

Studiedeelname bij clozapine-resistente psychose: een casus over wilsbekwaamheid

M. den Toom, J.B. Zantvoord, A.L. Sutterland, J.J. Luykx, L.M.E. Blanken, R. Aarts, M.B. de Koning

Samenvatting Geïnformeerde toestemming is een vereiste bij medisch onderzoek. Bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen kan het verkrijgen van toestemming complex zijn, waardoor deze groep vaak bij voorbaat wordt uitgesloten van studiedeelname. Hier bespreken we aan de hand van een casus over een patiënt met clozapine-resistente schizofrenie de verschillende perspectieven van behandelaars en arts-onderzoekers, met nadruk op wilsbekwaamheid. De complexiteit van geïnformeerde toestemming bij deze doelgroep wordt in de casus belicht, inclusief de complexiteit van het beoordelen van de wilsbekwaamheid, ethische dilemma's en verbetermogelijkheden. We concluderen dat het verbeteren van bestaande gestandaardiseerde beoordelingsinstrumenten, bevorderen van inclusieve benaderingen voor onderzoeksparticipatie en ondersteuning van patiëntenvertegenwoordiging in besluitvormingsprocessen een bijdrage kunnen leveren aan de kwaliteit en integriteit van medisch wetenschappelijk onderzoek bij mensen met de ernstigste vormen van psychiatrische aandoeningen.

Geïnformeerde toestemming ('*informed consent*') is een fundamenteel ethisch principe en een wettelijk vereiste bij medisch-wetenschappelijk onderzoek (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), artikel 6).¹ Het betekent dat deelnemers vrijwillig en goed geïnformeerd instemmen met deelname aan onderzoek. Een onderdeel van geïnformeerde toestemming is dat de deelnemer wilsbekwaam is om deze keuze te maken. Criteria voor wilsbekwaamheid zijn beschreven door Appelbaum en Grisso in 1988: het kunnen maken en uiten van een keuze, het begrijpen van informatie, het betrekken en waarderen van informatie op de eigen situatie, en het vermogen tot logisch redeneren.¹ Echter, bij onderzoek met deelnemers met ernstige psychische aandoeningen (EPA) kan het verkrijgen van geïnformeerde toestemming en daarmee includeren van deze groep in wetenschappelijk onderzoek een complex proces zijn.² Dit geldt vooral voor patiënten met EPA die ernstig aangedaan zijn, bijvoorbeeld met chronische psychotische symptomen en/of ernstige cognitieve stoornissen. Deze complexiteit maakt dat deze ernstige subgroep vaak niet deelneemt aan wetenschappelijk onderzoek. Hierdoor mist er empirische informatie juist over patiënten met een ernstiger ziektebeloop, waarmee een gedegen afweging gemaakt kan worden van effectiviteit en risico's van behandelingen.

We zullen de uitdagingen rondom geïnformeerde toestemming voor wetenschappelijk onderzoek illustreren aan de hand van de casus van een vrouw met clozapine-resistente psychose in het kader van schizofrenie, die werd benaderd voor deelname aan een gerandomiseerde gecontroleerde studie. De casus illustreert hoe

factoren zoals de fluctuerende aard van psychotische en cognitieve symptomen de besluitvorming rondom geïnformeerde toestemming kunnen compliceren. Mede aan de hand van deze casus bediscussiëren we concepten als geïnformeerde toestemming en wilsbekwaamheid in de dagelijkse praktijk van klinisch-wetenschappelijk onderzoek en doen we aanbevelingen hoe hiermee om te gaan.

CASUS

Patiënte A, een vrouw van middelbare leeftijd, was klinisch opgenomen op een gesloten klinische afdeling wegens chronische clozapine-resistente psychose in het kader van schizofrenie. Zij was al meer dan tien jaar opgenomen, veelal op de gesloten afdeling, afgewisseld met korte perioden op de open afdeling en korte perioden op een high intensive care (HIC). Naast de psychotische stoornis was er sprake van een ongespecificeerde neurocognitieve stoornis en een obsessieve-compulsieve stoornis. Er was regelmatig overleg met begeleidende woonvormen, maar geen reëel vooruitzicht op uitstroom naar een niet-klinische omgeving, vanwege de ernstige symptomen en de daaruit voortvloeiende noodzaak van intensieve begeleiding op een gesloten afdeling om gevaar te voorkomen.

De psychiatrische voorgeschiedenis vóór de huidige langdurig klinische opname omvatte meerdere opnames vanwege recidiverende psychosen en agressie bij psychose. De somatische voorgeschiedenis vermeldde onder andere epileptische insulten, toentertijd geduid

AUTEURS

Manouk den Toom, arts in opleiding tot psychiater en promovendus, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam.

Jasper Zantvoord, psychiater en senior onderzoeker, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam.

Arjen Sutterland, psychiater en senior onderzoeker, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam.

Jurjen Luykx, psychiater en senior onderzoeker, Amsterdam UMC locatie VUmc en GGZ InGeest, Amsterdam.

Laura Blanken, psychiater en senior onderzoeker, Dijklander Ziekenhuis, Hoorn, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam.

Rembrant Aarts, psychiater, manager behandelzaken en arts internationale gezondheidszorg en tropengeneeskunde, Mentrum (onderdeel van Arkin), Arkin, Amsterdam.

Mariken de Koning, psychiater, Mentrum (onderdeel van Arkin); plv. A-opleider, Arkin; senior onderzoeker, Arkin en Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam.

Correspondentie

M. den Toom (m.dentoom@amsterdamumc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-6-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(8):443-446

als gevolg van clomipramine-intoxicatie (voor het laatst > 10 jaar geleden), diabetes mellitus type 2, hypercholesterolemie en persisterende tachycardie.

Patiënte werd gevraagd om deel te nemen aan de *Electroconvulsive therapy vs. Medication in patients with Clozapine-refractory symptoms* (EMECLO)-studie. EMECLO is een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin, bij patiënten met clozapine-resistente psychose in het kader van een schizofreniespectrumstoornis, het toevoegen van elektroconvulsieve therapie (ECT) aan clozapine wordt vergeleken met het toevoegen van aripiprazol. Aan EMECLO mogen alleen patiënten meedoen die hiervoor zelf geïnformeerde toestemming kunnen geven en dus wilsbekwaam zijn voor deze beslissing. De behandelaar besprak de studie met patiënte en haar wettelijk vertegenwoordiger (professioneel mentor). Er waren meerdere gesprekken nodig vanwege haar korte concentratieboog. De behandelaar beoordeelde patiënte als wilsbekwaam om te kunnen beslissen over deelname aan de studie. De mentor ondersteunde deze beslissing. De arts-onderzoeker (MdT) gaf patiënte vervolgens uitgebreide uitleg over de studie, waarna patiënte (ook na bedenktijd) nog steeds wilde meedoen. Ook de arts-onderzoeker beoordeelde haar toen als wilsbekwaam. Patiënte werd geïncludeerd en gerandomiseerd kreeg zij aripiprazoltoevoeging, maar ze had na 16 weken geen vermindering van psychotische symptomen. Conform het studieprotocol werd aripiprazol gestopt en ECT aangeboden. Aangezien er een fluctuatie van het toestandbeeld was, werd de overstap naar ECT meerdere keren door de behandelend psychiater (RA) met patiënte besproken, ze stemde in.

Patiënte werd electief klinisch opgenomen op de HIC van het Amsterdam UMC voor de voorbereiding en uitvoering van ECT. Tijdens de opname werd de ECT meerdere keren besproken. Er was sprake van

auditieve hallucinaties, bradyfrenie, gedachtestops, concretismen, achterdocht en geheugenstoornissen. Tijdens gesprekken met de psychiater betrokken bij de EMECLO-studie (JZ) bleek patiënte niet in staat adequaat de voor- en nadelen van ECT af te wegen of haar behandelwensen te verbaliseren. Omdat er twijfels waren over haar begripsvermogen en het vermogen om de potentiële voor- en nadelen van ECT voor zichzelf af te wegen, werden er meerdere gesprekken gevoerd met de verwijzend psychiater, patiënte zelf, en de mentor. Zij was nog steeds bereid tot ECT, maar er waren twijfels over de wilsbekwaamheid van deze bereidheid. Na multidisciplinair overleg werd besloten dat patiënte niet in staat was geïnformeerde toestemming te geven voor het ondergaan van ECT binnen de context van een interventiestudie. Ze werd hierna beschouwd als uitval-ler in de studie. Er werd een afspraak ingepland met de verwijzend psychiater (RA), de behandelend psychiater van de HIC (AS) en de wettelijk vertegenwoordiger, om de mogelijkheid van ECT buiten studieverband te bespreken. Er werd in overleg met de mentor besloten ECT uit te voeren als verplichte zorg in het kader van een lopende zorgmachtiging onder de Wet verplichte ggz (Wvvggz). Er werd ondanks haar bereidheid besloten tot verplichte zorg in verband met haar wilsbekwaamheid. Het ernstig nadeel bestond uit de langdurig bestaande risico's buiten een gesloten klinische afdeling, waardoor er geen perspectief was op ambulantisering naar een open afdeling of beschermde woonvorm. Het toepassen van ECT werd proportioneel geacht wegens de hoge lijdensdruk en het gebrek aan perspectief. Uiteindelijk vonden 4 ECT-sessies plaats waarvan bij 2 sessies een adequaat insult kon worden gegenereerd. ECT moest vervolgens worden gestaakt vanwege een complicatie van terugkerende insulten na ECT. Aangezien de ECT-behandeling vroegtijdig moest wor-

den afgebroken, was het te vroeg om de effectiviteit van de behandeling te beoordelen. Rondom terugplaatsing op de gesloten langdurig klinische afdeling vond stabilisatie plaats.

DISCUSSIE

Deze casus illustreert de complexiteit van het verkrijgen van geïnformeerde toestemming voor deelname aan wetenschappelijk interventieonderzoek bij patiënten met clozapine-resistente psychose in het kader van schizofrenie. De wilsbekwaamheid bij deze patiëntenpopulatie kan worden beïnvloed door de aanwezigheid van fluctuerende psychotische en cognitieve symptomen. De casus bevestigt het belang van het zorgvuldig toepassen van de criteria voor wilsbekwaamheid, zoals die beschreven door Appelbaum en Grisso.¹ Of iemand wils(on)bekwaam is, blijft een klinisch oordeel, waarin de eisen die worden gesteld aan de wilsbekwaamheid ook afhangen van de risico's die de keuze met zich meebrengt en deze eisen strenger zijn als de risico's groter zijn. Er is geen 'afkapwaarde' en de beoordeling blijft dus ook tot op zekere hoogte subjectief. Vanwege de fluctuerende aard van psychotische en cognitieve symptomen kan het vermogen van een individu om beslissingen te overzien variëren over de tijd. Dit kan leiden tot uitdagingen bij het vaststellen of een patiënt wilsbekwaam is om geïnformeerde toestemming te geven voor een behandelbeslissing of deelname aan een wetenschappelijk onderzoek. Het bevestigt de noodzaak van voortdurende monitoring en zorgvuldige afweging van de capaciteit van de patiënt om beslissingen te nemen.

Hoge eisen

Voor deelname aan het beschreven interventieonderzoek moet de patiënt niet alleen beide interventies en de risico's goed begrijpen, maar ook het feit dat het een wetenschappelijke studie betreft en dat er gerandomiseerd wordt. Dat betekent dat de eisen die gesteld worden aan de wilsbekwaamheid nog hoger zijn bij deelname aan wetenschappelijk onderzoek dan bij instemming met een reguliere behandelinterventie. Medisch-wetenschappelijk onderzoek bij wilsonbekwame onderzoeksdeelnemers is alleen toegestaan onder strenge voorwaarden.³ Dit vereist ook specifieke toestemming van een medisch-ethische toetsingscommissie.

Hoe om te gaan met fluctuaties in wilsbekwaamheid?

Patiënte werd in eerste instantie beoordeeld als wilsbekwaam wat betreft het besluit tot deelname aan de studie. Toen zij in verband met uitblijven van effect van aripiprazol ECT mocht krijgen, werd de wilsbekwaamheid opnieuw beoordeeld door de psychiater die de studie uitvoerde in het ziekenhuis. Deze beoordeelde

haar op dat moment als niet wilsbekwaam wat betreft het besluit tot deelname aan ECT in studieverband. De vraag is of het psychiatrisch beeld in de tussentijd was verslechterd. Behandelaar en mentor vinden dat niet, en geven aan dat het beeld bij deze patiënte altijd fluctueert. Wat ook kan meespelen bij de gewijzigde inschatting van de wilsbekwaamheid, is het feit dat ECT een ingrijpender interventie is dan aripiprazol, waardoor de wilsbekwaamheid wellicht strenger werd beoordeeld dan bij de beoordeling vóór randomisering voor en bij toevoeging van aripiprazol. Tot slot kwam patiënte op een voor haar onbekende afdeling en bij een haar onbekende psychiater. Dit kan het toestandsbeeld en de hiermee samenhangende wilsbekwaamheid beïnvloed hebben.

Hoewel het verkrijgen van geïnformeerde toestemming bij individuele patiënten met clozapine-resistente psychose in het kader van schizofrenie een uitdaging vormt vanwege de mogelijke invloed van hun psychiatrische symptomen op het vermogen om geïnformeerde toestemming te geven, is klinisch-wetenschappelijk onderzoek evident in het belang van deze patiënten als groep. Therapeutisch interventie-onderzoek is juridisch ook toegestaan met wilsonbekwame proefpersonen, met vervangende toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger.³ Een wettelijk vertegenwoordiger kan een door de rechter benoemde curator of mentor zijn, waarbij dit zowel een familielid kan zijn als een professioneel mentor/curator.

Optie deelname wilsonbekwame proefpersonen

In de door ons beschreven studie was de optie van deelname van wilsonbekwame proefpersonen niet opgenomen in het protocol. Voor zover wij weten, is hier in Nederland met patiënten met een psychiatrische aandoening zeer beperkte ervaring mee. Bij andere groepen waarbij wilsonbekwaamheid voorkomt, is dit gebruikelijker, bijvoorbeeld bij patiënten met dementie, een verstandelijke beperking, of bij kinderen. Mogelijk speelt de fluctuerende wilsbekwaamheid een rol in de terughoudendheid van onderzoekers en/of METC's bij patiënten met een psychiatrische aandoening. Andere factoren die mogelijk een rol spelen zijn beperkte kennis en ervaring bij psychiaters met het opzetten en uitvoeren van onderzoek met wilsonbekwame onderzoeksdeelnemers en in het verlengde daarvan beperkte ervaring binnen METC's met het beoordelen van dergelijke protocollen bij patiënten met een psychiatrische aandoening.

In het specifieke geval van clozapine-resistente psychose is interventieonderzoek waardevol en noodzakelijk omdat het nieuwe inzichten kan bieden in de effectiviteit en veiligheid van behandeling in deze tot dusver onderbelichte groep.

De vraag is of het haalbaar is om dergelijke studies uit te voeren bij zeer ernstig aangedane patiënten als alleen deelnemers mogen meedoen die wilsbekwaam zijn wat betreft de beslissing tot deelname, aangezien

dit tot selectie leidt en wellicht zelfs tot een selectiebias die de generaliseerbaarheid van de conclusies negatief beïnvloedt. Deze selectie kan men deels voorkómen door ook patiënten deel te laten nemen die zelf geen wilsbekwaam besluit tot deelname kunnen nemen. Therapeutisch interventieonderzoek is onder voorwaarden juridisch toegestaan met toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger als een patiënt geen wilsbekwaam besluit tot deelname kan nemen, maar wel bereid is en geen verzet toont. Hier dient men echter wel vooraf toestemming voor te verkrijgen bij een erkende METC of CCMO.⁴

CONCLUSIE

Het uitvoeren van gerandomiseerde gecontroleerde studies bij zeer ernstig aangedane patiënten met EPA met alleen deelnemers die wilsbekwaam zijn wat betreft de beslissing tot deelname leidt tot selectie waarbij de representativiteit van het onderzoek beperkt wordt. Hoewel deelname aan klinisch onderzoek evident van belang is voor deze patiëntengroep, dient het individuele belang van de patiënt altijd te prevaleren, juist wanneer het verkrijgen van geïnformeerde toestemming een uitdaging vormt.

Om de uitdagingen rond geïnformeerde toestemming en participatie van patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening in onderzoek aan te pakken, zijn er mogelijkheden voor verbetering. Een belangrijke stap is het aanpassen van bestaande gestandaardiseerde beoordelingsinstrumenten, zoals de *MacArthur Competence Assessment Tool voor Clinical Research (Mac-CAT-CR)*, zodat deze ook bruikbaar zijn bij patiënten met fluctuerende wilsbekwaamheid. Daarnaast zou het verkennen van de optie om bij therapeutisch interventieonderzoek ook wilsonbekwame patiënten deel te laten nemen, kunnen bijdragen aan meer representatief onderzoek. Door deelname te bevorderen en vertegenwoordiging van patiënten en hun familie in besluitvormingsprocessen te ondersteunen, kunnen we de kwaliteit en de integriteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek verbeteren en tegelijkertijd de rechten en de waardigheid van patiënten beschermen.

LITERATUUR

- 1 Appelbaum PS, Grisso T. Assessing patients' capacities to consent to treatment. *N Engl J Med* 1988; 319: 1635-8.
- 2 de Koning MB, Burger TJ, van Eck R, e.a. De ondervertegenwoordiging van complexe patiëntengroepen in wetenschappelijk onderzoek: ethische overwegingen. *Tijdschr Psychiatr* 2021; 63: 731-6.
- 3 www.ccmo.nl/onderzoekers/aanvullende-informatie-over-bepaalde-soorten-onderzoek/onderzoek-bij-wilsonbekwame-proefpersonen
- 4 de Koning MB, Burger TJ, Vellinga A, e.a. Ruimte in regels: juridische kaders van onderzoek met bestaande patiëntgegevens. *Tijdschr Psychiatr* 2024; 66: 437-42.