

METCforum

In dit nummer

Jaargang 12
Nummer 1
Mei 2008

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

Van het bestuur	2
<i>prof. dr. Gerard H. Koëter</i>	
Artikelen	3
- Therapeutische misvatting in klinisch onderzoek	3
<i>drs. Ghislaine J.M.W. van Thiel</i>	
- Verzet van minderjarigen en andere wilsonbekwamen	6
<i>mr. Jan H. Bergsma</i>	
- De METC, een terugblik en een prognose	8
<i>mr. Jan H. Bergsma</i>	
Kwesties	10
- Werven van proefpersonen	10
<i>drs. Lianne Damen</i>	
Colofon	11

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

Van het bestuur

*prof. dr. Gerard H. Koëter
voorzitter NVMETC*

Op de algemene ledenvergadering van 9 april 2008 is uitvoerig gesproken over de toekomst van de NVMETC. Al enige jaren loopt de belangstelling voor de vereniging terug. Hiervoor is een aantal redenen aan te geven. Allereerst is door de oprichting van de CCMO een deel van de inhoudelijke discussie verplaatst naar het voorzittersoverleg van de CCMO. Mede hierdoor bezoekt maar een enkele voorzitter van een erkende commissie de algemene leden vergadering van de NVMETC. Een bezwaar van deze ontwikkeling is dat discussies maar door een beperkt aantal personen worden gevoerd in de beslotenheid van het voorzittersoverleg van de CCMO. Voor de leden van METC's lijkt het beter om discussies breder te trekken om zo te komen tot een kwaliteitsverbetering.

Van oudsher is er weinig individuele betrokkenheid van de leden bij de vereniging. De NVMETC wordt vooral gezien als een vereniging van METC's en niet als een vereniging waar men als persoon lid van is. Dit leidt tot een geringe betrokkenheid van leden van METC's bij de vereniging. De vereniging zal komen tot een betere ledenadministratie en zo het veld informeren over de activiteiten van de NVMETC.

Tijdens de vergadering werd uitgesproken dat de NVMETC zich vooral zou moeten richten op inhoudelijke discussies tussen leden van METC's. Hiermee wordt de kwaliteit van het toetsen verbeterd en komt de uniformiteit van de beoordelingen ten goede. Ook zal het onderlinge vertrouwen in elkaars werk op deze wijze toenemen.

Tijdens de vergadering werd erop gewezen dat de vereniging ook hoort op te komen voor de belangen van de METC's en haar leden. Zo is er bijvoorbeeld nog steeds geen aansprakelijkheidsverzekering voor leden van een METC. Hierdoor lopen leden van een METC het risico als persoon te worden aangesproken als er achteraf blijkt dat er een

foute beslissing is genomen die tot schade heeft geleid. Dit risico wordt nog versterkt als een METC protocollen beoordeelt voor meerdere ziekenhuizen waarbij een individueel lid ook niet onder de dekking van het ziekenhuis. Ook lijkt het gewenst dat het 'veld' als tegenhanger fungeert van de CCMO, omdat belangen en ideeën immers niet altijd parallel lopen.

Onder de vereniging hangt de BECO die de afgelopen jaren alle METC's heeft gevisiteerd. Deze visitatie had het kenmerk van een 'peer review', met als hoofddoel tot een kwaliteitsverbetering te komen. Doordat de gegevens vertrouwelijk worden behandeld heeft de CCMO geen inzicht in de rapportage van de visitatie en kan via deze weg haar toezicht houdende rol niet vervullen. De CCMO heeft behoefte aan een ander systeem. De BECO heeft gelet op de discussies over haar rol als visitatiecommissie voorlopig opgeschort.

Het bestuur heeft van de vergadering als opdracht meegekregen de CCMO te informeren over de ontstane situatie en zal trachten de discussie over de visitatie met de CCMO weer te gaan voeren.

Binnen de WMO is geen plaats ingeruimd voor de lokale commissies die zich vooral buigen over de lokale uitvoerbaarheid van klinisch wetenschappelijk onderzoek. Om te kunnen starten met een onderzoek is alleen een verklaring van de directie noodzakelijk over de lokale uitvoerbaarheid. De NVMETC pleit ervoor dat de lokale commissie een duidelijke plaats krijgen in elk ziekenhuis zodat de kwaliteit van het onderzoek verbeterd.

Artikelen

drs. Ghislaine J.M.W. van Thiel
Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen
en Eerstelijns Geneeskunde UMC Utrecht

Therapeutische misvatting in klinisch onderzoek

Therapeutische misvatting: in de vorige editie van dit Nieuwsblad werd al opgemerkt dat in de internationale literatuur veel artikelen over dit onderwerp zijn verschenen. Het begrip dook bovendien op in een Nederlandse discussie over de aanvaardbaarheid van belastend en zogenaamd 'niet-therapeutisch' onderzoek bij kinderen. De gedachte aan een therapeutische misvatting komt op als een onderzoeker zich afvraagt of het gezien verwachtingen die de proefpersoon van het onderzoek heeft, ethisch verantwoord is om hem in de studie op te nemen. De bedoeling van deze bijdrage is inzichtelijk te maken welke rol het begrip TM speelt bij het beantwoorden van die vraag.

Die rol is complex en een belangrijke oorzaak ligt in het feit dat er geen eenduidige definitie bestaat van TM. De meeste mensen kunnen zich wel iets voorstellen bij het fenomeen. Maar de precieze betekenis blijft in veel discussies onduidelijk. Zolang niet nader gedefinieerd is wat onder een TM verstaan wordt, is het begrip slechts een oppervlakkige verwijzing naar iets waarvan iedereen aanvoelt dat het niet wenselijk is. Niemand weet echter precies *wat* er verkeerd gaat en *waarom* dat een (ethisch) probleem voor proefpersonen of onderzoekers is. Een goede afbakening van het begrip is een eerste stap naar een zinvol gebruik ervan.

Verschillende interpretaties

De term therapeutische misvatting is ruim 25 jaar oud. Appelbaum c.s. beschreven als eerste het fenomeen dat proefpersonen in onderzoek vaak de voordelen en de risico's van het onderzoek verkeerd inschatten. In hun opvatting is er sprake van therapeutische misvatting als mensen – ondanks gegeven informatie – ontkennen dat onderzoeksdeelname nadelige gevolgen kan hebben die samenhangen met de aard van het onderzoek en de bijbehorende procedures.

Voorbeeld 1: Nadat de proefpersoon was verteld dat ze gerandomiseerd zou worden voor behandeling of placebo, bleef zij geloven dat de onderzoeker haar in de groep zou plaatsen die het beste bij haar medische toestand zou passen.

Later werd het begrip breder geïnterpreteerd. In die bredere interpretatie is de therapeutische misvatting ook aan de orde bij onderzoeksdeelnemers die verwachten dat een onderzoek voordelen voor hem persoonlijk zal hebben.

Voorbeeld 2: Patiënten met een chronische ziekte doen mee met een Fase III, gerandomiseerde klinische trial in de hoop dat ze toegang krijgen tot een experimenteel middel, waarvan ze verwachten dat het goede effecten zal hebben.

De eerste opvatting is mijns inziens echter te beperkt omdat er teveel nadruk ligt op begrip van de studieprocedures. De brede interpretatie is echter te ruim. De afweging van de proefpersonen in het tweede voorbeeld is niet per definitie onredelijk. We moeten er echter voor waken dat definitie van TM deelname aan onderzoek wegens de kans op voordelen, als misvatting bestempeld. De dilemma's die samenhangen met TM gaan over irreële perceptie van de voor- en nadelen van een onderzoek door een proefpersoon.

Voorbeeld 3: aan een patiënt wordt gevraagd deel te nemen aan een fase 1 studie naar de veiligheid en verdraagzaamheid van een nieuwe stof die mogelijk de groei van een tumor afremt. Deze potentiële proefpersoon heeft kanker en er zijn geen behandelopties meer. Hij wil meedoen aan het onderzoek in de hoop toch nog van de kanker te genezen.

In situaties zoals in dit voorbeeld moet een onderzoeker de vraag stellen of het ethisch aanvaardbaar is om de proefpersoon in de studie op te nemen. Een definitie die voor deze en vergelijkbare situaties geschikt is komt van Jansen:

Er is sprake van een Therapeutische Misvatting wanneer:

- (1) een potentiële proefpersoon een de voordelen van het onderzoek voor zijn eigen situatie overschat of de risico's en nadelen onderschat, of beide.
EN
- (2) deze onrealistische inschatting de hoofdreden is om deel te nemen aan het onderzoek.

Onder deze omstandigheden is het terecht om te spreken van een misvatting die betrekking heeft op de therapeutische waarde van een onderzoek voor de betrokken proefpersoon. Bovendien is die misvatting de hoofdreden om mee te willen doen.

Zijn therapeutische misvattingen een curiosum?

Door het ontbreken van een goede definitie is het moeilijk om onderzoeken naar TM te vergelijken. Maar uit studies is wel duidelijk geworden dat het geven van goede informatie geen voorwaarde is voor een goed begrip van de studie bij de proefpersonen. Het blijkt dat velen de mogelijke voordelen van onderzoek overschatten en/of de risico's en lasten ontkennen of bagatelliseren. Bovendien zijn veel proefpersonen in verwarring over de effecten van randomisatie en hebben ze in het algemeen de neiging om onderzoek voor therapie aan te zien. In een studie onder 243 proefpersonen in 44 onderzoeken werd bij ruim 61% van de respondenten één of meer van deze misvattingen waargenomen.

Als een TM bij proefpersonen optreedt, dan gebeurt dat ergens in het proces tussen het ontvangen van informatie over het onderzoek en de beslissing om deel te nemen. In dat proces vertaalt de proefpersoon de gegeven informatie naar zijn eigen situatie. Daarmee onderscheidt dit probleemgebied zich van onderzoek naar de kwaliteit van informatievoorziening in klinisch onderzoek. Dat is ook nodig, want als er grote gebreken in de informatievoorziening zijn of de patiënt is wils- onbekwaam, spreken we niet van TM.

Oorzaken

Een eerste oorzaak ligt in de wijze waarop mensen informatie over kansen en verwachtingen verwerken.

Voorbeeld 4: Nadat aan proefpersonen was uitgelegd dat ze door loting over twee groepen werden verdeeld, bleven veel mensen geloven dat hun kans op het ontvangen van het experimentele geneesmiddel meer dan 50% was.

Ook zogenaamd 'onrealistisch optimisme' is het resultaat van informatieverwerking door een proefpersoon. In tegenstelling tot in het voorbeeld ontstaat dit optimisme niet door onjuiste interpretaties van kansen. Onrealistisch optimisme wordt ingegeven door de (onbewuste) neiging om angst te vermijden, de eigen waardigheid te behouden of een positief beeld van een situatie te schetsen.

De tweede belangrijke zijn subtiele aspecten van de manier waarop informatie over het onderzoek gepresenteerd wordt. Dit kan (ook onbedoeld) tot onduidelijkheid leiden over het doel van deelname en de kans op een Therapeutisch voordeel voor de individuele proefpersoon. Niet zelden presenteren onderzoekers experimentele interventies als een 'behandeling' of 'nieuwe therapie'. Bovendien hebben ook onderzoekers (onbewust) de neiging om de voordelen van een onderzoek te overschatten en de belasting te bagatelliseren. Ten slotte blijkt uit empirische studies dat informed consentformulieren vroege fasen-onderzoek in therapeutische termen beschrijven en daarmee de schijn van direct therapeutisch voordeel wekken.

Ten derde kan het combineren van de rol van arts en onderzoeker tot TM leiden. Patiënten die vertrouwen hebben in hun behandelaar kunnen zich moeilijk voorstellen dat die hen zal vragen aan een onderzoek deel te nemen waarbij het er niet meer om gaat hen persoonlijk te helpen, maar waarin wetenschappelijke kennis voorop staat. De behandelaar kruipt in de rol van onderzoeker, maar de potentiële proefpersoon vertrouwt hem *als ware* hij de behandelend arts. Er is dan sprake van misplaatst vertrouwen. De patiënt vertrouwt erop dat de arts het

belang hem als individu dient en geen voorstellen gaat doen die nadelig kunnen zijn. Het volgende citaat van een proefpersoon in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie als illustreert dit mechanisme:

Voorbeeld 5: I think it's a win-win for anybody. I don't think they would ask you to do this or present this to you if they didn't think it was going to help you.

In de rol van onderzoeker heeft een arts echter andere verplichtingen. Als onderzoeker gaat het om kennis en ervaring om degelijk wetenschappelijk onderzoek uit te voeren. Een onderzoeker die bijvoorbeeld in een gerandomiseerde trial patiënten aan groepen toewijst op basis van hun medische behoefte, is geen betrouwbare onderzoeker.

Waarom is TM een ethisch probleem voor klinisch onderzoek?

Het belang van de therapeutische misvatting hangt samen met twee fundamentele ethische uitgangspunten in onderzoek. Ten eerste het principe van informed consent dat impliceert dat de proefpersoon goed geïnformeerd en vrijwillig deelneemt aan het onderzoek. En ten tweede het respecteren en beschermen van het vertrouwen van potentiële proefpersonen in medisch onderzoek.

De zorgen over de consequenties van TM voor het verkrijgen van informed consent liggen voor de hand. Er is sprake van informed consent als aan vier voorwaarden is voldaan:

- wilsbekwaamheid van de proefpersoon
- informatie
- begrip van de informatie
- vrijwilligheid

TM grijpt in op de derde voorwaarde. Het begrip van de informatie is verstoord. Maar het is nog onderwerp van discussie hoeveel potentiële proefpersonen moeten begrijpen om te kunnen spreken van 'voldoende begrip'. In ernstige gevallen van TM zal het duidelijk zijn dat er onvoldoende begrip is, maar de meer subtiele vormen zijn mogelijk verenigbaar met een valide informed consent. Meer onderzoek en conceptuele helderheid zijn nodig om hierover een onderbouwd standpunt in te nemen.

TM kan echter ook negatieve effecten hebben op een belangrijke waarde in medisch onderzoek: vertrouwen. Voor een succesvolle onderzoekspraktijk is vertrouwen van de samenleving van groot belang. Schade aan het vertrouwen in onderzoekers en onderzoeksinstellingen kan ernstige gevolgen hebben voor de bereidheid van potentiële proefpersonen om aan onderzoek deel te nemen. Het is de plicht van onderzoekers om misplaatst vertrouwen te vermijden en te herkennen. Het negeren of zelfs aanwakkeren van misplaatst vertrouwen is onethisch.

Conclusie

Uit het voorgaande blijkt dat TM een factor van betekenis is in de praktijk van klinisch onderzoek. Bovendien vormt TM een bedreiging voor twee fundamentele waarden in onderzoek, te weten informed consent en vertrouwen. Het is mogelijk dat niet elke TM een onoverkomelijk obstakel is voor informed consent. Een nadere analyse van verschillende misvattingen en de gevolgen ervan voor andere elementen van informed consent (zoals vrijwilligheid) is nodig om de discussie hierover verder te brengen.

Het bewaren en respecteren van het vertrouwen in een verantwoorde klinische onderzoekspraktijk vereist dat onderzoekers zich verantwoordelijk gedragen als ze een TM vermoeden. Daarvoor is het nodig dat zij zich bewust zijn van het fenomeen en van de schaal waarop het zich voordoet. Bovendien moeten zij sensitief zijn voor factoren die de kans op een TM bij de proefpersoon verhogen. Hoewel er nog onvoldoende evidence is voor de risicofactoren die ik hier zal noemen, zijn er in de literatuur aanwijzingen dat ze het optreden van TM doen toenemen:

- de potentiële proefpersonen hebben een ingrijpende of levensbedreigende ziekte;
- de potentiële proefpersonen hebben een ziekte waarvoor geen bewezen behandeling meer mogelijk is;
- de onderzoeker of degene die de proefpersonen benadert, heeft als behandelaar een relatie heeft met de potentiële proefpersoon;

- door deelname aan het onderzoek kan een proefpersoon geen of nauwelijks direct klinisch voordeel verwachten (met name fase 1 en 2 onderzoek bij patiënten);
- Het onderzoek vindt plaats in dezelfde setting als behandeling.

Tot slot keer ik terug naar de onderzoeker aan het begin van dit artikel. De vraag of het ethisch verantwoord is om bij het vermoeden van een TM een proefpersoon op te nemen in onderzoek is niet in één zin te beantwoorden. Bij minder ernstige vormen van TM in onderzoek met veel klinische voordelen kan het overkomelijk zijn. Echter, in studies die geen of weinig (kans op) voordeel voor de individuele proefpersoon hebben, maar die wel aanzienlijke risico's en belasting met zich meebrengen, is het ethisch niet verdedigbaar om proefpersonen die individuele klinische voordelen verwachten en hoofdzakelijk om die reden mee willen doen, op te nemen.

Gebruikte literatuur

- Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C. The therapeutic misconception: Informed consent in psychiatric research. *International Journal of Law and Psychiatry* 5 (1982): 319-29.
- Appelbaum PS, Lidz CW, Grisso T. Therapeutic misconception in clinical research: Frequency and Risk factors. *IRB: Ethics & Human Research* 2004;26:1-8.
- Henderson GE, Churchill LR, Davis AM et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PloS Med.* 4 (2007) 11: e324 [doi:10.1371/journal.pmed.0040324](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040324)
- Jansen LA. The problem with optimism in Clinical Trials. *IRB: Ethics & Human Research* 28, no. 4 (2006): 13-19.
- Kimmelman J. The therapeutic misconception at 25: Treatment, Research and Confusion. *Hastings Center Report* 37, no.6 (2007): 36-42.
- King NM, Henderson GE, Churchill LR et al. Consent forms and the therapeutic misconception: the example of gene transfer research. *IRB: Ethics & Human Research* 2005;27:1-8.
- Lidz CW. et al, Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. *Social Science and Medicine* 58 (2004):1689-1697.
- Melo-Martin I de, Ho A. Beyond informed consent: the therapeutic misconception and trust. *J Med Ethics* 2008; 34:202-205.

Verzet van minderjarigen en andere wilsonbekwamen

mr J.H.Bergsma
adviseur IRB Amsterdam

Tijdens het NVMETC-Symposium van 7 november 2007 is veel aandacht gegeven aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen en Lianne Damen heeft daaraan in *METCforum* van december 2007 nog een heldere nabeschouwing gewijd. Zij snijdt daarbij o.a. het thema 'verzet' aan.

In het geheel van aspecten en criteria met betrekking tot het WMO-onderzoek met kinderen en andere wilsonbekwamen heeft het thema 'verzet' doorgaans weinig aandacht. Het is ook niet eenvoudig grijpbaar of te definiëren. De WMO vermeldt verzet slechts op één plaats en wel in art. 4 lid 2:

"Indien de betrokken proefpersoon (lees: de wilsonbekwame) zich verzet tegen een handeling waaraan hij wordt onderworpen of tegen een aan hem opgelegde gedragswijze, vindt het onderzoek niet plaats met die proefpersoon".

Een nadere omschrijving van wat als verzet moet worden aangemerkt geeft de WMO niet. Dat moet het veld blijkaar zelf invullen.

Verzet heeft alles te maken met informed consent zoals omschreven in art. 6 WMO en vindt zijn pendant in de bekende bepaling van art. 6 lid 9 WMO, welke inhoudt dat een proefpersoon te allen tijde zonder opgaaf van redenen de door hem/haar gegeven toestemming kan intrekken. Een voorwaarde, die in elke ordelijk opgestelde proefpersonen-informatie voorkomt. Ik merk hierbij op, dat van verzet sprake kan zijn niet alleen tijdens het onderzoek, maar ook reeds aanstonds bij de inclusie, dus nog voordat iemand daadwerkelijk meedoet. Aangenomen mag worden, dat het de wetgever destijds bij het opnemen van het begrip verzet in de WMO ging om het bieden van extra bescherming aan kwetsbare proefpersonen. De verzetsbepaling was tevens één van de voorwaarden om überhaupt wetenschappelijk onderzoek en dan vooral niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen toe te staan.

En zoals bekend, meent het VN-Mensenrechtencomité nog steeds, dat wij in Nederland op dat punt te liberaal zijn en de WMO in restrictieve zin zouden moeten aanpassen. Afgezien van de soms lastige vraag wat wel of niet therapeutisch onderzoek is met deze groepen proefpersonen, kunnen we constateren dat beide vormen onder de WMO in principe toelaatbaar zijn, waarbij het door metc en onderzoeker vooraf inschatten van wat 'verwaarloosbaar risico' en wat 'minimaal bezwaar' is soms niet eenvoudig blijkt. Staatssecretaris Bussemaker van VWS heeft nu de *Commissie Doek* opgedragen zich te buigen over de vraag of onder de huidige wet- en regelgeving met name het niet-therapeutisch onderzoek met kinderen enerzijds voldoende ruimte heeft en anderzijds met voldoende garanties is omkleed.

Terug naar het 'verzet'. Na invoering van de WMO heeft het veld zelf een 3-tal Gedragscodes opgesteld. Deze zijn te vinden op www.ccmo-online.nl: aanklikken 'veelgestelde vragen' dan 'varia' en tenslotte 'wat is verzet?'.

Deze 3 gedragscodes zijn:

- Gedragscode bij verzet van minderjarigen, opgesteld door de Ned. Ver. voor Kindergeneeskunde (NVK), 2001
- Gedragscode verzet bij wilsonbekwame (psycho-)geriatrische patiënten, opgesteld door de Ned. Ver. Verpleeghuisartsen, de Ned. Ver. Klinische Geriatrie en de Ned. Ver. Sociale Geriatrie, 1999
- Gedragscode verzet bij mensen met verstandelijke handicap opgesteld door Ned. Ver. Artsen in de Zwakzinnigenzorg, 1999

De gedragscode inzake **minderjarigen** – kinderen < 18 jaar – omschrijft verzet als "gedrag van het kind, dat duidelijk afwijkt of zich excessiever manifesteert dan men van dat kind gewoon is in andere van de normale routine afwijkende situaties". De onderzoeker moet in overleg met de ouders inschatten welk gedrag bij een bepaald kind als verzet moet worden opgevat en hoe in dat geval te handelen. Als het verzet evident is, wordt voor dat kind door de ouders geen toestemming voor deelname gegeven c.q. wordt een reeds gegeven

toestemming ingetrokken en vindt conform art. 4 lid 2 WMO geen verder onderzoek plaats met dat kind. Verzet moet daarom ook tijdens het onderzoek regelmatig worden beoordeeld. De code verlangt verder dat in het onderzoeksprotocol expliciet wordt aangegeven, dat de onderzoeker zich aan de NVK-code zal houden en dat de beoordeling van event. verzetsgedrag in het onderzoekverslag c.q. het medisch onderzoeksdossier van het kind wordt vastgelegd. Punten van aandacht ook voor de metc bij toetsing van onderzoek met minderjarigen.

Merkwaardig is, dat deze code geen onderscheid maakt naar leeftijd! Beoordeling van verzet lijkt mij vooral van belang bij kinderen < 7 jaar, is ongetwijfeld al veel gemakkelijker bij kinderen > 7 en < 15 jaar, terwijl kinderen vanaf 15/16 jaar in dit verband vrijwel gelijk te stellen zijn aan volwassen wilsbekwamen. De NVK zou in overleg met de CCMO de bruikbaarheid en relevantie van deze code aanmerkelijk kunnen vergroten door deze alsnog te stratificeren naar leeftijd.

De code over verzet bij (**psycho-**)geriatrische patiënten omschrijft verzet als "verbaal of non-verbaal uiten van weerstand of tegenstand tegen handelingen, die aan of met betrokkenen worden verricht". Probleem bij deze groep van zeer uiteenlopende personen is, dat hierin zowel geheel wilsbekwamen als ernstig dementen voorkomen, terwijl bovendien de mentale helderheid en wilsbekwaamheid van deze patiënten kan wisselen. De verzetsbeoordeling in concreto zal daarmee rekening moeten houden en daarop moeten zijn afgestemd. Naarmate sprake is van grotere wilsonbekwaamheid zullen anderen dan de beoogde proefpersoon zelf moeten worden geraadpleegd inzake het verkrijgen van informed consent dan wel inzake stoppen tijdens het onderzoek: denk aan wettelijke vertegenwoordiger, gemachtigde, partner, meerderjarige kinderen etc. etc. (zie art. 6 lid 1 WMO). De code kent terecht een grote rol toe aan de behandelend arts en de verpleegkundige/verzorgende, omdat die doorgaans het gedragspatroon van de patiënt het beste kennen.

Indien op voorhand moet worden verwacht, dat de patiënt zich tegen deelname zal ver-

zetten, moet deze volgens de code niet worden geïncludeerd. In geval van twijfel kan worden overwogen consent te verkrijgen voor een eerste fase van het onderzoek; vervolgens naar bevind van zaken besluiten door te gaan of te stoppen. Ook deze code verlangt, dat in het onderzoeksprotocol expliciet wordt aangegeven hoe om te gaan met verzet. Punt van aandacht voor de metc!

De code inzake verzet bij **personen met een verstandelijke handicap** vertoont zoals te verwachten veel analogie met die voor geriatrische patiënten. Ook hier het probleem van uiteenlopende en bovendien wisselende gradaties van wilsonbekwaamheid. Het actuele gedrag van betrokkene moet worden beoordeeld voorafgaand aan én tijdens het onderzoek. Ook deze code verlangt een expliciete omschrijving in het protocol van hoe te handelen ingeval van verzet en verwacht dat de metc hier kritisch naar kijkt bij de toetsing en in deze gevallen de lichamelijke en mentale belasting van proefpersonen zeer zorgvuldig afweegt tegen het belang van het onderzoek.

Wat kan of moet de metc hier nu mee?

De metc staat noodzakelijkerwijze op afstand van deze kwetsbare proefpersonen; het zijn de onderzoeker en diens medewerkers die in concreto omgaan met de wilsonbekwame personen en die met verzet te maken kunnen krijgen en dan adequaat moeten handelen. De metc kan en moet er wel op toezien dat in pat.info in voor betrokkenen (proefpersonen, ouders, partners, vertegenwoordigers etc.) begrijpelijke taal maar ook in het protocol duidelijk rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van verzet. De metc kan er in het uiteindelijk oordeel nog eens met klem op aandringen dat het onderzoeksteam zich bewust moet zijn van zijn bijzondere verantwoordelijkheden.

En juist omdat het beoordelen van verzet niet altijd éénduidig is en soms zal leiden tot twijfel moet uit ethisch oogpunt voor allen, die in onderzoek met wilsonbekwamen omgaan en ook voor de toetsende metc het adagium gelden 'in dubio abstine': bij twijfel zou de onderzoeker niet moeten includeren cq. de deelname

moeten stoppen of tenminste onderbreken. En als de metc reeds vooraf ernstig twijfelt aan de deskundigheid en zorgvuldigheid van de onderzoeker ten aanzien van deze kwetsbare proefpersonen, zou zij geen positief oordeel moeten geven.

De METC, een terugblik en een prognose

mr J.H.Bergsma
adviseur IRB Amsterdam

Waarom is er in Nederland en de vrije Westerse wereld zoveel wet- en regelgeving over de METC? Is die wel nodig?

We hebben toch de *Verklaring van Helsinki*, vastgesteld tijdens de vergadering van de World Medical Association van 1964 in Helsinki? (op basis van een concept van onze Nederlandse KNMG!). En sindsdien is die Verklaring diverse malen ge-updated en verfijnd. Daarin komen elementen als 'een duidelijk onderzoeksprotocol', 'informed consent' en 'toetsing door een speciale en onafhankelijke commissie' en zelfs voorwaarden voor 'het gebruik van placebo's' al voor.

En wat is dan bij die medisch-ethische toetsing essentieel? Ik meen dat het gaat om de ene kernvraag:

"vinden wij dat je potentiële proefpersonen serieus mag vragen aan dit onderzoek deel te nemen?"

Die vraag moet worden beantwoord, voordat je als METC in allerlei details en redactionele punten duikt. En mijn ervaring is, dat je eerste ingeving op basis van je ethische en morele bagage vaak de goede is, waarop je wellicht later beter beargumenteerd toch ook uitkomt. En dat geldt voor alle leden van de METC, zij het dat accenten en invalshoeken bij verschillende leden iets verschillend zullen liggen

De METC's in Nederland werkten in de beginfase, zo'n 15 jaren geleden, vooral met de door ieder van de leden ingevoelde ethische en morele normen, die weliswaar niet duidelijk waren vastgelegd en gecodificeerd, maar die wel in het Nederland van de jaren '80 en '90 een zekere gezamenlijkheid vertoonden. En wij wisten als METC, toen nog aangeduid als MEC, daarom redelijk goed of en waarom een onderzoeksplan wel of niet door de beugel kon. En dat weten wij natuurlijk vandaag ook nog steeds. En we moeten constateren, dat de sindsdien opgebloeide regelgeving in de vorm van MWO, Richtlijn GCP, Besluit Verplichte Verzekering, de vele Richtlijnen van de CCMO en - op enige afstand van de METC-toetsing - de Wet BIG, de WGBO, de WBO (Wet op het Bevolkingsonderzoek), de WOB en de WBP de eigenlijke afwegingen in de METC niet hebben vervangen en ook niet hebben kunnen voorschrijven. M.a.w. de leden van de METC moeten en mogen nog steeds vanuit hun deskundigheid ad hoc (dus per protocol) de inschattingen en afwegingen maken om tot een gezamenlijk oordeel te komen. En dat laat dus ook de mogelijkheid open, dat verschillende METC's op goede gronden tot een iets verschillend oordeel komen. Het is en wordt geen computerwerk met uniforme software. (zouden sommige sponsors vermoedelijk wel prettiger vinden!!).

Maar iedere METC moet uiteraard wel 'staan' voor haar gegeven oordeel en dat achteraf kunnen uitleggen, ook en juist als een onderzoek aanmerkelijk anders (lees: ongunstiger) verloopt dan voorzien.

Nog even terug naar de eerder door mij genoemde kernvraag; die valt bij nadere beschouwing uiteen in twee deelvragen:

1. Zal dit onderzoek enig redelijk doel/belang (kunnen) dienen m.a.w. zal dit onderzoek iets (kunnen) toevoegen aan de bestaande kennis inzake de medische wetenschap, de voedingsleer, de arbeidshygiëne of anderszins? Is er *toegevoegde waarde* te verwachten?
2. Is de met dit onderzoek gepaard gaande belasting van en/of het risico voor de

proefpersonen aanvaardbaar *per sé* én in relatie tot het in de vorige deelvraag bedoelde belang van het onderzoek?

De METC zal zich telkens over beide vragen expliciet moeten buigen en kan naar mijn overtuiging - los van andere in MWO of GCP-richtlijn gestelde voorwaarden - slechts tot een positief oordeel komen als beide vragen unaniem met "ja" worden beantwoord. Niet toeval- lig worden diezelfde vragen, naast een aantal andere, ook verwoord in art. 3 WMO en dus ook door de wetgever als essentieel gezien. Eigenlijk zou de METC bij ieder nieuw protocol eerst daarbij moeten stilstaan. Pas daarna komen de diverse 'technicalities' van WMO en veelal GCP aan de orde. Deze zijn op zich niet onbelangrijk (denk maar aan de vraag van de juiste methodologie, de WMO-bepalingen over onderzoek met wilsonbekwamen of de GCP-eisen inzake het inzagerecht), maar naar mijn smaak toch van 2^e orde, van een ander ethisch en moreel niveau.

Je zou die kernvragen ook anders kunnen verwoorden als: "zou je - als je aan de insluitings-criteria zou voldoen en je dus in de positie van de beoogde deelnemers zou bevinden - aan het voorgelegde onderzoek zelf willen deelnemen (of zou je je partner of kinderen aanmoedigen deel te nemen) ?". Als het antwoord volmondig "ja" is, is de stap naar een positief oordeel waarschijnlijk al niet groot meer.

Tenslotte blijft het werk van een METC-lid toch onvermijdelijk ten dele een persoonlijke aangelegenheid, waarin eigen levensopvatting en levenservaring een rol (mogen) spelen. Wij moeten er maar op vertrouwen dat bij de moeilijkste afwegingen de blauwogige Pallas Athene van de hoge Olympos neerdaalt en ons laat delen in de wijsheid die de onsterfelijke goden nu eenmaal bezitten.

En wat betreft de nabije toekomst, de prognose: de regelgeving zal wel verder verfijnen en gecompliceerder en soms bijna onwerkbaar worden, al was het maar omdat de CCMO en de wetgever nu eenmaal steeds nieuwe punten bedenken omdat ze anders zichzelf niet in stand kunnen houden. Kamerleden en/of leden van

het Europees Parlement vinden dat ze zo nu en dan weer iets moeten roepen, omdat ze nu eenmaal het gezondheidsonderzoek in hun portefeuille hebben en omdat ze met ingekankerd wantrouwen aankijken tegen de wereld van medisch onderzoek en de farmaceutische industrie. Of er gebeurt een ramp met proefpersonen tijdens een onderzoek in Europa, waarna iedereen over het medisch-wetenschappelijk onderzoek heen valt en alles beter, veiliger, transparanter en nog meer gecontroleerd wil.

Ook dan moet de METC haar hoofd koel houden en naar beste kunnen haar werk blijven doen, ter bescherming van de proefpersonen en ter bevordering van het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Want stilstand is letterlijk en figuurlijk de dood in de pot....

Kwesties

Werven van proefpersonen

*mv. drs. Lianne Damen
CMO regio Arnhem-Nijmegen*

Werven van proefpersonen (1)

Voor het rekruteren van patiënten voor onderzoek worden allerlei strategieën aangewend. De gekozen strategie hangt af van de categorie patiënten die benodigd is en waarschijnlijk ook van de haast die onderzoekers met het afronden van het onderzoek hebben. Meestal wordt er alleen geworven door de behandelend arts via de (poli)kliniek, maar steeds vaker ook worden patiënten met behulp van advertenties opgeroepen deel te nemen aan onderzoek.

Over de toelaatbaarheid van het gebruik van advertenties voor het werven van patiënten wordt in onze commissie met regelmaat gediscussieerd. Mag het wel of mag het niet. Tegenstanders van het adverteren noemen als nadelen het mogelijk medicaliserende effect ervan, patiënten kan de noodzaak van een behandeling worden 'aangepraat' en de mogelijke verstoring van de relatie tussen de patiënt

met de eigen behandelaar. Immers, een patiënt kan heel goed al onder behandeling zijn voor zijn aandoening of klacht en toch besluiten te reageren op de oproep voor medewerking aan het onderzoek zonder daarover overleg te plegen met zijn behandelaar. Voorts kan als argument tegen deze wijze van rekruteren worden aangevoerd dat in sommige gevallen te hoog gespannen verwachtingen worden gewekt bij wanhopige mensen, met name als het een onderzoek betreft bij min of meer uitbehandelde patiënten. Voorstanders bepleiten dat het juist de onafhankelijkheid van de patiënt als proefpersoon waarborgt; er is geen enkele druk om aan het onderzoek deel te nemen.

Onze commissie hanteert op dit punt (vooral nog) een 'nee-tenzij' beleid. Het rekruteren van patiënten middels advertenties is alleen toelaatbaar als aannemelijk kan worden gemaakt dat zonder gebruikmaking van advertenties onvoldoende patiënten geworven kunnen worden en er geen kans is dat wanhopige patiënten met overspannen verwachtingen zich (tevergeefs) melden.

Werven van proefpersonen (2)

In een deel van de onderzoeken waarover onze commissie haar beoordeling wordt gevraagd, wordt naast een groep patiënten ook een groep gezonde proefpersonen geïncludeerd. Niet zelden wordt dan voorgesteld daarvoor familieleden van de patiënt te vragen. Dat het benaderen van familieleden praktische voordelen heeft is begrijpelijk, maar er kleven ook nadelen aan. Met name de mogelijke druk die het familielid in kwestie voelt om ook deel te nemen uit vrees anders de gezondheid van zijn zieke broer of zus te schaden, staat op gespannen voet met de vrijheid van beslissing. Behalve als vanuit methodologisch oogpunt de aanverwantschap een noodzakelijke voorwaarde is, menen wij dat hierom terughoudend met de inclusie van naasten moet worden omgesprongen en gezonde proefpersonen bij voorkeur met behulp van advertenties geworven moeten worden.

Werven van proefpersonen (3)

Ook bij onderzoek met minderjarige proefpersonen wordt wel voorgesteld gezonde familieleden, meestal broertjes of zusjes, van de

minderjarige patientjes, voor deelname aan het onderzoek te vragen. Het is echter ook niet ongebruikelijk dat wordt voorgesteld deze groep via scholen te benaderen. Zelden zien wij dat minderjarigen worden aangezocht met behulp van advertenties.

Het benaderen van gezonde kinderen via scholen is een lastige kwestie. Er moet naar ons idee bijvoorbeeld rekening gehouden worden met de mogelijke groepsdruk. Niet ondenkbaar is immers dat kinderen die niet mee (mogen) doen in een vervelende positie verkeren als klasgenootjes wel mee doen. En ook kan alleen al om dat te voorkomen bij de ouders de druk liggen om maar toe te stemmen.

Wij zijn benieuwd naar uw mening en nodigen u uit op het discussieforum (www.nvmetc.nl) te reageren op de volgende stelling.

STELLING:

Advertenties zijn een prima middel om proefpersonen te werven: er moet immers onderzoek gedaan worden en daarvoor zijn nu eenmaal (veel) proefpersonen nodig.

Een toetsingscommissie moet dan ook alleen ingrijpen als evident is dat door de wijze van werven de beslissingsvrijheid van proefpersonen onder druk komt te staan.

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
- dr. Jos I.M. Egger
- drs. Lianne M. Damen

