wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd bij patiënten. Deze toename hangt deels samen met onderzoek dat wordt uitgevoerd in het kader van opleidingen voor verpleegkundig specialisten, klinisch psychologen en artsen in opleiding tot psychiater.

Zorgvuldige overwegingen blijken echter in de ggz-praktijk lang niet altijd gemaakt te worden door beginnend onderzoekers. 'Zorgvuldig' wil zeggen conform de Verklaring van Helsinki en bij medicatie-onderzoek conform

richtlijnen voor good clinical practice (GCP; Pieterse 2010; www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek/). Wij constateren regelmatig onbekendheid met de regelgeving, ethiek, deugdelijkheid en uitvoering van onderzoek. Van Harten (2010) beschrijft in een artikel vergelijkbare problemen in ggz-onderzoek, zoals het ontbreken van een onderzoekscultuur en onvoldoende methodologische en statistische kennis.

In de academische setting en de universiteit is wetenschappelijk onderzoek van oorsprong beter verankerd dan bin-

nen ggz-instellingen. Echter, ook hier moet het probleem van onvoldoende kennis van GCP en medisch-ethische toetsing niet onderschat worden. Het feit dat de academische centra de basiscursus 'Regelgeving en organisatie voor klinisch onderzoekers' (BROK) verplicht hebben gesteld, wijst erop dat zelfs in de academische centra dit een probleem is. Het risico bestaat dat patiënten hierdoor worden blootgesteld aan onderzoek dat niet aan de eisen van GCP voldoet.

In steeds meer opleidingen besteedt men aandacht aan wettelijke en ethische aspecten van patiëntgebonden onderzoek. Dit zal het wetenschappelijke klimaat in de ggz bevorderen. Echter, ook bij onderzoeksactiviteiten die vooral bedoeld zijn voor onderwijsdoeleinden, blijven dezelfde onderzoeksstandaarden van kracht.

In dit artikel beschrijven wij praktische handvatten voor het verrichten van patiëntgebonden onderzoek en trachten zo het medisch-ethische denken te stimuleren. Er zijn, naar ons bekend, geen andere bronnen waarin deze aspecten beknopt en toegankelijk beschreven staan. Het artikel is geschreven voor zowel beginnend onderzoekers als hun begeleiders. Tevens kunnen senior onderzoekers als 'begeleiders van onderzoek' en hoofdopleiders (A-, P- en VS-opleiding) het artikel gebruiken als basisstuk in de opleiding.

Medisch-ethische toetsing: wanneer?

Onderzoekers krijgen te maken met formele medisch-ethische toetsing op het moment dat onderzoek 'wmo-plichtig' is. wmo staat voor Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (<http://wetten.overheid.nl>). Onderzoek is 'wmo-plichtig' als aan twee voorwaarden wordt voldaan: het betreft medisch-wetenschappelijk onderzoek én de patiënten worden aan handelingen/interventies onderworpen die niet deel uitmaken van de standaardzorg of er wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd.

Juist in ggz-onderzoek kan de interpretatie van deze voorwaarden lastig zijn. Valt bijvoorbeeld psychologisch onderzoek ook onder de noemer van medisch onderzoek? Het is niet nodig om ieder onderzoek te laten toetsen door een medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Bij twijfel is het aan te bevelen om in overleg met de METC te bepalen of het onderzoek al dan niet wmo-plichtig is. De Jong e.a. (2013) bevelen aan dat METC's en onderzoekers meer gezamenlijk overleggen en mogelijk zelfs samen besluiten nemen over het al dan niet wmo-plichtig zijn van onderzoek. Wij ondersteunen deze proactieve houding. De METC wordt nu, ten onrechte, nog te veel gezien als enkel een oordelend instituut, terwijl een proactieve samenwerking juist kan bijdragen aan de kwaliteit van het onderzoek. Bij wmo-plichtig onderzoek is toetsing door een erkende METC een voorwaarde. Het rampscenario is een situatie waarbij onderzoek is uitgevoerd zonder toetsing en verze-

AUTEURS

STYNKE CASTELEIN, medisch socioloog/senior onderzoeker, Lentis Research, Rob Giel Onderzoekcentrum (RGOc)/Universitair Medisch Centrum Groningen.

SUSANNE J. DE KORT, specialist ouderengeneeskunde, LUMC en plaatsvervangend ethicus in de METc van het AMC, Amsterdam.

ANDREA VAN DER MOOLEN, medisch socioloog, bureau TREFR&A, Groningen.

WIM HOUTJES, hoofdopleider verpleegkundig specialisten opleiding (ggz-vs), Utrecht.

PETRIE ROODBOL, bijzonder hoogleraar Verplegingswetenschappen, Wenckebach Instituut, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

BERNO VAN MEIJEL, lector ggz-verpleegkunde, Hogeschool Inholland/Parnassia Groep, Amsterdam/Alkmaar.

RIKUS KNEGTERING, psychiater, A-opleider/hoofd onderzoek, Lentis, en senior onderzoeker, NeuroImaging Centrum, Rob Giel Onderzoekcentrum (RGOc)/Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Mw. dr. S. Castelein, Lentis, Lentis Research, Hereweg 80 (k 4.017), 9725 AG Groningen.
E-mail: s.castelein@lentis.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-5-2014.

kering, waarbij de patiënt schade heeft ondervonden. Er is dan sprake van een overtreding die onder het strafrecht valt. Een goed overzicht van documenten over onderzoeksethiek geeft Fischer (2006).

Algemene afwegingen vóór de start van onderzoek

Bij patiëntgebonden onderzoek spelen altijd meerdere afwegingen. Een METC zal onderstaande afwegingen zorgvuldig toetsen.

1. WETENSCHAPPELIJK BELANG

Het onderzoek dient direct relevant te zijn voor de patiënt (therapeutisch effect) en/of relevant te zijn voor de wetenschap (fundamentele kennis). Indien het onderzoek hier niet aan voldoet, is het uitvoeren ervan niet zinvol.

2. VRAAGSTELLING

Ieder onderzoek heeft een relevante en beantwoordbare vraagstelling. Nuttig hierbij is het formuleren van een

PICO-vraagstelling: ‘*patient, intervention, comparison, outcome*’ (Koopmans e.a. 2008). Een PICO helpt de onderzoeker zijn of haar vraag te structureren, aangezien elk element dat in een vraagstelling thuishoort, is opgenomen.

3. ONDERZOEKSMETHODE

De methodologische kwaliteit van het onderzoek moet voldoende zijn. Immers, wat zeggen de resultaten van een onderzoek dat niet deugdelijk is uitgevoerd? De juiste onderzoeksmethode bij de vraagstelling, het helder formuleren van in- en exclusiecriteria, de keuze voor gestandaardiseerde, valide en betrouwbare meetinstrumenten, een powerberekening en de manier van patiëntenwerving; dit zijn allemaal aspecten die in de methodebeschrijving aan bod dienen te komen.

4. VERHOUDING TUSSEN BELANG EN RISICO/BELASTING

Het belang van het onderzoek dient bij elk onderzoek op te wegen tegen de risico's én de belasting die het met zich brengt. Vragen die onderzoekers zichzelf kunnen stellen, zijn: Bestaat er een risico voor deelnemers? Indien ja,

waaruit bestaat dit risico? Staat het risico in verhouding tot het belang? Welke inspanning wordt verricht om een mogelijk risico te minimaliseren?

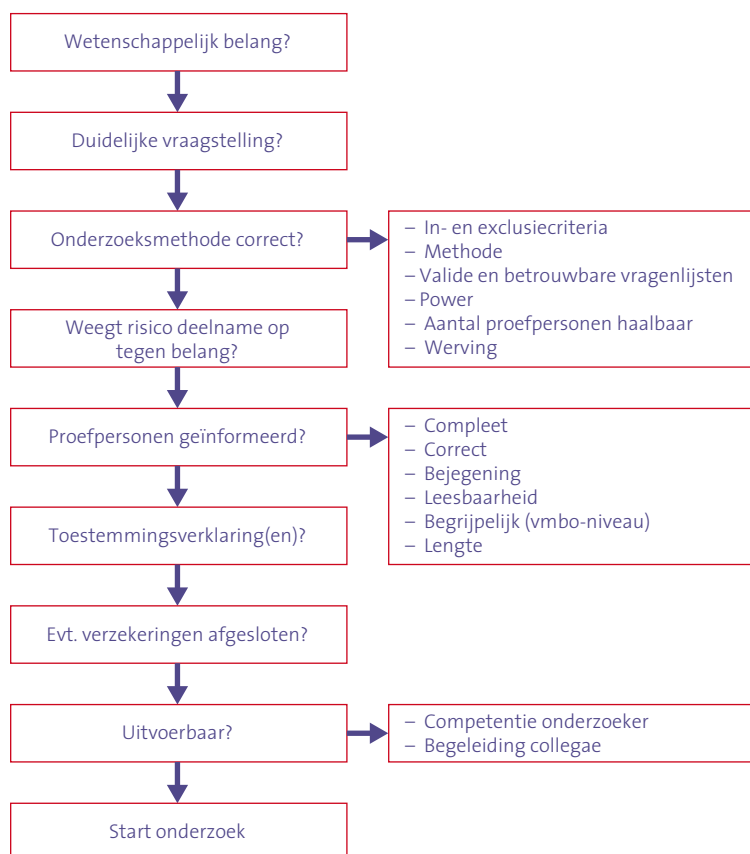
5. MONDELINGE EN SCHRIFTELIJKE INFORMATIE VOOR DEELNEMERS

Iedere deelnemer dient adequate mondelinge én schriftelijke informatie te krijgen. De informatie dient aan een aantal voorwaarden te voldoen (zie **FIGUUR 1**). Op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (ccmo; www.ccmo.nl, onder ‘onderzoekers’, en dan ‘primaire indiening’ en ‘standaardonderzoeksdossier’, punt E) staan een schrijfwijzer, een checklist en een modelinformatiebrief voor de informatie voor proefpersonen.

6. TOESTEMMINGSVERKLARING

Een patiënt is deelnemer nadat deze op de toestemmingsverklaring zijn of haar handtekening en een datum heeft geplaatst. In de verklaring van informed consent staat altijd dat deelname een vrije keus is en dat deelnemers te allen tijde kunnen stoppen. Weigering of beëindiging van

FIGUUR 1 Afwegingen vóór de start van wmo-plichtig onderzoek



deelname heeft geen invloed op de behandeling. Voor een 'model- toestemmingsverklaring' met bijbehorende checklist kunnen onderzoekers terecht op de ccmo-web-site.

7. VERZEKERINGEN

Bij enig risico voor de deelnemer dienen een proefpersonen- en een aansprakelijkheidsverzekering te worden afgesloten. Indien er bij wmo-plichtig onderzoek geen risico is verbonden aan deelname, kan de onderzoeker ontheffing van de verzekeringsplicht aanvragen bij de METC.

8. UITVOERBAARHEID

Voor de start van onderzoek dient te worden vastgesteld of het uitvoerbaar is. Kunnen er voldoende patiënten deelnemen en heeft de instelling voldoende mogelijkheden om het onderzoek adequaat uit te voeren? Verder wordt gekeken naar de financiering, afgesloten verzekeringen en de kennis/vaardigheden van het onderzoeksteam.

SAMENVATTEND SCHEMA

Als hulpmiddel hebben wij **FIGUUR 1** ontworpen. Het schema is gebaseerd op het toetsingsformulier dat de voormalige Medisch-ethische Toetsingscommissie instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG) hanteerde. Indien aan alle voorwaarden wordt voldaan, kan een wmo-plichtig onderzoek starten, mits schriftelijke toestemming van de ccmo of de METC is ontvangen.

Hierbij past de kanttekening dat ook bij niet-wmo-plichtig onderzoek (nwm) dezelfde afwegingen moeten worden gemaakt voor de start ervan (www.nwmmostudies.nl).

Praktische handvatten vóór aanvang van een onderzoek

Voor potentiële onderzoekers zijn er vele mogelijkheden om goed voorbereid te starten. De volgende vier handvatten zijn een goed hulpmiddel; de bijbehorende relevante websites staan in **TABEL 1**.

1. RICHTLIJN VOOR GOOD CLINICAL PRACTICE

Iedereen die klinisch onderzoek doet, hoort te handelen volgens de methoden van *Good Clinical Practice* (Smith 1999). In de Nederlandse vertaling hiervan (Pieterse (2010), zie www.profess.nl en www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek/) worden o.a. de taken en plichten van de onderzoeker en de rechten van de patiënt, geldend voor geneesmiddelenonderzoek, beschreven. Hoewel de focus van het GCP-richtlijn ligt op geneesmiddelenonderzoek, is het voor alle soorten medisch onderzoek met patiënten richtinggevend.

2. STROOMSCHEMA CCMO

Om snel een indruk te krijgen of onderzoek wmo-plichtig is, is de eerste stap het invullen van het stappenschema op de website van ccmo (www.ccmo.nl).

In sommige gevallen kan de onderzoeker twijfelen wat hij of zij moet invullen. In dit geval is het advies om contact op te nemen met een erkende METC. Dit is een belangrijke stap, omdat sommige onderzoekers bij twijfel het onderzoeksvoorstel niet indienen, met alle risico's van dien. Ook voor de METC's geldt in sommige gevallen dat de wmo-plicht moeilijk te beoordelen is. In deze gevallen kiest men voor de veilige weg en wordt het onderzoek getoetst.

Tot slot is het voor de onderzoeker goed om zich te realiseren dat onderzoeksresultaten later moeilijk te publiceren zijn als het onderzoek niet door een METC is beoordeeld, terwijl dit wel had gemoeten. Redacties van tijdschriften vereisen namelijk steeds vaker de vermelding van een METC-goedkeuring.

3. E-LEARNING VOOR KLINISCH ONDERZOEKERS

De ccmo heeft een gratis e-learningmodule ontwikkeld voor beginnende en ervaren klinische onderzoekers (zie: www.onderzoekswijs.nl). Beginnende onderzoekers kunnen kennis vergaren over regels en procedures die gelden bij klinisch onderzoek. Daarnaast kunnen ervaren onderzoekers testen of hun kennis nog up-to-date is.

TABEL 1 Relevante websites voor (beginnend) onderzoekers

- Verklaring van Helsinki: <http://www.wma.net/>
- Good clinical practice: www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html
- Nederlandse versies van good clinical practice: <http://www.gcpboekje.nl/>, www.profess.nl en www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek/
- Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (ccmo): www.ccmo.nl
- BROK-cursus: www.nfu.nl/onderzoek/basiscursus
- Gratis E-learning voor klinisch onderzoekers: www.onderzoekswijs.nl
- Toetsingskader niet-wmo-plichtig onderzoek: www.nwmmostudies.nl

4. BROK-CURSUS

Alle Nederlandse universitaire medische centra bieden de basiscursus 'Regelgeving en organisatie voor klinisch onderzoekers' (BROK-cursus) aan. Deze is verplicht voor alle onderzoeksmedewerkers (www.nfu.nl/onderzoek/basiscursus). BROK-gecertificeerde onderzoekers worden genoemd in het openbare register van de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU). Voor onderzoekers binnen ggz-instellingen en onderwijsinstellingen is deze cursus, hoewel tot op heden nog niet verplicht, wenselijk.

Praktijkvoorbeelden ter stimulering van het medisch-ethische denken

In dit gedeelte vindt u een toelichting op enkele praktische vragen van onderzoekers om inzicht te bieden in de praktijk van METC-toetsing.

- *'Ik stel slechts tien vragen, dus METC-toestemming is niet nodig.'*

Een klein aantal vragen is geen vrijbrief om het onderzoek direct te kunnen uitvoeren. Aan wie worden de vragen gesteld? Zijn de vragen indringend en kunnen ze ingrijpen op de psychische gesteldheid van een deelnemer (denk hierbij aan psychotraumata)? Bij twijfel over het belastende karakter van de vragen is het verstandig om een METC de wmo-plichtigheid te laten beoordelen. We moeten opmerken dat als een behandelaar tien vragen stelt in het kader van zorgevaluatie, dit niet onder de wmo valt.

- *'Is goedkeuring van de METC van mijn eigen instelling voldoende?'*

Veel instellingen hebben een eigen, niet landelijk erkende, METC. Deze heet dan bijvoorbeeld Commissie Wetenschappelijk Onderzoek (cwo) of heeft een soortgelijke benaming. Een wmo-plichtig onderzoek dient altijd ingediend te worden bij een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (zie website ccmo). Het staat de onderzoeker overigens vrij om een *erkende* METC naar keuze uit te zoeken. Uiteraard kan een cwo van een instelling de onderzoeker adviseren.

- *'De opleiding vindt dat ik geen METC-toestemming hoef aan te vragen voor mijn onderzoek, maar de onderzoeksafdeling van mijn instelling wel (of vice versa). Wat moet ik doen?'*

De hamvraag is of het gaat om wmo-plichtig onderzoek of niet. Het stroomschema van de ccmo kan daarbij helpen. Bij twijfel is het raadzaam deze vraag voor te leggen aan een METC.

- *'Ik krijg van de METC feedback over de opzet van mijn studie, daar is een METC toch niet voor?'*

Het uitvoeren van niet-gedegen onderzoek is ook 'niet ethisch'. Het wetenschappelijk onderzoek levert dan geen betrouwbare en/of valide kennis op, terwijl de patiënt wel aan het onderzoek wordt blootgesteld. Om deze reden zal een METC niet alleen op de medisch-ethische aspecten

feedback geven, maar ook op methodologische, farmacologische en juridische.

Visie op organisatorische inbedding van onderzoek door professionals in opleiding

Op het moment dat opleidingscurricula het verrichten van wetenschappelijk onderzoek als een opleidingseis gaan stellen, is het belangrijk om zorginstellingen te benaderen en samen te kijken hoe dit het beste vorm kan krijgen. Een belangrijk punt hierbij is dat het onderzoek dient te passen in het beleid en de mogelijkheden van de betreffende zorginstelling.

Het nog onvoldoende beheersen van onderzoeksmethodieken kan ondervangen worden door professionals-in-opleiding te laten aansluiten bij bestaande onderzoekslijnen. Op deze manier worden zij gecoacht door (senior) onderzoekers die de onderzoeksvaardigheden goed beheersen. Voor een instelling heeft dit als voordeel dat professionals-in-opleiding deelvragen van lopend onderzoek kunnen oppakken en dat het uitgevoerde onderzoek relevant is voor de praktijk. Kortom, het onderzoek zal daardoor beter ingebed zijn en efficiënter kunnen worden uitgevoerd binnen een bestaande onderzoekslogistiek. Een instelling krijgt daardoor ook steeds meer kennis over een bepaald thema.

Wij adviseren professionals-in-opleiding geen wmo-plichtig onderzoek te doen. De METC-procedure kost de nodige tijd, waardoor vaak voortgangsproblemen in de opleiding ontstaan. Een uitzondering hierbij is onderzoek dat wordt uitgevoerd binnen een lopend onderzoek met METC-goedkeuring waarvoor geen aanvullende toestemming nodig is, dan wel dat met een snel af te handelen amendement kan worden opgelost.

Het terugrapporteren van onderzoeksresultaten aan de patiënt, de instelling en de gemeenschap zou volgens ons meer gezien moeten worden als een plicht voor elke onderzoeker. De ccmo ziet publiceren eveneens als een verplicht onderdeel van het doen van onderzoek, hoewel dit - anno 2014 - nog niet wettelijk is vastgelegd. Het is een positieve ontwikkeling dat opleidingen tegenwoordig een publiceerbaar artikel eisen als eindproduct van onderzoek dat binnen de opleiding is uitgevoerd.

Conclusie

Meer bekendheid met good clinical practice en medisch-ethische toetsing bij patiëntgebonden onderzoek is gewenst. Dit artikel dient als basisdocument voor beginnend onderzoekers, hun begeleiders en opleidingen. Het academische klimaat in ggz-instellingen kan nog meer worden versterkt als instellingen en opleidingen overleggen over de inhoud en organisatie van klinisch onderzoek in het kader van opleidingen.

👉 Dr. S. Castelein en dr. S.J. de Kort waren beiden tot 2012 werkzaam voor de voormalige Medisch-ethische Toetsingscommissie instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG).

LITERATUUR

- Fischer BA 4th. A summary of important documents in the field of research ethics. *Schizophr Bull* 2006; 32: 69-80.
- Harten PN van. Wetenschappelijk onderzoek in ggz-instellingen. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 3-5.
- Jong JP de, van Zwieten MC, Willems DL. Research monitoring by US medical institutions to protect human subjects: compliance or quality improvement? *J Med Ethics* 2013; 39: 236-41.
- Koopmans RP, Van Benthem PPG, Offringa M. De juiste vragen stellen. In: Offringa M, Assendelft WWJ, Scholten RJPM. *Inleiding evidence-based medicine*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2008. p. 32-41.
- Pieterse H. Richtsnoer voor good clinical practice (CPMP/ICH/135/95). Officiële Nederlandse vertaling. Heerhugowaard: Profess Medical Consultancy; 2010.
- Smith T. *Ethics in medical research. A handbook of good practice*. Cambridge: University Press; 1999.

SUMMARY

Good clinical practice and the maintenance of ethical standards in medical research: advice for junior researchers working in mental health care

S. CASTELEIN, S.J. DE KORT, A.E.G.M. VAN DER MOOLEN, W. HOUTJES, P.F. ROODBOL, B. VAN MEIJEL, H. KNEGTERING

BACKGROUND In mental health care, more and more research is being done, particularly in the field of educational programmes. Unfortunately, junior researchers are often not fully informed about the rules and regulations relating to research and about medical ethics. Therefore, they are not in a position to make considered judgements that conform to good clinical practice and acceptable medical ethics.

AIM To give practical advice to trainees, stimulating them to think carefully about ethical standards in patient-related research in mental health care.

METHODS The article provides a practice-based overview of practical advice and ethical considerations.

RESULTS We stress that before beginning their research, researchers should think very carefully about the ethics of medical research. Instructions and guidelines relating to medical and ethical standards are to be found in: directive for good clinical practice compiled by the central committee for human research (CCMO) with the accompanying e-learning module and in the basic course 'rules and organisation for clinical researchers' (BROK). Practical tips, illustrated with examples, provide a framework for stimulating thoughts on medical ethics. Finally, it is important to improve the ways in which research is embedded in the organisational structure of teaching programmes.

CONCLUSION Basic information about GCP and the upholding of medical and ethical standards in patient-related research can be obtained from various sources. The main challenge is to ensure that GCP is firmly embedded in patient-related research undertaken by junior researchers.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)8, 533-538

KEY WORDS good clinical practice, medical ethical review, mental health care