

METCforum

Jaargang 11
Nummer 2
September 2007

In dit nummer

Redactie-adres:
NVMETC
Joyce von Oerthel
Secretaresse
Postbus 904
7400 AX Deventer

Telefoon: 0570 855934
Mobiel: 06 40361951
E-mail: nvmetc@home.nl
Site: www.nvmetc.nl

Redactie:
mr. drs. F.M. van Agt
mw. drs. L.M. Damen
mw. mr. R. van Gils
mw. mr. W. Kool
mw. drs Y.G. Turksema
mw. J.M. von Oerthel
mw. drs. W.E. van der Voet

Redactioneel.....	2
Voor aankondiging symposium..... op 7 november 2007 - 'WMO-onderzoek met kinderen'	2
Naar aanleiding van het CBO-rapport van het bestuur	3
Nieuwe bestuursamenstelling NVMETC	3
Op bezoek bij..... dr. A. Voogd, methodoloog METC Atrium MC - Maastrichtziekenhuis	4
Column	6
Onjuist, onbegrijpelijk, onvergeeflijk prof. mr. dr. D.P. Engberts	
Kwesties.....	8
Indirect bezwaar mr. drs. F. van Agt	
Reactie Bevolkingsonderzoek: een adviserende rol voor de METC? mw. mr. R. van Gils	10
Colofon	12

Redactioneel

van de redactie

Voor u ligt de tweede aflevering van het METCforum van dit jaar. Wij denken dat het een aantal stukken bevat die de moeite van het lezen waard zijn. De schrijvers ervan zijn we erkentelijk voor hun bijdrage.

Dit nummer verschijnt iets later dan gepland. Dat komt door de vakantieperiode waarin Nederland op halve kracht werkt. Maar niet alleen daardoor. Het is ook niet altijd even eenvoudig om voldoende stukken bij elkaar te krijgen om een nummer mee te vullen. Eigenlijk is dat merkwaardig.

Binnen commissies – dat zal een ieders ervaring zijn – ligt de stof voor het oprapen. Alle commissies komen tijdens hun werkzaamheden voortdurend vraagstukken en vraagstukjes tegen die het bespreken in breder verband waard zijn. Waaraan ligt het dan dat desondanks het aantal stukken en stukjes dat door de redactie van het METCforum wordt ontvangen, zo ver achterblijft bij het aantal de thema's waarover kan worden geschreven? Tijdgebrek zal zeker een factor zijn. Het verrichten van werkzaamheden voor een METC is voor de meesten een nevenfunctie. Het verrichten van werkzaamheden voor de NVMETC, bijvoorbeeld in de vorm van het schrijven van stukjes voor het METCforum, is een nevenfunctie binnen een nevenfunctie. Behalve tijdgebrek kan meespelen dat leden van de vereniging zich wellicht niet steeds helemaal vrij voelen om kwesties (die in de eigen commissie spelen) aan de orde te stellen, omdat hiervan de suggestie kan uitgaan dat commissies soms niet zeker van hun zaak en derhalve ondeskundig zijn. Schrijvers die vraagstukken en vraagstukjes in het METCforum opwerpen en bespreken ondermijnen, met andere woorden het gezag van de commissie waaruit zij afkomstig zijn. Dat is natuurlijk onzin, maar het zou een rol kunnen spelen.

Een oorzaak van de wanverhouding tussen het aantal thema's waarover kan worden geschreven en feitelijk wordt geschreven, kan echter ook zijn dat potentiële schrijvers een verkeerd beeld hebben van de soort bijdragen die door het METCforum graag in ontvangst wordt genomen. Graag

lichten wij dan ook nog een keer toe wat het doel van het METCforum is.

Dit is het informeren over en het stimuleren van het nadenken en de discussie over zaken die bij de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen spelen. Om dit te doen hoeven de stukken en stukjes niet de zwaarte en doortimmerdheid of afgerondheid te hebben die stukken worden geacht te hebben die in (meer) wetenschappelijk getinte tijdschriften verschijnen. In het METCforum kunnen stukken en stukjes verschijnen waarin een bepaald probleem wordt gesignaleerd zonder dat reeds stelling wordt genomen. Wordt er een stelling ingenomen dan is voldoende dat hiervoor slechts een begin van onderbouwing wordt gegeven. Op die manier wordt men aan het nadenken gezet en kan een discussie op gang worden gebracht, eventueel zelfs een oplossing worden voorbereid. Het METCforum is met andere woorden nog het best te vergelijken met de discussiepagina in een dagblad. Met deze verduidelijking van hetgeen door middel van het METCforum wordt nagestreefd, hopen wij dat in de toekomst nieuwe schrijvers de weg naar het METCforum zullen weten te vinden.

Vooraankondiging symposium

van het bestuur

Het bestuur van de NVMETC nodigt u van harte uit voor het symposium:

'WMO-onderzoek met kinderen'.

Dit symposium vindt plaats op **7 november 2007** van 10.00-16.00 uur bij het UMC Radboud te Nijmegen.

Binnenkort zullen we u het definitieve programma toesturen.

Wij verzoeken u nu alvast deze datum in uw agenda te reserveren.

Naar aanleiding van het CBO-rapport

van het bestuur

De eerste ronde visitaties van erkende METC's door de begeleidingscommissie visitaties van de NVMETC (BECO) zal eind 2007 zijn afgerond.

NVMETC/BECO en CCMO hebben in het najaar van 2006-voorjaar 2007 een inventarisatie van de sterke en zwakke punten van het visitatiesysteem van de NVMETC laten verrichten door het CBO.

Inmiddels is het rapport hierover gereed. Op 12 juli j.l. zijn de bevindingen van deze inventarisatie besproken in een eerste bijeenkomst van CBO, CCMO en NVMETC/BECO. Afgesproken is tweede helft september een tweede gesprek te hebben om te komen tot een voorstel voor een plan van aanpak van de door het CBO aangedragen verbeterpunten. Dit plan van aanpak zal vervolgens worden voorgelegd aan de leden van de NVMETC, waarna verdere afspraken zullen worden gemaakt.

De leden van de NVMETC zullen hiervoor binnenkort worden uitgenodigd.

Het rapport is inmiddels aan de voorzitters van de erkende METC's toegezonden. Het wordt hierbij op de website van de NVMETV openbaar gemaakt.

Gaarne ontvangen wij eventuele reacties op dit rapport bij het secretariaat van de NVMETC, via nvmetc@home.nl

Nieuwe bestuurssamenstelling NVMETC

Prof. Dr. Gerard Koëter, voorzitter

Longarts, GGD Groningen, Voorzitter stichtingsbestuur BEBO

Mevrouw dr. Annemarie Lütjens, penningmeester

Secretaris Independent Review Board, te Amsterdam

Mevrouw mr. drs. Wil Camstra, secretaris

Hoofd Juridische Zaken OLVG Amsterdam, lid METC OLVG (tot 31 december), plv. lid VCMO, jurist

Dr. Jos Egger, lid

P/opleider GGZ Noord- en Midden-Limburg, UD Klinische Psychologie Radboud Universiteit Nijmegen, Voorzitter CWOP te Venray

Mevrouw drs. Lianne Damen, lid

Secretaris CMO Regio Arnhem-Nijmegen, te Nijmegen

Dr. Kees Bloemendaal

Is bereid lid te worden van het bestuur. Voordracht vindt plaats in de komende ALV.

Cardiopulmonaal chirurg OLVG Amsterdam, (arts) voorzitter METC (tot 31 december) plv. lid VCMO, arts

Op bezoek bij.....

dr. A. Voogd, methodoloog

Voor secretarissen van toetsingscommissies bestaat er een forum waar zij gedachten en ervaringen kunnen uitwisselen. Voor voorzitters van de toetsingscommissies bestaat er een voorzitters-overleg. Voor de verschillende disciplines van toetsingscommissies is er geen gelegenheid voor overleg, los van het feit of daar behoefte aan is, en dat maakt het misschien wel zo interessant om te horen wat leden van verschillende disciplines te vertellen hebben over hun rol en visie op beoordeling van onderzoek. Daarom zal steeds een lid van een METC geïnterviewd worden.

De eerste methodoloog die wij interviewen is Dr. A Voogd. De heer Voogd is verbonden aan de Capaciteitsgroep Epidemiologie van de Universiteit Maastricht en neemt als methodoloog deel aan de METC Atrium MC – Maaslandziekenhuis.

Kunt u deze introductie verder toelichten?

Na mijn studie biomedische wetenschappen in Nijmegen ben ik aan de Universiteit van Amsterdam gepromoveerd in medische wetenschappen op onderzoek naar indicaties voor borstsparende behandeling van borstkanker. Ik werk als epidemioloog en universitair docent klinische epidemiologie aan de medische faculteit. Zo'n vier jaar geleden ben ik gevraagd om als methodoloog zitting te nemen in de METC Maaslandziekenhuis in Sittard en later ook als plaatsvervangend methodoloog van de METC van Atrium MC in Heerlen.

Toen waren dat nog twee aparte METC's. Na de fusie van deze twee METC's in 2004 ben ik de vaste methodoloog geworden. Op het moment dat ik als methodoloog aan de slag ging had ik weinig ervaring met het werk van METC's. Door de diversiteit aan protocollen die ingediend worden en de veelheid aan invalshoeken van zo'n protocol heeft het enige tijd gekost voor ik goed zicht had op wat van mij verwacht werd.

Hoe gaat u te werk bij de beoordeling van een onderzoeksprotocol?

Uiteraard bekijk ik alle aspecten die je onder de methodologie van een onderzoek kunt vangen. Hieronder vallen bijvoorbeeld de doelstellingen van het onderzoek, het study-design, eindpunten, in- en exclusie criteria, aantal proefpersonen. Maar ik beperk me niet tot de methodologiesectie, ik kijk ook naar literatuuronderbouwing van de vraagstelling, de wijze waarop informatie verzameld gaat worden en ook de patiënteninformatie.

Door mijn werk binnen de medische faculteit heb ik meestal een redelijke kennis van de medische kant van de aangeboden protocollen. Dat maakt het voor mij makkelijker een inschatting te maken van de relevantie van onderzoeksvragen én of de methodologische aanpak aansluit bij het nagestreefde doel. In de gevallen dat mijn medische kennis over een onderwerp tekort schiet is er ruimschoots voldoende klinische expertise binnen de METC om mij verder te kunnen helpen. In sommige gevallen, zoals bij complexe statistische problemen, doe ik zo nu en dan een beroep op een biostatisticus. Uitgangspunt blijft natuurlijk dat proefpersoon gebaat is bij een methodologisch juist protocol, waardoor uitvoering mede te rechtvaardigen is.

Bij de beoordeling van de proefpersoneninformatie kijk ik vooral of deze geen wervend karakter heeft doordat het bijvoorbeeld verborgen hints bevat over het meer of minder effectief zijn van één van de bestudeerde interventies. Wanneer de patiënteninformatie bij de patiënt een bepaalde voorkeur zou kunnen creëren voor één van de interventies ondermijnt dit uiteindelijk ook de methodologische validiteit van een studie, doordat patiënten na een in hun ogen ongunstige loting alsnog hun medewerking aan de studie intrekken. Het is evident hoe belangrijk het is om de ingewikkelde procedures van een al dan niet gerandomiseerde studie op een begrijpelijke manier te formuleren. Deze noodzaak staat op gespannen voet met de tendens om de patiënteninformatie steeds omvangrijker (en daardoor onoverzichtelijker) te maken, vanuit de juridische gedachte dat de patiënt over ieder detail geïnformeerd dient te zijn. Je lokt dan uit dat de behandelaar de neiging krijgt het allemaal nog eens in eigen woorden uit te gaan leggen, waardoor je onvoldoende garan-

ties hebt over de kwaliteit van de informatieoverdracht.

Daarnaast beoordeelt een sub-commissie bestaande uit een deel van de leden van de METC de lokale uitvoerbaarheid. Hierbij kijk ik slechts vluchtig naar de methodologie, omdat het protocol al beoordeeld is en het gewoonweg niet de taak is om intensief bezig te zijn met de methodologie en de klinische relevantie van het voorstel. Om een beeld te vormen van de lokale uitvoerbaarheid moet je echter wel het protocol lezen en soms kom ik dan dingen tegen waarover ik wellicht iets anders zou oordelen, maar doorgaans zijn dat geen punten die een goedkeuring in de weg staan.

In Atrium MC is een meldingsplicht van al het onderzoek, ook niet WMO onderzoek. In petit comité wordt dan beoordeeld of de veronderstelling van de onderzoeker dat het niet WMO onderzoek betreft juist is. Indien hieraan getwijfeld wordt, wordt het geagendeerd voor de vergadering. Blijkt het om WMO onderzoek te gaan dan wordt het protocol op al zijn merites beoordeeld. Als blijkt dat het onderzoek niet onder de reikwijdte van de WMO valt, maak ik meteen van de gelegenheid gebruik mijn opmerkingen te plaatsen ten behoeve van de methodologie.

Wat is uw rol in een METC?

De vragen die een methodoloog zich stelt over een protocol zijn natuurlijk niet exclusief voorbehouden aan de methodoloog. De meeste leden hebben kennis van methodologie en in het algemeen hebben apothekers en farmacologen een goed oog voor de methodologie van een onderzoek. Toch heeft de methodoloog een deskundigheid die soms moeilijk gevolgd kan worden door andere commissieleden. Met zekere regelmaat heb ik een solitaire rol. Er zijn namelijk ook binnen de methodologie en statistiek genoeg zaken waarover je met elkaar van mening kunt verschillen. Bijvoorbeeld wanneer je een interim-analyse wenst te verrichten en welke statistische eisen je daaraan stelt. Of welk eindpunt je hanteert bij het bepalen van je steekproefgrootte en welke aannames je maakt met betrekking tot de te verwachten verschillen of wat een realistische standaarddeviatie is van een variabele. Dergelijke discussies zijn binnen de vergadering moeilijk te voeren. Een dergelijke discussie zul je dus vooraf moeten hebben met bijvoorbeeld een collega. Zo'n soli-

taire rol hebben overigens ook andere leden die zeer specialistische kennis hebben. Het mooiste zou zijn als binnen een METC de klinisch-epidemioloog (met dus zowel klinische als methodologische expertise) en de bio-statisticus gezamenlijk zitting hebben. In METC's van universitaire ziekenhuizen is dit wellicht al het geval, maar bij veel METC's algemene ziekenhuizen zeker niet.

Vooraf bij protocollen die door onderzoekers van ziekenhuizen zelf ontwikkeld worden schort het nog wel eens aan de methodologie. Vaak moet het voorgestelde analyseplan en de daarbij behorende statistiek echt op een hoger niveau gebracht worden. Ik ben daar zeer stellig in. Ik verwacht dan dat duidelijker aangegeven wordt welke informatie precies verzameld gaat worden en hoe de data geanalyseerd zullen worden. Een te summiere statistische paragraaf wekt al snel de indruk dat men pas later, als de data er zijn, wel zal zien wat voor analyses erop losgelaten worden. In die gevallen geef ik ook suggesties hoe dat zou moeten en hoe het maximale uit de data gehaald kan worden. Maar ook in door de industrie gesponsorde studies komt het voor dat een adequaat analyseplan ontbreekt of wordt gemeld dat dit in een latere fase opgesteld zal worden, waardoor het zicht ontbreekt op een adequate aanpak.

Er bestaat een neiging dat onderzoekers een beroep op mij doen bij geconstateerde gebreken om hen te helpen. Hier moet je toch mee oppassen, want als lid van de commissie moet je onafhankelijk kunnen oordelen. Gelukkig hebben steeds meer instellingen inmiddels eigen onderzoeks-expertise in huis en zijn goed in staat om de protocollen van behoorlijke kwaliteit aan de METC aan te bieden en indien nodig te ondersteunen bij noodzakelijke aanpassingen.

Interview: Yolanda Turksema

Column

prof. mr. dr. Dick P. Engberts

Onjuist, onbegrijpelijk, onvergeeflijk

Het is zomer 2004. In een Nederlands ziekenhuis wordt een patiënt aan een schouder geopereerd door een orthopedisch chirurg. De anesthesioloog dient eerst een lokaal-anestheticum toe, 40 ml levobupivacaïne 0,5%, en geeft de patiënt vervolgens algehele anesthesie. De operatie is geen onverdeeld succes. Post-operatief heeft de patiënt last van krachtverlies in hand en onderarm, pijnlijke tintelingen en een 'doof' gevoel in de vingers. De patiënt heeft zijn pre-operatieve bursitis ingeruild voor een post-operatieve plexus brachialis laesie.

De patiënt is niet blij met deze uitkomst en vermoedt dat de anesthesioloog bij de (moeizaam verlopende) toediening van het lokaal-anestheticum de plexus brachialis heeft beschadigd. Hij vraagt om inzage in de diverse statussen en leest vervolgens in zijn anesthesiologie-status met betrekking tot de procedure: "lokaal anestheticum: ondz.nr. 28".

De conclusie is door de patiënt snel getrokken: hij is proefpersoon geweest in een wetenschappelijk onderzoek van de anesthesioloog zonder dat hij zich daarvan bewust was. De patiënt spreekt de anesthesioloog hierop aan. Daarmee is het probleem niet uit de wereld; integendeel, na het praten volgt de fase van het brieven schrijven. De anesthesioloog probeert het verschil van inzicht met terugwerkende kracht alsnog hanteerbaar te maken en schrijft aan de patiënt:

"(...) Na met u besproken te hebben dat we drie gangbare lokale anesthetica aan het vergelijken waren ten einde te komen tot een best mogelijke keuze tussen deze middelen voor verder gebruik binnen dit ziekenhuis, ben ik, nadat u akkoord was gegaan, hiermee begonnen. (...)"

Dat is de patiënt te grijs; tussen hem en de anesthesioloog komt het niet meer goed. Bij het Regionaal Tuchtcollege (RTc) te Amsterdam dient de patiënt een drietal klachten in tegen de anesthesioloog.¹

De laatste van die klachten luidt, dat de anesthesioloog "(...) zonder zijn (schriftelijke) toestemming een vergelijkend onderzoek tussen drie geregistreerde geneesmiddelen bij klager heeft verricht."

De vraag is natuurlijk: Wat vindt het RTc hiervan? De overwegingen van het RTc beginnen met een vaststelling:

"Vast staat dat in het ziekenhuis op verzoek van de apotheek een vergelijking tussen drie geregistreerde middelen heeft plaatsgevonden, te weten Levobupivacaïne, Ropivacaïne en Mepivacaïne, en dat deze vergelijking niet formeel als wetenschappelijk onderzoek is aangemeld bij de Medische Ethische Toetsingscommissie (METC)."

Wat voor onderzoek het precies was, wordt niet duidelijk uit de uitspraak maar soms komt het toeval te hulp. De uitspraak van het RTc is geanonimiseerd gepubliceerd, maar het volledig anonimiseren van een uitspraak is een secuur werkje. Er wordt gemakkelijk een identificerend detail over het hoofd gezien en jawel, zo'n detail is ook in deze uitspraak te vinden. Voor de nauwkeurige lezer is het duidelijk in welk ziekenhuis dit verhaal zich afspeelt en gewapend met die kennis is het niet moeilijk om op eigen houtje wat extra informatie bijeen te sprokkelen. Daarom kan de informatie die in de uitspraak staat, als volgt worden gepreciseerd: Het ging om een prospectief, gerandomiseerd, dubbel-blind geneesmiddelenonderzoek met drie geregistreerde geneesmiddelen. Kortom, het is zo ongeveer het prototype van een klinisch geneesmiddelenonderzoek. Dat het hier gaat om geregistreerde geneesmiddelen, is het vermelden waard maar niet van principieel belang.

¹ De patiënt begin ook een tuchtrechtelijke procedure tegen de orthopedisch chirurg, maar die handelt niet over de kwestie die hier aan de orde is.

Dat ziet er dus somber uit voor de onderzoeker(s), is de eerste indruk. Want als het hier gaat om medisch-wetenschappelijk onderzoek in de zin van de WMO – en wie zou daaraan twijfelen? – dan stelt art. 33 WMO serieuze straffen in het vooruitzicht tegen (1) het uitvoeren van onderzoek waarover niet een positief oordeel van een erkende commissie is verkregen en (2) het betrekken in onderzoek van proefpersonen zonder hun voorafgaande schriftelijk vastgelegde toestemming. Het laatste feit is zelfs een misdrijf, waarvoor maximaal een jaar gevangenisstraf kan worden opgelegd. En het lijkt niet heel vermetel om te veronderstellen dat wat strafrechtelijk is gesanctioneerd, tuchtrechtelijk ook wel laakbaar zal zijn.

Maar dan gebeurt, wat in de *Dreigroschenoper* treffend wordt uitgedrukt in de strofe: *“Wenn die Not am höchsten, ist die Rettung am nächsten”*.

De overeenkomst met de *Dreigroschenoper* gaat weliswaar niet zover dat een ijlbode te paard namens de koning het doodvonnis ongeldig verklaart en de veroordeelde mededeelt dat hij in de erfelijke adelstand is verheven en bovendien wordt begiftigd met een kasteel en een royale lijfrente, maar de wending heeft zeker dramatisch gehalte: Er wordt een brief van de METC in het geding gebracht.

Meer dan acht maanden na de schouderoperatie, meer dan vijf maanden nadat de klacht was ingediend bij het RTc schrijft de METC aan de medische staf van het ziekenhuis *“(...) betreffende de beoordeling van (wetenschappelijk) onderzoek dat geregeld een vergelijking wordt gemaakt tussen diverse geregistreerde geneesmiddelen om te beoordelen welk middel de gunstigste gebruiksmogelijkheden biedt, dat dit gebruiksonderzoek niet onder de werkingssfeer van de (WMO) valt en ook niet als zodanig aan patiënten mag worden gepresenteerd.”*

Originaliteit kan aan deze gedachtengang niet worden ontzegd, maar meer positiefs valt er niet over te melden. Gelukkig bestaan de RTc's uit ervaren artsen en uitgelezen juristen, voorgezeten door een professionele rechter - denk je dan. Al lezende wordt de spanning in de uitspraak opgevoerd. Het RTc constateert dat niet meer te achterhalen is wat de anesthesioloog precies aan

de patiënt heeft gezegd over het toe te dienen lokaal-anestheticum. Dat zal waar zijn; dat bleek ook al uit de briefwisseling tussen beiden. Vervolgens constateert het RTc: *“Gelet op de inhoud van de brief van 14 februari 2006 is gebleken dat de METC van het ziekenhuis van oordeel was dat deze behandeling niet onder de werkingssfeer van de WMO viel, zodat daarvoor geen toestemming na voorinformatie van patiënten nodig is.”*

Nu gaat de klap vallen, denkt de argeloze lezer. Dat wordt scoren voor open doel. Het RTc vervolgt:

“Dat verweerder (= de anesthesioloog) om die reden heeft nagelaten de vergelijking als wetenschappelijk onderzoek te melden bij de METC, kan hem niet worden aangerekend. Immers, ongeacht of het standpunt van de METC juist is, kan niet worden uitgegaan van tuchtrechtelijke verantwoordelijkheid van de uitvoerende arts indien, zoals hier het geval is, niet aanstonds blijkt van toepasselijkheid van de WMO en een meldingsplicht aan de METC.”

Waarde lezer, herlees bovenstaande zinnen nog tweemaal geconcentreerd en constateer vervolgens dat tot in de wijde omtrek alle klompen zijn gebroken.

Het is te gek voor woorden dat een METC de 'ontdekking' doet dat er zoiets bestaat als 'gebruiksonderzoek' en dat de omstandigheid dat het dan gaat om een prospectief, gerandomiseerd, dubbel-blind onderzoek met geneesmiddelen er in het geheel niet toe leidt dat de WMO van toepassing is.

Sterker nog, dat het zelfs niet als zodanig aan patiënten mag (!) worden gepresenteerd. Hoe komt die METC daarbij, welke argumentatie ligt daaraan ten grondslag en trouwens, op wiens verzoek of initiatief worden zulke brieven geschreven?

En dan het RTc. Dat stelt met droge ogen vast dat de anesthesioloog mocht uitgaan van het standpunt zoals vastgelegd in de brief van de METC. Hoezo dat? De brief dateert van meer dan acht maanden na de schouderoperatie en de klagende patiënt had onderzoeksnummer 28. Was er dan

ook al een METC-standpunt voordat een begin werd gemaakt met dit bijzondere 'gebruiks-onderzoek'? En zou het dan niet overtuigender zijn om te verwijzen naar een standpunt dat al voor de start van het onderzoek bestond? En bovendien: Waarom over de onderzoeker gesproken als 'de uitvoerend arts', alsof het niet gaat om een medisch specialist maar om de jongste bediende die zijn instructies van hogerhand krijgt? De anesthesioloog was toch gewoon 'degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert' in de zin van art. 1 lid g WMO met alle verplichtingen van dien? En gelden die verplichtingen niet wanneer "niet aanstonds blijkt van toepasselijkheid van de WMO en een meldingsplicht aan de METC"? Dat is een redenering waarvan alle normovertreders likkebaardend zullen kennismaken wanneer zij op hun gedrag worden aangesproken. En in het ambtsgebied van het RTc Amsterdam is er dan een METC die er zo nodig *post factum* nog een rechtvaardigende brief over schrijft.

En tenslotte: Hoezo zou er geen "toestemming na voorinformatie van patiënten" nodig zijn als het niet om onderzoek in de zin van de WMO zou gaan? Is het het RTc wellicht ontgaan dat op 1 april 1995 de WGBO in werking is getreden?

Wat te doen met deze uitspraak van het RTc? Op z'n minst zou hij moeten worden gesignaleerd en bestreden. (Bij dezen.) Maar bovendien zou hij moeten worden geredresseerd. Gelukkig is er in Nederland een CCMO die niet bezuinigt op postzegels als het erom gaat de lokale METC's in kennis te stellen van haar richtinggevende opinies. Het lijkt tijd om de brieven schrijvende METC eens krachtig de oren te wassen en een helder standpunt over deze uitspraak aan de gezamenlijke METC's te sturen. Met een 'cc' voor het Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg te Amsterdam, alstublieft.

Voor wie het allemaal wil nalezen: www.tuchtcollege-gezondheidszorg.nl; zoek onder de uitspraken van het Regionaal Tuchtcollege Amsterdam naar uitspraak 05/257.

Kwesties

Indirect bezwaar

mr. drs. F. van Agt

Eén van de punten van discussie bij de voorbereiding van de implementatie van de Europese geneesmiddelenrichtlijn in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) was welke beoordelingstaak met inachtneming van de bedoelde richtlijn moest worden gegeven aan de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie. Met name in de Eerste Kamer is over dit punt uitvoerig gesproken. U weet dat vast en zeker nog wel.

Aanvankelijk was in het wijzigingsvoorstel van de WMO bepaald dat de CCMO als Bevoegde Instantie bij de beoordeling van een geneesmiddelenonderzoek niet alleen moest nagaan of in de Europese databank reeds bijwerkingen van het te onderzoeken geneesmiddel waren opgenomen, die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersonen. Maar ook of een geneesmiddelenonderzoek strijdig was met de beginselen van goede klinische onderzoekspraktijken.

Tegen de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek aan de hand van de beginselen van goede klinische onderzoekspraktijken door de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie werd (terecht) de kritiek ingebracht dat op die manier grondig getornd werd aan het systeem van decentrale toetsing van (geneesmiddelen)onderzoek door erkende toetsingscommissies. Naar aanleiding van deze kritiek is op de valreep het wijzigingsvoorstel van de WMO aangepast en de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de CCMO als Bevoegde Instantie aan de hand van de beginselen van goede klinische onderzoekspraktijken geschrapt.

Op die manier werd een oplossing gevonden voor de dreigende afbrokkeling van de decentrale toetsing. Deze oplossing was weliswaar niet erg fraai en zeker niet sluitend (zie hiervoor het artikel F. van Agt, de toekomst van de toetsing van proefpersonenonderzoek, TGE, 16, nr 4, 2006, p.110-

111) maar mogelijk wel werkbaar, indien het de CCMO als Bevoegde Instantie zou gaan lukken om in de geest van de aangepaste WMO en de totstandkoming ervan de verleiding te weerstaan om bij de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek andere vragen te stellen dan de vraag of in de Europese databank onaanvaardbare bijwerkingen te vinden zijn die op het moment van beoordeling van een geneesmiddelenonderzoek niet in het onderzoeksdossier zijn opgenomen en derhalve niet bekend zijn bij de oordelende METC. Of in andere woorden: indien het de CCMO als Bevoegde Instantie zou gaan lukken zich te beheersen en zich niet op het terrein te gaan begeven waarop de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door erkende METC's plaatsvindt.

Hetgeen echter blijkt is dat het (overigens begrijpelijkerwijs) niet eenvoudig is voor de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie om de voorgeschreven zelfbeheersing te betrachten. De nodige erkende METC's zijn inmiddels bekend met brieven waarin door de CCMO als Bevoegde Instantie wordt gewezen op het bestaan van een in de Europese databank terug te vinden bijwerking van een geneesmiddel dat onderzocht gaat worden, met het oog waarop bij de CCMO als Bevoegde Instantie en een erkende METC een onderzoeksdossier ter beoordeling is ingediend.

Naar ik evenwel begrijp is de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie recent nog een stap verder gegaan. Begrijp ik het goed dan heeft de CCMO als Bevoegde Instantie in de bedoelde casus de oordelende METC (en in kopie ook de onderzoeker) laten weten tegen een bij de CCMO als de oordelende METC ter beoordeling ingediend en reeds door de betreffende METC (zij het na grondige amendering) positief beoordeeld geneesmiddelenonderzoek weliswaar geen (formeel) bezwaar te hebben, maar dan toch wel *indirect bezwaar*. De reden hiervoor is dat (niet nader uitgewerkte) problemen zouden kunnen optreden in het geval het te onderzoeken geneesmiddel aan proefpersonen wordt toegediend, gelet op de te onderzoeken dosis die hoger is dan hetgeen standaard wordt gegeven, de lange duur dat het te onderzoeken geneesmiddel wordt gegeven en de aard van de proefpersonen aan wie het geneesmiddel in kwestie wordt gegeven.

Deze manoeuvre van de CCMO als Bevoegde Instantie trekt de aandacht en verdient bespreking. Hierover zijn in ieder geval de volgende zaken op te merken:

Ten eerste dit: ze is vast en zeker goed bedoeld. Ik neem aan dat de CCMO de erkende METC in kwestie (en de betreffende onderzoeker) uit zorg om de kwaliteit van het onderzoek en de veiligheid van de proefpersonen op deze manier heeft willen stimuleren om het onderzoek nauwgezet te bekijken.

Goede bedoelingen alleen zijn evenwel niet voldoende, in ieder geval niet in het recht. Dat is de tweede opmerking die valt te maken. Formeel is de CCMO als Bevoegde Instantie door haar handelwijze haar boekje niet te buiten gegaan. Zij heeft niet verklaard (direct) bezwaar te hebben tegen het onderzoek op grond van haar inschatting dat het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel voor problemen zouden kunnen zorgen. Of anders gezegd: de CCMO heeft geen misbruik gemaakt van haar bevoegdheid, door op grond van een verkeerd argument de afgifte van een verklaring van geen (direct) bezwaar te weigeren. Tot zover is er niets aan de hand. Formeel kan de onderzoeker met zijn onderzoek aan de slag, hij heeft immers de benodigde vergunningen op zak: het positieve oordeel van een erkende METC en de verklaring van geen (direct) bezwaar van de Bevoegde Instantie.

Een en ander neemt echter niet weg dat de CCMO als Bevoegde Instantie door het uiten van indirect bezwaar invloed uitoefent op de tenuitvoerlegging van het onderzoek in kwestie. Het is immers maar de vraag of het uit juridisch oogpunt verstandig is om het onderzoek te starten of voort te zetten zolang het indirecte bezwaar van de CCMO als Bevoegde Instantie niet van tafel is. Maar dit betekent dat het erop lijkt dat de CCMO als Bevoegde Instantie (onbedoeld) via een omweg bereikt hetgeen ze door gebruik te maken van de aan haar verleende bevoegdheid niet kan bereiken. Het zou interessant zijn wanneer door een ter zake deskundige eens zou worden uitgediept hoe het optreden van de CCMO als Bevoegde Instantie in bestuursrechtelijke zin moet worden gewaardeerd.

Dan de derde opmerking. Aan te nemen valt dat de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie vaker en wellicht systematisch ter beoordeling ingediend geneesmiddelenonderzoek niet alleen marginaal maar inhoudelijk of integraal bekijkt. Is dit zo en ga ik er bovendien van uit dat de lijnen tussen de CCMO als Bevoegde Instantie en de CCMO in haar rol van toezichthouder kort zijn, dan betekent dit dat er in het geval van geneesmiddelenonderzoek naast de beoordeling door de erkende METC ook soms, vaak of steeds (wie zal het zeggen) een schaduwbeoordeling door de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie/toezichthouder plaatsvindt.

Ten slotte: de casus is reden voor twijfel over de werkbaarheid en houdbaarheid van het systeem van duale toetsing zoals dat in Nederland is vormgegeven. Naar nu blijkt kan de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie zich maar moeilijk houden aan haar opdracht. Dat begrijp ik. Net zoals het voor niet-erkende lokale commissies ondoenlijk is om onderzoek niet ook (tot op zekere hoogte) inhoudelijk te beoordelen en in voorkomend geval inhoudelijk commentaar te leveren, is het voor de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie ondoenlijk om ter beoordeling ingediend onderzoek slechts marginaal te bekijken en in voorkomend geval geen inhoudelijk commentaar te leveren. Het huidige systeem van duale toetsing is geforceerd en gekunsteld.

Maar hoe moet het dan? De oplossing is eenvoudig. Ik heb haar al elders gegeven (zie hiervoor het artikel F. van Agt, de toekomst van de toetsing van proefpersonenonderzoek, TGE, 16, nr 4, 2006, p.111-113). Ze komt kortweg gezegd op het volgende neer: de CCMO in haar hoedanigheid van Bevoegde Instantie wordt uit haar benarde positie bevrijd. Aan haar wordt wettelijk opgedragen (ingrijpende vormen van) geneesmiddelenonderzoek (en wellicht ook nog andere ingrijpende vormen van proefpersonenonderzoek) integraal te beoordelen. Tegelijkertijd wordt het systeem van erkende METC's afgeschaft. In de plaats hiervan wordt het systeem van locale METC's in ere hersteld.

Deze oplossing heeft niet alleen als voordeel dat het huidige geforceerde en onwerkbaar systeem van duale toetsing wordt opgeheven en dat de CCMO als Bevoegde Instantie zich voluit kan

gaan ontwikkelen. Deze oplossing biedt ook nog andere voordelen. Onder meer deze. Hierdoor kunnen de METC's weer gaan doen waarvoor ze oorspronkelijk bedoeld zijn en waarvoor ze ook bij uitstek geschikt zijn: door het stimuleren van medisch-ethische reflectie en discussie over de rechtvaardiging van de medisch-wetenschappelijke onderzoeken met mensen die worden uitgevoerd binnen de muren van de instellingen waarin zij werkzaam zijn, bijdragen aan de instandhouding van een verantwoord moreel onderzoeksklimaat (zie ook de column van prof mr dr Dick P. Engberts *Alle macht aan Den Haag?* In de vorige aflevering van het METCforum).

U begrijpt: ik ben benieuwd waar het met de toetsing van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen de komende jaren naar toe gaat.

Reactie

Bevolkingsonderzoek: een adviserende rol voor de METC?

mw. mr. Renske van Gils

In het artikel "WMO-onderzoek of toch niet..." in het vorige nummer van dit tijdschrift, vraagt mevrouw mr. N.W.J. Lopes Cardozo zich af hoe vaak METC's onderzoek voorbij zien komen waarbij de vraag rijst of het nu wel of geen vergunningplichtig bevolkingsonderzoek betreft.

Hoewel op de vraag 'hoe vaak' hier geen antwoord kan worden gegeven, kan bevestigd worden dat ook bij andere commissies deze vraag zo nu en dan naar voren komt.

Een aantal jaren geleden speelde een soortgelijke vraag bij een studie naar dikke darmkanker screening: betrof de gehele studie vergunningplichtig bevolkingsonderzoek? Een korte beschrijving van de studie: aan enkele duizenden werknemers van een aantal bedrijven, in de

leeftijdsgroep 50 jaar en ouder, wordt een screening op dikke darmkanker aangeboden. Doel hiervan is te onderzoeken in hoeverre verschillende vormen van screening kunnen bijdragen aan het opsporen en voorkomen van dikke darmkanker. Het onderzoek was primair gericht op het beantwoorden van wetenschappelijke vragenstellingen. Het was voor de onderzoekers onduidelijk of deze studie puur als bevolkingsonderzoek in de zin van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) moest worden beschouwd, of dat tevens sprake kon zijn van een beoordeling van het wetenschappelijk gedeelte van het onderzoek in de zin van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

In het kader van deze studie werden de deelnemers onderworpen aan screeningsonderzoek door middel van een colonoscopie. Dit is een kijkonderzoek met een endoscoop (een dunne flexibele glasvezelbuis met een minuscule videocamera), die via de anus wordt ingebracht. Ook werd er onderzoek van bloed en ontlasting bij de deelnemers gedaan, vragenlijstonderzoek, en werden bij een gedeelte van de personen met normale bevindingen enkele stukjes weefsel weggehaald voor wetenschappelijk onderzoek. De deelnemers worden op de hoogte gesteld van de uitslag van de screening, en eventuele poliepen werden tijdens de colonoscopie verwijderd. Het was duidelijk dat de colonoscopie viel onder de definitie van bevolkingsonderzoek in de zin van art. 1 sub c WBO. Het betrof immers een geneeskundig onderzoek van personen, ter uitvoering van een aanbod ten behoeve van een categorie van de bevolking, dat was gericht op het mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van een ziekte van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren. Over vergunningplichtig bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO dient de minister van VWS een vergunning af te geven; zij vraagt hiervoor advies aan de Commissie Wet Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad. Maar moesten de deelonderzoeken (het weefselonderzoek, onderzoek van bloed en ontlasting en vragenlijstonderzoek) (ook) worden beoordeeld door de METC op grond van de WMO? De deelnemers worden hierbij immers onderworpen aan handelingen in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Uit art. 1 lid 3 WMO blijkt dat de WMO niet van toepassing is op wetenschappelijk onderzoek dat

tevens vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is (vergunningplichtig proefbevolkingsonderzoek). De WBO prevaleert zodoende boven de WMO. Beoordeling van het gehele onderzoek geschiedt op grond van de WBO door de minister van VWS. De METC heeft zodoende geen wettelijke taak bij de beoordeling van een dergelijk onderzoek. De Commissie WBO van de Gezondheidsraad heeft bij de beoordeling van bovengenoemde casus aangegeven dat zij het gehele onderzoeksvoorstel wenste te beoordelen en dat dus alle onderdelen onder de WBO vielen, maar dat de (door de onderzoekers al in gang gezette), niet wettelijk vereiste, beoordelingsaanvraag bij de METC eerst afgerond moest worden alvorens zij de vergunningaanvraag verder in behandeling zou nemen.

Dit is opmerkelijk, omdat zo een situatie ontstond van dubbele beoordeling (door de METC en door de Commissie WBO), terwijl de WBO prevaleert boven de WMO.

Wat de commissie verder opmerkelijk vond was dat de wettelijke bescherming van de deelnemer aan bevolkingsonderzoek niet op alle punten hetzelfde lijkt te zijn als bij de deelnemer (proefpersoon) aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek in de zin van de WMO. Het toetsingskader is bij beide soorten onderzoek immers anders.

Geconstateerd werd onder meer dat een proefpersonenverzekering op dit soort onderzoek niet van toepassing is, wel vallen de deelnemers aan het onderzoek onder de aansprakelijkheidsverzekering van de instelling. Ter vergelijking: bij wetenschappelijk onderzoek dat door de CCMO ingevolge de Embryowet een positief oordeel heeft verkregen, is het merendeel van de bepalingen uit de WMO niet van toepassing, met uitzondering van onder meer de plicht tot het afsluiten van een proefpersonenverzekering (zie art. 1 lid 3 WMO). Waarom zou deze plicht (net als sommige andere normen die voortvloeien uit de WMO) niet ook van toepassing kunnen zijn op een wetenschappelijk onderzoek dat tevens vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is? Voor de beoordeling van de schriftelijke informatie en toestemmingsverklaring voor deelnemers, heeft de commissie overigens met name gekeken naar de hieromtrent voor medisch-wetenschappelijk onderzoek gestelde normen uit de WMO.

Bij de evaluaties van zowel de WBO als de WMO is aanbevolen de WMO onverkort van toepassing te laten zijn op alle vormen van bevolkingsonderzoek die tevens wetenschappelijk onderzoek zijn. De staatssecretaris heeft deze aanbevelingen ter harte genomen², maar dit heeft tot op heden niet geleid tot wijziging van de wetgeving. Het is de vraag of te zijner tijd een adviserende rol voor de METC c.q. CCMO bij de beoordeling van dit soort onderzoek zou zijn weggelegd.

Colofon

Het nieuwsblad van de NVMETC, *METCforum*, verschijnt drie tot vier keer per jaar. Het blad wordt toegezonden aan de leden.

Het nieuwsblad wordt ook op de website gepubliceerd. Zie hiervoor www.nvmetc.nl

Ingezonden artikelen of brieven verwoorden de visie van de auteur. De redactie behoudt zich het recht voor ingezonden artikelen of brieven te redigeren, in te korten of niet te publiceren.

Bestuursleden van de NVMETC:

- Prof. Dr. Gerard Koëter, voorzitter
- dr. Annemarie Lütjens, penningmeester
- mr. drs. Wil Camstra, secretaris
- dr. Jos I.M. Egger
- drs. Lianne M. Damen
- dr. K. Bloemendaal

² Kamerstukken II 2004/05, 29 963, nr. 2, p. 6.