

Kiezen én delen

Het verkrijgen van ouderlijke toestemming voor wetenschappelijk onderzoek bij kinderen

Eric Vermeulen

Scio (I know), the presumptuous slogan of medicine, should, at long last, be replaced by the modest Quaero 'I seek'
(Silverman 1980: <http://www.neonatology.org/classics/parable/ch14>)

Medicatie die in de kindergeneeskunde wordt gebruikt is vaak niet wetenschappelijk op werkzaamheid en veiligheid bij kinderen getoetst. In dit artikel wordt het verkrijgen van ouderlijke toestemming voor onderzoek bij kinderen onderzocht. De toestemmingsvraag wordt gezien als onderdeel van de verdere communicatie tussen stafleden en ouders op de afdeling neonatologie (pasgeborenen) in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam (Universiteit van Amsterdam). Het onderzoek op deze afdeling naar de schadelijkheid van het medicijn coffeïne (de CAP-trial) dient als voorbeeld voor dit artikel.

Het vragen om toestemming rationaliseert de verhouding tussen stafleden en ouders en benadrukt de onzekerheid van de behandeling. De toestemmingsvraag legt de wederzijdse afhankelijkheid van ouders en stafleden bloot. Bij de afweging om hun kind te laten deelnemen moeten ouders beslissen of ze hun kind aan nog onbekende risico's (of voordelen) bloot moeten en mogen stellen terwijl ze bijdragen aan de productie van een (voor hun kind nog niet voordelig?) 'collectief goed' (= wetenschappelijke kennis over een medicijn). Bij het tot stand brengen van dergelijke collectieve goederen spelen doorgaans 'ondernemers' een grote rol. De medici blijken echter als 'ondernemer', als initiatiefnemende en stimulerende actoren bij het creëren van het collectief goed, ambivalent.

Wetenschappelijk onderzoek vergroot de onzekerheid en legt zodoende de kwetsbaarheid van drie partijen bloot: het kind, de ouders en de stafleden. Het kind wordt naast object van zorg als individu ook een kwetsbaar lichaam, de locus van kennis over de werking van een medicijn. De ouders moeten een keuze maken voor hun kind waarbij onzekerheid nadrukkelijk op de voorgrond staat. De stafleden zien hun relatie met ouders veranderen door de vraag om toestemming en ze zien ook behandelingsopties verminderen. Daardoor gaat het om kiezen én delen, de keuze leidt tot het al dan niet delen in de creatie van een collectief goed, het kiezen op zich betreft de ouders bij de andere keuzen rond de behandeling.

[medisch-wetenschappelijk onderzoek, neonatologie, informed consent, relatie ouders en stafleden, collectief goed]

Kiezen én delen: inleiding, vraag en methode

Evidence based medicine wordt in toenemende mate de norm voor medisch handelen. Het feit dat er weinig evidence beschikbaar is voor medicijnen die gebruikt worden bij kinderen wordt steeds minder geaccepteerd. In toenemende mate wordt gevraagd dat medicatie die bij kinderen wordt gebruikt wetenschappelijk onderzocht wordt. In 2002 promoveerde in Nederland de kinderarts 't Jong (2002) op een onderzoek waaruit blijkt dat weinig bekend is van de werking van geneesmiddelen bij kinderen. De Nederlandse neonatoloog/epidemioloog Offringa, de hoofdonderzoeker van de CAP-trial op de afdeling neonatologie in het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam spreekt van een 'kennisprobleem'¹ rond medicatie voor kinderen en bepleit een nationaal plan van aanpak om de aanwezige expertise en structuren te coördineren en te bundelen zodat meer kennis gegenereerd kan worden (Offringa et al. 2002; Offringa 2003).

Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen is lange tijd taboe geweest. De keerzijde van die opvatting is dat kinderen vaak behandeld worden met medicijnen waarvan de effectiviteit en veiligheid alleen onderzocht is bij volwassenen. Juist dat wordt steeds meer onethisch gevonden in de medische praktijk. De Amerikaanse Food en Drug Administration heeft bijvoorbeeld in 1999 de regel ingesteld die farmaceutische bedrijven verplicht om een nieuw geneesmiddel behalve op volwassenen ook op kinderen te testen voordat het op de markt mag worden gebracht. In Europa is dit soort wetgeving er nog niet, maar er is wel sinds 1997 een Europese richtlijn voor het verrichten van geneesmiddelenonderzoek bij kinderen ('t Jong 2002).

Het onderzoeken van (nieuwe) geneesmiddelen bij kinderen is problematisch. Het gaat om effecten die soms pas na lange tijd duidelijk worden. Bovendien verschillen de werking en de (nadelige) effecten per leeftijdsgroep en gaat het dus om relatief kleine groepen die onderzocht moeten worden. Dergelijke onderzoek is ook lastig omdat toestemming verkregen moet worden van de ouders. Er kan niet, zoals gewoonlijk bij geneesmiddelenonderzoek gebeurt, gebruik gemaakt worden van proefpersonen of van met het onderzoek instemmende wilsbekwame volwassenen.

Ouders zullen toestemming moeten geven en daarmee hun kind in meer of mindere mate aan onzekerheid bloot stellen. Dit thema is nog niet grondig onderzocht (Zupancic et al. 1997: 1): 'Despite the intense clinical research activity in many neonatal intensive care units (NICUs), few, if any, studies have so far examined the process of proxy consent for the newborn'. Toch zijn er recentelijk meer studies gewijd aan het onderwerp: Harth et al. (1995), Cuttini (2000), Mason et al. (2000), Manning (2000). De studies zijn meestal gebaseerd op vragenlijsten of semi-gestructureerde interviews en richten zich vooral op de redenen die ouders geven om al dan niet toestemming te geven. Snowdown et al. (1997; 1998; 1999) gebruiken casusmateriaal en observaties.

Het proces van toestemming vragen en behouden wordt meestal niet bestudeerd. Evenmin is sprake van sociaal-wetenschappelijk theorievorming op dit terrein. Op het (onderzoek doen naar) het verkrijgen en behouden van ouderlijke toestemming richt zich dit artikel. Het poogt een aantal vragen te verkennen:

- 1 Hoe wordt ouderlijke toestemming voor wetenschappelijk onderzoek bij kinderen verkregen en behouden?
- 2 Hoe past dit verkrijgen en behouden van ouderlijke toestemming bij de communicatie over de betreffende kinderen?
- 3 Hoe kunnen deze processen sociaal-wetenschappelijk onderzocht en begrepen worden?

Door de nadruk op het nemen van beslissingen in onzekerheid en de versterkte gevoelens van onzekerheid juist door wetenschappelijk onderzoek richt het artikel zich ook op vragen rond 'kwetsbaarheid' die Van Wolputte en Meurs (2002) zich stellen: Welke invloed hebben sociale en culturele veranderingen op de perceptie van en zorg om het 'zieke' of gekwetste lichaam of op de relatie therapeut-cliënt? Hoe verhouden de bio-wetenschappen zich tot het kwetsbare lichaam? Hoe kan de samenleving en met name de zorgverlener een antwoord bieden op de ervaren onmacht en machteloosheid?

De context is de WMO (Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek) en de WGBO (Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst), wetten die in Nederland behandeling en informatievoorziening van en medisch onderzoek naar/bij patiënten of vertegenwoordigers van patiënten reguleren. De context bestaat concreet uit de situatie op de afdeling neonatologie, waar het hier beschreven onderzoek plaats vindt.

Een antwoord op de vragen wordt gezocht door interviews met ouders en stafleden en door het vastleggen van gesprekken waarin aan ouders om toestemming voor het onderzoek wordt gevraagd. In dit artikel worden enkele toestemmingsgesprekken weergegeven. Het zijn vrij lange stukken tekst om de lezer een indruk te geven van dergelijke gesprekken. Het vraagt een aanzienlijke inspanning van de lezer maar de auteur is met Atkinson (1995: viii) van mening dat korte citaten geen recht doen aan de werkelijk interactie in de praktijk: 'Narratives and arguments are not captured adequately by the accumulation of short gobbets of talk'. De auteur is socioloog en verpleegkundige op de genoemde afdeling en coördineert tevens de praktische uitvoering van dit onderzoek. Hij vraagt niet zelf om toestemming voor dit onderzoek.² Het artikel heeft niet de ambitie richtlijnen op te stellen om tot een hogere toestemmingsfrequentie van ouders te komen.

Beschrijving staat in dit artikel centraal maar er wordt wel sociaal-wetenschappelijke theorie gebruikt. Met name de volgende inzichten zijn van belang:

- Wetenschap en zorg. De risicosamenleving (Beck 1992; 1999 en Giddens 1990; 2000).
- Sociale constructie van kennis. De afdeling in het ziekenhuis als laboratorium waar kennis wordt gegenereerd en toegepast (Anspach 1993; Atkinson 1995; Gordon 1988).
- Het afnemend gezag van artsen (Seale 1998). De 'demystificatie van de dokter' van Edwards et al. (1998) De toenemende mondigheid van patiënten – de verschuiving van 'bevelshuishouding naar onderhandelingshuishouding' (De Swaan 1979 en Wouters 1990).
- De formatie van een 'joint venture' (Strong 1979) tussen ouders en stafleden en het delen van verantwoordelijkheid in tijden van onzekerheid (Slomka 1992).

- De ‘mythe’ van ‘informed consent bij medisch-wetenschappelijk onderzoek (Verheggen 2002). Gesprekstechnisch kunnen de gesprekken verder geanalyseerd worden met behulp van de verschillende ‘voices of medicine’ (Atkinson 1995). In een gesprek tussen patiënt en arts komen volgens Atkinson (1995) verschillende ‘stemmen’ voor met verschillende oriëntaties. Zo is er de ‘voice of experience’ waarmee de arts spreekt vanuit haar/zijn kennis. Contrasterend met deze stem is de ‘voice of science’, waarmee de arts spreekt vanuit de bestaande wetenschappelijke kennis.
- Het ‘individuele versus het collectieve’ belang, een kernbegrip uit de sociologie, vormde vanaf het begin bij het ontwerpen van richtlijnen betreffende wetenschappelijk onderzoek in de geneeskunde een centraal element. Zo heten bijvoorbeeld ‘therapeutische experimenten’ ook in het belang van de patiënt te zijn en daarmee minder problematisch dan ‘non-therapeutische experimenten’ die puur in het belang van de kennisontwikkeling zijn.
- De keuzeproblemen worden onderzocht in termen van de rationele keuzetheorie (De Swaan 1990, 2002 en Luce and Raiffa 1957). De relatie staflid-ouder kan met dit theoretisch uitgangspunt gezien worden als een ruilrelatie/onderhandelings-situatie waarin rationele keuzen gemaakt worden en nutsmaximalisatie of het minimaliseren van spijt (Savage 1972) de afweging van risico’s bepaalt. Kennis van geneesmiddelen kan gezien worden als een collectief goed (Olson 1974, De Swaan 1990, 2002) en de productie van dit goed als een ‘coördinatie-probleem’ waarin de stafleden een te onderscheiden rol spelen. Daarom gaat het over *kiezen en delen*: er moeten keuzen gemaakt worden om al dan niet deel te nemen aan de constructie van een ondeelbaar collectief goed.

Zuivere koffie? De CAP-trial

Het artikel wordt geschreven aan de hand van een casus: een onderzoek naar de lange termijn gevolgen van een geneesmiddel voor prematuur geboren kinderen. Het geneesmiddel is coffeïne. Dit wordt sinds ruim dertig jaar gebruikt als middel om apneus (pauzes in de ademhaling) die prematuur geboren kinderen door onrijpheid van het ademcentrum hebben, te behandelen. De gedachte achter deze behandeling is eenvoudig: coffeïne, het werkzame bestanddeel uit koffie, maakt volwassenen alert, en zal hetzelfde voor prematuur geboren kinderen doen. Daardoor zullen ook de apneus afnemen.³

De ervaring is dat coffeïne inderdaad werkt, al houden prematuren vaak nog wel in meer of minderen mate last van apneus. Het middel wordt routinematig gebruikt bij veel kinderen (vanaf de geboorte, bijvoorbeeld vanaf 26 weken zwangerschapsduur tot aan de leeftijd dat het ademcentrum rijp is, rond 34-35 weken zwangerschapsduur) maar is nooit afdoende bestudeerd op werkzaamheid en op mogelijke schadelijkheid. Het oorspronkelijke idee achter de behandeling was dat als deze ademstilstanden niet plaats vinden (of althans in frequentie en lengte verminderen) door het geven van de coffeïne, het kind minder kans loopt op hersenbeschadigingen. Ademstilstanden veroorzaken namelijk veranderingen in de verzadiging van zuurstof in het bloed en ze ver-

oorzaken ook dalingen in de hartslagfrequentie, met schommelingen in de bloeddruk met schommelingen in de zuurstofvoorziening van organen als de hersenen tot gevolg.

Uit dierproeven is gebleken dat coffeïne juist hersenbeschadigingen kan veroorzaken! (Schmidt 1999) Ook uit klein, niet representatief patiëntgebonden onderzoek zijn er nu aanwijzingen voor de mogelijke schadelijkheid van coffeïne wanneer gebruikt als therapie tegen apneus. Het is bekend dat coffeïne het vermogen vermindert van hersencellen om zich tegen korte perioden van zuurstoftekort te beschermen. Vaak houden prematuren ondanks de coffeïne-therapie toch nog apneus. Bij gebruik van coffeïne bij persisterende apneus kunnen de hersenen van prematuren dus mogelijk juist beschadigd raken!

De CAP-trial tracht de lange termijn effecten van coffeïne te bestuderen. Het is een internationaal onderzoek, gefinancierd en georganiseerd vanuit de Medical Research Council in Canada. De Canadese NWO. (De deelnemende afdelingen ontvangen van de hoofdonderzoeker uit Canada per geïncludeerde patiënt een bedrag om de kosten van het onderzoek te dekken.) De CAP-trial is een zogenaamd dubbelblind gerandomiseerd onderzoek. Als een kind meedoet aan de trial weten de stafleden op de afdeling niet wat het kind krijgt: coffeïne ofwel placebo (een zoutoplossing). Het kind krijgt dan zogenaamde 'studiemedicatie'. In totaal worden 2000 kinderen onderzocht, waarvan er dus 1000 coffeïne krijgen en 1000 een placebo. Op de leeftijd van 1,5 jaar worden de kinderen onderzocht op neurologisch functioneren. De afdeling in het AMC te Amsterdam is een van de ruim 30 deelnemende afdelingen.

Specifiek voor de CAP-trial is dat het onderzoek naar coffeïne pas kan starten als er een medische indicatie is om coffeïne te starten.⁴ Dat wil zeggen dat een kind eerst apneus moet hebben voordat het start met de studie (indien er toestemming van ouders is) en dit moet ook nog eens binnen de eerste tien levensdagen zijn. Dat wil zeggen dat snel na geboorte toestemming moet worden gevraagd aan de ouders. Zij krijgen vervolgens bedenktijd en tekenen, indien ze toestemming geven, het toestemmingsformulier (als bijlage bijgevoegd). Vervolgens is het wachten op het ontstaan van de apneus, de indicatie. Het gebeurt dus vaak dat ouders wel toestemming hebben gegeven maar het kind helemaal niet gaat deelnemen aan het onderzoek. Sommige kinderen krijgen geen apneus. Soms heeft een kind de eerste tien dagen of langer beademing nodig omdat het te ziek is en dan kunnen geen apneus optreden.⁵ Tot april 2003 deden 22 kinderen mee aan het onderzoek, bij zes kinderen werd toestemming verkregen maar traden binnen de eerste tien dagen geen apneus op. Bij 13 kinderen werd toestemming voor het onderzoek geweigerd.⁶

Belangrijk is verder te stellen dat deelname aan de CAP-trial geen extra risico's meebrengt en ook geen extra onderzoekingen of handelingen bij het kind tot gevolg heeft. Op de afdeling neonatologie werd bij aanvang van de studie gedacht dat de kinderen die in de placebo-arm zouden zitten, mogelijk zoveel last van apneus zouden houden dat ze aan de beademing zouden kunnen moeten. Dat is niet waar gebleken. Zelfs indien kinderen eerder of langer of vaker aan de beademing zouden moeten in de placebo-arm, dan zou dat wellicht beter voor hun kunnen zijn, dat zou dan in dit onderzoek kunnen blijken. Er zijn dus geen nadelen en ook geen voordelen te benoemen van deelname (behalve dan dat het kind de helft kans heeft op de beste behandeling – al dan

niet coffeïne. Het is wel bekend dat er een 'inclusion benefit' (Schmidt et al. 1999) is. Patiënten die meedoen aan klinische trials 'doen' het beter dan patiënten die toestemming geweigerd hebben (kinderen waarvan de ouders toestemming geweigerd hebben). Waarop dit voordeel berust, is onbekend.

De CAP-trial is een bijzonder onderzoek gebleken omdat het vanaf de voorbereidingsperiode de praktijk op de afdeling beïnvloedde. Wegens de mogelijke schadelijkheid van coffeïne werd steeds minder vaak een indicatie voor coffeïne bevonden en steeds minder kinderen kregen dus coffeïne wegens apneus. Andere behandelingsmiddelen werden ingezet. Deze beleidsaanpassing is na enkele maanden onderzoek teruggedraaid omdat ze ook niet gebaseerd was op wetenschappelijke bewijsvoering. In ieder geval bleek dat kinderen veelal ook zonder coffeïne door de eerste moeilijke levensweken heen konden komen. Daarom kan de CAP-trial ook gezien worden als een ander soort onderzoek dan zoals het gepresenteerd wordt. Namelijk een onderzoek naar een medicament dat wellicht niet nodig is voor het bestrijden van apneus maar dat wel voor nadelige gevolgen in de beklaagdenbank zit. Het is daarmee ook een verdere beproeving van de neonatale praktijk waarin, zoals al eerder bleek (Silverman 1980) behandelingen toegepast worden zonder degelijk bewijs.⁷

Getemde experimenten en ongecontroleerde praktijken

'Experiment perilous', het baanbrekende boek van Fox (1998) over een onderzoeksafdeling dat in 1959 voor het eerst verscheen heeft het gevaar van experimenteren met behandelingen als thema. Het boek gaat over de manieren waarop artsen en patiënten omgaan met de onzekerheden rond ziekte, dood en medische experimenten. In de nieuwe epiloog bij de heruitgave van het boek stelt Fox (1998: 260) dat het geschreven is toen patiënt-georiënteerd klinisch onderzoek nog de overhand had. Daarna verminderde dat, omdat medici zich gedwongen zagen andere vormen van onderzoek te kiezen:

... they are "choos(ing) molecules over medicine"; the complexity of the informed voluntary consent and benefit-risk issues, that are involved in enlisting patients as human subjects; and the episodes of "sloppy science" and of scientific misconduct associated with certain research projects that have aroused media attention, the watchfulness of regulatory agencies....

Met de opkomst van evidence based medicine wordt het belang van patiënt-gericht onderzoek weer benadrukt. Door deze verschuiving wordt eerder de ongecontroleerde praktijk met behandelingen waarvoor geen wetenschappelijk bewijs voorhanden is, als gevaarlijk ervaren dan de behandeling in de vorm van een wetenschappelijk experiment. Daarbij immers, is de verzekering en de controle maximaal. Het experiment is 'getemd', de praktijk nog vol van onbewezen behandelingen. Wonderlijk genoeg kan ook het aforisme van Hippocrates waaraan Fox de titel 'Experiment perilous' ontleende volgens deze veranderde opvattingen over risico's gelezen worden. Fox citeerde dit aforisme zoals het op de muur van het ziekenhuis waarin zij onderzoek deed, met de frase 'Experiment perilous'.⁸ Het aforisme kan ook vertaald worden met de

frase 'de ervaring verraderlijk/gevaarlijk/bedrieglijk', waarmee aangeduid wordt dat het baseren van geneeskunde op de eigen ervaring (in plaats van op wetenschappelijk verkregen informatie) juist gevaarlijk is.

De vraag naar onderzoek met een wetenschappelijk doel⁹ in het ziekenhuis is een zeer concrete (eerste) vorm van contact van ouders met 'wetenschap'. De onbekendheid met wetenschap en haar procedures bepaalt de kennismaking.¹⁰ 'Wetenschap' heeft een ambivalente betekenis. Aan de ene kant is de hoop er op gevestigd dat met wetenschap problemen kunnen worden opgelost, aan de andere kant zijn mensen beducht¹¹ voor de nadelen van wetenschap en technologie.¹² De nadelen van wetenschap en techniek zorgen er voor dat de huidige samenleving, in termen van Beck (1992; 1999) en Giddens (1990; 2000), gekenschetst kan worden als een 'risicosamenleving'¹³ (risk society). De gevaren in de huidige samenleving worden niet zoals vroeger, door natuurlijke fenomenen veroorzaakt, maar door menselijk wetenschappelijk en technologisch ingrijpen. Wetenschap en technologie hebben bepaalde gevaren beperkt maar blijken zelf ook weer de oorzaak van risico's te zijn:

'It is a feature of a scientific and technological society that many of the risks we have to deal with are scientific and technological risks. It is a feature of the separation of science from the public sphere – a separation which is both social and cognitive – that often the public's only choice is whether or not to trust the scientists (Gregory & Miller 1998: 101).

De nieuwe risico's zijn 'geproduceerd' door menselijk handelen, ze zijn niet afkomstig, zoals 'externe risico's', uit de natuurlijke omgeving (Beck 1999: 140): To the extent that nature becomes industrialized and traditions become optional, new types of uncertainties arise which Anthony Giddens and I call 'manufactured uncertainties'. These types of internal risks and dangers presume a threefold participation of scientific experts, in the role of producers, analysts and profiteers from risk definitions. Under these conditions, many attempts to confine and control risks turn into a broadening of the uncertainties and dangers.'

Giddens (1990) stelt dat we wetenschap in het algemeen behandelen als vreemden op straat: we zorgen dat we er niet tegenaan botsen en doen of ze er niet zijn. We vertrouwen erin dat ze hetzelfde doen en dat ze onze goederen niet stelen. Deze 'civil inattention' ten aanzien van wetenschap eindigt wanneer het vertrouwen geschonden raakt door bijvoorbeeld Tsjernobyl (de ramp met de kerncentrale waardoor grote stukken land radioactief besmet raakten), BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy) bij koeien – 'gekke koeienziekte' – door het mengen van slachtafval bij de voeding van koeien wat bij mensen een ernstige hersenziekte – Creutzfeldt Jacob Disease – kan veroorzaken) of genetisch gemanipuleerde gewassen. Een ander moment dat de 'civil inattention' doorbroken wordt is bij de opname van een kind in een academisch ziekenhuis, een instelling die kennis en toepast en genereert door middel van de wetenschappelijke methode. Een dergelijk onderzoek produceert dan 'manufactured uncertainties' in een poging om risico's (van behandelingen) te beperken en controleren.

Neonatologie is een goed voorbeeld van medisch en wetenschappelijk ingrijpen in natuurlijk onheil en daarmee van de ambivalentie. Neonatologie redt vele kinderen het leven en 95% van de behandelde kinderen krijgen de kans op een lang en gezond leven.

Toch overheerst op deze afdelingen niet overwegend optimisme maar eerder bezorgdheid over de kwaliteit van leven die kinderen zullen hebben nadat voor hun het leven mogelijk is gemaakt. Dit geldt vooral de kinderen met de kortste zwangerschapsduur. Publicaties in medische tijdschriften over de beperkingen en handicaps van te vroeg geboren kinderen krijgen bijvoorbeeld veel aandacht in de media.¹⁴ Neonatologie is in eerste plaats ‘zorg’, de behandeling van zieke pasgeborenen, in de tweede plaats komt ‘wetenschap’. Gezien het feit dat de behandelingen zich vaak begeven op de grenzen van het leven gebeurt er eigenlijk weinig onderzoek. De behandelingsgrenzen zijn de laatste decennia steeds verder verschoven, altijd case by case. Behandelingen die effect hadden bij kinderen die na 26 weken zwangerschapsduur werden geboren, werden ook toegepast bij kinderen met 24 zwangerschapsweken. Kinderen die vroeger bij de geboorte of kort nadien overleden zouden zijn, kunnen tegenwoordig het leven aanvangen. Of dat leven als doel goed medisch handelen betekent is niet bekend. Neonatologie is *experimenterend* gezien het feit dat er behandelingen worden gegeven zonder veel gefundeerd bewijs dat die behandelingen uiteindelijk ‘goed’ zijn.¹⁵ Neonatologie is niet *experimenteel*, in de zin dat deze behandelingen worden gegeven in een sfeer waarin zij continu onderwerp van strenge wetenschappelijke evaluatie zijn. Dit blijkt goed te begrijpen te zijn voor ouders, zij accepteren gewoonlijk de onzekerheid van de behandeling en gebruiken de keuzemogelijkheden die de behandelaars hen bieden (indien de behandeling niet het gewenste effect – ‘goede (zonder neurologische schade) overleving – heeft, kan de behandeling gestaakt worden zodat het kind kan overlijden) (Vermeulen 2001).

In de neonatologische praktijk is het zoals gezegd normaal om ouders te informeren over dit experimenterende handelen en de onzekerheid er van te benadrukken. Er is een wezenlijk verschil met een puur wetenschappelijk gedrag. Randomisatie en het organiseren van een controlegroep, zoals in wetenschappelijk procedures gangbaar is, kan bij de normale behandelingen niet.¹⁶ Randomisatie is echter iets dat slecht begrepen wordt (Snowdown et al. 1997; Cuttini 2000), begrijpelijk gezien het feit dat veel mensen in het algemeen weinig kennis hebben van ‘wetenschap’ en haar methoden van onderzoek (Becker & Van Rooijen 2001). Ook de onzekerheid die met onderzoek wordt gegeneerd is een punt. Dat de onderzoekers niet weten wat de patiënt krijgt en dat ze het niet willen weten ook. Het is een onthechte houding, het *nu* niet weten opdat men later meer kennis zal kunnen vergaren. Maar op de afdeling geldt het nu, voor ouders immers. Hieronder een gesprek met de ouders van een kind dat reeds van de afdeling in het AMC overgeplaatst¹⁷ was naar een ander ziekenhuis, alwaar de ouders vernamen dat het feit dat hun kind meedeed met een onderzoek gevolgen had voor het te volgen medische beleid. Het gesprek is meteen een voorbeeld van de moeite die soms moet worden gedaan om toestemming voor een onderzoek te *behouden*.¹⁸

Neonatoloog: ‘Wat zijn jullie vragen of discussiepunten, ik weet van het (andere ziekenhuis) dat jullie vragen hebben over de studie naar de effecten van coffeïne?’

Vader: ‘Sandy¹⁹ had per dag zo’n 5-6 keer een brady. Toen vroeg ik aan die vrouw (verpleegkundige), wat kun je daaraan doen? Ze zei: “Meestal geven we dan coffeïne, dat helpt dan.” Toen vroeg ik waarom ze dat dan nu niet doet. Ze zei: “Sandy doet mee aan

een studie, dus dan mogen we die coffeïne niet geven. Door die studie weten we nou niet wat ze krijgt, of ze coffeïne krijgt of water.”

Nou, toen was ik wel pissed, want ik wil weten, als het fout gaat, weet je niet wat er in haar bloed zit. Ze zeiden dat ze het vaak had, die brady's. Ik ben geen dokter, maar dat is toch niet goed, die brady's.

Neonatoloog: 'Dus als ik het goed begrijp hebben jullie zorgen, het is niet dat je boos bent over hoe het gaat, dat ze mee doet aan die studie en wat daar bij hoort?'

Op zich gaat het goed met Sandy, heb ik begrepen. 5-6 brady's dat zegt niet dat het slecht gaat met haar.'

Moeder: 'Ja, dat zeiden ze in het (andere ziekenhuis) ook.'

Vader: 'Een brady is toch niet goed. Anderen zeggen wel dat ze het goed doet, maar ze zeggen ook dat ze coffeïne zouden geven als ze niet aan de studie mee deed. Toen zei ik; "Dan moet je dat geven." Toen zeiden ze: "Dat mag niet want ze doet mee aan die studie."'

Moeder: 'Toen vroeg ik; "Is het zeker dat ze die medicijnen krijgt tegen de brady's? Nee, dat wisten ze niet." We vroegen wat de risico's voor Sandy waren.'

Neonatoloog: 'Je bent niet gerust.'

Vader: 'Nee, want ze ademt onregelmatig en ik heb dat ook gezien, dat haar hartslag daalt. Als je hartslag daalt, dat is toch niet goed!'

Neonatoloog: 'Nee, dat is zo, bij ons, maar bij kinderen van 30 weken zwangerschapsduur is dat eigenlijk normaal. Die ademen nog niet goed door, dat hoort er bij. Apneus, zo noemen wij die ademstilstanden en brady's, dat zijn geen ziekten maar symptomen van vroeggeboorte.'

Over de studie: Coffeïne is eigenlijk als middel tegen die apneus en brady's gegeven omdat mensen er wakker van werden en ze dachten dat dit bij kinderen ook zou helpen, dat die apneus en brady's er minder van zouden worden. Nu willen we dat onderzoeken omdat we aanwijzingen hebben dat het misschien niet zo goed is. We weten het eigenlijk niet. Coffeïne doet iets met de hersenen, op papier is dat zo. We twijfelen dus of we coffeïne moeten gebruiken want we hebben dus een beetje zorgen over de lange termijn gevolgen van coffeïne. We vragen ons af of coffeïne ook niet wat schade zou kunnen veroorzaken. Dat weten we dus niet. Je hebt immers de korte en de lange termijn. Op de korte termijn sta je voor die keuze om al dan niet coffeïne voor de apneus en brady's te geven en je weet niet wat de gevolgen van coffeïne op de lange termijn zijn. In de hele wereld zijn kinderartsen daarom begonnen bij 2000 kinderen dat onderzoek te doen. Ze zeggen: "Laten we het ene kind wel coffeïne geven en het andere niet. Na 1,5 jaar bestuderen we dan of er verschillen zijn tussen de groepen, op het gebied van de hersenen." Dus over het lopen, staan, praten. Van Australië tot Canada doen er ziekenhuizen mee om te zien of er gemiddeld gezien verschil is tussen de twee groepen kinderen, of we met coffeïne meer kwaad doen dan goed.'

Vader: 'Ja, niemand weet nu wat ze krijgt. Maar ja, ik als vader, ik hou van zekerheid, ik wil weten wat er in haar bloed gaat. Als ze ziek wordt, dan wil je dat toch weten. Ik vroeg dus: "Kunnen jullie dan geen bloed nemen en onderzoeken? Nee, zeiden ze, dat mocht niet. Vanwege het onderzoek." Daar werd ik kwaad van. Ik begrijp niet waarom ze dat niet willen doen. Ik wil niet gokken.'

Neonatoloog: 'Ja, ik begrijp het. Het is niet een kwestie van 'niet mogen'. Maar het is zo dat die informatie uit het bloed een eigen leven krijgt. Stel, in het bloed zit geen coffeïne. Ben je dan rustiger?'

Vader: 'Ja, dan ben ik rustiger, want dan weet ik wat ze krijgt, dat het niet het normale middel is. Dan kan je de arts vragen: "5-6 keer is normaal, oké, maar als ze dan 10 keer die brady's krijgt, dan wil ik coffeïne.'

Neonatoloog: 'Nee, dan moet ze behandeld worden want dan is ze ziek geworden. Dan is er iets anders.'

Vader: 'Is er een andere optie dan coffeïne?'

Neonatoloog: 'Ja, je moet sowieso letten op de luchtwegen, ze vrij houden, de temperatuur goed houden, soms moet je ademhalingsondersteuning geven, hemoglobine goed houden.'

Vader: 'Ik wil, als je iets doen, wil je reactie. Die is er nu niet, die verwacht je ook niet.'

Moeder: 'De verpleegkundige dacht; "Ze krijgt het niet." Ze dacht dat het beste was om eerst naar de bloedspiegel van de coffeïne te kijken en dan naar het hemoglobine gehalte.'

Neonatoloog: 'Ja, maar dat is net verkeerd, je moet eerst de andere factoren controleren. Maar dat weten wij nu, door dit onderzoek, de meesten weten dat nog niet. Maar voor nu is het zo; er zijn geen risico's, jullie zijn safe. We moeten onze bestaande routines kritischer bekijken. Wat we nu weten komt tenslotte ook uit onderzoek van de laatste jaren.'

Vader: 'Er is dus geen risico. Maar wat is dan uw mening, mijn vraag, wat is normaal, ik weet dat niet, 4-5 brady's per dan, dan geen bloed prikken, maar als de brady's meer worden, dan verder zien. Als het moet, dan prikken, dan mogen ze toch niet zeggen: "We mogen niet prikken wegens het onderzoek."'

Neonatoloog: 'Nee, mógen is niet het woord. We doen er niks mee, dat is het.'

Ouders: 'Oké. We begrijpen het nu beter.'

De ouders laten merken dat ze het deelnemen aan het onderzoek als een risico ervaren omdat ze nu niet weten wat het kind krijgt, zeker gezien de mogelijkheid dat het kind mogelijk meer problemen zou krijgen, waarvoor dan geen adequate behandeling gestart kan worden. Voor de neonatoloog ziet de situatie er anders uit. Hij redeneert zoals Snowdown et al. (1997: 1337) stellen: 'Proponents of randomized controlled trials argue that where there is uncertainty, randomization minimizes risks of exposure to unevaluated hazards: not to randomize would be unethical.' Voor deze ouders telt eigenlijk alleen dat het kind het middel coffeïne misschien niet krijgt. Ze ervaren dat als een risico want mogelijk heeft hun kind daardoor meer last van apneus en raakt het daardoor beschadigd. De lange termijn gevolgen van coffeïne spreken hun niet aan, ze lijken daarover niet bezorgd. De artsen en verpleegkundigen van het andere ziekenhuis hebben echter vooral benadrukt dat zij bepaalde dingen niet mochten doen die ze gewoonlijk wel zouden controleren als het kind niet deel zou nemen aan het onderzoek. Ze geven daarmee blijk van de andere mogelijke houding ten aanzien van randomized controlled trials (Snowdown 1997: 1337): 'Randomization does, however, involve partially relinquishing individualized care and for some patients, the foregoing of potential benefits of a new treatment.' Of van een aloud middel als coffeïne, kunnen we

dan toevoegen. Bovendien verandert de rol van de medici tijdens een onderzoek, in plaats van de aloude rol als geveer van individuele zorg worden ze onderzoeker. Ze laten de beslissing voor de behandeling over aan het lot, geven iets van controle over de behandeling op en stellen zich bloot aan onzekerheid. De artsen en verpleegkundigen presenteren de verminderde behandelopties ook als iets van een verbod dat ontstaat door de trial.

De gevolgen van het vragen en doen van onderzoek voor de relatie tussen arts en ouders komt als een belangrijke reden naar voren in onderzoek naar de redenen waarom artsen patiënten niet includeren in RCT's (Caldwell et al. 2002, Ross et al. 1999).²⁰ Het niet vragen voor onderzoek is volgens Wasserman (2002) een reden voor zorg. RCT's maximaliseren de interne validiteit van onderzoek, de mate waarin de onderzoeksresultaten kunnen worden toegeschreven aan het middel dat wordt bestudeerd. Als echter de inlijving van patiënten systematisch niet willekeurig plaatsvindt doordat artsen bepaalde ouders onder bepaalde omstandigheden niet vragen, kan de externe validiteit, of generaliseerbaarheid van het onderzoek in het geding komen.

De relatie tussen professionals in de gezondheidszorg en cliënten is reeds gewijzigd in de richting van meer inspraak en zeggenschap van cliënten. Dit als gevolg van algemeen maatschappelijke veranderingen. (Wouters 1990, De Swaan 1979, Seale 1998). Wetenschappelijk onderzoek beïnvloedt een dergelijke trend nog verder. Medici kiezen door de ouders van de patiënt te vragen om mee te doen met het onderzoek niet alleen voor de behandeling van die individuele patiënt maar vooral ook voor een meer altruïstisch doel, een buiten de individuele patiënt staand 'collectief goed'. Ze ervaren ook dat het vertrouwen tussen arts en ouders onder druk komt te staan:

For many pediatricians, the individual doctor-patient relationship is paramount, and RCT's tend to be seen as a hindrance and not a help. Participation in trials is viewed as involving many negatives – more work, less money, sharing clinical responsibilities with someone else, lack of control over interventions used, and a threat to the trust of the patient in the doctor who “does not know what is best.” Pediatricians have a very strong commitment to the care of their individual patients, so that giving an intervention that the individual pediatrician thinks is best may often outweigh the long-term, community-oriented benefits of improving the health of children by appropriately evaluating interventions by RCT's (Caldwell et al. 2002: 801).

Silverman (1980) schrijft dat medici ook betrokken moeten worden bij onderzoek omdat ze anders geneigd zijn om kennis die door anderen is gegeneerd, niet te implementeren. Wetenschappelijke kennis is blijkbaar een bijzonder 'collectief goed' in de zin dat als het eenmaal bestaat, het nog niet zeker is dat er gebruik van wordt gemaakt.

Proefondervindelijk praten

De vraag om toestemming voor onderzoek transformeert het gesprek tussen de arts en de ouders van een informatie- naar een vraaggesprek.²¹ Het doel van het gesprek is niet langer alleen de ouders te informeren, de ouders moeten ook iets geven; toestemming.

Ze willen ook geïnformeerd worden over de onderzoeksdoelen en de risico's van het onderzoek. De balans tussen informatie en toestemming vragen wordt proefondervindelijk vastgesteld, in de loop van het onderzoek.

De behandeling van de groep pasgeborenen die mee kan doen aan de CAP-trial wordt gekenmerkt door onzekerheid. Na geboorte is niet duidelijk hoe lang en hoe intensief de behandeling die het kind nodig zal hebben, zal zijn. Onbekend is daarmee ook hoe veel levenskansen het kind heeft en hoe veel risico's op een slechte afloop het kind loopt.²² De gesprekken die ouders in de eerste levensdagen met stafleden hebben worden dan ook gekenmerkt door een zeker voorbehoud en voorzichtigheid (Vermeulen 2001). De risico's die het kind loopt worden benadrukt, de nadelen van behandelingen worden geschetst (en nu dus ook, door de CAP-trial, dat er niet alleen nadelen aan behandelingen zitten, maar dat vele behandelingen ook wetenschappelijk onbewezen zijn!). De stafleden trachten de ouders te doordringen van de ernst van de situatie, ze trachten hen, in termen van de staf, 'reële ouders te maken', competente medebeslissers want het is mogelijk dat de behandeling slecht verloopt en een beslissing genomen moet worden om het kind te laten overlijden.²³ Daarbij heeft de staf de ouders nodig want zij moeten toestemming voor dergelijke handelingen geven en zij moeten soms een oordeel geven over de toekomstige kwaliteit van leven van het kind waarop dit soort beslissingen vaak gebaseerd is. De ouders worden grondig over de medische feiten geïnformeerd, op een rationaliserende manier. In dit communicatie-patroon moeten we de toestemmingsvraag voor de CAP-trial plaatsen. Een voorbeeld.²⁴ Op de tweede levensdag van Jamiro, een kind dat is geboren na 25 2/7e week zwangerschapsduur spreekt de zaalarts met de moeder van Jamiro.²⁵ Ze vertelt de moeder dat Jamiro een kans krijgt maar dat de risico's dat hij erg ziek zal worden en zal overlijden erg groot zijn. De onderzoeker vraagt aansluitend aan dit gesprek toestemming voor de CAP-trial.²⁶

Onderzoeker: 'Er wordt een studie gedaan op onze afdeling. Dat is een onderzoek naar coffeïne. Dat is het stofje in koffie dat ons wakker maakt en het is al een hele tijd in gebruik om het ademhalingscentrum te stimuleren. Te vroeg geboren kinderen hebben vaak last van ademstilstanden en zakken dan met de ademhaling. Daarvoor geven we behandeling met coffeïne. Dat stimuleert de ademhaling. Maar eh, de laatste tijd zijn er meer resultaten van onderzoeken die ook nadelige effecten van coffeïne laten zien.

Het geven van coffeïne is zo gegroeid en men heeft gevonden dat het werkt. Het gebruik is ingegroeid zonder dat precies onderzoek naar de effecten is gedaan. We vinden dat nu niet goed meer. We willen weten wat de effecten zijn. Het onderzoek is wereldwijd. Alle kinderen onder de 1250 gram mogen mee doen. Als een kind meedoet wordt het ingedeeld in een van twee groepen. De ene groep krijgt coffeïne als er ademstilstanden optreden en de andere groep krijgt water, placebo. Wij mogen dat niet weten want mogelijk gaan we dan op een andere manier met het kind om wat de cijfers dan kan beïnvloeden. Dus als de ouders instemmen, mocht hij ademstilstanden krijgen, dan beslist het lot; of water of coffeïne. Er is wel een geheime code, uiteindelijk wordt die gebroken.'

Moeder: 'Is er een nadeel?'

Onderzoeker: 'Dat weten we niet, daarom willen we dat onderzoek ook doen. Die twee groepen worden dan vergeleken en dan zien we na 1,5 jaar welke groep het beste af is. Dan heb je kinderen die water gehad hebben en als die minder goed af zijn dan weet je dat je juist wel koffie moet gaan geven. Als de kinderen met koffie minder goed af zijn dan weet je dat je dat beter niet kunt gebruiken.

Het gaat om de ontwikkeling van de kinderen.'

Moeder: 'Ik wil dat wel maar dan wil ik wel later de uitkomsten zien, mijn dochter deed lang geleden ook mee aan een voedingsonderzoek en ik heb er daarna nooit meer iets van gehoord. Ze is nu heel groot en dik en ik vraag me nog steeds af of dat mogelijk komt door wat ze tijdens dat onderzoek kreeg. Dat was een onderzoek naar voeding.'²⁷

Onderzoeker: 'Als u niet mee wilt doen, en hij krijgt dipjes, dan krijgt hij behandeling met koffie, want dat is nog wel de standaardbehandeling.'

De specifieke omstandigheden van deze casus – het feit dat Jamiro een zusje heeft dat elf jaar geleden ook aan een onderzoek meedeed – bepalen de belangrijkste vraag van deze moeder. Ze wil, als Jamiro mee doet, later horen wat er nu voor specifieke gevolgen waren voor Jamiro. De andere vraag die ze stelt, 'Is er een nadeel?', wordt beantwoord met de wetenschappelijk vraag van de onderzoeker, op een formele manier. De moeder neemt genoeg met dat antwoord maar meestal wordt deze vraag wel uitvoeriger besproken. Ouders hebben gewoonlijk vragen over het feit dat hun kind het object van onderzoek wordt en of dit gevaren met zich meebrengt. Soms wordt die angst nog versterkt door de schriftelijke informatie die gekoppeld is aan het toestemmingsformulier. Daarin staan op last van de MEC verzekeringsbedragen vermeld (zie bijgevoegd formulier).²⁸ Soms gebruiken ouders het woord 'proefkonijn' om aan te duiden dat ze de gevaren groot vinden.

In dit verband komt ook het dubbel blind-gerandomiseerde karakter van het onderzoek meestal ter sprake. Het feit dat niemand mag weten of het kind koffie krijgt of niet wordt door ouders belangrijk gevonden. Ouders denken bijvoorbeeld dat dit zo georganiseerd is omdat de staf niet mag weten wat het kind kreeg wegens de risico's van het middel. Het is uit onderzoek bekend dat het gerandomiseerde aspect van onderzoek slecht begrepen wordt door mensen die om toestemming worden gevraagd (Cuttini 2000). In het geval van de CAP-trial komt het al dan niet krijgen van koffie uitvoerig ter sprake want beide uitkomsten van de loting die met de randomisatie plaatsvindt, worden soms door ouders als nadelig ervaren. Zo zijn er ouders die het een probleem vinden als hun kind mogelijk geen koffie krijgt bij deelname aan de CAP-trial. De ouders van Sandy in het gesprek hierboven zijn daarvan een voorbeeld. Er wordt bij navraag van ouders namelijk verteld dat een mogelijk gevolg van het niet krijgen van koffie kan zijn dat het kind eerder aan de beademing zal moeten (om de apneus te behandelen) en dat wordt vaak gezien als een nadeel.²⁹ Dat blijkt ook in het gesprek dat hieronder wordt weergegeven. Bij de uitleg over de onduidelijkheid over koffie en of een kind nu beter af is met koffie of niet willen ouders soms dat hun kind niet aan de CAP-trial deel neemt en ook niet de normale behandeling met koffie krijgt, hetgeen de staf eigenlijk een standaardbehandeling ontnemt.³⁰ Relatief veel ouders vinden het een probleem dat hun kind door het deelnemen aan de CAP-trial het

'risico' loopt dat het geen coffeïne krijgt – zij verkiezen de standaardbehandeling met coffeïne boven het risico dat op wetenschappelijke gronden aan het gebruik van coffeïne blijkt te zitten. Daarmee lijken deze ouders te kiezen voor het 'externe risico' (uit de natuurlijke omgeving afkomstige gevaar) zoals dat Beck (1992;1999) en Giddens (1990; 2000) dat formuleerden. Ze beschouwen de gevaren van de standaardbehandeling blijkbaar als een 'extern risico', als niet te beïnvloeden en minder lastig te accepteren als de gevaren van het deelnemen aan de CAP-trial, hun kind blootstellen aan een 'manufactured risk', het door menselijk ingrijpen veroorzaakte gevaar.

Dit onderwerp speelde een grote rol bij de onderlinge gesprekken tussen stafleden tijdens de voorbereidingsfase van het onderzoek.³¹ Dat had te maken met twee zaken: coffeïne is altijd zeer veel gebruikt als middel tegen apneus en men verwachtte dat als een kind geen coffeïne zou krijgen, het erg veel last van apneus zou krijgen en aan de beademing zou belanden. Op de afdeling in het AMC werd beademing als een risicovolle behandeling gezien en als kindonvriendelijk. Coffeïne, daarentegen, werd gezien als vriendelijk en als iets waar een kind onder de 34 weken zwangerschapsduur 'recht op heeft'. Afsproken werd om beademing niet meer als nadelig of als risicovol te presenteren. Dat bleek niet makkelijk omdat er in subtiele termen over beademing wordt gesproken. Op de afdeling spreken stafleden bijvoorbeeld van 'het overnemen van de ademhaling' als ze aan ouders uitleggen wat beademing inhoudt. De behandeling CPAP die veel kinderen voor ademhalingsondersteuning krijgen duiden ze aan met het 'ondersteunen van de ademhaling', 'hulp bij het ademen', maar als deze CPAP het kind zou worden onthouden zou het ook in ernstige problemen komen. Voor ouders is dat 'overnemen' vergeleken met 'ondersteuning' een grote stap en ze vrezen dat het kind zonder coffeïne aan de beademing zou kunnen komen.

De werking en vooral de schadelijkheid van coffeïne werd uitvoerig besproken.³² Wat moest er met de aanwijzingen van de mogelijke schadelijkheid van coffeïne gedaan worden? De aanwijzingen zijn tamelijk sterk maar er is nog geen bewijs, dus de schadelijkheid van coffeïne moet gewoon bewezen worden: 'Neonatologie heeft een hoop behandelingen. Er zijn er die zeker meer goed doen dan kwaad. Die hou je. Er zijn er ook die bewezen slecht zijn, die pas je niet meer toe. Er zijn er ook waarover twijfels zijn, die moet je dan onderzoeken. De beste optie om dat te doen is gerandomiseerd want dan kun je dit onderzoeken en heb je bovendien 50% kans op de beste behandeling. Je moet niet gaan vertellen aan ouders dat coffeïne zo'n gevaarlijk middel is, want dan willen ze gewoon niet dat het dat krijgt. Je moet vertellen dat dit de beste manier is om te onderzoeken.'³³

Verder werd tijdens die besprekingen vaak besproken of je wel onderzoek moest doen en welke plaats dat onderzoek in de behandeling moest hebben. Onderzoek, zo werd dan gesteld, moest deel worden van de behandeling én het moest aan ouders als zodanig gepresenteerd worden. Onderzoek moest niet gezien worden als iets dat naast de behandeling stond. Als contra-argument voor het toegeven van een gemis aan kennis vond men dat onderzoek doen professioneel aanzien zou geven aan de zorg. Het doen van onderzoek werd verder gezien als noodzakelijk en veilig. Alle behandelingen waren via onderzoek tot stand gekomen en bovendien is onderzoek een beter gecontroleerd onderdeel van de behandeling dan vele andere onderdelen van de behandeling

want die werden bij wijze van ongecontroleerd experiment gegeven. Ook werd de vraag om toestemming gezien als 'ruil' of 'deal'. Opname in een academisch centrum betekent dat de patient gevraagd wordt voor wetenschappelijk onderzoek: 'wij behandelen, maar daarvoor moet iets terug gedaan worden'.³⁴ Behandeling en onderzoek zijn eigenlijk tegenwoordig niet meer zo gescheiden maar zo wordt het nog wel gevoeld. Daarom is de vraag van de onderzoeker nog steeds een vraag om een gunst en niet alleen een rationele beslissing voor toestemming.

In het onderstaande toestemmingsgesprek blijkt ook de afweging van voor en nadelen en het feit dat ouder en arts het deelnemen zien als iets dat niet ten goede komt aan het kind zelf. Kind Maaïke, is geboren na 29 weken zwangerschapsduur. De moeder is ernstig ziek, de arts praat met de vader op dag twee.

Onderzoeker: 'Het is misschien niet makkelijk, net een kindje gekregen dat ziek is en dan al moeten nadenken over een onderzoek. Maar goed.'

Op deze afdeling loopt een onderzoek naar de medicijnen voor ademstilstanden die kindjes als uw dochter vaak hebben. Het is een middel dat we al heel lang gebruiken maar waar eigenlijk nooit goed de lange termijn werkzaamheid van onderzocht is. Het werkt wel op die incidenten, dat weten we. Ze loopt de kans dat ze die ademstilstanden gaat krijgen, dat hoort op zich bij deze leeftijd en is ook niet zo'n probleem, als het maar niet te vaak voor zal komen. Dan moeten we wat doen. We zullen haar er soms voor moeten aantikken, als het ware wakker maken. Ze vergeet dan te ademen en dan gaat de saturatie dalen en ook de hartslag daalt dan. Als het nou te vaak voorkomt dan kunnen we daarvoor dat medicijn geven.

Er zijn aanwijzingen dat dat medicijn mogelijk nadelige invloed heeft op de lange termijnontwikkeling van het kind dat het krijgt. Maar het is onbekend of dat middel mogelijk schadelijk is voor de latere ontwikkeling van kinderen. Daarvoor lijken aanwijzingen te bestaan. Daarom willen we dat middel onderzoeken. Dat doe je door ofwel dat middel te geven of door iets anders te geven. Dan kun je daarna vergelijken. Het gaat uiteindelijk om de ontwikkeling van de kinderen.'

Vader: 'Ja, de IQ, dat begrijp ik.'

Onderzoeker: 'Als u toestemt en uw dochter het middel nodig heeft zullen we een middel geven. We weten zelf niet welk het dan wordt. Ofwel het medicijn dat we al lang gebruiken of een zoutoplossing. We mogen dat dus zelf niet weten. Dan heeft ze dus 50 % kans dat ze het krijgt en 50% kans dat ze het zout krijgt.'

Het kan zijn dat als ze het middel niet krijgt dat ze dan eerder weer aan de beademing zou moeten als ze last heeft van ademstilstanden. Dat is eigenlijk geen nadeel. We doen het onderzoek immers om te zien of het effect van een dergelijke behandeling beter is op de lange termijn. Op de leeftijd van 1,5 jaar.'

Vader: 'Dat duurt lang dan, dat onderzoek.'

Onderzoeker: 'Ja, inderdaad, het is ook inderdaad niet voor haar dat je de uitkomsten kunt gebruiken. Het is meer dat alle behandelingen zo tot stand zijn gekomen.'

We hebben hier informatie, we zouden graag willen dat u die doorleest en het met uw vrouw bespreekt als dat mogelijk is. Nu is er nog geen reden om die medicatie te beginnen, maar we moeten het wel vragen voordat het zo ver is want anders zijn we zeker te laat.'

Vader: 'Als we nee zeggen?'

Onderzoeker: 'Dan krijgt ze gewoon dat medicijn dat we altijd al geven. De hele behandeling blijft dan overigens hetzelfde, we zijn niet boos of zo hoor. Zou je het willen bespreken?'

De onderzoeker heeft het doel van het onderzoek geschetst en duidt zelf aan dat de kennis die het onderzoek oplevert niet bruikbaar zal zijn voor Maaïke. Eigenlijk doet ze dus een beroep op het altruïsme van de ouders. De vraag is dan ook waarom ouders aan een dergelijke trial mee zouden doen en wat voor hen de gevolgen zijn van toestemming vragen en het feit dat zo'n onderzoek op de afdeling wordt gedaan.

Kennis, een collectief goed

'One of the most misleading prejudices about clinical trials: that they are run to benefit future patients at the expense of present patients. This is not entailed by anything we have assumed. Moreover, there is substantial evidence that people do better in trials (whichever treatment they are assigned to) than in routine treatment and that patients (especially doctors) would prefer to enter a trial than be treated in an "uncontrolled experiment." (...) Thus the answer to the question, What is the best treatment for the patient? is: the trial. The trial is the treatment. Is this experimentation? Yes. But all we mean by that is choice under uncertainty, plus data collection. Does it matter that the choice is "random"? Logically, no. After all, what better mechanism is there for choice under uncertainty? (Ashcroft 2000: 1686). Dit moge op zich juist zijn, op de werkvloer wordt het niet zo gevoeld. Medici stellen dit meestal ook niet zo sterk als ze ouders om toestemming vragen voor onderzoek. Ashcroft baseert zich op het 'inclusion benefit' maar dit argument wordt niet gebruikt in gesprekken met ouders, mogelijk omdat er een zekere dwang van uitgaat. Het is op zich een goed en wetenschappelijk verantwoord argument, maar het wordt niet gebruikt.³⁵

Er blijkt uit de gesprekken veel meer dat de medici het meedoen aan onderzoek toch veel meer verantwoorden vanuit de wens om in de toekomst meer over de gevolgen van coffeïne te weten te komen: dus een voordeel vooral voor toekomstige patiënten. Daarom zal hier toch uitgegaan worden van het feit dat er deelgenomen wordt in de creatie van een toekomstig goed, kennis over een medicijn. Tevens wordt iets anders tot stand gebracht (of in stand gehouden): een medische onderzoekscultuur en een innovatieve, kritische zorgpraktijk.

Hoe is deze zorgpraktijk te kenschetsen? Met de WGBO is in Nederland sterk de nadruk gelegd op het volledig informeren van patiënten en ouders in het geval van de neonatologie. Dergelijke wetgeving sluit aan bij een hedendaagse trend waarin de medici aan gezag verliezen en meer aandacht komt voor het feit dat de onderlinge relaties niet meer op machtsafstand maar op onderhandelingsbasis zijn gebaseerd, zoals voor de samenleving in het algemeen door Wouters (1990) en De Swaan (1979) wordt gesteld.³⁶ De medici kunnen niet meer zelfstandig beslissen maar zijn afhankelijk geworden van ouders. Medici kunnen wel gekleurd informeren en zo de besluitvorming

sturen maar patiënten en ouders zijn mondiger geworden en bovendien opereren verpleegkundigen vaak als controle-instrument. In de neonatologie is reeds, door de geringe kansen en de grote risico's die aan de behandeling van te vroeg geboren zijn verbonden, sprake van een grote mate van 'shared decision-making' (Kasper et al. 1999) en van de creatie van een 'joint venture' (Strong 1979) tussen ouders en stafleden. Beide partijen hebben belang bij dergelijke omgangsvormen. Ze willen de verantwoordelijkheid delen voor de behandeling en overleg biedt voor beide partijen de meeste kansen dat voor hun de best mogelijke beslissingen kunnen worden genomen.

Toestemming vragen voor een onderzoek als de CAP-trial zal daarom aansluiten bij het informatie- en gedragspatroon: het delen van informatie en besluitvormingsgelegenheid. Echter, medisch-wetenschappelijk onderzoek brengt ook extra onzekerheid in de behandeling. Het brengt, met de randomisatie en de risico's, elementen waarover ouders geen controle hebben – en de stafleden ook niet. Het brengt dus afstand tussen de stafleden en de ouders want onderzoek als de CAP-trial gebeurt omdat de stafleden het willen. Het versterkt ook een trend die reeds in de communicatie tussen ouders en stafleden aanwezig is: het benadrukken van rationele informatie over het kind.

De toestemmingsvraag voor een onderzoek als de CAP-trial rationaliseert de informatie die ouders over hun kinderen krijgen verder. Met de vraag wordt immers een rationele afweging van de ouders gevraagd over de risico's die het kind door al dan niet met de CAP-trial mee te doen zal lopen. De verhouding tussen de ouders wordt er meer een uitwisselingsrelatie, een wederzijdse afhankelijkheidsrelatie door.

Volgens de rationale keuzebenedering maken mensen keuzen gebaseerd op de uiteindelijk feitelijke consequentie en daarbij speelt de verwachte maximalisering van het nut een centrale rol. Volgens de oorspronkelijke theorie leiden alleen rationele keuzen tot een maximaal nut voor het individu. Sociale interactie is volgens deze theorie een proces van sociale uitwisseling. De individuen zijn in die uitwisseling uit op nutsmaximalisatie, op een voordelige balans van voordeel boven kosten. Nu is de afweging van een ouder om zijn/haar kind mee te laten doen aan een onderzoek zeker niet zuiver alleen rationeel te noemen. Gezien het tijdstip waarop toestemming wordt gevraagd – niet lang na de geboorte van een ziek kind en de aard van de vraag; het spreken en besluiten over het kind in termen van risico's en gevaren in het heden en in de verre toekomst. De risico-analyse is grotendeels wel rationeel te noemen en het gebruik van de rationele keuzetheorie kan een bijzonder licht werpen op dit soort beslissingen en de relatie van de arts met de ouders.

De toestemmingsvraag benadrukt namelijk de vraag om een gunst (deelname) en doorbreekt daarmee de meestal vrij eenzijdige structuur van stafleden die informatie geven en ouders die daar van afhankelijk zijn (hoewel hier boven geschetst is dat de relatie ouder-staflid op de afdeling neonatologie niet strikt eenzijdig meer is door de grote risico's en de afhankelijkheid van stafleden ten aanzien van ouders als het gaat om cruciale besluitvorming). De toestemmingsvraag betekent ook dat ouders bewust moeten gaan afwegen aan welke risico's zij hun kind willen en kunnen blootstellen. Ze moeten dus voor en nadelen van de behandeling gaan schatten.

Verder betekent de toestemmingsvraag dat ze gevraagd worden bij te dragen aan wat in de welzijnseconomie op basis van de rationele keuzetheorie een 'collectief

goed' wordt genoemd.³⁷ Een collectief goed is 'een goed waarvan het genot – per definitie – aan geen lid van de collectiviteit kan worden onthouden' (De Swaan 1990: 14). Binnenlandse orde en nationale veiligheid zijn voorbeelden van collectieve goederen. Nationaal onderwijs, ziekte en ouderdomsvoorzieningen zijn ook voorbeelden. Wetenschappelijke kennis is nog niet beschreven als 'collectief goed'³⁸ maar kan wel zo getypeerd worden. Het genot kan niet onthouden worden aan patiënten van de afdeling neonatologie als het eenmaal bestaat. Kennis die beschikbaar is, moet gebruikt worden, anders is dit onzorgvuldig medisch handelen.

Een kenmerk van collectieve goederen is dat mensen er voor kunnen kiezen om niet deel te nemen aan het in stand houden van het goed, maar er wel van te profiteren: dilemma's van de collectieve actie. Deze kunnen bijvoorbeeld overwonnen worden door een machtige buitenstaander die mensen dwingt tot bijdragen. Het dilemma³⁹ kan ook overwonnen worden door 'ondernemers' die mensen overtuigen deel te nemen. Er wordt hun immers gevraagd of zij hun kind ter beschikking willen stellen om kennis over een medicijn te vergaren, kennis waarvan hun kind zelf niet direct kan profiteren. De theorie van de rationele keuzebenadering noemt zulke situaties 'coördinatieproblemen': hoe krijg je mensen zover dat ze investeren in iets waarvan ze mogelijk zelf geen nut hebben? Volgens De Swaan (1990) worden dergelijke problemen overwonnen door zogenaamde 'ondernemers', de artsen in dit geval, die belang hebben bij onderzoek en de creatie van kennis over koffie.⁴⁰ De 'ondernemers' helpen bij het tot stand komen van het collectief goed doordat ze mensen overtuigen dat ze belang hebben bij deelname aan de productie van een collectief goed, ook als hun onmiddellijke belang er niet mee gediend lijkt.

De theorie van rationele keuze gaat uit van uitwisselingsrelaties, mensen die trachten voordeel uit de situatie te halen. Stafleden en vooral artsen zijn de vragende partij in deze situatie (*niet* alleen de onderzoeker die het onderzoek verricht. Want kennis van medicatie is in zekere zin *hun* collectief goed dat geproduceerd wordt). Dat collectief goed komt dan uiteindelijk wel aan iedereen ten goede, maar slechts uiteindelijk. In zijn studie over het mondiale talenstelsel heeft De Swaan (2002) talen vanuit economisch opzicht vergeleken met standaarden en netwerken.⁴¹ Talen blijken een bijzonder collectieve goed:

Het nut van het collectieve goed neemt voor gebruikers niet af als er nieuwe gebruikers bijkomen. Voor talen geldt dat nog sterker: het nut van een taal blijft niet slechts *gelijk* wanneer het aantal sprekers toeneemt, het *neemt toe* (De Swaan 2002: 48).

Dat geldt voor kennis als collectief goed ook. Hoe meer mensen er van weten, hoe meer het waar wordt (vanuit de wetenschapsdynamica gezien). De productie van kennis van een medicament is echter niet afhankelijk van de deelname, ze komt er toch wel. Ze zal wel sneller tot stand komen. De artsen zijn, zoals boven beschreven terughoudend. Op zich willen ze wel weten welk effect een medicament heeft maar er blijken toch allerlei hindernissen te bestaan bij het bijdragen aan het ontstaan van deze kennis. Zij kiezen eerder voor 'zorg', de behandeling van het individuele kind, dan voor 'wetenschap', de creatie van toekomstige kennis via de zorg voor dat ene kind.

Rationele spijt

De rationele keuzebenadering heeft theoretische inzichten gegeneerd die minder rationele afwegingen incorporeren. Zo heeft Savage (1972) de 'minimax regret decision rule' geformuleerd waarmee emoties binnen de theorie over rationele beslissingen en nutsmaximalisatie zijn binnengehaald.⁴² Beslissingen worden ook bepaald door de pogingen van mensen om spijt te voorkomen. Janis en Mann (1977) gebruiken de term 'anticipatory regret', wat later Tijmstra (1987) met 'geanticipeerde beslissingsspijt' ook deed om aan te duiden dat mensen zullen trachten te voorkomen dat ze de negatieve emotie 'spijt' zullen ervaren. Deze vermindering van spijt maakt beslissingen niet noodzakelijkerwijze minder rationeel stellen Janis en Mann want geanticipeerde beslissingsspijt leidt tot intensievere afwegingen. Sugden (1985) stelt volgens Zeelenberg (1996: 109) dat anticiperen op spijt rationeel is in situaties waarbij de gevolgen van de beslissingen onbekend zijn. Zeelenberg (1996) laat zien dat de theorie dat geanticipeerde spijt resulteert in een sterkere voorkeur voor veilige alternatieven, dus het mijden van risico, toegeschreven kan worden aan de manier waarop dit onderwerp bestudeerd is. Daarbij werd altijd als 'veilig alternatief' de spijtvermijdende optie gesteld. Volgens Zeelenberg kiezen mensen er voor om de kans op spijt te vermijden maar impliceert dit niet dat ze risico's mijden want indien ze verwachten met de risicozoekende keuze spijt te voorkomen, zullen ze de riskante optie kiezen. Voor de keuze waarvoor de ouders op de afdeling neonatologie staan heeft deze anticipatie op spijt consequenties. Hun wordt immers een keuze voorgelegd, ze moeten een beslissing nemen die ze later kunnen betreuren. De keuze heeft een suggestieve boodschap die ouders zeer goed oppikken: voor de korte termijn (omdat het middel al zolang in gebruik is en de werking bekend is) heeft uw kind baat bij coffeïne, op de langere termijn weten wij het niet.

Zeelenberg stelt dat mensen meer spijt hebben van acties dan van inacties omdat uitkomsten meestal duidelijk aan actie te verbinden zijn dan aan inactie. Bij 'inactie' zijn dan veel factoren aan te wijzen die de uitkomsten kunnen hebben veroorzaakt. 'Actie' leidt dus tot sterkere verantwoordelijkheidsgevoelens. De keuze van CAP of coffeïne lijkt een dergelijke keuze. Coffeïne, de standaardbehandeling, is een 'inactie' en dit is dan de meest rationele keuze.

In situaties waarin iets slechts staat te gebeuren voelen mensen zich juist verantwoordelijker als men niets doet. Als men in zo'n geval actie onderneemt om de situatie te verbeteren en het loopt toch verkeerd af, kan men zich troosten met de gedachte dat men er in ieder geval alles aan gedaan heeft. De beslissing tussen coffeïne en CAP lijkt vaak te voelen als een beslissing 'iets' te doen, in plaats van 'niets te doen'. Zo kan ook het frequente niet bijdragen aan het creëren van het collectieve goed kennis van artsen begrepen worden. Ze kiezen risicomijdend gedrag door zich te concentreren op zorg voor het individu en mijden onzekerheid in het heden, maar ook betere kennis in de toekomst.

Ouders voelen de beslissing aan alsof ze moeten kiezen voor de toekomst van hun kind, alsof dat ene middel, coffeïne, de intellectuele toekomst van hun kind zal bepalen.⁴³

Het argument van de beste behandeling komt daarmee te vervallen. Het wijzen op het 'inclusion benefit' als argument om ouders te overtuigen om mee te doen kan nog wel maar lijkt op overreding. De beslissing voor ouders lijkt nog steeds te liggen in 'spijt nu' vermijden: men denkt vaak dat men door coffeïne niet te laten geven en te kiezen voor het onderzoek, over de toekomst van het kind beslist (ook omdat het dan mogelijk apneus zal blijven houden en aan de beademing zal moeten). De angst voor latere beschadigingen door coffeïne overheersen niet in de afwegingen van ouders, terwijl dit wel de reden voor het onderzoek is (!). Ze zijn bang voor apneus en beademing, het 'overnemen van de ademhaling'. Ze zijn ook bang voor een experiment met hun kind, hoewel gebleken is dat kinderen in onderzoek beter af zijn, beter verzekerd ook zijn.

Het gaat bij het vragen om ouderlijke toestemming voor onderzoek over *kiezen en delen*. De keuze is rationeel en is gebaseerd op het delen van informatie. Maar niet alleen informatie wordt door de toestemmingsvraag gedeeld. Door de vraag delen de ouders in de onzekerheid, delen ze in verantwoordelijkheid(sgevoelens) voor de behandeling. Het kind wordt ook door het lot ingedeeld, want dat is het probleem met een gerandomiseerd onderzoek, dat onbekend is in welke behandelingsarm het kind komt. De ouders delen verder in de creatie van een collectief goed. Het is verder vooral een 'gedeelde keuze', want ze weten niet echt waarvoor ze kiezen. De kinderen krijgen met een dergelijk onderzoek 50% kans op de beste behandeling op dat onderdeel, ouders kunnen voor een deel, voor de helft kiezen.

'Quaero' en 'Scio', enkele 'conclusies'

Het beginnen van een wetenschappelijk onderzoek als de CAP-trial had grote gevolgen voor de praktijk op de afdeling neonatologie omdat plotseling heel anders tegen een aantal basisproblemen en basisbehandelingen aangekeken werd. Het verschijnsel 'apneu', waaraan praktisch alle te vroeg geboren kinderen lijdten en dat dus routineus besproken wordt, werd een bijzonder verschijnsel waarvan de subjectiviteit naar voren trad. Coffeïne, een middel dat al tientallen jaren in gebruik was, kon niet langer onbezorgd worden gegeven. Beademing werd in een nieuw licht besproken. In het bijzonder werd men genuanceerder over de nadelen van beademing.

De vraag om toestemming is één van de vragen die stafleden stellen aan ouders en ze verandert de relatie tussen hulpverlener en hulpontvanger. De hulpverlener wordt een vragende partij. De toestemmingsvraag maakt duidelijk dat niet van alle behandelingen goede bewijzen beschikbaar zijn. De keuzemogelijkheid die aan ouders geboden wordt schept extra onzekerheid omdat ze zich verantwoordelijk gaan voelen voor de kwaliteit van de behandeling. Een gerandomiseerd onderzoek brengt ook een vreemd element in de behandeling: het lot beslist welke behandeling het kind (op dat punt) zal ontvangen en niemand weet welke behandeling het kind krijgt. Dat is nodig en eerlijk, maar ook willekeurig en onzeker. Ouders wilden vaak liever dat hun kind coffeïne kreeg omdat ze bang waren voor hersenbeschadigingen als gevolg van apneus en voor de nadelen van beademing. Ze wilden liever coffeïne, terwijl daarvan toch expliciet gesteld wordt dat het mogelijk nadelige effecten heeft op de hersenen van het

kind. Deze voorkeur van veel ouders hangt wellicht samen met het feit dat mensen liever kiezen voor een behandeling dan voor onzekerheid, zeker als die behandeling al heel lang ‘de standaardbehandeling’ is. Coffeïne is een middel dat onschadelijk lijkt omdat deel uitmaakt van wat de meesten van ons dagelijks nuttigen. De inschattingen van risico’s en keuzen van ouders hangen ook samen met de manier waarop ze geïnformeerd worden over het onderzoek en de nadelen van coffeïne.

De toestemmingsvraag verplaatst de aandacht van het individuele kind naar een groter geheel. De onderzoeksbehandeling wordt in verband gebracht met kinderen die vroeger werden behandeld, met dierproeven en met kinderen die in de toekomst zullen worden behandeld. Het individuele kind waaraan zorg wordt verleend wordt in groepen ingedeeld en het wordt het lichaam waarmee kennis wordt gegenereerd voor de behandeling van toekomstige kinderen. De behandeling, zorg, wordt mede gekleurd door een afstandelijker en wetenschappelijker element.

Hoe wordt toestemming verkregen en behouden? Toestemming wordt in een moeilijke fase – kort na de geboorte van het kind – gevraagd en bij dit gesprek krijgen de ouders schriftelijke informatie over het onderzoek. Soms stellen zij over deze informatie nog wat vragen alvorens zij beslissen. De toestemming wordt ‘proefondervindelijk’ gevraagd omdat het moeilijk is in te schatten hoe ouders ten opzichte van wetenschappelijk onderzoek staan en hoe veel zij van wetenschappelijke procedures begrijpen. Ook is het moeilijk om een balans te vinden wat betreft de nadruk op de potentiële schadelijkheid van coffeïne. Te veel nadruk daarop is niet reëel want ze moet eerst bewezen worden, maar bovendien zouden ouders daardoor afgeschrikt kunnen worden om toestemming te geven. De toestemmingsvraag past bij de informatie die gegeven wordt over de behandeling want daarin wordt vaak gesteld dat er veel dingen onzeker zullen blijven en de behandelingen op zich allemaal nadelen hebben. De toestemmingsvraag rationaliseert wel extra omdat ze het vertrouwen in de kennis van de stafleden ondermijnt en ouders het gevoel hebben dat ze met hun beslissing de toekomst van hun kind bepalen. Het behouden van toestemming kost meestal niet veel moeite omdat tot nu toe duidelijke verschillen tussen de groepen kinderen uitbleven. Het is klinisch niet vast te stellen of een kind coffeïne dan wel placebo krijgt.

Hoe kan het toestemming verkrijgen en behouden sociaal-wetenschappelijk onderzocht en begrepen worden? Theorie over de rol van wetenschap en omgang met risico’s kan de moeizame concrete kennismaking met wetenschap en wetenschappelijke procedures verduidelijken. Algemene en specifieke theorie over de (veranderde) omgangsvormen en gezagsrelaties tussen medici en patiënten helpt de concrete gesprekken en de sfeer waarin die plaatsvinden te benoemen. De omgang met risico en het nemen van beslissingen kan nader bestudeerd worden door theorie uit de school van de rationele keuze te gebruiken. Vanuit deze theorie gezien benaderen mensen dit soort keuzen door hun voordeel te maximaliseren. In deze situatie is dat voordeel echter nauwelijks te definiëren en dat maakt de keuze zo moeilijk. Binnen deze theorie zijn inzichten gegenereerd die wijzen op andere principes dan nutsmaximalisatie, zoals het voorkomen van spijt. Vooral dit laatste kan mogelijk bijdragen tot begrip voor keuzen – voor weigering om mee te doen aan het onderzoek. Meedoen aan de CAP-trial betekent dat ouders een bewust keuze maken om niet de standaardbehandeling coffeïne te

laten geven maar een onzekere behandeling toe te staan volgens de randomisatie van de CAP-trial. Dat lijkt te voelen als een keuze tussen 'iets doen' (coffeïne) en 'niets doen' (randomisatie), waarbij het laatste meer schuldgevoelens kan opleveren omdat men 'niets' ondernomen heeft en dat wel gekund had. De keuze voor de standaardbehandeling lijkt aan de andere kant juist weer een voorkeur voor het 'externe risico' boven het onderwerpen van het kind aan het 'manufactured risk' – het door menselijk ingrijpen veroorzaakte risico te laten zien. Daarmee zou kunnen worden gesteld dat de keuze voor de standaardbehandeling (coffeïne) ook gelijk staat aan 'niets doen' en de keuze voor de CAP-trial gelijk staat aan 'iets doen'; het kiezen voor het blootstellen van het kind aan ongrijpbare, door mensen veroorzaakte risico's die bovendien vooral een toekomstig voordeel voor andere kinderen helpen formuleren.

De welzijnseconomie op basis van de rationele keuzetheorie kent het probleem van de collectieve actie. Waarom zouden mensen kiezen om bij te dragen aan het tot stand komen van een collectief goed als ze er zelf geen onmiddellijk voordeel van zullen hebben? Het inclusion benefit lijkt meteen aanwijsbaar als een argument dat medici kunnen gebruiken om ouderlijke toestemming te verkrijgen. Ze doen dat eigenlijk zelden. Meestal stellen ze dat hun kind ook geniet van kennis die met behulp van vroeger behandelde en onderzochte kinderen is ontstaan. Medici blijken vaak zelf ook niet uit te gaan van onderzoek als collectieve onderneming en kennis als collectief goed. Maar juist de bijdrage aan het collectief goed leidt tot een 'goede praktijk' waarin ruimte is voor innovatie en een op onderzoek gerichte cultuur.

De toestemmingsvraag kan door middel van wetenschapssociologisch onderzoek ingebed worden in de medische praktijk. Anspach (1993) onderzocht de afdeling neonatologie als 'ecologie van kennis'. Op een vergelijkbare manier moet het ziekenhuis waarin kindergeneeskunde wordt uitgeoefend worden gezien als een 'ecologie van kennisproductie'; hoe vindt de constructie van nieuwe kennis plaats in de praktijk. Volgens Atkinson (1995) is de sociologie van kennis zelden toegepast op de medische praktijk. Hij wil de productie van kennis onderzocht zien en vooral de rol van onzekerheid daarbij. Sinds Fox (1957) wordt in medisch sociologische studies onzekerheid gezien als centraal kenmerk van de geneeskunde. Atkinson betwijfelt of het realistisch is deze onzekerheid als 'catch all' kenmerk te behouden. Inderdaad is in de huidige geneeskundige praktijk de visie op onzekerheid ingrijpend aan het veranderen. Juist de onzekerheid die tijdens wetenschappelijk onderzoek ontstaat wordt beter geaccepteerd dan de schijnzekerheid van op ervaring gebaseerde medische kennis.

Noten

Eric Vermeulen is socioloog en verpleegkundige. Hij werkt in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam als verpleegkundige en onderzoeker op de afdeling Neonatologie. Hij coördineert de praktische uitvoering van het onderzoek (de CAP-trial) dat in dit artikel besproken wordt. In 2001 promoveerde hij aan de Universiteit van Amsterdam op een proefschrift over beslissingen in de neonatologie (Vermeulen 2001). Momenteel werkt de auteur aan een onderzoeksvorstel dat het toestemming vragen binnen de kindergeneeskunde in een ruimer verband aan de orde stelt. E-mail: vermeulen655@zonnet.nl. Met dank aan Martin Offringa voor de goe-

de samenwerking aan de CAP-trial en de gelegenheid om het toestemming vragen voor wetenschappelijk onderzoek te onderzoeken.

- 1 Offringa et al. (2002: 627): 'Er is onvoldoende inzicht in wat er wél bekend is rond een bepaalde behandeling bij kinderen, en er ontbreken empirische onderzoeksgegevens rond veelgebruikte middelen met een twijfelachtige balans tussen gunstige effecten en bijwerkingen.'
- 2 Toch is dit onderzoek daarmee meer 'participerend' dan de auteur lief is. In eerder onderzoek (Vermeulen 2001) was de auteur eerder waarnemer dan participant en dat is een goede positie om medische praktijken te bestuderen. In dit onderzoek neemt de auteur deel aan de interacties en veel observaties zijn ook gedaan tijdens het werk voor de CAP-trial.
- 3 Dergelijke ademstilstanden zouden, indien ze onopgemerkt en onbehandeld bleven, de hersenen (en andere organen) kunnen beschadigen door zuurstofgebrek of zelfs de dood van het kind tot gevolg kunnen hebben.
- 4 De formele 'inclusiecriteria' zijn: Geboortegewicht van minder dan 1250 gram, apneus binnen de eerste tien levensdagen. 'Exclusiecriteria': geboortegewicht groter dan 1250 gram, eerdere behandeling met coffeïne, ernstige aangeboren of verworven afwijkingen, de waarschijnlijkheid dat de ouders niet zullen/kunnen) komen op de follow-up na 1,5 jaar.
- 5 Op de afdeling worden per jaar ongeveer 550 kinderen opgenomen, ongeveer 120 onder de 1250 gram geboortegewicht. In het verleden kregen ongeveer 80 kinderen coffeïne-behandeling. Begroot was daarom per jaar ongeveer 80 kinderen te kunnen bijdragen aan het onderzoek. Na acht maanden werden echter maar 19 kinderen geïncludeerd. Redenen: Andere, reeds lopende onderzoeken sluiten een groot deel van de populatie af voor inclusie. Het toestemming verkrijgen is lastig. De patiëntengroep heeft meestal lange tijd intensieve behandeling nodig en vertoont tijdens die behandeling geen apneus, er is dan dus geen indicatie om het onderzoek te starten. Veel kinderen overlijden voordat met de CAP-trial gestart kan worden. Verdere specifieke kenmerken van het onderzoek bemoeilijken de inclusie verder: Inclusie moet binnen de eerste 10 levensdagen en dan zijn ze vaak nog aan de beademing. Ook bleek op de afdeling dat veel kinderen bij nader inzien geen coffeïne nodig hadden; er was dus geen indicatie.
- 6 Van de kinderen met een geschikt geboortegewicht onder de 1250 gram (128 in totaal) deed een groot deel mee aan andere onderzoeken wat deelname aan de CAP-trial uitsloot (50 kinderen). Binnen de geschikte groep overleden 10 kinderen voordat toestemming gevraagd kon worden. Twintig andere kinderen hadden geen apneus. Bij 41 kinderen werd toestemming gevraagd, bij 13 kinderen werd de toestemming geweigerd.
- 7 Silverman beschrijft hoe in de jaren vijftig ongecontroleerd zuurstof werd gegeven om de prematuur geboren kinderen te doen overleven. De zuurstof beschadigde de retina en de kinderen werden blind.
- 8 Life is short. And the art long. The occasion instant. Experiment perilous. Decision difficult.
- 9 Te onderscheiden van diagnostisch onderzoek want uiteraard wordt veel onderzoek gedaan om de conditie of de problemen van de patiënt te weten te komen.
- 10 Uit Becker & Van Rooijen (2001) blijkt bijvoorbeeld dat een groot deel van de Nederlandse bevolking geen beeld heeft van wat wetenschap is en doet. Er is niet veel meer bekend dan dat 'wetenschap' het 'doen van onderzoek' is. De kennis van de procedures waarmee wetenschap bedreven wordt is niet groot.
- 11 Zie Becker & Van Rooijen 2001. Een meerderheid van de bevolking (63%) denkt dat de positieve effecten van de wetenschap sterker zijn dan de negatieve, maar veel mensen (56%)

denken dat wetenschappers door hun kennis over macht beschikken die hen gevaarlijk zou kunnen maken.

- 12 Zo ervaart 65% van de Nederlanders wetenschap en technologie als een belofte, terwijl 59% zijn bedenkingen heeft bij wetenschappelijke en technologische vooruitgang (OECD 1997).
- 13 'Risiko' als zodanig is een moderne term. Giddens: 'Traditional cultures didn't have a concept of risk because they didn't need one. Risk isn't the same as hazard or danger. Risk refers to hazards that are actively assessed in relation to future possibilities. It only comes into wide usage in a society that is future-oriented – which sees the future precisely as a territory to be conquered or colonised. Risk presumes a society that actively tries to break away from its past – the prime characteristic indeed of modern industrial civilisation.'
- 14 Zie Hille et al. 2001 en Verloove-Vanhorick et al. 2001.
- 15 Silverman (2001: 1421) 'The early success in keeping marginally viable infants alive has led, in recent years, to increasingly energetic methods to reduce neonatal morbidity without limit. The modern programs of neonatal intensive care have been evaluated in terms of the overall health and well-being of survivors. But we have not yet examined the population-wide consequences of this progressive more compulsive form of selection: Marginally viable, fetal-infants are now kept alive in numbers never before experienced in the history of our species.' Silverman noemt het verschuiven van de behandelingsgrenzen zonder inzicht in de lange termijn gevolgen ook wel; 'reversed social darwinism' (Silverman 1999) of 'eugenics stood on its head', dan wel: 'unnatural selection'.
- 16 Zo is het bijvoorbeeld niet denkbaar om van alle kinderen die na 23 of 24 weken zwangerschapsduur worden geboren de helft wel en de andere helft niet te behandelen om te zien welk van de twee opties 'goede geneeskunde' zou zijn. Bij de overlevende kinderen zou immers niet makkelijk achteraf te bepalen zijn of het nu goed was om te behandelen of niet.
- 17 Wanneer een kind geen intensive care behandeling meer nodig heeft, wordt het overgeplaatst naar een andere afdeling binnen het AMC of een afdeling in een algemeen ziekenhuis nabij de ouderlijke woning. Het kind gaat gewoon door met het onderzoek en krijgt op deze andere afdeling de studiemedicatie.
- 18 Zie Bergkamp 1988: 167. Informed consent behoort in veel gevallen niet beschouwd te worden als een momentopname, maar als een proces, een proces waarin de onderzoeker gefaseerd en gedoseerd informatie verstrekt en de proefpersoon de bouwstenen voor zijn beslissingen verzamelt. Ook na het verlenen van toestemming duurt de informatieplicht van de onderzoeker voort.
- 19 Gefingeerde naam.
- 20 Medici hebben ook ideeën over welke mensen al dan niet begrip hebben voor de studie en waarschijnlijk al dan niet toestemming zullen geven. Andere redenen om patiënten niet te vragen: zorgen om de patiënt, verlies van eigen autonomie, moeite om consent te krijgen, gebrek aan middelen om onderzoek te doen, verkeerde onderzoeksvraagstelling.
- 21 Het is slechts een van de situaties waarin om ouderlijke toestemming wordt gevraagd. Toestemming wordt ook gevraagd in de volgende gevallen: bij lichamelijk onderzoek door medisch studenten, bij het aanvangen van levensverlengende behandeling bij kinderen van minder dan 26 weken zwangerschapsduur, bij beslissingen niet te reanimeren, bij het staken van levensverlengende behandelingen nadat verdere behandeling zinloos is gebleken.
- 22 Weliswaar zijn hier geen algemene uitspraken over te doen want de gewichtsgrens (1250 gram geboortegewicht) betekent dat zeer verschillende kinderen voor deelname in aanmerking komen. Kinderen die zijn geboren na 25 weken zwangerschapsduur (15 weken te vroeg) hebben aanzienlijk minder kans op overleving dan kinderen van 30 weken. Het komt regelmatig voor

- dat ook deze kinderen een geboortegewicht onder de 1250 gram hebben maar zij zijn dan veel rijper dan kinderen van 25 met een voor hun leeftijd normaal geboortegewicht.
- 23 Het doel van neonatale behandeling is ‘goede overleving’ (Van Reempts et al. 1996: 647): ‘Deze kinderen moeten intact en zinvol overleven, d.w.z. niet voortdurend afhankelijk zijn van medische ondersteuning; zij moeten vlot kunnen communiceren, niet somatisch of psychisch lijden en een redelijke levensverwachting hebben.’
 - 24 Gesprek is niet opgenomen maar tijdens het gesprek zijn nauwkeurige aantekeningen gemaakt.
 - 25 De moeder heeft geen contact meer met de vader vandaar dat de vraag om toestemming alleen wordt gesteld aan de moeder.
 - 26 Het Medisch Ethisch Comité van het AMC eist dat toestemming voor medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt gevraagd door de onderzoeker en niet door de behandelend arts. Dit om te voorkomen dat ouders zich gedwongen voelen om deel te nemen. In de praktijk is de vraag om toestemming voor dit onderzoek meer gespreid dan in een gesprek en nemen alle artsen aan het toestemming vragen deel. Zeker aangezien tijdens de behandeling vaak vragen rijzen over de CAP-trial. Dat ouders gevraagd zullen worden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek hoort ook bij de standaard informatie die ouders van de medici krijgen en het staat ook in de folders van de afdelingen neonatologie in Nederland.
 - 27 Dat is een bijna niet te beloven actie want de uitkomsten uit dit onderzoek worden pas verwacht rond 2006-2007 en de gevolgen voor specifieke kinderen zijn daar onmogelijk uit te halen. Uiteindelijk is toegezegd dat eventuele resultaten van het onderzoek met de moeder besproken zullen worden tijdens de nog vele jaren voortgezette follow-up van Jamiro. Hij zal nog jaren lang worden uitgenodigd door de neonatologen voor onderzoek naar zijn ontwikkeling op de polikliniek van het AMC.
 - 28 De genoemde bedragen versterken het gevoel dat het kind een risico loopt door deel te nemen aan het onderzoek. Op zich is het kind daarmee juist beter verzekerd dan buiten de trial. Dat kan niet gezegd worden want wekt argwaan voor de rest van de behandeling en lijkt druk te zijn om deel te nemen.
 - 29 Maar het is formeel de vraag wat er uiteindelijk beter is: coffeïne krijgen of beademd worden. Dat wordt ook zo aan de ouders verteld.
 - 30 Een bijzondere situatie vormen de tweelingen waarvan slechts één kind onder de 1250 gram geboortegewicht zit. Veel ouders weigerden in deze situatie toestemming omdat dan immers slechts een van hun twee kinderen ofwel coffeïne ofwel het placebo zouden krijgen, het andere zou bij apneus gewoon coffeïne krijgen.
 - 31 De onderzoeker heeft tijdens verschillende besprekingen aan alle stafleden mondeling de details van het onderzoek uitgelegd en tijdens die besprekingen werd geoefend hoe men met de toestemmingsvraag om moest gaan.
 - 32 Het was zelfs zo dat tijdens de eerste maanden dat de CAP-trial liep op de afdeling steeds minder kinderen een indicatie voor coffeïne kregen – en dus voor de CAP-trial. De angst voor de nadelen van coffeïne speelde bij de stafleden ook een rol en vreemd genoeg leidde dat niet tot meer inclusies en meer gerichtheid op onderzoek maar eerder tot het vermijden van coffeïne – zonder dat er bewijs voor deze behandelingswijze was.
 - 33 Hoe moeilijk het is om met de aanwijzingen over coffeïne om te gaan blijkt uit het feit dat enkele maanden na de start van het onderzoek geëvalueerd is op de afdeling omdat bleek kinderen bijna geen coffeïne meer kregen toegediend, er dus ook weinig patiënten aan de CAP-trial meededen. De apneus waarvoor kinderen vroeger routinematig coffeïne kregen werden nu anders gezien en men probeerde coffeïne te vermijden.

- 34 Als grapje werd soms gezegd: als u niet wilt dat uw kind meedoet aan onderzoek, dan kunnen we het hier niet behandelen. U wilt toch dat uw kind geniet van de beste behandeling, die per definitie in een academisch centrum wordt gegeven, dan moet u er ook bij nemen dat daar onderzoek plaats vindt. Dit doen de meeste mensen natuurlijk ook.
- 35 Bergkamp (1988) en ook de WMO maakt onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek.
- 36 Ook op het gebied van onderzoek zijn ze streng aan Europese, nationale en plaatselijke (via het Medisch Ethisch Comité) regels gebonden.
- 37 Onderzoek doen is óók een collectieve onderneming. De CAP-trial is een goed voorbeeld. De onderzoeksgroep van de McMaster universiteit in Canada krijgt geld van de Canadese 'NWO' om coffeïne te onderzoeken. Het bedrijf dat het recentelijk gepatenteerde coffeïne produceert, stelt gratis onderzoeksmedicatie ter beschikking. De onderzoekers in Canada 'kopen' geïnccludeerde patiënten bij afdelingen over de hele wereld die meedoen aan dit onderzoek – per geïnccludeerde patiënt wordt een bedrag overgemaakt om de kosten van het onderzoek te compenseren. Bijzonder is dat andere medici (in andere ziekenhuizen maar óók op de eigen afdeling) het onderzoek vooral definiëren als iets wat de onderzoekers doen en moeten regelen. Ze zien het dus niet als een collectieve onderneming, terwijl het dat wel is.
- 38 Bij mijn weten! Alleen Halfmann (1990) die door Beck (1999) wordt geciteerd doet een suggestie in deze richting maar Beck draait het collectieve onmiddellijk naar het 'collectieve probleem': 'Technological progress and its consequences have thereby assumed the character of collective goods. Where society has become a laboratory, decisions about and control of technological progress become a collective problem.'
- 39 Dilemma van de collectieve actie. Als iedereen wacht op anderen, komt er nooit een collectief goed tot stand.
- 40 Wat dit punt betreft redeneren stafleden op de afdeling puur sociologisch. Ze denken niet specifiek aan het doel van het onderzoek en de bruikbaarheid van de toekomstige kennis maar vragen zich af: wie er waarom, op welke manier beter wordt van dit onderzoek. Een verpleegkundige vroeg bijvoorbeeld: Wie gaat er uiteindelijk promoveren op dit onderzoek?
- 41 Zie De Swaan 2002: 43. Standaarden: conventies, regels waarmee tijd, ruimte of waarden te meten zijn. Procedures voor de bediening van machines, protocollen voor het coördineren van handelen of voor de fabricage van apparaten. Netwerken: systemen van knooppunten en verbindingen, bijvoorbeeld pijpleidingen voor water of gas, kabels voor elektriciteit of water, spoorwegen, snelwegen. De Swaan noemt standaarden en netwerken wegens de mogelijkheid mensen uit te sluiten van het genot, geen collectief goed maar een 'gezamenlijk' of 'gemeenschappelijk' goed.
- 42 Deze 'minimax regret strategy' voor onzekere situaties is onder meer reeds door Luce and Raiffa (1957) bekritiseerd.
- 43 Wat niet zo is. Coffeïne of niet is een van de factoren (uit de behandeling op de afdeling neonatologie) die samen mogelijk van invloed zijn op de toekomstige mogelijkheden van het kind. Zelfs als het zo is, dan zal de invloed van al dan niet coffeïne niet merkbaar zijn bij het individuele kind. Slechts op groepsniveau bij 2000 kinderen kunnen mogelijk verschillen tussen coffeïne of niet aangetoond worden.

Literatuur

- Anspach, R.R.
1993 *Deciding who lives. Fateful choices in the intensive care nursery*. Berkeley: University of California Press.
- Ashcroft, R.
2000 Giving medicine a fair trial. Trials should not second guess what patients want. *British Medical Journal* 320:1686.
- Atkinson, P.
1995 *Medical talk and medical work. The liturgy of the clinic*. London: Sage.
- Beck, U.
1992 *Risk society: Towards a new modernity*. London: Sage.
1999 *World risk society*. Cambridge: Polity Press.
- Becker, J.W. & P.M. van Rooijen
2001 Het beeld van de wetenschap in Nederland. Opvattingen van de bevolking, wetenschapsjournalisten, adviseurs en Kamerleden in 2000. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau/Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek.
- Bergkamp, L.
1988 *Het proefdier mens. De normering en regulering van medische experimenten met mensen*. Alphen aan de Rijn: Samson.
- Beaufort, I. de
1985 *Ethiek en medische experimenten met mensen*. Assen/Maastricht: Van Gorcum.
- Caldwell, P.H.Y., P.N. Butow & J.C. Craig
2002 Pediatricians' attitudes toward randomized controlled trials involving children. *Journal of Pediatrics*. 141 (6): 798-803.
- College voor zorgverzekeringen
2002 *Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen*. Publicatienummer 125. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen. Van het Loos, M., I. Van Beusekom, I. Geesink, J.P. Kahan. Farmacotherapie bij kinderen: van kunst tot wetenschap. Leiden: RAND Europe.
- Cuttini, M.
2000 Proxy informed consent in pediatric research: a review. *Early Human Development* 60 (2): 89-100.
- Edwards, S.J.L. et al.
1998 Informed consent for clinical trials: in search for the "best" method. *Social Science & Medicine* 43 (47): 1825-40.
- Euricon Study Group
2001 Overview of European legislation on informed consent for neonatal research. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition* 84: F70-F73.
- Fox, R.C.
1998 *Experiment perilous. Physicians and patients facing the unknown*. New Brunswick/London: Transaction Publishers.
- Gerritsen, L.E.M.
1998 *If I knew then what I know now. Determinants of regret and disappointment*. Eindhoven: Eindhoven University of Technology, Proefschrift.

- Giddens, A.
 1990 *The consequences of modernity*. Cambridge: Polity Press.
 2000 *Runaway world: How globalization is reshaping our lives*. New York: Routledge.
- Gordon, D.R.
 1988 Clinical science and clinical expertise: Changing boundaries between art and science in medicine. In: M. Lock & D.R. Gordon (eds), *Biomedicine examined*. Dordrecht: Kluwer, pp. 257-95.
- Gregory, J. & S. Miller
 1998 *Science in public. Communication, culture, and credibility*. New York/London: Plenum Trade.
- Harth, S.C. & Y.H. Thong
 1995 Parental perceptions and attitudes about informed consent in clinical research involving children. *Social Science & Medicine* 40 (11): 1573-77.
- Have, H.A.M.J. ten, R.H.J. ter Meulen & E. van Leeuwen
 1998 *Medische ethiek*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Hille, E.T.M. et al.
 2001 Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. *The Lancet* 357: 1641-43.
- Janis, I.L. & L. Mann
 1977 *Decision making: A psychological analysis of conflict, choice, and commitment*. New York: The Free Press.
- Jong, G. 't
 2002 *Unlicensed and off-label drug use in children*. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Kasper, J., A. Mulley & J. Wennber
 1999 Developing shared decision-making programs to improve the quality of health care. *Quality Review Bulletin* 18:183-90.
- Lantos, J.D.
 1999 The "inclusion benefit" in clinical trials. *Journal of Pediatrics* 134:130-31.
- Lock, M. & D.R. Gordon
 1988 *Biomedicine examined*. Dordrecht: Kluwer.
- Luce, R.D. & H. Raiffa
 1957 *Games and decisions. Introduction and critical survey*. New York: John Wiley & Sons.
- Manning, D.J.
 2000 Presumed consent in emergency neonatal research. *Journal of Medical Ethics* 26:249-53.
- Mason, S.
 1997 Obtaining informed consent for neonatal randomised controlled trials: An "elaborate ritual"? *Archives of Disease in Childhood* 77: F143-F45.
- Mason, S.A. & P.J. Allmark
 2000 Obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials: Interviews with parents and clinicians in the Euricon Study. *The Lancet*. 356: 2045-51.
- Nicholson, R.H.
 1986 *Medical research with children: Ethics, law and practice*. Oxford: Oxford University Press.

- Offringa, M.
2003 *Meten en wegen. Klinische epidemiologie in de kindergeneeskunde*. Amsterdam: Vossiuspers.
- Offringa, M., J.A.J.M. Taminiou & R.P. Koopmans
2002 Farmacotherapie bij kinderen vraagt om een nationaal plan van aanpak. *Pharmaceutisch Weekblad* 137 (18): 627-29.
- Olson, M.
1974 *The logic of collective action. Public goods and the theory of groups*. Cambridge, MA: Harvard University Press (1965).
- Oxman, A.D., I. Chalmers & D.L. Sackett
2001 A practical guide to informed consent to treatment. *British Medical Journal*. 323: 1464-66.
- Ross, S. et al.
1999 Barriers to participation in randomized controlled trials: A systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology* 52 (12): 1143-56.
- Sauer, P.J.J.
2001 *Research in children*. A report of the Ethics Working Group of the CESP.
- Savage, L.J.
1972 *The foundations of statistics*. New York: Dover Publications (1954).
- Sman, J. van der
2002 Kleine proefkonijnen. *Elsevier* 31-8-02.
- Schmidt, B.
1999 Methylxanthine therapy in premature infants: sound practice, disaster, or fruitless by-way? *Journal of Pediatrics* 135: 526-28.
- Schmidt, B. et al.
1999 Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? *Journal of Pediatrics* 134 (2): 151-55.
- Seale, C.
1998 *Constructing death. The sociology of death and bereavement*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Silverman, W.A.
1980 *Retrolental Fibroplasia: A modern parable*. New York: Grune & Stratton.
1999 *Where's the evidence?* Oxford: Oxford University Press.
2001 Unnatural selection. *Pediatrics* 107 (6): 1421-22.
- Slomka, J.
1992 The negotiation of death: clinical decision making at the end of life. *Social Science & Medicine* 35 (3): 251-59.
- Snowdon, C., J. Garcia & D. Elbourne
1997 Making sense of randomization; responses of parents of critically ill babies to random allocation of treatment in a clinical trial. *Social Science & Medicine* 45 (9): 1337-55.
1998 Reactions of participants to the results of a randomised controlled trial: exploratory study. *British Medical Journal* 317: 21-25.
- Snowdon, C., D. Elbourne & J. Garica
1999 Zelen randomization: Attitudes of parents participating in a neonatal clinical trial. *Controlled Clinical Trials* 20:149-71.

- Strong, P.M.
1979 *The ceremonial order of the clinic*. London: Routledge & Kegan Paul.
- Stuijvenberg, J. van et al.
1998 Informed consent, parental awareness, and reasons for participating in a randomised controlled study. *Archives of Disease in Childhood*. 79:120-25.
- Sugden, R.
1985 Regret, recrimination and rationality. *Theory & Decision* 19: 77-79.
- Swaan, A. de
1979 *Uitgangsbepanking en uitgaansangst. Over de verschuiving van bevelshuishouding naar onderhandelingshuishouding*. Amsterdam: De Gids/Meulenhoff.
1990 *Zorg en de staat. Welzijn, onderwijs en gezondheidszorg in Europa en de Verenigde Staten in de nieuwe tijd*. Amsterdam: Bert Bakker.
2002 *Woorden van de wereld. Het mondiale talenstelsel*. Amsterdam: Bert Bakker.
- Tijmstra, T.J.
1987 Het imperatieve karakter van medische technologie en de betekenis van 'geanticipeerde beslissingspijn'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 131 (26): 1128-31.
- Van Wolputte, S. & P. Meurs
2002 Lichaam, zorg, kwetsuur en verzorging. Een antropologie van de menselijke kwetsbaarheid. *Medische Antropologie* 14 (1): 170-90.
- Verheggen, F.W.S.M.
2002 'Informed consent bij medisch-wetenschappelijk onderzoek: mythe of werkelijkheid? In: R.W.J.G. Ostelo, A.P. Verhagen, H.C.W. de Vet (eds), *Onderwijs in wetenschap. Lesbrieven voor de fysiotherapeut*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, pp. 33-40.
- Verloove-Vanhorick, S.P., A.L. den Ouden & F.J. Walther
2001 Uitkomsten van een Nederlands cohort van zeer vroeg geboren kinderen uit 1983. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 145 (21): 989-97.
- Vermeulen, E.
2001 *Een proeve van leven. Praten en beslissen over extreem te vroeg geboren kinderen*. Amsterdam: Aksant.
2002 Getuige(n) van de (eigen) praktijk. Observatie op een intensive care unit neonatologie. *Kwalon* 7 (2): 22-25.
- Wasserman, R.C.
2002 Randomized trials and recruitment tribulations: Rethinking the research enterprise. *Journal of Pediatrics* 141 (6): 756-57.
- Wouters, C.
1990 *Van minnen en sterven*. Amsterdam: Bert Bakker.
- Zeelenberg, M.
1996 *On the importance of what might have been. Psychological perspectives on regret and decision making*. Amsterdam: Thesis.
- Zupancic, J.A.F. et al.
1997 Determinants of parental authorization for involvement of newborn infants in clinical trials. *Pediatrics* 99 (1): 117.

Patiënteninformatie
Coffeïne voor Apneu bij Prematuren – CAP

Geachte ouders/verzorgers,
Omdat uw kind te vroeg geboren is, is het opgenomen op de afdeling neonatologie. Het behandelend team van artsen en verpleegkundigen zet zich in om uw kind de zorg te geven die het nodig heeft.

Veel van de behandelingen die wij gebruiken zijn ontwikkeld nadat in onze kliniek of elders onderzoek was verricht. Nog steeds wordt de behandeling van te vroeg geboren kinderen aangepast als nieuwe onderzoeksresultaten bekend worden. Op onze afdeling gebeurt er daarom al jaren lang onderzoek.

Wij willen u om toestemming vragen voor een onderzoek getiteld “**Coffeïne voor Apneu bij Prematuren**”. Dit onderzoek richt zich op de effecten van toediening van het middel coffeïne aan te vroeg geboren kinderen die af en toe met de ademhaling stoppen.

Deze brief geeft uitleg over het onderzoek en eindigt met een toestemmingsformulier dat, indien u met deelname aan het onderzoek instemt, zowel door u als door de behandelend arts dient te worden ondertekend.

Achtergrond van het onderzoek

Vijftot tien van elke 1000 kinderen wordt geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 30 weken. Een van de meest voorkomende problemen bij deze kinderen is de zogenaamde **apneu van de prematuur**. Dit betekent dat het kind aanvalsgewijs oppervlakkig of helemaal niet doorademt. De artsen en verpleegkundigen passen verschillende methoden toe om deze aanvallen te behandelen; hierbij worden ook geneesmiddelen gebruikt.

Coffeïne wordt sinds vele jaren gebruikt om de **apneu van de prematuur** te behandelen. De apneu aanvallen nemen bij sommige kinderen dan af, waardoor in enkele gevallen kunstmatige beademing kan worden voorkómen. Dit is beschreven in een recent overzichtsartikel. Behandeling met coffeïne wordt meestal gedurende meerdere weken voortgezet. Er is echter nooit een onderzoek gedaan naar de lange termijn veiligheid van deze middelen.

Er zijn aanwijzingen dat het langdurige gebruik van coffeïne mogelijk een negatieve invloed op de ontwikkeling van het zenuwstelsel heeft. Uit dieronderzoek en nader onderzoek bij ex-prematuren is gebleken dat coffeïne potentieel schade aan de hersencellen kan aanrichten.

Apneus bij prematuren kunnen ook op andere manieren worden voorkómen. Het is mogelijk dat **door het weglaten van coffeïne** in de behandeling van apneus de neurologische en mentale ontwikkeling van prematuren verder kan worden verbeterd. Maar of dit echt zo is, is op dit moment niet bekend.

In dit internationale onderzoek wordt onderzocht of het weglaten van coffeïne de kans op overleving zonder psychomotorie ontwikkelingsachterstand bij prematuren die apneus vertonen verbetert.

Het onderzoek wordt betaald door de Medical Research Council (een overheidsinstelling) van Canada. Het onderzoek wordt in 10 landen uitgevoerd en is **goedgekeurd door verschillende Medisch Ethische Commissies** in de wereld, waaronder de Medisch Ethische Commissie van het AMC.

Vraagstelling van het onderzoek Coffeïne voor Apneu bij Prematuren

Kan door het weglaten van coffeïne in de behandeling van apneus de overleving en neurologische en mentale ontwikkeling van prematuren worden verbeterd?

Beschrijving van het onderzoek

Een groot aantal kinderen zal worden onderzocht, in totaal 2000; al deze kinderen zullen nauwkeurig gevolgd worden tot de leeftijd van 18 maanden. Op die leeftijd zal een poliklinisch onderzoek van de neurologische en mentale ontwikkeling plaatsvinden. Het onderzoek is een zogenaamd placebo-gecontroleerd-onderzoek. Dit wil zeggen dat een groep kinderen coffeïne krijgt toegediend en een andere groep kinderen alleen een onwerkzame en onschadelijke vloeistof (placebo). Welk kind coffeïne krijgt en welk kind placebo is niet bekend bij de behandelende artsen of de verpleging. In noodgevallen kan dit echter wel bekend worden. Aan het einde van het onderzoek kunt u op de hoogte worden gesteld van welk middel uw kind kreeg toegediend.

Indien u toestemming geeft voor deelname aan de studie zal uw kind coffeïne of placebo één keer per dag gedurende het aantal weken dat er nog apneus bestaan of tot de 34e week worden toegediend.

Er zal geen bloed worden afgenomen voor dit onderzoek. Als u ervoor kiest om niet mee te doen aan dit onderzoek, zal uw kind de huidige behandeling krijgen, inclusief coffeïne.

Voordelen van deelname aan het onderzoek

Als uw kind aan de studie meedoet heeft het 50% kans om coffeïne toegediend te krijgen. Zoals hierboven beschreven staat zal toediening van coffeïne weliswaar op korte termijn de apneus bestrijden maar zou het middel de ontwikkeling van het kind op langere termijn negatief kunnen beïnvloeden. Als uw kind aan de studie meedoet heeft het 50% kans om placebo toegediend te krijgen. Of dit – dus het weglaten van coffeïne – een gunstig effect zal hebben valt op dit moment niet te zeggen en is het onderwerp van het huidige onderzoek.

Het poliklinisch onderzoek naar de neurologische en mentale ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden zal ook plaatsvinden als u niet meedoet.

Nadelen van deelname aan het onderzoek

Van het toedienen van coffeïne en placebo, in de door ons gebruikte dosering, zijn in de eerste levensweken in eerder onderzoek geen nadelige effecten gevonden.

Verzekering

Overeenkomstig de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen, heeft het AMC voor medisch-wetenschappelijk onderzoek een verzekering afgesloten die door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van proefpersonen dekt.

- Dit betreft zowel schade die zich tijdens de duur van het onderzoek openbaart als schade die zich openbaart en gemeld is binnen 5 jaar na deelname aan het onderzoek.
- Het bedrag waarvoor de verzekering is afgesloten bedraagt maximaal 453.781 Euro per proefpersoon, met een maximum van 6.806.704 Euro voor het gehele onderzoek.

De verzekering biedt geen dekking voor schade

- door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon die zich ook zou hebben openbaar gemaakt wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek had deelgenomen.
- waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen.
- die het gevolg is van het niet of niet volledig opvolgen van aanwijzingen en instructies door de proefpersoon, indien de proefpersoon daartoe althans in staat is.

Om aanspraak te kunnen maken op schadevergoeding dient de proefpersoon of zijn wettelijke vertegenwoordiger in geval van vermeende schade als gevolg van het onderzoek dit te melden aan:

Naam verzekeraar: Centramed B.A. O.v.v. Polisnummer 620.872.806.

Adres verzekeraar: Prinses Beatrixlaan 35, 2595 AK 's Gravenhage.

En aan: Dr. M. Offringa, hoofdonderzoeker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Vertrouwelijkheid van de gegevens

Alle informatie betreffende de deelname van uw kind aan deze studie zal anoniem worden verwerkt. De resultaten van deze studie kunnen gerapporteerd worden in publicaties en presentaties, maar de identiteit van uw kind wordt nimmer onthuld.

Deelname aan de studie is geheel vrijwillig en u kunt op elk moment stoppen met meedoen. Stoppen met deelname aan het onderzoek zal geen invloed hebben op de verdere behandeling van uw kind.

Indien u nog vragen heeft kunt u contact opnemen met de onderzoeksarts M. Offringa (020-5669111 sein 58273), of Prof Dr. J.H. Kok (020-5669111 sein 64058) of bij een niet bij het onderzoek betrokken arts: Dr. B.J. Smit (020-5669111 sein 63956).

Toestemmingsformulier

Ondergetekende verklaart de patiënteninformatie betreffende het onderzoek “Coffeïne voor Apneu bij Prematuren”, waarvan hij een kopie heeft ontvangen, goed te hebben gelezen en gaat akkoord met deelname van zijn/haar kind aan de studie. Ondergetekende behoudt het recht om op elk moment verdere deelname aan de studie te beëindigen.

Naam kind:

Geboortedatum kind:

Naam ouder/wettig vertegenwoordiger I :

Plaats:

Datum:

Handtekening:

Naam ouder/wettig vertegenwoordiger II:

Plaats:

Datum:

Handtekening:

Ondergetekende behandelend arts verklaart dat alle overige medische zorg normaal doorgang zal vinden.

Naam arts:

Plaats:

Datum:

Handtekening:

NB. Dit getekende formulier gaat in de medische status van het kind, de ouder/wettig vertegenwoordiger I krijgt een kopie.