

Proefpersonen als kind van de rekening

Wat ging er fout in het PROPATRIA-onderzoek?

Inleiding

Tijdens een persconferentie in het Universitair Medisch Centrum te Utrecht op 23 januari jl. werden de resultaten gepresenteerd van het PROPATRIA-onderzoek dat eind mei 2007 was afgesloten (Besselink et al., 2008a; Besselink et al., 2008b). In deze dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische trial (RCT) werd het effect onderzocht van enteraal toegediende probiotica aan patiënten die lijden aan ernstige acute alvleesklierontsteking. Uit de resultaten werden twee belangrijke conclusies getrokken. De eerste is dat het mengsel van de gebruikte probiotica het risico op infectieuze complicaties niet vermindert. De tweede heeft betrekking op een dramatisch en tragisch bijproduct van de studie, n.l. dat er in de experimentele groep, de probioticagroep, 24 (16%) proefpersonen waren overleden, en in de controlegroep, de placebogroep, 'maar' 9 (6%). De oversterfte van 15 proefpersonen uit de probioticagroep heeft nogal wat aandacht van de media getrokken. Velen hebben zich afgevraagd hoe zoiets mogelijk is. Hadden de onderzoekers dit kunnen voorkomen?

Was er inderdaad iets mis met de methodologie of met de uitvoering van het onderzoek? En zo ja, wie is daar verantwoordelijk voor? Door specialisten van diverse pluimage wordt er naarstig gezocht naar een verklaring voor het mortaliteitsverschil tussen de twee groepen. Wij zijn in onze 'ongeval-analyse' na het bestuderen van de publicaties van de onderzoeksgroep en andere literatuur tot de slotsom gekomen dat er inderdaad een aantal cruciale fouten is gemaakt in de controle en monitoring van het verloop van de studie tijdens de uitvoering. Ook vermoeden wij dat er het een en ander mis is gegaan met betrekking tot de wijze waarop de proefpersonen voor die studie zijn gerekruteerd. In dit artikel besteden wij aandacht aan enige wettelijke voorschriften die gelden voor het gebruik van proefpersonen in biomedisch onderzoek en besteden daarbij speciale aandacht aan het PROPATRIA-onderzoek. De wettelijke bepalingen voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen behandelen wij niet, omdat het PROPATRIA-onderzoek geen geneesmiddelenonderzoek betrof, maar een onderzoek naar het effect van klinische ingreep door middel van de nutraceutical Ecologic® 641.¹ Daarnaast bespreken wij enkele aspecten van de uitvoering van dat onderzoek.

Aandacht wordt geschonken aan factoren die verhinderden dat het optreden van oversterfte in de probiotica-groep ontdekt is tijdens de uitvoering van de trial. Een vooraf gepubliceerde beschrijving van de opzet en het protocol van de klinische trial is te vinden in Besselink et al. (2004). Voor een kritische analyse wordt verwezen naar Gill (2008).

Wettelijk kader

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) is op 1 december 1999 (*Stb.* 1998, 161) in werking getreden.² Voor al het humaan klinisch onderzoek gelden de voorwaarden die zijn opgenomen in de WMO. Voor de wetgever geldt de eerbiediging van de fysieke en morele integriteit van de proefpersoon als eerste beginsel.³ Bij beoordeling van de aanvaardbaarheid van een bepaald klinisch onderzoek staat vooral de afweging centraal van het belang van het onderzoek aan de ene kant en de risico's en de bezwaren voor de proefpersoon aan andere kant (art. 3 sub c WMO). Een commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek (medisch-ethische toetsingscommissie) geeft pas een positief oordeel over een onderzoeksprotocol wanneer er een evenwicht tussen de zojuist genoemde belangen bestaat. Op deze manier worden proefpersonen beschermd tegen al te 'wilde' medische experimenten. Ter bescherming van proefpersonen is verder bepaald dat een medisch-ethische toetsingscommissie een eenmaal gegeven positief oordeel kan opschorten of intrekken (art. 3a lid 1 WMO). Bij opschorting of intrekking van de goedkeuring moet een wetenschappelijk onderzoek worden gestopt. Als stok achter de deur geldt dat het starten of voortzetten (art. 2 lid 1 jo. lid 2 WMO) van een onderzoek zonder goedgekeurd protocol strafbaar is (art. 33 lid 2 WMO). Een andere maatregel om een proefpersoon tijdens het onderzoek te beschermen is de verplichting van de onderzoeker om het onderzoek op te schorten als het verloopt op een manier die voor de proefpersoon veel gevaarlijker of onveiliger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien (art. 10 lid 1 WMO). In dat geval wordt daarvan tevens direct melding gedaan aan de proefpersoon zelf en aan de medisch-ethische toetsingscommissie die het onderzoeksprotocol heeft geaccordeerd (art. 10 lid 1 WMO). Om deze bepaling effectief te kunnen maken, dienen vanzelfsprekend in het onderzoeksprotocol wel

* Prof. dr. J.E.R. Frijters is experimenteel psycholoog/methodoloog, e-mailadres: <jerf@scarlet.be>.

** Mr. dr. C.P.M. van Houte is advocaat, e-mailadres: <doctorvanhoute1@gmail.com>.

1. Ecologic® 641 is geen geregistreerd geneesmiddel (art. 1 lid 1 letter b Geneesmiddelenwet). Ecologic® 641 is ook niet als geneesmiddel voor onderzoek aangemeld (art. 1 lid 1 letter e Geneesmiddelenwet), zodat het PROPATRIA-onderzoek niet als onderzoek in de zin van art. 1 lid 1 letter o WMO is aangemerkt. Hierdoor blijven de specifieke toezichtbepalingen van paragraaf 5a van de WMO buiten toepassing. Het preparaat werd in december 2003 aangemeld bij de Voedsel en Waren Autoriteit als 'dieetvoeding voor medisch gebruik'.
2. Besluit van 23 maart 1999, houdende gedeeltelijke inwerkingtreding van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, *Stb.* 1999, 145 en Besluit van 13 november 1999, houdende inwerkingtreding van de WMO, *Stb.* 1999, 486; de artikelen 14 en 15 WMO zijn in werking getreden met ingang van 1 april 1999, de artikelen 16 t/m 18 en 24 t/m 26 WMO met ingang van 17 mei 1998 en de artikelen 1 t/m 13, 19 t/m 23, 27 t/m 31 en 33 t/m 37 met ingang van 1 december 1999.
3. Vgl. Pres. Europees Hof van Justitie 11 april 2001, C-471/00 P(R), r.o. 50: 'it must be emphasized that in principle the requirements of the protection of public health must unquestionably be given precedence over economic considerations.'

adequate regels te zijn opgenomen die het mogelijk maken tijdig calamiteiten te signaleren. In de onderzoeksprotocollen is om die reden veelal de instelling van een data safety monitoring board (ook wel monitoringcommissie genoemd) ingesteld die bij een dubbelblind uitgevoerde RCT over de codes van de proefpersonen beschikt en desgewenst kan optreden door het opschorten of afbreken van het onderzoek te adviseren of dat te bewerkstelligen via melding aan de medisch-ethische toetsingscommissie.

Een tweede wettelijk veiligheidsmechanisme ter bescherming van proefpersonen vormt de verplichting van hun voorafgaande geïnformeerde instemming. De kandidaat-proefpersoon dient zijn instemming te geven voor deelneming aan een klinisch onderzoek (art. 6 lid 1 WMO). Voorafgaande aan het verkrijgen van die toestemming dient de onderzoeker er zorg voor te dragen dat de kandidaat-proefpersoon schriftelijk en desgewenst in een aan de toestemming voorafgaand onderhoud wordt ingelicht over: (a) het doel, de aard en de duur van het onderzoek, (b) de risico's die participatie in het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich mee zou kunnen brengen, (c) de gezondheidsrisico's bij tussentijdse beëindiging van het onderzoek of participatie en (d) de bezwaren die het onderzoek voor de proefpersoon met zich mee zou kunnen brengen. Bovendien dienen volgens art. 6 lid 6 WMO de inlichtingen aan de kandidaat-proefpersoon op zodanige wijze te worden gegeven dat redelijkerwijs zeker is dat deze de inhoud goed heeft begrepen. Hem dient ook voldoende bedenktijd te worden gegund zodat hij een zorgvuldig overwogen beslissing kan nemen. De kandidaat-proefpersoon moet ook met derden kunnen overleggen indien hij dat nodig vindt. Consent op zich is dus voor de wetgever onvoldoende. Er moet sprake zijn van een 'informed' consent dat is gebaseerd op een rationele beslissing en op de wil van de kandidaat-proefpersoon. Wat voldoende bedenktijd is om een beslissing zorgvuldig te nemen, zal van geval tot geval en van persoon tot persoon verschillen. Het ligt voor de hand dat een patiënt met een acute en pijnlijke aandoening sneller een beslissing zal nemen dan een patiënt die niet in deze moeilijke omstandigheid verkeert. Ook wanneer tijdens het onderzoek blijkt dat het verloop in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien, dient de proefpersoon meteen daarvan op de hoogte te worden gebracht door de onderzoeker (art. 10 lid 1 WMO). Hierdoor is de proefpersoon in staat om zijn gegeven toestemming op basis van nieuwe informatie uit het onderzoek in te trekken en aldus zijn deelname aan het onderzoek te beëindigen.

Verzoek om toestemming

De meest genoemde redenen waarom patiënten weigeren aan een onderzoek deel te nemen zijn de angst voor risico's of bijwerkingen van het onderzoek en de onzekerheid die deelname aan een klinische trial met zich kan meebrengen (Dute et al., 2004). Dit onderstreept het belang om bij het geven van de informatie aan de kandi-

daat-proefpersoon de mogelijke risico's duidelijk te benoemen en deze niet te bagatelliseren. Immers, dan wordt de kandidaat-proefpersoon een eerlijke mogelijkheid gegeven om tot niet-deelname aan de proef te besluiten. Uit onderzoek blijkt dat artsen de behoefte van patiënten aan informatie vaak onderschatten, maar dat ze de mate waarin zij informatie geven juist overschatten. Daar komt nog bij dat veel informatie die patiënten krijgen niet voldoet aan de behoefte van de patiënten. Er wordt bovendien vaak ook veel medisch jargon gebruikt. Voor artsen kan het lastig zijn in te schatten wat mensen kunnen bevatten. Patiënten hebben behoefte aan veel informatie. Soms moet deze worden herhaald. Patiënten kunnen de informatie misschien wel begrijpen maar soms zijn ze niet capabel of in de situatie om de consequenties ervan te doorzien. Patiënten die nog maar kort geleden de uitkomst van een diagnose hebben vernomen, zoals in het geval van acute pancreatitis, vinden meestal andere zaken van belang dan mensen die al langer ziek zijn. Zij zeggen snel 'ja', omdat het niet mogelijk is om de uitkomst goed tot zich door te laten dringen op dat moment. Met patiënten die nog maar net gediagnosticeerd zijn, moet dan ook erg zorgvuldig worden omgegaan wat betreft het verstrekken van informatie over het onderzoek. Deze patiënten hebben immers al veel informatie moeten verwerken en bevinden zich soms letterlijk en figuurlijk in een pijnlijke situatie (Dute et al., 2004). Het is gebleken dat in dergelijke situaties minder dan 75% van de patiënten de klinische studie waarin zij zijn opgenomen volledig begrijpen (Mann et al., 2005).

Verwachtingen en hun effect

Bij het opzetten van het PROPATRIA-onderzoek hadden de onderzoekers de verwachting dat profylactische applicatie van Ecologic® 641 leidt tot een vermindering van het aantal acute pancreatitis-patiënten waarbij infectieuze complicaties optreden en bovendien dat er geen ernstig nadelige effecten worden veroorzaakt wanneer het middel door enterale voeding (sonde) wordt toegediend. De gedachte was dat bepaalde probiotische bacteriestammen misschien infectieuze complicaties kunnen voorkomen in patiënten met een voorspeld ernstige acute pancreatitis, doordat ze in de dunne darm bacteriële overgroei remmen, de darmbarrière versterken en een gunstige invloed hebben op het immuunsysteem (Besselink et al., 2008a; 2008b).⁴ Indien het positieve effect van Ecologic® 641 experimenteel wordt aangetoond kan het bij klinische toepassing leiden tot een kleinere kans op overlijden of een sneller herstel van de patiënt met ernstige acute pancreatitis. De achtergrond van de hypothese wordt beschreven in het proefplan van de studie (Besselink et al., 2004). De resultaten van studies met toediening van *antibiotica* aan patiënten met acute pancreatitis lieten volgens de onderzoekers geen ongunstige resultaten zien op de reductie van infecties. Maar vanwege het excessieve gebruik en de mogelijke resistentie die daar het gevolg van is, kan dit tot problemen leiden. Volgens Besselink et al. bestaat er dan ook behoefte aan een andere therapie gebaseerd op het idee dat niet-

4. Citaat uit Muftuoglu (2006): 'Probiotics can be defined as nonpathogenic microorganisms which when ingested play a key role in human nutrition and health in balancing the intestinal microflora naturally.'

pathogene bacteriën andere die wél pathogeen zijn, kunnen verdringen of in hun activiteit kunnen beperken. Toepassing van profylactische probiotica bij acute pancreatitis-patiënten werd door de onderzoekers gezien als een mogelijk alternatief voor het beperken van het ontstaan van infecties.

Welke aanwijzingen waren er toen de studie werd opgezet (in 2003-2004) dat een mengsel van probiotica, meer in het bijzonder Ecologic® 641, de verwachte werking zal hebben? Volgens de toelichting op het proefplan van de PROPATRIA-trial waren er nog maar drie humane studies uitgevoerd met een of ander probioticum. Alle drie trials, waarvan twee met patiënten die een buikoperatie hadden ondergaan, en één met acute pancreatitis-patiënten, lieten een significante reductie zien van het aantal patiënten met infectieuze complicaties. De enige studie die tot 2004 was uitgevoerd met acute pancreatitis-patiënten was die van Oláh et al. (2002). Deze liet een reductie zien van 26% van het aantal patiënten met ernstige infecties. De totale mortaliteit bedroeg 6,7%. Dat was lager dan de verwachtingswaarde van 10% die werd aangehouden in het PROPATRIA-onderzoek.⁵ Daarin overleden in totaal 33 patiënt-proefpersonen, wat neerkomt op een gerealiseerd percentage van 11%.

Er was onvoldoende empirische basis voor de hypothese die in het PROPATRIA-onderzoek werd getoetst. Zoals gezegd, waren er weliswaar drie studies bekend met een positief probioticaresultaat, maar deze waren om verschillende redenen irrelevant. Twee studies omdat ze met aan de buik geopereerde patiënten waren uitgevoerd. En de studie van Oláh was niet van theoretisch belang omdat daarin een enkele *Lactobacillus*-stam was gebruikt en geen complex mengsel van probiotica. Dat er van het Ecologic® 641 verwacht kon worden dat het bij klinische toepassing een positieve werking zou hebben was dus onvoldoende onderbouwd door eerdere empirisch verkregen resultaten. Toen het onderzoek werd opgezet, en nu nog steeds trouwens, bestond er in medische en microbiologische kringen onvoldoende empirisch gefundeerd inzicht in de effecten van de toediening van probiotica op onderliggende (patho)fysiologische en microbiologische mechanismen bij patiënten met acute pancreatitis, wel speculaties (Van Santvoort, 2006). Kortom, de pancreasspecialisten hadden nog onvoldoende theoretische kennis voorhanden die bovendien toegespitst had moeten zijn op de specifieke causale werking van Ecologic® 641 (Van Minnen, 2007). Want het is een gecompliceerd mengsel dat zes verschillende bacteriestammen bevat. De werking van een dergelijk mengsel is afhankelijk van de bacteriestammen die het bevat, hun concentraties en onderlinge mengverhoudingen. Interacties tussen de individuele stammen in een mengsel, zoals onderdrukking, versterking en synergie kunnen grillig zijn en onvoorspelbaar. Gezien het debat dat er onder microbiologen al gaande was over mogelijke toxische en pathogene effecten veroorzaakt door bacteriestammen die in probiotica worden gebruikt (Ishibashi & Yamazaki,

2001), bestond er zeker aanleiding om daar rekening mee te houden.

Heel wat klinische trials worden begonnen zonder veel theoretische fundering. Eigenlijk de meeste. Geneesmiddelenonderzoek is meestal letterlijk een kwestie van trial and error. Nu hoeft dat op zich niet bezwaarlijk te zijn, als men maar voorzichtig te werk gaat en begint met veiligheidsstudies waarin eerst de toxiciteit of het optreden van een andere schadelijke microbiële werking wordt vastgesteld in een zgn. Phase I trial. Als het middel voldoende veilig wordt bevonden in een dergelijk onderzoek kan er daarna een schatting worden gemaakt van de functioneel optimale dosis in een zgn. Phase II trial. Bij het humane onderzoek van Ecologic® 641 werd die weg niet gevolgd, maar werd er na een aantal *in-vitrostudies*, onder meer bedoeld om uit te zoeken wat een goede samenstelling is, meteen een middelgrote studie opgezet. Een zgn. Phase III klinische trial waarbij voor de uitvoering vijftien ziekenhuizen verspreid over het hele land werden ingeschakeld. Met dat ontwerp sprongen de onderzoekers maar meteen in het diepe. Bezien vanuit de proefpersonen was dat onverantwoord. Er waren immers geen voorstudies met mensen uitgevoerd, laat staan met zieke mensen, waarin de veiligheid van Ecologic® 641 was aangetoond. Een Phase III studie wordt in zijn algemeenheid pas uitgevoerd wanneer in voorstudies de veiligheid van het middel is vastgesteld en het bovendien positieve effecten heeft laten zien. Omdat die studies er niet waren is het vreemd dat geen van de vijftien medisch-ethische (toetsings)commissies van de aan de multicentrische studie deelnemende ziekenhuizen op die gronden geweigerd heeft het protocol van Besselink et al. (2004) goed te keuren (Besselink et al., 2008b). Door wél goedkeuring aan het PROPATRIA-onderzoek te geven werd een groot risico genomen. En dat terwijl de pancreasspecialisten zich waarschijnlijk wel degelijk realiseerden dat de specifieke werking van een multispecies probioticum anders kan zijn dan die van de werking van een enkele stam.

Interim-punt na-100

Tijdens de uitvoering is er op twee tijdstippen een tussenevaluatie gemaakt van de tot dan toe verkregen resultaten. In het jargon worden zulke tijdstippen interim-punten genoemd. Dat was nadat de deelname van 100 (na-100), en respectievelijk, van 184 proefpersonen (na-184) was beëindigd (tijd van opname van maximaal 28 dagen plus een follow-up van 90 dagen). Beëindiging betekent dat een proefpersoon het complete programma heeft doorlopen, voortijdig is overleden of uit eigen beweging is opgehouden voordat hij het protocol helemaal heeft afgewerkt. In Besselink et al. (2004) werd gemeld dat er één interim-punt zou zijn, nl. na-100. Halverwege de trial werd door de monitoringcommissie besloten het aantal proefpersonen op te voeren van 200 naar 300, omdat de totale incidentie van het percentage infectieuze complicaties na-100 kleiner was dan waarvan vooraf was uitgegaan.

5. De mortaliteit is sterk afhankelijk van de samenstelling van de steekproef en het type alveesklierpatiënten. Banks & Freeman (2006) melden in een review-artikel mortaliteitspercentages op basis van 7 studies die liggen tussen 11% en 18% voor patiënten met een APACHE-II score >8. Hoewel de APACHE-II score (≥ 8) slechts één van drie naast elkaar gebruikte criteria was (niet en-en, maar of-of) voor selectie van kandidaat-proefpersonen, lijkt het aannemelijk dat de steekproeven van patiënten uit die studies min of meer vergelijkbaar zijn met die welke werden geselecteerd voor deelname aan het PROPATRIA-onderzoek.

Over de gang van zaken tijdens de evaluatie op interim-punt na-100 wordt door Besselink et al. (2008a) niet veel gemeld. En wat erover wordt gemeld, gebeurt min of meer tussen neus en lippen door. Toch was dit volgens ons het eerste belangrijke moment van de studie. Hier had men in beginsel al de beslissing kunnen nemen over eventueel voortijdig stoppen om mensenlevens te sparen. Want wat gebeurde er tijdens die evaluatie? Op de eerste plaats werd het aantal infectieuze complicaties berekend, voor ieder van de beide groepen. Dat werd gedaan aan de hand van de *geblindeerde* data. Dat wil zeggen dat de beoordelaars van de monitoringcommissie niet bekend was welke van de twee getallen betrekking had op welke proefgroep. Dus als X en Y de bekende getallen waren, en A en B de groepen, werden de waarden van X en Y wel meegedeeld maar bleef onbekend of X bij groep A hoorde of bij groep B, en mutatis mutandis, of Y bij A of bij B hoorde. In feite wordt daardoor alleen het verschil tussen X en Y, in dit geval dus het totaal aantal incidenten in elke groep, beoordeeld. Deze werkwijze heet in het jargon 'tripleblind'. Belangrijk is goed te beseffen dat er in het geheel geen data van individuele proefpersonen worden bekeken, alleen numerieke verschillen tussen groepsgemiddelden, waarbij het dus onbekend is welke waarde bij welke groep hoorde. Dat de evaluatie blind werd uitgevoerd was een voorzorgsmaatregel omdat het wereldje van specialisten op het gebied van alvleesklier-aandoeningen in Nederland klein is. Tussentijds uitlekken van informatie is altijd ongewenst. Blinde evaluatie is normaal gesproken een goede maatregel die ervoor moet zorgen dat er geen gegevens of bevindingen over details of de stand van het onderzoek naar buiten kunnen komen. Immers, als dat gebeurt en patiënten, uitvoerders of behandelaars daar weet van krijgen worden mogelijke ongewenste effecten op de uitvoering (of behandeling van de proefpersoon, want uiteindelijk is hij ook patiënt) teweeggebracht. De gevolgde werkwijze getuigt van zorgvuldigheid en een goede onderzoeksmoraal wat betreft de dataverzameling. De vraag is of blinde beoordeling van de data onder de gegeven omstandigheden wel een goed idee was met het oog op risico of gevaar voor de patiënt-proefpersonen, een afweging welke uiteindelijk toch de primaire taak van de monitoringcommissie is (Meinert, 1998). De veiligheid van Ecologic® 641 was immers vooraf niet in een humane studie getest en was dus onbekend. Het probioticamengsel kon potentieel gevaarlijk zijn, wat later ook is gebleken. Het is wel als een omissie te beschouwen dat er over toepassing van deze 'blinded' procedure bij het evalueren van de interim-resultaten niets in het proefplan was opgenomen⁶,

zodat de medisch-ethische commissies ook niet op de hoogte waren van het feit dat er een blinde beoordelingsprocedure zou worden gevolgd. En ook de proefpersonen zijn daar niet op gewezen bij het verkrijgen van hun toestemming. Daarom achten wij deze werkwijze in deze trial gegeven de stand van de kennis omtrent de veiligheid en de werking van het probioticum onacceptabel. In die opvatting staan wij niet alleen. Bijvoorbeeld Bridgman et al. (2003) zeggen hierover:

'... It is paramount to balance the need for scientific objectivity with ethical practice in terms of informed consent. Investigators must ensure that subjects are provided with adequate information about the purpose and methods of randomization and blinding and must assess their understanding of these methods before obtaining consent.'

Op interim-punt na-100 werd vastgesteld dat het percentage infectieuze complicaties tot dat punt 28% bedroeg, wat lager was dan het verwachte percentage van 30%-50%. De mortaliteit was vooraf geschat op 10%. Hoeveel proefpersonen er tijdens de voortgang tot dit interim-punt waren overleden is door Besselink et al. (2008a; 2008b) niet bekendgemaakt. Dus ook de uitsplitsing van dat aantal over de twee groepen is tot nu toe onbekend gebleven.⁷ De beste schatting die wij daarvan kunnen maken is dat er na-100 8 proefpersonen uit de probioticagroep waren overleden en 3 uit de controlegroep; 11 in totaal dus.⁸ Ongeacht of het werkelijke aantal nu 9, 10, 11 of 12 geweest is, het was in ieder geval een aantal dat niet erg afwijkend geweest kan zijn van het door de onderzoekers verwachte aantal van 10. Daarom ging er van de vergelijking van het percentage van het *totaal* aantal doden, dat 11% was, met de verwachte 10% geen alarmerende werking uit.⁹

Zoals hiervoor is gezegd, is voor de evaluatie van de opgetreden mortaliteit het verwachte percentage van 10% gebruikt. Dat is een methodologische zonde. Immers, een verwachting van een mortaliteitspercentage op basis van eerder onderzoek of praktijkervaring is een *extra*-experimenteel gegeven en niet aan het onderzoek zelf ontleend. Een basisprincipe van het experiment als methode is nu juist de vergelijking tussen een experimentele groep en een controle groep. De enige echte referentie die er dus toe deed was in dit geval de mortaliteit die was opgetreden in de controlegroep, oftewel de placebogroep.¹⁰ Daar was die groep namelijk voor; om als interne referentie te fungeren. *Het gaat dus om de differentiële mortaliteit en niet om de absolute*. Met andere woorden:

6. Over de geplande gang van zaken bij de interim-analyse na-100 wordt gezegd (Besselink et al., 2004) dat: 'The monitoring committee will discuss the results of the interim-analysis and advice the steering committee.' Er wordt niet meegedeeld in welke vorm die resultaten voor inspectie beschikbaar zullen zijn, alleen dat ze bediscussieerd zullen worden. Tevens wordt nagelaten te vermelden dat die resultaten blind zullen worden beoordeeld.
7. Op een e-mailverzoek van een van ons (F.) om de aantallen per groep plus het totaal te verstrekken werd negatief gereageerd.
8. Als wordt aangenomen dat de incidentie van het overlijden homogeen over de tijd verliep, dan kan op basis van de einduitkomst terug worden gerekend. Er waren uiteindelijk tijdens de gehele trial 24 van de 152 (= 0,158%) patiënt-proefpersonen uit de probioticagroep overleden. Als bovendien wordt aangenomen dat de verhouding tussen de aantallen na-100 gelijk is aan die op het einde van de proef (154 probioticagroep en 144 placebogroep, dus een verhouding van 51,3% : 48,7%), dan waren in de eerste groep van 100 proefpersonen die het protocol hadden doorlopen, dus 8 personen overleden ($100 \times 0,158 \times 0,513 = 8,1$). Dezelfde berekeningswijze toegepast op de placebogroep leidt tot een schatting van 3 overleden proefpersonen.
9. De onderzoekers realiseerden zich hierbij kennelijk niet dat het aantal gerealiseerde gevallen van ernstige pancreatitis op dat moment slechts (afgerond) 34% was. Dat is merkwaardig omdat zij er zelf van uitgaan dat bij 50% van de geïncludeerde proefpersonen de ziekte een mild verloop zal nemen (Besselink et al., 2004). De onderzoekers noemen later weer een bereik van 'up to 40%' (Besselink et al., 2008a; 2008b).
10. Wie dit niet inzicht begrijpt het meest fundamentele uitgangspunt van het experiment als methode niet. Door Besselink et al. verwachte percentage van 10% was ontleend aan ander onderzoek of was een gemiddelde van andere onderzoeken onder andere omstandigheden, met andere patiënten en mogelijk op basis van andere diagnostische parameters en/of afkappaarden.

Tabel 1. Eenzijdige statistische overschrijdingskansen (p-waarden) voor het verwerpen van de hypothese dat de aantallen sterfgevallen in ieder van beide proefgroepen in werkelijkheid niet verschilden. (Fisher's exact probability test).

Totaal aantal doden	Aantal doden in de probioticagroep					
	4	5	6	7	8	9
7	0,55	0,25	0,07	0,01	XXX	XXX
8	0,60	0,40	0,16	0,04	0,00	XXX
9	0,45	0,55	0,29	0,10	0,02	0,00
10	0,32	0,58	0,42	0,19	0,06	0,01
11	0,22	0,44	0,56	0,31	0,13	0,04
12	0,14	0,32	0,56	0,44	0,22	0,08
13	0,09	0,23	0,44	0,56	0,33	0,15

het vergelijken van de verwachtingswaarde van 10% met de verkregen waarde van 11% is een fout.¹¹

Dat de gerealiseerde totaal mortaliteit geen waarschuwend functie had, ligt waarschijnlijk in de a-priori verwachting die de beoordelaars hadden over het positieve effect van Ecologic® 641. Die was, zoals gezegd, dat het probiotica-preparaat een gunstig, en geen nadelig, effect zou hebben op de reductie van het aantal patiënten met infectieuze complicaties. Daardoor zou de toestand van patiënten aan wie het middel werd toegediend minder gauw escaleren. Op grond van die verwachting werd aangenomen dat de oversterfte niet in de probioticagroep zou optreden. Omdat alleen groepsaantallen (door ons *geschat* op 3 en 8, zie voetnoot 8) aan de monitoringcommissie bekend waren, werd door haar kennelijk als vanzelfsprekend aangenomen dat de grootste sterfte in de placebogroep was opgetreden en de kleinste zich in de probioticagroep had voorgedaan. In werkelijkheid was dat echter precies andersom.

De monitoringcommissie bracht het advies uit om de steekproef te vergroten. Dit werd gedaan om het nog steeds verwachte positieve effect te kunnen aantonen zonder de statistische criteria te veranderen. Volgens ons was er al voldoende aanleiding om het onderzoek af te breken. Gezien de vergroting van de steekproef kwam die gedachte blijkbaar bij de geblindeerde monitoringcommissie in het geheel niet op. Vanuit haar optiek was er immers geen vuiltje aan de lucht: Ecologic® 641 'deed het goed', althans dat dacht men. Maar nu ook weer niet heel goed, vandaar de voorgestelde uitbreiding. Van enig nadelig effect was geen sprake, ook dát dacht men. De medisch-ethische toetsingscommissie heeft deze uitbreiding goedgekeurd zoals Besselink et al. (2008b) expliciet meedelen.

Schattingen

Onze schattingen van het aantal proefpersonen in ieder van de beide groepen en van de aantallen tot na-100 overleden proefpersonen per groep kunnen meer of minder nauwkeurig zijn. Wij kennen de werkelijke aantallen niet want die worden door de onderzoekers niet vrijgegeven (althans niet aan ons). In de bovenstaande Tabel 1 staan de eenzijdige overschrijdingskansen vermeld voor andere aantallen sterfgevallen met verschil-

lende uitsplitsingen over de twee groepen van het totaal aantal sterfgevallen. Voor de berekening van iedere p-waarde is steeds uitgegaan van het (door ons geschatte) aantal proefpersonen van 52 in de probioticagroep en 48 in de placebogroep.

Bij in totaal 11 doden, 8 in de probioticagroep en 3 in de placebogroep, is de p-waarde 0,13 (afgerond). Oftewel, er bestaat bij deze aantallen een kans van 13% dat de conclusie dat de sterfte in de probioticagroep groter is dan in de placebogroep, onjuist is. Bij schattingen van 9 doden in totaal, 6 in de probioticagroep en 3 in de placebogroep is de p-waarde 0,29.

Als de proef na deze evaluatie was afgebroken, hoeveel levens waren er dan gespaard? Na beëindiging van de klinische trial bleek dat er 24 personen uit de probioticagroep zijn overleden. Op interim-punt na-100 waren dat er van de geschatte 52 in die groep volgens onze schatting al 8. Er zijn dus 16 personen uit die groep na-100 overleden. Ook zonder probiotica zouden dat er nog 6 ($(9/144) * (152-52)$) zijn geweest, zodat er op grond van onze inschatting gedurende het vervolg van de trial na dit interim-punt nog 10 levens onnodig verloren zijn gegaan.

Interim-punt na-184

Over de gang van zaken van de evaluatie op dit interim-punt worden door de onderzoekers meer feiten gerapporteerd dan het geval was voor het na-100-punt. Besselink et al. (2008a) schrijven:

'After 184 patients had been randomised and had completed follow-up, a blinded interim analysis was done for the primary endpoint [infectieuze complicaties] and mortality. Although a non-significant difference in mortality was observed ($p=0.10$), the monitoring committee concluded that this had been caused by skewed randomization because more patients in the group with higher mortality required admission to intensive care within 72 h after admission ($p=0.15$), whereas the overall mortality was well within the expected range (11%). According to the predefined stopping rule [referentie weggelaten] the monitoring committee recommended that the study should be completed.'

11. Het is te betreuren dat er bij de vergelijking geen rekening is gehouden met het feit dat er 'up to 40%' patiënten met een mild verloop van acute pancreatitis in de klinische trial was geïncludeerd. Dit percentage bleek na het afsluiten van de studie zelfs 66% te zijn zodat het percentage mortaliteit op het interim-punt na 100 mogelijk 32% (!) was.

Dit citaat laat opnieuw zien dat de monitoringcommissie op dit interim-punt nog steeds niet onderkende wat er in de trial werkelijk gaande was en welk drama zich onder haar ogen aan het voltrekken was. De tweezijdige (!) statistische toets op de parameter 'mortaliteit' bleek niet statistisch significant op 10%-niveau te zijn, stelde men vast. Als Ecologic® 641 effectief is doordat het de incidentie van patiënten met infecties reduceert, mag er redelijkerwijs verwacht worden dat de mortaliteit ook daalt. Want een ernstige complicatie is bij sommige patiënten te beschouwen als een pathofysiologische voorbode voor het naderende einde. De artsen/onderzoekers die dit causaal verband vanzelfsprekend ook wel kennen (Santvoort et al., 2006) hadden waarschijnlijk vanuit hun positieve verwachting over het effect van Ecologic® 641 een lager aantal sterfgevallen in de probioticagroep verwacht dan in de placebogroep. Dus, als het gebruikte probioticamengsel een preventieve werking heeft dan zou het resultaat van die werking teruggevonden moeten worden in een kleiner aantal patiënten met infecties met als gevolg een lagere procentuele mortaliteit in de probioticagroep. (Bovendien, als dat effect maar groot genoeg is, komt dat ook nog tot uitdrukking in de grootte van de p-waarde die wordt verkregen door de statistische toets van het verschil tussen de aantallen sterfgevallen in de twee groepen. Die wordt dan kleiner). Maar dit bleek niet het geval te zijn. Dat de test niet statistisch significant uitviel werd helaas niet toegeschreven aan de negatieve werking van het middel, maar, zoals blijkt uit het citaat hierboven, werd gezocht in een steekproefprobleem dat er zou zijn. Dat het middel voor de probioticagroep juist negatief had gewerkt kwam bij de onderzoekers en de monitoringcommissie eenvoudig niet op. De collectieve verwachting over het positieve effect, plus het feit dat er nooit eerder ernstige incidenten met probiotica waren gemeld in ander onderzoek, heeft hen kennelijk verblind. Door Freeman et al. (2001) worden drie klinische trials besproken waarin dit fenomeen eveneens leidde tot hoge mortaliteit.

De monitoringcommissie kende deze getallen wel die hierna in Tabel 2 worden weergegeven, maar omdat zij geblindeerd was wisten de leden van de commissie niet welke getallen bij welke groep hoorden. In onderling verband bekeken maakt de tabel duidelijk dat de meeste excessen in de probioticagroep plaatsvonden, niet alleen het aantal sterfgevallen. Waarom de monitoringcommissie dit blijkbaar niet heeft gezien of genegeerd weten

wij niet. Misschien dat zij zich teveel of uitsluitend op de totale mortaliteit alléén heeft geconcentreerd. Zoals de onderzoekers hadden vastgesteld, op het niveau van de tweezijdige overschrijdingskans van 10% dat door hen als criterium werd gebruikt, was het verschil tussen de groepen voor die parameter statistisch niet significant.

Maar statistische analyse moet niet altijd de doorslag geven. Mortaliteit als parameter heeft niet dezelfde status binnen een klinische trial als de overige parameters die juist het onderwerp van het onderzoek zijn, zoals 'percentage infectieuze complicaties' (Gill, 2008). Het volgen van optredende mortaliteit in een Phase III klinische trial kan nooit het hoofddoel van de studie zelf zijn, zoals in een toxicologisch onderzoek, waarin bijvoorbeeld de letale dosis van een zeker verdelgingsmiddel voor een bepaald type malariamug wordt vastgesteld. Mortaliteit is in de context van een klinische trial een veiligheidsparameter en geen studieparameter. Omdat het menselijk leven hoogwaardig wordt geacht en wordt beschermd door de wetgever is het monitoren van de cumulatieve mortaliteit tijdens de uitvoering de eerste verantwoordelijkheid van de monitoringcommissie. Op grond van een algemeen geaccepteerd ethisch uitgangspunt mogen er in Phase III trial in een experimentele groep *nooit* méér sterfgevallen optreden dan in de controlegroep, zelfs al bestaat de steekproef uit de studiepopulatie (voor een deel) uit ernstig zieke patiënten. Om vast te stellen of er sprake is van een verhoogde mortaliteit in de experimentele groep moet de controlegroep altijd als referentie gebruikt worden, zoals door ons al is betoogd, ongeacht wat de mortaliteitspercentages in andere – min of meer vergelijkbare onderzoeken – waren. Dat impliceert in zijn algemeenheid dat voor het statistisch toetsen van een verschil tussen aantallen sterfgevallen in de controlegroep en in de experimentele groep *nooit tweezijdig getoetst* mag worden, maar dat er *altijd eenzijdig moet worden getoetst*. Met als (te verwerpen) nulhypothese dat de sterfte in de experimentele groep *groter* is dan in de controlegroep. Kort samengevat komt het er dus op neer dat ook bij het tweede interim-punt de geblindeerde beoordelaars van de monitoringcommissie die mortaliteitsdata vanuit het verkeerde perspectief ten onrechte als studieparameter en niet als veiligheidsparameter beschouwden. Die conclusie trekken wij op basis van de gelijke statistische verwerking van mortaliteitsdata en van de andere studieparameters (vgl. Gill, 2008).

Tabel 2. De data¹² in Tabel 2 laten zien dat het totaal aantal doden al was opgelopen tot 20. Dat waren er 14 uit de probioticumgroep. Deze groep had ook het hoogste aantal patiënten met ernstige infecties. En ook de aantallen patiënten die moesten worden geopereerd of die al binnen 3 dagen na opname in het ziekenhuis op de IC terechtkwamen, waren hoger in die groep.

	Probioticagroep n = 94	Placebogroep n = 90	p-waarde (tweezijdig)
Binnen 3 dagen naar IC	29	22	0.145
Alle infecties	23	14	0.323
Operatie	14	8	0.256
Mortaliteit	14	6	0.097

12. Deze data zijn op 13 februari 2008 op een persconferentie aan de aanwezigen verstrekt.

De vraag is nu: hoe kan het dat de destructieve werking van het probioticum niet aan de oppervlakte kwam bij de evaluatie na-184 of niet werd gezien? Het antwoord is eenvoudig. De sterfte in de placebogroep is een schatting voor de base rate van de mortaliteit voor een steekproef van acute pancreatitispatiënten die op grond van de gebruikte criteria tot deelneming aan de proef zijn toegelaten. Dat was na-184 7% (afgerond). Volgens Besselink et al. (2008a) verwachtten de onderzoekers vóór dat in hun studie ongeveer 10% van alle proefpersonen zou overlijden. Voor het type patiënten waar het hier om gaat is dat percentage relatief laag in absolute zin (11%-18%; Banks, 2006). Het klinkt gek om te zeggen, maar de ernstig zieke patiënten waren kennelijk gemiddeld niet ziek genoeg, want het percentage werkelijke totale mortaliteit lag aan de ondergrens van het bereik 11%-18%.¹³ De constatering naar aanleiding van de data-evaluatie na-184 dat er ongeveer 11% was overleden, wekte daarom geen opwinding of onrust. Dit percentage was immers niet verschillend van het percentage ter grootte van 10% dat a priori werd verwacht. Neemt men de verwachting van die verwachte 10% als referentie, dan was er in de placebogroep sprake van een *ondersterfte* ongeveer ter grootte van 3%. Deze werd echter tegenbalanceerd door de *oversterfte* ter grootte van 5% die optrad in de probioticagroep. De mortaliteit in die groep bedroeg ongeveer 15%. De som van het aantal sterfgevallen in de placebogroep en het aantal sterfgevallen in de probioticagroep middelden bij het berekenen van de totale mortaliteit van de totale groep (11%) elkaar dus ongeveer uit! Het numerieke verschil tussen de aantallen overleden patiënten in beide groepen was dan echter ook weer niet groot genoeg om significant te zijn op het a priori veronderstelde sterftenniveau van 10%. Dit alles verklaart waarom de geblindeerde commissie niet begreep wat Ecologic® 641 op dat moment aan het veroorzaken was.

Men kon blijkbaar bij de evaluatie geen verklaring vinden voor het gevonden niet-significante verschil in mortaliteit tussen de groepen. Om het te 'verklaren' werd door de monitoringcommissie een uitleg bedacht (oneerbiedig gezegd: verzonnen) die gebruikmaakt van het begrip 'skewed randomisation'¹⁴; in de groep met de hoogste mortaliteit kwamen immers de meeste opnames op de IC voor. Omdat opname op de IC-afdeling vaak het voorportaal is voor het naderende einde was dat causale verband er natuurlijk. Maar omdat de onderzoekers er stilzweigend van uitgingen dat de hoogste mortaliteit niet in de probioticagroep optrad konden zij ook niet zien dat voor naar onze schatting een 5-tal patiënten Ecologic® 641 al fataal was geweest, al of niet zonder voorafgaande opname in de IC.

De conclusie die getrokken had moeten worden op het interim-punt na-184 is dezelfde als die al eerder na-100 getrokken had moeten worden. Namelijk het onderzoek uit veiligheidsoverwegingen onmiddellijk te stoppen. Daarvoor was nog een tweede, geheel andere reden. Gegeven de niet-significantie van de resultaten tot zover was het aantonen van het positieve effect van Ecologic® 641 niet meer mogelijk. Het kon al worden verwacht dat de additionele informatie die verkregen zou worden met behulp van de klinische resultaten van de nog resterende 112 proefpersonen er niet meer toe zou doen. Dat wil zeggen dat deze voldoende zouden zijn om de negatieve trend voor de probioticagroep om te buigen in een positieve en wel zodanig dat het statistische verschil voor de belangrijkste studieparameter – aantal patiënten met infectieuze complicaties – significant wordt. Als de onderzoekers geweten hadden dat de groep met de meeste patiënten met infecties de probioticagroep was en niet de placebogroep waren zij ongetwijfeld aan de hand van een aanvullende statistische methode zelf ook tot deze conclusie gekomen.

Als er toen was gestopt zou dat betekend hebben dat de geplande 112 proefpersonen niet meer aan de trial zouden hebben deelgenomen. En zouden er in totaal 58 minder in de probioticagroep ingedeeld zijn. Afhankelijk van hoe men schat, zou afbreken van de trial 5-7 levens hebben bespaard (vgl. Gill, 2008).

Aansprakelijkheid onderzoekers

Diverse proefpersonen hebben in de media verklaard dat zij er niet op zijn geweest dat er nadelen of risico's aan deelneming aan het PROPATRIA-onderzoek waren verbonden. Volgens sommigen werd hen voorgehouden dat het probioticum dat hun zou worden toegediend absoluut onschadelijk was. Een proefpersoon die het onderzoek heeft overleefd, schreef ons onder meer:

'Met loeiende sirene naar het ziekenhuis, creperend van de pijn. Diagnose acute ontsteking aan de pancreas. Wist ik al, want ik kampte al een tijdje met de problemen. Onder het motto baat het niet dan schaadt het zeker niet heb ik ook getekend. Ik kan u melden dat ik op dat moment ook de overdracht van mijn huis en de verkoop van al mijn bezittingen had getekend. Je weet niet wat je doet, want je denkt dat je dood gaat.'

Onder deze omstandigheden kan niet gezegd worden dat de onderzoekers gehandeld hebben overeenkomstig de vereisten van art. 6 lid 5 en 6 WMO. Niemand kende nog de gevaren van Ecologic® 641. Indien de artsen/onderzoekers zelf al niet weten wat het causale toedienings-effect (positief of negatief) van een bepaald middel is,

13. Dat kan o.a. hebben gelegen aan het feit dat er voor selectie van proefpersonen voor de trial één of meer van de criteriumwaarden van de drie gebruikte diagnostische parameters te laag was gekozen. Het kiezen van het optimale niveau is uitermate moeilijk. Worden de waarden voor toelating te laag gekozen dan worden er ook patiënten in de trial opgenomen die niet ziek genoeg zijn om daardoor de werking van het middel te kunnen vaststellen. Zijn de waarden te hoog dan is het praktisch moeilijk om patiënten te krijgen. Bovendien is de kans dan groot dat de uitval wegens sterfte tijdens de studie groot wordt (te vergelijken met bias als gevolg van zelfselectie). De onderzoekers zelf houden rekening met een misclassificatie van 50% (Besselink et al., 2004). In de publicaties wordt 'up to 40%' misclassificatie genoemd (Besselink et al., 2008a; 2008b). Na afloop van de studie bleek dat percentage 66% te bedragen (zie hierover Frijters, 2008). Dit gerealiseerde percentage heeft vanzelfsprekend grote invloed op het werkelijke percentage mortaliteit van patiënten met een ernstige vorm van pancreatitis.

14. Het begrip 'skewed randomization' komt, voor zover ons bekend, in geen enkel statistisch handboek voor. Het causale verband tussen hogere mortaliteit en hogere frequentie van IC-opname is nogal voor de hand liggend. De covariatie tussen variabelen heeft niets van doen met allocatie van proefpersonen door randomisatie bij aanvang van de trial. Omdat met zekerheid vaststaat dat de monitoringcommissie van de onjuiste feiten uitgang staat daarmee op logische gronden ook met zekerheid vast dat de conclusie door de wijze waarop hij is getrokken onjuist is.

rijst vanzelfsprekend de vraag hoe een patiënt dat dan moet weten. Als hem niet wordt gewezen op risico's, maar zelfs wordt voorgehouden dat er absoluut geen gevaar is te duchten, is vanzelfsprekend geen sprake van een 'informed consent' zoals de wetgever dat voor ogen heeft gestaan.

Uit onderzoek blijkt nu juist dat angst voor risico's, bijwerkingen van het onderzoek en de onzekerheid die deelname aan een klinische trial met zich mee kan brengen, een belangrijke reden is voor patiënten om geen toestemming te geven (Dute et al., 2004). Als onbekend is wat het causale toedieningseffect van een middel zal zijn, kan een arts/onderzoeker dus per definitie ook niet stellen dat het principe van 'baat het niet, dan schaadt het niet' opgeld zal doen.¹⁵ Voor zover hij dus al voorlichting geeft, misleidt hij onopzettelijk, d.w.z. hij licht verkeerd voor zonder de intentie om onjuist voor te lichten. Indien het consent is gegeven op basis van onvolledige en of (onopzettelijke) misleidende informatie is er sprake van dwaling bij de betrokkene en mag worden gesteld dat deze zijn toestemming niet zou hebben gegeven indien hij de juiste informatie had verkregen. De keuzevrijheid van de kandidaat-proefpersoon is een functie van de ontvangen informatie waarover deze beschikt; indien die informatie apert onjuist is, heeft de kandidaat-proefpersoon niet in vrijheid kunnen beschikken, wat juist een wettelijke *conditio sine qua non* is voor zijn deelneming. De consequentie is dat er juridisch geacht moet worden dat er geen toestemming is gegeven in de zin van art. 6 lid 1 WMO. Het laten deelnemen van proefpersonen zonder valide toestemming aan het onderzoek is dan achteraf beschouwd verboden, want die deelname is juridisch gezien onvrijwillig geweest. Degene die het onderzoek heeft verricht (art. 1 lid 1 sub f WMO) is in dat geval strafbaar (art. 33 lid 1 WMO). Bovendien vormt het onderwerpen van een persoon aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek zonder diens toestemming een onrechtmatige daad jegens die persoon, want het vormt een inbreuk op zijn recht op lichamelijke integriteit. De opdrachtgever van het onderzoek is voor daaruit eventueel voortvloeiende schade (mede)aansprakelijk (art. 7 lid 5 WMO). Deze aansprakelijkheid kan niet worden beperkt of uitgesloten (art. 7 lid 8 WMO).

Bij de schending van verkeers- en (andere) veiligheidsnormen geldt in de jurisprudentie de vuistregel dat indien door een bepaald onrechtmatig handelen een verhoogd risico ter zake van het ontstaan van schade in het leven is geroepen en dat risico zich ook heeft verwezenlijkt, die schade in beginsel aan de aansprakelijke als een gevolg van zijn onrechtmatig handelen, moet worden toegerekend. Het is *communis opinio* dat de norm die geïnformeerde instemming dwingendrechtelijk voorschrijft als één van de pijlers van de bescherming van proefpersonen wordt beschouwd. Deze norm is dus als een veiligheidsnorm op te vatten. Het voorgaande betekent dat ingeval de onderzoeker (uitvoerder) of de verrichter (opdrachtgever) van het PROPATRIA-onderzoek

aan zijn aansprakelijkheid jegens de onvrijwillig deelgenomen hebbende proefpersonen wil ontkomen, hij zal moeten stellen en bewijzen dat de schade die deze proefpersonen hebben geleden ook zou zijn opgetreden als hij niet onrechtmatig zou hebben gehandeld (o.m. HR 16 november 1990, *NJ* 1991, 55; HR 23 juni 1995, *NJ* 1995, 730). Een dergelijk (tegen)bewijs is niet te leveren, omdat zonder (vrijwillige) deelneming aan het PROPATRIA-onderzoek aan de (gelaedeerde) proefpersonen uit de probioticagroep het middel Ecologic® 641 van Winlove Bio Industries nooit zou zijn toegediend. Het middel was immers geen profylactisch middel dat al in de klinische praktijk werd toegepast.

Productaansprakelijkheid

Daarnaast is het denkbaar dat er mogelijk sprake is van productaansprakelijkheid van Winlove Bio Industries als producent van Ecologic® 641. De resultaten van het onderzoek hebben immers laten zien dat het studieproduct Ecologic® 641 voor deze toepassing niet veilig was. Verder werden de sachets probiotica die voor het onderzoek werden gebruikt weliswaar steeds zorgvuldig gecontroleerd op de aanwezigheid van pathogene bacteriën en toxische doses van endotoxinen. Maar Sand & Nordback (2008) vragen zich desondanks toch af of het Ecologic® 641 preparaat (microbiologisch) niet onveilig was geworden als gevolg van een potentiële schadelijke interactie tussen dat mengsel van probiotica en het enterale voedingsproduct waarmee het werd gemengd. En ook merken zij op dat er voor het optreden van die menginteractie nog een grotere mogelijkheid was, omdat er een zekere tijd verliep voordat het probiotica-voedingsmengsel via de jejunumsonde de darmen bereikte. Ook een effect van een menginteractie dient als een producteigenschap te worden gezien (art. 6:186 lid 1 en sub b BW).

Producent Winlove Bio Industries en de groep onderzoekers gingen er allebei van uit dat er geen nadelen aan de toediening van dit specifieke probioticamengsel waren verbonden; zonder voorafgaand veiligheidsonderzoek. Wellicht waren ernstige nadelige effecten op basis van de stand van de medische wetenschap bij aanvang van de studie niet bekend, maar dat het onmogelijk was dat te ontdekken staat geenszins vast. Zoals wij hiervoor al aangaven waren er in de medische wetenschappelijke literatuur aanwijzingen dat het toedienen van probiotica niet zonder gevaar was. Een garantie voor afwezigheid van veiligheidsrisico's voor het gebruik van probiotica bij een ernstige vorm van acute pancreatitis was er zeker niet. Inmiddels staat vast dat de onderzoekers niet op de hoogte waren (en nog steeds niet zijn) van de effecten van de toediening van probiotica op onderliggende (patho)fysiologische en microbiologische mechanismen (Besselink et al., 2008a; Soeters, 2008). Zij stelden de patiëntenproefpersonen door toediening van Ecologic® 641 dus onnodig bloot aan een potentieel dodelijk product. Het ontwikkelingsrisicoverweer (art. 6:185 lid 1 sub e BW) zal voor de producent dus geen soelaas bieden. Dit verweer houdt in dat op grond van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip

15. De onderzoeksleider H.G. Gooszen heeft in de media (NOVA) erkend dat de patiënten uit volle overtuiging is voorgehouden dat als deelname niet zou baten het evenmin zou schaden, <www.nieuws.nl/505621>.

waarop het product in het verkeer werd gebracht (dus in casu, toegediend aan de proefpersonen), het onmogelijk was om het bestaan van het gebrek te ontdekken (Hof van Justitie EG 29 mei 1997, zaak C-300/95, *Jur.* 1997, p. I-26/49, *NJ* 1998, 522). Het zal naar onze inschatting moeilijk worden voor het product Ecologic® 641 een dergelijk verweer met succes te voeren. Het verweer dat het product niet in het verkeer is gebracht (art. 6:185 lid 1 sub a BW), omdat het uitsluitend in de besloten kring van een klinische trial is gebruikt, biedt waarschijnlijk ook weinig kans van slagen gezien de jurisprudentie (Hof van Justitie EG 10 mei 2001, 203/99, *Jur.* 2001, p. I-3569).¹⁶

De jurisprudentie heeft ook een veiligheidsverplichting voor ziekenhuizen gecreëerd. Een ziekenhuis mag alleen die middelen verschaffen die naar hun aard en kwaliteiten beantwoorden aan het nagestreefde doel (o.a. Franse Hof van Cassatie 4 februari 1959, *Dalloz* 1959, 153; Duitse Hoogrechtshof 30 april 1991, *N.J.W.* 1991, 1948 en Rb. Brussel 21 november 1996, *T. Gez/Rev. Dr. Santé* 1997-98, 43). Art. 7 lid 5 WMO bepaalt dat de facilitaire instelling (bijv. het ziekenhuis) waar de klinische trial plaatsvindt eveneens aansprakelijk is voor schade door dood of letsel van de proefpersoon. Het is dus denkbaar dat de ziekenhuizen waar het PROPATRIA-onderzoek is uitgevoerd ook aansprakelijk kunnen zijn voor schade vanwege het niet voldoen aan hun veiligheidsverplichting door toediening van het product Ecologic® 641 aan hun ernstig zieke patiënten.

Aansprakelijkheid medisch-ethische toetsingscommissie

Het is denkbaar dat de medisch-ethische toetsingscommissie aansprakelijk gesteld zal worden voor het goedkeuren van het onderzoeksprotocol van het PROPATRIA-onderzoek. Zoals wij hiervoor al aangaven, was er immers geen objectieve wetenschappelijke rechtvaardiging nadat de onderzoekers zelf de 'voorstudies', inclusief de studie van Oláh et al. (2002), als inferieur hadden gekwalificeerd (zie het commentaar in Besselink et al., 2008a).¹⁷ Waardoor er volgens ons geen grond was om het onderzoeksprotocol op de relatief grote schaal van PROPATRIA-studie goed te keuren. Zo stond bij aanvang van de studie niet vast dat aan het proportionaliteitsbeginsel van art. 3 sub c WMO was voldaan, omdat door de onderzoekers geen, althans geen geverifieerde, risico-analyse was uitgevoerd en bijgevoegd bij het onderzoeksprotocol dat aan de medisch-ethische commissie ter goedkeuring werd aangeboden. De medisch-ethische commissie heeft dus niet de afweging gemaakt tussen het belang van het onderzoek voor de patiënt-proefpersoon en andere patiënten enerzijds en de bezwaren en risico's die daaraan voor de proefpersoon waren verbonden anderzijds. Zonder die afweging mag het onderzoeksprotocol niet worden goedgekeurd (art. 3 sub c WMO). Om die reden kunnen haar leden mogelijk aansprakelijk zijn wegens het onvoldoende rekening houden met de risico's waaraan de proefpersonen binnen het PROPATRIA-

TRIA-onderzoek werden blootgesteld (vgl. Pouillet & Duchene, 1996). Aangezien de vereiste voorafgaande goedkeuring ingevolge art. 2 WMO een veiligheidsnorm ter bescherming van de proefpersonen is, geldt ook hier weer bij het vaststaan van aansprakelijkheid een omgekeerde stel- en bewijsplicht voor de (leden van de) medisch-ethische toetsingscommissie. Een vrij recent Belgisch vonnis betreffende de controle op medische experimenten toont aan dat een dergelijke aansprakelijkheid niet louter hypothetisch is.¹⁸ De Rechtbank Gent heeft een ethisch comité verweten een onvoldoende serieus onderzoek te hebben uitgevoerd naar de mogelijke risico's inherent aan een klinisch onderzoek. De conclusie van de rechtbank was dat er een onzorgvuldig advies was verstrekt door het ethisch comité. Met deze uitspraak wordt aangetoond dat de aansprakelijkheid van medisch-ethische toetsingscommissies niet zo hypothetisch is als vaak wordt gedacht.

Aansprakelijkheid monitoringcommissie

Als een onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien, dient er onmiddellijk een melding te worden gedaan aan de proefpersoon en ook aan de medisch-ethische toetsingscommissie (art. 10 lid 1 WMO). De verplichting om aan een proefpersoon een ongunstige ontwikkeling met betrekking tot calamiteiten of excessen te moeten melden, is gestoeld op de gedachte dat hij in staat gesteld moet worden te beslissen of hij wel of niet wil blijven deelnemen aan het onderzoek. Praktisch gesproken zal hij dan wel op de hoogte dienen te zijn van het feit dat het wetenschappelijk onderzoek aanzienlijk ongunstiger verloopt dan werd gedacht. En verder om de medisch-ethische toetsingscommissie op basis van informatie over het verloop van het onderzoek in staat te stellen een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol op te schorten of in te trekken (art. 3a lid 1 WMO). Naleving van art. 10 lid 1 WMO is vanzelfsprekend alleen mogelijk indien de monitoringcommissie haar taak naar behoren vervult en dus gedurende de trial een adequate monitoring en juiste statistische data-analyses uitvoert. De eerste en belangrijkste taak van een monitoringcommissie is de continue bewaking van de veiligheid van de deelnemers aan het onderzoek (Tijssen, 2008). Een (geblindeerde) monitoringcommissie dient zich voor zover mogelijk bewust te zijn van eigen vooroordelen ten aanzien van verwachte effecten van het onderzochte middel (Meinert, 1998). Vanzelfsprekend kan deze toezichthoudende taak vanwege onder andere onderzoeksbelangen en de noodzaak van dubbelblind onderzoek per definitie niet in handen van de onderzoekers zelf worden gelaten (Tijssen, 2008). Er is dus als het ware sprake van een 'scheiding' tussen uitvoerende taken van de onderzoekers enerzijds en toezichthoudende taken van de monitoringcommissie anderzijds.

Onder meer door de hiervoor door ons al beschreven manco's in de statistische data-analyses van de monito-

16. Het Hof van Justitie besliste: '(...) that a defective product is put into circulation when it is used during the provision of a special medical service, consisting in preparing a human organ for transplantation, and the damage caused to the organ results from that preparatory treatment. (...)'

17. In Besselink et al. (2004) zijn de onderzoekers echter nog lovend over Oláh et al. (2002).

18. Rechtbank Gent 11 oktober 2004, *N.J.W.* 2005, p. 636 e.v.

ringcommissie en haar daarop gebaseerde adviezen aan de stuurgroep van de onderzoekers is het zeer ongunstige verloop van het PROPATRIA-onderzoek niet opgemerkt door de monitoringcommissie. Bovendien is de indruk ontstaan dat de monitoringcommissie geremd was om de groepscode te breken. Door deze opstelling lijkt zij aan het onderzoeksbelang de voorrang te hebben gegeven boven het belang van de patiënten-proefpersonen met als resultaat dat zij zonder het ontmaskeren van de codes niet in staat is gebleken tot een juiste advisering te komen. Het is niet uit te sluiten dat deze handelwijze van de monitoringcommissie haar civielrechtelijk zal worden aangerekend.¹⁹ Immers, het gevolg van dit alles was dat het ongunstige verloop van het onderzoek niet, of onvoldoende, heeft kunnen doordringen tot (de stuurgroep van) de onderzoekers. Deze laatsten hebben dan ook over onder meer de gerealiseerde oversterfte en infectieuze complicaties binnen de probioticagroep op de twee interim-punten geen onmiddellijke melding gedaan aan de (nog levende) proefpersonen, noch aan de medisch-ethische toetsingscommissie.²⁰ Integendeel. Op het interim-punt na-100, dus toen er naar onze berekende berekening al 5 extra proefpersonen binnen de probioticagroep waren overleden, adviseerde de monitoringcommissie tot het uitbreiden van de steekproef van 200 tot 300 patiënt-proefpersonen en de stuurgroep volgde dit advies op na toestemming door de medisch-ethische toetsingscommissie (Besselink et al., 2008a). Op interim-punt na-184 adviseerde de monitoringcommissie op grond van dezelfde fouten om de stopregel uit het protocol niet in te roepen maar om de studie af te ronden (Besselink et al., 2008a). De monitoringcommissie in het PROPATRIA-onderzoek kan voor haar foutieve advisering en daarmee de ernstige veronachtzaming van haar toezichthoudende taak in beginsel aansprakelijk worden gesteld door de erfgenamen van de overleden proefpersonen.

Samenvatting

Tijdens een RCT kan er veel misgaan. Dat is opnieuw gebleken in het PROPATRIA-onderzoek. In dat onderzoek zijn er door onterecht positieve verwachtingen van een niet op veiligheidsrisico's beoordeeld probioticamengsel mogelijk 15 extra doden te betreuren. Wij gaven hiervoor een 'ongeval-analyse' en beargumenteerden dat de ongefundeerde verwachting van de onderzoekers en de producent over de positieve werking van Ecologic® 641 niet werd getemperd door een kritische beoordeling van het onderzoeksprotocol op het punt van productveiligheid door de medisch-ethische commissie. Het 'ongeval' escaleerde in meerdere opzichten als gevolg van de wijze van evalueren van tussentijdse data door de monitoringcommissie en de conclusies die daaruit werden getrokken, gecombineerd met een terughoudende opstelling wat betreft de bescherming van de proefpersonen. Als het onderzoek was gestopt naar aanleiding van een correcte analyse van de gegevens op het eerste controlepunt had dit naar berekende schatting mogelijk 10 mensenle-

vens bespaard. Het is te verwachten dat dit treurige resultaat juridische consequenties zal krijgen.

Dankwoord

De auteurs zijn dank verschuldigd aan prof. dr. Richard D. Gill voor lezing en commentaar op een eerder concept.

Literatuur

- Banks, P.A. & Freeman, M.L., *American Journal of Gastroenterology, Practice Guidelines in Acute Pancreatitis*, 2006-101, 2379-2400.
- Besselink, M.G.H., Timmerman, H.M., Buskens, E., Nieuwenhuijs, V.B., Akkermans, L.M.A., et al., 'Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]', *BMC Surgery*, 2004-4, 12-18.
- Besselink, M.G.H., Santvoort, H.C. van, Buskens, E., Boermeester, M.A., Goor, H. van, Timmerman, H., et al., 'Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial', *Lancet*, 2008a-371, 651-659.
- Besselink, M.G.H., Santvoort, H.C. van, Buskens, E., Boermeester, M.A., Goor, H. van, Timmerman, H., et al., 'Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2008b-152, 685-696.
- Boyle, R.J., Robins-Browne, R.M., Tang, M.L.K., 'Probiotic use in clinical practice: what are the risks?', *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006-83, 1256-64.
- Bridgman, S., Dainty, K., Kirkley, A. & Maffulli, N., 'Practical Aspects of Randomization and Blinding in Randomized Clinical Trials', *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 2003-19, 1000-1006.
- Dute, J.C.J., Friele, R.D., Nys, H., Brink, V.A.J. op den, Gils, R.C.W. van, et al., *Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2004.
- Freeman, B.D., Danner, R.L., Banks, S.M., & Natanson, C., 'Safeguarding patients in clinical trials with high mortality rates', *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001-164, 190-192.
- Frijters, J.E.R., 'Realisatiegraad van ernstige acute pancreatitis in de PROPATRIA-trial', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2008, aangeboden voor publicatie 11 juni.
- Gill, R.D., 'Statistics, ethics, and probiotics', *Statistica Neerlandica*, 2008-62, in druk.
- Ishibashi, N. & Yamazaki, S. 'Probiotics and safety', *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001-73 (suppl.), 465S-470S.
- Mann N.C., Schmidt T.A., Richardson L.D., 'Confronting the ethical conduct of resuscitation research: an consensus opinion', *Academic Emergency Medicine*, 2005-12, 1078-1081.
- Meinert, C.L., 'Masked Monitoring in Clinical Trials – Blind Stupidity?', *New England Journal of Medicine*, 1998-338, 1381-1382.

19. Om dit soort 'dilemma's' voor de toekomst te voorkomen, zou het wellicht een idee zijn om aan de leden van monitoringcommissies een wettelijke geheimhoudingsplicht afgedekt door een sanctie te geven.

20. Gedurende de studie zijn er twee ernstige ('potentiële') bijwerkingen (sterftegevallen) gemeld aan de medisch-ethische toetsingscommissie (Besselink et al., 2008b). Deze meldingen vonden plaats op grond van de verplichting ingevolge art. 10 lid 1 WMO. De monitoringcommissie adviseerde om de studie voort te zetten.

- Minnen, L.P. van, Timmerman, H.M., Lutgendorff, F., Verheem, A., Harmsen, W. et al., 'Intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis', *Surgery* 2007-141, 470-480.
- Oláh, A., Belágyi, T., Issekutz, A., Gamal, M.E. & Bengmark, S.; 'Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis', *British Journal of Surgery*, 2002-89, 1103-1107.
- Pouillet, Y. & Duchene, J., *Protection du citoyen et expérimentation médicale*, FUNDP 1996.
- Sand, J. & Nordback, I., 'Probiotics in severe acute pancreatitis', *Lancet*, 2008-371, 634-635.
- Soeters, P.B., 'Probiotics: Did we go wrong, and if so, where?', *Clinical Nutrition*, 2008-27, 173-178.
- Santvoort, H.C. van, Besselink, M.G.H., Minnen, L.P. van, Timmerman, L.P.H.M., Akkermans, L.M.A. et. al., 'Potentiële rol voor probiotica bij de preventie van infectieuze complicaties tijdens acute pancreatitis', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2006-150, 535-540.
- Tijssen, J.G.P. 'Bewaking van de veiligheid van deelnemers aan gerandomiseerd klinisch onderzoek: grondslagen en methoden', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2008-152, 674-678.