

Jaargang 14  
Nummer 1  
maart 2010

## In dit nummer

**Redactie-adres:**  
NVMETC  
Joyce von Oerthel  
Secretaresse  
Postbus 904  
7400 AX Deventer  
Mobiel: 06 40361951  
E-mail: [nvmetc@home.nl](mailto:nvmetc@home.nl)  
Site: [www.nvmetc.nl](http://www.nvmetc.nl)

**Redactie:**  
mw. drs. L.M. Damen  
dhr. J. Davids  
mw. dr. Y.E. Donselaar  
mw. mr. R.C.W. van Gils  
mw. J.M. von Oerthel  
mw. K. Ooms  
mw. drs. W.E. van der Voet

Van het bestuur.....	2
<i>Dr. Frits Lekkerkerker, voorzitter</i>	
Algemene Ledenvergadering .....	3
<i>26 mei 2010 te Utrecht</i>	
Nieuwe redactieleden .....	3
<i>Welkom nieuwe METC Forum redactieleden</i>	
Biobank.....	3
<i>Mr. Saskia de Weerd, ambt. Secretaris VCMO</i> <i>Symposium Biobanken en primeur wetsvoorstel 'Zeggenschap</i> <i>Lichaamsmateriaal'</i>	
Biobanken; een schat aan wetenschappelijk informatie. ....	5
<i>Wiesje van der Flier, Charlotte Teunissen, Wally van der Voet</i>	
Zachte Krachten: Reactie op column uitgave 3 - 2009 .....	7
<i>Dr. Madeleine Roovers, filosoof-ethica</i>	
Commissie DOEK .....	8
<i>Drs. Karin Breuker, lid commissie DOEK</i>	
Beoordeling fase 1 genees-middelenonderzoek met gezonde vrijwilligers .....	11
<i>Van de redactie</i>	
Proefpersoonuren .....	11
<i>Drs. Myriam van de Loo, secr. METC UMCU</i>	
Problematiek rondom de lokale uitvoerbaarheid-procedure .....	13
<i>Bibi Blijham, Martin van Dommelen, MPS studenten VU-a'dam</i>	
Colofon .....	15

## Van het bestuur

*dr. Frits Lekkerkerker  
voorzitter*

In het vorige METCforum is uitgebreid verslag gedaan over de discussie naar aanleiding van de brief van de staatssecretaris met betrekking tot het bewaren van materiaal bedoeld voor toekomstig onderzoek (zogenaamde biobanking waaronder ook het parelsnoerinitiatief valt). Een groep deskundigen heeft op uitnodiging van en samen met het bestuur een concept reactie op de brief opgesteld. Kort samengevat komt deze reactie erop neer dat een dergelijke werkwijze onder de WMO zal kunnen en moeten vallen. De concept reactie is ter commentariëring naar alle METC's gestuurd. In totaal zijn hierop 40 reacties (17 van erkende en 23 van lokale METC's) ontvangen, een stimulerende respons. Vrij unaniem blijken de commissies zich achter het door de NVMETC verwoorde standpunt te scharen. Slechts een enkele commissie vindt dat hiervoor wel wetswijziging noodzakelijk is. De CCMO heeft een eigen, iets voorzichtiger, standpunt ingenomen: men acht wetswijziging wel noodzakelijk ter voorkoming van mogelijke juridische procedures.

Medio januari heeft het bestuur de staatssecretaris over het door de METC's gesteunde standpunt bericht. Kort daarop is op het ministerie overleg gepleegd als voorbereiding op het jubileum symposium van de VCMO dat als onderwerp "Biobank onvermijdelijk" had. Bij dit overleg waren NVMETC, FEDERA en CCMO uitgenodigd. Daaruit bleek duidelijk dat het standpunt van de staatssecretaris niet door de praktijk wordt gedragen. Verheugend is dat het ministerie heeft gemeld een eerste concepttekst voor een nieuwe wet om een en ander ook juridisch waterdicht te maken eerst aan het veld voor te leggen. Het ministerie realiseert zich terdege dat deze wet nog een lange weg te gaan heeft en dat een interim oplossing nodig is. Het NVMETC bestuur heeft aangedrongen op een nieuwe brief van de staatssecretaris en adviseert de genoemde opvatting als tussenoplossing. Deze opvatting wordt gesteund door FEDERA.

De discussie over het hervatten van de visitaties blijkt helaas niet eenvoudig te zijn. Het is nog niet gelukt met de CCMO tot afstemming te komen. De CCMO benadrukt haar unieke wettelijke taak om toezicht te houden op het werk van METC's. De NVMETC is van mening dat een 'peer to peer' systeem van visitaties een belangrijke en door iedereen geaccepteerde bijdrage levert aan de kwaliteitsbewaking van geaccrediteerde METC's. De CCMO stelt zich op het standpunt dat een dergelijk visitatie systeem de verantwoordelijkheid is van de NVMETC en dat die niet onder de verantwoordelijkheid van de CCMO kan vallen. Dat is op zich correct en is ook de mening van de NVMETC: de visitaties zijn altijd door de BECO – onder auspiciën van de NVMETC – uitgevoerd.

In de optiek van het bestuur en de BECO kunnen de (administratieve) controle zoals de CCMO die uitvoert en de visitaties zeer goed complementair zijn. In de afgelopen jaarvergadering is reeds bekrachtigd dat er meer openheid zal worden gegeven aan de CCMO over de resultaten van de peer to peer visitaties. Het zou dan ook goed zijn wanneer de NVMETC zou kunnen beschikken over de resultaten van het toezicht van de CCMO. Hierover is nog geen uitsluitel.

Het is jammer dat de langdurige discussie met de CCMO nogal vertragend werkt. Het bestuur heeft besloten, in nauwe samenspraak met de BECO, dat de peer to peer visitaties op korte termijn zullen worden hervat. De kosten van de visitaties moeten en kunnen gedragen worden door de geaccrediteerde METC's. Hiervoor zal de visitatiebijdrage wel dienen te worden verhoogd. Verder zal de BECO moeten worden uitgebreid met een aantal jonge, enthousiaste visitatoren. In de komende tijd zal hiertoe actie worden ondernomen.

Dit visitatiesysteem moet dan, samen met het toezicht van de CCMO bijdragen aan een optimale ethische beoordeling van trials zoals de WMO dat verlangt.

Tijdens het zogenaamde –voorzittersoverleg– bij de CCMO is afgesproken dat onderwerpen die daar besproken worden een betere aanslui-

ting dienen te geven op dat wat bij de METC's leeft. Veel onderwerpen kennen een bredere belangstelling ook van andere leden van METC's. Daarbij zal afgestemd worden over de inhoudelijke onderwerpen die onderwerp van discussie zijn bij de (jaar)vergaderingen van de NVMETC.

Dat er brede belangstelling is voor pregnante onderwerpen hebben de jubileum symposia van BEBO te Assen en de VCMO in Utrecht laten zien.

Ook voor het CCMO symposium in het najaar in Rotterdam was erg veel belangstelling.

Afgesproken is dat uw voorzitter betrokken is bij de agenda voor de onderwerpen die besproken zullen worden bij de discussie tijdens het voorzittersoverleg.

Er is veel werk verzet om nieuwe statuten en huishoudelijk reglement op te stellen. Dat is nu gelukt. Hierbij is dankbaar gebruik gemaakt van de op- en aanmerkingen op eerdere concepten. De belangrijkste wijziging is dat de METC's de leden zullen zijn van de overkoepelende vereniging, in plaats van natuurlijke personen. Daarnaast kent de vereniging toehoorders. Stemrecht wordt beperkt tot leden van de vereniging. De nieuwe statuten maken de NVMETC slagvaardiger. Dat is ook in het belang voor het streven om te bevorderen dat het bestuur als spreekbuis fungeert voor alle METC's. De concepten zullen worden bespreken op de jaarvergadering van 26 mei 2010. Daarnaast zal op de jaarvergadering ruimte zijn voor andere actuele ter discussie staande onderwerpen. De voorbereiding al ver gevorderd. U zult hierover z.s.m. worden geïnformeerd.

## ALGEMENE LEDEN- VERGADERING NVMETC

26 MEI 2010  
13.00-16.30 UUR

JAARBEURS TE UTRECHT

## Nieuwe redactieleden

De redactie van METC Forum is versterkt. Het bestuur heet Kelly Ooms, Yvonne Donselaar en Jan Davids van harte welkom. Het bestuur is blij dat de redactie weer 'op volle sterkte' is en wenst de redactieleden veel succes toe!

## Biobank

*mr. Saskia de Weerd  
Ambtelijk secretaris VCMO*

### Symposium Biobanken en primeur wets- voorstel 'Zeggenschap Lichaamsmateriaal'

*Op 29 januari jl. is er een landelijk symposium georganiseerd in Utrecht. Aanleiding was het 1<sup>e</sup> lustrum van de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)<sup>1</sup>. Dit is een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) die wetenschappelijk onderzoek met mensen beoordeelt. Onderwerp van het symposium was 'Biobank: onvermijdelijk?!' Primeur tijdens dit symposium was dat een lang verwacht concept wetsvoorstel is uitgereikt: 'Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal' door het Ministerie van VWS.*

Biobanken zijn verzamelingen van DNA, lichaamsmateriaal en persoonsgegevens van patiënten. Met gegevens uit Biobanken kan innovatief basaal onderzoek worden gedaan en kunnen ook – commercieel interessante – nieuwe testen worden ontwikkeld. Er is een toenemende vraag naar lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek en naar mogelijkheden om dit te verzamelen, op te slaan en er informatie uit af te leiden. Ook is er een toename van de technologische mogelijkheden om lichaamsmateriaal te bewerken en te gebruiken voor producten. Het is de verwachting dat biobankonderzoek de komende jaren een grote vlucht gaat nemen.

<sup>1</sup> De VCMO betreft een samenwerkingsverband tussen het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein-Utrecht, het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam, het Meander Medisch Centrum te Amersfoort-Baarn-Soest en het Diaconessenhuis te Utrecht-Zeist.

### Vragen bij dit type onderzoek

Er zijn echter ook veel vragen te stellen bij dit type onderzoek. Zo bestaat er (nog) geen wetgeving die medisch ethische toetsing van biobankinitiatieven mogelijk maakt. De juridische status van lichaamsmateriaal is ook onduidelijk. Hoe staat het met de privacy van de deelnemers? Wie is eigenaar van de weefsels en de patiëntengegevens? Mogen deze verkocht worden aan derden? Wat is de rol en het belang van de overheid en het bedrijfsleven?

### Discussie, ook tijdens het symposium

Zoals de vragen al laten zien, is er op dit moment in de praktijk veel onduidelijkheid over het omgaan met lichaamsmateriaal in verband met wetenschappelijk onderzoek. De discussie beslaat diverse terreinen, waarbij de bescherming van de proefpersoon centraal staat. Deze en andere kwesties kwamen aan de orde tijdens het symposium **'Biobank onvermijdelijk?!'** Er kwam een levendige discussie tot stand waarbij alle betrokken gremia (artsen, onderzoekers, wetenschappers, medisch-ethische toetsingscommissies, beleidsmakers, ethici, juristen, Raden van Bestuur van ziekenhuizen en het bedrijfsleven) hun eigen visie naar voren bracht en daarnaast praktijkervaringen deelden. Op de website van de VC MO ([www.vcmo.nl](http://www.vcmo.nl)) staan de presentaties van de sprekers die tijdens dit symposium vanuit hun eigen invalshoek/specialisme een toelichting hebben gegeven op dit onderwerp. Daarnaast zal op de website ook een uitgebreid verslag worden opgenomen van het symposium, dat ruim 100 deelnemers telde. Om alvast een indruk te geven volgt hier een korte samenvatting.

### Samenvatting van de presentaties

Vanuit het perspectief van de onderzoeker koos de heer prof. J.M.M. van den Bosch, longarts en onderzoeker in het St. Antonius Ziekenhuis voor de titel *"Biobank in een perifere ziekenhuis: waanzin of noodzaak?"* Nadat hij een afweging heeft gegeven tussen de argumenten pro en tegen, luidt zijn boodschap dat het zinvol is om ook in een niet-academisch ziekenhuis een Biobank op te richten. Het valt zelfs te overwegen om aan het hebben van en/of het participeren in een Biobank het predicaat kwaliteitsindicator toe te kennen.

Vervolgens is de heer mr. dr. J.A. Bovenberg, advocaat, ingegaan op *"de juridische aspecten van Biobanken"*. Hij gaat in op de belangrijkste juridische issues en de wettelijke kaders van Biobanken. Hij is van mening dat de METC een belangrijke rol speelt bij Biobanken, maar geeft daarbij ook een aantal kanttekeningen. Als suggestie voor de toekomst geeft hij o.a. een duidelijke rol voor de METC die toetst op basis van een juiste, bij voorkeur wettelijke grondslag, die past bij de aard van een Biobank en de aard van het onderzoek op een Biobank. Verder zou een donor reële zeggenschap moeten hebben. De heer Bovenberg concludeert dat een Biobank onvermijdelijk is.

De voordracht vanuit het perspectief van de patiënt is gegeven door de heer C. Smit, (oud) bestuurslid VSOP. Hij heeft als titel voor zijn presentatie *"Biobanken en patiëntenorganisaties: een (inter)nationaal perspectief"*. Patiëntenorganisaties, met name op het gebied van zeldzame en erfelijke afwijkingen, zijn aanjagers van onderzoek (eigen fondsen). Enkele van de meest succesvolle Biobanken in Europa zijn opgezet en gefinancierd door patiëntengroepen in Frankrijk en Italië. Patiëntenorganisaties zijn de ambassadeurs bij uitstek om het belang van Biobanken naar het algemeen publiek duidelijk te maken.

Mw. dr. G.J.M.W. van Thiel, ethica en lid van de VC MO heeft als titel *"Biobanken en ethiek van medisch wetenschappelijk onderzoek: (waar) wringt de schoen?"*. Zij gaat in op het optimaal benutten van biobanken en het aanleggen van nieuwe Biobanken, wie er recht op hebben en hoe toestemming wordt verkregen. Zij geeft aan dat er voor de ethische beoordeling twee relevante contexten zijn. Aan de ene kant de ethiek van het wetenschappelijk onderzoek; de onderzoekscontext en aan de andere kant de ethiek van zorg en behandeling; de therapeutische context. Medisch wetenschappelijk onderzoek bevindt zich afhankelijk van de onderzoekscontext en de therapeutische context op verschillende punten op de lijn van onderzoek en therapie. De schoen gaat wringen naarmate de ethische beoordeling meer vanuit de therapeutische context plaatsvindt. Kenmerken van de biobank dwingen ons te kiezen tussen waarden uit therapeutische context enerzijds en waarden uit de onderzoekscontext anderzijds. Waar de

schoen wringt kan het expliciteren van deze waarden en de keuze sturen en onderbouwen. Vanuit het perspectief van het bedrijfsleven wordt de voordracht verzorgd door de heer J. Groen, directeur van Agendia B.V. met als titel “*Biobanks are key for development of personalized diagnostics*”. De heer Groen geeft een overzicht van de medische markt en hoe een gepersonaliseerd medisch product gepositioneerd kan worden. Hij is van mening dat de ziekenhuizen en academische centra bronnen van inkomsten moeten vinden. Hij geeft aan dat Agendia een spin-off bedrijf is vanuit het AMC en het product van de Mamma Print heeft ontwikkeld dat FDA approval heeft. Agendia is een mooi voorbeeld van een samenwerking tussen een academisch centrum en een commercieel bedrijf. Tot slot houdt de heer mr. P.H.W. M. Francissen, senior medewerkers afdeling Ethiek van het Ministerie van VWS een voordracht met als titel “*Biobanken in relatie tot het wetsvoorstel zeggenschap lichaamsmateriaal*”. Een concept van het wetsvoorstel Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal (WZL) is vandaag voor het eerst uitgereikt aan de deelnemers van het symposium. De heer Francissen gaat in op de diverse belangen van de spelers in het veld, de samenloop van regelgeving lichaamsmateriaal en het onderzoek met proefpersonen, de uitgangspunten en de hoofdlijnen van de WZL. Het WZL is bij VWS digitaal opvraagbaar.

### **Kern van de discussie**

Tijdens het symposium is veel gesproken over de diverse belangen bij Biobanken, waarbij uiteindelijk is geconcludeerd dat een ieder het uiteindelijke belang van de patiënten wel voor ogen heeft. Met name door de bijdrage vanuit de patiëntenvertegenwoordiging is goed naar voren gekomen wat biobanken voor de patiënten kunnen betekenen en dat Biobankonderzoek noodzakelijk is om te zoeken naar nieuwe behandelingen voor patiënten. Gediscussieerd wordt over de mogelijkheden om patiënten meer te betrekken bij biobanken. Het blijkt dat industrie, onderzoekers en patiënten bij Biobanken partners zouden kunnen zijn. Een mooie afsluiting van een interessante vrijdagmiddag.

-----

## **Biobanken; een schat aan wetenschappelijk informatie.**

*Auteurs: Wiesje M. van der Flier<sup>a</sup>,  
Charlotte Teunissen<sup>b</sup>,  
Wally van der Voet<sup>c</sup>*

*Affiliatie: a Alzheimercentrum, afdeling Neurologie en afdeling Epidemiologie & Biostatistiek, b afdeling Klinische Chemie, c afdeling Instituut Ondersteuning Patiëntenzorg, VU Universitair Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland.*

*Contactgegevens: e-mail: [wm.vdflier@vumc.nl](mailto:wm.vdflier@vumc.nl); tel: 020-4440742*

Het verzamelen van klinische gegevens en lichaamsmateriaal zonder dat er een specifieke onderzoeksvraag aan ten grondslag ligt neemt de laatste jaren een vlucht. Een voorbeeld is het Parelsnoer Initiatief ([www.parelsnoer.org](http://www.parelsnoer.org)), dat werd opgericht in 2007 door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Het Parelsnoer Initiatief verzamelt op interuniversitair niveau (alle 8 de UMC's participeren) klinische gegevens en biomaterialen van in eerste instantie 8 ziektebeelden. Hier betogen wij dat deze manier van werken, waarbij het verzamelen van klinische gegevens en lichaamsmateriaal vooraf gaat aan het formuleren van de specifieke vraagstelling in veel gevallen wenselijk is. Het leidt tot efficiënter gebruik van de gegevens en grotere wetenschappelijke output. Daarmee komt het uiteindelijk patiënt en maatschappij ten goede.

In dit betoog wordt gesproken over het verzamelen van (i) klinische gegevens zoals demografische gegevens, medische voorgeschiedenis, testresultaten en beeldmateriaal; deze gegevens worden opgeslagen in een database. Daarnaast wordt gesproken over het verzamelen van (ii) lichaamsmateriaal, zoals bloed, liquor of urine in een biobank. Klinische gegevens zijn nodig om het lichaamsmateriaal te karakteriseren, maar kunnen tevens los daarvan worden gebruikt. Immers, vragenstellingen over klinisch beloop, risicofactoren et cetera kunnen ook op zichzelf van groot belang zijn. Vanuit onderzoeksoogpunt is een verschil

tussen deze twee categorieën dat het lichaamsmateriaal “op” raakt na gebruik, terwijl de klinische gegevens telkens opnieuw gebruikt kunnen worden.

Weliswaar ligt er aan een klinische database of aan een biobank geen specifieke onderzoeksvraagstelling ten grondslag. Toch is het een misvatting om te denken dat het gaat om in het wilde weg verzamelen van gegevens en lichaamsmateriaal. Er is immers wel degelijk sprake van algemene vraagstellingen. Database en biobank zijn opgericht met als doelstelling het identificeren en ontwikkelen van nieuwe (bio)markers voor vroegdiagnostiek, differentiaal diagnostiek, prognostiek en monitoren van ziektebeloop. Daarnaast is er de vraagstelling van het vinden van therapie, waarvoor een biobank nuttig materiaal kan leveren.

Er zijn een aantal redenen waarom het zinvol is een verzameling van lichaamsmateriaal aan te leggen die aanwendbaar is voor meerdere specifieke vraagstellingen.

1. Verzameling van klinische gegevens en lichaamsmateriaal duurt lang en is kostbaar, vooral omdat grote patiëntengroepen nodig zijn. Bovendien is het verzamelen van het lichaamsmateriaal alleen niet genoeg; het is de klinische follow-up en/of de beschikbaarheid van beschrijvende en aanvullende informatie vanuit andere modaliteiten (e.g. imaging) die een dataverzameling echt waardevol maken. Wanneer eenmaal een verzameling van lichaamsmateriaal van een grote groep goed gekarakteriseerde patiënten met klinische follow-up aangelegd is, biedt dit de mogelijkheid tot het beantwoorden van meerdere vraagstellingen. Een nieuwe verzameling aanleggen voor een onderzoeksvraag in relatie tot één nieuwe biomarker is nauwelijks te doen in termen van aantal jaren benodigde investering.
2. Iedere specifieke vraagstelling kent veelal dezelfde opbouw en randvoorwaarden. Of het nu gaat om het bepalen van het eiwit amyloid-beta in de liquor of ditzelfde eiwit in bloed, of om een nieuwe potentiële marker die nu nog niet bekend is, telkens is sprake van variaties op de algemene vraagstelling: het identificeren en ontwikkelen

van nieuwe biomarkers. Voor deze vraagstellingen zijn telkens goed gekarakteriseerde groepen patiënten en gezonde personen nodig. Binnen het Alzheimer-onderzoek is op dit moment met name de groep van patiënten met milde cognitieve stoornissen, die een groter risico op de ziekte van Alzheimer hebben essentieel voor veel vraagstellingen: heeft de biomarker voorspellende waarde voor het ontwikkelen van de ziekte in de toekomst.

3. Lichaamsmateriaal kan in hele kleine hoeveelheden worden opgeslagen (e.g. in cupjes van een halve milliliter). Eén buisje lichaamsmateriaal wordt verdeeld over meerdere van deze kleine eenheden. Een halve milliliter lichaamsmateriaal is vaak toereikend om meerdere bepalingen te verrichten. Juist omdat het lichaamsmateriaal bijzonder en waardevol is, is het niet wenselijk om lichaamsmateriaal af te nemen met als doel het testen van slechts één nieuwe marker voor één wetenschappelijke vraagstelling. Dit werkt verspilling in de hand.
4. Ontwikkelingen in het veld gaan snel; wanneer zich een nieuwe potentiële marker aandient, is het zaak er snel op in te kunnen springen. Juist dan zijn bestaande verzamelingen heel waardevol, vooral wanneer ze klinisch goed gekarakteriseerd zijn, met voldoende follow-up.
5. Het gestructureerd opslaan van klinische gegevens en lichaamsmateriaal van *alle* bezoekende patiënten heeft als voordeel dat de patiëntenverzameling zo representatief mogelijk is voor de gehele patiëntengroep. Bij het gericht werven van patiënten voor specifieke vraagstellingen zijn het bijvoorbeeld de meest gezonde of meest gemotiveerde patiënten die meedoen aan het onderzoek.

Binnen het Alzheimercentrum VUmc vindt de routine diagnostiek sinds jaren plaats op een gestandaardiseerde wijze, die het mogelijk maakt de verzamelde gegevens ook aan te wenden voor wetenschappelijke doeleinden. In onze ervaring zijn de meeste patiënten gaarne bereid om bij te dragen aan de wetenschap, juist omdat zij (vreezen te) lijden aan een aandoening

waar op dit moment nog weinig aan te doen is. Wij ervaren een enorme bereidwilligheid om bij te dragen aan een oplossing voor de toekomst. Aan alle patiënten wordt gevraagd of bloed, urine en liquor opgeslagen mogen worden voor biomarker-onderzoek. Opslag van het biomateriaal gaat zorgvuldig; alle materiaal wordt opgeslagen onder een code. Er zijn procedures om zorgvuldig af te wegen voor welk onderzoek het materiaal gebruikt wordt.

Terugkijkend op de keuze – zo'n 10 jaar geleden – om te beginnen met de aanleg van de biobank, kunnen we nu constateren dat deze zijn investering dubbel en dwars heeft opgeleverd. In deze periode zijn mede dankzij ons onderzoek een drietal liquor eiwit-markers inderdaad “blijvers” gebleken; deze markers doen intussen rap hun intrede in de routine diagnostiek. Zij vormen op dit moment nog geen onderdeel van de diagnostische richtlijnen, maar het is zeer waarschijnlijk dat ze bij de volgende versie van de richtlijnen zullen worden toegevoegd. Na de eerste diagnostische vraagstellingen volgden vraagstellingen over cross-validatie met andere modaliteiten (i.e. imaging), over prognose (bruikbaarheid om dementie te voorspellen) en monitoren (nut voor het volgen van de ziekte over de tijd). Nu de biomarkers meer “established” raken, geeft de biobank de mogelijkheid data uit te wisselen met andere onderzoeksgroepen, wat heeft geleid tot belangrijke internationale samenwerkingen (e.g. Mattsson, JAMA 2009). Bovendien geeft de biobank de mogelijkheid om snel in te springen op nieuwe ontwikkelingen. Een voorbeeld hiervan is dat we op dit moment bezig zijn met het isoleren van microRNA uit liquor. De verwachtingen over deze nieuwe klasse van biomoleculen zijn hooggespannen, en door de aanwezigheid van de biobank kunnen we als één van de eersten onderzoeken of microRNA's inderdaad nuttig kunnen zijn voor de diagnostiek van dementie.

Concluderend betogen we dat het gestructureerd opslaan van klinische gegevens en lichaamsmateriaal zonder dat er van tevoren een specifieke vraagstelling is vastgelegd belangrijke wetenschappelijke en klinische inzichten op kan leveren. Het stelt de wetenschapper in staat om snel in te spelen op

nieuwe ontwikkelingen, en om onverwachte dwarsverbanden tussen verschillende soorten gegevens (bijvoorbeeld liquor biomarkers in relatie tot imaging) te leggen. De structurele verzameling van klinische gegevens en lichaamsmateriaal komt uiteindelijk de volksgezondheid ten goede. Het garandeert de patiënt dat er optimaal gebruik wordt gemaakt van de verzamelde gegevens, hetgeen op de lange duur de kennis over de ziekte en daarmee de patiënt ten goede komt.

-----

## Reactie op column Uitgave 3 - 2009

*dr. Madeleine Roovers  
Filosoof-ethica*

### ZACHTE KRACHTEN

In het NVMETC *Forum* van december 2009 beziet Sara van Epenhuysen bezorgd de gang van zaken rond de medisch-ethische toetsing. Toetsen, controleren, adviseren, delegeren, uit al deze verschillende taken, uitgevoerd door verschillende mensen, moet een METC oordeel niet alleen kunnen ontstaan, maar ook gerechtvaardigd worden? Kan dat wel? “Hoeveel mandaten kan ethisch toetsen verdragen?”

Uit haar bespiegelingen klinkt een zekere wanhoop. Verdwalen we niet in een woud van gescheiden verantwoordelijkheden? Hoe lopen de verbindinglijnen tussen mensen en hun vakdisciplines?

Kunnen we elkaar wel vertrouwen in onze verschillende competenties?

We zullen wel moeten. Niemand is immers een ‘gespecialiseerde allrounder.’

We zijn professionals. Tenminste, dat willen we toch zijn? De ijkpunten van professionaliteit liggen behalve in de omgang met de vaktechnische aspecten ook in het omgaan met zichzelf. De reflectie op het eigen gedrag en de onderliggende dynamiek daarvan bepalen de mate van professionaliteit.

Waar zou die reflectie zich hier op kunnen richten? De Engelse filosoof David Hume schreef rond 1750 in de *Enquiries Concerning Human Understanding* vrij vertaald: “...bovendien kan

men constateren dat zin voor nauwkeurigheid, hoe dan ook verworven, elke kunst en elk beroep, ook wanneer zij betrokken zijn bij handel en wandel, tot grotere volmaaktheid brengt en ze dienstbaar maakt aan de belangen van de gemeenschap. De politicus zal een bredere en subtielere blik verwerven bij het delegeren en in evenwicht houden van de macht; de rechtsgeleerde meer methode en subtielere uitgangspunten in zijn betogen; en het grote publiek meer regelmaat in zijn bezigheden, meer omzichtigheid in zijn plannen en acties...”.

Juist. Nauwkeurigheid dus. In het uitpluizen van de protocollen, in het nadenken over de consequenties, in het schrijven van informatiebrieven, in het voorlichten van proefpersonen, in het opletten in de vergaderingen. Nauwkeurigheid, aandachtigheid, toewijding aan de taak van het moment. Het geweten zegt wel of het genoeg was. Of niet. Het zijn de zachte krachten die het leven dragen.

NB:

O jee, die zachte krachten...

De ‘normerende documenten’, zoals Sara van Epenhuyzen ze noemt, de procedures, de regels en de wetten zijn niets anders dan moties van wantrouwen, ingesteld om de moraal op het juiste pad te houden. Maar ze moeten wel blijven, deze ‘normerende documenten’. Vertrouw op God, maar bind je kameel vast!

-----

## Commissie DOEK

*mr. drs. Karin Breuker  
lid commissie DOEK*

### Een kort stukje achtergrond.

De CCMO gaf in haar jaarverslag van 2006 aan dat de WMO tot gevolg heeft dat medisch wetenschappelijk onderzoek waarvan kinderen geen baat kunnen hebben (art. 4 WMO) en waarbij de bezwaren meer dan minimaal zijn en de risico's meer dan verwaarloosbaar, soms niet in Nederland kan worden uitgevoerd. De CCMO heeft het Ministerie van VWS gevraagd hier nader onderzoek naar te laten doen. Het Ministerie van VWS heeft vervolgens een onafhankelijke commissie van deskundigen

benoemd onder voorzitterschap van prof. J.E.Doek.

In december 2007 is de commissie Doek voor het eerst bijeengekomen. Nadien heeft de commissie vele malen intensief vergaderd, de leden van de commissie hebben diverse notities geschreven, ieder vanuit hun eigen discipline. Deze notities vormen mede de basis van het in november 2009 aan de staatssecretaris uitgereikte rapport: Medisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland, Advies commissie Doek.

### Uitgangspunten

Tijdens de vergaderingen en gaandeweg de ontwikkeling en aanscherping van de notities zijn een drietal uitgangspunten benoemd. Het is van belang hiervan kennis te nemen. De commissie is zich bewust van de lichamelijke en psychische kwetsbaarheid van kinderen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. De belasting van het kind, niet alleen de fysieke, maar ook de psychische belasting, heeft de commissie zwaar laten wegen in haar advies.

De commissie constateert voorts dat in Nederland onvoldoende (geneesmiddelen)-onderzoek plaatsvindt gericht op de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen en de ontwikkeling van goede zorg voor zieke kinderen. Uit een oogpunt van rechtvaardigheid zouden kinderen in gelijke mate van de vooruitgang van de geneeskunde moeten kunnen profiteren als volwassenen. Kinderen hebben immers recht op goede zorg. De kwetsbaarheid van zieke kinderen vraagt, naar de mening van de commissie, zelfs om extra inspanning om te komen tot verbetering van de zorg en de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen. De commissie heeft bovendien oog gehad voor de internationale ontwikkelingen die sinds de inwerkingtreding van de WMO (Nederland liep immers voorop met de WMO) hebben plaatsgevonden, zoals de Europese GCP-richtlijn, de Europese verordening geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik, het VN verdrag en het aanvullend Protocol bij het Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde.

De commissie heeft getracht in haar advies een evenwicht te vinden op basis van de medische,



juridische, psychologische en ethische analyses en verkenningen. Zij is van mening dat bij medisch-wetenschappelijk onderzoek bijzondere bescherming van kinderen noodzakelijk is. Zij vindt echter dat de belemmering die de WMO bevat voor belangrijke vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen niet strookt met het belang van en de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen.

### **Samenvatting Advies Commissie Doek**

De commissie formuleert in haar advies een aantal aanbevelingen waarbij zij meent het juiste midden te hebben gevonden tussen bescherming van het kind enerzijds en het belang van medisch wetenschappelijk onderzoek anderzijds. De WMO bevat voor wetenschappelijk onderzoek met kinderen een 'nee, tenzij-uitgangspunt', namelijk een verbod, tenzij er aan bepaalde voorwaarden is voldaan. De commissie is van mening dat dit niet meer past bij de erkenning van kinderen als in beginsel gelijkwaardige dragers van rechten.

De commissie concludeert dat het 'nee, tenzij-uitgangspunt' van de WMO niet strookt met het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. De commissie beveelt derhalve aan het 'Nee, tenzij', te wijzigen in 'Ja, mits'.

De 'mitsen' zullen omgevormd moeten worden tot voorwaarden. De commissie verwoordt hiervoor een aantal aanbevelingen, die ik in het hiernavolgende kort zal aangeven.

### **1. Therapeutisch versus niet therapeutisch**

De commissie adviseert het gebruik van dit onderscheid te ontmoedigen. Te vaak wordt het zo strikt toegepast dat onderzoek, waarvan niet op voorhand vast staat dat er een voordeel voor de proefpersoon kan zijn, al om die reden bij toetsing wordt afgewezen. Hierdoor wordt er geen recht meer gedaan aan aspirational benefit, collateral benefit en future potential benefit.

Anderzijds wordt bij onderzoek dat wel voordeel kan opleveren voor de proefpersoon, door de commissie geconstateerd dat de mogelijke belangen van de studie niet altijd opwegen tegen de risico's en bezwaren voor de proefpersoon. Dit onderscheid zou dus niet meer bepalend moeten zijn bij de toetsing van medisch wetenschappelijk onderzoek.

### **2. Aansluiting van de WMO op de GCP-richtlijn bij interventieonderzoek**

De commissie heeft een aantal belangrijke verschillen geconstateerd tussen de huidige WMO en de GCP-richtlijn, waarbij zij van mening is dat belangrijke vereisten uit de GCP-richtlijn onvoldoende in de WMO tot uitdrukking komen. Bijvoorbeeld de eis om pijn, ongemak, angst en andere te voorzien risico's te minimaliseren. (Ik verwijs hiervoor naar de volledige tekst van het advies.) Derhalve beveelt zij aansluiting op de GCP richtlijn aan.

De commissie adviseert dat interventieonderzoek (alle vormen) met kinderen alleen mag worden verricht, als het:

- enig rechtstreeks voordeel inhoudt voor de betreffende proefpersoon of voor de groep waartoe de proefpersoon behoort;
- de risico's en bezwaren in het protocol worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd, onder de voortgaande verplichting deze verder zo veel mogelijk te minimaliseren;
- enig verband houdt met de gezondheidstoestand van de proefpersoon;
- groepsgebonden is;
- van essentieel belang is om de resultaten uit eerder onderzoek te kunnen bevestigen van onderzoek met personen die wel toestemming kunnen geven,
- en er toestemming verkregen is van het kind en, als het ouder is dan 11 jaar, ook van zijn ouders en/of voogd. (onder de 11 jaar moet er zonder meer toestemming van de ouders/voogd zijn; wel blijven ook dan de regels omtrent verzet van toepassing).

### **3. Medisch wetenschappelijk observationeel onderzoek**

Bij observationeel onderzoek wordt de bestaande situatie bestudeerd van een gezonde of van een zieke persoon. Het is bijna altijd onderzoek dat geen direct voordeel heeft voor de proefpersoon zelf. Als het gaat om onderzoek naar normaalwaarden bij gezonde kinderen kan ook niet gesteld worden dat de resultaten ten goede zullen komen aan de groep waartoe de proefpersoon behoort. Uitvoering van dergelijk onderzoek is nu verboden, omdat al gauw de risico's en bezwaren niet verwaarloosbaar zijn.

De commissie acht dergelijk onderzoek wel van groot belang, omdat het de basisgegevens levert voor verder onderzoek en onderzoek gericht op de ontwikkeling van diagnostiek, maar wil voor kinderen onder de 12 jaar (bij observationeel onderzoek) wel de absolute vereisten van artikel 4 van de WMO handhaven, teneinde deze groep optimale bescherming te bieden. De commissie beveelt daarom het volgende aan:

- Handhaaf voor observationeel onderzoek met kinderen onder de 12 jaar, het absolute karakter van de eisen betreffende de risico's en bezwaren, maar sluit op dat punt aan bij het VRMB en vervang de term 'verwaarloosbaar' door 'minimaal'.
- Stel aan observationeel onderzoek met kinderen tot 18 jaar de volgende eisen : groepsgebonden, vereiste toestemming kind/ouders/voogd, definitie van risico's en bezwaren in protocol en permanente controle hierop, onder de voortgaande verplichting deze verder zoveel mogelijk te minimaliseren.

#### 4. Proportionaliteitsafweging

Ieder kind is anders. Er zijn verschillen in leeftijd met de daarbij horende verschillen in ontwikkeling en uiteraard verschillen tussen zieke en gezonde kinderen. De diversiteit van aandoeningen en ziekten is groot. De gevolgen ervan lopen uiteen wat betreft de ernst van de beperkingen, de duur ervan en het perspectief. Dit betekent dat de risico's en bezwaren die deelname aan onderzoek met zich mee kan brengen ook uiteenlopen, zowel fysiek als psychisch. Ook bestaan er tussen kinderen uit één (onderzoeks)categorie onderling verschillen in ontwikkelingsniveau, (psychische) kwetsbaarheid en sociale ondersteuning.

De commissie is daarom van mening dat bij de proportionaliteitsafweging, die de ethische commissie maakt bij de beoordeling van een onderzoeksprotocol, de omstandigheden van de categorie proefpersonen moeten worden betrokken. Gedacht kan worden aan de leeftijd, de ernst van de aandoening, het stadium van de aandoening, (progressieve) verloop van de aandoening, de schade die de aandoening met zich meebrengt, en (het ontbreken van) mogelijke alternatieve behandelingen. Dit zou moeten leiden tot aanpassing van artikel 3 WMO.

Verder vindt de commissie dat ook bij de inclusie van individuele kinderen per geval moet worden bekeken of bij deelname de bezwaren en de risico's voor dat betreffende kind proportioneel zijn ten opzichte van het belang van het onderzoek voor het kind. Artsen en onderzoekers moeten hierop gewezen worden. De commissie adviseert verder te bevorderen dat onderzoek bij kinderen wordt uitgevoerd in een omgeving waarin professioneel wordt gewerkt in een kindvriendelijke setting.

#### 5. Van onderzoeksobject naar onderzoeks-subject.

De commissie onderschrijft het belang van het Verdrag inzake de rechten van het kind voor de positie van het kind op het terrein van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In dit licht constateert de commissie dat de bescherming van het kind in de WMO nauwelijks ruimte laat om het kind zelf naar eigen waarden en opvattingen keuzes te laten maken. Zij krijgen daarbij bijvoorbeeld geen of onvoldoende kans invulling te geven aan altruïsme.

Aangenomen mag worden dat oudere kinderen beter in staat zijn dan jongere kinderen in te schatten en te begrijpen wat deelname aan een wetenschappelijk onderzoek betekent en wat het belang van het wetenschappelijk onderzoek is. Bij wetenschappelijk onderzoek met jonge kinderen is het dan ook redelijk meer nadruk te leggen op bescherming in de sfeer van negatieve vrijheid en bij oudere kinderen meer elementen van positieve vrijheid in te brengen. De commissie wil in overweging geven om voor wat betreft de leeftijd te bezien of de WMO meer kan aansluiten op de Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst. Verder beveelt zij aan te bevorderen dat in de mate waarin het jongere kind in staat is te begrijpen waar het om gaat, rekening wordt gehouden met de wil van het jongere kind.

#### Tenslotte

Tot zover een korte indruk van het Advies van de Commissie Doek.

En nu nog het vervolg: de implementatie van het advies in de wetgeving. De staatssecretaris heeft op 26 november 2009 het belang van het advies onderschreven en toegezegd nader te

onderzoeken op welke wijze aan de adviezen van de commissie gehoor kan worden gegeven.

-----

## Beoordeling fase 1 geneesmiddelenonderzoek met gezonde vrijwilligers

*Door de redactie*

Het NVMETC-symposium van 6 november 2008 te Amsterdam had als thema "fase 1 studies" (zie *METCforum* 1, 2009 voor een terugblik op dit symposium). In dit symposium werd door een Clinical Research Organisation (CRO) aandacht besteed aan de vraag aan welke eisen een METC zou moeten voldoen, als deze fase 1 geneesmiddelenonderzoek met gezonde proefpersonen beoordeelt. Deze CRO vond het van belang dat de METC begrip voor en ervaring met fase 1 geneesmiddelenonderzoek heeft, bereid moet zijn om in te spelen op nieuwe ontwikkelingen op het betreffende gebied, om kan gaan met speciale procedures voor de beoordeling van dit type onderzoek, kan werken met korte tijdslijnen en bereid moet zijn tot intensieve interacties met de CRO. Dit riep bij de redactie de vraag op of er METC's zijn die aparte procedures hanteren voor de beoordeling van fase 1 geneesmiddelenonderzoek met gezonde proefpersonen.

De redactie is benieuwd naar de ervaringen van uw METC met de beoordeling van fase 1 geneesmiddelenonderzoek met gezonde vrijwilligers.

- Heeft uw commissie ook speciale procedures getroffen of afspraken gemaakt met onderzoekers cq. CRO's (bijv. over de beoordeling van SUSAR's)?
- Is een snelle beoordeling van dit type onderzoek (bijv. een eerste beoordeling binnen 14 dagen) naar uw mening mogelijk c.q. wenselijk?

Reactie kunnen ingezonden worden naar [nvmetc@home.nl](mailto:nvmetc@home.nl).

-----

## Proefpersoonuren

*drs. Myriam van de Loo,  
secretaris METC UMC Utrecht.*

**De CCMO staat op het standpunt dat het niet is toegestaan om proefpersoonuren (studiepunten) te geven aan studenten in ruil voor deelname aan WMO plichtig onderzoek. De METC van het UMC Utrecht vraagt zich af of hiervoor onder bepaalde voorwaarde ruimte kan worden gegeven.**

In het licht van de oproep van drs. Lianne Damen in *METCforum* nr 1, 2009 (pagina 5), hier een voorstel van de METC van het UMC Utrecht op basis van overleg binnen onze commissie, na raadplegen van de Faculteit Sociale Wetenschappen (FSW) van de Universiteit Utrecht.

Proefpersoonuren zijn uren die een student Sociale Wetenschappen gedurende zijn opleiding moet besteden aan deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Het betreft in Utrecht 10 uur<sup>2</sup> in de bachelor fase. De student kan kiezen uit een lijst van wetenschappelijke onderzoek met de daaraan verbonden aantal proefpersoonuren, die de faculteit beschikbaar stelt.<sup>3</sup> De FSW stelt zich daarbij op het standpunt dat het leerzaam is om te ervaren hoe het is om onderzoek te ondergaan als proefpersoon.

De CCMO is van mening dat het niet wenselijk is om studenten in ruil voor studiepunten in te zetten als proefpersoon bij WMO plichtig onderzoek. Hierbij wijst zij op art. 5 van de WMO, waarin wordt bepaald dat er geen sprake mag zijn van een afhankelijkheidsrelatie. Dit artikel kan betrekking hebben op diegenen die het onderzoek verricht, uitvoert of diegene die de proefpersonen werft. In het geval van proef-

<sup>2</sup> Andere voorbeelden: UvA 10, RU 16, UvT 20 uur. Soms een keuze uit WMO plichtig en niet-WMO plichtig onderzoek.

<sup>3</sup> Enkele faculteiten waaronder de RU Nijmegen en de UvA hanteren een clause, waarin studenten, die bezwaren hebben om als proefpersonen te functioneren, bij de examencommissie een gemotiveerd verzoek kunnen indienen om van de verplichting geheel of gedeeltelijk te worden vrijgesteld. Bij inwilliging van dit verzoek geeft de examencommissie dan een vervangende studieopdracht.

persoonuren kan men spreken van een afhankelijkheidsrelatie tussen hoogleraar en student. Er hoeft namelijk niet per definitie een juridische verhouding te bestaan, het kan ook gaan om een feitelijke verhouding.

Op het verbod op de afhankelijkheidsrelatie bestaat een uitzondering, namelijk wanneer het de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen (therapeutisch onderzoek) of wanneer het onderzoek niet kan worden verricht zonder de medewerking van de proefpersoon uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort (groepsgebonden). De CCMO constateert in de onderhavige discussie dat hier meestal geen sprake van is, aangezien het gaat om 'gezonde' studenten, die meedoen aan het onderzoek in het kader van het behalen van hun studiepunten. Het is daarbij de vraag of de student wel echt vrijwillig aan het onderzoek deelneemt. Het lijkt de CCMO dan ook zowel ethisch als juridisch onjuist om studenten voor studiepunten in te zetten bij medisch-wetenschappelijk onderzoek dat onder de WMO valt.

Ook aan onze METC wordt met enige regelmaat sociaal wetenschappelijk onderzoek voorgelegd dat onder de WMO valt, waarmee de student proefpersoonuren kan verdienen (om te zetten in studiepunten). De FSW van de Universiteit Utrecht, waar dit onderzoek in veel gevallen van afkomstig is, stelt daarbij het behalen van een aantal proefpersoonuren verplicht.

De METC erkent dat druk op vrijwillige deelname hier het pijnpunt is. Als voortgang van de studie afhankelijk wordt van deelname aan een onderzoek dan zou mogelijk onderdwang tot deelname worden besloten. Tegelijkertijd is zij het eens met de FSW dat het leerzaam is om ook als proefpersoon aan onderzoek te hebben deelgenomen. Net zoals medische studenten een lichamelijk onderzoek door medestudenten ondergaan en daarvan leren, zo is het ook zinnig om als FSW student een keer een onderzoek te hebben ondergaan als proefpersoon.

De METC van het UMC Utrecht heeft daarom in overleg met de decaan van de FSW gezocht

naar een gebalanceerde regeling. Daarbij heeft zij vooral gezocht naar wegen om de keuzevrijheid van de student te verruimen. Zij is geneigd in te stemmen met de regeling betreffende de proefpersoonuren onder voorwaarde dat aan de volgende punten is voldaan:

1. Verruiming van de periode waarin proefpersoonuren kunnen worden verzameld, waardoor studenten meer tijd hebben om hun 10 verplichte uren te maken. In die verruimde periode is het aanbod aan projecten groter en valt er dus meer te kiezen. Concreet betekent dit dat men al in het 1e jaar van de bachelor fase als proefpersoon kan deelnemen.
2. Deelname aan een masteropleiding van bachelor studenten niet afhankelijk stellen van de ingangseis van de 10 vervulde proefpersoonuren. Ook op deze manier krijgt de student meer tijd om aan de eis te voldoen via studies van keuze, zolang dit maar gebeurt voor afronding van de masterfase.
3. De keuzemogelijkheid vergroten door via één loket informatie te verstrekken aan studenten over al het onderzoek waaraan men als student deel kan nemen om de verplichte uren te maken, maar bijv. ook om geld bij te verdienen. Dit vergroot het aanbod waardoor studenten ook weer meer te kiezen hebben.
4. Studenten de mogelijkheid bieden om via deelname als proefpersoon aan onderzoek van andere disciplines de verplichte uren te maken, zoals pedagogisch en medisch onderzoek. Het zelfde geldt voor onderzoek van andere faculteiten in het land.
5. Gemaakte proefpersoonuren ten volle benutten door in geval van voortijdige beëindiging van deelname de student naar rato van de deelname te vergoeden in termen van proefpersoonuren.
6. Een alternatief bieden voor personen die principieel niet willen deelnemen aan WMO-onderzoek voor proefpersoonuren.

Bovengenoemde voorwaarden van de METC zijn een poging om een breed verbreide praktijk in goede banen te leiden, zodat de studenten in

vrijheid kunnen kiezen en voor hen nuttige ervaring kunnen opdoen.

Vooralsnog houdt de METC van het UMC Utrecht het CCMO-beleid aan. Wij zijn benieuwd naar de ervaringen van andere commissies met dit type onderzoek.

-----

## Problematiek rondom de lokale uitvoerbaarheid-procedure

*Bibi Blijham,*

*MPA student Vrije Universiteit Amsterdam*

*Martin van Dommelen,*

*MPA student Vrije Universiteit Amsterdam*

### Introductie

Nederland staat al jaren als klinisch onderzoeksland goed aangeschreven. In eerste instantie, levert het doen van klinisch onderzoek een bijdrage aan de kwaliteit van de zorg omdat er efficiëntere en veiligere zorg kan worden aangeboden. Daarnaast levert het onderzoek naar medicijnen en zorg 600 miljoen euro op per jaar en is daarmee de grootste Research & Development sector in Nederland. De afgelopen jaren gaan er steeds meer geluiden op dat Nederland niet efficiënt omgaat met de mogelijkheden die het heeft op het gebied van klinisch onderzoek en dat Nederland daardoor minder aantrekkelijk aan het worden is als onderzoeksland. Eén van de redenen daarvoor is dat de toetsingsprocedure vaak een vertragende factor is tijdens de initiatie van klinische studies. Waar de totale toetsingsprocedure idealiter in 60 dagen afgerond zou kunnen worden meldt Nefarma dat de gemiddelde doorlooptijd in 2008, 196 dagen bedroeg. Vooral de procedure omtrent de lokale uitvoerbaarheid lijkt voor veel vertraging te zorgen in het opstarten van klinisch onderzoek. Deze vertraging is erg kostbaar voor zowel de industrie als de academici en zou op de lange termijn als gevolg kunnen hebben dat het klinische onderzoek uit Nederland wegtrekt.

In dit artikel worden twee onafhankelijke onderzoeken naar de vertragende factoren in de lokale uitvoerbaarheid samengenomen en ge-

presenteerd. Het eerste onderzoek is uitgevoerd bij de METC Noord-Holland, het tweede vond plaats bij Nefarma, vereniging voor de innovatieve geneesmiddelen industrie in Nederland.

### Methoden

Aan de hand van een literatuurstudie zijn de relevante actoren in de toetsingsprocedure in kaart gebracht. Het werd belangrijk geacht om verschillende actoren te betrekken in het onderzoek om zo alle visies in kaart te brengen. De actoren zijn ruwweg onder te brengen in de volgende groepen: leden van METCs, de CCMO, artsonderzoekers, de farmaceutische industrie (incl. CRO's) en mensen in de organisatie van ziekenhuizen.

In totaal hebben er 33 interviews plaatsgevonden waarbij alle bovengenoemde groepen vertegenwoordigd waren. Alle interviews waren semigestructureerd en hadden als primair doel om de vertragende factoren binnen de lokale uitvoerbaarheidprocedure boven tafel te krijgen. Bij 20 interviews was het subdoel het ontwikkelen van een causaal analyse en hierbij waren de vragen meer causaal gericht. De resterende 13 interviews hadden als subdoel om het gehele communicatie en informatieproces in kaart te brengen.

### Resultaten

Uit dit onderzoek blijkt dat de lokale uitvoerbaarheidprocedure door de meeste geïnterviewden wordt ervaren als traag en inefficiënt. Het blijkt een zeer tijdsintensief proces om lokale centra toe te voegen aan een klinische studie. Volgens de Richtlijn Externe Toetsing van de CCMO ligt de verantwoordelijkheid voor het afgeven van een lokale uitvoerbaarheid verklaring normaliter bij de Raad van Bestuur van het desbetreffende centra of ziekenhuis. Een bevinding die in het veld inmiddels als normaal wordt beschouwd is het doorschuiven van de verantwoordelijkheid van de Raad van Bestuur naar de lokale commissie in de meeste ziekenhuizen. Dit zorgt voor meerdere negatieve en vertragende oorzaken binnen de procedure.

Eén van de hoofdoorzaken is dat de procedures van de verschillende lokale commissies geen uniformiteit lijken te kennen. Het merendeel

van de geïnterviewden geven aan dat de indiener zich bij elke commissie afzonderlijk dient te verdiepen in de daar geldende procedure. Aspecten waarin de procedures niet overeenkomen zijn onder andere de lijst met aan te leveren documenten, wijze van indienen, de gehanteerde tarieven en de gehanteerde procedure omtrent het doorsturen van de lokale goedkeuring naar de Raad van Bestuur (soms doet de lokale commissie dit zelf en soms is de indiener hier zelf verantwoordelijk voor).

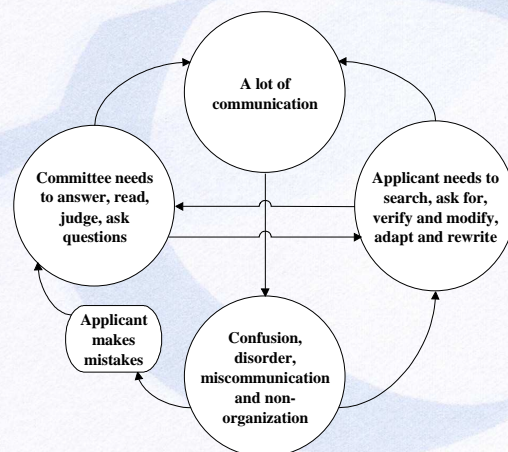
Daarnaast komt het vaak voor dat een lokale commissie de centrale ethische toetsing herhaalt. Inhoudelijke aspecten uit het protocol worden bij de lokale toetsing soms opnieuw bekeken terwijl er volgens de richtlijn alleen gekeken dient te worden of de studie logistiek plaats kan vinden in het desbetreffende centrum. Een gevolg hiervan is dat lokale commissies zowel een centrale als lokale toetsing doet wat zeer tijdsintensief is voor zowel de commissie als de indiener. Redenen voor deze dubbele toetsing die de geïnterviewde commissies aangeven zijn; te weinig vertrouwen in de centrale commissie, de grote eigen verantwoordelijkheid voor het ziekenhuis, wetenschappelijke motivatie van de leden van de lokale commissie en het min of meer blijven hangen in de oude rol van ethische commissie.

Eén specifiek document in de toetsingsprocedure dat volgens het merendeel van de geïnterviewden voor veel problemen zorgt is de patiënteninformatie (PI). De inhoud van dit document dient regelmatig te moeten worden aangepast. Het document wordt door de lokale commissies beoordeeld als bijvoorbeeld te lang en het taalgebruik te moeilijk, ook al is het door de centrale commissie al goedgekeurd. Hier speelt wederom het verantwoordelijkheidsgevoel van de commissies richting de patiënt en het ziekenhuis een belangrijke rol. Aan de andere kant is de indiener vaak verplicht de template PI van de sponsor (in het geval van een CRO) of het internationale hoofdkantoor te gebruiken terwijl bij voorbaat al bekend is dat deze niet voldoet aan de gestelde eisen van de commissies.

Alhoewel de richtlijn voorziet in parallelle toetsing blijkt in de praktijk dit niet altijd het geval. Waar de industrie de procedures graag tegelijkertijd laat lopen om op deze manier efficiënt

tijdsmanagement te laten zien, wordt dit regelmatig geweigerd door de lokale commissies. Commissies geven aan dat ze een studie niet lokaal willen beoordelen als er nog geen centrale toetsing is gedaan door de centrale commissie omdat ze dubbel werk willen voorkomen.

Kijkend naar de causaal analyse is zichtbaar dat in het midden van deze analyse een belemmerende factor staat, namelijk het feit dat er veel verwarring, onoverzichtelijkheid en miscommunicatie binnen de procedure is. Zoals hierboven al genoemd werd is er geen uniformiteit tussen commissies maar ook andere factoren in de procedure spelen een rol zoals bijvoorbeeld geen direct contact tussen indiener en commissie, geen uniformiteit tussen ziekenhuizen, slechte communicatie, onduidelijke website, geen transparantie voor de indiener, veel papier werk rondom de indiening maar ook de fouten van de indiener zelf. Consequenties hiervan zijn dat de indiener vaak dingen moet verifiëren en fouten maakt. Als gevolg hiervan moet de lokale commissie contact opnemen met de indiener en vragen stellen. De indiener moet hierop reageren, dingen aanpassen en herschrijven resulterend dat de commissie dit weer opnieuw moet lezen en beoordelen. Dit proces lijkt een soort cirkelproces tussen die indiener en de commissie (figuur 1).



Figuur 1.

Verder kan de indiener zelf ook volledig verantwoordelijk zijn voor de vertraging. Dit is vaak het geval bij "investigator initiated" (onderzoeker geïnitieerd) onderzoek. De onderzoeker heeft vaak niet genoeg kennis van de procedures waardoor er fouten gemaakt worden. De

fouten worden mede veroorzaakt doordat onderzoekers de indiening van studies vaak naast hun reguliere werk moeten doen en het geen prioriteit heeft.

### Conclusie en aanbevelingen

In dit artikel is getracht een brede visie te geven op de problemen omtrent de lokale uitvoerbaarheid met als basis twee onafhankelijke onderzoeken, uitgevoerd op twee verschillende plaatsen met verschillende belangen en visies. Beide onderzoeken geven overeenkomstige resultaten wat de validiteit van dit onderzoek ten goede komt. Ook het gebruik van verschillende onderzoeksinstrumenten dragen bij aan de validiteit.

Waar uit de literatuur bleek dat de toetsingsprocedure een langdurig en inefficiënt proces is, laat dit onderzoek zien waar die vertraging door veroorzaakt wordt. Bovengenoemde factoren spelen een grote rol waaruit de algemene conclusie getrokken kan worden dat meerdere partijen de richtlijn uit 2004 niet optimaal volgen. Waar de individuele onderzoeker de kennis ontbeert over de te volgen procedures zou de industrie de interne procedure met betrekking tot de patiënteninformatie kunnen verbeteren. Zo zou de template patiënteninformatie van de CCMO frequenter gebruikt kunnen worden door de industrie.

De meeste winst kan echter behaald worden op het terrein van de organisatie van de lokale centra. Wettelijk gezien is de Raad van Bestuur eindverantwoordelijk voor de lokale uitvoerbaarheid maar in praktijk verschuift de verantwoordelijkheid door naar de lokale commissie. Een aanbeveling is om de lokale uitvoerbaarheid meer onder het management van het lokale centrum te laten vallen. Hierbij kan gedacht worden aan een speciale commissie of persoon (zoals beschreven in het rapport van de DCTF), afhankelijk van de grote van het ziekenhuis. Een grote stap zou gezet zijn als de toetsing omtrent klinisch onderzoek hoog op de agenda staat bij de Raad van Bestuur en hier bewust mee om wordt gegaan.

Landelijk gezien zou harmonisatie van de procedures tussen de verschillende centra gewenst zijn; het toestaan van parallelle toetsing, uniformiteit in de eisen aan de patiënteninformatie en algemene checklists voor het

beoordelen van de lokale uitvoerbaarheid. De CCMO zou deze rol op zich kunnen nemen door middel van communicatie op de website en indien mogelijk het integreren van geharmoniseerde procedures in een nieuwe richtlijn.

### Gebruikte literatuur

- CCMO-Richtlijn Externe Toetsing. Maart 2004.  
 Dutch Clinical Trial Foundation 'Conceptnotitie toetsingskader lokale uitvoerbaarheid'. Juli 2008.  
 Evers J.L.H., *Onnodig traag verlopende Medisch-ethische toestemming voor multicentrische klinische trials*. Nederlands tijdschrift Geneeskunde 20 september 2008 2062-2064  
 Nefarma Clinical Trial Database (NCTD) monitor. Augustus 2008  
 Santvoort H.C. van, Besselink M.G.H., Gooszen, H.G., *Het verkrijgen van medisch-ethische goedkeuring voor een multicentrische, gerandomiseerde trial: prospectieve evaluatie van een moeizaam proces*. Nederlands tijdschrift Geneeskunde 20 september 2008. p. 2077 – 2083.  
 WMO Regulations on medical research involving human subjects Februari 1998.

-----

### Colofon

Het nieuwsblad van de NVMETC, METCforum, verschijnt drie keer per jaar. Het blad wordt toegezonden aan de leden. Het nieuwsblad wordt ook op de website gepubliceerd. Zie hiervoor [www.nvmetc.nl](http://www.nvmetc.nl).

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

Het bestuur van de NVMETC:

- Dr. F. Lekkerkerker, vzt
- Mw. Dr. A. Lütjens
- Mw. Mr. S. de Weerd-Hamer
- Mw. Dr. M. Roovers
- Dr. K. Hoekman

