Buiten bereik: normatieve beschouwing over evenwicht tussen noodzaak en aanvaardbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen

Repelaer van Driel, S.A.L.

Citation
Repelaer van Driel, S. A. L. (2021, November 25). *Buiten bereik: normatieve beschouwing over evenwicht tussen noodzaak en aanvaardbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3245148

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3245148

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

BUITEN BEREIK

ISBN:
Auteur: Sonja Repelaer van Driel.
Lay-out en druk: Drukkerij Mostert, Leiden.
Op het omslag © Alexander Calder, Carmen, 1974 c/o Pictoright Amsterdam 2021.
Omslagontwerp: Diek Viehoff.
© 2021 S.A.L. Repelaer van Driel.
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur.

BUITEN BEREIK

Normatieve beschouwing over evenwicht
tussen noodzaak en aanvaardbaarheid
van medisch-wetenschappelijk onderzoek
met wilsonbekwame proefpersonen

Proefschrift

ter verkrijging van
de graad van doctor aan de Universiteit Leiden,
op gezag van rector magnificus prof.dr.ir. H. Bijl,
volgens besluit van het college voor promoties
te verdedigen op 25 november 2021
klokke 11:15 uur

door

Sophia Anna Luthera Repelaer van Driel

geboren te Hengelo (O)
in 1952

Promotores: Prof. mr. dr. D.P. Engberts
Prof. dr. M.C. de Vries

Promotiecommissie: Mr. dr. F.M. van Agt (RadboudUMC, Nijmegen)
Prof. dr. A.L. Bredenoord (Universiteit Utrecht/UMC Utrecht)
Prof. dr. A.F. Cohen
Prof. dr. A. Dahan
Dr. R. van der Graaf (UMC Utrecht)

Het mooie van schrijven is dat het twee genoegens in zich verenigt: praten tegen jezelf en tegelijk tegen vele anderen.

È bello scrivere perché riunisce le due goie: parlare da solo e parlare a una folla.

Cesare Pavese, Il mestiere di vivere,1953.

Voor Sarah en Pieter

Inhoud

1. Inleiding 1

1.1 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 3
1.2 Normatieve aspecten 4
1.3 Wilsonbekwaam 5
1.4 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen 6
1.5 Contouren van het onderzoek 7
1.6 Onderzoeksvragen 9
1.7 Vijf disciplines 10
1.8 Methode 11
1.8.1 De lijn 'onderzoek en normering' 11
1.8.2 De lijn 'arts-onderzoeker' 12
1.8.3 De weg naar verruiming van de wettelijke bepalingen 13
1.8.4 Evaluatie, conclusies en aanbevelingen 14
1.9 Leeswijzer 15

Deel I Onderzoek en normering 19

2. Ethiek 21
2.1 Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek 23
2.2 Gelaagde ethiek 25
2.3 Ethische theorieën en principes 26
2.4 Medisch-ethische principes 28

3. Voorgeschiedenis Codes 33
3.1 Verschijnen en verdwijnen - eerste ethische code 35
3.2 Artsen in nazi-Duitsland 36
3.3 Experimenten in concentratiekampen 38
3.4 Verweer artsen in Neurenberg 39
3.5 Ethische discussies in Neurenberg 40
3.6 Code van Neurenberg 41

4. Verklaring van Helsinki 45
4.1 World Medical Association 47
4.2 Verklaring van Helsinki in 1964 47
4.3 Tweede versie in 1975 52
4.4 25 jaar 59

4.5 Fundamentele verandering 60
4.6 Zesde versie in 2000 61
4.7 Zevende versie in 2008 69
4.8 Achtste versie in 2013 74
4.9 Beschouwing 81
4.10 CIOMS-richtlijnen 83

5. Naar toetsing in Nederland 85
5.1 Vroege ontwikkelingen 87
5.2 Schandalen 88
5.3 Ontstaan van toetsingscommissies 90
5.4 Leenen over onderzoek met mensen 92
5.5 Leenen over voorwaarden 93
5.6 Leenen over kwetsbare personen 97
5.7 Ethische pijnpunten 98
5.8 Deeladvies Centrale Raad 101
5.9 Overige ontwikkelingen 103
5.10 Medisch-ethische toetsingscommissies 106

6. Protocollen, toetsing, toetsingscommissies 109
6.1 Toetsingscommissies - werk en werkwijze 111
6.2 Toetsingscommissies - samenstelling 111
6.3 Protocol 112
6.4 Beoordelingsprocedure 114
6.5 Rol ethicus 119
6.6 Waarde van onderzoek 120
6.7 Waarde voor de gezondheidszorg 122
6.8 Informed consent 124
6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling 126
6.10 Resultaten van toetsing 128

7. Uitvoering van protocollen 131
7.1 Belangen 133
7.2 Informed consent - de praktijk 134
7.3 Zorgvuldigheid en integriteit 136
7.4 Toezicht en controle 137
7.5 Al met al 141

Deel II Arts-onderzoeker 143

8. Beroepsethiek voor artsen - geschiedenis 145
8.1 Eed van Hippocrates 147
8.2 Middeleeuwen, Renaissance en zestiende eeuw 150
8.3 Zeventiende eeuw 152
8.4 Achttiende eeuw 154
8.5 Verlichting 157
8.6 Negentiende eeuw 160
8.7 Wet Uitoefening Geneeskunst 162
8.8 Eerste helft twintigste eeuw 164
8.9 Tweede Wereldoorlog 167

9. Medische macht, medische moraal 171
9 .1 Medische ontwikkelingen na Tweede Wereldoorlog 173
9.2 Kentering 174
9.3 Medische ethiek en gedragscodes 176
9.4 Vanaf de jaren ’70 179
9.5 Regulering vanuit de beroepsgroep 180
9.6 Ontwikkelingen vanaf de jaren ’80 182
9.7 Nieuwe wetten 185
9.8 Gedragsregels voor artsen 186
9.9 Bespiegeling 188
9.10 Vernieuwing artseneed 190

10. Arts en Onderzoeker - relaties 193
10.1 Arts-patiëntrelatie 195
10.2 Soorten arts-patiëntrelatie 195
10.3 Betekenis van de soorten arts-patiëntrelatie 198
10.4 Onderzoeker-proefpersoonrelatie 199
10.5 Arts en onderzoeker vanuit het perspectief van de relaties 201
10.6 Therapeutische misconceptie 202
10.7 Vrijwilligheid in de knel 204
10.8 Asymmetrie en vertrouwen 205
10.9 Compensatie voor asymmetrie 207

11. Arts en Onderzoeker - doelen en belangen 209
11.1 Algemeen belang 211
11.2 Belangen van patiënt-proefpersonen 211
11.3 Belang van het onderzoek 212
11.4 Secundaire belangen 213

11.5 Verspilling en vervorming 215
11.6 Science in Transition 218
11.7 Andere onderzoekswereld 219
11.8 Arts en onderzoeker - perspectief doelen en belangen 220

12. Arts en Onderzoeker - integriteit 223
12.1 Wetenschappelijke/morele integriteit 225
12.2 Integriteit 227
12.3 Intentie, kennis en cultuur 229
12.4 Arts en onderzoeker - perspectief integriteit 230

Deel III Onderzoek met wilsonbekwamen 233

13. Wilsonbekwamen 235
13.1 Behandeling van wilsonbekwame patiënten 237
13.2 Meningsverschil en verzet 238
13.3 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen 239
13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen 240
13.5 Noodzaak versus aanvaardbaarheid 241
13.6 Onderzoek met wilsonbekwamen in ethische codes 242

14. Wet in wording 245
14.1 Regeling onderzoek met wilsonbekwamen in Nederland 247
14.2 Voorontwerp wet 248
14.3 Wetsvoorstel 249
14.4 Advies Commissie Meijers 250
14.5 Rechtvaardiging in Advies Commissie Meijers 252
14.6 Vervolg wetgevingsproces 253
14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen 255

15. Wet in werking 259
15.1 Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek 261
15.2 Ontoereikende begrippen 261
15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO 263
15.4 Verdrag van Oviedo 266
15.5 Wijziging van de WMO 268
15.6 Verschillen tussen internationale richtlijnen en WMO 270

16. Advies over verruiming 275
16.1 Discussie 277
16.2 Advies Commissie Doek 278
16.3 Nationale juridische aspecten 278
16.4 Internationale juridische aspecten 280
16.5 Ethische aspecten in Advies Commissie Doek 282
16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen 286
16.7 Medische aspecten in Advies Commissie Doek 288
16.8 Advies Commissie Doek nader beschouwd 291

17. Verdeeldheid 295
17.1 Onderzoek Westra 297
17.2 Nieuw richtsnoer vanuit de EU 298
17.3 Aanbevelingen Advies Commissie Doek 299
17.4 Reacties op het Advies Commissie Doek 301
17.5 Geen bovengrens 302
17.6 CCMO en minister 303

18. Wetswijziging 305
18.1 Wijzigingsvoorstel 33508 307
18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer 309
18.3 Europese Verordening 311
18.4 Onderzoek met wilsonbekwamen in Europese Verordening 312
18.5 Reacties op Europese Verordening 317
18.6 Tweede Nota van wijziging 33508 318
18.7 Mondelinge behandeling in de Tweede Kamer 320
18.8 Amendementen 322

19. Eerste Kamer en toetsingskader 325
19.1 Vragen aan minister 327
19.2 Memorie van Antwoord 329
19.3 Nadere vragen en tweede Memorie van Antwoord 330
19.4 Mondelinge behandeling in de Eerste Kamer 333
19.5 ‘Onterechte verruiming’ 335
19.6 CCMO-notitie 336
19.7 Toetsingskader CCMO en NVMETC 338
19.8 Uitleg van begrippen 339
19.9 Proportionaliteitsafweging 341
19.10 Uitvoering van onderzoek 345

Deel IV Evaluatie 347

20. Samenvattende terugblik 349
20.1 Medische, ethische en juridische aspecten 351
20.2 Medische aspecten 354
20.3 Kanttekeningen bij medische aspecten 356
20.4 Andere methoden 358
20.5 Normatieve aspecten - algemeen 360
20.6 Juridische aspecten 361
20.7 Ouderlijk gezag 366
20.8 Ethische aspecten 368

21. Andere perspectieven op onderzoeksethiek 371
21.1 Problemen met informed consent 373
21.2 Vrijwilligheid 374
21.3 Morele plicht 375
21.4 Kanttekeningen bij 'morele plicht' 377
21.5 Sociale plicht 378
21.6 Kanttekeningen bij sociale plicht 379
21.7 Geven en nemen 380
21.8 Learning health care systems 383

22. Conclusies en aanbevelingen 387
22.1 Hoofdvraag 389

Addendum 393
Samenvatting 394
Summary 398
Afkortingen 402
Bronnen 404
Curriculum vitae 415
Dankwoord 417

Hoofdstuk 1

Inleiding

Dit boek is een normatieve beschouwing rond de vraag 'Is de huidige regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen een ethisch aanvaardbare regeling om de medisch-wetenschappelijke kennis over ziekten en medische behandeling van wilsonbekwamen uit te breiden?' De huidige regeling wil zeggen: de wettelijke bepalingen betreffende onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen in de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) sinds de wetswijziging in 2016.

Het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' is de rode draad: het dilemma dat het noodzakelijk is om medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen te doen en dat er tegelijkertijd de noodzaak is om dat op ethisch aanvaardbare wijze te doen.

Het proefschrift is bedoeld voor iedereen die direct of indirect te maken heeft met medisch-wetenschappelijk onderzoek of daardoor geboeid is geraakt. Voor biomedische onderzoekers en aspirant-onderzoekers onder wie in de eerste plaats artsen. Voor leden van toetsingscommissies, voor zorgprofessionals en bestuurders van zorginstellingen en voor hen die zijn betrokken bij de toewijzing van onderzoeksgelden. Voor ambtenaren en kamerleden die zich willen verdiepen in de achtergrond van de regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Voor bestuurders en leden van patiëntenverenigingen. Voor artsen en patiënten die betrokken zijn (geweest) bij medisch-wetenschappelijk onderzoek en meer erover willen weten. En natuurlijk voor iedereen die geïnteresseerd is in het onderwerp.

In dit eerste hoofdstuk worden begrippen uiteengezet, contouren geschetst, onderzoeksvragen geformuleerd, methoden toegelicht en een korte leeswijzer gegeven.

1.1 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Medisch-wetenschappelijke kennis reikt verder dan ervaringskennis. Beslissingen van artsen zijn zekerder wanneer zij op wetenschappelijke kennis zijn gebaseerd, wanneer hypothesen, vermoedens en ervaring overtuigend en reproduceerbaar zijn getoetst.

Vanuit een op wetenschappelijke kennis berustend theoretisch model over de werking van het lichaam, over een ziekte of behandeling kan het verloop van de ziekte worden voorspeld of het effect van de behandeling. Zo geeft een theoretisch model richting aan medisch handelen in concrete - zelfs in onbekende - situaties.

Niet alle medisch-wetenschappelijke kennis is direct bruikbaar voor de patiëntenzorg. Er moet wisselwerking zijn tussen medisch-wetenschappelijke kennis en geneeskundig handelen. Enerzijds moet medisch-wetenschappelijke kennis geschikt worden gemaakt voor de praktijk. Anderzijds kunnen uit systematisch verzamelde empirische data wetenschappelijke conclusies worden getrokken. De noodzaak om theoretische kennis en kennis uit laboratoriumonderzoek te verbinden met geneeskundig handelen heeft geleid tot het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.[1]

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek worden data verzameld of bestudeerd met een wetenschappelijk doel voor ogen. Dat kan met behulp van laboratoriumonderzoek, onderzoek met medische data, onderzoek met dieren of onderzoek met mensen. Dit boek gaat over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ofwel onderzoek met proefpersonen. Waar om leesbaarheidsredenen 'medisch-wetenschappelijk onderzoek' of 'onderzoek' is geschreven wordt steeds 'medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' bedoeld. Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen wordt in de literatuur ook 'mensgebonden onderzoek' genoemd. Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ondergaan proefpersonen medische handelingen omwille van een wetenschappelijk doel.

Toen de geneeskunde zichzelf in de 19e eeuw ging opvatten als natuurwetenschap ging de medische wetenschap als vanzelfsprekend de methoden van de natuurwetenschap gebruiken. Dat wil zeggen kennis verzamelen uit experimenten, waarbij een zodanige proefopstelling is geconstrueerd dat het effect van één variabele kan worden gemeten en het waargenomen effect idealiter het gevolg is van de interventie.[2]

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen worden biologische variabelen in proefpersonen bestudeerd. Het is niet eenvoudig een proefopstelling zo in te richten en de omstandigheden zo te controleren dat storende factoren worden uitgesloten en daadwerkelijk één variabele wordt bestudeerd, zodat men zeker kan zijn dat het gemeten effect verband houdt met die ene variabele. Naast deze lastige aspecten van ontwerp en techniek kunnen er medische en ethische bezwaren zijn. Voor

1 Labisch 2001; p. 68-77.
2 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 18.

medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zijn proefpersonen nodig: gezonde vrijwilligers of patiënten. Wanneer patiënten proefpersoon zijn kan het zich voordoen dat het vasthouden aan het onderzoeksprotocol - noodzakelijk om wetenschappelijke redenen - niet samengaat met de optimale behandeling van de patiënt-proefpersonen.

Idealiter staat de kennis die met het onderzoek wordt beoogd uiteindelijk ten dienste van de patiëntenzorg. Voordat die opbrengst er is heeft het onderzoek echter mensen nodig die bereid zijn risico's te lopen en lasten te ondergaan ten dienste van de wetenschap.

1.2 Normatieve aspecten

Waar curatieve geneeskunde en medisch-wetenschappelijk onderzoek van elkaar afhankelijk zijn en dooreenlopen, ontmoeten het wetenschappelijk domein en het normatieve domein - solide wetenschapsbeoefening en de morele praktijk van de hulpverlening - elkaar in een dialectiek tussen wat wetenschappelijke haalbaar en wat ethisch en juridisch aanvaardbaar is. In de wetenschap worden grenzen verlegd. De grenzen van wat proefpersonen mag worden aangedaan of wat aan hen ter goedkeuring mag worden voorgelegd, liggen echter niet in het domein van de medische wetenschap. Die grenzen liggen in het domein van ethiek en recht. Met andere woorden: er zijn bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen tegelijkertijd medische, ethische en juridische aspecten aan de orde. Die aspecten zijn alle drie van belang en meestal op een ingewikkelde manier met elkaar verknoopt.

Het is van algemeen belang dat medische kennis wordt ontwikkeld ten behoeve van de vooruitgang van de medische wetenschap voor patiënten nu en voor patiënten in de toekomst. Dit collectieve belang van vooruitgang moet bij medisch-wetenschappelijk onderzoek worden afgewogen tegen de concrete rechten en belangen van individuele mensen, de proefpersonen. Het collectieve belang gaat niet zonder meer voor. Er zijn grenzen. Waar het belang van het onderzoek groot is en de belasting van en risico's voor de proefpersonen aanzienlijk, ontstaat als het ware het dilemma van 'de mensheid' aan de ene en 'de menselijkheid' aan de andere kant.[3]

In de praktijk wordt de balans tussen de algemene en de individuele belangen per protocol beoordeeld bij de medisch-ethische toetsing. Bij de toetsing wordt de wetenschappelijke kwaliteit van het protocol beoordeeld en wordt het wetenschappelijke belang van het onderzoek afgewogen tegen de belasting en risico's voor de proefpersonen. Dit gebeurt binnen het kader van internationale codes en (inter)nationale wet- en regelgeving, ofwel internationaal en nationaal geformuleerde normen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Uiteindelijk wordt bij de toetsing de beslissing genomen of het protocol aanvaardbaar is ofwel kan worden goedgekeurd.

[3] Martini; in: Winau 2001, p. 98-99.

Wanneer een protocol is goedgekeurd mogen proefpersonen worden geworven. Aan potentiële proefpersonen wordt schriftelijk en mondeling toegelichte informatie over het protocol gegeven. Op grond van die informatie beslissen aspirant-proefpersonen in vrijheid - zonder dat er druk op hen wordt uitgeoefend - of zij willen deelnemen aan het onderzoeksproject of niet. Deze procedure heet informed consent.

1.3 Wilsonbekwaam

Niet alle mensen zijn in staat of wettelijk bevoegd om informed consent te geven. Er zijn ook mensen die dat niet kunnen of mogen: wilsonbekwame mensen. Met wilsonbekwame mensen - 'wilsonbekwamen' - worden bijvoorbeeld minderjarigen en meerderjarigen met een verstandelijke beperking, dementerenden, sommige psychiatrische patiënten, (acuut) ernstig zieken, comateuzen en veel IC-patiënten bedoeld. Minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen zijn feitelijk wilsonbekwaam en/of in juridische zin niet bevoegd tot het zelfstandig nemen van beslissingen in verband met medische behandeling.

Een 15-jarige bijvoorbeeld kan feitelijk wilsbekwaam zijn omdat hij goed in staat is de uitleg over een protocol te begrijpen en zijn wil te bepalen, maar in juridische zin wilsonbekwaam omdat hij geen toestemming mag geven voor medische ingrepen of wetenschappelijk onderzoek zonder dat ook zijn ouders of voogd daarvoor toestemming geven.

'Wilsonbekwaam' is een onduidelijk en onsympathiek woord. Het is een vage en verwarrende term, omdat die niet aansluit bij de prima-vista-betekenis van het woord 'wil'. Veel minderjarigen of meerderjarigen met een verstandelijke beperking kunnen heel goed bepalen wat zij willen: welke trui zij mooi vinden, welk eten zij lekker vinden of weigeren. De term 'wilsonbekwaam' gaat dus niet zozeer over het onvermogen om zijn wil - in de zin van wensen en voorkeuren - te bepalen en te uiten. Met 'wilsonbekwaam' wordt aangegeven dat de vermogens om situaties te begrijpen, informatie te verwerken, verbanden te leggen en gevolgen te overzien niet of onvoldoende zijn ontwikkeld.

Het gevolg van het niet of onvoldoende ontwikkeld zijn van die vermogens is dat een 'wilsonbekwame' niet in staat is zelfstandig rechtsgeldige beslissingen te nemen of voor zijn rechten op te komen. In de WMO (en eerder al in de Wet Geneeskundige Behandelings Overeenkomst (WGBO) is dit geformuleerd als 'niet in staat tot het behartigen van zijn belangen ter zake'.[4]

Wie 'niet in staat is tot het behartigen van zijn belangen ter zake' is kwetsbaar omdat hij niet kan bepalen wat zijn belangen zijn en niet goed kan opkomen voor wat hij als zijn belang ziet. Daarom heeft hij begeleiding en bescherming nodig. Het zou sympathieker

[4] Art. 4 WMO.

zijn te focussen op de gevolgen van het niet voor zichzelf kunnen opkomen en te spreken over 'kwetsbare mensen'.[5] Veel wilsonbekwame patiënten zijn ook om andere redenen kwetsbaar in de medische wereld; ze kunnen niet begrijpen wat er gaat gebeuren, niet aangeven wat ze niet begrijpen of waarvoor ze bang zijn, niet precies aangeven waar het pijn doet etc.

De term 'kwetsbare mensen' is echter ook vaag en niet eenduidig. Er zijn veel mensen kwetsbaar in de medische wereld, ook mensen die niet in de officiële categorie 'wilsonbekwamen' vallen.[6] Daarbij komt dat het discours over medisch-wetenschappelijk onderzoek met kwetsbare mensen nu eenmaal wordt gevoerd in termen van 'wilsbekwaam' en 'wilsonbekwaam'. Om dat discours niet nodeloos ingewikkeld te maken door afwijkende termen te gebruiken is in dit onderzoek gekozen voor het aanhouden van de term 'wilsonbekwaam', ondanks de bezwaren daartegen.

1.4 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen

Het is gewenst en noodzakelijk meer kennis te verkrijgen over de aandoeningen van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Dat kan door medisch-wetenschappelijk onderzoek te doen met de specifieke groep wilsonbekwame patiënten die aan de aandoening lijden. Moreel[7] gezien ligt het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen lastig, met name wanneer de vruchten van het onderzoek niet direct aan de proefpersonen ten goede komen (niet-therapeutisch onderzoek). Het is eigenlijk onaanvaardbaar om kwetsbare mensen die onvoldoende begrijpen dat zij proefpersoon zullen zijn, onvoldoende overzien wat dat impliceert en niet in staat zijn zichzelf bewust ter beschikking te stellen, risico's te laten lopen en lasten te laten ondergaan ten behoeve van anderen.

'Niet-schaden' en 'respect voor autonomie' zijn zwaarwegende principes bij de rechtvaardiging van al het onderzoek met proefpersonen. Bij onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen valt de autonomie - in de vorm van informed consent - weg als legitimerende factor. 'Niet schaden' gaat dan zwaarder wegen. Dat houdt in dat wilsonbekwame proefpersonen extra moeten worden beschermd ter compensatie van het ontbreken van vrijwilligheid en van het inherente tekort van plaatsvervangende toestemming. Plaatsvervangende toestemming mist immers de essentiële kenmerken van informed consent: de vrije wil en het begrip van de persoon om wie het gaat. Bovendien is plaatsvervangende toestemming gebonden aan de beperkende voorwaarde dat toestemming wordt gegeven voor wat goed en heilzaam is voor de vertegenwoordigde

5 Van Agt 2009.
6 International Guidelines Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) 2016.
7 Ethisch en moreel worden als synoniemen gebruikt.

en dat is moeilijk te rijmen met onderzoek dat niet ten goede komt aan de gezondheid van de wilsonbekwame proefpersoon.

De extra bescherming van wilsonbekwame proefpersonen heeft tegelijkertijd voor-deze-groep-belangrijk onderzoek in de weg gestaan. Door de extra bescherming is het principe 'rechtvaardigheid' - in de zin van gelijke beschikking over de vruchten van medisch-wetenschappelijk onderzoek - in de verdrukking gekomen. De medische kennis over groepen minderjarigen en groepen meerderjarige wilsonbekwamen is achtergebleven. Die achterstand is ook een moreel probleem en die achterstand maakt de noodzaak om medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen te doen nog groter.

De noodzaak om medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen te verrichten heft echter de noodzaak om dat op ethisch aanvaardbare wijze te doen niet op. Dat is het dilemma.

In de afgelopen 25 jaar zijn de inzichten ten aanzien van de aanvaardbaarheid van onderzoek met wilsonbekwamen verschoven, wereldwijd en in Nederland. Sinds 2006 is er in Nederland actief gezocht naar mogelijkheden om de beschermende wettelijke regels te verruimen. Uiteindelijk zijn in 2016 de regels voor onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen in de WMO gewijzigd.

1.5 Contouren van het onderzoek

De wijziging van de wettelijke bepalingen voor onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen in 2016 hield in dat de leeftijdsgrens voor zelfstandig beslissen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is verlaagd van 18 jaar naar 16 jaar.[8] De criteria voor risico en belasting bij niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen zijn geworden: 'minimaal risico en minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon' en 'minimaal risico en minimale belasting gezien de aard en ernst van de aandoening van de proefpersoon' (bij afwezigheid van een standaardbehandeling).[9]

Ruim 10 jaar discussie ging vooraf aan de wijziging van de voordien geldende criteria 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting'. Er klonken kritische geluiden bij de behandeling in de Tweede en Eerste Kamer. Direct na het aannemen van de verruimende bepalingen was er weer kritiek en bezwaar vanuit het werkveld. Onder andere het bezwaar dat kwetsbare kinderen - nu risico en belasting relatief zijn gemaakt ten opzichte van de standaardbehandeling of ten opzichte van de ernst van

8 Art. 4; Art. 6 lid 1 sub a.
9 Art. 3 lid 1 sub d; Art. 3 lid 2.

de ziekte - kunnen worden blootgesteld aan studies met hoge belasting en risico's. Daarnaast werd gesteld dat de wetswijziging onduidelijkheid creëert omdat het begrip 'standaardbehandeling' niet goed is gedefinieerd.

Uit de beschouwingen in dit boek zal blijken dat in de aanloop tot de wetswijziging begrippen zijn gehanteerd - 'de wilsonbekwame als moreel subject dat recht erop heeft zelf te kiezen' en 'kinderen zijn van nature altruïstisch' - die aanvechtbaar zijn en geen onderdeel vormen van de bestaande ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Het was derhalve relevant de regeling voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen normatief te beschouwen tegen de achtergrond van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek in het algemeen, de specifieke ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen en de arts-patiëntrelatie om te zien of de regeling in de WMO past in de ethische kaders van respectievelijk medisch wetenschappelijk onderzoek, medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen en arts-patiëntrelaties, ethische kaders die elk op zich een lange ontstaansgeschiedenis hebben.[10]

Anders gezegd: de wettelijke regeling voor een specifieke groep proefpersonen - minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarigen - kan pas worden beschouwd als er zicht is op de normatieve aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek in het algemeen (Deel I) en op het samengaan van arts-patiëntrelatie en onderzoeker-proefpersoonrelatie (Deel II) Pas dan kunnen de specifieke pijnpunten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen worden verkend (Deel III) en wijzigingen worden beschouwd (Deel IV).

In Deel I wordt het geheel van de ethische aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek geschetst. Er wordt stilgestaan bij de vier verschillende niveaus van onderzoeksethiek: de achterliggende ethische theorieën en principes, de internationaal geldende ethische codes, de toetsing van protocollen door toetsingscommissies en tenslotte de ethiek bij de uitvoering van protocollen.

De aandacht voor de verschillende niveaus van onderzoeksethiek is belangrijk als opmaat naar de kritische beschouwing van de wetswijziging. De praktijk leert dat de verschillende niveaus van onderzoeksethiek soms met elkaar worden verward.

In Deel II wordt gereflecteerd op de vraag 'In hoeverre is het behandelend-arts-zijn te combineren met medisch-wetenschappelijk onderzoek?' De combinatie van rollen is een weinig belicht normatief aspect van onderzoek dat relevant is omdat de meeste biomedische onderzoekers artsen zijn. De combinatie van rollen levert soms een

[10] Het onderzoek heeft betrekking op de Nederlandse situatie. Dat neemt niet weg dat de regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland enerzijds wortels heeft in de internationale ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en anderzijds een eigen geschiedenis heeft. Beide lijnen worden onderzocht.

spanningsveld op dat onzichtbaar is voor patiënten en/of vertegenwoordigers. Het is - als voorbeeld - de arts die (mede) bepaalt wat de standaardtherapie is voor een patiënt, die als onderzoeker belang heeft bij inclusie en als arts-onderzoeker beziet in hoeverre handelingen minimaal zijn ten opzichte van de standaardtherapie.

Bij onderzoek met wilsonbekwame patiënt-proefpersonen zijn arts-patiëntrelaties en onderzoeker-proefpersoonrelaties complexer dan bij onderzoek met wilsbekwamen. De arts-patiëntrelatie is op zijn minst een driehoeksrelatie, bestaande uit arts-vertegenwoordiger-relatie, vertegenwoordiger-patiëntrelatie en arts-patiëntrelatie.[11] Analoog is de onderzoeker-proefpersoonrelatie ook op zijn minst een driehoeksrelatie. De combinatie van de rollen arts en onderzoeker is dus complex in geval van onderzoek met wilsonbekwamen.

In de eerste helft van Deel II wordt stilgestaan bij de beroepsethiek voor artsen door de eeuwen heen, uitmondend in reflectie op 'de combinatie van rollen' in de tweede helft.

In de eerste helft van Deel III komen de normatieve aspecten van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen aan bod, waaronder de moeizame weg naar de wettelijke regeling voor onderzoek in Nederland, de WMO. Die weg was moeizaam, omdat men het niet eens kon worden over de regeling van onderzoek met wilsonbekwamen. In de tweede helft van Deel III gaat het over de aanloop tot de wijziging van de WMO betreffende onderzoek met wilsonbekwamen in 2016 en over de wijziging zelf.

In Deel IV komt de evaluatie van die wetswijziging - die verruiming van de criteria inhield - en tevens van de processen die daaraan voorafgingen aan de orde. Daar wordt ook een definitief antwoord gegeven op de hoofdvraag.

1.6 Onderzoeksvragen

De hoofdvraag van dit onderzoek luidt:

Is de huidige regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen een ethisch aanvaardbare regeling om de medisch-wetenschappelijke kennis over ziekten en medische behandeling van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen uit te breiden?

Op een aantal aspecten, die impliciet in de hoofdvraag zijn vervat, wordt ingegaan aan de hand van zes deelvragen. In verband met het evaluerende/beschouwende karakter van dit onderzoek zijn de deelvragen globaal gesteld.

[11] Minderjarige patiënten worden als regel door ouder of voogd vertegenwoordigd.

De deelvragen zijn:

1. **Wat zijn de ethische aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen?**
2. **Wat zijn de normatieve aspecten van het artsenberoep?**
3. **In hoeverre is het behandelend-arts-zijn te combineren met medisch-wetenschappelijk onderzoek?**
4. **Wat zijn de normatieve aspecten van onderzoek met wilsonbekwamen?**
5. **Wat valt er terugkijkend te zeggen over het proces dat heeft geleid tot verruiming van de WMO betreffende onderzoek met wilsonbekwamen?**
6. **Is er een ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek denkbaar, die informed consent onder omstandigheden relativeert?**

In Hoofdstuk 22 worden de onderzoeksvragen beantwoord.

1.7 Vijf disciplines

Medische, ethische en juridische aspecten zijn altijd op een ingewikkelde manier met elkaar vervlochten bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daarom spelen geneeskunde, ethiek en recht alle drie een belangrijke rol in de rechtvaardiging van onderzoek en zijn ze aan de orde in deze normatieve beschouwing.

De ontwikkelingen op geneeskundig, ethisch en juridisch gebied staan in een historische context. Historische ontwikkelingen zijn bepalend geweest voor de begrippen die worden gehanteerd bij de toetsing van onderzoek en in de WMO. De nadruk op informed consent, de morele inhoud van informed consent en de essentie van de proportionaliteitsbepaling zijn daar voorbeelden van. Historische ontwikkelingen hebben invloed gehad op arts-patiëntrelaties, attitudes en gekozen prioriteiten. Door de geschiedenis heen was de aandacht van de artsengemeenschap enerzijds gericht op het oplossen van gezondheidsproblemen - het instrumentele aspect - en anderzijds op de omgang met patiënten - het normatieve aspect. In sommige perioden stond het instrumentele aspect op de voorgrond, in andere het normatieve.

Het weergeven van historische ontwikkelingen geeft daarom inzicht in het hoe en waarom van de huidige ethiek en regelgeving van onderzoek met proefpersonen, maar ook in de onvolmaaktheden binnen de ethiek en regelgeving. In dit onderzoek laat de historische blik op ethiek en regelgeving van medisch-wetenschappelijk onderzoek de totstandkoming en ontwikkeling van essentiële begrippen en criteria zien

De historische blik op de beroepsethiek voor artsen laat de normatieve kant van het artsenberoep in wisselwerking met de medische vooruitgang zien.

De historische blik op de toelaatbaarheid van onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen laat zien hoe de inzichten daarover in de loop der jaren zijn verschoven.

Ook politieke ontwikkelingen zijn belangrijk geweest voor de totstandkoming van de wettelijke normen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in het algemeen en voor onderzoek met wilsonbekwamen in het bijzonder. Deze politieke ontwikkelingen worden weergegeven en geanalyseerd.

Vijf disciplines zijn dus met elkaar verweven in deze normatieve beschouwing. Het begint breed bij de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in het algemeen en versmalt zich uiteindelijk tot de evaluatie van de verruiming van de wettelijke bepalingen betreffende onderzoek met wilsonbekwamen in 2016 en de processen die daaraan zijn voorafgegaan. De hoofdfocus is de ethiek. Vanuit ethisch perspectief worden historische, medische, juridische en politieke ontwikkelingen bezien. De rode draad blijft het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid'.

1.8 Methode

Er worden drie historische lijnen getrokken die samenkomen in Deel III Onderzoek met wilsonbekwamen. In de drie historische lijnen worden de ethische kaders geschetst die nodig zijn om de hoofdvraag 'Is de huidige regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen een ethisch aanvaardbare regeling om de medisch-wetenschappelijke kennis over ziekten en medische behandeling van wilsonbekwamen uit te breiden?' te beantwoorden.

1.8.1 De lijn 'onderzoek en normering'

De eerste historische lijn (Deel I Onderzoek en normering) betreft de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en loopt van de processen in Neurenberg tot aan de huidige toetsing en uitvoering van protocollen in Nederland. Deze lijn gaat van breed naar smal. Van de algemeen geldende theorieën en principes en de internationale codes voor onderzoek met mensen naar de instelling van toetsingscommissies, criteria voor toetsing, wettelijke regeling in Nederland en de hantering van ethiek en regelgeving in de Nederlandse onderzoeks- en toetsingspraktijk.

De aandacht is gericht op principes, begrippen en criteria. De processen en inzichten waaruit begrippen en criteria zich hebben ontwikkeld worden beschreven en geanalyseerd vanuit ethisch perspectief. Bezien wordt hoe begrippen en criteria in de loop der jaren van inhoud zijn veranderd (of gelijk gebleven) en hoe ze in de praktijk worden gehanteerd.

De internationale achtergrond en ontwikkeling worden geschetst aan de hand van bronnen en documenten die bepalend zijn en waren in het internationale discours: het standaardwerk over biomedische ethiek van Beauchamp en Childress, de Code van Neurenberg (CvN) en de achtereenvolgende versies van de Verklaring van Helsinki (VvH).

Daarnaast worden de ontwikkelingen in Nederland beschreven en beschouwd, de ontwikkelingen waaruit de begrippen en criteria voor toetsing zijn voortgekomen en uiteindelijk de WMO. Zo veel mogelijk is de literatuur gebruikt die destijds bepalend was. Als primaire literatuur: de teksten van codes, regelingen en adviezen die als vaste bakens hebben gefungeerd in discussies en retrospectief onderzoek. Het Deeladvies van de Centrale Raad in 1982 is een voorbeeld van een bepalend document.

Wat betreft de secundaire - achtergrond schetsende, opiniërende, evaluerende en bespiegelende - literatuur is 'De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' van Engberts en Koster-Reidsma als uitgangspunt genomen, omdat de literatuur over de vroege ontwikkelingen betreffende het tot stand komen van criteria voor de regulering van onderzoek in Nederland beperkt is.[12] Vanuit dit informatieve document met veel verwijzingen is verdergaand literatuuronderzoek als vanzelf voortgevloeid.

Vanaf 2000 vormen de jaarverslagen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) een rijke bron van informatie en referenties.

1.8.2 De lijn 'arts-onderzoeker'

De tweede historische lijn (Deel II Arts-onderzoeker) gaat over de beroepsethiek voor artsen. De lijn begint bij de Eed van Hippocrates in de 4e eeuw voor Chr. en eindigt bij de vernieuwde Nederlandse artseneed in 2009. Uitgaande van de brede ontwikkelingen op medisch gebied in Europa spitst deze lijn zich gaandeweg toe op de Nederlandse situatie. De normatieve kant van het artsenberoep in wisselwerking met het medisch kunnen en de medische vooruitgang wordt beschreven en geanalyseerd.

Het globale beeld wordt geschetst aan de hand van 'Inleiding tot de geschiedenis van de geneeskunde' van Lindeboom en Van Lieburg en 'Het medisch kunnen' van Mulder.[13] Op bepaalde - voor ethiek of vooruitgang relevante - aspecten wordt dieper ingegaan zoals op de Eed van Hippocrates, de Verlichting, het Interventionisme enz. Ook hier zijn zo veel mogelijk primaire teksten (tekst van een eed of van gedragscodes) gebruikt.

Aan het eind van Deel II wordt gereflecteerd op de combinatie van de rol van arts met die van onderzoeker vanwege het spanningsveld dat deze combinatie van rollen soms oplevert. De combinatie van rollen wordt beschreven en doordacht vanuit drie perspectieven: het perspectief van de relaties, het perspectief van doelen en belangen en het perspectief van de integriteit. In H10 worden eerst de verschillende soorten 'arts-patiëntrelatie' onderzocht.[14] Vervolgens komen de onderzoeker-proefpersoonrelatie en de knelpunten bij het samengaan van die relaties aan de orde.

12 Engberts en Koster-Reidsma 2010.

13 Lindeboom en Van Lieburg 1993; Mulder 1996.

14 Onder andere Cense 1991; Emanuel en Emanuel 1992; Krones en Richter 2006; Lombarts 2016.

In H11 worden de belangen rond medisch-wetenschappelijk onderzoek geïnventariseerd en beschouwd: algemeen belang, belangen van de patiënt-proefpersoon, belang van het onderzoek en secundaire belangen. Geput wordt uit Deel I en uit de uitkomst van onderzoek naar de beleving van publicatiedruk van het Rathenau Instituut.[15]

In H12 komt de gedragscode van de Vereniging van Universiteiten (VSNU) 'The Netherlands Code of Conduct for Academic Practice' aan de orde. De achtergrond van wetenschapsschandalen waartegen deze Code tot stand kwam, wordt geschetst en de Code - met zes kernwaarden die belangrijk zijn voor integer wetenschappelijk onderzoek - wordt behandeld.[16] Vervolgens wordt gereflecteerd op het verschil tussen wetenschappelijke en morele integriteit. Ingegaan wordt op de mogelijkheden en onmogelijkheden van integer handelen binnen de combinatie van de rollen. Tot slot een korte beschouwing over aandacht voor 'het morele'.

1.8.3 De weg naar verruiming van de wettelijke bepalingen

De derde historische lijn (Deel III 'Onderzoek met wilsonbekwamen) gaat specifiek over de ethiek en normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Deze lijn (H13 t/m H15) behandelt de lange weg naar een Nederlandse wet voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. De ontwikkelingen in verband met wetgeving worden belicht vanaf het Deeladvies van de Centrale Raad voor de Gezondheidszorg van 1982 tot en met de tussentijds wijziging van de WMO in 2005. Beschrijving en analyse van het proces van wetgeving worden toegespitst op de regeling voor onderzoek met wilsonbekwamen.

Voor de eerste helft en de tweede helft van Deel III geldt weer dat - bij weergave, analyse en becommentariëring- de literatuur meeloopt met de ontwikkelingen en dat zo veel mogelijk de destijds bepalende literatuur is gebruikt.

In de tweede helft van Deel III komt de weg naar verruiming van de bepalingen voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen aan de orde. Deze weg begint met de Nederlandse discussie tussen voor- en tegenstanders van verruiming ten behoeve van onderzoek met kinderen naar aanleiding van een oproep van de CCMO.[17]

In H16 worden de punten en redeneringen uit het Advies Commissie Doek weergegeven, geanalyseerd en beschouwd. De drie historische lijnen komen hier bij elkaar: aspecten uit het Advies Commissie Doek worden geanalyseerd en beschouwd aan de hand van overeenkomstige aspecten in de Delen I, II en III. De vergelijking van de interpretatie van 'kans op gezondheidsvoordeel' in het Advies Commissie Doek met de formulering van 'kans op gezondheidsvoordeel' in de VvH (H4) en met de definiëring van 'kans op gezondheidsvoordeel' bij de toetsing (H6) is een voorbeeld hiervan.

15 Deel I; Tijdink et al. 2015.

16 Altman 1994; Krimsky 2003; Ioannides 2005; Scholten en Hooft 2012; VSNU 2014; Schuyt 2015; Hertzberger 2019.

17 CCMO Jaarverslagen.

In H17 worden onderzoek van Westra naar de toetsing van niet-therapeutisch interventie-onderzoek met minderjarigen en een nieuw richtsnoer vanuit de EU behandeld. Dit onderzoek en het richtsnoer werden ongeveer tegelijk met het Advies Commissie Doek gepubliceerd en hadden ook invloed op de standpunten ten aanzien van onderzoek met wilsonbekwamen.[18] Het gebrek aan consensus in Nederland wordt geschetst als achtergrond van de op handen zijnde wetswijziging.

H18 gaat over de twee-stappen-voorwaarts-een-achterwaarts-weg (2011-2016) naar wetswijziging. Deze telkens stagnerende weg wordt geschetst aan de hand van achtereenvolgende wijzigingsvoorstellen, reacties daarop van o.a. de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), inpassing van de Europese Verordening en mondelinge behandeling in de Tweede Kamer. Daarbij wordt analyserend teruggekeken naar de ethische kaders in de Delen I, II en III en naar het Advies Commissie Doek.

H19 gaat over de gang van het wetsvoorstel door de Eerste Kamer. Schriftelijke en mondelinge behandeling worden weergegeven en geanalyseerd aan de hand van de ethische kaders in de Delen I, II en III en het Advies Commissie Doek. De beschrijvingen en analyses in H18 en H19 zijn van belang voor de uiteindelijke beantwoording van de hoofdvraag in H22.

1.8.4 Evaluatie, conclusies en aanbevelingen

Om in H22 tot een oordeel over evenwicht tussen noodzaak en aanvaardbaarheid te kunnen komen wordt in H20 teruggekeken op de in Deel III beschreven ontwikkelingen rondom verruiming van de criteria in de WMO. Nagegaan wordt welke rol het benadrukken van medische noodzaak heeft gespeeld, wat er op juridisch vlak is gebeurd en welke rol de ethiek heeft gehad.

In H21 worden andere - minder zwaar op informed consent leunende - perspectieven op de rechtvaardiging van onderzoek met mensen onderzocht om te zien of er een rechtvaardiging te vinden is die wilsonbekwamen minder buitensluit en op die manier meer onderzoek met groepen wilsonbekwamen mogelijk maakt. De argumenten in verschillende theorieën over legitimering van deelname aan onderzoek worden beoordeeld op houdbaarheid in het licht van de eerder geschetste ethische kaders.

In H22 worden terugkijkend de deelvragen beantwoord en worden conclusies getrokken naar aanleiding van de hoofdvraag. Tot slot worden aanbevelingen gegeven.

[18] Westra 2011; European Union 2008.

1.9 Leeswijzer

Na weergave van de centrale vraagstelling 'Is de huidige regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen een ethisch aanvaardbare regeling om de medisch-wetenschappelijke kennis over ziekten en medische behandeling van wilsonbekwamen uit te breiden?' en de rode draad, het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' worden in H1 begrippen omschreven en toegelicht. Ingegaan wordt op het interdisciplinaire karakter van het boek. Opzet en methode worden beschreven.

In **Deel I Onderzoek en Normering** wordt de gelaagde ethiek van medisch-onderzoek uiteengezet en beschouwd.[19] H2 gaat over de achterliggende ethische theorieën en principes. H3 over de CvN en de achtergrond van deze eerste code. In H4 gaat het over de verschillende versies van de VvH (1964 t/m 2013). Het voortschrijdend inzicht van de World Mecical Association (WMA) ten aanzien van de toelaatbaarheid van mensgebonden onderzoek tekent zich af.

H5 is als het ware een schakel tussen het niveau van de codes en dat van de toetsing en gaat over ontwikkelingen in Nederland die hebben geleid tot medisch-ethische toetsingscommissies. In H6 komen de aspecten van toetsing aan de orde: samenstelling van commissies, beoordelingsprocedure, waarde van onderzoek voor de gezondheidszorg, informed consent enz. H7 gaat over de uitvoering van onderzoek: naleving van voorschriften, belangen, informed-consent in de praktijk, zorgvuldigheid, integriteit, toezicht en controle.

Deel II gaat over de uitvoerder van onderzoek, **de arts-onderzoeker**. Problematische aspecten van de combinatie van de rollen 'arts' en 'onderzoeker' worden belicht. H8 en H9 gaan over de normatieve verplichtingen van een behandelend arts. De historische ontwikkeling van de beroepsethiek van artsen wordt geschetst, de morele kant van het arts-zijn belicht en de interactie tussen morele kant en medische vooruitgang.

In H10 - H12 komen de verschillende aspecten van de combinatie van de rollen 'arts' en 'onderzoeker' aan de orde. H10 gaat over arts-patiëntrelatie en onderzoeker-proefpersoonrelatie, de verwarring rondom inclusie als gevolg van de twee gezichten van de arts en over de 'therapeutische misconceptie'. H11 gaat over verschillende soorten belangen: algemeen belang, belang van patiënten, belang van het onderzoek en secundaire belangen. Ingegaan wordt op verspilling en vervorming van onderzoek als gevolg van secundaire belangen.

H12 gaat over integriteit. Dit is van belang omdat in de wetenschappelijk wereld 'integriteit' synoniem is met wetenschappelijke integriteit. In een onderzoekswereld waarin secundaire belangen een grote rol spelen zou meer aandacht moeten zijn voor morele integriteit, het zich houden aan de morele voorschriften.

[19] Het gaat in Deel I om de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek in het algemeen. In Deel III gaat het specifiek over de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen.

Deel III gaat over **onderzoek met wilsonbekwamen**. In H13 wordt ingegaan op de knelpunten rond toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen en op het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid'. H14 gaat over de totstandkoming van de WMO. De stagnatie in het wetwordingsproces en het doorbreken van de impasse door de oplossingen van de Commissie Meijers. H15 gaat over de WMO in werking en over de internationale regelgeving rondom de WMO voor zover die een rol heeft gespeeld in de Nederlandse discussie.

Vanaf H16 gaat het over (de weg naar) verruiming van de wettelijke bepalingen voor onderzoek met wilsonbekwamen. In H16 komen de lijnen uit de Delen I, II en III bij elkaar, doordat de argumentaties en bevindingen in de verschillende hoofdstukken van het Advies Commissie Doek worden becommentarieerd en in verband gebracht met de ethische kaders in de Delen I, II en III eerste helft.[20] H17 gaat over de discussies die volgen op het uitkomen van het Advies Commissie Doek (2009) en het uitkomen van de resultaten van onderzoek door Westra (2008) en een Richtsnoer vanuit de EU (2008).

H18 begint met wetsvoorstel 33508 uit 2012 waarin als bovengrens voor risico en belasting 'in geringe mate meer dan minimaal' wordt voorgesteld. Vervolgens het gewijzigde voorstel 33508 waarin de criteria uit de Europese Verordening zijn overgenomen.[21] Tot slot de mondelinge behandeling in de Tweede Kamer.

In H19 de schriftelijke en mondelinge behandeling van wetsvoorstel 33508 in de Eerste Kamer. Aansluitend worden kritische reacties op de aangenomen wijzigingen besproken. Verder de Notitie van de CCMO over therapeutisch/niet-therapeutisch onderzoek. en het Toetsingskader van CCMO en NVMETC.

In **Deel IV** volgt **Evaluatie**. In H20 wordt samenvattend teruggekeken op het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' en gereflecteerd op de medische, ethische en juridische aspecten bij het zoeken naar verruiming van de wettelijke criteria. Er is ruimte gemaakt voor de ***medische*** noodzaak door de leeftijd voor zelf beslissen te verlagen naar 16 jaar en de criteria voor risico en belasting te verruimen. 'Medische noodzaak' wordt kritisch beschouwd.

Juridisch gezien zijn er drie wegen bewandeld om meer onderzoek met wilsonbekwamen te legitimeren: herinterpretatie/herdefiniëring van begrippen, vergelijking van de WMO met internationale richtlijnen/verdragen en verlegging van grenzen. Daarop wordt ingegaan en ook op het mandaat van het ouderlijk gezag en van een vertegenwoordiger.

Ethisch beschouwd is de bestaande ethiek genegeerd en/of vervormd in de adviezen van de Commissie Meijers en de Commissie Doek. In beide adviezen is geput uit de

[20] De Commissie Doek die in 2009 advies uitbracht over mogelijke verruiming van de wettelijke bepalingen.

[21] Zie hierboven.

ethiek van naastenliefde, solidariteit en altruïsme. Begrippen als 'voor- en nadelen' en 'proportionaliteitsbepaling' hebben een andere invulling gekregen in het Advies Commissie Doek. Ingegaan wordt op het 'van nature altruïstisch zijn' van kinderen.

In H21 worden ***andere ethische perspectieven*** op deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek belicht: 'morele plicht', 'sociale plicht' en 'geven en nemen' als rechtvaardigingsprincipes. Tot slot wordt ingegaan op een normatief kader voor Learning Healthcare Systems.

In H22 ***Conclusies en aanbevelingen*** worden de deelvragen beantwoord en geconstateerd dat de regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO sinds 2016 geen optimale regeling is. De toevoeging 'minimaal gezien de aard en ernst van de ziekte' is moreel aanvechtbaar.

De nadruk heeft eerder op het belang van onderzoek dan op het belang van wilsonbekwamen gelegen. Het steeds aangehaalde probleem dat de standaardzorg voor wilsonbekwamen moet worden geëvalueerd is niet opgelost door deze verruiming van de wettelijke bepalingen.

Het is tijd dat naast medisch-wetenschappelijk onderzoek andere wegen tot kennisverwerving worden verkend. Het subsidiariteitsprincipe zou moeten worden opgerekt tot 'bezien of de resultaten niet met minder ingrijpende methoden kunnen worden verkregen'.

Omdat het een goed principe is descriptie en analyse/opiniërend commentaar uit elkaar te houden is ervoor gekozen de descriptieve gedeelten van dit boek in romein weer te geven en het commentaar in cursief. De auteur is zich ervan bewust dat descriptie nooit objectief is, maar gekleurd door het eigen perspectief, alleen al door de keuze van het materiaal. Wel is het de intentie in de descriptieve gedeelten om geschreven teksten, uitspraken en processen feitelijk weer te geven. In het opiniërend commentaar wordt het beschrevene geanalyseerd en beschouwd. De cursief gedrukte analyses en beschouwingen slaan direct op de tekst erboven. Bij de Evaluatie in Deel IV blijft het onderscheid in romein en cursief achterwege, omdat Deel IV in zijn geheel een beschouwend karakter heeft.

Deel I

Onderzoek en Normering

Hoofdstuk 2

Ethiek

Het denken over goed en kwaad is intrinsiek verbonden met de mens. Al sinds de oudheid worden in verhalen en geschriften goed en kwaad tegenover elkaar gesteld. In oneindig veel verschijningsvormen wordt in toneelstukken, boeken en films een machtsstrijd geleverd tussen goede en kwade krachten. Een goede afloop - een happy end - wil zeggen dat, na vele avonturen en beproevingen, het goede uiteindelijk overwint. Ieder mens denkt in de een of andere vorm - bewust of minder bewust - na over wat goed is of eerlijk, over wat 'kan' en wat 'niet kan'. Zelfs wie vindt 'dat alles mag en moet kunnen' neemt een standpunt in ten aanzien van goed en kwaad, het standpunt 'dat alles goed is'.

Ethici hebben van het denken over goed en kwaad hun vak gemaakt. Ethiek is de filosofische discipline van het systematisch nadenken over wat aanvaardbaar is en wat niet, wat rechtvaardig is of onrechtvaardig en wat strookt met het mens-zijn. Systematisch nadenken wil zeggen dat er een transparant systeem van redeneren wordt gevolgd. Daarbinnen worden argumenten gegeven aan de hand van principes en uitgangspunten. Die argumenten en redeneringen moeten voor anderen te volgen zijn. Dat die anderen de redenering kunnen volgen, hoeft niet te betekenen dat zij het eens zijn met de inhoud van de redenering of met de keuze van het uitgangspunt.

Ethiek kan gericht zijn op abstracte vragen als 'wat is het goede?' of op vragen als 'hoe is ethisch besef ontstaan?', 'is moreel besef aangeboren of aangeleerd?' Ethiek kan gericht zijn op vragen over de ethiek zelf, zoals 'in hoeverre is een ethisch standpunt objectief?' Ethiek kan ook praktisch gericht zijn: op de maatschappij of op een specifiek vakgebied, op de geneeskunde bijvoorbeeld. De medische ethiek houdt zich bezig met vragen die zich voordoen in de medische praktijk: 'wat is goed hulpverlenerschap?' of 'wat is aanvaardbaar handelen rond het levenseinde?' of 'wat is een rechtvaardig systeem voor de toewijzing van donororganen?' enz.

Het woord 'ethiek' in verband met medisch handelen wordt gebruikt in meerdere betekenissen. Ten eerste in de betekenis van denken, schrijven en debatteren over lastige ethische kwesties. Ten tweede wordt met 'de ethiek' de neerslag van het systematisch nadenken, schrijven en debatteren bedoeld. Datgene waarover consensus is bereikt, de richtlijnen die zijn geformuleerd, de normen waaraan men zich heeft te houden. Ten derde is er empirische ethiek: ervaringen, standpunten en intuïties in de praktijk van medisch handelen.[22] Er is een dynamisch verband tussen deze drie vormen van ethiek. Geformuleerde richtlijnen en normen moeten van tijd tot tijd worden heroverwogen.

Medisch-ethische vraagstukken zijn complex. Ze zijn nooit louter ethisch, maar altijd verknoopt met juridische aspecten, met medische aspecten en met zorgaspecten.

Bijvoorbeeld: de vraag 'wat is goed hulpverlenerschap?' kan worden gesteld binnen het kader van de wettelijke regelgeving en binnen wat technisch en menselijk gezien haalbaar is. Nieuwe medisch-technische en organisatorische mogelijkheden brengen nieuwe ethische vragen met zich mee.

[22] De Vries 2012, p. 26.

Dit proefschrift richt zich primair op de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen: over de uitgangspunten en de regelgeving en over de lastige ethische kwesties bij onderzoek met mensen, met name bij het medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek staat niet los van de geneeskunde. Het wordt bepaald en uitgevoerd door onderzoekers die meestal arts zijn. Daarom wordt ook de beroepsethiek voor artsen belicht en naast de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek gezet. Bezien wordt waar het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek goed samengaat met de ethische richtlijnen voor artsen en waar moreel beschouwd een conflict ontstaat tussen het 'arts' en 'onderzoeker' zijn.

2.1 Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Het belangrijkste verschil tussen patiëntenzorg en medisch-wetenschappelijk onderzoek is de doelstelling. Het doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek is het antwoord krijgen op medisch-wetenschappelijke vragen. De hoop is dat de kennis die aldus wordt gegenereerd zal leiden tot betere diagnostiek of betere behandeling van patiënten in de toekomst.

Het doel van patiëntenzorg is het bevorderen van gezondheid en welbevinden van individuele patiënten hier en nu. In filosofische termen gezegd: in de gezondheidszorg zijn patiënten doel op zichzelf, bij medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn proefpersonen middel tot een ander doel.

Medisch handelen doet - per definitie - inbreuk op de lichamelijke integriteit en de persoonlijke levenssfeer van patiënten. Die inbreuk wordt gerechtvaardigd door de indicatie die daarvoor is.[23] De rechtvaardiging voor een ingreep wordt bepaald door de aard en ernst van de aandoening van de patiënt, althans bij ingrepen die vallen onder de patiëntenzorg. In de patiëntenzorg staat het belang van de patiënt voorop bij beslissingen. Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek ligt het anders.

De medische handelingen die worden verricht in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn primair gericht op het wetenschappelijke doel van het onderzoek en niet primair afgestemd op de (gezondheids)belangen van de individuele proefpersonen. Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek nemen groepen gezonde vrijwilligers of groepen patiënten, die zich beschikbaar hebben gesteld, middelen in, ondergaan handelingen en beantwoorden vragen omwille van het wetenschappelijke resultaat dat met het onderzoek wordt beoogd. Proefpersonen ondergaan meer of minder belastende procedures ten behoeve van anderen. Zij nemen daarmee risico's

[23] En door toestemming van de patiënt. Medisch handelen op wens van betrokkenen die geen patiënt zijn, bijvoorbeeld bij kosmetische chirurgie of anticonceptie, valt buiten dit onderzoek.

op zich. Soms hebben de proefpersonen zelf potentieel baat bij hun deelname aan het onderzoek, soms staat van tevoren vast dat dat niet het geval zal zijn (niet-therapeutisch onderzoek).

Desondanks stellen veel mensen zich beschikbaar als proefpersoon. Vaak doen zij dat omdat zij het als hun plicht beschouwen de wetenschap vooruit te helpen. Niemand echter heeft een indicatie om de wetenschap vooruit te helpen.[24] Dat maakt dat de ethische en juridische rechtvaardiging van ingrijpen in de lichamelijke integriteit en de persoonlijke levenssfeer in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek lastiger ligt dan de rechtvaardiging van ingrijpen in het kader van patiëntenzorg.

Ingrepen doen ten behoeve van de wetenschap is alleen gerechtvaardigd als er sprake is van vrijwilligheid, wanneer mensen zich vrijwillig beschikbaar hebben gesteld om afgesproken onderzoekshandelingen te ondergaan. Bovendien is er een limiet aan de belasting die van mensen mag worden gevraagd en het risico dat zij mogen lopen. Proefpersonen moeten worden beschermd. Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen doet de paradoxale situatie zich voor dat patiënten moeten worden beschermd tegen de geneeskunde.

In werkelijkheid is het onderscheid tussen patiëntenzorg en medisch-wetenschappelijk onderzoek vaak minder zwart-wit dan het hier is voorgesteld. Er zijn veel protocollen, die een combinatie zijn van standaardtherapie en onderzoekselementen.[25] Het principe blijft hetzelfde: de ingrepen die worden gedaan omwille van onderzoeksdoeleinden, zijn alleen te rechtvaardigen, indien zij op vrijwillige basis worden uitgevoerd. Daarvoor moet toestemming worden gevraagd aan de patiënten, op basis van uitleg die voor hen begrijpelijk is.

De ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek is enerzijds erop gericht de belangen van individuele proefpersonen te beschermen en anderzijds erop gericht de ontwikkeling van medisch-wetenschappelijke kennis zo min mogelijk in de weg staan. Er is verschil van inzicht over waar het accent moet liggen in dit spanningsveld van de soms uiteenlopende doelstellingen 'voortgang van de wetenschap' en 'bescherming van proefpersonen'.[26] In alle gevallen is het belangrijk onderzoek zo in te richten dat de doelstellingen zo dicht mogelijk bij elkaar liggen.

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen is de rechtvaardiging van het verrichten van onderzoekshandelingen problematisch, omdat wilsonbekwamen zichzelf niet als proefpersoon ter beschikking kunnen stellen of niet wettelijk daartoe bevoegd zijn.[27] Daarom zijn er voor onderzoek met wilsonbekwame

24 Engberts 2003, p. 59; Engberts 2000, p. 48.

25 Westra 2011, p. 35-47.

26 Bij kennisverwerving in learning healthcare systems gaan de doelstellingen medische zorg en kennisverwerving altijd hand in hand. Zie ook H20.4 Alternatieve methoden.

27 Zie ook H1.4 Onderzoek met wilsonbekwamen.

proefpersonen extra beschermende maatregelen opgenomen in de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Die maatregelen zijn bedoeld om wilsonbekwamen te beschermen tegen misbruik van hun onmondigheid. Tegelijkertijd staan die maatregelen soms onderzoek in de weg dat voor wilsonbekwamen van belang is.[28]

2.2 Gelaagde ethiek

Bij nadere beschouwing is 'de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek' een verzamelnaam voor verschillende ethische aspecten. Integriteit bij de uitvoering van onderzoek op de werkvloer is iets anders dan reflectie op de principes 'respect voor autonomie' en 'niet schaden'. Integriteit op de werkvloer en reflectie op principes zijn beide een belangrijk onderdeel van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Die ethiek is als het ware gelaagd en bestaat uit een aantal niveaus, die van abstract naar concreet lopen.

Het meest abstracte niveau is het niveau van de ethische theorieën en principes.[29] Deze theorieën en principes vormen de ondergrond, waarop de ethische normen en richtlijnen voor onderzoek met mensen uiteindelijk zijn gebaseerd. Deze theorieën en principes zijn tevens de achtergrond waartegen normen en richtlijnen kunnen worden herijkt.

Het tweede niveau van onderzoeksethiek is het niveau van de ethische codes.[30] In de ethische codes, zoals de VvH, zijn internationaal geldende algemene normen en richtlijnen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen geformuleerd.

Het derde niveau van ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is het niveau waarop de algemene normen en regels uit de codes worden toegepast en geïnterpreteerd.[31] Per land en ook in Europees verband worden lokaal geldende richtlijnen geformuleerd. Onderzoeksprotocollen moeten worden ontworpen conform de internationale[32] en landelijke richtlijnen die daarvoor zijn. Ethische toetsingscommissies wegen de aanvaardbaarheid van onderzoeksvoorstellen af en zien erop toe dat aan de richtlijnen is voldaan.

Het vierde niveau van de onderzoeksethiek is het niveau van de werkvloer, van het uitvoeren van onderzoeksprotocollen en van het zich houden aan de regels en de procedures in het protocol.[33] Tevens is dit het niveau van het signaleren van problemen en het letten op de gezondheid en welzijn van proefpersonen.

28 Idem.

29 Zie H2.3 Ethische theorieën en principes en H2.4 Medisch-ethische principes.

30 Zie H3.6 Code van Neurenberg en H4 Verklaring van Helsinki.

31 Zie H6 Protocollen, toetsing, toetsingscommissies.

32 Internationale verdragen en door de EU uitgegeven richtlijnen, zie Deel III.

33 Zie H7 Uitvoering van protocollen.

Verschil van inzicht en discussies doen zich voor op elk niveau. Spraakverwarring en 'langs elkaar heenpraten' ontstaan wanneer gesprekspartners verschillende niveaus van ethiek voor ogen hebben zonder dat zij zich dit bewust zijn. Misverstanden liggen op de loer omdat elk niveau van ethiek een eigen jargon heeft en een eigen wijze van redeneren.[34,35]. Daarbij komt dat bepaalde woorden op het ene niveau een andere betekenis hebben dan op het andere. Dat draagt extra bij aan de potentiële verwarring.

Een kernbegrip als 'informed consent' heeft op elk niveau een andere betekenis. Het principe autonomie of zelfbeschikking is in verband met onderzoek geconcretiseerd in het principe 'informed consent'. 'Informed consent' in de ethische codes geeft de algemene eisen aan waaraan informed-consent-procedures moeten voldoen. Op het niveau van de toetsing van protocollen wordt met 'informed consent' de inhoud van de schriftelijke informatie voor patiënten en daarbij behorende toestemmingsverklaring[36] bedoeld en ook de wijze waarop informatie aan proefpersonen zal worden gegeven en hun toestemming voor deelname zal worden gevraagd. Op de werkvloer is de officiële betekenis van 'informed consent' het informeren en toestemming vragen aan aspirant-proefpersonen volgens de in het protocol vastgelegde voorschriften. Op de werkvloer wordt 'informed consent' ook wel gebruikt in de betekenis van 'het formulier met handtekening'.

Uiteraard zijn deze verschillende niveaus van ethiek niet strikt te scheiden en wordt er vaak op meerdere niveaus tegelijk nagedacht. Het is belangrijk dat er een vruchtbare wisselwerking is tussen de niveaus. Bij twijfels over aanvaardbaarheid of als er behoefte ontstaat om de regels aan te passen, kan enerzijds worden teruggegrepen op het achterliggende abstractere niveau en het 'waarom van de regels'. Anderzijds kan worden bezien hoe een regel of beslissing uitwerkt voor de uitvoering van onderzoek of welke problemen zich voordoen bij de toetsing.

Van de 'ethische aanvaardbaarheid' van een onderzoeksproject kan pas worden gesproken als het op alle niveaus in orde is. Wanneer de uitgangsprincipes zijn vervat in de regelgeving, de toetsing zorgvuldig heeft plaatsgevonden en wanneer men bij de uitvoering van het protocol alert is en de geldende voorschriften in acht neemt.

2.3 Ethische theorieën en principes

De basis voor de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek - het eerste niveau - wordt gevormd door ethische theorieën en principes. De ethische theorie die onderzoek met mensen rechtvaardigt, is het utilitarisme. Utilitaristisch denken houdt

34 Engberts 2000, p. 150-151.

35 Berg et al. 2001, p. 11.

36 De schriftelijke informatie, meestal in de vorm van een brief of een folder, die gegeven wordt aan aspirant-proefpersonen.

in dat wordt gestreefd naar maximaal voordeel en minimaal nadeel. Er wordt gestreefd naar maximaal geluk voor zo veel mogelijk mensen. Vanuit utilitaristisch perspectief is het gerechtvaardigd dat een persoonlijk goed wordt opgeofferd aan een groter goed. Er wordt met de blik op het totaal een rekensom gemaakt van voor- en nadelen.

Vertaald naar de gezondheidszorg houdt utilitaristisch denken in dat wordt gestreefd naar een goede gezondheid voor zo veel mogelijk mensen. Medisch-wetenschappelijk onderzoek is een manier om meer gezondheid te realiseren voor zoveel mogelijk mensen, nu en in de toekomst. Utilitaristisch gezien is het geen probleem dat een aantal mensen daarvoor ongemakken en ingrepen moeten ondergaan en risico's lopen. Het voordeel voor de grote groep weegt op tegen de nadelen voor een kleinere groep.

Het utilitarisme is een consequentialistische theorie. In een consequentialistische theorie is een handeling goed als de gevolgen van die handeling goed zijn. De uitbreiding van kennis ten dienste van de gezondheidszorg is een goed. Vanuit consequentialistisch perspectief zou de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen simpelweg een ethiek van 'het doel heiligt de middelen' kunnen zijn.

Volgens de deontologische ethiek is een handeling goed als die handeling op zichzelf goed is, ongeacht de gevolgen van die handeling. Vanuit deontologisch perspectief is de inzet van proefpersonen voor onderzoek niet zonder meer goed. Een mens is geen ding en kan niet zomaar worden ingezet als middel tot een doel. Een mens heeft eigen doelen en belangen. Een mens is als het ware een doel in zichzelf. Een mens heeft het recht zoveel mogelijk zijn eigen leven te bepalen. Deontologisch handelen in het kader van de gezondheidszorg houdt in dat patiënten als mens worden bejegend en worden gerespecteerd en beschermd, omdat zij mens zijn.

Het consequentialistische perspectief en het deontologische perspectief zijn beide bepalend voor de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. Een louter utilitaristische afweging - in de zin van een nadeel voor een kleine groep tegen een (verwacht) voordeel voor een grotere groep - kan niet worden gemaakt.[37] Het gaat evenzeer om het respecteren en beschermen van de mens als mens.

'Het streven naar een wetenschappelijk doel' en 'het respect voor de mens als mens' zijn onderdeel van twee verschillende ethische domeinen - het consequentialistische en het deontologische - en die twee domeinen zijn incommensurabel. Ze zijn niet onder een gemeenschappelijke noemer te brengen. Daardoor kunnen in een ethische weging het consequentialistisch en het deontologisch aspect niet tegen elkaar worden afgewogen en uitgeruild. Een argument dat wortelt in het ene domein kan niet worden weerlegd met een argument uit het andere domein. Het consequentialistisch en het deontologisch aspect zijn dus niet onderling inwisselbaar en beide aspecten blijven onverminderd van belang.

37 Ramsey 2002, p. xxi.

Een mens kan voor zichzelf een utilitaristische afweging maken van voor- en nadelen - een intrapersoonlijke weging - en besluiten zich als proefpersoon beschikbaar te stellen. Vanuit deontologisch standpunt kan er niet van buitenaf een utilitaristische afweging worden gemaakt over een mens en worden geconcludeerd dat zijn belangen minder zwaar wegen dan die van anderen - een interpersoonlijke weging - en dat hij daarom proefpersoon moet zijn.

Soms vallen het consequentialistisch aspect en het deontologisch aspect samen en is er geen probleem. Wanneer ze niet samenvallen - bij risicovol en belastend niet-therapeutisch onderzoek bijvoorbeeld - kunnen ze niet tegen elkaar worden afgewogen en ontstaat het moeilijk op te lossen dilemma dat het noodzakelijk is om bepaald onderzoek te doen, maar dat niet al het onderzoek aanvaardbaar is.

Naast consequentialistische ethiek (gericht op de resultaten van handeling) en deontologische ethiek (gericht op de handeling zelf) speelt deugdethiek een belangrijke rol in de gezondheidszorg. Deugdethiek gaat over de handelende persoon. Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek is dat de arts-onderzoeker. De attitude van artsen en van arts-onderzoekers komt aan de orde in Deel II.

2.4 Medisch-ethische principes

Reflectie op praktijk-dilemma's kan worden ondersteund door reflectie op de achterliggende medisch-ethische principes. Deze medisch-ethische principes zijn breed gedragen uitgangspunten, die het vertrekpunt vormen bij de formulering van normen en/of vuistregels voor beslissingen. Wanneer praktische normen met elkaar in botsing komen kan in het licht van de achterliggende medisch-ethische principes worden bezien welke norm voorgaat in de gegeven situatie.[38,39] Praktische vragen worden niet opgelost, maar verhelderd door reflectie op de principes.[40] Discussies winnen aan diepte wanneer argumenten worden geijkt aan deze gezamenlijk gedragen uitgangspunten. Zonder dat verzanden ethische discussies gemakkelijk in een oppervlakkig gevecht van meningen.

Het oudste medisch-ethische principe is het principe ***'niet schaden'***.[41] Reeds in de werken van Hippocrates - ongeveer 400 voor Christus - komt 'niet schaden' voor als aanwijzing voor artsen. In 'Epidemieën', Hippocrates' boek over ziekten, staat dat er twee dingen van belang zijn bij de behandeling van ziekten: dat de arts van nut is voor de patiënt en dat hij tenminste geen schade toebrengt.[42]

38 Beauchamp en Childress 2013, p. 11.
39 Habermas 1988, p. 123.
40 Musschenga 2010, p. 169-170.
41 Beauchamp en Childress 2013, p. 150-193.; Dupuis 1998, p. 75-78.
42 Hippokrates, Epidemien 1, 11. (Reclam-uitgave 1994, p. 25.)

Bij medische behandeling wordt vaak ingegrepen in de lichamelijke integriteit van een patiënt. Dit kan licht of minder licht letsel tot gevolg hebben. Een operatie bijvoorbeeld is een ingrijpende schending van de lichamelijke integriteit, maar kan pas schadelijk worden genoemd wanneer de fysieke nadelen van die operatie groter zijn dan de voordelen. De essentie van het principe 'niet schaden' is dat de patiënt niet slechter af is - na en ten gevolge van de medische behandeling - dan hij zonder die behandeling zou zijn geweest. 'Niet schaden' betekent ook dat geen risico wordt genomen dat de patiënt slechter af is na en door de behandeling.

De gezondheid van een patiënt kan ook worden geschaad doordat een arts zijn plichten niet nakomt of doordat de patiënt wordt verwaarloosd.[43] Deze aspecten vallen buiten het bestek van dit onderzoek.

'Niet schaden' is niet genoeg. Er moet ook inspanning worden geleverd om schade te voorkomen, schade te herstellen en gezondheid te bevorderen.[44] Daarom is ***'goed doen'*** ook een belangrijk ethisch principe in de gezondheidszorg.[45] 'Goeddoen' is proactiever dan 'niet schaden'. 'Goeddoen' betekent dat voortdurend wordt gezocht naar mogelijkheden om de gezondheid en het welzijn van een patiënt of een groep patiënten te verbeteren. Naarmate er in de gezondheidszorg meer middelen zijn ontwikkeld, waarmee mensen kunnen worden genezen of leed kan worden verminderd, valt er meer 'goed te doen'.[46]

Soms is het mogelijk te kiezen uit verschillende behandelingsalternatieven. In zulke gevallen moeten arts en patiënt 'goeddoen' en 'niet schaden' in relatie tot elkaar beoordelen. De risico's en het te verwachten gunstig effect op de gezondheid moeten zo nauwkeurig mogelijk worden ingeschat en worden afgewogen tegen meer of minder waarschijnlijke, meer of minder ernstige, al dan niet reversibele nadelen. Vervolgens moeten de netto-effecten van de alternatieven met elkaar en ook met het effect van niet-behandelen worden vergeleken.

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten ook 'goeddoen' en 'niet schaden' tegen elkaar worden afgewogen en moet worden vastgesteld welk principe in een specifieke situatie het zwaarste weegt. Hierbij doet zich regelmatig het probleem voor dat de mensen aan wie het onderzoek potentieel ten goede komt - de toekomstige patiënten - en de mensen, die het risico nemen dat zij schade aan hun gezondheid oplopen - de proefpersonen - niet dezelfde mensen zijn. Dit doet zich vooral voor bij niet-therapeutisch onderzoek, wanneer de kans dat een proefpersoon zelf gezondheidsvoordeel zal ondervinden nihil of zeer gering is.

Het probleem is dat de potentiële schade voor de ene groep niet zonder meer kan worden afgewogen tegen het goed voor de andere groep en al helemaal niet kan

43 Beauchamp en Childress 2013, p. 155- 157.
44 Beauchamp en Childress 2013, p. 152.
45 Beauchamp en Childress 2013, p. 202-241.
46 Zie H8 Beroepsethiek voor artsen - geschiedenis en H9. Medische macht, medische moraal.

worden weggestreept.[47] In veel gevallen is het niet of-of, maar ingewikkelder en lopen 'kans op gezondheidsvoordeel' en' risico van schade' door elkaar voor aan onderzoek deelnemende patiënten.[48]

Het chronologisch gezien derde medisch-ethische principe is ***'respect voor autonomie'***.[49] In het verleden hadden artsen de volledige verantwoordelijkheid voor wat er gebeurde met patiënten en namen artsen de beslissingen. Sinds de jaren '70 zijn arts-patiëntrelaties veranderd. Patiënten zijn mondiger geworden en hebben patiëntenrechten gekregen.[50] Het gevolg van deze veranderingen is dat 'respect voor autonomie', naast 'goeddoen' en 'niet schaden' een belangrijk medisch-ethisch principe is geworden.

Autonomie is een wezenlijk aspect van het menszijn. 'Respect voor autonomie' betekent respect voor het unieke van ieder mens, voor de intrinsieke waarde van ieder mens. 'Respect voor autonomie' houdt in dat de ander in zijn waarde wordt gelaten. In medische settingen betekent 'respect voor autonomie' meestal dat patiënten het recht hebben zelf te beslissen over medische zaken. Patiënten hebben het recht een voorgestelde behandeling te weigeren. Artsen dienen die beslissing te respecteren, ook als zij het een onverstandige beslissing vinden en het niet ermee eens zijn.[51]

Het is de vraag of patiënten altijd in staat zijn beslissingen te nemen over medische kwesties. 'Respect voor autonomie' houdt daarom ook in dat de arts zich inspant de patiënt te helpen een voor de patiënt passende beslissing te nemen.[52] Patiënten die niet autonoom zijn, omdat zij wilsonbekwaam zijn, kunnen niet zelf hun belangen inschatten en beslissen. Dat moet voor hen worden gedaan. Het belang van de wilsonbekwame patiënt dient daarbij centraal te staan.

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek houdt 'respect voor autonomie' in dat de aspirant-proefpersoon in vrijheid een beslissing neemt over wel of geen deelname aan het onderzoek waarvoor hij is gevraagd. Het geven van plaatsvervangende toestemming voor de deelname van wilsonbekwame proefpersonen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is vanuit het principe 'respect voor autonomie' beschouwd een lastige zaak, omdat vrijwilligheid niet kan worden overgenomen van of bepaald voor een ander.[53] Dit probleem doet zich met name voor bij niet-therapeutisch onderzoek.

47 Zie ook H2.3 Ethische theorieën en principes.
48 Westra 2011, p. 35-47.
49 Beauchamp en Childress 2013, p. 101-141.
50 Zie H9.4 Vanaf de jaren '70.
51 Problemen doordat de beslissingen van patiënten indruisen tegen normen van goed hulpverlenerschap waaraan de arts zich heeft te houden vallen buiten het bestek van dit onderzoek..
52 Zie H10.2 Soorten arts-patiëntrelatie.
53 Zie ook H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen.

Het laatstgenoemde[54] ethische principe is ***'rechtvaardigheid'***. Rechtvaardigheid heeft te maken met het eerlijk behandelen van mensen en met 'ieder het zijne geven'. In de medische ethiek gaat het bij 'rechtvaardigheid' vaak om distributieve rechtvaardigheid, een rechtvaardige verdeling van schaarse goederen als dialysecapaciteit, dure geneesmiddelen en donororganen.[55,56] Of om een rechtvaardige omgang met wachtlijsten, verdeling van OK-capaciteit en IC-bedden.

In geval van medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft 'rechtvaardigheid' te maken met de vraag of de lasten en lusten van onderzoek evenredig zijn verdeeld over verschillende bevolkingsgroepen. Worden er niet steeds proefpersonen geworven uit dezelfde groepen, groepen die om een of andere reden makkelijk te werven zijn: chronisch zieken, bewoners van instellingen, studenten, uitkeringstrekkers of gepensioneerden?[57] 'Rechtvaardigheid' in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft verder te maken met de verdeling van de opbrengsten van onderzoek, de wetenschappelijke en de financiële opbrengsten. Het is niet rechtvaardig wanneer onderzoek, dat voor een aanzienlijk deel is betaald uit gemeenschapsgelden, lucratief is voor een kleine groep.

In verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft 'rechtvaardigheid' ook te maken met de verdeling van de aandachtsgebieden van onderzoek. Het zou rechtvaardig zijn wanneer de problemen van allerlei groepen patiënten in aanmerking komen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en wanneer de onderzoeksdoelen niet te veel zijn gericht op de belangen van bepaalde groepen patiënten. In de praktijk is veel onderzoek gericht op veel voorkomende ziekten. Een van de redenen daarvoor is dat bijvoorbeeld de geneesmiddelen, die daarmee ontwikkeld worden, een grote omzet kunnen krijgen.

Bij randomized controlled trials (RCT's) heeft rechtvaardigheid te maken met de willekeurige indeling van patiënt-proefpersonen in de verschillende groepen en ook met het evenwicht in belasting, risico's en mogelijk voordeel tussen de verschillende onderzoeksarmen. RCT's zijn onderzoeksprojecten, waarbij - meestal - twee of drie groepen proefpersonen ('onderzoeksarmen') een verschillende behandeling krijgen. Het doel van een RCT is om de uitkomsten van verschillende behandelingen met elkaar te vergelijken. Soms krijgen de proefpersonen in een van de onderzoeksarmen een placebobehandeling.

Elk van de bovenstaande vier ethische principes is moreel gezien zwaarwegend in medische situaties. De vier ethische principes zijn onderling incommensurabel. Dat wil zeggen dat ze moeilijk met elkaar te vergelijken zijn, omdat ze niet onder een gemeenschappelijke noemer te brengen zijn. Daardoor kunnen zij niet tegen elkaar

54 Geen van de principes heeft moreel gezien prioriteit.
55 Beauchamp en Childress 2013, p. 249-293.
56 In het buitenland heeft 'rechtvaardigheid' ook te maken met toegang tot de gezondheidszorg en tot een ziekteverzekering.
57 In het buitenland is deelname aan onderzoek soms de enige optie om medische zorg te krijgen. Rechtvaardigheid heeft dan te maken met een gelijke kans op medische zorg.

worden weggestreept.[58] Wanneer principes in een specifieke situatie met elkaar in botsing komen, moet worden bekeken hoe zwaar elk principe weegt in die situatie en welke principes daarin het zwaarste wegen.

Hoofdstuk 3

Voorgeschiedenis Codes

[58] Zie ook H2.3 Ethische theorieën en principes.

Het tweede niveau van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt gevormd door de ethische codes.[59] Een ethische code voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is een samenhangend geheel van richtlijnen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. De bekendste ethische codes voor onderzoek met mensen zijn de Code van Neurenberg, de Verklaring van Helsinki en de internationale richtlijnen voor biomedisch onderzoek met mensen van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Het CIOMS is gerelateerd aan de World Health Organization (WHO).[60]

De Verklaring van Helsinki (VvH), opgesteld door de World Medical Association (WMA) is de bekendste ethische code. De ethische richtlijnen in de VvH hebben de - zelden weersproken - ambitie en pretentie in principe internationaal geldig te zijn, maar ze zijn niet afdwingbaar met sancties. Dat neemt niet weg dat een onderzoeker, die zich waar ook ter wereld niet houdt aan de richtlijnen in de VvH, iets heeft uit te leggen. In veel landen zijn de richtlijnen uit de VvH nader uitgewerkt in lokale ethische normen en wettelijke regels voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Wat in wettelijke regels is vastgelegd kan met sancties worden afgedwongen.

59 Zie H2.2 Gelaagde ethiek.

60 www.cioms.ch

3.1 Verschijnen en verdwijnen - eerste ethische code

De aanloop tot het formuleren van een ethische code voor mensgebonden onderzoek werd genomen in Pruisen aan het eind van de 19e, begin 20e eeuw. In Pruisen ontstond eind van de 19e eeuw een openbare discussie over de toelaatbaarheid van medische experimenten met mensen, meestal ziekenhuispatiënten. De ontdekkingen van Pasteur dat er ziekteverwekkende bacteriën zijn (1861) en de mogelijkheid om patiënten met krachteloze bacteriën in te enten (1881)[61], deden in Pruisen en in andere landen een ware experimenteerdrift ontstaan. Arme mensen in ziekenhuizen werden beschouwd als 'geschikt materiaal' om ziekten en remedies te bestuderen.[62] De bekendste voorbeelden hiervan zijn de experimenten van Neisser[63] en van de latere nobelprijswinnaar Robert Koch[64].

In liberale kringen, waartoe veel artsen behoorden, klonken kritische geluiden. Er verschenen publicaties in bladen als de 'Münchener Freie Presse' die een serie artikelen publiceerde onder de titel 'Arme Leute in Krankenhäusern'. B. Elkeles wijst in dit verband bovendien op het belang van het boek van de Berlijnse psychiater/ sexuoloog Albert Moll uit 1902: 'Ärtzliche Ethik. Die Pflichten des Arztes in allen Beziehungen seiner Thätigkeit'. Daarin beschreef Moll de ethische problemen binnen de geneeskunde van die tijd en gaf hij zijn visie op de beroepsplichten van de arts. Het boek bevat 700 voorbeelden uit binnen- en buitenlandse literatuur van proeven met mensen. Moll vond het verkeerd dat artsen als Neisser tot zondebok werden gemaakt, omdat immorele en gevaarlijke experimenten gangbare praktijk waren.[65] Moll wilde met artsen, onderzoekers, juristen en 'gebildete Männer' tot consensus komen over wat moreel aanvaardbaar was.

Op 29 december 1900 vaardigde het Pruisische 'Ministerium der geistlichen und der Unterrichtsangelegenheiten' een richtlijn uit voor ingrijpen in de lichamelijke integriteit van patiënten om andere redenen dan diagnose, therapie of preventie. Volgens die

61 Zie ook H8.8 Eerste helft van de twintigste eeuw.

62 Moll 1902; Elkeles 1985, p. 135-148;

63 Veel bekendheid kreeg het experiment van A. Neisser, hoogleraar dermatologie en geslachtsziekten te Breslau, die – met fatale gevolgen – ter toetsing van een immunologische hypothese prostituées injecteerde met serum van syfilispatiënten zonder hen daarover te informeren. Zie H8.8 Eerste helft twintigste eeuw. Erkeles 1985, p. 138-139; Schulz 2006, p. 239.

64 Om te bewijzen dat tuberculose een besmettelijke ziekte was en geen erfelijke ziekte, injecteerde Koch 'tuberculine' - een extract dat hij had gemaakt uit tuberculosebacteriën - in patiënten met longtuberculose in de hoop hen te genezen. Tuberculine bleek de ziekte echter te verspreiden, omdat het nog levende tuberculosebacteriën bevatte. Koch wilde ook weten hoe pasgeborenen op het middel zouden reageren en injecteerde tuberculine in veertig pasgeborenen, die hem 'in ruime mate ter beschikking waren gesteld door de directeur'. Elkeles 1985 p. 136-137, Knecht-van Eekelen 1996, p. 2195-2199.

65 Elkeles 1985, p. 135-148; Schulz 2006, p. 239; Prakken 1974, p. 795-800.

richtlijn moesten handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde personen, de betrokken patiënten moesten goede uitleg krijgen over wat er ging gebeuren en zij moesten toestemming geven. Wilsonbekwame personen werden uitgesloten van het ondergaan van dergelijke handelingen. Verder moest schriftelijk worden vastgelegd dat aan genoemde voorwaarden was voldaan. De term 'medisch-wetenschappelijk onderzoek' werd nog niet gebruikt in deze ministeriële richtlijn.[66]

De tijdgenoten reageerden kritisch op de richtlijn. In de Pruisische pers bleven artikelen verschijnen over 'wat er wel en niet mocht in het kader van medische experimenten met mensen'.[67] In 1931 bracht de Duitse rijksminister van Binnenlandse Zaken officiële richtlijnen uit voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze richtlijnen vormden als het ware de eerste code voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het was de bedoeling dat de Duitse deelstaten deze richtlijnen zouden overnemen.[68]

Dat daar weinig van terecht kwam en dat deze code binnen 10 jaar na verschijning met voeten werd getreden, lag niet aan de kwaliteit van de code, maar aan het feit dat de nazi's aan de macht kwamen in 1933. In nazi-Duitsland werden op grote schaal gevangenen in concentratiekampen onvrijwillig en onbeschermd gebruikt als proefpersonen in gruwelijke experimenten. Hoe kon het bewustzijn van artsen over wat wel en niet is geoorloofd bij proeven met mensen in korte tijd zo omslaan?

3.2 Artsen in nazi-Duitsland

De voor de hand liggende verwachting dat de nazi-artsen, die uiteindelijk in de processen van Neurenberg (1946/1947) door een Amerikaans militair tribunaal werden berecht om hun oorlogsmisdaden en misdaden tegen de menselijkheid, door en door slechte mensen waren, bleek niet te kloppen. Het bleek vooral te gaan om ambitieuze artsen, die - hoe onvoorstelbaar dat ook klinkt in het licht van de begane gruwelen - verblind waren geraakt door een ideaal van 'volksgezondheid'.

In Duitsland was vanaf het begin van de 20ste eeuw de sociale geneeskunde tot ontwikkeling gekomen. De sociale geneeskunde richtte zich op de gezondheid van de bevolking als geheel. Het was voor een land belangrijk - in zekere zin een staatsbelang - dat de bevolking zo gezond mogelijk was. Volksgezondheid werd een belangrijk doel om naar te streven.[69]

66 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 18-20.
67 Voor de periode na de Eerste Wereldoorlog: A. Reuland, Menschenversuche in der Weimarer Republik (2004).
68 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 20-21.
69 Labisch 2001, p. 69-77.

De medische kennis was zo ver gekomen dat men achter zieken, ziekten begon te zien.[70] Men begon te begrijpen hoe ziekten zich verspreiden en dat het mogelijk was die verspreiding tegen te gaan. In Duitsland was derhalve in verband met het streven naar volksgezondheid het idee 'volkshygiëne' gaan leven. Door hygiënische maatregelen af te dwingen kon de verspreiding van besmettelijke ziekten worden ingeperkt. Zo konden epidemieën worden bestreden en voorkomen.

De betere hygiëne had echter tot gevolg dat er meer mensen in leven bleven, ook zwakke en hulpbehoevende mensen. Nu werd gevreesd dat het volk in de toekomst juist verzwakt zou worden door de hygiënische maatregelen in plaats van versterkt. Uit die vrees ontstond het idee dat er nog een maatregel moest worden genomen om ervoor te zorgen dat het volk van de toekomst gezond en sterk zou zijn. Men vond dat moest worden voorkomen dat zwakke elementen - bijvoorbeeld verstandelijk gehandicapten - zich zouden voortplanten. Volkshygiëne - in de zin van het creëren van een gezond volk - impliceerde dat aandacht en zorg vooral moesten uitgaan naar potentieel gezonde mensen.[71]

Deze ideeën over volkshygiëne - die sterk leefden onder de Duitse artsen vlak voor de Tweede Wereldoorlog - maakten gemakkelijk contact met de rassenleer en ideologie van 'rassenhygiëne' van de nazi-partij.[72]

Een andere belangrijke factor waardoor artsen betrokken raakten bij de misdadige experimenten in de concentratiekampen was dat de maatschappelijke vooruitzichten voor jonge artsen in Duitsland slecht waren in de jaren dertig. Het was voor jonge artsen financieel aantrekkelijk om als arts in dienst te treden van de SS. Bovendien werd op die manier een underdogpositie ingeruild voor een positie met aanzien.[73] Wanneer deze tot de SS toegetreden artsen eenmaal min of meer gedwongen op posities waren gezet waarvan ze het bestaan niet hadden vermoed - die van het leidinggeven aan de vergassing van psychiatrische patiënten of het uitvoeren van riskante experimenten op gevangenen - was er eigenlijk geen weg terug meer.[74]

70 Zie ook H8.8 Eerste helft 20ste eeuw.
71 Labisch 2001, p. 77-80.
72 Labisch 2001, p. 81-89.
73 Kater 2001, p. 51-67.
74 Dörner 2001, p. 333-334.

3.3 Experimenten in concentratiekampen

De bedenkers en voltrekkers van de experimenten met mensen in de kampen[75] dachten aanvankelijk dat het een unieke kans was om in deze korte periode - de oorlog zou naar verwachting snel verlopen en kortdurend zijn - een grote sprong vooruit te maken door gebruik te maken van het enorme potentieel aan proefpersonen in de concentratiekampen. Experimenten met proefdieren konden nu worden overgeslagen. Het vooruit helpen van de medische wetenschap was wel wat offers waard, vonden ze. Ook dat de normen in oorlogstijd nu eenmaal anders lagen dan in tijden van vrede.[76]

Toen de overwinningsroes was geluwd en het duidelijk werd dat het een lange taaie strijd zou worden en toen eind 1941 tienduizenden soldaten de ziekenhuizen werden binnengebracht voor wier verwondingen geen goede behandeling voorhanden was, ontstond er een stemming dat er dan tenminste op medisch terrein heroïsche resultaten zouden worden geboekt. Het experimenteren op mensen werd geïntensiveerd.[77] De proeven werden bruter en wreder.[78] Veel proefpersonen lieten het leven tijdens de experimenten of vlak daarna. [79]

75 Sterilisatieproeven: verschillende sterilisatiemethoden werden uitgeprobeerd op gevangenen in Auschwitz en Ravensbrück. Vaccinatieproeven: op zoek naar inentingsstoffen tegen besmettelijke ziekten als vlektyfus, pokken, tyfus, paratyfus, cholera en difterie werden gezonde gevangenen in Buchenwald en Natzweiler geïnfecteerd, alleen al om de ziektevirussen in leven te houden. Experimenten ten behoeve van de Luftwaffe in Dachau zoals: Onderkoelingsproeven om uit te vinden hoe men het beste personen met sterke onderkoelings- en bevriezingsverschijnselen weer op temperatuur kon brengen en hogedrukkamer-experimenten in verband met het maximaliseren van de vlieghoogte van militaire vliegtuigen. Enz. Ebbinghaus en Dörner 2001, p.12-15.

76 Dörner 2001, p. 338-341.

77 idem.

78 Experimenten met mosterdgas. De huid van gevangenen in Sachsenhausen en Natzweiler werd ingesmeerd met de bijtende stof 1,1-thiobis(2-chloorethaan) en vervolgens werden verschillende middelen uitgeprobeerd op de verbrande huid. Experimenten met sulfonamiden. In Ravensbrück werden op Poolse vrouwen uit het verzet oorlogswonden nagebootst - er werden wonden gemaakt die vervolgens ingesmeerd werden met bacteriën, houtsplinters en glasscherven - daarna werden op die wonden sulfonamiden en andere behandelingsmiddelen uitgeprobeerd. Experimenten om het herstel van botten, spieren en zenuwen en bottransplantaties te bestuderen op 'levende objecten', in casu vrouwen in Ravensbrück. Enz. Ebbinghaus en Dörner 2001, p.12-15.

79 De gruwelijk wrede, vaak 'medisch' genoemde experimenten, die Joseph Mengele in Auschwitz deed met mensen, waaronder veel kinderen, vallen voor het grootste deel niet in de categorie 'medisch-wetenschappelijk onderzoek'. Het waren vooral niet-systematische experimenten gebaseerd op ongefundeerde theorieën. Lifton wijdt hieraan een aparte paragraaf 'Mengele als wetenschapper'; Lifton 1987, p. 390-395. Mengele wist zich na de oorlog aan berechting te onttrekken en ontkwam in 1949 naar Argentinië; in 1979 overleed hij in Brazilië.

3.4 Verweer artsen in Neurenberg

Uit de verhoren van de aangeklaagde artsen in Neurenberg kwam naar voren dat de meeste verdachten ervan overtuigd waren geweest dat hun slachtoffers toch al ter dood veroordeelde misdadigers waren, die dit vrijwillig deden. Of dat het op vegetatief niveau levende psychisch gestoorden waren, voor wie de dood alleen maar bevrijding kon betekenen. Zij hadden persoonlijk contact met proefpersonen en gevangenen vermeden en geen moeite gedaan hun vooroordelen te verifiëren.[80]
Het verweer van de aangeklaagden kwam neer op het volgende:

- 'Bevel is bevel.'
- 'Zij hadden het hun bevolen werk zo goed mogelijk uitgevoerd.'
- 'Zij hadden zich ingezet voor belangrijke doelen: de vooruitgang van de medische wetenschap en de bevordering van de volksgezondheid.'
- 'Het ging om offers van weinigen ten behoeve van het redden van levens en geluk en gezondheid voor velen.'
- 'In tijden van oorlog golden nu eenmaal andere normen dan in tijden van vrede. Als de soldaten aan het front in levensgevaar waren, was het redelijk dat dit ook gold voor de krijgsgevangenen.'
- 'Zij (de aangeklaagde artsen) hadden er zelf onder geleden, want het was geen gemakkelijk werk geweest, maar zij hadden zich opgeofferd voor een groter doel.'
- 'Er waren geen duidelijke regels voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en in het buitenland werden ook medische experimenten gedaan op gevangenen en ter dood veroordeelden.'
- 'Zij (de aangeklaagde artsen) hadden zich ingezet voor iets goeds en voelden zich niet schuldig.'[81]

Uit de verhelderende onderzoeken in 'Vernichten und Heilen' naar de achtergrond van de in Neurenberg berechte medische misdaden komen een aantal interessante punten naar voren.[82]

- *Ten eerste dat de betreffende artsen een eigen plaatsvervangende ethiek hadden gecreëerd.*
- *Ten tweede hoe 'het kwaad', het systematisch vermoorden van psychiatrische patiënten en verstandelijk gehandicapten en het toebrengen van immens leed aan talloze weerloze mensen, niet heeft bestaan uit het botweg afwijzen van 'het goede', maar uit een reeks meer of minder kleine verschuivingen, waarbij - wanneer de eerste stap eenmaal was gezet - de volgende stap steeds bijna logisch voortvloeide uit de vorige.*
- *Ten derde hoe gevaarlijk een utopisch concept kan zijn.*[83]

80 Dörner 2001, p. 342-343.

81 Dörner 2001, p. 348-352.

82 Ebbinghaus und Dörner 2001.

83 Labisch 2001, p. 68-89.

3.5 Ethische discussies in Neurenberg

Belangrijke ethische vraagstukken kwamen aan de orde bij de processen van Neurenberg: tijdens de verhoren, bij het ondervragen van de deskundigen[84] door de verdedigers en in de gesprekken tussen deskundigen en beklaagden.[85] Opmerkelijk is dat allen - aanklagers, beklaagden, deskundigen en verdedigers - zich beriepen op de eed van Hippocrates.[86] Er werd gediscussieerd over nog altijd actuele vragen als:

- 'Hoe ver gaat de eed van Hippocrates?'
- 'Zijn de ethische normen voor een 'arts als wetenschapper' anders dan voor een 'arts als zorgverlener' of gelden juist dezelfde normen?'
- 'In hoeverre mag de zorg voor individuele mensen worden geofferd aan de zorg voor de mensheid?'
- 'In hoeverre kan men het zorgen voor mensen in de toekomst laten voorgaan op het zorgen voor concrete mensen nu?'
- 'In hoeverre draag je als arts medeverantwoordelijkheid voor wetenschappelijk onderzoek van collega's?'
- 'Hoe zit het met vrijwilligheid en dwang bij experimenten?'

Drie deskundigen, Leo Alexander, Werner Leibbrand en Andrew Ivy - medisch adviseurs van de aanklagers - stelden de medisch-ethische criteria op waaraan de misdaden werden gemeten. Daarmee hadden zij wezenlijke invloed op het verloop van de processen.

Een van hen, Andrew Ivy - doctor in de natuurwetenschap, doctor in de geneeskunde, fysioloog, onderzoeker, schrijver van wetenschappelijke artikelen[87] - was bang dat de internationale publieke opinie zich integraal tegen onderzoek met mensen zou keren, als de gruwelijke feiten over de experimenten in de concentratiekampen naar buiten zouden komen na afloop van het tribunaal. Dat zou de vooruitgang van de medische wetenschap ernstig belemmeren. Er moest zo snel mogelijk een officiële legitimering van medisch-wetenschappelijk onderzoek komen om dat te voorkomen, vond hij. Ivy wist de rechters in Neurenberg te overtuigen van de noodzaak een ethische code op te stellen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.[88] Deze code zou toekomstige proefpersonen moeten beschermen en ervoor zorgen dat er nooit meer zulke misdadige experimenten met mensen gedaan zouden worden.

Als de vervlechting van geneeskunde, recht en ethiek bij medisch-wetenschappelijk onderzoek ergens aan geïllustreerd kan worden, is het wel aan de totstandkoming van de

84 Medisch-ethische adviseurs van de rechters en aanklagers.

85 De argumentaties die hebben geleid tot de vonnissen - veelal doodstraf of levenslang - blijven hier buiten beschouwing omdat ze buiten de focus van het proefschrift vallen.

86 Zie ook H8.1 Eed van Hippocrates.

87 Seidel 2001, p 359.

88 Weindling 2001, p. 445-44.

Code van Neurenberg in 1947. Om een medisch belang veilig te stellen - de vooruitgang van de medische wetenschap - doet een arts-onderzoeker een beroep op rechters om een ethische code op te stellen.

3.6 Code van Neurenberg

De rechters van het tribunaal waren geschokt dat alle aangeklaagde artsen – hun Hippocratische eed ten spijt - zonder meer de bescherming van individuele mensen ondergeschikt hadden gemaakt aan het verwachte nut van hun experimenten. Dit motiveerde hen om ervoor te zorgen dat dit nooit meer zou kunnen gebeuren. Zij wilden individuele mensen beschermen tegen de potentieel grenzeloze vooruitgangsdrift van de medische wetenschap.[89] De Code van Neurenberg begint dan ook met de stelling dat de vrijwillige toestemming van proefpersonen - die in een pressievrije situatie kunnen beslissen en goede informatie hebben gekregen over doel, procedures, belasting en risico van het onderzoek - een absolute voorwaarde is voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. De onderzoeker is persoonlijk verantwoordelijk voor een deugdelijke informed-consentprocedure. [90]

Er was een tweede reden waarom informed consent de eerste regel van de CvN werd. In de processen hadden de verdedigers van de nazi-artsen steeds naar voren gebracht dat er in de VS evengoed onderzoeksschandalen waren geweest en ingrijpende experimenten met mensen werden uitgevoerd, bijvoorbeeld met ter dood veroordeelde gevangenen. Die vergelijking tussen de nazi-experimenten en de experimenten in de VS wierp expert Ivy van de hand. In de VS was aan de experimenten democratische besluitvorming voorafgegaan, zei hij. Bovendien stond de uitvoering van de experimenten onder toezicht en werden zij uitgevoerd met gevangenen die zich vrijwillig ter beschikking hadden gesteld.[91] Informed consent als eerste regel van de CvN moest dit belangrijke verschil tussen vrijwilligheid en dwang onderstrepen.

Tijdens de processen van Neurenberg waren er twee opvattingen van geneeskunde aan de orde, twee opvattingen die in zekere zin elkaars tegenpool zijn[92]:

- In de ene opvatting van geneeskunde staan de rechten van de patiënt centraal. De patiënt wordt gezien als een persoon met rechten, een mondig subject dat het recht heeft om zelf te beslissen. In die opvatting ligt de verantwoordelijkheid voor wat er gebeurt voor een groot deel bij de patiënt zelf.

89 Dörner 2001, p. 353.

90 Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949.

91 Seidel 2001, p. 371.

92 Wunder 2001, p. 476-488.

Code van Neurenberg

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential. This means that the person involved should have legal capacity to give consent; should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, over-reaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved as to enable him to make an understanding and enlightened decision. This latter element requires that before the acceptance of an affirmative decision by the experimental subject there should be made known to him the nature, duration, and purpose of the experiment; the method and means by which it is to be conducted; all inconveniences and hazards reasonable to be expected; and the effects upon his health or person which may possibly come from his participation in the experiment. The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.
2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.
3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment.
4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.
5. No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.
6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment.
7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability, or death.
8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.
9. During the course of the experiment the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end if he has reached the physical or mental state where continuation of the experiment seems to him to be impossible.
10. During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probable cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.

- In de andere opvatting van geneeskunde staat de verantwoordelijkheid van de arts voor het welzijn van de patiënt centraal. De arts is geroepen zich zorgend en vooruitziend op te stellen ten aanzien van de patiënt. De arts is verantwoordelijk voor wat er gebeurt. Daarom mag de arts bevoogdend optreden.

De CvN is een intrinsieke verknoping van deze twee opvattingen, van patiëntenrechten enerzijds en Hippocratische verantwoordelijkheid van artsen voor patiënten anderzijds. De rechten van proefpersonen, het recht op adequate informatie, het recht op vrijwilligheid - om deel te nemen of te weigeren - en het recht om op ieder gewenst moment te stoppen, zijn veilig gesteld in artikel 1 en artikel 9.

De overige acht artikelen gaan over de zorg voor en bescherming van proefpersonen. 'Het is alleen geoorloofd medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen te doen indien er een goed plan is en de kennis niet op een andere manier kan worden verkregen. Het ontwerp van het onderzoek moet zijn gebaseerd op de resultaten van dierproeven en op kennis over de betreffende ziekte. Er moeten wetenschappelijke aanwijzingen zijn dat de verwachte resultaten van het onderzoek de uitvoering daarvan rechtvaardigen.[93] Onnodig fysiek of mentaal lijden van proefpersonen moet worden voorkomen. Er mogen geen proeven worden gedaan die dood of blijvende beschadiging tot gevolg kunnen hebben, behalve als arts-onderzoekers die proeven doen op zichzelf. Het risico voor de proefpersonen moet opwegen tegen het humanitaire probleem, waarvoor de resultaten van het onderzoek hopelijk een oplossing gaan bieden. Goede voorzorgen moeten worden genomen om ook schade op de lange duur, invaliditeit of overlijden te voorkomen.[94] Het onderzoek moet worden uitgevoerd door personen die daartoe gekwalificeerd zijn. Zij dienen alert te blijven en te stoppen zodra zij zien dat het onderzoek toch schadelijk is voor de gezondheid van de proefpersoon.'[95]

Een aantal van deze eisen - gekwalificeerde personen, informed consent, alleen onderzoek op wilsbekwamen - stonden al in de Pruisische Code van voor de oorlog.[96]

De CvN doet een dwingend beroep op de op individuele mensen gerichte medische ethiek. Medische ethiek die zich primair richt op het collectieve wordt impliciet afgewezen. Het welzijn van concrete mensen kan niet worden opgeofferd aan de geneeskunde van de toekomst. Medische vooruitgang is gebonden aan humaan onderzoek op proefpersonen.[97] Vrijwillige toestemming van proefpersonen is absolute voorwaarde.

---

93 Art. 2 en art. 3 CvN.
94 Art. 4 t/m art. 7 CvN.
95 Art. 8 en art. 10 CvN.
96 Zie H3.1 Verschijnen en verdwijnen - eerste ethische code.
97 Wunder 2001, p. 486-488.

De CvN is de eerste norm voor artsen sinds de 'Eed van Hippocrates', die aanspraak kan maken op globale geldigheid.[98] De CvN is belangrijk als internationaal erkend ethisch uitgangspunt en als internationaal-rechtelijke norm.[99]

Nog steeds - meer dan zeventig jaar later - vormen de artikelen in de CvN de kern van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, al zijn sommige regels ruimer gemaakt, zijn er bepalingen bijgekomen en zijn hier en daar de formuleringen aangepast.

Hoofdstuk 4

Verklaring van Helsinki

98 Ebbinghaus und Dörner 2001, p. 9.
99 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 22.

Binnen de British Medical Association was na de Tweede Wereldoorlog in 1945 het idee ontstaan om weer een internationale medische organisatie op te richten. Deze nieuwe organisatie zou in de plaats moeten komen van l'Association Professionnelle Internationale des Médecins. Deze Association Professionnelle Internationale des Médecins was in 1926 opgericht, 23 landen waren lid ervan geweest. De organisatie had haar activiteiten moeten staken toen de Tweede Wereldoorlog uitbrak. In 1947 werd in Parijs de World Medical Association (WMA) opgericht tijdens een conferentie, waaraan de afgevaardigden van 29 landen deelnamen.

4.1 World Medical Association

De WMA wilde een organisatie zijn voor alle artsen ter wereld. Uit elk land kon een representatieve artsenvereniging lid worden. De WMA groeide uit tot de internationale stem van de georganiseerde geneeskunde, hoewel de WMA een private instelling is. De WMA houdt jaarlijks een internationale algemene vergadering.

Kort na de Tweede Wereldoorlog was men in de WMA bezorgd over de situatie van de medische ethiek in de wereld. Er werd verantwoordelijkheid gevoeld om ethische richtlijnen voor artsen op te stellen. In de tweede algemene vergadering in 1948 werd een moderne versie van de eed van Hippocrates aanvaard, de 'Verklaring van Genève.'[100] Het was de bedoeling dat de delegaties van de deelnemende landen die eed zouden aanbevelen bij de artsopleidingen in hun land. In de derde algemene vergadering in 1949 werd de Internationale Code voor Medische Ethiek aangenomen.[101]

De Verklaring van Genève en de Internationale Code voor Medische Ethiek gaven richtlijnen voor artsen betreffende de behandeling van patiënten. Het werd snel duidelijk dat de WMA zich ook moest bezinnen op veiligheidsmaatregelen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.[102] De misdaden die artsen hadden begaan in oorlogstijd vroegen daarom. Ook vele andere berichten over schendingen van de medische ethiek en misdaden die tussen 1949 en 1952 bij de WMA binnenkwamen, maakten duidelijk dat die bezinning nodig was. Jarenlang werd gestudeerd op en gediscussieerd over een regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Uiteindelijk werd tijdens de 18e algemene vergadering van de WMA in 1964 de Verklaring van Helsinki (VvH) aangenomen.[103]

4.2 Verklaring van Helsinki in 1964

De Verklaring van Helsinki is een ethische handleiding voor arts-onderzoekers, een code voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. In de VvH uit 1964 heeft de WMA, de internationale beroepsgroep, haar houding bepaald ten opzichte van de CvN.
Deze eerste versie van de VvH bestaat uit drie hoofdstukken:

I Basisprincipes
II Klinisch onderzoek, waarbij onderzoek en zorg worden gecombineerd
III Niet-therapeutisch klinisch onderzoek

---

100 Zie ook H8.9 Tweede Wereldoorlog.
101 www.wma.net/en/60about/70history/
102 www.wma.net/en/60about/70history/
103 MC 1964, p. 501-503.

In de Inleiding staat: 'Het is de missie van artsen om de gezondheid van mensen te bewaken'. Er wordt gerefereerd aan:
- de Verklaring van Genève: 'The health of my patient will be my first consideration' en
- de Internationale Code voor Medische Ethiek[104]: 'Any act or advice which could weaken physical or mental resistance of a human being may be used only in his interest'.

'De WMA vindt het belangrijk dat de resultaten van experimenten in laboratoria worden toegepast op mensen om wetenschappelijke kennis te bevorderen en de lijdende mensheid te helpen. Daarom heeft de WMA richtlijnen opgesteld voor alle artsen, die zich bezig houden met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze richtlijnen ontslaan artsen niet van de ethische richtlijnen en straf- of civielrechtelijke bepalingen in hun eigen land.'

In de Inleiding staat verder: 'Er moet worden erkend dat er fundamenteel verschil is tussen medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in essentie is bedoeld als therapie en medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan het doel puur wetenschappelijk is, onderzoek dat geen therapeutische waarde heeft voor de proefpersonen'.

Verklaring van Helsinki 1964
Recommendations guiding doctors in clinical research

Introduction
It is the mission of the doctor to safeguard the health of the people. His knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this mission. The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the doctor with the words: ,,The health of my patient will be my first consideration" and the International Code of Medical Ethics which declares that ,,Any act or advice which could weaken physical or mental resistance of a human being may be used only in his interest." Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, The World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to each doctor in clinical research. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Doctors are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.
In the field of clinical research a fundamental distinction must be recognized between clinical research in which the aim is essentially therapeutic for a patient, and the clinical research, the essential object of which is purely scientific and without therapeutic value to the person subjected to the research.

In Hoofdstuk I 'Basisprincipes' worden algemene voorwaarden gesteld voor verantwoord medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen:
- Het onderzoek moet in overeenstemming zijn met de ethische en wetenschappelijke principes die medisch onderzoek rechtvaardigen.

[104] Zie H4.1 World Medical Association.

- Het onderzoek moet zijn gebaseerd op laboratorium- en dieronderzoek en op wetenschappelijk bewezen feiten.[105]
- Het onderzoek moet worden uitgevoerd door wetenschappelijk gekwalificeerde mensen, onder toezicht van een medicus.[106]
- Het doel van het onderzoek moet belangrijk zijn.
- Het belang van het doel moet in redelijke verhouding staan tot het risico dat de proefpersonen lopen.
- De risico's moeten daarom vooraf zorgvuldig worden geïnventariseerd en vergeleken met het te verwachten profijt voor de proefpersonen of anderen.[107]
- Artsen moeten extra voorzichtig zijn wanneer zij onderzoek doen waarbij de kans bestaat, dat de persoonlijkheid van proefpersonen verandert als gevolg van een ingenomen middel of gevolgde procedure.[108]

Verklaring van Helsinki 1964

I Basic Principles
1. Clinical research must conform to the moral and scientific principles that justify medical research and should be based on laboratory and animal experiments or other scientifically established facts.
2. Clinical research should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a qualified medical man.
3. Clinical research cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
4. Every clinical research project should be preceded by careful assessment of inherent risks in comparison to foreseeable benefits to the subject or to others.
5. Special caution should be exercised by the doctor in performing clinical research in which the personality of the subject is liable to be altered by drugs or experimental procedure.

Hoofdstuk II 'Therapeutisch onderzoek' gaat over medisch-wetenschappelijk onderzoek in combinatie met medische zorg:
- Een arts mag medische zorg en medisch-wetenschappelijk onderzoek, bedoeld om medische kennis te verwerven, combineren voor zover dit wordt gerechtvaardigd door de verwachte therapeutische waarde voor de patiënt.
- Een arts mag een nieuw therapeutisch middel gebruiken om een zieke te behandelen, wanneer hij denkt dat daardoor een leven kan worden gered, gezondheid kan worden hersteld of lijden worden verminderd.
- Wanneer de arts denkt dat de patiënt daartoe in staat is en dat de psychische toestand van de patiënt het toelaat, moet de arts de patiënt in vrijheid toestemming laten geven op basis van uitvoerige uitleg.

[105] I.1 VvH 1964.
[106] I.2 VvH 1964.
[107] I.3 en I.4 VvH 1964.
[108] I.5 VvH 1964.

- Wanneer de patiënt wettelijk wilsonbekaam[109] is mag de wettelijke vertegenwoordiger toestemming geven.
- Wanneer de patiënt feitelijk wilsonbekwaam[110] is kan ook een wettelijke vertegenwoordiger plaatsvervangende toestemming geven.[111]

Verklaring van Helsinki 1964

II Clinical Research Combined with Professional Care

1. In the treatment of the sick person, the doctor must be free to use a new therapeutic measure, if in his judgment it offers hope of saving life, reestablishing health, or alleviating suffering. If at all possible, consistent with patient psychology, the doctor should obtain the patient's freely given consent after the patient has been given a full explanation. In case of legal incapacity, consent should also be procured from the legal guardian; in case of physical incapacity the permission of the legal guardian replaces that of the patient.
2. The doctor can combine clinical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that clinical research is justified by its therapeutic value for the patient.

In Hoofdstuk III 'Niet-therapeutisch onderzoek' staat:

- De arts heeft bij onderzoek met mensen dat louter om wetenschappelijke redenen wordt uitgevoerd, de plicht de beschermer te blijven van het leven en de gezondheid van de proefpersonen.[112]
- De aard, het doel en het risico van het onderzoek moeten goed worden uitgelegd aan de proefpersonen.
- Niet-therapeutisch onderzoek op mensen mag alleen worden uitgevoerd indien de proefpersonen in vrijheid daarvoor toestemming hebben gegeven.
- De proefpersoon moeten in psychische, fysieke en wettelijke zin daartoe in staat zijn.
- Indien een potentiële proefpersoon wettelijk wilsonbekwaam is, maar de uitleg goed heeft begrepen en de bereidheid heeft om deel te nemen, kan een wettelijke vertegenwoordiger plaatsvervangende toestemming geven.[113]
- Toestemming moet zo mogelijk schriftelijk worden gegeven.
- De verantwoordelijkheid voor het onderzoek ligt - ook als er geïnformeerde toestemming is gegeven - bij de onderzoeker en niet bij de deelnemers.[114]
- De onderzoeker dient ervoor te zorgen dat de persoonlijke integriteit van ieder mens

[109] beslissingsonbevoegd ofwel wilsonbekwaam op basis van een wettelijke bepaling (juridische status). Zie ook H1.3 Wilsonbekwaam.

[110] beslissingsonbekwaam (feitelijke status), Zie ook H1.3 Wilsonbekwaam en H13. Onderzoek met wilsonbekwamen.

[111] II.1en II.2 VvH 1964.

[112] III.1 VvH 1964.

[113] III.2, III.3a en III.3b VvH 1964.

[114] III.3c VvH 1964.

wordt gerespecteerd, in het bijzonder wanneer een proefpersoon op de een of andere manier van de onderzoeker afhankelijk is.[115]
- De proefpersoon kan op elk moment terugkomen op de gegeven toestemming.
- De arts-onderzoeker of het onderzoeksteam moet het experiment direct stoppen, indien naar zijn/hun oordeel voortzetting van het experiment schadelijk is voor de proefpersoon.[116]

Verklaring van Helsinki 1964

III Non-Therapeutic Clinical Research

1. In the purely scientific application of clinical research carried out on a human being, it is the duty of the doctor to remain the protector of the life and health of that person on whom clinical research is being carried out.
2. The nature, the purpose and the risk of clinical research must be explained to the subject by the doctor.

3a. Clinical research on a human being cannot be undertaken without his free consent after he has been informed; if he is legally incompetent, the consent of the legal guardian should be procured.

3b. The subject of clinical research should be in such a mental, physical and legal state as to be able to exercise fully his power of choice.

3c. Consent should, as a rule, be obtained in writing. However, the responsibility for clinical research always remains with the researchworker; it never falls on the subject even after consent is obtained.

4a. The investigator must respect the right of each individual to safeguard his personal integrity, especially if the subject is in a dependent relationship to the investigator.

4b. At any time during the course of clinical research the subject or his guardian should be free to withdraw permission for research to be continued. The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his or their judgment, it may, if continued, be harmful to the individual.

De gedragsnormen in - de respectieve versies van - de VvH zijn een ethisch richtsnoer voor arts-onderzoekers. Ze ontslaan artsen niet van de verplichting zich aan de wetten en regels van hun eigen land te houden. Naleving van de normen in de VvH is geboden, maar er is geen instantie die is belast met het toezicht op de naleving en er staat geen sanctie op het overtreden van de normen. Anderzijds kan de impact, die de VvH - met name de tweede versie - heeft gehad op de internationale ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en op nationale regelingen niet worden overschat. De VvH is een hoeksteen voor andere documenten (CIOMS, GCP-richtlijnen) en is geheel of gedeeltelijk opgenomen in internationale en nationale documenten, richtlijnen, wetten, regels, etc.[117] Veel uitgevers van tijdschriften geven aan alleen onderzoek te publiceren dat voldoet aan de eisen die in de VvH worden gesteld.[118]

[115] III.4a VvH 1964.

[116] III.4b VvH 1964.

[117] Human en Fluss 2001, p. 6-11.

[118] Human en Fluss 2001, p. 3.

De Verklaring van Helsinki is sinds 1964 zeven keer gewijzigd meer en minder ingrijpend en om verschillende redenen.

Een nieuw aspect in de VvH 1964[119] is dat in de inleiding onderscheid wordt gemaakt tussen therapeutisch en niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit onderscheid wordt nader uitgewerkt in de Hoofdstukken II en III.

De in de VvH geformuleerde Basisprincipes komen grotendeels overeen met de instructies in de CvN. Een belangrijk verschil is dat de geïnformeerde toestemming - het eerste en belangrijkste artikel van de CvN - niet bij de Basisprincipes staat en ook niet voorkomt in de inleiding van de VvH 1964. In Hoofdstuk II over therapeutisch onderzoek staat dat de patiënt - op basis van volledige uitleg - in vrijheid toestemming moet geven voor deelname aan onderzoek, maar alleen als de arts vindt dat de patiënt dat kan/ het past bij/ het goed is voor de psychische toestand van de patiënt. Daarmee ligt de beoordeling - of de patiënt informed consent behoort te geven - bij de arts.

Deze eerste VvH is gedacht en verwoord vanuit de opvatting dat de verantwoordelijkheid van de arts voorop staat bij de uitoefening van de geneeskunde. De zelfbepaling van patiënten - zo prominent aanwezig in de CvN - is naar de achtergrond geschoven. Alleen bij niet-therapeutisch onderzoek is de in vrijheid gegeven schriftelijke toestemming van goed geïnformeerde proefpersonen een vereiste.

Niet-therapeutisch onderzoek op feitelijk wilsonbekwame proefpersonen is niet toegestaan. Minderjarigen worden niet genoemd. Daardoor is de VvH 1964 niet eenduidig ten aanzien van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen. Geconcludeerd zou kunnen worden dat niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen niet is toegestaan, tenzij de minderjarige in staat is de informatie goed te begrijpen en zelf graag wil deelnemen. In zo'n geval zou plaatsvervangende toestemming mogelijk zijn.[120]

In verband met het vervolg is het van belang op te merken dat 'therapeutisch onderzoek' in deze eerste VvH betekent: medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, waarbij het therapeutische doel voor de patiënten voorop staat. Dat tegelijkertijd kennis wordt ontwikkeld over nieuwe therapie is niet onbelangrijk, maar niet het primaire doel. Bij therapeutisch onderzoek, zoals dat in Hoofdstuk II van VvH 1964 is gedefinieerd, is de arts-onderzoeker in de eerste plaats behandelend arts en in de tweede plaats onderzoeker.

4.3 Tweede versie in 1975

Bij de WMA kwamen berichten binnen dat de regels voor medisch-wetenschappelijk onderzoek aan veel instituten werden geschonden. Het bleek dat patiënten in de praktijk

[119] Ten opzichte van de CvN.
[120] III. 3a en III. 3b VvH 1964.

niet of nauwelijks werden geïnformeerd over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook bleek dat zij aan onaanvaardbare risico's werden blootgesteld. Talrijke schandalen kwamen aan het licht.[121]

In reactie op deze berichten en ook als antwoord op de veranderde context van de jaren '70[122] - waarin meer rechten voor patiënten werden geëist - kwam de WMA met een gewijzigde versie van de VvH die in 1975 tijdens de 29ste algemene vergadering in Tokio werd aangenomen.[123]

Deze tweede versie van de VvH is bijna twee keer zo lang als de eerste en inhoudelijk aangescherpt op een aantal punten. Veel begrippen zijn preciezer geformuleerd. De titel 'Recommendations guiding doctors in clinical research' is bijvoorbeeld 'Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects' geworden.[124]

Regels zijn in deze versie beter geëxpliciteerd en er zijn nieuwe regels toegevoegd:

- Een grondige kennis van de wetenschappelijke traditie is vereist.[125]
- Voorafgaand aan ieder project moeten de voorspelbare risico's en verwachte baten zo precies mogelijk worden vastgesteld en tegen elkaar worden afgewogen.[126]
- Bij publicatie van resultaten dient men zich nauwgezet aan die resultaten te houden.
- Verslag van onderzoek dat niet conform de principes van de VvH is uitgevoerd, mag niet worden geaccepteerd voor publicatie.[127]
- In het onderzoeksprotocol moet een verklaring staan dat over de ethiek is nagedacht en dat het onderzoek is opgezet conform de voorschriften uit de actuele versie van de VvH.[128]

Er zijn ook proefpersoon-beschermende eisen toegevoegd:

- De verantwoordelijkheid ligt altijd bij de arts en nooit bij de proefpersoon, al heeft die proefpersoon toestemming gegeven.[129]
- Het rekening houden met de belangen van de proefpersoon is altijd belangrijker dan het behartigen van de belangen van de maatschappij.[130]
- Het recht van de proefpersoon op bescherming van de integriteit dient te worden gerespecteerd, de privacy moet zoveel mogelijk worden beschermd en de impact die het onderzoek heeft op de psychische en fysieke integriteit van de proefpersoon moet worden geminimaliseerd.[131]

[121] Wiesing en Ehni 2014, p. 21. Zie ook H5.2 Schandalen.
[122] Zie H5.1 Vroege ontwikkelingen en H9.4 Vanaf de jaren '70.
[123] Carlson et al. 2004, p. 708-710.
[124] I.1 VvH 1964; I.1 VvH 1975.
[125] I.1 VvH 1975.
[126] I.5 VvH 1975.
[127] I.8 VvH 1975.
[128] 1.12 VvH 1975.
[129] 1.3 VvH 1975.
[130] 1.5 VvH 1975.
[131] 1.6 VvH 1975.

- Artsen moeten zich alleen inlaten met onderzoek met mensen, waarvan zij zeker weten dat de risico's voorspelbaar zijn en zich afzijdig houden van onderzoek waarvan de gevaren groter zijn dan de potentiële baten.[132]

Nieuw is in de Inleiding dat het doel van biomedisch onderzoek met mensen wordt geëxpliciteerd.[133] 'Het doel van biomedisch wetenschappelijk onderzoek met mensen moet de verbetering van diagnostische, therapeutische en profylactische procedures en een beter begrip van aetiologie[134] en pathogenese van ziekten zijn.' Verder: 'De meeste diagnostische, therapeutische en preventieve procedures in de geneeskundige praktijk brengen risico's met zich mee, dit geldt '*a fortiori*' voor procedures bij biomedisch onderzoek.[135] Medische vooruitgang is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek, dat voor een deel moet bestaan uit onderzoek met mensen'.[136]

In de Inleiding wordt het verschil tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek duidelijk gemaakt: 'het fundamentele verschil tussen medisch-wetenschappelijk onderzoek, waarvan het hoofddoel is dat het diagnostisch of therapeutisch is voor de patiënt-proefpersoon, en onderzoek dat geen diagnostische of therapeutische waarde heeft voor de patiënt-proefpersoon en louter om wetenschappelijke redenen wordt uitgevoerd'.

Verder wordt in de Inleiding gewaarschuwd 'Er moet extra voorzichtigheid worden betracht bij onderzoek dat invloed kan hebben op de leefomgeving en het welzijn van proefdieren moet aandacht krijgen'.

Aan het eind van de Inleiding wordt gezegd: 'Deze richtlijnen moeten in de toekomst steeds worden herzien'.

Verklaring van Helsinki 1975[137]
Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects

Introduction
(….)
The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.
In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies *a fortiori* to biomedical research.
Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects. In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research the essential object of which is purely

132 1.7 VvH 1975.
133 Cursivering S. Repelaer van Driel.
134 Kennis van oorzaken
135 Cursivering VvH 1975.
136 Inleiding VvH 1975.
137 Carlson et al. 2004, p. 709-710.

scientific and without direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.
Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research purposes must be respected.
Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every doctor in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Doctors are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

I Basic principles
1 Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific tradition.
2 The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted to a specially appointed independent committee for consideration, comment and guidance.
3 Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given her consent.
4 Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
5 Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interest of science and society.
6 The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
7 Doctors should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Doctors should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.
8 In publication of the results of his or her research, the doctor is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.
9 In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw his or her consent to participation at any time. The doctor should then obtain the subject's freely given informed consent, preferably in writing.
10 When obtaining informed consent for the research project the doctor should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case informed consent should be obtained by a doctor

who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.
11 In cases of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with the national legislation.
12 The research protocol should always contain a statement of ethical consideration involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

Nieuw is dat informed consent in deze tweede versie van de VvH bij de Basisprincipes staat[138] en dat de eisen voor informed consent nauwkeurig zijn beschreven:

- 'Bij ieder onderzoeksproject moeten de aspirant-proefpersonen goede uitleg krijgen over het doel van het onderzoek, de gebruikte methoden, het te verwachten voordeel voor hun gezondheid, de potentiële risico's en de ongemakken die zij zullen ondervinden. Er moet worden verteld dat zij vrij zijn om te weigeren en op ieder moment eerder gegeven toestemming kunnen intrekken. Op grond van die uitleg moeten proefpersonen de arts het liefst schriftelijk toestemming geven.[139]
- De arts dient erop toe te zien dat er geen sprake kan zijn van een afhankelijkheidsrelatie en dat aspirant-proefpersonen niet onder druk staan. Als daarvan wel sprake is, moet een onafhankelijke arts - een arts die op geen enkele wijze bij het onderzoek is betrokken - om informed consent vragen.'[140]
- 'In geval van wettelijke wilsonbekwaamheid moet de wettelijke vertegenwoordiger informed consent geven conform de nationale wetgeving. In geval van feitelijke wilsonbekwaamheid van minderjarigen of meerderjarige wilsonbekwamen moet de persoon die verantwoordelijk is voor de betreffende wilsonbekwame, plaatsvervangende toestemming geven en daarbij de daarop betrekking hebbende voorschriften van de nationale wetgeving in acht nemen.'[141]

Aan de Basisprincipes is ook toegevoegd: het is verplicht het ontwerp, plan van aanpak en alle handelingen die in het kader van het onderzoek zullen worden uitgevoerd, helder te formuleren in een onderzoeksprotocol. Dit onderzoeksprotocol moet - ter overweging, voor commentaar en voor advies - worden voorgelegd aan een speciaal daartoe aangewezen onafhankelijke commissie.'[142]
Hoofdstuk II gaat over therapeutisch onderzoek (medisch-wetenschappelijk onderzoek dat gecombineerd wordt met medische zorg) en is veel uitgebreider dan

138 In de VvH 1964 was i.c. alleen vereist bij niet-therapeutisch onderzoek.
139 I.9 VvH 1975.
140 I.10 VvH 1975.
141 I.11 VvH 1975.
142 I.2 VvH 1975.

het overeenkomstige hoofdstuk in de VvH 1964. 'Een arts mag niet alleen een nieuw therapeutisch middel, maar ook een nieuwe diagnostische methode inzetten, wanneer hij denkt dat daarmee een leven gered, gezondheid hersteld of lijden verlicht kan worden.'[143]
Nieuw is dat er drie voorwaarden worden gesteld aan therapeutisch onderzoek:

- Ten eerste moeten het potentiële profijt, de risico's en belasting van een nieuwe methode worden afgewogen tegen de voordelen van de beste standaard diagnostische en behandelingsmethoden.[144]
- Ten tweede moeten bij iedere studie alle patiënten - ook de patiënten in een eventuele controlegroep - zijn verzekerd van de beste beproefde diagnostische en behandelingsmethoden.[145]
- Ten derde mag een arts - omwille van het verkrijgen van nieuwe medische kennis - medisch-wetenschappelijk onderzoek en geneeskundige behandeling combineren, voor zover dat wordt gerechtvaardigd door de potentiële diagnostische en therapeutische waarde die dat heeft voor de patiënt.[146]

Verder: 'De weigering van een patiënt om deel te nemen aan een onderzoeksproject mag geen invloed hebben op de arts-patiëntrelatie.'[147]
Tenslotte 'Als een arts denkt dat het belangrijk is om juist geen informed consent te vragen, moet hij de specifieke redenen daarvoor benoemen in het onderzoeksprotocol dat wordt voorgelegd aan de onafhankelijke commissie.'[148]
Hoofdstuk III, over niet-therapeutisch onderzoek (niet-therapeutisch biomedisch onderzoek met mensen), is aanzienlijk korter dan het overeenkomstige Hoofdstuk III in de VvH 1964, doordat de regels voor informed consent zijn verplaatst naar de Basisprincipes.

Nieuw in Hoofdstuk III is: 'Proefpersonen bij niet-therapeutisch onderzoek moeten vrijwilligers zijn: gezonde mensen of patiënten voor wie geldt dat het onderzoeksprotocol geen specifiek verband houdt met hun ziekte.'[149]

En ook: 'Onderzoeker en onderzoeksteam zijn verantwoordelijk voor het stopzetten van het onderzoek, indien zij menen dat 'ermee doorgaan' schadelijk kan zijn voor de proefpersonen.'[150]

143 II.1 VvH 1975.
144 II.2 VvH 1975.
145 II.3 VvH 1975.
146 II.6 VvH 1975.
147 II.4 VvH 1975.
148 II.5 VvH 1975.
149 III.2 VvH 1975.
150 III.3 VvH 1975.

II Medical research combined with professional care (clinical research), VvH 1975

1 In the treatment of the sick person, the doctor must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgement it offers the hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering.
2 The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.
3 In any medical study, every patient – including those of a control group, if any – should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic methods.
4 The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the doctor–patientrelationship.
5 If the doctor considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee.
6 The doctor can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

III Non-therapeutic biomedical research involving human subjects (non-clinical biomedical research)

1 In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the doctor to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is carried out.
2 The subjects should be volunteers – either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.
3 The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgement it may, if continued, be harmful to the individual.
4 In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the well-being of the subject.

Tot slot wordt in Hoofdstuk III herhaald[151]: 'Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen mogen de belangen van wetenschap en maatschappij nooit zwaarder wegen dan overwegingen die betrekking hebben op het welzijn van de proefpersonen'.[152]

Deze tweede versie van de VvH is explicieter en evenwichtiger dan de eerste. Niet alleen de plichten van arts-onderzoekers om verantwoordelijk te zijn en te zorgen voor het welzijn van proefpersonen worden benadrukt, maar ook integriteit en zelfbeschikking van proefpersonen hebben een belangrijke plek gekregen. De tweede versie van de VvH staat daardoor inhoudelijk dichter bij de Code van Neurenberg dan de eerste.

[151] Vergelijk I.5 VvH 1975.
[152] III.4 VvH 1975.

In de VvH 1975 is de mogelijkheid om plaatsvervangende toestemming te geven voor onderzoek met wilsonbekwamen bij de Basisprincipes gezet.[153] Daardoor wordt in het midden gelaten of plaatsvervangende toestemming alleen kan worden gegeven voor therapeutisch of ook voor non-therapeutisch onderzoek.[154] Dat zou betekenen dat deze kwestie aan de nationale wetgeving wordt overgelaten.

In Hoofdstuk III staat echter dat niet-therapeutisch onderzoek alleen mag worden gedaan met vrijwilligers. Wilsonbekwame mensen kunnen geen vrijwilliger zijn: zij zijn immers niet in staat te overzien wat zij 'vrijwillig' zullen doen. Daarmee lijkt de netto-richtlijn voor wilsonbekwamen in de VvH 1975 - evenals in de VvH 1964 - te zijn dat kwetsbare personen in principe slechts in aanmerking komen voor therapeutisch onderzoek en niet voor niet-therapeutisch onderzoek. Tenzij het gaat om mensen die alleen in wettelijke zin wilsonbekwaam zijn. Voor die mensen kunnen de wettelijke vertegenwoordigers plaatsvervangende toestemming geven voor deelname aan niet-therapeutisch onderzoek, wanneer de betrokkene zelf wil deelnemen.

4.4. 25 jaar

Tot het jaar 2000 was de VvH 1975 het belangrijkste richtinggevende document voor de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze tweede versie van de VvH wordt ook wel de 'klassieke versie' genoemd, omdat deze versie - meer dan de eerste - de VvH op de kaart heeft gezet in de onderzoekswereld en de invloed ervan heeft vergroot.[155] In die 25 jaar zijn er slechts relatief kleine wijzigingen doorgevoerd in 1983, 1989 en 1996. Deze wijzigingen waren aanscherpingen in reactie op bij de WMA binnengekomen berichten over tekortkomingen.[156]

- In 1983 is in de 35ste algemene vergadering van de WMA in Venetië aan het basisprincipe betreffende wettelijke onbekwaamheid[157] toegevoegd: 'aan een minderjarige, die in staat is toestemming te geven moet om toestemming worden gevraagd'.
- In 1989 is in de 41ste algemene vergadering van de WMA in Hong Kong het basisprincipe betreffende 'het voorleggen van het protocol aan een speciaal daartoe aangewezen ethische toetsingscommissie' uitgebreid met de toevoeging: 'niet alleen moet om commentaar, advies en leiding worden gevraagd[158], maar ook om toestemming'. De commissie moet onafhankelijk zijn van investeerder, sponsor en van andere ongewenste invloeden en voldoen aan de voorwaarden die in de wetten en regels van het land waar het onderzoek wordt uitgevoerd, worden gesteld.'[159]

[153] I.11 VvH 1975.
[154] In tegenstelling tot VvH 1964, waarin alleen plaatsvervangende toestemming kan worden gegeven voor therapeutisch onderzoek (II.1 VvH 1964).
[155] Wiesing en Ehni 2014, p. 21.
[156] Carlson et al. 2004, p. 697-699.
[157] I.11 VvH 1975.
[158] I.2 VvH 1975.
[159] Carlson et al. 2004, p. 698.

- In 1996 is in de 48ste algemene vergadering van de WMA in Somerset West (Zuid Afrika) aan de voorwaarde 'bij therapeutisch onderzoek moet iedere deelnemer verzekerd zijn van de beste beproefde diagnostische en behandelingsmethoden'[160] toegevoegd: 'wanneer er bij studies geen beproefde diagnostische of therapeutische methode voorhanden is, is het gebruik van placebo niet uitgesloten.'.[161]

4.5 Fundamentele verandering

De toevoeging over het gebruik van placebo deed een internationale discussie losbarsten. De toevoeging staat immers op gespannen voet met de regel dat elke proefpersoon moet zijn verzekerd van de beste behandeling[162]. Vrijwel direct na de wijziging van 1996 gingen er stemmen op om de VvH fundamenteel te wijzigen.[163,164]

Meerdere auteurs vestigden de aandacht op doorlopende trials in ontwikkelingslanden, waarbij aan een deel van met HIV besmette zwangere proefpersonen placebo werd toegediend.[165] Het was niet alleen moreel dubieus dat een deel van die vrouwen placebo kregen, maar vooral ook dat de HIV-remmers, die met deze trials werden ontwikkeld, alleen voor vrouwen in de VS ter beschikking kwamen en niet voor vrouwen in de landen waar de trials werden uitgevoerd.

De ethische discussies die oplaaiden, gingen onder meer over de vraag of er in de hele wereld dezelfde ethische normen moesten zijn voor medisch-wetenschappelijk onderzoek of juist niet: ethisch universalisme versus ethisch pluralisme. Ook werden discussies gevoerd over het gebruik van placebo en over de vraag, wat de minimale standaard moest zijn voor de medische (na)zorg voor proefpersonen.

Daarnaast werden er discussies gevoerd over het al dan niet handhaven van het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek. R. Levine had de aandacht erop gevestigd dat er aan de ene kant risicovolle niet-therapeutische procedures - als onderdeel van 'therapeutische trials' - werden goedgekeurd aan de hand van criteria die voor therapeutische procedures golden en dat aan de andere kant belangrijke trials niet konden worden uitgevoerd omdat ze 'niet-therapeutisch' waren.[166]

Tenslotte waren er zorgen over het feit dat er veel onderzoek werd gepubliceerd dat niet voldeed aan de criteria voor publicatie in de VvH.[167] Vaak bleken negatieve resultaten niet gepubliceerd te worden.[168]

160 II.3 VvH 1975.
161 Carlson et al. 2004, p. 698-699.
162 II.3 VvH 1975
163 Human en Fluss 2001, p.13-17.
164 http://en.wikipedia.org/wiki/Declaration_of_Helsinki
165 o.a. Marcia Angell (1988) en Lurie en Wolf (1997).
166 Levine 2014, p. 61.
167 Idem.
168 Myllymäki 2014, p. 59-60.

De felle discussies en meningsverschillen brachten de WMA ertoe om voorafgaand aan een ingrijpende herziening van de VvH - die sowieso nodig was, omdat het terrein van biomedisch onderzoek zich sterk had uitgebreid - wereldwijd de meningen te peilen. Symposia, conferenties, artikelen, aanbevelingen en voorstellen uit de hele wereld die binnenkwamen op de website van de WMA, gingen vooraf aan de uiteindelijke herziening.

In 2000 werd in Edinburgh tijdens de 52ste algemene vergadering van de WMA de zesde versie van de VvH aangenomen. In de uiteindelijke tekst van de VvH 2000 zijn de voorstellen en suggesties, die tijdens het consultatieproces waren gedaan, zoveel mogelijk belichaamd. Dat hield niet in dat er consensus was bereikt. De meningen waren sterk verdeeld gebleven. Er bestond slechts consensus over de eerste twee paragrafen.[169]

Verklaring van Helsinki 2000

1 The World Medical Association has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles to provide guidance to physicians and other participants in medical research involving human subjects. Medical research involving human subjects includes research on identifiable human material or identifiable data.
2 It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of the people. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.[170]

4.6 Zesde versie in 2000

In de uiteindelijke VvH 2000[171] waarin de formulering is gemoderniseerd en aangepast aan de nieuwe ontwikkelingen is het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek verdwenen. De VvH 2000 is een doorlopende lijst van 32 paragrafen onderverdeeld in: Inleiding (A), Basisprincipes voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek (B) en Aanvullende principes voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat wordt gecombineerd met medische zorg (C).

In de Basisprincipes voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek (B) zijn de regels voor therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek - in vorige VvH's apart behandeld - samengenomen. Op 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek dat wordt gecombineerd met medische zorg' zijn nog vijf extra regels van toepassing (C). [172] 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek dat wordt gecombineerd met medische zorg' is in deze indeling een deelverzameling geworden van onderzoek met mensen in het algemeen.[173]

169 Human en Fluss 2001, p 15-16.
170 Carlson et al. 2004, p. 710.
171 Carlson et al. 2004, p 710-713.
172 29-33 VvH 2000.
173 Carlson et al. 2004, p 699.

In de Inleiding (A) wordt de grote ethische lijn uitgezet: de reikwijdte van het document en de globale principes. De paragrafen van de inleiding die inhoudelijk grotendeels overeenkomen met de paragrafen in de inleiding van eerdere versies, zijn in logischer volgorde gezet en hier en daar aangevuld.

- *Nieuw* is dat medisch wetenschappelijk onderzoek ook onderzoek op weefsels en op data omvat.[174]
- *Nieuw* is ook dat artsen niet alleen de plicht hebben gezondheid te beschermen, maar ook om gezondheid te bevorderen.[175]
- In paragraaf 5 staat: 'overwegingen ten aanzien van het welzijn van proefpersonen moeten belangrijker zijn dan de belangen van wetenschap en maatschappij'.
- In paragraaf 6 staat als toevoeging aan het doel van MWO : 'voortdurend moet worden gezocht naar verbetering van zelfs de beste preventieve, therapeutische en diagnostische methoden wat betreft effectiviteit, efficiëntie, toegankelijkheid en kwaliteit'.
- In paragraaf 7: 'de meeste diagnostische, therapeutische en preventieve procedures in de hedendaagse medische praktijk en bij medisch-wetenschappelijk onderzoek brengen risico's en belasting met zich mee'.
- In paragraaf 8: 'Bepaalde onderzoekspopulaties zijn kwetsbaar en moeten extra worden beschermd'. De verschillende groepen kwetsbare personen worden nu expliciet genoemd: 'in economisch of medisch opzicht minder bedeelden, mensen die zelf geen toestemming kunnen geven of weigering kunnen uitspreken, mensen die onder druk staan om toestemming te geven, mensen die persoonlijk geen profijt hebben van deelname aan onderzoek en mensen voor wie geldt dat het onderzoek is gekoppeld aan medische zorg.'
- In paragraaf 9 wordt de plaats van de VvH ten opzichte van de nationale regelingen geëxpliciteerd. 'Onderzoekers dienen op de hoogte te zijn van de ethiek, wetten en regels betreffende medisch-wetenschappelijk onderzoek in hun eigen land. Geen enkele nationale ethische, juridische of praktische eis mag de in de VvH geformuleerde beschermingsregels voor proefpersonen afzwakken of teniet doen'.

[174] 1. VvH 2000.
[175] 2. VvH 2000.

Verklaring van Helsinki 2000[176]
Ethical principles for medical research involving human subjects

A Introduction
1 (….)
2 (…)
3 The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, 'The health of my patient will be my first consideration', and the International Code of Medical Ethics declares that 'A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient'.
4 Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.
5 In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take preference over the interests of science and society.
6 The primary purpose of medical research involving human subjects is to improve prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. Even the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods must continuously be challenged through research for their effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
7 In current medical practice and in medical research, most prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures involve risks and burdens.
8 Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognized. Special attention is also required for those who cannot give or refuse consent for themselves, for those who may be subject to giving consent under duress, for those who will not benefit personally from the research, and for those for whom the research is combined with care.
9 Research investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements. No national ethical, legal or regulatory requirement should be allowed to reduce or eliminate any of the protections for human subjects set forth in this document.

Wat opvalt in de Inleiding is het verschil in strekking tussen de paragrafen 5 en 6. Enerzijds moeten overwegingen die het welzijn van de proefpersonen betreffen, altijd voorgaan boven de belangen van wetenschap en maatschappij (5). Anderzijds moeten alle diagnostische, therapeutische en preventieve methoden voortdurend op effectiviteit, toegankelijkheid en kwaliteit worden onderzocht (6). Er lijkt een spanningsveld te bestaan tussen de paragrafen 5 en 6. Daarover verderop meer.

[176] Carlson et al. 2004, p. 710-713.

B Principles of all medical research

10 It is the duty of the physician in medical research to protect the life, health, privacy, and dignity of the human subject.
11 Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and on adequate laboratory and, where appropriate, animal experimentation.
12 Appropriate caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.
13 The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.
14 The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that there is compliance with the principles enunciated in this Declaration.
15 Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given consent.
16 Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research. The design of all studies should be publicly available.
17 Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians should cease any investigation if the risks are found to outweigh the potential benefits or if there is conclusive proof of positive and beneficial results.
18 Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy volunteers.
19 Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.
20 The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.
21 The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient's information and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
22 In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the nonwritten consent must be formally documented and witnessed.
23 When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.
24 For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law. These groups should not be included in research unless the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons.
25 When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative.
26 Research on individuals from whom it is not possible to obtain consent, including proxy or advance consent, should be done only if the physical/mental condition that prevents obtaining informed consent is a necessary characteristic of the research population. The specific reasons for involving research subjects with a condition that renders them unable to give informed consent should be stated in the experimental protocol for consideration and approval of the review committee. The protocol should state that consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the individual or a legally authorized surrogate.
27 Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available.
Sources of funding, institutional affiliations and any possible conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

In 'Basisprincipes voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek' (B) komen de richtinggevende principes voor het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek aan de orde. Sommige paragrafen zijn afgezwakt ten opzichte van de formuleringen in eerdere VvH's, andere juist aangescherpt of nieuw. Het voert te ver buiten de focus van dit onderzoek om alle paragrafen en veranderingen te behandelen. Een aantal paragrafen, die voor dit proefschrift belangrijk zijn worden eruit gelicht.

- In paragraaf 19 staat: 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek is alleen gerechtvaardigd wanneer het redelijk waarschijnlijk is dat de populatie waarbinnen het onderzoek wordt uitgevoerd kans heeft te profiteren van het onderzoek'.
- In paragraaf 22 zijn de regels voor informed consent verder aangescherpt. Aanvullingen daarbij zijn 'de betalende fondsen, de instituten waarmee de onderzoeker banden heeft, en mogelijke belangenconflicten moeten worden gemeld aan de aspirant-proefpersonen'. Verder: 'Eerst moet worden vastgesteld of een proefpersoon de informatie die hij kreeg, heeft begrepen'. 'Indien het onmogelijk is dat schriftelijk

toestemming wordt gegeven, mag niet-schriftelijk toestemming worden gegeven, gedocumenteerd en in aanwezigheid van een getuige'.

- In paragraaf 24 staat: 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek - dus ook niet-therapeutisch onderzoek - met wettelijk wilsonbekwamen is toegestaan, indien daarvoor plaatsvervangende toestemming wordt gegeven door de wettelijke vertegenwoordiger volgens de regels van de geldende nationale wet. Er zijn twee voorwaarden voor onderzoek met wettelijk wilsonbekwamen: 'het onderzoek moet nodig zijn om de gezondheid te bevorderen van de groep personen waarvan deze proefpersonen representanten zijn en het onderzoek kan niet met wettelijk competente proefpersonen worden uitgevoerd'.
- In paragraaf 25: 'Van een proefpersoon die in de categorie 'wettelijk incompetent[177]' valt (bijvoorbeeld een minderjarige), maar die in staat is bewust in te stemmen met deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek of deelname te weigeren moet instemming worden gevraagd naast de toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger.'
- In paragraaf 26 wordt onderzoek mogelijk gemaakt met proefpersonen die geen toestemming kunnen geven en voor wie geen plaatsvervangende toestemming kan worden gegeven, indien de conditie waardoor die personen geen toestemming kunnen geven een noodzakelijk kenmerk is van de onderzoekspopulatie. Zij zijn bijvoorbeeld in coma. De specifieke redenen om zulke personen te includeren moeten worden vermeld in het protocol en ter goedkeuring worden voorgelegd aan een ethische commissie. Zodra zo'n proefpersoon het zelf weer kan, of zodra er een naaste is gevonden, moet toestemming worden gevraagd voor voortzetting van de inclusie in het onderzoek.
- In paragraaf 27 staat: 'Zowel auteurs als uitgevers hebben verplichtingen ten aanzien van de ethiek. De auteurs moeten zich nauwgezet houden aan de resultaten van het onderzoek en zowel positieve als negatieve resultaten publiceren of op andere wijze openbaar maken. Zij moeten geldschieters, betrokken instituten en mogelijke belangenconflicten vermelden. Redacties en uitgevers mogen beschrijving van onderzoek, dat niet voldoet aan de principes die in deze VvH zijn vastgelegd, niet accepteren voor publicatie.

[177] Beslissingsonbevoegd. Zie ook H1.3 Wilsonbekwaam en H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964.

C Additional principles for medical research combined with medical care

28 The physician may combine medical research with medical care, only to the extent that the research is justified by its potential prophylactic, diagnostic or therapeutic value. When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.

29 The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists. To clarify further the WMA position on the use of placebo-controlled trials, the WMA Council issued, during October 2001, a note of clarification on article 29.

30 At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.

31 The physician should fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study must never interfere with the patient–physician relationship.

32 In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed.

In 'Aanvullende principes voor medisch onderzoek in combinatie met medische zorg' (C) wordt gesteld in paragraaf 28: 'De arts mag medisch-wetenschappelijk onderzoek en medische zorg laten samengaan, voor zover dat onderzoek is gerechtvaardigd vanwege de potentiële preventieve, diagnostische of therapeutische waarde. Deze paragraaf komt grotendeels overeen met II.6 in VvH 1975. 'Preventieve waarde' is daaraan toegevoegd. Belangrijker is dat bij de waarde *voor de patiënt*[178] is weggelaten.

Door het weglaten van 'for the patiënt' staat er 'waarde in het algemeen' in plaats van 'waarde voor de patiënt'. Daarmee is de betekenis van paragraaf 28 in VvH 2000 ingrijpend veranderd ten opzichte van de betekenis van de overeenkomstige paragraaf in eerdere versies.[179] *Het begrip 'therapeutisch onderzoek' heeft een andere inhoud gekregen. Therapeutisch onderzoek hoeft niet meer direct in het belang van de patiënt-proefpersonen te zijn. Al wordt toegevoegd: 'In zulke gevallen zijn extra standaarden van toepassing om de als proefpersoon deelnemende patiënten te beschermen.' Die standaarden zijn niet geëxpliciteerd. Wel staat in paragraaf 8 dat proefpersonen die niet zelf profiteren van deelname aan onderzoek en proefpersonen*

[178] Cursivering S. Repelaer van Driel.

[179] II.6 VvH 1975; I.2 VvH 1964.

bij wie onderzoek wordt gecombineerd met medische zorg, in de categorie van kwetsbare personen vallen en speciale aandacht verdienen.[180]

In paragraaf 29 is de toevoeging uit 1996 opgenomen: 'het gebruik van placebo is niet uitgesloten, wanneer er geen goede standaardbehandeling voor handen is'.[181] De paragrafen 30 en 31 gaan over het recht van proefpersonen op de therapie die uit het onderzoek als beste naar voren is gekomen, en over het recht om te weigeren zonder dat dat consequenties heeft voor de arts-patiëntrelatie.[182] In paragraaf 32 worden de voorwaarden gesteld waaronder artsen nieuwe (nog niet bewezen) preventieve, behandelings- of diagnostische methoden mogen gebruiken: indien er geen of geen effectieve methode bestaat en indien er naar het oordeel van de arts hoop is het leven te redden, gezondheid te herstellen of lijden te verlichten met de nieuwe methode. *Nieuw* is de toevoeging: 'Waar mogelijk moeten nieuwe methoden object van onderzoek zijn, onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van die methoden. In ieder geval moet nieuwe informatie worden vastgelegd en zo mogelijk gepubliceerd.[183]

Samengevat:
Een nieuwe wending ten opzichte van eerdere VvH's is dat het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek grotendeels is verdwenen in VvH 2000. Er is geen speciaal hoofdstuk meer over proefpersonen die niet zelf zullen profiteren van deelname aan onderzoek. Bovendien heeft het begrip 'therapeutisch onderzoek' een andere inhoud gekregen: het combineren van onderzoek en behandeling hoeft niet meer specifiek van belang te zijn voor de patiënt-proefpersoon.

Verder is in VvH 2000 medisch-wetenschappelijk onderzoek op incompetente proefpersonen mogelijk geworden, zij het onder voorwaarden.

De VvH 2000 is een aanpassing aan nieuwe ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast laat de VvH 2000 een verschuiving zien richting wetenschappelijke en maatschappelijke belangen. De aandacht is verschoven van de bescherming van de individuele mens naar aantonen dat iets 'van belang' is. De eenduidigheid van de CvN betreffende het 'voor alles beschermen van de individuele mens' is verdwenen. Er is een deur opengezet naar het ondergeschikt maken van individuele belangen aan algemene belangen. Het beschermen van de individuele belangen is terechtgekomen bij de beoordeling door ethische commissies[184] *en bij de informed consent en/of plaatsvervangende toestemming.*[185]

Het wordt ethische commissies niet gemakkelijk gemaakt. Het spanningsveld tussen paragraaf 5 en paragraaf 6, tussen de bescherming van patiënten en het voortdurend streven naar verbetering, maakt dat geen van beide paragrafen absoluut kan worden genomen bij het beoordelen van onderzoeksvoorstellen. Wordt dat wel gedaan dan loopt men òf het risico patiënten teveel aan gevaar bloot te stellen òf het risico de noodzakelijke vrijheid om onderzoek te doen teveel in de weg te staan. Dat laatste kan de medische vooruitgang belemmeren, wat ook schadelijk kan zijn voor patiënten.

180 8. VvH 2000.
181 29. VvH 2000. Zie ook H4.4 25 jaar.
182 30. en 31. VvH 2000.
183 32. VvH 2000.
184 13. VvH 2000.
185 22-26. VvH 2000.

Over het gebruik van placebo en over de (na)zorg voor proefpersonen[186] barstte zoveel discussie los dat in 2002 een 'Note of Clarification' over paragraaf 29 betreffende het gebruik van placebo werd toegevoegd. In 2004 werd een 'Note of Clarification' toegevoegd over paragraaf 30 betreffende de nazorg voor proefpersonen. Op die toevoegingen wordt hier niet ingegaan omdat ze buiten de focus van dit onderzoek vallen. De VvH 2000 bleef voor het overige ongewijzigd.[187]

Een algehele wijziging kwam pas weer in 2008 in Seoul. Het doel van die wijziging was om de VvH overzichtelijker en helderder te maken en de 'Notes of Clarification' uit 2002 en 2004 in de tekst op te nemen.[188]

4.7 Zevende versie in 2008

In 2008 werd in Seoul tijdens de 59ste algemene vergadering van de WMA de zevende versie van de VvH aangenomen.[189] Inhoudelijk is er geen groot verschil met de zesde versie. De indeling van de hoofdstukken is gelijk gebleven. Binnen de hoofdstukken zijn de paragrafen herordend en in logischer volgorde gezet. Bijvoorbeeld: de principes die betrekking hebben op onderzoek met kwetsbare personen, zijn bij elkaar gezet.[190] Veel paragrafen zijn ook preciezer geformuleerd en er zijn een paar nieuwe paragrafen ingevoegd.

186 29. en 30. VvH 2000.
187 Carson et al. 2004, p. 713.
188 Williams 2014, p. 58.
189 www.WMA.net
190 27-29. VvH 2008.

Verklaring van Helsinki 2008[191]
Ethical principles for medical research involving human subjects

A Introduction

1 The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data. The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.
2 Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
3 It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
4 The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
5 Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6 In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
7 The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
8 In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
9 Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
10 Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

- Aan paragraaf 1 in de Inleiding is toegevoegd: 'Het is de bedoeling dat de VvH in zijn geheel wordt gelezen, geen van de paragrafen mag los van de andere relevante paragrafen worden beschouwd.
- *Nieuw* is paragraaf 2: 'De VvH is weliswaar primair gericht aan artsen, maar de WMA wil graag iedereen die zich met medisch-wetenschappelijk onderzoek bezig houdt, ertoe aanzetten zich aan deze principes te houden.
- In paragraaf 3 is de zin 'De arts heeft de plicht de gezondheid van patiënten te

[191] www.WMA.net

beschermen en te bevorderen' aangevuld met: 'ook van de mensen die als proefpersoon betrokken zijn bij medisch-wetenschappelijk onderzoek'.
- In paragraaf 5 is aan de stelling 'Medische vooruitgang is uiteindelijk mede gebaseerd op onderzoek met mensen' toegevoegd: 'bevolkingsgroepen die ondergerepresenteerd zijn bij medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten op een passende manier toegang krijgen tot medisch-wetenschappelijk onderzoek.'
- Paragraaf 6: 'Het welzijn van individuele proefpersonen gaat voor boven alle andere belangen.'
- Paragraaf 7: 'Zelfs de beste interventiemethoden moeten steeds worden geëvalueerd'. (in plaats van 'voortdurend verbeterd' in VvH 2000.)[192]
- In paragraaf 9 zijn de kwetsbare groepen die extra bescherming moeten krijgen teruggebracht naar 'mensen, die geen toestemming kunnen geven of weigeren en mensen die kwetsbaar zijn voor dwang of oneigenlijke beïnvloeding'.[193]

B Principles for all medical research

11 (……)
……
14 The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
15 The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.
16 Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.
17 Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of

[192] 6. VvH 2000.
[193] 8. VvH 2000.

this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.

18 Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.

19 Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

20 (……)

27 For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

28 When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.

……..

……..

Nieuw in de 'Basisprincipes voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek' (B) is dat de voorschriften voor protocollen gescheiden zijn van de voorschriften voor toetsing.

- Paragraaf 14 gaat over protocollen.
- Paragraaf 15 gaat specifiek over de taken van ethische commissies en over het contact tussen ethische commissies en onderzoekers gedurende het onderzoek.
- In paragraaf 17 zijn de voorwaarden voor onderzoek op achtergestelde en kwetsbare gemeenschappen aangescherpt.
- *Nieuw* is paragraaf 19: 'Iedere medisch-wetenschappelijke trial moet worden geregistreerd in een voor iedereen toegankelijke database voordat er proefpersonen mogen worden geworven.'
- De paragrafen 20 en 21, over het inschatten van en omgaan met risico's en het afwegen van voor- en nadelen, en de paragrafen 22-26, over vrijwilligheid en informed consent, zijn inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de overeenkomstige paragrafen in VvH 2000.
- *Nieuw* in de paragrafen 27-29 over incompetente proefpersonen is dat het onderscheid tussen wettelijke incompetentie en feitelijke incompetentie[194] is verdwenen. *Nieuw* is ook dat aan de reeds bestaande twee voorwaarden voor medisch wetenschappelijk onderzoek met incompetente proefpersonen - dat het onderzoek gericht moet zijn op het bevorderen van de gezondheid van de specifieke groep patiënten waartoe de proefpersoon behoort en dat het onderzoek niet kan worden gedaan met competente

[194] Zie H1.3 Wilsonbekwaam en H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964.

proefpersonen - een voorwaarde is toegevoegd: het onderzoek moet minimaal risico en minimale belasting met zich meebrengen.

- In paragraaf 28 staat: 'Een wilsonbekwame proefpersoon die dat kan, moet zelf instemmen met deelname aan onderzoek'. *Nieuw* is de toevoeging: 'Indien de proefpersoon niet ermee instemt, dient de weigering te worden gerespecteerd.

C Additional principles for medical research combined with medical care

31 The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.

32 The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
- The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

33 At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.

34 The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.

35 In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

In de 'Aanvullende principes voor medisch onderzoek in combinatie met medische zorg' (C) zijn de voorwaarden voor experimentele therapie en voor het gebruik van placebo verder aangescherpt.

- *Nieuw* in paragraaf 31 is de toevoeging: 'Een arts mag wetenschappelijk onderzoek combineren met medische zorg, als hij goede redenen heeft om aan te nemen dat deelname aan de studie geen nadelige gevolgen zal hebben voor de patiënt-proefpersonen.
- In paragraaf 32 wordt het gebruik van placebo aan banden gelegd.
- In paragraaf 33 wordt gezegd dat elke patiënt, die heeft deelgenomen aan een studie, het recht heeft om te worden geïnformeerd over de resultaten van het onderzoek en

te delen in de vrucht van het onderzoek, door bijvoorbeeld in aanmerking te komen voor interventies die, blijkens het onderzoek, heilzaam werken.
- *Nieuw* in paragraaf 34 is: 'Artsen moeten patiënten precies vertellen welke aspecten van de therapie gerelateerd zijn aan het onderzoek.
- In paragraaf 35 over de voorwaarden waaronder nog niet bewezen interventies mogen worden toegepast - mits geregistreerd en waar mogelijk tot object van onderzoek gemaakt - is ingevoegd dat eerst het advies van een expert moet worden gevraagd.

Samengevat:
De VvH 2008 is tegelijkertijd een koerswijziging en geen koerswijziging ten opzichte van de VvH 2000. Geen koerswijziging omdat wordt ingezet op het faciliteren van zo veel mogelijk goed geregeld onderzoek. Wel een duidelijke koerswijziging omdat in de VvH 2008 meer wordt ingezet op de belangen en bescherming van proefpersonen. Door betere formulering, ordening en een aantal toevoegingen zijn de mazen in het net - waardoor de bescherming van individuele belangen op grond van de VvH 2000 teveel ondergeschikt kon worden gemaakt aan andere belangen - weer gedicht. Het welzijn van proefpersonen gaat boven alle andere belangen, staat in paragraaf 6 van de Inleiding.

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen wordt in de VvH 2008 de voorwaarde gesteld dat belasting en risico van het onderzoek minimaal moeten zijn. Deze begrippen 'minimaal risico' en 'minimale belasting' zijn een belangrijke rol gaan spelen in de discussies over de uitbreiding van de mogelijkheden om wetenschappelijk onderzoek te doen met wilsonbekwamen.[195]

4.8 Achtste versie in 2013

In oktober 2013 werd in Fortaleza tijdens de 64ste Algemene Vergadering van de WMA de achtste VvH aangenomen[196], bijna 50 jaar na de eerste. Aan deze laatste herziening ging een twee jaar durend revisieproces vooraf.[197] De inzet voor de herziening was: betere bescherming van proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De voorzitter van 64ste Algemene vergadering van de WMA liet weten dat de nieuwe VvH - waarin betere regels voor de bescherming van kwetsbare groepen en betere compensatieregelingen voor proefpersonen die schade hebben opgelopen worden geformuleerd - met een overweldigende meerderheid was aangenomen.[198]

De VvH 2013 eist meer transparantie rondom onderzoek en zet nog meer dan eerdere VvH's in op veiligheid voor patiënten. Bij investeerders, onderzoekers en overheden van de landen, waar onderzoek plaatsvindt, worden verplichtingen neergelegd ten aanzien van het regelen van de aansprakelijkheid.

195 Zie H16 Advies over verruiming, H17 Verdeeldheid en H18 Wetswijziging.
196 www.WMA.net
197 www.WMA.net
198 www.WMA.net

Direct opvallend is dat de indeling van deze VvH 2013 totaal anders is. De paragrafen uit eerdere VvH's, zelfs delen van paragrafen, zijn door elkaar gegooid en verplaatst. Na Voorwoord en Algemene Principes hebben de subhoofdstukken titels als 'Risico, Belasting en Profijt' of 'Kwetsbare Groepen en Personen' etc. Deze indeling in kleine subhoofdstukken lijkt een handreiking te zijn aan de praktijk en maakt het onderzoekers, investeerders en overheden gemakkelijk om overzicht te krijgen en specifieke richtlijnen op te zoeken, al wordt in paragraaf 1 benadrukt dat het de bedoeling is de VvH in zijn geheel te lezen.[199]
Opnieuw zijn verwoordingen aangescherpt.

Verklaring van Helsinki 2013[200] - indeling
Ethical principles for medical research involving human subjects

Preamble
1-2.
General Principles
3-15.
Risks, Burdens and Benefits
16-18.
Vulnerable Groups and Individuals
19-20.
Scientific Requirements and Research Protocols
21-22.
Research Ethics Committees
23.
Privacy and Confidentiality
24.
Informed Consent
25-32.
Use of Placebo
33.
Post-Trial Provisions
34.
Research Registration and Publication and Dissemination of Results
35-36.
Unproven Interventions in Clinical Practice
37.

Hier worden alleen wijzigingen belicht. Wijzigingen in verwoording en weglatingen zijn cursief weergegeven.[201]

199 1. VvH 2013.
200 www.WMA.net
201 Cursivering S. Repelaer van Driel.

Preamble

(.....)

2 *Consistent with the mandate of the WMA*, the Declaration is addressed primarily to physicians. The WMA encourages others who are involved in medical research involving human subjects to adopt these principles.

General principles

(.....)

7 Medical research is subject to ethical standards that promote and ensure respect for all human subjects and protect their health and rights.[202] Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. *(These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence).*

8 While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.

(....)

14 Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.

15 Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.

- In paragraaf 7 onder 'Algemene Principes' is de zinsnede over kwetsbare personen weggelaten[203] en verplaatst naar paragraaf 19 onder 'Kwetsbare groepen en personen.'[204]
- *Nieuw* is paragraaf 8: 'Het primaire doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek is het genereren van nieuwe kennis, maar dat doel mag nooit voorgaan boven de rechten en belangen van de individuele proefpersonen.'
- *Nieuw* is ook paragraaf 15: 'Passende compensatie en behandeling moeten zijn zeker gesteld voor patiënten die schade (aan hun gezondheid) hebben opgelopen als gevolg van deelname aan onderzoek.'

- Onder 'Risico, Belasting en Profijt' zijn alle paragrafen, die te maken hebben met het omgaan met risico's bij elkaar gezet: inschatten, afwegen tegen te verwachten profijt, voortdurend evalueren en zo nodig stoppen met het onderzoek.[205]
- *Nieuw* is de zin in paragraaf 17: Er moeten maatregelen worden genomen om de risico's te minimaliseren en de onderzoeker moet de risico's voortdurend in de gaten houden, vaststellen en documenteren.

202 7. VvH 2013; 9. VvH 2008.
203 9. VvH 2008.
204 5. en 7. VvH 2008.
205 8. VvH 2008; 21. VvH 2008; 18. VvH 2008 en 20. VvH 2008.

Risks, burdens and benefits

16 In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.

17 All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the condition under investigation.
Measures to minimise the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.

18 Physicians may not be involved in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks have been adequately assessed and can be satisfactorily managed.
When the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of definitive outcomes, physicians must assess whether to continue, modify or immediately stop the study.

- *Nieuw* is in paragraaf 19 onder 'Kwetsbare groepen en personen' dat de reden dat kwetsbare groepen en mensen extra bescherming verdienen, wordt aangegeven. 'Zij hebben meer kans dat hun onrecht wordt aangedaan of dat zij onnodige schade oplopen'. Ook is toegevoegd 'dat specifiek over hun bescherming moet zijn nagedacht'.
- *Nieuw* in paragraaf 22 onder 'Wetenschappelijke eisen en onderzoeksprotocollen' is de toevoeging: 'post-trial-voorzieningen moeten goed zijn geregeld en in het protocol worden vermeld'.

Vulnerable groups and individuals

19 *Some groups and individuals are particularly vulnerable and may have an increased likelihood of being wronged or of incurring additional harm.*
All vulnerable groups and individuals should receive specifically considered protection.

20 Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non-vulnerable group. In addition, this group should stand to benefit from the knowledge, practices or interventions that result from the research.

Scientific requirements and research protocols

(.....)

22 (....) *In clinical trials, the protocol must also describe appropriate arrangements for post-trial provisions.*

- In paragraaf 23 onder 'Medisch-ethische commissies' is toegevoegd dat de commissies 'voldoende gekwalificeerd' moeten zijn. Verder dat het protocol niet mag worden gewijzigd zonder meedenken en goedkeuring van de medisch-ethische toetsingcommissie. Bovendien is de eis toegevoegd dat onderzoekers aan het eind van het onderzoek een samenvatting van de bevindingen en conclusies aan de toetsingscommissie moeten sturen.

Research ethics committees

23 The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be *duly qualified.* It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.
The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. *No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.*

Informed consent

25 (…..)
26 In medical research involving (*competent*) human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information.
After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.
27 (…..)
(…)
31 The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.
32 For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

- Onder 'Informed consent' zijn alle paragrafen die te maken hebben met het informeren van aspirant-proefpersonen en het vragen om toestemming, bij elkaar gezet. Inhoudelijk is er weinig veranderd. Behalve dat er niet meer staat dat *competente* aspirant-proefpersonen goede informatie moeten krijgen.[206] 'Competente' is weggelaten.[207] Alle proefpersonen moeten op gepaste wijze worden geïnformeerd. Verder is toegevoegd: 'Aan alle proefpersonen moet de mogelijkheid worden aangeboden om na afloop van het onderzoek informatie te krijgen over de uitkomst en resultaten van het onderzoek.'[208]
- *Nieuw* in paragraaf 33 onder 'Gebruik van Placebo' is de toevoeging dat 'het gebruik van een interventie die minder effectief is dan interventie die bewezen de beste is' naast 'placebo' of 'geen interventie' valt onder 'gebruik van placebo'. *Nieuw* is ook de toevoeging: 'uiterste zorgvuldigheid is geboden om te voorkomen dat er misbruik wordt gemaakt van de optie om placebo te gebruiken.'

Use of placebo

33 The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:
- Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or
- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons *the use of any intervention less effective than the best proven one*, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.
Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Post-trial provisions

34 *In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions for post-trial access for all participants who still need an intervention identified as beneficial in the trial. This information must also be disclosed to participants during the informed consent process.*

- *Nieuw* is paragraaf 34 onder 'Post-trialvoorzieningen': 'Sponsoren, onderzoekers en de regeringen van landen waar de trials plaatsvinden moeten voorzieningen treffen zodat deelnemers die dat nodig hebben, na afloop van de trial de interventie kunnen krijgen waarvan in de trial is gebleken dat die heilzaam is. Dit moet hun vooraf worden meegedeeld bij de informed-consentprocedure.

206 24. VvH 2008.
207 26. VvH 2013.
208 26. VvH 2013.

- De paragrafen 35 en 36 onder 'Registratie en publicatie van onderzoek en vrijgeven van resultaten' zijn - op kleine aanpassingen in de formulering na - inhoudelijk niet gewijzigd ten opzichte van de VvH 2008. *Nieuw* is de toevoeging dat niet alleen 'auteurs, uitgevers en redacteuren', maar ook 'onderzoekers en sponsoren' worden aangesproken op hun verplichtingen ten aanzien van het publiceren en vrijgeven van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek.

Research registration and publication and dissemination of results

35 Every *research study* involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

36 *Researchers*, authors, *sponsors*, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. *Researchers* have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

Unproven interventions in clinical practice

37 In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. (*Where possible*) This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available.

- Paragraaf 37 onder 'Niet bewezen interventies in de geneeskundige praktijk' is integraal overgenomen uit VvH 2008. Alleen is 'where possible' geschrapt bij de verplichting om de interventie object van onderzoek te maken.

Samengevat:
De VvH 2013 zet in op het optimaal beschermen van proefpersonen en op het voorkomen en tegengaan van ongewenste praktijken. Er moeten maatregelen worden genomen om risico's te minimaliseren. Niet alleen onderzoekers worden aangesproken, maar ook investeerders en onderzoeksinstituten. Toetsingscommissies moeten kundig zijn. Er mag - zonder overleg en toestemming - geen wijziging in het protocol worden aangebracht. Alle resultaten moeten worden gerapporteerd en gepubliceerd. Vooraf moet worden nagedacht over voorzieningen en eventuele compensatie voor proefpersonen na de trial. Er wordt opgeroepen om alert te zijn op misbruik van de regeling voor placebo. Er wordt ook een oproep gedaan om goed na te denken over de bescherming van kwetsbare patiënten.

4.9 Beschouwing

De VvH is een internationaal erkend document dat ethische richtlijnen geeft voor onderzoek met mensen. Voor de operationalisering van die richtlijnen zijn onderzoekers aangewezen op nationale regelingen. De VvH heeft invloed op en wordt erkend in internationale en nationale regelingen. De VvH is niet bindend in juridische zin. Naleving van de principes van de VvH kan niet worden afgedwongen met sancties. Nationale wetten met betrekking tot mensgebonden onderzoek zijn wel bindend. Indien wettelijke plichten en ethische verantwoordelijkheid botsen gaat de ethische verantwoordelijkheid voor de wettelijke plicht.[209] Waar ethische principes met elkaar botsen biedt de VvH geen oplossing, maar moet de specifieke situatie worden bekeken aan de hand van de ethische regels en wettelijke voorschriften.[210]

De veranderingen die de VvH in 55 jaar heeft ondergaan, weerspiegelen het bewustwordingsproces van de internationale artsengemeenschap ten aanzien van aspecten en factoren die van belang zijn voor ethisch verantwoord onderzoek met mensen. De zelfbeschikking van proefpersonen heeft aandacht en vorm gekregen in de informed consent, die proefpersonen moeten geven. De eisen voor informed consent zijn steeds verder aangescherpt en geëxpliciteerd. De eisen voor het afwegen van voor- en nadelen zijn aangescherpt. Er zijn ethische commissies in het leven geroepen. Die hadden aanvankelijk slechts een adviserende functie, maar later kregen zij een beoordelende en regulerende taak. Er is aandacht gekomen voor het verzekeren van proefpersonen, voor het gevaar van belangenverstrengeling en er is aandacht gekomen voor de bescherming van proefpersonen in de ontwikkelingslanden enz. De meest recente VvH roept op tot transparantie, extra bescherming van kwetsbare groepen en compensatie van proefpersonen die gezondheidsschade hebben opgelopen.

De VvH is een levend document dat meegroeit met de veranderende inzichten wereldwijd.[211] De internationale medische gemeenschap heeft meegedacht via jaarvergaderingen, commissies en congressen. Met het beschikbaar komen van het internet is de mogelijkheid tot inspraak nog directer geworden. Voor de totstandkoming van de VvH van 2000 zijn suggesties gedaan en is discussie gevoerd via de website van de WMA. De keerzijde van deze mogelijkheden tot inspraak was dat ook onderzoeksbelangen een stem kregen.

De VvH 2000 was een uitkristallisatie van ethische argumenten èn van belangen. Utilitaristische afwegingen kwamen de VvH binnen. Het aanvankelijk[212] eenduidige onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek verdween. Onderzoek hoefde niet meer het belang van de deelnemende patiënt maar 'een belang' te dienen. Over veel punten was geen consensus bereikt in de VvH 2000 en bepaalde paragrafen waren onderling strijdig. De verantwoordelijkheid voor de bescherming van proefpersonen kwam daardoor

209 VvH 2013.
210 Zie ook H6 Protocollen, toetsing,toetsingscommissies.
211 Carlson et.al. 2004, p. 695.
212 VvH 1964.

meer bij de lokale regelgeving, bij de ethische toetsingscommissies en bij de proefpersonen te liggen.

In 2008 heeft de WMA een begin gemaakt met het toeroepen van een halt aan belangen die de overhand dreigden te krijgen en ten koste dreigden te gaan van de belangen van proefpersonen. In 2013 is de VvH nog verder bijgestuurd richting de bescherming van proefpersonen.

Wat betreft de wilsonbekwamen: tot 2000 was er alleen therapeutisch onderzoek mogelijk met wilsonbekwame proefpersonen, onderzoek dat naar verwachting gunstig was voor de gezondheid van de proefpersonen zelf. Toen het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek in 2000 wegviel, werd er meer medisch-wetenschappelijk onderzoek mogelijk met deze groep. Tegelijk werd onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen aan strikte voorwaarden gebonden: plaatsvervangende toestemming, groepsgebondenheid en minimale belasting en risico's. Een belangrijk deel van de verantwoordelijkheid voor onderzoek met wilsonbekwamen is daarmee bij de ethische toetsingscommissies terecht gekomen. Toetsingscommissies moeten bepalen in hoeverre interventies, die in concrete onderzoeksvoorstellen worden voorgesteld, voldoen aan de criteria 'minimale belasting' en 'minimaal risico' en uitmaken of het onderzoek kan gelden als 'groepsgebonden'. In VvH 2013 wordt expliciet opgeroepen om aandacht te besteden aan de bescherming van kwetsbare personen.

Er loopt een directe lijn van de processen in Neurenberg naar de VvH. In de Neurenbergse processen tegen artsen waren twee opvattingen van geneeskunde aan de orde: het juridische model, waarin de rechten van patiënten en zelfbeschikking centraal staan en het verantwoordelijkheidsmodel, waarin de zorg van artsen voor patiënten centraal staat.[213] *In de CvN is zowel de zelfbeschikking van proefpersonen als de zorg voor proefpersonen veilig gesteld.*

In de eerste VvH (1964) is het accent vooral gelegd op de verantwoordelijkheid van artsen, zelfbeschikking is rudimentair aanwezig en komt alleen aan de orde in het derde hoofdstuk over niet-therapeutisch onderzoek. In latere versies van de VvH heeft zelfbeschikking een steeds prominentere plek gekregen. Misschien te belangrijk, omdat de verschuivingen richting zelfbeschikking in 2000 vooral bedoeld lijken te zijn om meer mogelijk te maken, niet om de rechten van mensen beter te beschermen.[214]

In de laatste twee VvH's heeft de verantwoordelijkheid van artsen - en van allen die betrokken zijn bij onderzoek met mensen - voor (de rechten van) patiënten en proefpersonen hernieuwd vorm gekregen. De VvH 2013 is een uitgebalanceerd ethisch document, waarin de verantwoordelijkheid is aangescherpt, zelfbeschikking is zekergesteld en de rechten van proefpersonen zijn geregeld. In de VvH 2013 is zowel gedacht aan de vooruitgang van de medische wetenschap als aan de bescherming van proefpersonen.

[213] Zie H3.6 Code van Neurenberg.
[214] Wunder 2001, p. 476- 488.

4.10 CIOMS-richtlijnen

Aansluitend op de VvH heeft de CIOMS in samenwerking met de WHO internationale richtlijnen voor de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek uitgebracht. Een eerste versie 'Proposed Ethical Guidelines' verscheen in 1982. Ruim 10 jaar later - in 1993 - kwamen de 'International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects' uit. Deze ethische richtlijnen voor mensgebonden onderzoek werden in 2002 herzien. In 2016 werden de 'International Ethical Guidelines for Health-related Research on Human Subjects' uitgebracht.[215]

Het gaat om 25 richtlijnen die zijn gebaseerd op de VvH en op de Universele Verklaring over bioethiek en mensenrechten van de Unesco (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization).[216]. De richtlijnen van de CIOMS geven aanwijzingen voor het in praktijk brengen van de artikelen uit de VvH. [217] De meeste richtlijnen gaan over onderzoek in het algemeen. Bijvoorbeeld:

- richtlijn 4 gaat over de potentiële voordelen en risico's voor individuele deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- richtlijn 9 gaat over mensen die informed consent kunnen geven.

Een aantal richtlijnen gaan specifiek over onderzoek met kwetsbare personen:

- richtlijn 15 over kwetsbare personen en groepen.
- richtlijn 16 over meerderjarige wilsonbekwamen.
- richtlijn 17 over kinderen en adolescenten.
- richtlijn 18 over met vrouwen.
- richtlijn 19 over zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Na iedere richtlijn wordt in een gedetailleerd commentaar nadere invulling gegeven. Een voorbeeld: richtlijn 15 'Research involving vulnerable persons and groups' luidt:

> **Guideline 15**
> When vulnerable individuals and groups are considered for recruitment in research, researchers and research ethics committees must ensure that specific protections are in place to safeguard the rights and welfare of these individuals and groups in the conduct of the research.

In het commentaar bij richtlijn 15 wordt opgemerkt: 'In geval van kwetsbaarheid moeten kans op en grootte van fysieke, psychologische en sociale schade worden ingeschat evenals verhoogde vatbaarheid voor verkeerd begrijpen en schending van

[215] 'Biomedical' werd vervangen door de bredere term 'healthrelated' omdat ook onderzoek met medische gegevens daaronder valt.
[216] Van Delden en Van der Graaf 2017, p. 135-136.
[217] Van Delden en Van der Graaf 2017, p. 135-136.; Macrae 2007, www.atsjournals.org

vertrouwen. … … … … kwetsbaarheid speelt niet alleen een rol bij de toestemming, maar ook gedurende de deelname aan het onderzoek. Sommige kwetsbare mensen zijn verminderd in staat voor zichzelf op te komen of helemaal niet … … … …. Er wordt in de richtlijnen gestreefd naar het zo min mogelijk wegzetten van hele groepen mensen als kwetsbaar. … enz.'

Qua thematiek en inhoud vertonen de CIOMS-richtlijnen grote overlap met dit promotie-onderzoek. De CIOMS-richtlijnen hebben echter nauwelijks een rol gespeeld in de Nederlandse ontwikkelingen die hebben geleid tot toetsing in Nederland en tot de WMO en evenmin in de ontwikkelingen die hebben geleid tot verruiming van de wettelijke bepalingen voor onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO. Daarom komen ze in dit promotie-onderzoek - dat een weergave en beschouwing is van die ontwikkelingen - niet of nauwelijks voor.

De CIOMS-richtlijnen zijn belangrijk voor landen die geen wettelijke regeling voor mensgebonden onderzoek hebben en voor landen met een laag of middelmatig inkomen.

Hoofdstuk 5

Naar toetsing in Nederland

Het derde niveau van ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen[218] is het operationele niveau van het plannen, financieren en toetsen van onderzoek. De ethische code - de VvH - geeft algemene richtlijnen. Een van die richtlijnen is dat onderzoekers de nationale ethische, wettelijke en regulerende normen en standaarden voor onderzoek met mensen in hun eigen land in acht moeten nemen.[219] Voor de operationele normen zijn onderzoekers, sponsoren, instellingen en toetsingscommissies aangewezen op lokale richtlijnen: de nationale wetgeving en EU-richtlijnen en -normen.

Onderzoekers zijn verplicht hun onderzoeksvoorstel gedetailleerd te beschrijven in een protocol. Het protocol moet ter goedkeuring worden voorgelegd aan een medisch-ethische toetsingscommissie. De wetenschappelijke en de ethische kwaliteit van het protocol worden beoordeeld aan de hand van de daarvoor geldende criteria. Het protocol wordt goedgekeurd of afgekeurd of er worden - in dialoog met de onderzoeker - wijzigingen voorgesteld.[220] Die wijzigingen kunnen op allerlei aspecten van het protocol betrekking hebben: de opzet van het onderzoek, de onderzoekspopulatie, het risico en de belasting voor de proefpersonen, het aantal proefpersonen dat noodzakelijk is voor een betrouwbare uitkomst, de positie van de controlegroep, de statistische verwerking van de resultaten, de informed-consentprocedure, de informatiebrief voor de proefpersonen, etc. Als de voorgestelde wijzigingen zijn doorgevoerd, kan het protocol opnieuw ter beoordeling worden ingediend. Pas als een protocol is goedgekeurd kan worden gestart met de uitvoering en mogen proefpersonen worden uitgenodigd.

In het Nederland van de 21ste eeuw is dit een vanzelfsprekende gang van zaken, maar dat is niet altijd zo geweest. Het toetsen van onderzoek in Nederland kwam van de grond in de jaren ’80 van de vorige eeuw naar aanleiding van de VvH 1975 waarin staat dat onderzoek moet worden voorgelegd aan een speciaal daartoe aangestelde onafhankelijke commissie.[221]

[218] Zie H2.2 Gelaagde ethiek.
[219] 10. VvH 2013.
[220] Zie ook H6.1 Toetsingscommissies - werk en werkwijze.
[221] I.2 VvH 1975. Zie ook H4.3 Tweede versie VvH in 1975.

5.1 Vroege ontwikkelingen

In 1965 verscheen in Leiden de eerste medisch-ethische commissie. Die bleef lang de enige. Nederland had in die tijd nog geen officiële toetsingscriteria en er was ook geen wet voor onderzoek met mensen. In 1978 kwam er een ‘Wet op de dierproeven’ met daarin voorschriften voor het verrichten van proeven met dieren.[222] Een wettelijke regeling voor proeven met mensen bleef uit. Er was geen controle vooraf op onderzoek met mensen, alleen was er - in geval van calamiteiten - rechterlijke controle achteraf. Dat hield in dat excessen werden berecht via het strafrecht of het tuchtrecht.[223]

De wettelijke regeling voor onderzoek met mensen liet nog ruim twintig jaar op zich wachten. Pas in december 1999 trad de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen - de WMO - in werking. Het toetsen van onderzoeksprotocollen door medisch-ethische toetsingscommissies (METC’s) was toen al gangbare praktijk. In Nederland is de geschiedenis van de totstandkoming van de wet[224] een andere dan de geschiedenis van de totstandkoming van de ethische toetsing[225] , maar de vroege voorgeschiedenis is gemeenschappelijk.[226]

Al in 1955 kwam de Gezondheidsraad met een rapport over proeven met mensen. In dit rapport wordt verwezen naar een verklaring van de WMA uit 1953, een voorloper van de eerste versie van de VvH.[227] In dit rapport van de Gezondheidsraad worden drie aspecten onderscheiden ‘die van belang zijn bij ingrepen, die uit zuiver wetenschappelijk oogpunt - ter verkrijging van meerdere ervaring - worden gedaan’:
- toestemming
- risico en belasting
- normering

In het rapport wordt de nadruk gelegd op de verantwoordelijkheid van de arts-onderzoekers. ‘Het komt uiteindelijk aan op het geweten van de onderzoeker, maar er moeten richtlijnen worden geformuleerd om dat geweten te leiden’. Daartoe zijn veertien richtlijnen voor ‘proeven, die enig risico, bijzonder ongerief of pijn voor de mens met zich kunnen meebrengen’ geformuleerd. In de conclusie wordt gesteld: ‘de preventie van ontoelaatbaar onderzoek heeft de voorkeur boven het achteraf corrigeren van normovertreders’.[228]

[222] Noach en De Kroon 1979, MC p. 1575.
[223] In Nederland werden eind jaren ’70 een huisarts en de directeur/arts van de inrichting ‘Huize Assisië’ te Udenhout door de tuchtrechter veroordeeld tot een forse geldboete in verband met medische experimenten die zij hadden verricht (cq hadden toegestaan) op verstandelijk gehandicapte patiënten. 5.2 Schandalen; Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 32-33.
[224] Zie H14 Wet in wording t/m H14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen.
[225] Zie H5.3 Ontstaan van toetsingscommissies t/m H5.10 Medisch-ethische toetsingscommissies.
[226] Zie H5.1 Vroege ontwikkelingen t/m H5.8 Deeladvies Centrale Raad.
[227] Human en Fluss 2001, p. 5.
[228] Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 24-28.

Na de jaren ’50 kwam de roerige periode van de jaren ’60-’70. In die jaren klonk de roep om ‘inspraak, emancipatie en gelijke rechten’ op allerlei gebied. Ook in de geneeskunde kwam een emancipatiebeweging op gang. De paternalistische arts-patiëntrelaties voldeden niet meer. De oude beroepsopvatting, waarin de verantwoordelijkheid van de arts centraal staat, moest plaats maken voor een beroepsopvatting, waarin de rechten van patiënten centraal staan.[229]

Patiënten moesten rechten krijgen. Patiënten wilden meer zeggenschap over zichzelf en zij wilden meer de gelegenheid krijgen om zelf keuzen te maken. Er viel ook meer te kiezen nu er technisch meer mogelijk was dan vroeger. Mensen konden in leven worden gehouden met behulp van kunstmatige beademing, kunstmatige voeding en haemodialyse.

Waar het in de oude Hippocratische ethiek vanzelfsprekend was ‘dat een arts moet doen wat hij kan’ - vaak was dat niet veel - rees nu de vraag ‘moet een arts wel altijd doen wat technisch mogelijk is?’[230] Ook ontstonden er lastige vragen als ‘wie komt er wel en wie niet in aanmerking voor een schaars goed als haemodialyse of orgaantransplantatie?’[231] Nieuwe terreinen van medische ethiek moesten worden ontwikkeld.

5.2 Schandalen

Deze omwenteling naar meer zeggenschap voor patiënten betrof vooral de geneeskundige praktijk, maar het denken over medische experimenten met mensen lag ook niet stil in de jaren ’60-’70. De aanleiding daarvoor waren een aantal schandalen. Nederland werd begin jaren ’60 opgeschrikt door de ‘Softenon®-affaire’. Softenon® was de merknaam van een middel ‘thalidomide’ dat op grote schaal werd voorgeschreven aan zwangere vrouwen tegen ochtendmisselijkheid. Het ongewenste bijeffect was dat er een groot aantal ernstig gehandicapte baby’s werd geboren. Achteraf bleek dat de producent van het middel om commerciële redenen de publicatie van de bijwerkingen zo lang mogelijk had tegengehouden.[232]

De Softenon®-affaire bracht twee belangrijke aspecten aan het licht:

- Ten eerste dat het noodzakelijk is om medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen te doen opdat geneesmiddelen pas aan patiënten worden voorgeschreven, wanneer uit onderzoek op proefpersonen is gebleken dat die geneesmiddelen werkzaam en veilig zijn.
- Ten tweede dat het belangrijk is dat ethisch verantwoord wordt omgegaan met wetenschappelijk onderzoek en met de resultaten van onderzoek.

229 Zie ook H3.6 Code van Neurenberg.
230 Van den Berg 1969.
231 Zie ook H2.4 Medisch-ethische principes.
232 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 31-32.

Schandalen waren er ook in andere landen. De internationale gemeenschap werd in 1966 wakker gemaakt door anesthesioloog H. Beecher in de New England Journal of Medicine.[233] Beecher beschreef in een artikel twee-en-twintig schokkende voorbeelden van moreel onaanvaardbaar onderzoek met proefpersonen. Beecher - zelf arts en onderzoeker - had tien jaar lang publicaties van onderzoek met mensen bestudeerd. De twee-en-twintig voorbeelden had hij geselecteerd uit meer dan vijftig schandalen.[234]

In het artikel wijst Beecher erop dat schandalen de gezondheidszorg schaden, tenzij ze op tijd worden gecorrigeerd. Niet het melden van misstanden doet afbreuk aan de gezondheidszorg, maar het doorgaan ermee, schrijft Beecher. Beecher signaleert dat er in de VS meer geld voor onderzoek beschikbaar is gekomen en ook dat de noodzaak wordt erkend om onderzoek te doen voordat nieuwe middelen en methoden worden ingevoerd. Hij ziet echter dat er pressie wordt uitgeoefend op jonge artsen om medisch-wetenschappelijk onderzoek te doen in verband met hun carrière. Beecher vreest dat de voorraden onderzoeksgeld en de aantallen onderzoeksdoelen veel groter zijn dan het aantal verantwoordelijke onderzoekers.

Met zijn schrikbarende publicatie wilde Beecher niet aantonen dat onderzoek met mensen sowieso moreel onaanvaardbaar is. Hij wilde erop wijzen ‘dat moreel onaanvaardbaar onderzoek het vertrouwen in al het onderzoek ondermijnt.[235] Dat het daarom belangrijk is om ethisch verantwoord om te gaan met onderzoek’. In de tekst haalt hij een uitspraak aan van paus Pius XII: ‘… wetenschap is niet de hoogste waarde, waaraan alle andere waarden moeten worden opgeofferd’.[236]

‘Niemand zal moedwillig zijn leven of gezondheid opofferen. Het feit dat dat in de twee-en-twintig voorbeelden op grote schaal is gebeurd, betekent dat geen informed consent is gevraagd of dat het niet op een deugdelijke wijze is gebeurd. Als je het maar handig aanpakt, stemmen patiënten uit vertrouwen in met alles wat een arts voorstelt’, aldus Beecher.[237]

Hij concludeert dat een deugdelijke informed-consentprocedure een van de twee belangrijkste voorwaarden is voor moreel verantwoord onderzoek, maar de allerbelangrijkste voorwaarde is ‘een intelligente, goed onderlegde, gewetensvolle en empathische onderzoeker, die zich bewust is van zijn verantwoordelijkheid’.[238]

233 Beecher 1966, p. 1354-1360.
234 Bijvoorbeeld: Het toedienen van verschillende doses chlooramphenicol aan patiënten, waardoor 20 van de 41 patiënten aplastische anemie kregen. Of, het injecteren van leverkankercellen in patiënten - tegen wie is gezegd dat ze ‘wat cellen’ kregen - om de immuniteit tegen kanker te bestuderen. Of, het aanbrengen van een huidtransplantaat van een niet-verwante volwassene bij 18 kinderen tussen de 3 en 18 jaar die waren opgenomen voor het opereren van een aangeboren hartafwijking. Tevens verwijdering van de thymus bij 11 van deze kinderen - de andere 7 vormden een controlegroep - om het effect van thymusverwijdering op het overleven van huidtransplantaten te bestuderen. Of, het transplanteren van een melanoom van een terminale dochter bij haar moeder, om de immuniteit tegen kanker te bestuderen. Enz.
235 Zie ook H3.5 Ethische discussies in Neurenberg.
236 Beecher 1966, p. 1354.
237 Beecher 1966, p. 1355.
238 Beecher 1966, p. 1359.

Eind jaren ’70 kwam uit een schandaal in Nederland de kwetsbaarheid van wilsonbekwamen voor misbruik als proefpersoon naar voren. In ‘Huize Assisië’ - een instelling voor verstandelijk gehandicapten in Udenhout - hadden een instellingsarts en een kloosterbroeder verstandelijk gehandicapte patiënten aan zeer belastende en riskante procedures onderworpen. Zij hadden intensief röntgenonderzoek op de hersenen verricht. Bovendien hadden zij bij deze gehandicapte proefpersonen - onder andere - lumbaalpuncties gedaan, waarbij luchtbellen werden ingespoten. De proefpersonen werden vervolgens in vastgebonden toestand in allerlei standen gedraaid om te proberen de ingespoten luchtbellen in de hersenen te krijgen. Deze risicovolle en belastende procedures werden uitgevoerd omdat de ‘onderzoekers’ een theorie wilden bewijzen ‘dat de anatomie van hersenen verband zou houden met intelligentie, karakter, gevoelsleven enz.’. Dit onderzoek was niet alleen moreel onaanvaardbaar, maar ook wetenschappelijk gezien dubieus.[239]

5.3 Ontstaan van toetsingscommissies

De schandalen en het artikel van Beecher deden het bewustzijn groeien dat het noodzakelijk was om proefpersonen en hun rechten te beschermen. In 1978 stelde de toenmalige staatssecretaris een commissie in om de rechten van patiënten te bestuderen - onder meer de rechten van proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek - en daarover advies uit te brengen.[240] Het besef dat proefpersonen en hun rechten moesten worden beschermd leidde ook tot het oprichten van medisch-ethische toetsingscommissies.

Al in 1965 verzocht het bestuur van de faculteit geneeskunde van de Universiteit Leiden een commissie van drie hoogleraren om advies uit te brengen over het instellen van een permanente faculteitscommissie voor medisch-ethische problemen en om tevens advies te geven over de werkwijze en de samenstelling van een dergelijke commissie. Een half jaar later brachten deze heren, F. Sobels (hoogleraar stralengenetica en chemische mutagenese), E. Noach (arts en hoogleraar farmacologie) en J. de Graeff (lector interne geneeskunde) een ‘Rapport van de Commissie inzake Proefnemingen op Mensen’ uit.

In het Rapport staat dat het wenselijk is een permanente medisch-ethische faculteits-commissie in te stellen. De faculteit is immers medeverantwoordelijk voor de proefnemingen, die door haar leden worden verricht en bovendien is de faculteit financieel aansprakelijk voor die proefnemingen. Een medisch-ethische faculteitscommissie kan bovendien een belangrijke bijdrage leveren aan het formuleren van normen voor proeven met mensen. Aangaande de werkwijze is het advies dat

239 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 32-33; Engberts 2001, p. 125-153.

240 Zie H5.8 Deeladvies Centrale Raad.

onderzoeksvoorstellen schriftelijk moeten worden ingediend, dat de procedure snel moet zijn en dat er - in geval van een negatief oordeel - een mogelijkheid moet zijn om in beroep te gaan.

Eind 1965 liet het faculteitsbestuur weten zich te kunnen vinden in het rapport. Zij liet het driemanschap - dat intussen al tweemaal was benaderd om een oordeel te geven over voorgenomen onderzoek – voortbestaan. Deze commissie van drie was in feite de eerste medisch-ethische toetsingscommissie.[241] In 1967 werd het eerste protocol van gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met patiënten (RCT) voorgelegd aan deze toetsingscommissie. Vanaf 1969 zijn er van deze commissie geen activiteiten meer gemeld.[242]

In 1976 besloot het Bestuur Stafconvent van het AZL tot de instelling van een Commissie Medische Ethiek. Sinds 1971 had ook het VU-ziekenhuis in Amsterdam een Medisch Ethische Commissie.

Intussen was de tweede versie van de VvH uitgekomen. Daarin staat dat ontwerp en uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoeksproject, waarbij proefpersonen betrokken zijn, duidelijk moeten worden beschreven in een protocol en dat dit protocol moet worden voorgelegd aan een speciaal daarvoor ingestelde onafhankelijke commissie ter overweging, voor commentaar en advies.[243] Ook eist de VvH 1975 dat onderzoeksprotocollen een verklaring omvatten, waarin staat dat over de ethiek is nagedacht en dat het onderzoek is opgezet conform de VvH.[244]

In reactie op het uitkomen van deze tweede versie VvH verschenen er in 1975 in Medisch Contact artikelen over de juridische en ethische aspecten van experimenten met mensen. In die artikelen wordt aanbevolen om ethische toetsingscommissies in te stellen.[245]

In 1982 kwam het ‘Deeladvies inzake medische experimenten met mensen’ van de Centrale Raad uit. In het Deeladvies krijgen toetsingscommissies een belangrijke toezichthoudende taak toebedacht.[246]

Het werkveld reageerde. In de tweede helft van de jaren ’70 en eerste helft van de jaren ’80 vlogen de medisch-ethische toetsingscommissies als paddenstoelen uit de grond. Het eerst verschenen ze in de academische ziekenhuizen, later ook in algemene

241 Engberts 2003, p. 9-27.

242 Idem.

243 I.2 VvH 1975 ‘The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted to a specially appointed independent committee for consideration, comment and guidance.’

244 1.12 VvH 1975 ‘The research protocol should always contain a statement of ethical consideration involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with’.

245 Leenen in 1975 en Visser in 1979. Zie ook H5.4 Advies Leenen over onderzoek met mensen, H5.5 Advies over voorwaarden, H5.6 Leenen over kwetsbare personen en H5.7 Ethische pijnpunten.

246 Centrale Raad 1982, p. 42-48.

ziekenhuizen en in andere instellingen waarin medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen werd verricht.[247]

Deze medisch-ethische commissies hadden nog onderling verschillende namen en ze hadden niet allemaal dezelfde functie. Sommige instellingen hadden een gecombineerde commissie: toetsingscommissie voor zowel medisch-wetenschappelijk onderzoek als voor andere medisch-ethische kwesties. Andere instellingen hadden twee aparte ethische commissies, een voor het toetsen van onderzoeksvoorstellen en een voor ethische vragen met betrekking tot medisch handelen en zorg voor patiënten.

5.4 Leenen over onderzoek met mensen

Twee van de bovengenoemde artikelen die in 1975 in Medisch Contact verschenen waren artikelen over 'de juridische aspecten van medische experimenten op de mens' van hoogleraar gezondheidsrecht H. Leenen. In het eerste artikel[248] definieert Leenen het begrip 'experiment'[249] en bakent hij het terrein af door 'experiment' te onderscheiden van 'experimentele therapie als ultimum remedium'.

Hij stelt dat het uitvoeren van medische experimenten - nog los van de schandalen uit de Tweede Wereldoorlog en latere schandalen - terughoudendheid oproept, 'omdat een ieder aanvoelt dat de wetenschappelijk onderzoeker, gedreven door het verlangen zijn probleem op te lossen, gemakkelijk door experimenten aan de grenzen van het toelaatbare kan geraken of deze zelfs kan overschrijden en dat, althans zeker bij experimenten met patiënten, de afhankelijkheid waarin de patiënt verkeert tot bijzondere waakzaamheid dringt'.

Anderzijds kan de geneeskunde niet zonder experimenten op mensen, onderkent Leenen. 'Het algemeen belang vordert, dat de medische wetenschap mogelijkheden tot vooruitgang heeft'. 'De vraag is dan ook, welke experimenten geoorloofd zijn en onder welke voorwaarden en welke niet'. Het gaat daarbij niet om het stellen van absolute grenzen en normen, maar om het tegen elkaar afwegen van individuele en algemene belangen tegen de achtergrond van menselijkheid. Daarbij moet worden bedacht dat noch algemene belangen noch individuele belangen 'absolute belangen' zijn, aldus Leenen.

Het algemene belang - de vooruitgang van de medische wetenschap en de daaruit voortkomende vermeerdering van de medische mogelijkheden - staat niet op zichzelf vervolgt Leenen. Dit belang kan niet ten koste gaan van andere algemene maatschappelijke belangen. Het is net zo goed een algemeen belang dat de wetenschap

247 Prick 2009.

248 Leenen 1975, p. 746-750.

249 'De waarneming op grond van toepassing bij mensen van nog niet getoetste middelen en procedures met bijzondere voorzorgen onder bepaalde, opzettelijk gearrangeerde omstandigheden ter vermeerdering van wetenschappelijke kennis.' p. 747.

op een humane en niet op een inhumane manier vooruitgaat. Het is immers ook een algemeen belang dat het publiek vertrouwen houdt in artsen.

Het individuele belang in verband met medische experimenten omvat drie elementen volgens Leenen:
- zelfbepaling (en privacy)
- psychische integriteit
- fysieke integriteit

Deze elementen overlappen elkaar. Het individu heeft recht op zelfbeschikking. Het individu wil echter ook zoveel mogelijk worden beschermd tegen risico's, die zijn fysieke en psychische integriteit betreffen. Anderzijds hebben individuele mensen belang erbij dat de geneeskunde zich ontwikkelt en dat er nieuwe mogelijkheden ter beschikking komen.

Individueel belang en algemeen belang zijn dus niet altijd tegenstrijdig, ze kunnen ook samengaan. De ingewikkeldheid van het verband tussen algemene belangen en individuele belangen maakt dat de afweging van algemene belangen tegen individuele belangen uitermate complex is, aldus Leenen.

5.5 Leenen over voorwaarden

Vervolgens formuleert Leenen de voorwaarden voor experimenten op de mens. Hij baseert zich daarbij op de CvN, de VvH 1964 en de 'Richtlijnen betreffende proeven op mensen' van de Gezondheidsraad uit 1955[250].

Er zijn volgens hem twee hoofdeisen waaraan experimenten met mensen moeten voldoen: de 'redelijkheid van het experiment' en de 'toestemming van de patiënt'.

Toestemming kan slechts worden gegeven voor wat op grond van humane en ethische waarden is geoorloofd. De overheid kan derhalve grenzen trekken en mensen tegen zichzelf en tegen pressie van buitenaf beschermen, zegt Leenen.

De eerste hoofdeis 'redelijkheid van het experiment' valt uiteen in twee algemene eisen: 'redelijkheid van het doel' en 'redelijkheid bij de uitvoering'.
'Redelijkheid van het doel' omvat weer twee eisen:
- Ten eerste 'dat het doel geoorloofd is'. Het is, zegt Leenen, onethisch proefpersonen zomaar aan grote risico's bloot te stellen. Het is bijvoorbeeld niet geoorloofd kankercellen in te spuiten om te bestuderen hoe die zich zullen gedragen in een menselijk lichaam.[251]

250 Zie H5.1 Vroege ontwikkelingen.

251 Vergelijk Beecher in H5.2 Schandalen.

- Ten tweede 'dat het experiment verworvenheden voor wetenschap en samenleving oplevert, die niet met andere middelen kunnen worden verkregen'. Er moet, zegt Leenen, worden bekeken of het experiment nodig is, of het experiment al eerder is verricht en zo ja, of het nodig is het experiment te herhalen. Ook moet worden overwogen of er alternatieve mogelijkheden zijn. En of er een redelijke verhouding is tussen de voor- en de nadelen van het experiment.

Voorwaarden voor medische experimenten volgens Leenen

I Redelijkheid van het experiment

Redelijkheid van het doel	*Redelijkheid van de uitvoering*
1. Doel is geoorloofd	Onderzoekers ethisch en wetenschappelijk integer, empathisch.
2. Experiment levert verworvenheden op voor wetenschap en samenleving, die niet met andere middelen kunnen worden verkregen. - Is het nodig? - Is het al eerder verricht? - Is herhaling nodig? - Zijn er alternatieven? - Redelijke verhouding van voor- en nadelen?	Hoge wetenschappelijk eisen aan methode en organisatie, kwaliteit personeel, toezicht. Systematische opzet. Redelijke verwachting dat de resultaten wetenschappelijk valide en van betekenis zijn. Eerst dierproeven. Geestelijk en lichamelijk lijden van proefpersonen beperkt houden. Experiment stoppen, indien doorgaan waarschijnlijk schade, invaliditeit of dood oplevert. Goede zorg en nazorg voor (patiënt)-proefpersonen. Geen onttrekking daaraan door beroep op toestemming van patiënt. Verzekering van de proefpersonen Persoonlijke integriteit van proefpersoon respecteren en pp. niet tot object maken.

De 'redelijkheid bij de uitvoering' stelt een reeks eisen waaraan experimenten moeten voldoen. Leenen haalt de eisen aan, die in de literatuur worden genoemd.[252]

- Onderzoekers moeten ethisch en wetenschappelijk gezien integer zijn en zich betrokken voelen bij de medemens.
- Het experiment moet aan wetenschappelijk hoge eisen voldoen betreffende methode en organisatie, kwaliteit van het personeel en toezicht op het personeel.

[252] CvN; VvH 1964; Richtlijnen Gezondheidsraad 1955 (RG).

- Het onderzoek moet systematisch van opzet zijn.
- Er moet een redelijke verwachting zijn dat de te verkrijgen gegevens wetenschappelijk valide en van betekenis zullen zijn. Meestal moeten dierexperimenten aan het onderzoek zijn voorafgegaan.
- Geestelijk en lichamelijk lijden van proefpersonen moet beperkt blijven en het experiment moet worden gestopt indien het waarschijnlijk is dat doorgaan in schade, invaliditeit of dood zal resulteren.
- Er moet goede zorg en nazorg zijn voor patiënt-proefpersonen.
- De arts is gebonden aan de algemene standaard van medisch handelen en kan zich daaraan niet onttrekken door een beroep te doen op toestemming van de patiënt.
- Er moet worden gezorgd voor verzekering van de proefpersonen.
- De proefpersoon dient te worden gerespecteerd in zijn persoonlijke integriteit en mag nimmer tot object worden gemaakt.

Leenen is van mening dat het uitvoeren van experimenten met patiënten alleen is geoorloofd op medische indicatie. Met andere woorden hij vindt alleen therapeutisch onderzoek met patiënten geoorloofd. Zieke mensen bevinden zich immers in een kwetsbare en situationeel afhankelijke positie, aldus Leenen.

In het tweede artikel komt de tweede hoofdeis voor experimenten met mensen aan de orde: 'toestemming van de patiënt. Een experiment kan niet worden uitgevoerd zonder dat de patiënt-proefpersoon daarvoor toestemming heeft gegeven.[253] 'Niemand is goed genoeg om iets met een ander te doen zonder diens toestemming'. Rechtsgeldige toestemming moet voldoen aan twee eisen: 'informatie aan de proefpersoon' en de 'toestemming moet vrij zijn'.

De 'informatie aan de proefpersoon' houdt ten eerste in dat de patiënt moet begrijpen dat de behandelwijze experimenteel is. Verder moet de proefpersoon worden geïnformeerd over aard, duur en doel van het experiment. Ook over de methoden en middelen die gebruikt worden bij het experiment en over de mogelijke gevolgen van deelname voor de gezondheid van de proefpersoon.

Het uitgangspunt is dat de proefpersoon volledige informatie krijgt, zegt Leenen. In de praktijk is het vaak niet mogelijk om een patiënt zodanig in te lichten dat hij alles weet en begrijpt. Het juridische uitgangspunt is 'dat zoveel moet worden meegedeeld dat mag worden verondersteld dat de proefpersoon het experiment in essentie begrijpt en op de hoogte is van de risico's'.

Men moet zoveel mogelijk gaan richting volledige informatie. Als criterium zou aangehouden kunnen worden: *'alle feiten, mogelijkheden en benaderingswijzen die van een redelijk mens verwacht mag worden te overwegen, alvorens hij zijn toestemming voor een*

[253] Leenen 1975, p. 763-767.

experiment op hem geeft'.[254] Verder moet worden verteld aan de proefpersoon dat hij zijn toestemming te allen tijde kan intrekken.

De tweede eis waaraan 'toestemming van de patiënt' moet voldoen is 'de toestemming moet vrij zijn'. Experimenten zonder toestemming leveren een strafbaar feit op, namelijk mishandeling, zegt Leenen.

Vrije toestemming houdt in dat de proefpersoon fysiek en mentaal in staat is en wettelijk bevoegd is om toestemming te geven. Ook dat er geen dwang of pressie mag worden uitgeoefend. Onvrijheid moet worden voorkomen bij het geven van toestemming, zegt Leenen. Juist bij patiënten die in een afhankelijke situatie verkeren, waarbij hun mogelijkheden om zelfstandig te beslissen zijn beperkt, moet men zorgvuldig te werk gaan.

vervolg Voorwaarden voor medische experimenten volgens Leenen

II Toestemming van de patiënt
(binnen kader van door overheid gestelde grenzen)

Informatie aan de proefpersoon	*Toestemming moet vrij zijn*
1. Patiënt begrijpt dat behandeling experimenteel is.	- Wettelijk wilsbekwaam
2. Patiënt wordt (zo volledig mogelijk) geïnformeerd over:	- Feitelijk wilsbekwaam
aard, duur en doel van het experiment	- Geen dwang, pressie of onvrije omstandigheden.
gebruikte methoden en middelen	
(eventuele) gevolgen voor de gezondheid	- deugdelijke/menselijke procedure
mogelijkheid om op ieder moment deelname te stoppen	- schriftelijke bevestiging

III Toezicht

Door toetsingscommissies, die rapporteren aan een centraal orgaan.

Het is volgens hem de plicht en verantwoordelijkheid van de onderzoeker om zorg te dragen voor de kwaliteit van de toestemmingsprocedure. 'Wanneer er niet zeer zorgvuldig wordt gehandeld bij het verkrijgen van de toestemming, dan kan de toestemming verworden tot een formeel gebeuren. Het gaat erom, wat er tussen de experimentator en de proefpersoon in feite gebeurt'. Een schriftelijke bevestiging van de toestemming is aan te bevelen. 'Men moet echter waken voor het gevaar dat het geheel een papieren zaak, een formaliteit wordt'.

[254] Cursivering H. Leenen.

Leenen pleit tenslotte voor toezicht op experimenten met mensen door het instellen van toetsingscommissies bij instellingen - meestal ziekenhuizen - waar onderzoek met mensen wordt gedaan. Dit toezicht zou volgens hem moeten bestaan uit het beoordelen van experimenten wat betreft de twee complementaire voorwaarden: redelijkheid en toestemming. De toetsingscommissies zouden moeten rapporteren aan een nationaal orgaan.

Achteraf kan worden gezegd dat Leenen met de formulering van voorwaarden voor medische experimenten met mensen de grondlegger is geweest van de richtlijnen voor toetsingscommissies en van de latere wetgeving. De Centrale Raad voor de Volksgezondheid zal in 1982 in het 'Deeladvies inzake medische experimenten met mensen' de overwegingen en richtlijnen van Leenen - die voorzitter was van de commissie die het advies opstelde - overnemen. In latere jaren zal het nodige worden gewijzigd en/of toegevoegd.

5.6 Leenen over kwetsbare personen

Aan het eind van het tweede artikel[255] zegt Leenen dat men terughoudend moet zijn met experimenten waarbij kwetsbare personen worden betrokken, personen die niet in de gelegenheid of niet in staat zijn om in vrijheid toestemming te geven.

Bij gevangenen en militairen moet men ook terughoudend zijn omdat zij niet werkelijk in vrijheid toestemming kunnen geven. Daarmee is hun toestemming dubieus en ook moet iedere schijn worden vermeden dat misbruik wordt gemaakt van deze groepen.

Wat betreft minderjarigen had de Gezondheidsraad in 1955 bepaald dat medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen niet is toegestaan indien het gepaard gaat met risico's en met bijzonder ongerief of pijn. Leenen betwijfelt of het ouderlijk gezag en de bevoegdheid van een voogd zover gaan dat toestemming kan worden gegeven voor experimenten op het kind. Ouders of voogd kunnen eventueel toestemming geven voor experimenten die tevens als behandeling zijn bedoeld, maar niet voor niet-medisch geïndiceerde experimenten, want - zegt Leenen - ouders hebben niet de volledige beschikkingsmacht over het kind.[256] In ieder geval zal moeten worden geprobeerd naast toestemming van ouders of voogd de toestemming van het kind zelf te krijgen, ook bij medisch geïndiceerde experimenten.

Tenslotte vindt Leenen dat experimenten met kinderen alleen toelaatbaar zijn indien het onderzoek niet met andere proefpersonen - dan met deze groep kinderen -

[255] Leenen 1975, p. 766-767.

[256] Art. 1:356 van het Burgerlijk Wetboek stelt een grens aan het ouderlijke gezag en de bevoegdheid van een voogd bij kennelijke strijd en bij ernstig gevaar voor de zedelijke en geestelijke belangen dan wel de gezondheid van het kind.

kan worden gedaan. Voor experimenten met verstandelijk gehandicapten en 'geestelijk gestoorden' gelden dezelfde extra richtlijnen als voor experimenten met kinderen, aldus Leenen.

5.7 Ethische pijnpunten

Vier jaar later (1979) verschenen in Medisch Contact twee artikelen over de ethische aspecten van medische experimenten op de mens, geschreven door M. Visser, bioloog en filosoof in Wageningen.[257] Visser was bezorgd over het ethische gehalte van biomedische experimenten op de mens. Zijn bezorgdheid kwam niet voort uit berichten over schandalen en uitwassen, maar uit zijn indruk van de dagelijkse onderzoekspraktijk.

Visser vestigt in de twee artikelen de aandacht op een aantal ethische problemen die zich voordoen bij medische experimenten met mensen en de beoordeling daarvan. In het eerste artikel belicht hij een aantal ethische aspecten en begrippen die een rol spelen bij het beoordelen van biomedische experimenten door ethische commissies.[258]

- Ten eerste: de afweging van voor- en nadelen voor de patiënt-proefpersoon. De 'risk-benefit'-analyse die toetsingscommissies moeten maken is om meerdere redenen problematisch, betoogt Visser. Het vergelijken van risico's en voordelen is een manke vergelijking. Risico's en voordelen zijn ongelijksoortige grootheden. 'Risico' is een onzekere factor die uitdrukt dat de kans bestaat dat er schade wordt opgelopen. 'Voordeel' suggereert dat het voordeel zeker is.
  Het zou volgens Visser beter zijn naast elkaar een 'risico-hoop'-verhouding te bepalen en een 'nadeel-voordeel'-verhouding. Een groot risico kan een grote kans op een klein nadeel impliceren of een kleine kans op een groot nadeel. Dat is moreel gezien iets anders. Analoog kan 'hoop' een kleine kans op een groot voordeel impliceren of een grote kans op een klein voordeel en alles daartussenin. De grootte van de voor- of nadelen moet dus worden ingeschat en daarnaast de kans op die voor- of nadelen. Pas dan wordt een zo compleet mogelijk beeld verkregen.
- Ten tweede maakt Visser in dit artikel bezwaar tegen het van buitenaf wegen van 'het algemene belang' tegen individuele belangen. Dat is moreel gezien problematisch, zegt hij. [259] De utilitaristische redenering dat grote belangen grotere individuele risico's rechtvaardigen is in strijd met de CvN. 'De weging wordt schijnbaar teruggebracht naar een rekenkundig probleem, waarbij de ratio niet verandert als teller en noemer gelijkelijk toenemen'.

[257] Visser 1979, p. 1351-1358.

[258] Visser baseert zich op o.a. CvN, VvH(1964, 1975), RG en het functioneren van ethische commissies in VS en in Zweden.

[259] Zie ook H2.3 Ethische theorieën en principes.

- Ten derde vestigt Visser de aandacht op 'de wijze van toestemming verkrijgen' en 'de keuze van de proefpersonen'. Toestemming is juridisch een 'conditio sine qua non'. Toestemming mag nooit worden verondersteld, aldus Visser.
  Het is, zegt hij, lastig voor toetsingscommissies om de grenzen te bepalen van de informatie die aan proefpersonen moet worden gegeven. Er moet onderscheid worden gemaakt tussen vragen om toestemming van gezonde proefpersonen en van patiënten. Patiënten zijn immers nooit helemaal vrij. Wanneer patiënten onvrij zijn vanwege de relatie met de arts van wie zij voor hun behandeling afhankelijk zijn, kan dat volgens Visser worden vermeden door de functies van behandelend arts en onderzoeker niet in één persoon te verenigen. Als de onvrijheid voortkomt uit de situatie van ziek zijn of van in een ziekenhuis opgenomen zijn, is die onvrijheid niet te vermijden.
  Visser vindt dat uiterste terughoudendheid moet worden betracht ten aanzien van groepen die extra afhankelijk zijn en daardoor kwetsbaar - gevangenen, geïnstitutionaliseerden en kinderen. 'Voor andere kwetsbare personen, individuen die niet over hun volle verstandelijke vermogens kunnen beschikken is het proefpersoonschap in beginsel niet mogelijk'. Visser haalt daarbij P. Ramsey[260] aan: 'proefpersoon-zijn is nooit een recht noch plicht, maar het komt idealiter voort uit de wens om de mensheid te dienen. Proefpersoon-zijn kan derhalve nooit worden overgedragen aan een ander'.
- Ten vierde gaat Visser in op de bepaling van de waarde van het experiment. De wetenschappelijke waarde van een onderzoek blijkt pas achteraf uit de reactie van lezers op de publicatie van het onderzoek. Het prospectief vaststellen van de wetenschappelijke waarde gebeurt in de praktijk (te) weinig, constateert Visser. Meestal wordt bekeken of het experiment 'lege artis' wordt uitgevoerd. Visser vindt dat men geen onderzoek mag doen waarvan men het risico niet kent. De doelstelling van het onderzoek moet relevant zijn en het onderzoek moet in orde zijn wat betreft methodologie en statistiek. Ook moeten de onderzoekers bekwaam zijn. Men dient steeds de minst belastende methode toe te passen en indien er geen minder belastend alternatief is moet de aard van de belasting een belangrijke rol spelen bij het al of niet goedkeuren van het onderzoek.

[260] Ramsey was destijds een bekend theoloog die zich veel heeft bezig gehouden met medisch-ethische problemen.

I Ethisch lastige punten (Visser 1979)

'Risk-benefit'-analyse
- Onjuiste analyse. Moet zijn: risico-hoop of nadeel-voordeel.
- Risico: grootte en kans erop.
- ' Algemeen belang' wegen tegen 'individuele belangen': problematische weging

Toestemmingsprocedure en *keuze proefpersonen*
- Grenzen aan informatie.
- Verschil tussen gezonde proefpersonen en patiënten
- Afhankelijkheid door behandelingsrelatie met arts: oplosbaar
- Afhankelijkheid door situatie: ziekte, opname, in instelling etc.: niet oplosbaar.
- Wilsonbekwamen kunnen geen proefpersoon zijn.

Waarde van experiment
- Blijkt pas achteraf.
- Beoordeling of het *lege artis* is: doelstelling relevant, bekwame onderzoekers, risico bekend.
- Minst belastende methode zoeken.
- Belasting moet zwaarwegend zijn bij beoordeling.

II Spanningsveld tussen kennisbelang en ethisch belang

- Wetenschap zelf kan de waarde van het onderzoek niet aangeven. Dat doet de maatschappij.
- 'Wetenschappelijke waarde' vaak dekmantel voor andere belangen (carrière, erkenning, faam, promotie).
- Afwegen 'waarde van de wetenschap voor de mensheid' tegen 'waarde van de integriteit van de individuele mens'. Bij conflict daartussen gaat 'waarde van de integriteit van de individuele mens' voor.

III Veelsoortige beoordeling

- Intern-ethische kwaliteit door biomedici.
- Extern-ethische kwaliteit door leken, juristen, statistici, psychologen en filosofen.

In het tweede artikel[261] gaat Visser in op het spanningsveld tussen het kennisbelang (de ontwikkeling van de wetenschap) en het ethische belang (de bescherming van individuele proefpersonen). Hij wijst erop dat het onjuist is de wetenschappelijke waarde af te wegen tegen een ethische waarde, 'omdat de wetenschap zelf ons geen indicatie kan geven over zijn waarde'. De wetenschap zelf kan niet aangeven of een bepaalde ontwikkeling 'goed' of 'juist' kan worden genoemd. Het is de maatschappij die dat moet beoordelen. Bovendien wordt 'de wetenschappelijke waarde' ook gebruikt als dekmantel 'voor meer vulgaire drijfveren van de biomedische experimentator, als bijvoorbeeld carrière, faam, erkenning en promotie'. In feite moet het volgens Visser gaan om het afwegen van twee ethische waarden: 'de waarde van de wetenschap voor

[261] Visser 1979, p. 1386-1390.

de mensheid' en 'de waarde van de integriteit van de individuele mens'. Als daartussen conflict komt is slechts één keuze verantwoord, stelt Visser. Onderzoek met mensen is derhalve slechts gelegitimeerd onder strenge voorwaarden.

Visser pleit voor het betrekken van veelsoortige deskundigen bij de beoordeling van onderzoek met mensen, onderzoekers zijn immers niet deskundig wat betreft de ethiek. Biomedici moeten de doelstelling en methode - de 'intern-ethische kwaliteit' - beoordelen. De overige ethische aspecten - de 'extern-ethische kwaliteit' - moeten door anderen worden beoordeeld: leken, als vertegenwoordigers van de publieke opinie, juristen, statistici, psychologen, sociale wetenschappers en filosofen.

5.8 Deeladvies van de Centrale Raad

In 1982 bracht de Centrale Raad voor de Volksgezondheid een Deeladvies uit over medische experimenten met mensen. Dit Deeladvies was onderdeel van een breed samengesteld advies over de rechten van patiënten.[262] H. Leenen[263] was voorzitter van de Commissie Rechten van de Patiënt, die zich - op verzoek van de Centrale Raad - had gebogen over verschillende aspecten van de rechten van patiënten.

In het Deeladvies wordt medisch-wetenschappelijk onderzoek omschreven als 'onderzoek dat primair is gericht op het verwerven van wetenschappelijke kennis door middel van het introduceren van een nieuw middel of een nieuwe procedure dan wel het bestuderen van een interventie in een gearrangeerde proefopstelling'.[264]

Er wordt gezegd dat patiënten recht hebben op zelfbeschikking, maar ook op het respecteren van hun psychische en lichamelijke integriteit. Daarom moet bij experimenten met mensen 'wat vrijwillig kan worden gekozen' zijn ingekaderd door 'wat redelijk is'. Het is, volgens het Deeladvies, beter de vertraging van de ontwikkeling van de wetenschap te accepteren dan de aantasting van de rechten van de mens.[265] Daarbij wordt verwezen naar de VvH 1975, waarin staat dat 'de zorg voor de belangen van het individu dient te prevaleren boven de belangen van de wetenschap en de samenleving'.[266]

'Denkbaar is dat in uitzonderlijke situaties, bijvoorbeeld bij een omvangrijke epidemie, de belangen van de gehele samenleving zo groot zijn, dat het gebruik van ongetoetste middelen toelaatbaar moet worden geacht, ook indien dit zou indruisen tegen het belang van de bescherming van het individu' stelt het Deeladvies.[267] En verder '(...) binnen aanvaardbare grenzen zal bij meer dan beperkt ongemak of belasting de rechtvaardiging van het experiment met des te groter nadruk moeten worden aangetoond'.[268]

[262] Zie ook H5.3 Ontstaan van toetsingscommissies en Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 34-35.
[263] Zie ook H5.4 Leenen over onderzoek met mensen t/m H5.6 Leenen over kwetsbare personen.
[264] Centrale Raad 1982, p. 14.
[265] Centrale Raad 1982, p. 24.
[266] 1.5 VvH 1975; Zie ook H4.3 Tweede versie in 1975.
[267] Centrale Raad 1982, p. 25.
[268] Centrale Raad 1982, p. 29.

In het Deeladvies wordt een overzicht gegeven van de bestaande regelgeving met betrekking tot medisch-wetenschappelijk onderzoek: de Wet op de Dierproeven, het Besluit Bereiding en Aflevering van Farmaceutische Producten, het rapport van de Gezondheidsraad uit 1955 en artikel 7 van het BuPo-Verdrag[269]. Verder worden internationale ontwikkelingen betreffende de regeling van onderzoek met mensen genoemd: het functioneren van ethische commissies in de VS en Zweden en de herziening van de VvH in 1975.[270,271]

Het Deeladvies neemt de door Leenen geformuleerde richtlijnen grotendeels over. Ook de door Visser genoemde aspecten worden verwerkt in het Deeladvies.[272] Er zijn twee hoofdnormen voor medische experimenten met mensen: 'redelijkheid van het experiment' en 'de toestemming van de proefpersonen'.

De 'redelijkheid van het experiment' wordt uitgesplitst in een aantal concrete normen zoals:
- de kans op nieuwe inzichten
- de wetenschappelijkheid
- de beperking van het onderzoek tot de ziekte waaraan de patiënt lijdt
- de kwalificaties van de onderzoekers
- de weging van voor- en nadelen
- de beperking van de ongemakken
- de bescherming tegen schade, de verzekering etc.

'De toestemming van de proefpersoon' wordt nader gepreciseerd in:
- informatieverplichting
- vormgeving van de toestemmingsprocedure.

Voor wilsonbekwame - 'extra kwetsbare' – personen wordt terughoudendheid bepleit en het beperken van deelname aan onderzoek tot onderzoek dat specifiek op de eigen situatie van de proefpersonen betrekking heeft en dat zonder hun medewerking niet kan worden uitgevoerd.[273,274]

Het Deeladvies pleit voor een wettelijke regeling waarin het toezicht is geregeld. Toetsingscommissies moeten het welzijn en de rechten van proefpersonen beschermen door van te voren de geoorloofdheid van onderzoeksvoorstellen te toetsen. Er wordt geadviseerd om toetsingscommissies de bevoegdheid te geven een voorgesteld experiment goed te keuren of af te keuren of terug te verwijzen naar de onderzoeker

269 Zie ook H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO.
270 Zie ook H4.3 Tweede versie in 1975.
271 Centrale Raad 1982, p. 27-31.
272 Zie H5.5 Leenen over voorwaarden en H5.7 Ethische pijnpunten.
273 Centrale Raad 1982, p. 35-48.
274 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 34-35.

om veranderingen aan te brengen. Verder worden aanwijzingen gegeven voor de samenstelling van ethische commissies en voor de methode van toetsing.[275] Wat betreft de samenstelling is het advies dat naast wetenschappelijke en ethische deskundigen ook twee maatschappijvertegenwoordigers zitting daarin nemen. 'Verder zal het tot hun taak behoren op de uitvoering van de door hen goedgekeurde experimenten toezicht te blijven uitoefenen.'

Er wordt geadviseerd om een overkoepelende en coördinerende landelijke commissie in te stellen, die is belast met het toezicht op de lokale toetsingscommissies. Die landelijke commissie kan tevens fungeren als gesprekspartner voor de overheid en eventueel als instantie van beroep.[276] Het Deeladvies omvat verder aanwijzingen voor wat er in een toekomstige wet moet worden opgenomen.[277]

Met het Deeladvies van de Centrale Raad voor de Volksgezondheid was er in 1982 een nationaal document met concrete normen voor onderzoek met mensen. Zowel ethische toetsingscommissies als wetgeving voorbereidende commissies[278] konden daaruit putten. Betreffende het voorleggen van protocollen aan ethische toetsingscommissies ging het Deeladvies een stap verder dan de toen geldende VvH 1975 door te adviseren dat protocollen 'ter goedkeuring' moeten worden voorgelegd aan een toetsingscommissie'. In de VvH 1975 staat nog niet 'ter goedkeuring', maar 'voor commentaar, advies en leiding'.[279] Pas in de VvH 1989 wordt - where appropriate - goedkeuring geëist van een toetsingscommissie[280] en pas in de VvH 2008 is goedkeuring een harde eis, naast commentaar, advies en leiding.[281]

5.9 Overige ontwikkelingen

In 1985 - het toetsingsgebeuren was in volle gang, maar er was nog geen wet - verscheen een proefschrift van ethica en theologe I. de Beaufort, waarin een aantal ethische aspecten van onderzoek met mensen worden beschouwd vanuit verschillende gezichtspunten, vanuit de overheid, vanuit de arts-onderzoeker en vanuit de proefpersoon.[282]

Het proefschrift van De Beaufort heeft bijgedragen aan de aanscherping van het denken over de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zowel binnen de ethische toetsingscommissies als binnen commissies die zich bogen over een

275 De Raad baseerde zich mede op de Richtlijnen voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek van FUNGO/TNO 1974.
276 Centrale Raad 1982, p. 55.
277 Centrale Raad 1982, p. 54; Zie 14.1 Regeling onderzoek met wilsonbekwamen in Nederland.
278 Zie H14 Wet in wording.
279 I.2 VvH 1975.
280 Zie H4.4 25 jaar.
281 Zie H4.7 Zevende versie in 2008.
282 De Beaufort 1985.

wetsontwerp. Het proefschrift heeft met name aangezet tot dieper nadenken over het problematische onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek en over het onderscheid tussen medisch-wetenschappelijk onderzoek, experimentele behandeling en experimentele ingreep als 'laatste redmiddel'.

In het begin van de jaren '80 ging het onderwerp - de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen - ook leven in de ziekenhuizen.[283] Aanleiding daarvoor waren de VvH 1975[284] en het uitkomen van het Deeladvies van de Centrale Raad[285] en verder het verschijnen van ethische toetsingscommissies in andere instellingen. In werkgroepen van diverse instellingen en belangenverenigingen[286] werd intensief nagedacht over de ethiek van 'experimenten met mensen'.

In 1984 verscheen het Besluit Eisen voor Erkenning Ziekenhuizen van de staatssecretaris van VWC. Daarin wordt gesteld: 'Het ziekenhuis draagt ervoor zorg dat medische experimenten met patiënten niet worden uitgevoerd dan met hun toestemming en nadat een daartoe ingestelde onafhankelijke commissie hiertoe positief heeft geadviseerd'.[287] In dit Besluit worden ziekenhuizen verantwoordelijk gesteld voor medische experimenten, die in het ziekenhuis worden verricht door aan het ziekenhuis verbonden onderzoekers en voor het toetsen van de toelaatbaarheid van die experimenten.

Eveneens in 1984 kwam het College van Advies en Bijstand inzake Levensbeschouwelijke Aangelegenheden (CABLA) van de Nederlandse Ziekenhuis Raad[288] (NZR) met een discussienota 'Experimentele behandelingen en experimenten met mensen'[289]. 'Een discussienota over de inhoudelijke achtergronden en het beleid in instellingen voor de gezondheidszorg' (inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek).

Vervolgens stelden de NZR en de KNMG gezamenlijk een landelijk informatie- en steunpunt in voor 'experimenteel mensgebonden onderzoek'. Bij dit steunpunt konden leden van de NZR en van de KNMG terecht voor informatie en verwijzing. Het landelijk steunpunt deed geen inhoudelijke uitspraken over het toetsen van mensgebonden onderzoek. 'Daarin staan de eigen verantwoordelijkheid van de

283 Ziekenhuizen en andere instellingen waar MWO werd uitgevoerd of medewerking aan MWO werd verleend.

284 Zie H4.3 Tweede versie in 1975.

285 Zie H5.8 Deeladvies Centrale Raad.

286 o.a. De intersectorale werkgroep Experimenteel Patiëntgebonden Onderzoek van de NZR, CABLA 1987, het bestuur van de Stichting voor medisch wetenschappelijk onderzoek FUNGO in samenwerking met het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO. (Deeladvies, bijlage III), de werkgroep 'Bescherming geestelijk gehandicapten bij experimenteel wetenschappelijk onderzoek'. (CABLA 1987, bijlage III).

287 Besluit van 26 november 1984, Stcrt. 1984, 234. Dit besluit had geen betrekking op de academische ziekenhuizen.

288 Raad van de niet-academische ziekenhuizen.

289 CABLA 1987.

onderzoeker, van de instelling en van de desbetreffende toetsingscommissie centraal.'[290] Ziekenhuizen moesten zelf zorgen voor een ethische toetsingscommissie[291], voor een beoordelingsprocedure en voor criteria waaraan protocollen konden worden getoetst.

Hoewel de locatie waar onderzoek wordt verricht in principe niet uitmaakt voor de onderzoeksnormen die moeten worden gehanteerd, is de locatie niet helemaal zonder belang. De huisartsenpraktijk, het algemene ziekenhuis en het verpleeghuis vinden hun bestaansrecht in de patiëntenzorg. Voor academische ziekenhuizen ligt dat anders.

> Academische ziekenhuizen hebben drie taken: patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. Voor algemene ziekenhuizen is patiëntenzorg het primaire belang. Om de kwaliteit van die zorg te kunnen handhaven of zelfs te verbeteren is er medisch-wetenschappelijk onderzoek nodig. Daarbij komt dat patiënten verwachten dat voortdurend onderzoek wordt gedaan naar betere middelen en methoden.[292] Ook algemene ziekenhuizen moeten - mede om aan die verwachting van patiënten te voldoen - toestaan dat er in het ziekenhuis, door medewerkers van het ziekenhuis wetenschappelijk onderzoek wordt verricht met patiënten van het ziekenhuis.
> Daar ontstaat een spanningsveld. Enerzijds moeten ziekenhuizen toestaan dat patiënten worden uitgenodigd om proefpersoon te zijn - ook als dat voor die patiënten waarschijnlijk geen gezondheidswinst oplevert, maar slechts risico en ongemak. Anderzijds is het ziekenhuis verantwoordelijk voor het welzijn van de patiënten. De oplossing is dat er een maat wordt gesteld aan de risico's die patiënten redelijkerwijs mogen lopen en aan de extra lasten die van hen mogen worden gevraagd.
> De directies van de ziekenhuizen zijn verantwoordelijk voor wat er gebeurt in hun ziekenhuis. Het ziekenhuis is aansprakelijk. Door het instellen van een ethische commissie als adviesorgaan, wordt de inhoudelijke beoordeling en legitimatie van voorgenomen onderzoek gedelegeerd en gescheiden van de bestuurlijke verantwoordelijkheid van de directie. Een positief advies van de toetsingscommissie betekent dat de toetsingscommissie geen wetenschappelijke of ethische bezwaren ziet om het onderzoek toe te staan. De directie beslist over uitvoering van onderzoek.

De ziekenhuizen lieten door werkgroepen reglementen opstellen met concrete en praktijkgerichte criteria voor experimenten met mensen. Die criteria waren ontleend aan de VvH 1975 en aan de conclusies en aanbevelingen in het Deeladvies van de Centrale Raad. Sommige instellingen namen bestaande reglementen van zusterinstellingen over. In de loop der jaren werden toetsingscriteria, procedurevoorschriften en eisen voor de samenstelling van commissies verder aangescherpt en bijgesteld.

Uiteindelijk waren er in 1999 in Nederland een kleine honderd METC's[293], die onderling verschilden in samenstelling en werkwijze, maar in grote lijnen hetzelfde te werk gingen, totdat het met de invoering van de WMO centraal werd geregeld.

290 CABLA 1987, Verantwoording bij de tweede oplage.

291 Niet elk ziekenhuis had een eigen toetsingscommissie. Er waren ook regionale en sectorale toetsingscommissies.

292 Van der Kloot Meijburg 1985, MC p. 1338-1340.

293 CCMO Jaarverslag 1999-2000, p. 11-12.

5.10 Medisch-ethische toetsingscommissies

De eerste toetsingscommissies bestonden uit onafhankelijke medische wetenschappers - zij waren arts en onderzoeker - en een jurist als ambtelijk secretaris.[294] Deze medici waren onafhankelijk in de zin van niet zelf betrokken bij een voorgelegd protocol. Zij waren - zelf onderzoeker - vanzelfsprekend voorstander van medisch-wetenschappelijk onderzoek en eerder geneigd onderzoek te stimuleren dan af te remmen. Deze arts-onderzoeker-commissieleden hadden een medisch wetenschappelijke opleiding, maar waren niet geschoold in het beoordelen van de ethische aspecten. Al snel werd duidelijk dat er ook een ethisch geschoold lid moest komen, liefst een filosoof.

Visser[295] had in 1979 gepleit voor breder samengestelde commissies met leden van allerlei pluimage: 'Biomedische experts zijn nodig, omdat zij de beste inschatting van de risico's kunnen maken. Ook zijn biomedische experts via de vakliteratuur etc. het best op de hoogte van onderzoek elders. Dat is belangrijk ter voorkoming van overbodig onderzoek. Biomedische experts zijn verder het best in staat mee te denken over alternatieven.

Niet-biomedische experts zijn evenzeer nodig - want biomedische onderzoekers zijn niet deskundig wat betreft de sociale en morele aspecten. Daarvoor zijn 'leken-deskundigen' nodig wier inbreng bij bepaald biomedisch onderzoek niet kan worden gemist: juristen, statistici, psychologen en sociale wetenschappers', aldus Visser. 'Ook filosofen kunnen zich nuttig maken door in discussies zaken op het terrein van logica, argumentatieleer, methodologie en ethiek professioneel te begeleiden'[296].

De Centrale Raad neemt in het 'Deeladvies over medische experimenten met mensen'[297] het idee van een brede gemengde commissie over, zij het dat aan de kant van de niet-biomedische vertegenwoordiging wordt ingezet op de vertegenwoordiging van maatschappij en verpleging en niet zozeer op de inbreng van niet-biomedische kennis en expertise. In het Deeladvies wordt geadviseerd 'een gemengd samengestelde wetenschappelijk-ethische commissie' te vormen, 'die tenminste dient te bestaan uit een aantal deskundigen op het gebied van de geneeskunde en de medisch-biologische research alsmede een extramuraal werkende arts, bij voorkeur een huisarts' en uit 'een aantal andere deskundigen, waaronder een ethicus of pastor en een jurist, alsmede een verpleegkundige en minstens twee als maatschappij-vertegenwoordiger aan te merken leken.'[298]

De Beaufort stelt in haar proefschrift een commissie voor 'waarin deskundigen in de geneeskunde, farmacologie, verpleegkunde, gedragswetenschap, statistiek, ethiek en

294 Noach en De Kroon 1979, p. 1576.
295 Zie H5.7 Ethische pijnpunten.
296 Visser 1979, p. 1387.
297 Zie ook H5.8 Deeladvies Centrale Raad.
298 Centrale Raad 1982, p. 46-47.

recht en daarnaast een of meer leken, als vertegenwoordiger(s) van de proefpersonen zitting hebben.'[299]

De eerste medisch-ethische toetsingscommissies verschilden meer of minder van elkaar in samenstelling. Aanvankelijk was er geen toezicht op de samenstelling totdat in 1999 de WMO in werking trad.[300] In de WMO is de samenstelling van erkende medisch-ethische toetsingscommissies geregeld.[301] In de WMO is ook bepaald dat de opleidings- en expertise-eisen voor de leden van die commissies worden vastgesteld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).[302]

299 De Beaufort 1985, p. 167-170.
300 Zie H5.1 Vroege ontwikkelingen en H14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen.
301 Art. 16 lid 2 sub a t/m g WMO.
302 Art. 16 lid 2b WMO. Zie ook H6.2 Toetsingscommissies - samenstelling.

Hoofdstuk 6

Protocollen, toetsing, toetsingscommissies

Het is de functie van medisch-ethische toetsingscommissies instellingen te behoeden voor slecht of immoreel onderzoek.[303] Zij doen dat door onderscheid te maken tussen toelaatbaar en ontoelaatbaar onderzoek. Medisch-ethische toetsingscommissies brengen advies uit over de toelaatbaarheid van ingediende protocollen aan de directies van instellingen waar die protocollen zullen worden uitgevoerd. Goedkeuring betekent voor een ziekenhuis of instelling dat er geen morele bezwaren zijn om het protocol te laten uitvoeren. Goedkeuring betekent voor onderzoekers - als ook de instelling groen licht geeft - dat het is toegestaan om proefpersonen uit te nodigen binnen de doelgroep en volgens de informed consentprocedure die in het protocol zijn beschreven.

Uitgenodigde proefpersonen beslissen vervolgens of zij willen deelnemen. Goedkeuring van een protocol door een toetsingscommissie komt niet in de plaats van informed consent van de proefpersonen zelf. Bij kwetsbare personen is het gecompliceerder. Dat komt aan de orde in Deel III.

303 CCMO Jaarverslag 2005, p. 3.

6.1 Toetsingscommissies - werk en werkwijze

Medisch-ethische toetsingscommissies leggen de aan hen voorgelegde onderzoeksprotocollen als het ware op twee zeven: een wetenschappelijke zeef en een ethische zeef. Medisch-wetenschappelijk onderzoek moet wetenschappelijk van waarde en wetenschappelijk valide zijn en medisch-wetenschappelijk onderzoek moet ook ethisch verantwoord zijn.[304]

De wetenschappelijke zeef wordt gevormd door criteria als: de redelijkheid van de hypothese, voldoende vooronderzoek, de deugdelijkheid van de wetenschappelijke methode, de deugdelijkheid van de statistiek, het voldoen aan de regelgeving etc. Protocollen die niet door de wetenschappelijke zeef komen hoeven niet nader op ethische aanvaardbaarheid te worden getoetst, omdat het sowieso moreel onaanvaardbaar is om proefpersonen aan slecht onderzoek bloot te stellen. Sommige protocollen komen in eerste instantie niet door de wetenschappelijke zeef, maar na enkele wijzigingen wel.

Bij de ethische toetsing - de tweede zeef - worden een aantal ethische aspecten onder de loep genomen. Er wordt bezien of het belang van het onderzoek opweegt tegen de lasten en risico's voor de proefpersonen (proportionaliteit). Of de belasting en risico's voor de proefpersonen niet te groot zijn. Of de informed consentprocedure deugdelijk is.

Bij de beoordeling van de ethische aanvaardbaarheid hebben toetsingscommissies twee doelen te dienen: de legitimatie van bonafide onderzoek en de bescherming van proefpersonen. Die doelen zijn soms moeilijk te combineren. Incommensurabele aspecten en belangen moeten tegen elkaar worden afgewogen.[305] Dat kan lastig zijn omdat er geen gemeenschappelijke maat is. Bovendien gaat het om onzekere factoren. De kans bestaat dat het onderzoek leidt tot een wetenschappelijke doorbraak. De kans bestaat evenzeer dat de proefpersonen gezondheidsschade oplopen. Vaak is onbekend hoe groot die kansen zijn. Deskundigen in de toetsingscommissie - of geraadpleegde externe deskundigen - schatten de kansen zo nauwkeurig mogelijk in. Voor de eindbeslissing wordt in de toetsingscommissie door alle leden een open discussie gevoerd. Daarbij wordt gestreefd naar consensus.[306]

6.2 Toetsingscommissies - samenstelling

In de WMO is bepaald 'dat een erkende toetsingscommissie in elk geval moet bestaan uit een of meer artsen en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek,

304 Van Epenhuysen 2005. p. IV61-IV65.
305 Zie ook H2.3 Ethische theorieën en principes.
306 De Beaufort 1985, Van Epenhuysen 2005, Van Leeuwen 2011.

alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon en in geval van beoordeling van onderzoek met geneesmiddelen tevens uit personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie.[307] De leden dienen te voldoen aan door de CCMO vast te stellen nadere eisen betreffende opleiding en ervaring.[308] In het reglement van de commissie moet genoegzaam zijn voorzien in medewerking door andere deskundigen indien dat - gezien de aard van de ter beoordeling voorgelegde onderzoeksprotocollen - noodzakelijk is.[309]

In de 'Handleiding voor de toetsing van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen', uitgebracht door de CCMO wordt de samenstelling van medisch-ethische toetsingscommissies nader uitgewerkt.[310] Een commissie moet tenminste vijf leden tellen: minimaal één arts, een deskundige op het gebied van de rechtswetenschap, een deskundige op het gebied van de methodologie van het wetenschappelijk onderzoek, een deskundige op het gebied van de ethiek en een persoon, die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon. Bij voorkeur heeft ook een deskundige uit de verpleging of de verplegingswetenschap zitting in de commissie en bij geneesmiddelenonderzoek bij voorkeur een deskundige op het gebied van de klinisch farmacologie en klinische farmacie.[311]Vaak hebben nog andere experts zitting in een medisch-ethische toetsingscommissie. Bij onderzoek met minderjarigen een kinderarts.

De meerderheid van de commissieleden wordt geselecteerd op wetenschappelijke expertise. Er is slechts één in ethiek geschoold lid. Voor de invoering van de WMO werden er geen specifieke opleidingseisen gesteld aan die ene ethicus, sinds de invoering van de WMO bepaalt de CCMO de eisen, waaraan de ethicus in een medisch-ethische toetsingscommissie moet voldoen.[312]

6.3 Protocol

Een protocol is een gedetailleerd uitgewerkt onderzoeksplan 'op papier'.[313] Een protocol biedt de mogelijkheid om allerlei aspecten van het plan vooraf te toetsen aan ethische

[307] Art. 16 lid 2 sub a WMO.
[308] Art. 16 lid 2 sub b WMO.
[309] Thans art. 16 lid 2 sub d WMO.
[310] Hoofdstuk I.5 onder 2a t/m2 e in de Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.
[311] Hoofdstuk I.5 onder 4 en 5 in de Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.
[312] www.CCMO.nl.
[313] Protocollen worden digitaal ingediend. Standaardonderzoeksdossier/onderzoekers/ CCMO.nl.

richtlijnen en juridische normen en om risico's en belangen zo goed mogelijk van tevoren te kunnen inschatten. In het protocol dient te worden beschreven waarom het onderzoek wetenschappelijk gezien van belang is. Er moet worden aangegeven welke procedures worden gebruikt, hoe data worden verkregen en hoe die data statistisch worden verwerkt. In het protocol moet worden duidelijk gemaakt dat de vraagstelling wordt beantwoord met de voorgestelde methoden. Ook moet uit het protocol blijken dat de onderzoeker(s) voldoende vakbekwaam en gekwalificeerd is/zijn en dat de lokale outillage toereikend is in technisch opzicht en ook wat betreft personeel. In het protocol moet worden aangegeven en onderbouwd voor welke groep proefpersonen is gekozen en waarom. De belasting van het onderzoek voor de proefpersonen moet worden beschreven, evenals de risico's voor hen. Verder moet worden aangegeven op welke wijze proefpersonen worden geselecteerd, welke informatie potentiële deelnemers zullen krijgen en op welke wijze en door wie zij zullen worden uitgenodigd.

Voor de invoering van de WMO hadden veel METC's modelprotocollen en checklists met operationele normen: punten waaraan moest worden gedacht en punten waarover duidelijkheid moest worden gegeven bij indiening van het protocol. Naarmate er meer eisen werden gesteld in de achtereenvolgende versies van de VvH[314] - bijvoorbeeld betreffende informed consent - werden die lijsten steeds langer. Sinds de WMO is het centraal geregeld en kunnen onderzoekers actuele modelprotocollen en vragenlijsten downloaden van de website van de CCMO.

[314] Zie ook H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964 t/m H4.6 Zesde versie in 2000.

6.4 Beoordelingsprocedure[315,316,317]

De toetsingscommissie bestudeert en doordenkt het protocol van alle kanten. Indien nodig wordt er contact opgenomen met de onderzoeker om aanvullende informatie te geven of een aantal punten te verduidelijken. Het protocol wordt in de voltallige commissie besproken. In een kritische discussie worden tegenwerpingen ingebracht en wordt het protocol beoordeeld op zijn theoretische en methodische merites. Het belang van het onderzoek wordt ingeschat en afgewogen tegen de risico's en de belasting die het onderzoek voor de proefpersonen met zich mee zal brengen. De voorlichtings- en wervingsprocedure wordt onder de loep genomen en er wordt gekeken naar aspecten als de privacy en de verzekering van de proefpersonen. Zo nodig wordt nog nadere toelichting gevraagd aan de onderzoeker of wordt advies gevraagd aan een externe expert. Toetsingscommissies zijn gebonden aan termijnen waarbinnen de toetsing rond moet zijn.

Voor de beoordeling van het *theoretisch aspect* moet de toetsingscommissie zich een oordeel vormen over de wetenschappelijke inbedding van het project, de redelijkheid van de hypothese, de huidige stand van kennis over het te onderzoeken product of de te onderzoeken procedure. De relevantie van het onderzoek moet worden beschouwd en er moet worden nagegaan of het nog niet eerder is verricht. De toetsingscommissie bekijkt of de vraagstelling goed is, niet te gecompliceerd en of men niet teveel tegelijk wil onderzoeken.

Als het protocol theoretisch gezien in orde wordt bevonden, worden *onderzoeksopzet* en *onderzoeksmethode(n)*getoetst. Daartoe wordt kritisch gekeken naar de onderzoekspopulatie: de reden waarom er is gekozen voor deze groep proefpersonen en de

315 Het betreft hier de beoordeling van protocollen voor onderzoek met mensen. Op de herkomst en het beheer van lichaamsmateriaal ten behoeve van onderzoek - die in het tweede decennium van de 21ste eeuw toenemende aandacht vragen bij de toetsing - evenals de eventuele nadere bevindingen die relevant kunnen zijn voor de patiënt of zijn familie en het gebruik van gegevens uit patiëntdossiers ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek, wordt hier niet ingegaan, omdat dit buiten de focus van het proefschrift valt.

316 De Beaufort 1985, Van Epenhuysen 2005, Van Epenhuysen 2010, Van Leeuwen 2011, De Jong 2012, Engberts en Tersmette 2012.

317 Sinds 2006 is duale toetsing ingevoerd voor onderzoek met een geneesmiddel. Naast de toetsing door een erkende METC of de CCMO, wordt een tweede marginale toetsing gedaan door de Bevoegde Instantie (BI): de CCMO in geval van toetsing door een METC en de minister van VWS in geval van toetsing door de CCMO.
In 2020 is deze duale toetsing voor onderzoek met een geneesmiddel vervangen door een centraal systeem van toetsing. Het onderzoeksprotocol wordt in twee delen ingediend bij een EU-portal. Deel I - het onderzoeksprotocol en de productinformatie - worden gezamenlijk beoordeeld door de lidstaten waarin het protocol wordt uitgevoerd. Een lidstaat is daarbij de rapporteur. In Nederland is de CCMO de contactpersoon. Deel II - de nationale documentatie - wordt per lidstaat beoordeeld. Op 21 maart 2017 is de WMO veranderd ter invoering van dit nieuwe systeem.

grootte van de onderzoeksgroep en de statistische onderbouwing van die grootte. Ook moet worden vastgesteld of het gaat om interventie-onderzoek of observationeel onderzoek en over therapeutisch of niet-therapeutisch onderzoek.[318]

Interventieonderzoek en observationeel onderzoek.[319]

Bij *interventie-onderzoek* krijgt de proefpersoon een prikkel toegediend. Het effect daarvan wordt bestudeerd door metingen bij de proefpersoon. Voorbeelden van dergelijke prikkels zijn het toedienen van een nieuw geneesmiddel, het testen van een medisch hulpmiddel of van een voedingsmiddel. Er zijn daarnaast nog andere vormen van interventieonderzoek, zoals onderzoek naar een nieuwe operatietechniek of onderzoek waarbij een psychosociale interventie plaatsvindt (of bijvoorbeeld bepaalde informatie wel/niet wordt gegeven[320]).

Bij *observationeel onderzoek* wordt geen extra prikkel toegediend. Er vindt alleen een analyse plaats van de bestaande situatie of behandeling. Bij observationeel onderzoek worden soms wel extra handelingen verricht, bovenop de reguliere behandeling of zorg, die belastend kunnen zijn voor de proefpersoon. In dat laatste geval is sprake onderzoek in de zin van de WMO. Voorbeelden hiervan zijn het afnemen van bloed of het maken van een extra röntgenfoto.

Onderzoek mag 'therapeutisch' heten als de mogelijkheid bestaat dat de proefpersonen gezondheidsvoordeel van deelname zullen ondervinden.

Therapeutisch onderzoek en niet-therapeutisch groepsgebonden onderzoek[321]

Men spreekt in de praktijk over *therapeutisch onderzoek* wanneer er voldoende aanwijzingen zijn (voorkennis is) dat de interventie - in de gekozen setting - mede aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen. Daarbij moet de proefopzet zo zijn dat een therapeutisch effect - indien aanwezig - kan worden aangetoond.
Men spreekt in de praktijk over *niet-therapeutisch, groepsgebonden onderzoek* wanneer de studie niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen, maar alleen met medewerking van de proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden uitgevoerd. Als extra eis stelt de WMO dat in geval dergelijk onderzoek wordt uitgevoerd met minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen de risico's verwaarloosbaar moeten zijn, en de bezwaren minimaal.[322]

318 Engberts en Tersmette 2012, p. 17-22.

319 CCMO Jaarverslag 2014, p. 11-12.

320 Invoeging S. Repelaer van Driel.

321 CCMO Notitie 'Therapeutisch vs Niet-therapeutisch onderzoek' 2017. Zie ook H19.5 CCMO-Notitie.

322 Sinds 2015: minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling. Zie verder H18.6 Tweede Nota van wijziging 33508.

Onderzoek mag gelden als 'therapeutisch' wanneer er voorkennis is dat de interventie - in de gekozen setting - mede aan de proefpersoon ten goede kan komen. Daarbij moet de onderzoeksopzet zo zijn dat een therapeutisch effect - indien aanwezig - kan worden aangetoond.

Het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek is vooral van belang wanneer het gaat om onderzoek met wilsonbekwamen, omdat voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen strengere regels gelden betreffende risico en belasting.

Sinds de invoering van de WMO werd in eerste instantie al het niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen centraal getoetst door de CCMO. In de loop der jaren is dat veranderd. Nog steeds wordt niet-therapeutisch interventie-onderzoek met wilsonbekwamen en minderjarigen centraal getoetst door de CCMO.[323] Het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek is in de praktijk vaak lastig te maken.[324]

Bij geneesmiddelenonderzoek moet worden bezien om welke fase het gaat, waarbij fase 4 goeddeels samenvalt met de reguliere zorg.

Geneesmiddelenonderzoek[325]

Fase i
Humaan farmacologisch: eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt gekeken naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens betreft het vaak evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.
Fase ii
Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik.
Fase iii
Bevestigend therapeutisch: testen van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten in de medische praktijk. Vergelijking met bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn.
Fase iv
Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Het zijn onderzoeken die niet nodig zijn voor registratiedoeleinden, maar die belangrijk zijn voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

Voor alle soorten onderzoek en voor iedere *onderzoekspopulatie* geldt dat de onderzoekspopulatie zo klein mogelijk moet zijn en moet bestaan uit niet meer dan het

[323] CCMO Jaarverslagen.
[324] Zie H17.1 Westra.
[325] CCMO Jaarverslag 2005, p. 72.

strikt noodzakelijke aantal proefpersonen. Bij onderzoek met wilsonbekwamen moet eerst worden beoordeeld of het onderzoek niet kan worden uitgevoerd met minder kwetsbare mensen. Ook of het onderzoek is gericht op de specifieke ziekte van de onderzoekspopulatie.

De toetsingscommissie kijkt ook kritisch naar de *meetmethoden*: naar het soort observatiemethoden - invasief [326] of niet-invasief [327]- die worden voorgesteld in het protocol en naar de frequentie daarvan.

- Vanuit *wetenschappelijk perspectief*: zijn de meetmethoden adequaat voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag? Zijn ze goed gestandaardiseerd en gevoelig genoeg? Worden extra onderzoekingen gedaan die niet rechtstreeks verband houden met of bijdragen aan het beantwoorden van de vraagstelling? Of moeten juist extra ingrepen of onderzoekingen worden toegevoegd om de wetenschappelijke vraagstelling beter te kunnen beantwoorden?
- Vanuit *organisatorisch perspectief* moet de organisatie van data en procedures kritisch worden bekeken. Evenals de beschikbaarheid van de benodigde klinische capaciteit en laboratorium-capaciteit en - inrichting en de beschikbaarheid van voldoende geschoold personeel om onderzoekshandelingen uit te voeren en (na)zorg te geven.
- Vervolgens kijkt de toetsingscommissie vanuit het perspectief van *belasting* en *risico's* voor de proefpersonen kritisch naar de meetmethoden. Hoe belastend is het onderzoek voor de deelnemers en welke risico's brengen de ingrepen met zich mee? Zijn de risico's goed in te schatten aan de hand van dierproeven? Kunnen er ingrepen worden geschrapt of vervangen door minder ingrijpende meetmethoden? Kan de frequentie van bepaalde ingrepen worden gewijzigd? De belasting voor proefpersonen betreft niet alleen de fysieke risico's en de fysieke pijn en ongemakken, maar ook het effect dat het onderzoek zal hebben op het mentale welzijn en op het (dagelijks) leven van de proefpersonen. De toetsingscommissie moet bijvoorbeeld bekijken of proefpersonen niet teveel of onnodig worden gehospitaliseerd. Toetsingscommissies moeten beslissen of de risico's en belasting niet zo groot zijn, dat het sowieso onverantwoordelijk is mensen daaraan bloot te stellen. In dat geval is het onderzoek onaanvaardbaar.

Wanneer risico en belasting op zichzelf niet onaanvaardbaar zijn, moet de *proportionaliteit* worden vastgesteld. De proportionaliteitsbepaling is het kernstuk van de toetsing. Alle bovengenoemde aspecten van het protocol worden bekeken in hun onderlinge samenhang. Aan de hand daarvan beoordeelt de toetsingscommissie of de verhouding tussen de wetenschappelijke waarde van het onderzoek en de belasting en risico's van

[326] bloedafnames, hartkatheterisatie, ruggenprik, biopsieën etc.
[327] bloeddrukmeting, waarneming met behulp van stethoscoop en andere visuele, auditieve en manuele waarnemingen, echografie, gebruik van ultrageluid (Doppler) en invullen van lijsten etc.

het onderzoek voor de deelnemers aanvaardbaar is.[328] Daartoe moeten het potentiële profijt van het onderzoek voor de deelnemers, voor de groep, voor de onderzoeker en voor de sponsor in kaart zijn gebracht, naast de potentiële ongunstige gevolgen voor de deelnemers.

Indien de toetsingscommissie de proportionaliteit in orde vindt, dat wil zeggen het belastings- en risiconiveau aanvaardbaar vindt in verhouding tot de wetenschappelijke waarde, mogen er proefpersonen worden uitgenodigd. Die uitgenodigde patiënten/vrijwilligers beslissen zelf of zij het onderzoek belangrijk vinden, het risico willen lopen en de belasting op zich willen nemen. Daartoe moeten ze adequate informatie hebben gekregen.

Het tweede kernstuk van de toetsing is dan ook het beoordelen van de '*informed consent*', de informatie- en toestemmingsprocedure.[329] De toetsingscommissie bekijkt of het - bij het protocol behorende - deelnameverzoek goed genoeg is om aan patiënten/vrijwilligers voor te leggen. Zo niet dan moet de informatiebrief worden vereenvoudigd, aangevuld of aangescherpt.

Goede uitleg moet enerzijds zo volledig mogelijk zijn en anderzijds beknopt en niet te ingewikkeld. De toetsingscommissie dient erop te letten dat alle aspecten van het onderzoek die voor proefpersonen relevant zijn in de informatiebrief worden genoemd.

- Doel, aard en duur van het onderzoek moeten duidelijk zijn beschreven.
- De informatie over de risico's die proefpersonen lopen, en over de lasten die zij mogelijk zullen ondervinden, moet voldoende duidelijk zijn.
- Het risico dat proefpersonen lopen indien voortijdig met het onderzoek wordt gestopt, moet zijn beschreven.[330]
- In het protocol moet zijn vermeld hoeveel bedenktijd patiënten/vrijwilligers krijgen.
- Randomisatie en/of gebruik van placebo moeten - indien van toepassing - zijn vermeld.
- De brief moet voldoende informatie geven over de rechten van proefpersonen: hoe de privacy wordt gewaarborgd en het recht zich te allen tijde terug te trekken uit het onderzoek.
- De informatie in de brief moet zo objectief mogelijk zijn, in begrijpelijke taal geschreven en niet te wervend gesteld.

De toetsingscommissie kijkt ook kritisch naar de wervingsprocedure, die in het protocol is beschreven:

- Hoe is de inclusie geregeld?

328 Van Epenhuysen 2006, p. 5.

329 Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2002, Bijlage IIIB3 CCMO-notitie patiënteninformatie en toestemmingsverklaring met aandachtspunten en model-toestemmingsformulieren , p. 77-88.

330 VvH 2008 paragraaf 24.; WMO art. 6 lid 5.

- Wie - onderzoeker of behandelend arts - gaat met potentiële proefpersonen in gesprek over deelname, beantwoordt vragen en ziet erop toe dat de proefpersonen de gegeven informatie hebben begrepen?
- Is de vrijwilligheid voldoende gegarandeerd als uiteindelijk om toestemming wordt gevraagd?

Tenslotte moet de toetsingscommissie in onderlinge discussie *beslissen* over de aanvaardbaarheid van het protocol. Dat kan binnen de commissie uitgebreide en ingewikkelde discussies opleveren. Volstrekt onvergelijkbare zaken moeten tegen elkaar worden afgewogen. Het is daarbij lastig te bepalen, hoe de verschillende aspecten zich verhouden tot elkaar.[331] De meningen kunnen sterk verdeeld zijn daarover. De toetsingsreglementen voorzien in een stemmingsprocedure die echter zelden wordt gebruikt. Meestal wordt er doorgepraat tot er consensus is of wordt een minderheidsstandpunt in het verslag vermeld.[332]

6.5 Rol ethicus in toetsingscommissies

De precieze rol van de ethicus binnen een toetsingscommissie is niet voorgeschreven en verschilt van persoon tot persoon.[333] Er zijn een aantal mogelijkheden voor de opstelling van een ethicus binnen een toetsingscommissie.

- Ten eerste kan de ethicus zich opstellen als 'ethicus' en zijn ethische kennis en expertise inzetten. Die kennis en expertise houden in dat ethici hebben geleerd om opvattingen en intuïties over wat goed, juist, rechtvaardig, geoorloofd of verplicht is te articuleren en in systematisch verband met elkaar te brengen.[334,335] Zij zijn gericht op het bewaken van de relatie tussen norm en casus.[336] Zij kunnen vooronderstellingen analyseren en wijzen op de consequenties van opvattingen. Zij kunnen morele problemen benoemen, (schijn)argumentaties analyseren en alert zijn op debatwendingen.
- De tweede mogelijkheid is dat de ethicus van een toetsingscommissie zich niet zozeer opstelt als ethisch expert, maar meer als 'onbevangen belangstellende'. In die rol stelt hij verdiepende vragen. Met doorvragen kan hij ervoor zorgen dat verwachtingen en doelstellingen worden geëxpliciteerd en verschil van mening aan het licht wordt gebracht.[337]

331 Zie H2.3 Ethische theoriën en principes, H2.4 Medisch-ethische principes en H5.7 Ethische pijnpunten.

332 Van Epenhuysen 2010, p. 136.

333 Van Epenhuysen 2010, p. 136-137.

334 Vorstenbosch 1990, p. 5.

335 De Beaufort 2010, p. 122-124.

336 Van Epenhuysen 2010, p. 139-141.

337 Van Epenhuysen 2010, p. 134.

- De derde mogelijkheid is dat de ethicus zich opstelt als spreekbuis voor de beoogde proefpersonen. In dat geval zal de ethicus zich gereserveerd opstellen en vragen stellen over de zin van het onderzoek voor de proefpersonen en naar de belasting en risico's voor de proefpersonen. In die rol zal hij vragen welke alternatieven er zijn, of er ook experimentele behandelingsmogelijkheden beschikbaar zijn etc.

Van Epenhuysen wijst erop dat de eerstgenoemde opstelling, die van 'ethicus in werkelijke zin', weinig voorkomt in toetsingscommissies. Dat zou betekenen dat binnen toetsingscommissies belangrijk ethisch kapitaal onbenut blijft.[338] Overigens kan het inzetten van ethische expertise heel goed samengaan met de rol van 'onbevangen belangstellende' of van 'spreekbuis voor de proefpersonen'. Het gaat erom waar het accent wordt gelegd. Enerzijds hangt het af van de ethicus zelf in hoeverre hij zich binnen het pluriforme gezelschap van een toetsingscommissie en binnen de diversiteit aan gezichtspunten opstelt als ethisch expert. Anderzijds hangt het af van de ruimte die de groep daarvoor geeft.[339]

De naam 'medisch-ethische toetsingscommissie' is verwarrend en wekt verkeerde verwachtingen. Toetsingscommissies houden zich voor een belangrijk deel bezig met het beoordelen van de wetenschappelijke kwaliteit van protocollen en maar gedeeltelijk met het beoordelen van de ethische aanvaardbaarheid. Daarbij komt dat toetsingscommissies merendeels uit biomedische experts bestaan en voor (meestal veel) minder dan een vijfde deel uit een in ethiek geschoold lid. Het is de vraag in hoeverre die ene ethicus de ruimte neemt en krijgt om zijn specifiek ethische kennis en expertise in te zetten.

In die zin is de naam 'ethische commissie' vergelijkbaar met de naam 'aardbeienyoghurt'. 'Aardbeienyoghurt' hoeft maar voor minder dan 5% uit 'aardbei' te bestaan. Van die '5% aardbei' is een onbekend deel 'aardbeiensap uit concentraat'.[340]

6.6. Waarde van onderzoek

De *proportionaliteitsbepaling*, het kernstuk van de toetsing, zegt iets over de verhouding tussen de potentiële wetenschappelijke waarde van een onderzoek en de potentiële risico's en belasting voor de proefpersonen. De proportionaliteitsbepaling zegt niets over het wetenschappelijke belang 'an sich' en niets over de mate waarin de verwachte wetenschappelijke winst de gezondheidszorg ten goede zal komen.

338 Van Epenhuysen 2006, p. 4-6; Van Epenhuysen 2009, p. IV 60; Van Epenhuysen 2010, p. 138.
339 Idem.
340 Smit 2016.

Het beoordelen van de maatschappelijke waarde van onderzoeksdoelen is om meerdere redenen lastig. Ten eerste is het nooit zeker dat onderzoek nieuwe inzichten zal opleveren en - statistisch gezien - bestaat er altijd een minieme kans dat onderzoek iets onverwachts en waardevols oplevert. In de loop der geschiedenis zijn soms belangrijke ontdekkingen gedaan als onverwacht neveneffect van onderzoek naar iets anders.[341] Daartegenover staat dat er veel futiel onderzoek is gedaan, onderzoek dat na publicatie nooit is geciteerd en dat derhalve geen waardevolle of bruikbare resultaten heeft opgeleverd.

Een tweede moeilijkheid is dat het lastig is onderzoek van collega's als 'onnuttig' of 'futiel' af te wijzen. Dat is niet bevorderlijk voor de onderlinge sfeer. Toetsingscommissies bestaan voor een belangrijk deel uit artsen en biomedische onderzoekers. Onbewust zal er angst bestaan voor een boemerangeffect. Wie medeplichtig is aan het irrelevant verklaren van het onderzoek van een ander, loopt de kans dat eigen onderzoeksvoorstellen ook irrelevant worden verklaard. Dit zou de sfeer van vertrouwen, waarbinnen een vruchtbare kritische discussie kan worden gevoerd, in de weg staan.

Een derde en veel fundamentelere moeilijkheid - om de maatschappelijke relevantie van onderzoeksdoelen te beoordelen - is dat het doel van medisch wetenschappelijk onderzoek weliswaar is 'het bevorderen van de vooruitgang van de gezondheidszorg', maar dat het precieze verband tussen medische wetenschap en gezondheidszorg onduidelijk is.

Wanneer er angst is 'de vooruitgang van de medische wetenschap' in de weg te staan, wordt impliciet aangenomen dat er direct verband is tussen het antwoord op een onderzoeksvraag en de vooruitgang van de gezondheidszorg. De angst om 'de vooruitgang van de medische wetenschap' in de weg te staan komt in de praktijk neer op het niet in de weg willen staan van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek is echter geen doel op zichzelf en er bestaat geen recht op het doen van medisch-wetenschappelijk onderzoek. 'De vooruitgang van de medische wetenschap' is geen helder criterium voor het beoordelen van de waarde van onderzoeksdoelen. In de praktijk is er een surrogaat-criterium: publicatie in een gerenommeerd wetenschappelijk tijdschrift (Science, Nature, New Engl J Med, Lancet, JAMA, Cell). Dit zou bewijzen dat het gaat om belangrijk onderzoek. Publicatie in een vooraanstaand tijdschrift zegt echter niets over de toepasbaarheid of relevantie voor de gezondheidszorg.

Het is essentieel dat toetsingscommissies zich afvragen in hoeverre onderzoek van potentieel belang is voor de geneeskunde/gezondheidszorg en welke belangen men in feite in de weg kan staan door afkeuring van een protocol. De belangen van de huidige patiënten, de patiënten in de toekomst, de onderzoeker, de sponsor, de instelling? Pas dan kan de proportionaliteit in

341 Een middel tegen de tropische ziekte Rivierblindheid als uitvloeisel van onderzoek naar een geneesmiddel voor huisdieren; J. Sachs, De Volkskrant, 2 maart 2001.

werkelijke zin worden bepaald: is het onderzoek de belasting en risico's voor de proefpersonen waard?

Het vertrouwen en altruïsme van mensen die bereid zijn proefpersoon te zijn zou alleen moeten worden gebruikt voor belangrijk onderzoek, onderzoek dat tot nieuwe - voor de gezondheidszorg relevante - inzichten kan leiden.
Het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt zowel overschat als onderschat. Overschat omdat lang niet al het onderzoek relevant is voor de gezondheidszorg. Aan de andere kant is medisch-wetenschappelijk onderzoek van onschatbare waarde, omdat er met medisch-wetenschappelijk onderzoek diagnostische methoden, behandelingsmethoden, geneesmiddelen, medische hulpmiddelen etc. zijn ontwikkeld, waarvan men 50 jaar geleden niet had kunnen dromen. Dat het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek een groot goed is, wil niet zeggen dat ieder onderzoeksproject goed is. Het is noodzakelijk dat er wordt gereflecteerd op het verband tussen medische wetenschap en gezondheidszorg.

6.7 Waarde voor de gezondheidszorg

Idealiter dient het medisch-wetenschappelijk onderzoek de gezondheidszorg door relevante vragen en problemen te onderzoeken. De resultaten van dat onderzoek worden gepubliceerd in de wetenschappelijke vakbladen. Negatieve resultaten - resultaten die de onderzoekshypothese niet bevestigen of statistisch niet significant zijn of resultaten waaruit blijkt dat een nieuwe therapie minder goed is dan de standaardtherapie - zijn voor de gezondheidszorg even belangrijk. Daarom dienen ook negatieve resultaten gepubliceerd te worden. Publicatie van de resultaten van onderzoek zorgt ervoor dat ze ter beschikking komen. Sommige resultaten kunnen direct worden gebruikt in diagnostiek, therapie of preventieve zorg, andere vormen een eerste aanduiding voor mogelijke toepassing in de toekomst of een aanduiding dat men het beste bij de standaardmethode kan blijven.

Zoals gezegd[342] is het wetenschappelijke belang van onderzoek is iets anders dan de potentiële toepasbaarheid ervan. Het wetenschappelijke belang blijkt uit het aantal - uit het onderzoek voortvloeiende - publicaties in wetenschappelijke tijdschriften. Dat zegt weinig over de toepasbaarheid. Resultaten van onderzoek die in een prestigieus tijdschrift zijn gepubliceerd, kunnen medisch-maatschappelijk gezien mager zijn, wanneer er geen toepassingsmogelijkheden zijn.[343]

De vooruitgang van de gezondheidszorg - of van een onderdeel van de gezondheidszorg - is voor een groot deel afhankelijk van de keuze van onderzoeksdoelen. Er zijn meer dan

[342] Zie H6.6 Waarde van onderzoek.
[343] Van Weel 2012, p. 233-235.

genoeg onderzoeksvragen, maar niet alle onderzoeksvragen komen in aanmerking voor onderzoek. Onderzoeksgroepen, instellingen, sponsoren en de politiek moeten kiezen, want de financiële middelen en de onderzoekscapaciteit zijn beperkt. De redenen - of combinatie van redenen - waarom bepaalde onderzoeksdoelen in aanmerking komen voor uitvoering, zijn divers: omdat er een dringend probleem is binnen de gezondheidszorg, omdat het onderwerp wetenschappelijk gezien belangrijk is, omdat het onderwerp wetenschappelijke prestige oplevert, omdat het relatief gemakkelijk is er subsidie voor te verwerven, omdat een promotie kan worden afgerond of omdat er geld kan worden verdiend. Sommige doelen worden gezien als urgent of lucratief, andere doelen blijven liggen. Dat doelen niet worden uitgekozen, betekent niet dat zij niet relevant zijn of niet belangrijk voor de gezondheidszorg of voor een bepaalde groep patiënten.

'De vooruitgang van de medische wetenschap' is een relatief begrip. Vooruitgang op het ene gebied impliceert meestal dat er geen vooruitgang is op een ander gebied, omdat de middelen en ruimte voor onderzoek niet onuitputtelijk zijn.

Behalve commerciële belangen gaan er andere niet-wetenschappelijke en niet-medische belangen schuil onder de dekmantel van de 'vooruitgang van de wetenschap'. Publicatiedruk voor onderzoekers, tijdsdruk voor promovendi, de bestaanszekerheid van medewerkers, het produceren van onderzoeksresultaten in verband met de werving van nieuwe fondsen en het schrijven van nieuwe projectaanvragen zijn voorbeelden daarvan. [344]

Omdat het niet louter medisch-wetenschappelijk idealisme is wat de klok slaat, maar er ook harde zakelijke belangen zijn, is het niet goed wanneer de verantwoordelijkheid voor onderzoeksvraagstellingen alleen aan onderzoekers en sponsoren wordt overgelaten onder de vlag van 'de vooruitgang van de wetenschap' of 'het belang van patiënten in de toekomst'. Ethisch gezien is het belangrijk zo goed mogelijk te bekijken in hoeverre de vlag de lading dekt.

Een kritische houding van toetsingscommissies ten aanzien van onderzoeksvraagstellingen zou rechtdoen aan de doelstelling van de WMO 'om proefpersonen te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder daarbij de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren'. 'Het gaat niet om wantrouwen jegens onderzoekers, maar om de onderkenning dat onderzoekers in hun zoektocht naar betere behandelwijzen en ziekte-inzichten te maken krijgen met krachten en conflicten die de belangen van proefpersonen onder druk zetten'.[345] *Wie gefascineerd is door een onderzoeksvraag kan daardoor ook zijn verblind. Leden van medisch-ethische toetsingscommissies hebben in principe meer afstand en een objectievere blik.*

Er kan niet worden verwacht dat toetsingscommissies het krachtenspel van financiële druk en carrièredruk kunnen beheersen.[346] *Toetsingscommissies kunnen zich wel rekenschap*

[344] Zie ook H11.4 Secundaire belangen.
[345] Van Epenhuysen 2010, p.135.
[346] Idem.

geven van de belangen die er in het spel zijn en proberen te onderscheiden wat het hoofdbelang is. Dan kan gefundeerd worden afgewogen of de risico's en de belasting voor deelnemende proefpersonen opwegen tegen het belang van het onderzoek.

6.8 Informed consent

Uiteindelijk beslist de proefpersoon zelf of diens wettelijke vertegenwoordiger. Daartoe beoordelen toetsingscommissies eerst het bij een protocol behorend PIF (proefpersoneninformatieformulier) en de in het protocol beschreven toestemmingsprocedure. Toetsingscommissies letten op de inhoud en leesbaarheid van het PIF.[347] De eis voor de inhoud, dat een PIF zo volledig mogelijk moet zijn - dat wil zeggen voldoende relevante informatie moet bevatten - en de eis voor de leesbaarheid, dat de informatie moet zijn aangepast aan het taalniveau van de beoogde lezer, zitten elkaar in de weg.

Toetsingscommissies proberen ervoor te zorgen dat PIFs niet te uitgebreid zijn. Veel PIFs bij vanuit de industrie gefinancierd onderzoek bevatten bijvoorbeeld lange lijsten mogelijke bijwerkingen en geven de indruk dat zij meer gericht te zijn op het uitsluiten van aansprakelijkheid dan op het informeren van proefpersonen.[348] Toetsingscommissies proberen ook PIFs begrijpelijker te maken door formuleringen te wijzigen.

De kwaliteit van PIFs laat vaak te wensen over.[349] De CCMO heeft een modelbrief en een schrijfwijzer beschikbaar gesteld voor onderzoekers [350] Slechts 23% van de leden van toetsingscommissies - die werden geïnterviewd in het kader van de tweede evaluatie van de WMO - beoordeelde de kwaliteit van de PIFs die zij toetsen als goed of voldoende. Dat wil zeggen dat 77% ze niet goed of onvoldoende vonden.[351]

In een analyse van de inhoud van 30 goedgekeurde PIFs, toegespitst op criteria als doel, aard, duur, risico's en bezwaren van het onderzoek[352] werden omissies gevonden: 'in 6 van de 30 PIFs werd de duur van het onderzoek niet vermeld, in 7 werden de risico's van deelname niet genoemd, in 10 werden de risico's van tussentijdse beëindiging van het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersonen niet vermeld en in 8 PIFs werd geen melding gemaakt van de bezwaren die het onderzoek voor de proefpersoon met zich mee zou kunnen brengen.'[353] Dit betekent dat in ruim een derde van de

[347] Zie H6.4 Beoordelingsprocedure.
[348] ZonMw 2012, p. 9 en p. 138; ZonMw 2018, p. 99 en p. 105.
[349] ZonMw 2012, p. 177.
[350] www.CCMO.nl.
[351] ZonMw 2012, p. 140.
[352] Art. 6 lid 5 WMO.
[353] ZonMw 2012, p. 142.

geanalyseerde PIFs één of meer in de WMO verplicht gestelde elementen ontbraken.[354] Uit dezelfde analyse bleek dat het taalniveau van de PIFs veel te wensen overliet. Uit analyse van het taalniveau van de 30 PIFs door een extern taalbureau bleek dat in 29 van de 30 het taalniveau te hoog was.[355] Dat hield in dat de taal te abstract was, veel moeilijke en/of weinig voorkomende woorden bevatte, vol stond met lange zinnen en/of moeilijke constructies en met figuurlijk taalgebruik.[356] De conclusie van het taalbureau was dat de taal van PIFs alleen begrijpelijk was voor hoogopgeleide mensen (taalniveau C1). PIFs zouden beter begrijpelijk kunnen worden gemaakt voor mensen met een lager opleidingsniveau door eenvoudiger taal (niveau B1) te gebruiken.

Het taalprobleem bij PIFs blijkt hardnekkig te zijn.

- In 2004 wordt in de Eerste evaluatie van de WMO gesteld: 'dat toetsingscommissies veel aandacht besteden aan de informatie voor patiënten'. Dat zij relatief vaak vinden dat die informatie tekort schiet. Zij vinden dat de informatie voor patiënten niet begrijpelijk is, dat teveel medisch jargon wordt gebruikt en dat het schriftelijke toestemmingsformulier onduidelijk is'.[357]
- In 2012 worden in de Tweede evaluatie van de WMO dezelfde tekorten geconstateerd. Nog steeds besteden toetsingscommissies veel tijd aan het verbeteren van PIFs. In de ogen van onderzoekers leidt dit lang niet altijd tot daadwerkelijke verbetering, maar soms tot verslechtering.[358] Er is verschil tussen wat onderzoekers belangrijk vinden, wat leden van toetsingscommissies belangrijk vinden en wat proefpersonen graag willen weten.[359] In de Tweede Evaluatie wordt de aanbeveling gedaan om harder te zijn en protocollen, die na één verbeterronde nog niet aan de gestelde eisen voldoen, af te wijzen.[360]
- In 2018 wordt in de Derde evaluatie van de WMO geconstateerd dat informed consent vereisten niet goed worden nageleefd.[361] De informatie over nadelen en risico's van deelname is niet altijd volledig. PIFs zijn vaak matig van kwaliteit en de taal is niet geschikt om aspirant-proefpersonen te informeren.[362] 'Dit is verontrustend omdat informed consent naast goedkeuring van onderzoeksprotocollen een belangrijke legitimering voor mogen uitvoeren van onderzoek is' [363] Inmiddels is er een 'template' voor een PIF-formulier ontwikkeld door de Dutch Clinical Research

[354] ZonMw 2012, p. 162.
[355] ZonMw 2012, p. 142
[356] ZonMw 2012, p. 250-260.
[357] ZonMw 2004, p. 255.
[358] ZonMw 2012, p. 131.
[359] ZonMw 2012, p. 139.
[360] ZonMw 2012, p. 160.
[361] ZonMw 2018, p. 11.
[362] ZonMw 2018, p. 102.
[363] ZonMw 2018, p. 16.

Foundation (DCRF)[364] - beschikbaar via de site van de CCMO - 'dat qua leesbaarheid en bruikbaarheid nog voor verbetering vatbaar is'.[365] De template dwingt enerzijds tot kortere teksten, anderzijds verdwijnt veel informatie naar de bijlage waardoor het alsnog een lang document is.[366]

PIFs zouden tenminste moeten voldoen aan de criteria die in de WMO worden gesteld. Er is een ethisch probleem wanneer proefpersonen de informatie – over wat er gaat gebeuren en welke risico's er zijn - niet helemaal kunnen begrijpen. In feite is hun toestemming dan geen werkelijke toestemming .[367]

Informed consent heeft morele betekenis. Informed consent is een verschijningsvorm van het autonomie-principe, het respecteren van rechten en van zelfbeschikking. Zelfbeschikking[368] *- voor zo ver mogelijk - is belangrijk bij gezondheidszorg die niet alleen baat, maar ook schaadt. Wanneer informed consent een schijnbeweging is - op belangrijke punten onvolledig of verworden tot bescherming tegen aanklachten - is de morele betekenis van informed consent ver te zoeken.*

6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling

Een aantal toetsingscommissies richten zich direct op aanpassingen van de informed consenttekst. De proportionaliteitsbepaling wordt overgelaten aan de proefpersonen. Het is aan de potentiële proefpersonen zelf om de voor- en nadelen van deelname tegen elkaar af te wegen na goed te zijn geïnformeerd. De toetsingscommissie maakt dan geen voorselectie van onderzoek dat volgens de commissie aanvaardbaar is wat betreft risico en belasting.[369] Voorselectie wordt door deze toetsingscommissies als paternalistisch beschouwd: mensen moeten zelf weten welk doel zij willen dienen en hoeveel risico en belasting zij op zich willen nemen en waarvoor.

In deze visie wordt informed consent gezien als noodzakelijke en voldoende voorwaarde voor de bescherming van proefpersonen.[370] De ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt teruggebracht tot het maximaliseren van autonomie, autonomie in de zin van contractvrijheid.

364 De DCRF is een stichting die zich ten doel heeft gesteld om medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen maximaal te faciliteren zodat waardevolle kennis en wetenschap zo snel als mogelijk ten goede komt aan de patiënt; dcrfonline.nl.

365 ZonMw 2018, p.16.

366 ZonMw 2018, p. 105.

367 Beecher 1966, p. 1359.

368 Zie ook H10.1 Arts-patiëntrelatie.

369 Van Agt 2009, p. 105.

370 Miller en Weijer 2009, p. 25-37.

In een artikel over vertrouwen en exploitatie bij medisch-wetenschappelijk onderzoek wijzen P. Miller en C. Weijer erop dat informed consent voor deelname aan onderzoek in de praktijk weinig te maken heeft met autonomie.[371] Volgens hen is de toestemmingseis moreel en juridisch gezien alleen 'noodzakelijk en voldoende' als het gaat om een contract binnen gelijkwaardige relaties. Binnen gelijkwaardige relaties kan worden aangenomen, dat beide partijen even goed in staat zijn hun belangen en doelen te beschermen en te bevorderen.[372] Respect voor autonomie houdt dan in dat de ander als gelijke en gelijkwaardige wordt erkend. Een gelijkwaardige volwassene kan externe doelen - doelen van een onderzoeker bijvoorbeeld - tot zijn eigen doelen maken en bereid zijn daarvoor een offer te brengen of hij kan inzien dat het doel gunstig is (of niet) voor zijn eigen belangen.

Bij informed consent voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is er juist structurele ongelijkheid tussen de partijen. De situatie is ongelijk: de potentiële proefpersoon bevindt zich - als hij patiënt is - in een afhankelijke positie van de arts en/ of de afdeling. Patiënt-zijn impliceert meestal ook dat men niet in goeden doen is en verminderd in staat op te komen voor eigen belangen.

Daarbij komt dat er fundamentele ongelijkheid is betreffende kennis en betreffende toegang tot kennis. De toestemming-vrager heeft per definitie meer kennis dan de toestemming-gever. Bovendien is de toestemming-gever voor het verkrijgen van meer specifieke kennis afhankelijk van de toestemming-vrager. Ook een eventuele onafhankelijke arts, die kan worden geraadpleegd of een researchverpleegkundige is voor specifieke kennis over het onderzoek afhankelijk van de informatie die de onderzoeker geeft. Er is bovendien een reële kans dat de toestemming-gever de uitleg maar gedeeltelijk begrijpt of verkeerd interpreteert.

Bij een patiënt met een levensbedreigende ziekte kan de mogelijkheid om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek appelleren aan levensdrift en levenswil of angst voor verslechtering. Mensen zijn in zulke omstandigheden geneigd zonder onderscheid alles te accepteren wat hoop geeft op redding. Zij kunnen toestemming geven uit angst om een kans te missen of omdat zij ten onrechte denken dat deelname aan het onderzoek therapeutisch zal uitwerken voor henzelf.[373] Wanneer de toestemming-gever een gezonde vrijwilliger is, kan hij bijvoorbeeld uit geldnood geneigd zijn risico's op zich te nemen, waarvan hij later spijt krijgt. 'Het is de vraag in hoeverre klachtenvrije mensen kunnen overzien wat zij op zich nemen en zich een voorstelling kunnen maken van de mogelijke medicaliserende gevolgen van deelname aan studies'.[374]

Informed consent voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is dus geen contract tussen gelijkwaardigen en dat maakt dat informed consent een noodzakelijke, maar

371 Miller en Weijer 2009, p. 25.

372 Miller en Weijer 2009, p. 28. Zie ook 10.4 Onderzoeker-proefpersoonrelatie en 10.8 Asymmetrie en Vertrouwen.

373 De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 679- 683; Zie ook H10.6 Therapeutische misconceptie.

374 Van Epenhuysen 2005, p. IV 68.

onvoldoende voorwaarde is om proefpersonen en hun rechten te beschermen. Daarom zijn er volgens Miller en Weijer aanvullende morele en wettelijke maatregelen nodig om de lichamelijke en psychische integriteit van proefpersonen te beschermen.[375]

Van meet af aan is informed consent beschouwd als noodzakelijke maar onvoldoende voorwaarde voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.[376] *Vanaf het begin is erop gewezen dat een grens moet worden gesteld aan wat van proefpersonen kan worden gevraagd, vanuit de gedachte dat het onethisch is om proefpersonen bloot te stellen aan slecht of beschadigend onderzoek, ook als zij zelf daarvoor kiezen. Informed consent mag worden gevraagd binnen het kader van 'wat redelijk is' betreffende risico en belasting. Het is aan toetsingscommissies om in specifieke gevallen de grens voor 'wat redelijk is' vast te stellen. De proportionaliteitsbepaling is een middel daartoe.*[377]

De essentie van de proportionaliteitsbepaling door een toetsingscommissie is niet dat de leek wordt bevoogd, maar dat de leek wordt beschermd door het vakmanschap van de leden van de toetsingscommissie. De bedoeling van toetsing is dat de toetsingscommissie mede verantwoordelijkheid neemt voor de ethische aanvaardbaarheid. Een toetsingscommissie die de proportionaliteitsbepaling overslaat schuift de verantwoordelijkheid voor de ethische aanvaardbaarheid door naar de (patiënt-)proefpersonen.

Wanneer toetsingscommissies de verantwoordelijkheid voor de ethische aanvaardbaarheid van onderzoeksvoorstellen doorschuiven naar de proefpersonen komt de grootste verantwoordelijkheid te liggen bij de mensen die het minste verstand van zaken hebben en die zich bovendien in een afhankelijke positie bevinden. De ethiek van mensgebonden onderzoek is juist erom begonnen die mensen en hun rechten te beschermen.

6.10 Resultaten van toetsing

Weinig onderzoeksprotocollen worden uiteindelijk afgewezen bij toetsing. Dat werd in 1979 al geconstateerd door Noach en De Kroon[378] en sindsdien van tijd tot tijd opnieuw: door De Beaufort in 1985[379], Van Epenhuysen in 2005[380], in de Tweede Evaluatie van de WMO in 2012[381] en in de jaarverslagen van de CCMO. Veel onderzoek wordt pas goedgekeurd na wijziging(en) in het protocol, slechts 1- 3% van de ter toetsing ingediende protocollen wordt afgekeurd.

375 Miller en Weijer 2009, p. 30.
376 Wunder 2001, p. 480.
377 Zie H3.6 Code van Neurenberg t/m H5 Naar toetsing in Nederland.
378 Noach en De Kroon 1979, p. 1580-1581.
379 De Beaufort 1985, p. 179-187.
380 Van Epenhuysen 2005, p. IV 53.
381 ZonMw 2012, p. 160.

In 2011 bestudeerden Engberts en Tersmette de 'beoordeling van protocollen' door de Commissie Medische Ethiek (CME), de METC van het LUMC in de periode 1998-2010. Van de 2387 onderzoeksprotocollen die in de periode 2000-2010 bij deze commissie waren ingediend, bleek 91% te zijn goedgekeurd. Engberts en Tersmette focusten zich op de overige 9% (220 protocollen). De meeste van die protocollen (182 van 212[382]) waren uitgevallen om redenen die te maken hadden met de uitvoering van het protocol: organisatorische redenen, sponsor-gerelateerde redenen of inclusie-gerelateerde redenen. Die uitval stond los van de toetsing. Slechts 30 protocollen (1,3 % van de 2387 onderzochte protocollen) bleken om inhoudelijke redenen te zijn uitgevallen ofwel redenen die verband hielden met de toetsing. Hiervan waren 20 protocollen voortijdig teruggetrokken door de onderzoekers naar aanleiding van de toetsing of van het gesprek tussen de onderzoeker en het CME-lid dat ter vergadering over het protocol zou pre-adviseren. Slechts 10 protocollen waren onaanvaardbaar verklaard door de CME.[383]

Het komt erop neer dat er in de periode 2000- 2010 gemiddeld 1 protocol per jaar werd afgewezen. De periode 1998-1999[384] liet eenzelfde beeld zien.[385] Engberts en Tersmette zagen een tendens dat er in de loop van de jaren 1998-2010 gemiddeld steeds minder protocollen werden afgewezen.[386]

Voorstellen voor geneesmiddelenonderzoek (28% van de ingediende protocollen) bleken relatief vaak uit te vallen: 50% van de totale 'uitval om uitvoerbaarheidsredenen' en 47% van de totale 'uitval om inhoudelijke redenen'.[387] Protocollen voor onderzoek met minderjarigen of meerderjarige wilsonbekwamen (13% van de ingediende protocollen) vielen relatief vaak uit om inhoudelijke redenen: 33% van de totale 'uitval om inhoudelijke redenen'.

De 'protocoluitval om inhoudelijke redenen' had in de helft van de gevallen te maken met de wetenschappelijke kwaliteit: ontoereikende methodologie of het ontbreken van relevante gegevens.[388] Bij de andere gevallen van 'protocoluitval om inhoudelijke redenen' vond de CME het protocol ethisch onaanvaardbaar. In de meeste gevallen omdat de belasting voor de proefpersonen als onacceptabel of de risico's als onaanvaardbaar hoog werden beoordeeld. Of omdat de CME het protocol niet wetenschappelijk relevant vond (3 gevallen). Ook omdat de CME het onaanvaardbaar vond het voorgestelde onderzoek te doen met minderjarigen of meerderjarige wilsonbekwamen (4 gevallen). Bij een klein aantal protocollen waren het meerdere inhoudelijke bezwaren tezamen die aanleiding gaven het protocol af te wijzen.

382 8 onderzoeksprojecten waren zonder toestemming van start gegaan; bij deze projecten ging het in 7 gevallen om niet-invasief observationeel onderzoek. Engberts en Tersmette 2012, p. 30-31 en p. 60.
383 Engberts en Tersmette 2012, p. 31-47.
384 De periode voor het in werking treden van de WMO.
385 Engberts en Tersmette 2012, p. 46-47.
386 Engberts en Tersmette 2012, p. 62.
387 Engberts en Tersmette 2012, p. 37.
388 Engberts en Tersmette 2012, p. 41.

Het uiteindelijke besluit tot afkeuring werd pas genomen door de CME nadat eerst de onderzoekers ter vergadering waren uitgenodigd en externe adviseurs waren gehoord.
De resultaten van het onderzoek van Engberts en Tersmette zijn afkomstig van toetsing door één lokale toetsingscommissie. De oordelen van verschillende lokale commissies kunnen onderling verschillen. Toch sluit het lage percentage inhoudelijke protocoluitval in het onderzoek aan bij de uitkomst van kwalitatief deelonderzoek[389] naar 'het proces van toetsing' dat is gedaan in het kader van de tweede evaluatie van de WMO. Daarbij werden 33 geselecteerde protocollen bestudeerd en werden knelpunten geïnventariseerd in vraaggesprekken met onderzoekers en leden van toetsingscommissies. Daarnaast werd kwantitatief onderzoek verricht door drie enquêtes af te nemen bij leden van toetsingscommissies, bij (een steekproef van) 600 onderzoekers en bij 400 proefpersonen.[390] De uitkomst van het kwalitatieve en kwantitatieve onderzoek is dat jaarlijks slechts 3% van alle ingediende protocollen wordt afgewezen.[391]

Is toetsing zinvol indien slechts 1,3% - 3% van de ingediende protocollen blijkt te worden afgekeurd? Er gaat in ieder geval een belangrijk preventief effect uit van de toetsing van onderzoeksprotocollen. Het schrijven van een protocol dat wetenschappelijk en ethisch wordt doorgelicht, dwingt onderzoekers om op de hoogte te zijn van regelgeving en ethiek en om zelf kritisch te zijn. Protocollen moeten goed worden doordacht en vervolgens denken specialisten in de toetsingscommissie mee en worden veranderingen of verbeteringen aangebracht. Toetsingscommissies zijn alert op mogelijkheden om belasting en risico's voor proefpersonen te minimaliseren. Toetsingscommissies dragen aldus bij aan de wetenschappelijke en ethische kwaliteit van onderzoeksprotocollen.

Het preventieve effect van de toetsing is aldus groter dan de afkeuringscijfers laten zien. Veel onderzoek wordt pas goedgekeurd na een of meer wijzigingen. Onderzoeksprotocollen die op ethische bezwaren stuiten, worden vaak al in een vroeg stadium - voor de officiële afkeuring - door de indiener teruggetrokken.

Er is een groot draagvlak voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dat bleek uit een enquête in het kader van de tweede evaluatie van de WMO. 'De grote meerderheid van de onderzoekers vindt toetsing belangrijk.'[392]

[389] Omwille van inzicht in de toepassing van de WMO, zoals ervaren door proefpersonen, onderzoekers, toetsingscommissies en de CCMO; ZonMw 2012, p.7.
[390] ZonMw 2012, p. 17-18.
[391] ZonMw 2012, p. 160.
[392] ZonMw, p. 159.

Hoofdstuk 7

Uitvoering van protocollen

De ethische codes, wetten, toetsingscommissies en goedkeuring van protocollen ten spijt: uiteindelijk gaat het erom hoe het goedgekeurde onderzoeksprotocol op de werkvloer vorm krijgt en hoe wordt omgegaan met de (aspirant-)proefpersonen. In 1966 al benadrukte H. Beecher dat twee factoren belangrijker zijn dan al het andere. Een goede informed-consentprocedure: proefpersonen moeten op zijn minst begrijpen dat zij deelnemen aan een experiment, wat dat behelst en wat de risico's zijn. De belangrijkste waarborg voor ethisch aanvaardbaar onderzoek is volgens Beecher echter 'de tegenwoordigheid van een intelligente, goed onderlegde, gewetensvolle en empathische onderzoeker, die zich bewust is van zijn verantwoordelijkheid'.[393]

In de Hoofdstukken 2 t/m 6 zijn drie niveaus van ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen beschreven: ethische principes en theorieën (2), ethische codes (3,4), protocollen en toetsing (5,6). Op alledrie niveaus gaat het om het legitimeren van bonafide onderzoek, het beschermen van proefpersonen en het scheppen van voorwaarden voor welbegrepen vrijwillige toestemming. Bij de beschouwing van het vierde niveau van de ethiek van onderzoek met mensen - het niveau van de uitvoering van protocollen - ligt het voor de hand de vraag te stellen: worden die doelen gehaald in de praktijk?

Dat is een moeilijk te beantwoorden vraag, omdat er geen systematisch onderzoek is verricht naar de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek op de werkvloer.

De KNAW heeft in september 2012 het Advies 'Zorgvuldig en integer omgaan met wetenschappelijke onderzoeksgegevens' uitgebracht.[394] De directe aanleiding daarvoor was een ernstig geval van wetenschapsfraude in 2011. In dit Advies van de KNAW wordt integriteit vooral in verband gebracht met zorgvuldigheid.[395] Het Advies maakt onderscheid tussen wetenschappelijke integriteit en ethische integriteit op de werkvloer.[396] De wetenschappelijke integriteit betreft het zorgvuldig omgaan met onderzoeksgegevens en zorgvuldig rapporteren van onderzoek. De ethische integriteit betreft de omgang met ethische voorschriften. In Deel II H12 wordt ingegaan op de verschillende aspecten van integriteit.[397]

Hier worden een aantal ontwikkelingen en factoren beschouwd, die een potentiële bedreiging vormen voor de morele integriteit en wetenschappelijke integriteit op de werkvloer en die het realiseren van bovengenoemde doelen - bonafide onderzoek, bescherming van proefpersonen en informed consent in werkelijke zin - in de weg staan.

393 Beecher 1966, p. 1359. Zie ook H5.2 Schandalen.
394 KNAW-advies 2012.
395 KNAW-advies 2012, p. 11.
396 KNAW-advies 2012, p. 12-14.
397 Zie H12 Integriteit t/m H12.4 Arts en onderzoeker - perspectief integriteit.

De drie belangrijkste factoren/ontwikkelingen die de integriteit op de werkvloer onder druk zetten, zijn:
- Het medisch-wetenschappelijk onderzoek is een speelveld van belangen.[398]
- Er is een duurzaam probleem met de informed consent.[399]
- De toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek strekt zich niet of zeer gedeeltelijk uit over de uitvoering.[400]

7.1 Belangen

De uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek is een terrein waarop tal van concrete en minder concrete belangen tegelijkertijd een rol spelen. Die belangen bestaan naast elkaar, overlappen elkaar, versterken elkaar, of zijn onderling in strijd met elkaar. Veel belangen zijn al genoemd in de paragrafen over de ethische codes en de medisch-ethische toetsing.[401]

Er zijn concrete belangen zoals het belang van de vergroting van kennis over ziekte en behandeling en het belang van veiligheid en welzijn van proefpersonen. Minder concrete belangen zijn het belang van toekomstige patiënten en het belang voor de gezondheid van de proefpersonen zelf. Laatstgenoemde belangen zijn voor een deel speculatief, omdat het onzeker is of de uitvoering van een protocol belangrijke en bruikbare resultaten zal opleveren. Ook het gezondheidsbelang voor de proefpersonen zelf is vaak een onzekere factor. Meestal kan niet van te voren worden voorspeld of en in hoeverre de gezondheid van de proefpersonen zelf wordt bevorderd door deelname aan de trial.

Bovenstaande concrete en minder concrete belangen zijn de belangen, die aan de orde komen bij het beoordelen van de ethische aanvaardbaarheid. Daar om- en doorheen spelen belangen, die niet worden benadrukt bij het voorleggen van het protocol aan een toetsingscommissie of bij de informed-consentprocedure. Deze - in die zin - onofficiële belangen kunnen heel concreet zijn: de financiële belangen van investeerders - de producenten van geneesmiddelen en hulpmiddelen - of de financiële belangen van individuele onderzoekers of van onderzoeksgroepen.

Naast deze financiële belangen spelen prestige- en carrièrebelangen een grote rol.[402] Onderzoeksinstituten willen graag een vooraanstaande plaats in het onderzoeksveld behouden of verwerven. Ook is er in de onderzoekswereld een grote doelgerichtheid op het vinden van 'doorbraken' en daar gaat druk vanuit dat het onderzoek positieve resul-

398 Krimsky 2003; Dehue 2009.
399 ZonMw 2004, p. 255; ZonMw 2012, p. 162; ZonMw 2018, p. 95.
400 ZonMw 2004, p. 85-87; ZonMw 2012, p. 166; ZonMw 2018, 197-182.
401 Zie H4.9 Beschouwing en H6.7 Waarde voor de gezondheidszorg. Zie ook H11.3 Belang van het onderzoek en H11.4 Secundaire belangen.
402 Zie H6.7 Waarde voor de gezondheidszorg en H11.4 Secundaire belangen.

taten moet opleveren.[403] Er is een klimaat van 'publiceer of verdwijn'.[404] Wetenschappers en wetenschapsgroepen worden afgerekend op het aantal publicaties dat zij produceren, op de 'ranking' van de tijdschriften waarin zij publiceren en op de frequentie waarmee die publicaties worden geciteerd. Die publicatiequota zijn belangrijk voor verdere loopbanen van onderzoekers en voor het verwerven van nieuwe onderzoeksgelden. Het is dus van belang dat er nieuwe onderzoeksdata worden geproduceerd om nieuwe artikelen te kunnen schrijven. Het beloningssysteem in de wetenschappelijke wereld is vooral op de jaarlijks te produceren kwantiteit van onderzoek komen te liggen, meer dan op de innovatieve kwaliteit ervan.[405]

Wetenschap is een complex geheel geworden. De grens tussen wetenschap en commercie is vervaagd. Wetenschaps- en ondernemingsbelangen zijn door elkaar gaan lopen in een moeilijk te ontwarren kluwen. Dat is zo gegroeid en het is moeilijk daarvoor precieze oorzaken of schuldigen aan te wijzen. Het gevolg van de grensvervaging is echter dat ondernemings- en carrièrebelangen in meerdere of mindere mate een rol spelen bij de praktische uitvoering van protocollen en in concurrentie komen met de doelen, die in de onderzoeksethiek zijn gesteld: de bescherming van de proefpersonen en de vrijwillige deelname van proefpersonen.

7.2 Informed consent - de praktijk.

Informed consent is in Hoofdstuk 6 aan de orde geweest in verband met de toetsing van protocollen: het ontwikkelen van een informatiebrief en toestemmingsformulier in begrijpelijke taal.[406] Bij het vragen van proefpersonen in de praktijk is naast informatiebrief en toestemmings-formulier de mondelinge begeleiding van de informed consentprocedure belangrijk.[407] De verschillende aspecten van een protocol moeten zo worden uitgelegd aan aspirant-proefpersonen, dat zij voor zichzelf een voor- en nadelenbalans kunnen opmaken. Dat impliceert dat soms complexe ingrepen of diagnostische technieken aan niet-hoog-opgeleide mensen moeten worden uitgelegd.

Niet iedere begeleider zal even goed zijn in het eenvoudig verwoorden van complexe zaken en in het afstemmen op het begripsniveau van de gesprekspartner. Het is onmogelijk om alles te vertellen. Bepaalde aspecten worden uitgelicht en benadrukt, andere aspecten worden niet benadrukt. Het gevaar bestaat dat potentiële deelnemers selectief worden voorgelicht. Dat bedreigt de 'informed consent in werkelijke zin'. Als de informatie gekleurd of onvolledig is, is de verkregen toestemming geen werkelijke 'informed consent'.[408]

403 KNAW-advies 2012, p. 23.
404 Altman 1994, p. 284; KNAW 2012, p. 45.
405 KNAW-advies, p. 61.
406 Zie H6.4 Beoordelingsprocedure, H6.8 Informed consent en H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.
407 ZonMw 2018, p.17.
408 Beecher 1966, p. 1359.

Het is niet toegestaan pressie uit te oefenen op proefpersonen die moeten beslissen of zij willen deelnemen of niet. Probleem is dat de onderzoeker-proefpersoonrelatie ongelijkwaardig is.[409] Patiënten zijn afhankelijk van arts, verpleging en afdeling. Zij zijn mogelijk aangeslagen door wat hun overkomt en minder mondig dan zij in normale omstandigheden zouden zijn.[410]

Arts-onderzoekers dienen doordrongen te zijn van het morele belang van werkelijke informed consent en de ongelijke situatie op moreel verantwoorde wijze te hanteren.[411] Het vergt nogal wat zelfbeheersing om niet die aarzelende proefpersoon over de streep te trekken, die nodig is om het onderzoek voor een artikel of het hoofdstuk van een proefschrift te kunnen afronden. Dat is extra moeilijk wanneer er externe pressie wordt uitgeoefend op onderzoekers of financiële prikkels worden verschaft om te zorgen voor voldoende proefpersonen. Onderzoekers kunnen ook enigszins verblind zijn met betrekking tot het belang van hun onderzoek voor patiënten in de toekomst.

In de derde evaluatie van de WMO komt uit gesprekken met leden van patiëntenorganisaties en verzekeraars naar voren dat er soms pressie wordt uitgeoefend. Onderzoek wordt dan gepresenteerd als 'laatste kans' of 'u behoort tot de gelukkigen die zijn geselecteerd'.[412]

F. Ingelfinger wees al in 1972 op het probleem van de ongelijkwaardigheid bij informed consent, zelfs als aan alle voorwaarden is voldaan en proefpersonen zo goed en invoelend mogelijk zijn voorgelicht. Want - schreef Ingelfinger - het is bijna uitgesloten dat de proefpersoon die zojuist zijn handtekening heeft gezet, het doel en de aard van het onderzoek en de risico's ervan even goed heeft kunnen inschatten als de onderzoeker, omdat de proefpersoon de specifieke opleiding mist daarvoor. Er kan dus geen sprake zijn van 'informed' consent omdat het 'uneducated' consent is.[413]

Hierboven is aangegeven dat er verschil is in kennis binnen een toch al ongelijke vertrouwensrelatie.[414] Wellicht wordt dit enigszins gerelativeerd doordat mondige patiënten ook informatie op internet kunnen vinden. Lang niet elke patiënt is echter in staat zelfstandig informatie te vinden. In alle gevallen heeft de onderzoeker per definitie de meeste specifieke kennis.

409 Zie H6.8 Informed consent, H10.8 Asymmetrie en vertrouwen en H10.9 Compensatie voor asymmetrie.
410 Ten Haaft 2010, p. 41-43.
411 De Vries 2012, p. 68-70.
412 ZonMw 2018, p 104
413 Ingelfinger 1972, p. 465-466.
414 Zie H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling; Miller en Weijer 2009, p. 25-37. Zie ook H10.8 Asymmetrie en vertrouwen.

7.3 Zorgvuldigheid en integriteit

Het KNAW-advies over zorgvuldigheid en integriteit is primair gericht op zorgvuldigheid en integriteit bij het omgaan met onderzoeksgegevens. Bepaalde conclusies daaruit zijn analoog van toepassing op zorgvuldigheid en integriteit bij het omgaan met proefpersonen.[415] Toetsingscommissies beoordelen zowel de wetenschappelijke aanvaardbaarheid als de ethische aanvaardbaarheid van onderzoeksprotocollen.[416] De integriteit op de werkvloer heeft diezelfde twee kanten: wetenschappelijke integriteit en integriteit betreffende de onderzoeksethiek. Het KNAW-rapport verwijst naar integriteit van de onderzoeker (attitude) en van de instelling (context) als voorwaarden voor zorgvuldige wetenschapsbeoefening.[417] Diezelfde voorwaarden gelden voor zorgvuldigheid bij het nakomen van de ethische voorschriften en het integer afhandelen van informed-consentprocedures.

In analogie met het rapport kan worden gezegd dat, wanneer vormgeving en uitvoering van informed-consentprocedures niet optimaal zijn, dat meestal niet opzettelijk het geval zal zijn, maar dat er eerder sprake zal zijn van 'ruis', een stapeling van kleine onzorgvuldigheden, die maken dat het eindproduct matig is.[418] Veel slordigheden worden niet begaan uit moedwil, maar vanuit onbekendheid met de eisen voor en het belang van de informed-consentprocedure. Daaraan kan iets worden gedaan bij de opleiding en nascholing van onderzoekers. Op zijn minst mag worden verwacht dat onderzoekers op de hoogte zijn van de bepalingen in de WMO en in de VvH.[419]

Er is verschil tussen geen kennis hebben en geen kennis willen hebben. Het hoeft nog niet eens graag behouden onwetendheid te zijn. Wie weinig besef heeft van het belang van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zal weinig gemotiveerd zijn om op zoek te gaan naar meer kennis daarvan.

In de Tweede evaluatie van de WMO wordt geconstateerd dat het veel onderzoekers ontbreekt aan de benodigde kennis van de WMO. Verder dat de aan de Universitaire Medische Centra verplicht gestelde BROK-cursus[420] voor nieuwe onderzoekers daarin verbetering lijkt te brengen.[421]

415 KNAW-advies 2012, p. 51.
416 Zie H6.1 Toetsingscommissies - werk en werkwijze.
417 KNAW-advies 2012, p. 13-14.
418 KNAW-advies 2012, p. 24.
419 Physicians should consider the ethical, legal and regulatory, norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. VvH 2013, art. 10.
420 Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers.
421 ZonMw 2012, p. 164.

In het KNAW-advies wordt benadrukt dat junior-onderzoekers goed moeten worden begeleid door senior-onderzoekers. Ook is het onderzoeksklimaat belangrijk.[422] In het rapport van de Commissie Levelt, de commissie die onderzoek heeft gedaan naar de frauduleuze onderzoekspraktijken van sociaalpsycholoog Stapel, wordt gesteld dat geen van de vele coauteurs van Stapel direct medeplichtig was aan de fraude, maar 'dat er een onderzoeksklimaat in beeld kwam waarbinnen 'sloppy science' - niet voldoen aan normale methodologische standaards en fraude - lang ongedetecteerd kon blijven'.[423] Er was sprake van een cultuur binnen het nationale en internationale onderzoeksveld van de sociale psychologie, waarin op slordige, selectieve en niet-kritische wijze met onderzoek en met data werd omgegaan.[424] Wanneer de zelfcorrigerende mechanismen binnen een onderzoeksveld zijn uitgeschakeld, komt individuele fraude niet meer aan het licht.

Ook hier is de analogie met de omgang met proefpersonen niet ver te zoeken. Uit een omgeving waarin slordig met informed consent wordt omgegaan komt geen enkele prikkel voort voor individuele onderzoekers om zorgvuldig te zijn daarmee.

7.4 Toezicht en controle

Vrijwel vanaf het begin van het denken over de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en een speciale wet voor onderzoek in Nederland, is gewezen op de wenselijkheid van toezicht op de uitvoering van onderzoek.[425] Ook later - toen de WMO eind 1999 in werking was getreden - is benadrukt dat het belangrijk is om naast het toetsen van protocollen vooraf en rapportage achteraf, toezicht te organiseren op de uitvoering van onderzoek.[426] Er zou met name op moeten worden toegezien dat onderzoek volgens het goedgekeurde protocol wordt uitgevoerd. Ook zou er toezicht moeten zijn op de informed-consentprocedure en op de aanwezigheid van een verzekering voor de proefpersonen.

- In de eerste evaluatie van de WMO in 2004 is toezicht onder de aandacht gebracht en gesteld dat 'de controle zich in het gunstigste geval beperkt tot jaarlijkse voortgangsberichten en een hernieuwde beoordeling na een melding van ongunstig beloop'. 'De daadwerkelijke uitvoering van wetenschappelijk onderzoek is tot op zekere hoogte een black box'. 'De vraag is of de bescherming van de proefpersoon hiermee voldoende uit de verf komt'.[427]

422 KNAW-advies 2012, p. 43-46.
423 Rapport Commissie Levelt 2012, p.5.
424 Rapport Commissie Levelt 2012, p. 47-48.
425 Zie H5.5 Leenen over voorwaarden en H5.8 Deeladvies Centrale Raad.
426 Van Epenhuysen 2005, p. IV58.
427 ZonMw 2004, p. 249.

- In de tweede evaluatie van de WMO, zes jaar later, komt opnieuw 'het ontbreken van toezicht op de uitvoering van onderzoek' als belangrijk tekort naar voren.[428]

Met andere woorden het toezicht op de uitvoering van protocollen, informed consent en verzekering is dertig jaar lang onder de aandacht gebracht, maar nooit gerealiseerd.

Officieel houdt de Inspectie gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)[429] op nationaal niveau toezicht op onderzoek dat onder de WMO valt. De FDA houdt toezicht op onderzoek dat is geïnitieerd door Amerikaanse bedrijven. De IGJ richt zich vooral op de inspectie van risicovol onderzoek, bijvoorbeeld van geneesmiddelenonderzoek. Jaarlijks inspecteert de IGJ vijf tot tien geneesmiddelenstudies. De IGJ doet ook inspecties in het kader van 'thematisch toezicht', waarbij aan de hand van risico-inschatting een thema wordt gekozen, bijvoorbeeld 'medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen'. Door gebrek aan inzetbare mensen is het toezicht van de IGJ veelal beperkt geweest tot het onderzoeken van incidenten. Er is geen controle op de dagelijkse praktijk van onderzoek.[430]

Bij geneesmiddelenonderzoek vindt on-site monitoring plaats.[431] De farmaceutische industrie houdt zelf nauwlettend toezicht op het nakomen van de normen voor Good Clinical Practice.[432] De GCP-normen zijn normen die de registratieautoriteiten in acht nemen bij de beoordeling van stoffen die als geneesmiddel zullen worden geregistreerd. Een kwaliteitsfunctionaris - aangesteld door het bedrijf dat het onderzoek laat verrichten en onafhankelijk van de groepen die het onderzoek uitvoeren - bezoekt regelmatig de onderzoekslocaties en controleert of de uitvoering verloopt volgens het goedgekeurde protocol, of de onderzoeksdata accuraat, compleet en verifieerbaar zijn en of de rechten en het welzijn van de proefpersonen zijn gewaarborgd. Alleen de resultaten van onderzoek dat gegarandeerd conform de GCP-normen is uitgevoerd zijn geldig bij een aanvraag om registratie als geneesmiddel. Bij monitoring richt de controle betreffende de rechten van de proefpersonen zich op de aanwezigheid van informed consentformulieren, niet op de procedures die geleid hebben tot de handtekeningen op die formulieren.

In bepaalde gevallen kan ook bij niet-geneesmiddelenonderzoek een DSMB - Data Safety Monitoring Board - worden aangesteld, een veiligheidscommissie, die lopende het onderzoek de veiligheid van de proefpersonen in de gaten houdt.[433]

Het ontbreken van toezicht op de uitvoering bij veel protocollen en op de uitvoering van informed-consentprocedures vormt een zwakke schakel in de keten van

428 ZonMw 2012, p. 146-148.
429 In 2017 zijn de IGZ en de Inspectie Jeugdzorg gefuseerd tot de IGJ.
430 ZonMw 2004, p. 249; ZonMw 2012, p. 49.
431 ZonMw 2012, p. 48-49.
432 GCP richtlijn 2001/20/EG. Zie ook H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO.
433 www.VUmc.nl, geraadpleegd op 5-9-2016.

voorzorgsmaatregelen die genomen zijn om te zorgen voor ethisch aanvaardbaar medisch-wetenschappelijk onderzoek. Kanttekening bij deze conclusie is echter de vraag of toezicht wel de beste manier is om aanvaardbaar handelen af te dwingen.

Nu al dertig jaar lang is gebleken dat het organiseren van adequaat extern toezicht op grote schaal geen haalbare kaart is, lijkt het een betere optie te zijn om - zoals in het KNAW-advies wordt voorgesteld - te zorgen voor controle vanuit het onderzoeksveld zelf, te zorgen voor bewustzijn van integriteit met betrekking tot medisch-wetenschappelijk onderzoek en voor het levend houden van dat bewustzijn.[434] Daarnaast moet worden gezorgd voor een goed onderzoeksklimaat en voor interne sociale controle. Wellicht valt daarmee meer te bereiken dan met toezicht van buitenaf.

In het KNAW-advies worden aanbevelingen gedaan voor maatregelen, die bevorderlijk zijn voor het onderzoeksklimaat:[435]

- In gedragscodes moet duidelijkheid worden geschapen over de regels voor de praktijk en over de handhaving van de regels.
- Tijdschriften kunnen bijdragen aan het levend houden van de ethiek door regelmatig aandacht daaraan te besteden in artikelen.
- Beroepsorganisaties kunnen ook aandacht daaraan besteden op wetenschappelijke congressen. Zo moet het effect van de 'nadruk op de kwantiteit in plaats van op de kwaliteit van onderzoek' aan de orde worden gesteld.[436]
- De redacties van wetenschappelijke tijdschriften dienen artikelen over studies waarvan de informed consentprocedure ondeugdelijk is te weigeren. Zij behoren immers artikelen over onderzoek dat niet in overeenstemming met de regels van de VvH is uitgevoerd, te weigeren voor publicatie.[437]
- Op instellingsniveau moet worden gezorgd voor goede instructie van onderzoekers zodat zij bekend zijn met zowel de wetenschappelijke als de ethische kant van integer onderzoek. Instellingen moeten zorgen voor een collectieve bewustwording van het belang van zorgvuldig en integer onderzoek en stimuleren dat daarover wordt nagedacht. Daartoe kunnen periodiek meetings worden georganiseerd. Bovendien moeten deze onderwerpen aan de orde komen in functioneringsgesprekken. Instellingen kunnen ook steekproefsgewijs visitaties uitvoeren.[438]
- Op groepsniveau moet worden gezorgd voor een klimaat waarin 'zorgvuldigheid en verantwoordelijkheid kunnen gedijen'.[439] Onderdeel van dat klimaat zou een gezonde

434 KNAW-advies 2012, p. 42.
435 KNAW-advies 2012, p. 43-49 en p. 64-68.
436 KNAW-advies 2012, p. 61.
437 VvH 2013, art. 36.
438 KNAW-advies 2012, p. 66.
439 KNAW-advies 2012, p. 46.

sociale controle moeten zijn (horizontaal verband).[440] Er moet groepsgewijs worden nagedacht over 'vormen van wangedrag'[441] en over 'collegialiteit'. Er moet duidelijk worden geschapen over de gevolgen van het melden van dubieus gedrag van collega's.
- Op individueel niveau moeten senior-onderzoekers zich serieus bezig houden met de begeleiding van nieuwe onderzoekers in meester-gezelrelaties, waarbinnen op informele wijze een goede wetenschappelijke houding en een goede omgang met de onderzoeksethiek worden overgedragen (verticaal verband).[442] Aldus het KNAW-advies.

In analogie met deze aanbevelingen van de KNAW zouden zorgvuldigheid en integriteit bij informed consentprocedures kunnen worden gestimuleerd door:
- *De eis dat de informed consentprocedure als onderzoeksdoel wordt opgenomen in het protocol. Wanneer de informed consentprocedure een van de onderzoeksdoelen is moeten onderzoekers zich daarover uitspreken in de resultatensectie van hun publicatie.*
- *Te benadrukken dat informed consent niet een moment is aan het begin van het onderzoek maar een conditie die gedurende het hele onderzoek moet worden gecontinueerd en onderhouden.*

In de derde evaluatie van de WMO in 2018 komen nog dezelfde problemen naar voren betreffende toezicht op de uitvoering van onderzoek als in de eerste en tweede evaluatie. De verantwoordelijkheid ligt vooral bij de IGJ. Enerzijds geeft de IGJ aan geen zicht te hebben op het meeste onderzoek vanwege gebrek aan menskracht. Anderzijds blijkt uit rapportages van toezichtacties die wel plaatsvonden, dat extern toezicht op 'hoe medisch-wetenschappelijke onderzoek met mensen in de praktijk wordt verricht' cruciaal is.[443] Er wordt in de derde evaluatie van de WMO geadviseerd dat de IGJ niet inzet op het volgen van individuele studies, maar op voldoende toezicht op het interne kwaliteitssysteem voor medisch-wetenschappelijk onderzoek binnen instellingen.

Een grote vooruitgang sinds de tweede evaluatie is dat meer instellingen 'monitoring boards' hebben naar aanleiding van het rapport 'Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek' van de Nederlandse Federatie van Universiteiten (NFU).[444] In het NFU-rapport worden de minimale eisen beschreven waaraan mensgebonden onderzoek in universitaire onderzoekscentra moet voldoen.[445]

In de derde evaluatie van de WMO wordt meer dan in eerdere versies ook van toetsingscommissies verwacht dat zij goedgekeurd onderzoek blijven volgen. Dat betekent niet zozeer 'meekijken over de schouder van de uitvoerder', maar zicht blijven

[440] KNAW-advies 2012, p. 44.
[441] KNAW-advies 2012, p. 58.
[442] KNAW-advies 2012, p. 45.
[443] ZonMw 2018, p.25.
[444] NFU-rapport 2011, sindsdien herhaaldelijk herzien; ZonMw 2108, p. 179-182.
[445] NFU-rapport 2019, p. 2.

houden op het verloop van de studie en signalen opvangen als er problemen zijn. Ook het actief bevorderen van (tijdige) publicatie van studieresultaten.[446]

7.5 Al met al

De ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek is gelaagd. Onderzoek is aanvaardbaar wanneer op alle niveaus is voldaan aan de voorwaarden. Wanneer recht is gedaan aan de principes van niet-schaden, weldoen, autonomie en rechtvaardigheid en de voorschriften van de VvH in acht zijn genomen. Wanneer protocollen en PIFs zijn getoetst en wanneer zorgvuldigheid en integriteit voorop staan bij de uitvoering van onderzoek.

Er is veel tot stand gekomen sinds 1947: proefpersonen worden beter beschermd, geïnformeerd en er wordt gewerkt aan het waarborgen van vrijwillige deelname. Er zijn nog een aantal zwakke plekken: het onderscheid tussen futiel en noodzakelijk onderzoek en het realiseren van interne of externe controle bij de uitvoering van onderzoek. Er is consensus dat interne en externe controle nodig zijn in een klimaat waarin de integriteit onder druk staat, onderzoeksresultaten soms niet of selectief worden gepubliceerd en de kennis van de ethiek bij onderzoekers te wensen overlaat[447].

In Deel II H10 t/m H12 wordt op een aantal aspecten nader ingegaan. De specifieke problematiek van onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen komt aan de orde in Deel III.

[446] ZonMw 2018, p. 25,26.
[447] Het tweede hoofdstuk van de NFU-richtlijn 2019 (eerder NFU-rapport genoemd) gaat over scholing van onderzoekers.

Deel II

Arts-onderzoeker

Hoofdstuk 8

Beroepsethiek voor artsen - geschiedenis

Medische hulpverlening vraagt niet alleen kennis en kundigheid, het menselijke aspect is even belangrijk. Een hulpverlener moet - regelmatig vernieuwde - vakkennis hebben en kundig zijn, maar het gaat ook om hoe en wie hij is. De hulpverleningsrelatie is een relatie tussen een hulpverlener - een arts[448] - die zijn kennis en kwaliteiten inzet, en een hulpvrager, een patiënt die hulp nodig heeft. De arts-patiëntrelatie is de spil van het beroep.

De arts-patiëntrelatie heeft twee kanten. Een instrumentele kant: middelen en methoden worden ingezet[449] om een doel - genezing, handhaving van een status-quo, pijnverlichting, of preventie - te bereiken. De arts-patiëntrelatie heeft ook een morele kant.[450] Een arts behoort behalve medisch verantwoord ook in morele zin goed en passend te handelen.

De arts-patiëntrelatie is anders dan de gewone intermenselijke relatie, zoals die in het maatschappelijk verkeer vaak wordt aangegaan tussen mensen op basis van gelijkwaardigheid en om hen motiverende redenen. Bij de arts-patiëntrelatie verminderen de ernst en omvang van het gezondheidsprobleem van de patiënt de vrijwilligheid van de relatie en de gelijkwaardigheid van de beide partners.[451] De kwetsbaarheid van de hulpvragende patiënt[452] maakt de arts-patiëntrelatie asymmetrisch.[453] De kwetsbaarheid en - in meerdere of mindere mate - afhankelijkheid van een van de partners maakt de relatie intrinsiek moreel van karakter.

Alle handelingen in het intermenselijke verkeer zijn in zekere zin moreel bepaald, maar in geval van vrijwillige - in de zin van niet onontkoombare - relaties, hebben beide partijen gelijkelijk verantwoordelijkheid voor de morele kwaliteit van de relatie. De arts-patiëntrelatie is echter intrinsiek asymmetrisch en daarom behoeft het professionele handelen van artsen een specifiek normatief kader. De arts wordt namelijk geacht het ongelijkwaardige in de relatie met de patiënt te onderkennen met het oogmerk de relatie te versterken: door het vertrouwen van de patiënt niet te beschamen, discreet te zijn en goed om te gaan met het verschil in positie en kennis en met de kwetsbaarheid van de patiënt.

De morele aspecten van de medische hulpverlening zijn onderdeel van het normatieve domein, niet van de medische wetenschap zelf.[454] In de overwegingen over wat moet worden gedaan in een situatie die met pijn, lijden, ziekte en dood te maken heeft, behoren normen voor goed hulpverlenerschap, normen voor omgang met

448 In dit onderzoek gaat het over artsen, niet over andere hulpverleners.

449 En ontwikkeld.

450 Moreel wordt hier breed opgevat: het gaat om alle normatieve aspecten: medisch-ethische principes, waarden, normen, beroepscodes, deugden etc.

451 Het zal geen toeval zijn dat andere relaties die niet op basis van vrijwilligheid tot stand komen, bijvoorbeeld de familierelatie, emotioneel en ethisch ook nogal eens energie vergen.

452 De patiënt schenkt vertrouwen aan een (in eerste instantie) onbekende, verwoordt zijn problemen, vraagt advies, ontbloot desgevraagd zijn lichaam.

453 Lombarts 2016, p. 47. Zie ook H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.

454 Zie H1.2 Normatieve aspecten.

patiënten en voor omgang met naasten van patiënten en met medische gegevens etc. te worden meegenomen. Wanneer een beslissing is genomen, dienen die normen in het handelen tot uiting te worden gebracht.

In de 21ste eeuw zijn er richtlijnen voor artsen in de vorm van gedragscodes.[455] Verder worden vragen over 'goed hulpverlenerschap' gesteld binnen een wettelijke regelgeving en binnen wat medisch, organisatorisch en financieel gezien haalbaar is. Wettelijke regelingen zijn er niet altijd geweest, maar normatieve vragen over therapeutisch handelen en over de omgang met patiënten wel.[456]

Al in de 4e eeuw voor Christus bestonden er in het oude Griekenland - binnen de Hippocratische artsengemeenschap - morele voorschriften voor de uitoefening van het artsenberoep en voor de omgang met patiënten. Die voorschriften zijn verwoord in een eed. Een nieuwe arts moest die eed afleggen op het moment dat hij toetrad tot de artsengemeenschap.

8.1 Eed van Hippocrates

Het oude Griekenland bestond uit een aantal stadsstaatjes, waarin de gezondheidszorg niet was gereguleerd. Zieken moesten kiezen uit een onoverzichtelijk aanbod van concurrerende 'genezers' van verschillend allooi. Er was geen artsexamen, geen onderscheid tussen reguliere en niet reguliere genezers en er was geen toezicht.

De 'eed van Hippocrates' was onderdeel van het Corpus Hippocraticum - een verzameling geschriften over geneeskunde - waarvan men aanneemt dat ze niet allemaal door Hippocrates zelf zijn geschreven.[457] Waarschijnlijk heeft een groep artsen in de traditie van Hippocrates geprobeerd met zelfregulatie - verwoord in de eed - een teken af te geven van competentie en betrouwbaarheid en zich daardoor te onderscheiden van andere genezers en charlatans.

De Hippocratische geneeskunde omvatte drie aspecten: de ziekte, de zieke en de arts. De arts was dienaar van de geneeskunde. De zieke moest samen met de arts de ziekte te boven komen. De prognose was het belangrijkste aspect. De arts moest vertellen hoe de toestand eerst was, de actuele toestand vaststellen en voorspellen hoe die in de toekomst zou zijn.[458] De arts moest vanuit eigen waarneming de lichaamstekenen interpreteren. Daarvoor was ruime ervaring nodig. Vandaar dat men langdurig in de leer moest gaan bij een erkende meester.[459]

455 Zie H9.8 Gedragsregels voor artsen.

456 Flashkar 1997, p. 1-3.

457 Artseneed 2009, p. 12-18.

458 Hippokrates. Ausgewählte Schriften, p. 25.

459 Artseneed 2009, p. 15.

Wie aldus in de leer was geweest en zo ver gevorderd dat hij zelfstandig arts kon worden, riep, te midden van de Hippocratische gemeenschap van artsen, de goden - Apollo (in zijn aspect van genezer), diens zoon Asklepios (god der geneeskunde) en dochters Hygieia (gezondheid) en Panakeia (genezing) en alle andere goden en godinnen - aan tot getuigen en zwoor dat hij zijn denken en handelen zou afstemmen op de verplichtingen, die in de eed worden genoemd.[460]

In de eed belooft de nieuwe arts ook dat hij het op zich neemt zijn leermeester te eren en zo nodig, voor hem en diens zonen te zorgen en die zonen, indien zij dat wilden, op te leiden tot arts.[461]

Deze verplichting is niet meer actueel, maar de meeste plichten die in de eed worden genoemd leven voort tot in de 21ste eeuw. Zo staat er dat het de opdracht is van de arts om te genezen en daarmee de mensen tot nut te zijn. Nooit mag medische kennis of medisch handelen mensen schade toebrengen.[462] De arts mag alleen huizen binnengaan om te genezen en mensen tot nut te zijn,. Hij mag geen seksueel misbruik maken van vrouwen of mannen, niet van vrije mensen en ook niet van slaven.[463] Verder moet de arts zwijgen over wat hij heeft gehoord en gezien.[464]

Eed van Hippocrates[465]

1. Ik zweer en roep Apollo de genezer en Asclepios en Hygieia en Panacea en alle goden en godinnen aan tot getuige, dat ik deze eed en dit verbond zo goed mogelijk en naar beste inzicht zal vervullen.
   Ik zal mijn leermeester eren zoals mijn ouders en ik zal mijn bezit met hem delen en als hij in nood raakt zal ik in zijn onderhoud voorzien. Zijn nakomelingen zal ik als broeders beschouwen en ik zal hen de kunst leren, zonder vergoeding en zonder contract. En ik zal mijn zonen en mijn leraars zonen en de leerlingen, die volgens de afspraak recht hebben daarop en die hebben beloofd zich aan de regelen der kunst te houden, laten deelnemen aan alle voorschriften, voorlezingen en andere vormen van onderwijs, maar verder niemand.
2. Medische voorschriften zal ik geven tot nut voor de zieke naar mijn beste oordeel en vermogen en steeds zal ik ervoor waken dat ze schadelijk zijn of verkeerd worden toegepast.
3. Ook zal ik niemand een dodelijk middel geven, ook niet wanneer daarom wordt gevraagd en ik zal niemand advies geven daarover. Ook zal ik vrouwen geen afdrijvingsmiddelen geven.
4. Rein en vroom zal ik leven en mijn kunst uitoefenen.
5. Ik zal niet snijden, ook niet bij mensen die aan een steen lijden. Ik zal dit overlaten aan de mannen wier vak het is.

460 Hippokrates. Ausgewählte Schriften, p. 7-10.
461 Hippokrates. Ausgewählte Schriften, p. 8-9.
462 Eed van Hippocrates, onder 2.
463 Eed van Hippocrates, onder 6.
464 Eed van Hippocrates, onder 7.
465 Hippokrates. Ausgewählte Schriften, p. 8, vertaling uit het Duits: S. Repelaer van Driel; Wikipedia/ Eed van Hippocrates, oktober 2016.

6. In ieder huis waar ik binnentreed, zal ik slechts komen in het belang van mijn patiënten. Ik zal mij verre houden van welbewuste onrecht of slechte daad, in het bijzonder van seksueel misbruik van vrouwen of mannen, vrij of slaaf.
7. Wat ik tijdens de behandeling of los van mijn rol als arts zie en hoor in de omgang met mensen, dat niet doorverteld behoort te worden, zal ik verzwijgen en geheim houden.
8. Moge het mij gegeven zijn dat ik - als ik me houd aan deze eed en hem niet breek - succes zal hebben tijdens mijn leven en in de uitoefening van mijn kunst, waardoor ik voor altijd aanzien bij allen zal verwerven. Maar laat het tegenovergestelde mijn deel zijn als ik deze eed schend en breek.

De aanwijzingen in de eed gaan over de morele aspecten van het vak, over hoe een arts zich behoort te gedragen.[466] Vanuit het perspectief van de 21ste eeuw valt op dat de principes van weldoen en niet schaden toen al op de eerste plaats stonden.[467] Ook geeft de eed blijk van het besef, dat de arts een positie heeft, die gemakkelijk te misbruiken is. Verder wordt gezegd dat de arts rein en vroom behoort te leven.[468] Tot slot wordt het belang van het medisch beroepsgeheim onderstreept. [469]

De eed van Hippocrates is een intentieverklaring, een belofte aan de goden en aan het beroepsgenootschap. De belofte is gericht op het in ere houden van het beroep en de reputatie van artsen. De eed is ook een gelofte van zelfbeheersing en zelfopvoeding.

Het is opmerkelijk dat deze oude eed 2400 jaar lang in het bewustzijn van de internationale medische stand is gebleven. Sommigen hebben een ‘heilig document’ ervan gemaakt en beschouwen de regels in de eed van Hippocrates als absolute regels, waaraan niet te tornen valt. Met de eed in de hand wijzen zij bijvoorbeeld iedere vorm van abortus, euthanasie of hulp bij zelfdoding af.[470]

Het is belangrijk te beseffen dat de eed in een ver verleden is opgesteld: in een andere tijd, een andere maatschappij en bovendien in het oud-Grieks. Versies van de eed zijn altijd vertalingen, vaak vertalingen waarin de vanzelfsprekendheden van later tijd zijn meegenomen.[471] Filologisch onderzoek van de oorspronkelijke tekst heeft uitgewezen dat de aanwijzing om geen dodelijk middel te geven wellicht meer te maken had met het behoud van vertrouwen in Hippocratische artsen, dan met het principe ‘niet doden’. In de oude Griekse maatschappijen kwam vergiftiging frequent voor.[472] Ook is het maar de vraag of de aanwijzing om een zwangere vrouw geen vruchtafdrijvend middel te verschaffen primair te maken had met het behoud van de vrucht of met het gevaar voor het leven van de vrouw of met het bezit van de man. De vrouw was immers het bezit van

466 Zie H8 Noot 447; Nutton 1997, p. 56.
467 Eed van Hippocrates, onder 2. Zie ook H2.3 Ethische theorieën en principes.
468 Eed van Hippocrates, onder 4.
469 Eed van Hippocrates, onder 6, onder 7; Artseneed 2009, p. 15.
470 Rütten 1997, p. 65-66.
471 Rütten 1997, p. 66-68.
472 Rütten 1997, p. 68-91.

haar heer, het ongeboren kind dus ook. Een arts bracht zichzelf in gevaar indien hij aan het bezit van die heer kwam.[473]

Letterlijk genomen of niet: van de eed van Hippocrates is een grote inspiratie uitgegaan, die zich uitstrekt tot in de 21ste eeuw. Het zweren van een eed heeft navolging gevonden in de late Oudheid, de Middeleeuwen, de Renaissance en vindt nog steeds navolging.[474] De eed - in meer of minder gewijzigde vorm - is/wordt gezworen bij God of Allah, ten aanzien van opleidingsinstituten of medische faculteiten.[475]

8.2 Middeleeuwen, Renaissance en zestiende eeuw

De Griekse arts Galenus van Pergamum (129-216) had grote invloed op de geneeskunde in de Middeleeuwen en in de Renaissance.[476] Galenus ging door op de denkbeelden van Hippocrates en vulde ze aan met nieuwe inzichten. Galenus was minder gericht op de morele kant van het beroep, maar vooral op de instrumentele. Een arts moest in praktische zin kundig worden door goed redeneren, observeren en het ontwikkelen van zijn talenten. De arts moest een verstandig, ervaren en erudiet man worden.[477] Aan het eind van de Middeleeuwen werden de eerste universiteiten opgericht waar kennis kon worden vergaard en de rede gescherpt.[478] De Hippocratische ethiek raakte op de achtergrond.

In de Middeleeuwen werd de morele kant van het beroep vooral bepaald door de christelijke ethiek, de christelijke naastenliefde.[479] Christus zelf werd getroffen en bewogen door de aanblik van zieken en ellendigen en hij had talloze zieken genezing geschonken. Hij was het voorbeeld voor artsen en ziekenverzorgers - vaak monniken. De medische kennis was zeer beperkt in de Middeleeuwen en vaak kon weinig worden gedaan voor de zieke, maar liefde en zorg konden worden gegeven, als werk van barmhartigheid. Dat gaf de barmhartige bovendien zicht op een betere plek in het hiernamaals.[480]

In de Renaissance herleefde de belangstelling voor het geestelijk erfgoed van de Grieken. Er was veel belangstelling voor de Griekse filosofen en er was weer belangstelling voor de oude Griekse geneeskunde. De werken van Hippocrates en Galenus werden opnieuw

473 Rütten 1997, p. 91-98.
474 Zie ook H9.10 Vernieuwing artseneed.
475 Hippokrates. Ausgewählte Schriften, p. 7.
476 Artseneed 2009, p. 15-16.
477 Artseneed 2009, p. 16.
478 Artseneed 2009, p. 16.
479 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 85.
480 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 85-89.

vertaald. De vertalingen van vertalingen - via het Arabisch - werden vervangen door directe vertalingen van het Grieks in het Latijn.[481]

In de praktische geneeskunde ging de waarneming een belangrijke rol spelen. In de 16e eeuw kwam de anatomie tot ontwikkeling. Lichamen werden ontleed en uitvoerig bestudeerd.[482] De baanbrekende uitgave van een anatomische studie van Vesalius (1514-1564) deed het redeneren en speculeren van de Galenische geneeskunde definitief wankelen en maakte ruimte voor geneeskunde, die was gebaseerd op empirische waarneming.[483]

Men kan zich hierbij niet genoeg realiseren, hoezeer de empirisch gerichte geneeskunde in de Renaissance en de 15e/16e eeuw was vermengd met kwakzalverij en vormen van mystiek zoals astrologie en alchemie. De personificatie van die vermenging was Paracelsus (1493-1541). Paracelsus' concept van geneeskunde bevatte vier zuilen: natuurstudie, astronomie, alchemie en virtus. Virtus betrof de morele aspecten van de geneeskunde.[484] Navolgers van Paracelsus probeerden de vier zuilen te combineren.

Daarnaast krioelde het net als in de Middeleeuwen van de kwakzalvers, zieners en genezers van allerlei soort.[485]

Paracelsus' morele opvatting van het beroep was dat de arts uit zuivere motieven en vanuit een hoge opvatting te werk moest gaan.[486] Hij moest eerlijk zijn, onbaatzuchtig en trouw. Die trouw begon al in de studietijd: het doel van de voorbereiding op het beroep moest 'het helpen van mensen' zijn, niet 'het verkrijgen van eer en roem'. Paracelsus beschouwde de arts als een dienaar van God. God werkte door de arts heen. De artsenethiek van Paracelsus was een versmelting van de christelijke en de Hippocratische artsenethiek.[487]

Opnieuw werd de eed van Hippocrates een belangrijke tekst.[488] De passages over abortus en euthanasie sloten goed aan bij de christelijke morele opvattingen. Na 1500 werd het zweren van de eed van Hippocrates - een enigszins gewijzigde en aan het christelijk geloof aangepaste Latijnse tekst - weer ingevoerd aan de Europese universiteiten.[489]

481 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 109-110.
482 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 110-135.
483 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 129-131.
484 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 113-120.
485 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 121.
486 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 120.
487 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 120.
488 Artseneed 2009, p. 16.
489 Artseneed 2009, p. 16.

8.3 Zeventiende eeuw

In de Renaissance betekende arts worden: geleerde worden. Het licentiaat, de vergunning om de geneeskunst uit te oefenen, werd in de 17e (en 18e) eeuw tegelijk verkregen met het doctoraat in de geneeskunde. Vandaar de naam 'dokter'. De promovendus legde, voordat hij de bul kreeg, een eed af. Elke universiteit had een eigen versie van de eed in het Latijn. In essentie was de inhoud van die verschillende versies hetzelfde: de eed van Hippocrates, waarin Christelijke elementen waren ingevoegd, waaruit verwijzingen naar 'heidense' goden waren weggelaten en waaraan een verklaring van trouw aan de universiteit was toegevoegd.[490] Ter illustratie staat hieronder de eed van de universiteit van Utrecht uit 1685.[491]

Eed Universiteit Utrecht 1685[492]

'Ik beloof plechtig, dat ik hen, die mij de geneeskunst hebben onderwezen, mij daarin hebben opgeleid of bevorderd, als vaders zal bejegenen en eren; *dat ik de eer en de groei van de Utrechtse Academie naar vermogen zal bevorderen.*
Bij het behandelen van de zieken, zal ik dieet en andere geneesmiddelen aanwenden, voor zover als ik dit met de krachten van mijn verstand kan bereiken, tot nut der zieken.
Noch op verzoek, noch voor geld, of om enige andere reden, zal ik iemand een schadelijk medicament toedienen, en evenmin bij een zwangere abortus opwekken.
Wat ik tijdens de behandeling zal zien of horen, en wat niet bekend mag worden gemaakt, zal ik met stilzwijgen omhullen. *En in dit alles zal ik mijn best doen voor vroomheid, eerlijkheid en zuiverheid van geweten. Indien ik deze dingen oprecht zal vervullen, moge mijn leven en kunst door God gelukkig zijn; indien niet, moge al het tegendeel mij geworden.'*

Opvallend in deze versie van de eed is dat de christelijke deugden: vroomheid, eerlijkheid en zuiverheid van geweten worden benoemd. De arts moet zich verantwoorden ten opzichte van God. Alleen in de eed van de Friese Universiteit in Franeker staat dat de arts ook de Staten van Friesland moet hoogachten.
In de 18e -19e eeuw zou de primaire verantwoording aan God langzamerhand naar primaire verantwoording aan de staat verschuiven.

In de 17e eeuw konden alleen welgestelde mensen een academisch geschoolde arts betalen. De arts-patiëntrelatie was een gelijkwaardige ruilrelatie. De arts leverde een dienst tegen contante betaling.[493] Armere mensen gingen naar de markt waar barbiers, kruidenverkopers en andere genezers hun geneeskunsten aanprezen.[494]

490 Lindeboom 1977, p. 1758-1760; Houtzager 2004, p. 20-22. Zie ook H2.2 Middeleeuwen, Renaissance en Zestiende eeuw.
491 Houtzager 2004, p. 21.
492 Vertaling uit Houtzager 2004; cursivering S. Repelaer van Driel.
493 Noack en Fangerau 2006, p. 80.
494 Noack en Fangerau 2006, p. 78.

De academische artsen waren opgeleid in de uit de Griekse traditie afkomstige humoraalpathologie, een theorie van Galenus die ervan uitging dat het evenwicht tussen de vier vloeistoffen van het lichaam - bloed, flegma, gele en zwarte gal - was verstoord bij zieke mensen. Artsen konden niet veel doen tegen die verstoring die zich uitte in de ziekteverschijnselen, maar probeerden het evenwicht te herstellen met schrapen, aderlaten, blaartrekken op de hoofdhuid, toedienen van braak- en laxeermiddelen of niespoeder.[495] Dat konden barbiers en andere genezers ook. Artsen hadden dus geduchte concurrenten aan de kwakzalvers en moesten derhalve vakbekwaam èn goede verkopers zijn.[496]

E. Borst-Eilers stelde in haar oratie dat het een wonder mag heten dat de medische stand zich heeft kunnen handhaven ondanks haar onvermogen om effectief therapeutisch te handelen. De verklaring daarvoor moet waarschijnlijk worden gezocht in factoren als: een humane, troostende benadering, het vermogen om het natuurlijk genezingsproces in de patiënt tot het uiterste te stimuleren en het placebo-effect.[497]

De praktiserende artsen in de 17e eeuw konden weinig doen voor patiënten, maar aan de universiteiten, waar nieuwe artsen werden opgeleid, waren belangrijke ontwikkelingen gaande. Er werd fel strijd geleverd tussen - op empirische waarneming waren gebaseerde - nieuwe fysiologische inzichten en oude Galenistische visies op de fysiologie. De empirische waarneming had het in de 16e eeuw al gewonnen van de Galenistische leer betreffende de bouw van het lichaam, de anatomie. Het fysiologisch denken echter zat nog vast verankerd in het Galenisme.[498]

Het is belangrijk zich te realiseren dat wie in de 16e of 17e eeuw ideeën opperde die tegen de gevestigde orde[499] indruisten risico liep. Het was de tijd van de reformatie en van de inquisitie. Een hoogleraar geneeskunde met ongebruikelijke ideeën/bevindingen liep op tal van plaatsen in Europa het risico op de brandstapel te eindigen - evenals zijn boeken - wanneer die ideeën als ketters konden worden opgevat.[500] Minder desastreus, maar ook dramatisch was dat men zijn eer en leerstoel kon verliezen en/of zijn praktijk zag leeglopen, omdat patiënten geen vertrouwen hadden in een 'nieuwlichter'.[501]

Er was in de 17e eeuw geen algemeen aanvaarde medische leer. Een nieuwe visie 'brak door' wanneer die visie aan steeds meer universiteiten in Europa werd overgenomen

495 Borst-Eilers 1993, p. 4-7.
496 Noack en Fangerau 2006, p. 79.
497 Borst-Eilers 1993, p. 7.
498 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 137.
499 Het Galenisme.
500 Michael Servet, theoloog, arts en humanist, eindigt vanwege zijn loochening van de triniteit in 1553 op de brandstapel in Genève. Exemplaren van zijn omstreden boek 'De Christianismi restitutio' zijn al eerder verbrand in Vienne. Drie exemplaren blijven bestaan. Pas in 1697 wordt daarin een belangrijke passage over de kleine bloedsomloop ontdekt .
501 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 137-140.

en daar de basis vormde voor verder onderzoek. Tot in de 18e eeuw waren er ook universiteiten, die de leer van Galenus trouw bleven.[502]

In de eerste helft van de 17e eeuw ging de strijd tussen Galenisten en empiristen over de bloedsomloop. In 1628 waagde William Harvey het een boek uit te brengen over de grote bloedsomloop. Zijn theorie dat het bloed een gelijkblijvende hoeveelheid was, die door het hart werd rondgepompt, was dermate nieuwlichterij dat het boek een storm van vlugschriften - pro en contra - veroorzaakte. Respectabele hoogleraren schroomden niet om bedrog te plegen en de Galenistische visie te redden door voorafgaand aan een anatomische demonstratie het septum van het hart te doorboren en studenten zo te demonstreren dat het septum doorlaatbaar was.[503]

Uiteindelijk werd Harveys theorie over de bloedsomloop erkend door vooraanstaande hoogleraren in Europa. Onder andere de Leidse hoogleraar Walaeus (1604-1649) ondersteunde de visie van Harvey met nieuwe experimenten op honden. Harvey zelf echter zag zijn praktijk leeglopen.[504]

Harveys ontdekking betreffende de bloedsomloop was een bevestiging voor de iatrofysici. De iatrofysici zochten een fysische verklaring voor allerlei levensverschijnselen. Iatrochemici, zagen de levensprocessen juist als scheikundige processen.

Door het verschijnen van polsmeters, thermometers en zelfs microscopen (Marcello Malpighi (1628-1694), Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723)) kon in de tweede helft van de 17e eeuw een begin worden gemaakt met de bestudering van bacteriën, spermatozoïden, haarvaten en bloedlichaampjes.[505]

Thomas Sydenham (1624-1689) - inspirator van Boerhaave - zette zich af tegen het natuurwetenschappelijke getheoretiseer waartoe meestal na weinig waarnemingen werd overgegaan. Hij riep de geneeskunde terug naar het ziekbed. Hij vergaarde wetenschap over infectieziekten als griep, mazelen en roodvonk door de verschijningsvormen en de omstandigheden waaronder deze ziekten ontstonden, te bestuderen.[506]

8.4 Achttiende eeuw

In het begin van de 18e eeuw verscheen Herman Boerhaave (1668-1738) ten tonele. Boerhaave was een veelzijdig man. In eerste instantie ging hij in Leiden theologie studeren. Het was de bedoeling dat hij - net als zijn vroeg overleden vader - dominee zou worden. Zijn grootvader van moeders kant - een orthodox christen - ging fel tekeer

[502] Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 137-160.
[503] Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 140.
[504] Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 140-148.
[505] Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 148-154.
[506] Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 158-160; Zie ook H8.4 Achttiende eeuw.

tegen de nieuwlichters, die dachten dat de aarde om de zon draaide. Ook tegen de volgers van Descartes, die beweerden dat de wereld uit kleine deeltjes bestond en dat de wereld met de rede kon worden begrepen. In de bijbel stond toch duidelijk hoe de wereld in elkaar zat.[507]

Boerhaave studeerde theologie en filosofie, maar raakte ook geïnteresseerd in andere vakken: wiskunde, scheikunde en mechanica. Hij promoveerde in de filosofie en ging daarna door met zijn andere studies. Een baantje bij de bibliotheek verschafte hem toegang tot alle boeken van de Universiteit Leiden, ook de nog niet in het systeem geïntegreerde nieuwe aanwinsten. Al studerend zag hij in dat hij beter geen dominee kon worden, omdat hij vreesde dat de kerk zijn inzichten niet zou accepteren.[508] Hij vond dat geloof en wetenschap gescheiden moesten blijven.[509]

Op zoek naar het verband tussen lichaam en geest ging Boerhaave geneeskunde erbij studeren, als autodidact, vooral uit boeken. Daarnaast woonde hij anatomische demonstraties bij.[510] Door intensieve bestudering van de alchemie raakte hij ervan doordrongen dat scheikunde belangrijk is voor de geneeskunde. Dat er naast plantaardige ook chemische medicijnen zijn. In 1693 promoveerde hij in Harderwijk tot doctor in de geneeskunde. Dat hield in dat hij werd ondervraagd over het nut van het bestuderen van ontlasting voor het stellen van diagnoses.[511] Boerhaave opende vervolgens een praktijk in Leiden en gaf wiskundelessen, maar de meeste tijd bleef hij besteden aan studie.[512,513]

Boerhaave bewonderde de praktische benadering van Sydenham.[514] Sydenham had ingezien dat zieken niet beter werden van de agressieve methoden van de klassieke geneeskunde (aderlaten, purgaties, klisma's etc.). De arts moest het verloop van een ziekte observeren aan het bed en de symptomen zien als tekenen dat het lichaam de ziekte probeerde te overwinnen. De natuur genas en de arts moest daarbij helpen, vond Sydenham.

Een vergelijkbare aanpak vond Boerhaave in de geschriften van Hippocrates. Ook Hippocrates wees op het belang van intensieve bestudering van omstandigheden en symptomen. Daarna moest een arts proberen te bedenken welke oorzaken aan die symptomen ten grondslag konden liggen.[515]

De klassieke Galenistische geneeskunde was veel te speculatief, vond Boerhaave. Ook de volgelingen van Descartes trokken volgens hem veel te veel generaliserende

[507] Kooijmans 2011, p. 9-22.
[508] Kooijmans 2011, p. 23-47.
[509] Kooijmans 2011, p. 139.
[510] Kooijmans 2011, p. 37-47.
[511] Kooijmans 2011, p. 45.
[512] Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 163-166.
[513] Kooijmans 2011, p. 62.
[514] Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 163-166; Zie ook H8.3 Zeventiende eeuw.
[515] Kooijmans 2011, p. 115.

conclusies uit een paar uitgangspunten.[516] De moderne geneeskunde moest worden gebaseerd op empirische waarneming en de speculatie moest eruit.

Boerhaave combineerde bruikbare elementen uit verschillende denkrichtingen en systemen.[517] Hij zag het lichaam als efficiënte machine, die op mechanische wijze de leven-in-stand-houdende functies vervulde. Mechanica speelde een centrale rol. Vloeistoffen werden in het lichaam voortbewogen en Boerhaave beschouwde ziekte als een belemmering van de doorstroming.[518] Verder was het lichaam geneigd zichzelf in stand te houden en probeerde bij hapering zelf iets daaraan te doen. Het was de taak van de arts om dat proces te ondersteunen.[519] Boerhaave was het eens met Sydenham dat de agressieve klassieke behandelmethoden (aderlaten etc.) de verkeerde kant uit werkten en dat patiënten beter af waren, wanneer artsen terughoudend waren met interventies en zich richtten op verzorging.[520]

In 1701 werd Boerhaave benoemd tot lector in de geneeskunde. In zijn inaugurele rede rekende hij af met de speculatieve geneeskunde en riep op om de ratio te gebruiken bij het rangschikken en beoordelen van empirische geneeskunde. Hij presenteerde een studieprogramma waarin eerst de structuur van het lichaam werd bestudeerd en vervolgens de fysiologie, de werking van het lichaam. Dan volgde een theoretisch en praktisch klinisch gedeelte waarin de student moest leren observeren en diagnoses stellen. De arts moest leren zijn abstracte kennis te combineren met klinische ervaring.[521] Tot slot omvatte het studieprogramma een gedeelte over medicijnen: planten en chemische stoffen.[522]

Boerhaave nam direct een prominente plaats in aan de universiteit. Hij trok volle collegezalen en uit heel Europa kwamen studenten naar Leiden om zijn colleges te volgen. Pas in 1709 kwam er een leerstoel vrij en werd Boerhaave benoemd tot hoogleraar kruidkunde, het enige onderdeel van de geneeskunde dat hij zich nog niet had eigen gemaakt. Met grote voortvarendheid schoolde hij zich bij, zette zich in en reorganiseerde de Hortus Botanicus, waarvan hij nu het hoofd was.[523] Het voordeel van deze positie was dat hij met hoogleraren elders planten en zaden kon ruilen en daardoor een internationaal netwerk opbouwde.[524]

In 1714 werd Boerhaave ook hoogleraar in het onderwijs aan het ziekbed en in 1719 bovendien hoogleraar scheikunde. Boerhaave was een voortreffelijk hoogleraar, zijn

516 Kooijmans 2011, p. 109-112.
517 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 169; Mulder 1996, p. 22.
518 Kooijmans 2011, p. 74-75.
519 Kooijmans 2011, p. 76.
520 Mulder 1996, p. 22-23.
521 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 169; Mulder 1996, p. 22.
522 Kooijmans 2011, p. 71-74.
523 Kooijmans 2011, p. 92-108.
524 Kooijmans 2011, p. 105-108.

populariteit groeide. Van alle kanten bleven patiënten en toehoorders uit het buitenland toestromen.[525] Zijn handboeken vonden hun weg door heel Europa via de connecties die hij had opgebouwd. Via dat netwerk stonden de 'mensen met dezelfde visie in Europa' met elkaar in verbinding.[526]

De invloed van Boerhaave op de geneeskunde van de 18e eeuw is zeer groot geweest.[527] Hij is de grondlegger van de moderne - op natuurwetenschap gebaseerde - geneeskunde. Boerhaave zelf heeft steeds benadrukt dat het niet gaat om klassiek versus modern, maar om speculatief versus empirisch.[528]

8.5 Verlichting

Ook elders in Europa waren belangrijke ontwikkelingen gaande in de 18e eeuw. In Engeland gaf William Withering in 1785 een aftreksel van de bladen van vingerhoedskruid aan een patiënt met hartfalen. Vingerhoedskruid was al bekend om zijn werking in de volksgeneeskunde. Withering toonde aan - eerst bij dieren en minder zieke patiënten - dat het middel werkte bij hartfalen.[529] Vingerhoedskruid was een van de weinige effectieve geneesmiddelen aan het einde van de 18e eeuw.[530]

Verder had de Verlichting invloed op het denken en het handelen van artsen. In de tweede helft van de 18e eeuw was het wereldbeeld gemechaniseerd ten gevolge van de natuurkundige ontdekkingen in de 17e eeuw en de ontdekkingen van Newton en het idee ontstond dat de natuur te begrijpen was met de Rede. In die kennis van 'de natuurlijke principes en wetten' lag een schat verborgen; namelijk de macht om de dingen met die natuurlijke wetten en principes in overeenstemming te brengen. Op die manier zouden ook gezondheid en geluk kunnen worden bereikt en behouden, geloofden de Verlichtingsfilosofen. De Verlichtingsarts wilde de mens tot groter geluk brengen door zijn gezondheid sterker te maken.[531]

In Frankrijk werd in 1778 in Parijs de Société Royale de Médicine opgericht. Dit instituut bood artsen en professoren, die de nieuwe Verlichtingsgeneeskunde nastreefden, intellectueel onderdak. Het instituut gaf hun prestige: het was ingesteld door de staat en genoot koninklijke bescherming. Dit tot woede van de universiteit van Parijs - bolwerk van het Galenisme - waar nog fanatiek de 'klassieke geneeskunde' werd

525 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 165-169.
526 Kooijmans 2011, p. 124-126.
527 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 169.
528 Kooijmans 2011, p. 109-112.
529 Een voorloper van medisch-wetenschappelijk onderzoek.
530 Cohen 2017, p. 82; www.brittanica.com/biography/William-Withering#ref280712
531 Mulder 1996, p. 21-22.

beoefend en gedoceerd.[532] Er waren twee groepen artsen[533] die elkaar beconcurreerden: de Verlichtingsartsen (de voorlopers van de moderne geneeskunde) en de klassieke artsen.[534]

De Verlichtingsartsen wilden net als Boerhaave wetenschap en praktijk laten samengaan. Zij zagen in dat een ziekte een specifieke stoornis van een orgaan was en niet een verstoring van de algehele harmonie van het lichaam. Het probleem was dat de Verlichtingsartsen niet wisten hoe zo'n stoornis van een orgaan moest worden behandeld. Zij stonden sceptisch tegenover de invasieve methoden van klassieke artsen, die belastend en schadelijk waren voor patiënten, maar ze hadden niets anders te bieden. Eerst pasten zij de oude behandelingsmethoden nog contre coeur toe, maar langzamerhand won Boerhaaves visie terrein, dat het vaak het beste was om niet in te grijpen en zich op verzorging te richten, zodat het natuurlijk herstelvermogen van het lichaam optimaal zijn werk kon doen.[535] Er bleef dus weinig over wanneer artsen ophielden met de op speculatie gebaseerde ingrepen.[536] Artsen stonden vaak met lege handen.[537]

Onmacht in de zin van 'niets kunnen doen voor patiënten' past echter niet bij het vak 'geneeskunde' en bij het beroep 'arts'. Het erkennen van onmacht maakt een arts ook niet aantrekkelijk voor patiënten. Er was iets anders nodig om aanzien te behouden en inkomen zeker te stellen in de concurrentieslag met de klassieke artsen. 'Dat andere' was toewijding, zorg voor patiënten en ondersteuning. De Verlichtingsarts stond de zieke bij door zijn houding en benaderingswijze. Hij schonk aandacht en vriendelijkheid. Hij toonde enige gevoeligheid, maar had tegelijkertijd zijn gevoelens onder controle.[538]

Morele aspecten werden - net als in de tijd van Hippocrates, maar nu actiever - ingezet om het instrumentele tekort goed te maken en het vertrouwen in de moderne artsen veilig te stellen.

Vic d'Azyr (1748-1794), arts en 'algemeen secretaris voor het leven' van de Société Royale de Médicine promootte de morele kwaliteiten van de Verlichtingsartsen actief door in eulogieën - lofzangen - op overleden leden van de Société RdM het ideaalbeeld van de Verlichtingsarts te schetsen. Hij schreef ongeveer 50 eulogieën, waarin de kunde en andere kwaliteiten van een overleden arts breed werden uitgemeten. De lofzang op een overleden arts was zo tevens een opdracht aan de levende artsen.[539]

532 Mulder 1996, p. 20-22.
533 Op het gebied van de interne geneeskunde. Chirurgie en de verloskunde hebben zich langs andere wegen ontwikkeld.
534 Mulder 1996, p. 20-25.
535 Mulder 1996, p. 23-25.
536 In deze tijd ontstond ook de visie van S. Hahnemann met betrekking tot de homeopathie, waarvan de interventies tenminste niet schadelijk zijn voor patiënten. Het voert te ver buiten de vraagstelling om hierop in te gaan.
537 Kooijmans 2011, p. 111.
538 Mulder 1996, p. 23-24.
539 Mulder 1996, p. 21-22.

Hij creëerde het beeld dat de Verlichtingsarts een geleerde was en een man van de praktijk. Hij was goed geschoold. Hij baseerde zich op de natuurwetenschap, breidde zijn medische kennis uit en liet zich leiden door de kritische rede. Hij kon kiezen tussen interventie en abstinentie. Hij was toegewijd, had mededogen, bood steun en was erop gericht de algehele gezondheidstoestand van de patiënt en van de gemeenschap te bevorderen.[540]

Verlichtingsartsen probeerden hun aanzien tevens te verbeteren door een nieuwe taak op zich te nemen: de preventie. De Société RdeM was een overheidsinstelling. De daarin verenigde Verlichtingsartsen gingen leiding geven aan de strijd tegen epidemieën en ziekten. Menig arts moest dat bekopen met zijn leven.

De nieuwe taak droeg ook bij aan het beeld dat arts-zijn een hoge roeping is, een zware taak. Dat artsen een ernstig plichtbesef hebben en bereid zijn zich op te offeren.[541]

Uit de Verlichting kwam verder een humanere benadering van psychiatrische patiënten voort. Tot die tijd werden 'geesteszieken' (d.w.z. patiënten met een verstandelijke beperking, epilepsiepatiënten, psychiatrische patiënten zonder onderscheid) geketend opgesloten en hardhandig getuchtigd. In de middeleeuwen werden ze zelfs op feestdagen ter bezichtiging gesteld.[542] Eind 18e eeuw bewerkstelligde Ph. Pinel (1745-1826) in Parijs dat de boeien van geesteszieken werden afgenomen. Het verhaal gaat dat hij op 24 mei 1798 zelf 49 geesteszieken uit de boeien bevrijdde.[543] Pinel maakte een einde aan het bloed tappen, aderlaten en ruw behandelen van geesteszieken. Hij zag geesteszieken als zieken, die medelijden en behandeling verdienden.

Mogelijk was hun kwaal te genezen. Hij zocht contact met psychiatrische patiënten, observeerde ze en probeerde lange gesprekken met hen te voeren.[544]

In Nederland beijverde J.L.C. Schroeder van der Kolk (1797-1862) zich in de eerste helft van de19e eeuw voor verbetering van de situatie van 'krankzinnigen'.[545] Door toedoen van Schroeder van der Kolk kwam er in 1841 een Krankzinnigenwet tot stand. Daarin wordt o.a. bepaald dat de overheid de bevoegdheid heeft een inrichting te sluiten indien de aandoeningen van de 'krankzinnigen' verslechteren binnen die inrichting.[546]

540 Mulder 1996, p. 24 en 26.
541 Mulder 1996, p. 25-26.
542 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 247; Vijselaar en Bolt 2012, p. 21-31.
543 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 247.
544 Vijselaar en Bolt 2012, p. 32-34.
545 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 247.
546 Vijselaar en Bolt 2012, p. 93-130; De Jong 1997, p. 1488.

8.6 Negentiende eeuw

Na de voortrekkersrol van Boerhaave tot ver in Europa in het begin van 18e eeuw, was het eind 18e/begin 19e eeuw droevig gesteld met de geneeskunde in Nederland. Nederland liep achter betreffende de inpassing van de natuurwetenschap in de geneeskunde en het geneeskundig onderwijs was slecht. Er was een tekort aan goede docenten en universiteiten paaiden elkaars docenten met financiële voordeeltjes. Het onderwijs aan het ziekbed lag stil. Behalve universitair opgeleide artsen liepen er geneesmeesters, vroedmeesters/-vrouwen en chirurgijns rond, van wie het vaak onduidelijk was welke opleiding zij hadden genoten.[547]

Er was geen officiële regulering van de geneeskunde. Artsen waren niet op de hoogte van elkaars (wetenschappelijke) werk, er waren geen vaktijdschriften. Aan het eind van de 18e eeuw werden in de steden enkele 'collegia medica' opgericht; kringen van artsen, waarbinnen artsen elkaar op de hoogte konden houden. Ook waren er chirurgijnsgilden.[548]

Na de vestiging van de Bataafse Republiek in 1795 - het begin van de Franse tijd (1795-1813) - werden in 1798 alle collegia medica en chirurgijnsgilden ontbonden en verboden. In 1804 verscheen er een officieel document over 'geneeskundig onderzoek en toevoorzigt', waarin het examineren, diplomeren en toezien op artsen, vroedvrouwen en apothekers was geregeld. Voor het eerst was er in Nederland van Staatswege regulatie van de geneeskunst en toezicht.[549]

Na de Franse tijd bleef Nederland in verwarring achter. De bevolking was arm, de oorlog beu en moedeloos. Er was sprake van zedelijk verval, ook onder artsen. Het door Vic d'Azyr geschetste ideaalbeeld van de Verlichtingsarts was ver te zoeken, laat staan dat er sprake was van 'vrijheid, gelijkheid en broederschap'. Het was slecht gesteld met de ziekenhuizen. Wie het nodig had kon niet zoals in de 16e-17e eeuw terecht bij ziekenhuizen, waar voor patiënten werd gedaan wat mogelijk was. Nu schoven regenten met hoffelijke manieren in hoffelijke brieven patiënten harteloos van zich af, uit zuinigheid.[550]

In 1818 werden de Geneeskundige Wetten herzien. In 1823 werden er Klinische Scholen opgericht, waardoor de opleiding van chirurgijns, vroedvrouwen en -meesters en apothekers verbeterde.[551] Pas later en slechts langzaam verbeterde het onderwijs aan de universiteiten en werden eindelijk natuurwetenschappelijke inzichten ingepast in de geneeskunde.[552] Vanaf 1838 verschenen er medisch-wetenschappelijke vaktijdschriften, waarin wetenschappelijk werk kon worden gepresenteerd.[553]

547 Schoute 1924, p. 1-11.
548 Schoute 1924, p. 5.
549 Schoute 1924, p. 7-8.
550 Schoute 1924, p. 9.
551 Schoute 1924, p. 8.
552 Schoute 1924, p. 10.
553 Delprat 1927, p. 13.

In de wet uit 1818 was het toezicht geregeld door 'Provinciale Commissies van Geneeskunde, Onderzoek en Toevoorzigt'.[554] Het was de bedoeling dat per provincie toezicht werd gehouden op opleidingen en op de heterogene beroepsuitoefening. Op het platteland hadden geneesmeesters meer bevoegdheden dan in de stad. Dat moest ook wel omdat in de stad universitair opgeleide artsen en apothekers konden worden geconsulteerd en op het platteland niet. Het kwam erop neer dat plattelandsgeneesheren met een slechte opleiding vaak grote verantwoordelijkheden droegen. Wanneer deze plattelandsgeneesheren hun werkterrein uitbreidden naar de stad, vormden zij een directe bedreiging voor de daar praktiserende universitaire artsen.

De provinciale commissies moesten toezicht houden, maar dat functioneerde slecht. In sommige provincies was er in de praktijk helemaal geen toezicht en kwam de toezichtscommissie hooguit een keer per jaar bij elkaar.[555]

Pogingen van regeringswege om het toezicht door de commissies en het onderwijs te verbeteren - de voorzitters bij elkaar te roepen en een commissie ter herziening van de wettelijke regeling in het leven roepen - mislukten. Omdat vooral artsen de noodzaak inzagen van een betere Geneeskundige Staatsregeling, groeide langzamerhand het besef onder hen dat zij zich hiervoor zelf moesten inzetten.[556]

In 1846 richtte A. Lespinasse (1819-1881) - huisarts te Voorst - een Geneeskundige Kring op in Zutphen.[557] In die kring stelde Lespinasse de vraag: 'welke zijn de geschiktste middelen om tot een herziening der geneeskundige wetten te geraken? vooröndersteld dat daarin een hulpmiddel zou worden gevonden tot verheffing van de dalende achting voor den geneeskundigen stand? (…) het oprichten van kringen elders in het land? (…) het daarstellen van een geneeskundig congres?'[558] Spoedig daarna verschenen er Geneeskundige Kringen elders in het land.[559] In 1847 werd 'de Geneeskundige Courant' opgericht.[560] In 1848 werd in die Geneeskundige Courant opgeroepen om een Geneeskundig Congres te houden 'met het oog op de herziening van de Geneeskundige Staatsregeling uit 1818'.[561] In antwoord daarop werd op 22 oktober 1849 de oprichtingsvergadering van de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (NMG) gehouden.[562] Vanaf het begin stond verandering van de wetgeving uit 1818 op de voorgrond.[563]Arts en historicus C. Delprat schreef: dat de wens zich te verenigen vooral was voortgekomen uit het geringe aanzien waarin

554 Delprat 1924, p. 27.
555 Delprat 1924, p. 26-31.
556 Delprat 1924, p. 30-44.
557 Delprat 1924, p. 13.
558 Delprat 1924, p. 17.
559 Delprat 1924, p. 16.
560 Delprat 1924, p. 37.
561 Delprat 1924, p. 17.
562 Delprat 1924, p. 19.
563 Delprat 1924, p. 13-107.

de geneeskundige stand stond en om de geringe waardering, die men de geneeskunde *(vaak terecht)* toedroeg, te verbeteren.[564]

Het is niet de eerste keer in de geschiedenis dat het geringe aanzien van artsen aanleiding was om zich te verenigen en te streven naar een betere (concurrentie)positie met behulp van regulering. Het is wel de eerste keer dat de oplossing voor dit probleem werd gezocht in externe regulering, in wetgeving.

De Hippocratische artsenethiek - verwoord in de eed -, de Middeleeuwse ethiek van liefde en barmhartigheid, de hoge standaard van de Verlichtingsartsen - verwoord in de eulogieën van Vic d'Azyr - deden een appèl op integriteit, zelfbeheersing, altruïsme, onzelfzuchtigheid en toewijding. De Hippocratische artsen, de Middeleeuwse ziekenverzorgers en de Verlichtingsartsen probeerden het vertrouwen in (een bepaalde groep) artsen of verplegers te herstellen en te handhaven door regulatie van binnenuit. Zij streefden een hoge morele standaard na.[565]

De Nederlandse artsen in het midden van de 19e eeuw zochten de oplossing niet in een interne gedragscode, maar in de oprichting van een belangenvereniging. Deze belangenvereniging, de NMG, streefde uiterlijke regulering na, regulering door wettelijke maatregelen en sancties. In een verslag van 75 jaar vergaderingen van de NMG wordt veelvuldig melding gemaakt van wansituaties, waaraan een einde moest komen. Het aandringen op een betere wetgeving hield de gemoederen van de leden der Maatschappij zo bezig, dat er geen ruimte was voor bezinning op eigen gedrag en houding.[566]

8.7 Wet Uitoefening Geneeskunst

Betere wetgeving moest orde scheppen in de chaos van artsen en (plattelands)-geneesheren, het slechte toezicht door provinciale commissies en de slechte en ongelijkwaardige medische opleidingen.[567] Los daarvan was er chaos doordat artsen het steeds onderling oneens waren. Patiënten klaagden dat iedere arts het werk van zijn voorganger afkeurde.[568] Regering en leden van de Staten-Generaal toonden zich doof en blind voor het belang van een betere wettelijke regeling voor de geneeskundige beroepsuitoefening en voor het geneeskundig onderwijs.[569]

Besturen en voorzitters van de NMG spanden zich meer dan 15 jaar in om de leden op één lijn te brengen en te houden, zodat gezamenlijk een vuist kon worden gemaakt

564 Delprat 1924, p. 20.
565 Zie H8.1 Eed van Hippocrates, H8.2. Middeleeuwen, Renaissance en Zestiende eeuw en H8.4 Achttiende eeuw.
566 Delprat 1924, p. 13-109.
567 Delprat 1924, p. 26-31.
568 Delprat 1924, p. 72.
569 Delprat 1924, p. 65-75.

richting opeenvolgende ministers en Staten-Generaal. Gemachtigd door jaarlijkse algemene ledenvergaderingen brachten zij volhardend het belang van een Wet op de Geneeskunde onder de aandacht, deden voorstellen en reageerden op wetsontwerpen.[570] Uiteindelijk kwam in 1865 de WUG - Wet Uitoefening Geneeskunst - tot stand.[571] In de WUG worden de voorwaarden tot het verkrijgen van een bevoegdheid beschreven, is voorzien in een regeling betreffende de uitoefening der geneeskunst en betreffende de uitoefening van de artsenijbereidkunst.[572]

Het kwam erop neer dat de beoefening van genees-, heel- en verloskunde was voorbehouden aan universitair opgeleide deskundigen. Deze monopoliepositie van de universitair opgeleide artsen werd bekrachtigd door het opnemen van artikel 436 in het Wetboek van Strafrecht. De onbevoegde uitoefening van de geneeskunst was nu strafbaar.[573] Naar de letter van de WUG waren verpleegkundigen strafbaar wanneer zij medische handelingen verrichtten, in de praktijk niet wanneer ze dat deden 'als verlengde arm van de arts'.[574] Er was een uitzondering gemaakt voor tandheelkundigen, apothekers en vroedmeesters/-vrouwen.[575]

In 1878 werd het verplicht een eed/belofte te zweren/af te leggen ter verkrijging van de hoedanigheid van geneeskundige.[576]

Formulier van den Eed
(Art. 21 van de wet van 25 December 1878, Staatsblad 1878, nr. 222)[577]

'Ik zweer (beloof), dat ik de genees-, heel-, en verloskunst volgens de daarop wettelijk vastgestelde bepalingen naar mijn beste weten en vermogen zal uitoefenen en dat ik aan niemand zal openbaren wat in die uitoefening als geheim mij is toevertrouwd of ter mijner kennis is gekomen, tenzij mijne verklaring, als getuige of deskundige in regten gevorderd of ik anderszins tot het geven van mededeeling door de wet verpligt worde.

Zoo waarlijk helpe mij God Almachtig! (Dat beloof ik.)'

Deze door het beroepsgenootschap geformuleerde eed was een gelofte aan de overheid, overtreding kon worden bestraft.

570 Delprat 1924, p. 65-109.
571 Delprat 1924, p. 58-106.
572 Delprat 1924. p. 106.
573 Engberts 2010, p. 134.
574 Engberts 2010, p. 134-135.
575 Engberts 2010, p. 134.
576 Art. 21 van de Wet van 25 december 1878, Staatsblad 1878, nr. 222.
577 Artseneed 2009, p. 17.

De artseneed had een andere functie gekregen. Was de Hippocratische eed een intentieverklaring en een belofte van zelfbeheersing en zelfregulatie, de eed was nu een verklaring, dat men zich zou houden aan de eisen, die de overheid had gesteld aan de uitoefening van het beroep.[578]

De tekst is - vergeleken bij de oorspronkelijke eed van Hippocrates - armzalig kort. In de eerste twee regels belooft de aspirant-arts de geneeskunde naar beste weten en vermogen te zullen uitoefenen volgens de wettelijk vastgestelde bepalingen. De rest van de tekst gaat over de geheimhoudingsplicht.

Opmerkelijk is dat de passages over het niet geven van een dodelijk middel en over het niet geven van een vruchtafdrijvend middel, zijn weggelaten.[579] Waarschijnlijk was 'het niet geoorloofd zijn van euthanasie en abortus' vanzelfsprekend in de 19e eeuw, omdat het gedeelde morele goed in de westerse wereld het gedachtengoed van de christelijke kerk was.[580]

8.8 Eerste helft twintigste eeuw

In 1830 werd de eerste 'multicenter clinical trial' gedaan in Boston, Londen en Edinburgh: de behandeling met oude 'therapieën'[581] werd vergeleken met 'niet behandelen, alleen verplegen'. Het resultaat was in lijn met wat Sydenham, Boerhaave en de Verlichtingsartsen al hadden gezegd: de groep 'alleen verpleegde' patiënten, bleek het veel beter te doen dan de groep 'behandelde' patiënten.[582]

Nu stopten alle artsen - niet alleen de voortrekkers - met de oude behandelingsmethoden. Daarmee waren er nog geen alternatieven. Er waren wel belangrijke medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen gaande in de 19e eeuw, maar die hadden nog weinig bruikbare vruchten opgeleverd voor de behandeling van ziekten.

In de eerste helft van de 20ste eeuw kwamen eindelijk vruchten ter beschikking. Het eerst kwamen diagnostiek en pathologie tot bloei doordat er meer kennis was gekomen over het lichaam en over het verloop van ziekten. Praktiserende artsen gingen zich richten op diagnostiek en prognose. Zij voorspelden het verloop van de ziekte en achteraf gaven zij een verklaring voor het verloop - net als de Hippocratische artsen[583]. Lastig dilemma was of het beter was om patiënten de waarheid te vertellen of om patiënten hoop te geven.[584] De arts-patiëntverhoudingen waren paternalistisch; de arts besliste dat.[585]

578 Artseneed 2009, p. 17.
579 Zie H8.1 Eed van Hippocrates.
580 Nutton 1997, p. 49-50.
581 Aderlaten, braak- en laxeermiddelen etc. Zie H8.3 Zeventiende eeuw.
582 Borst-Eilers 1993, p. 8.
583 Zie H8.1 Eed van Hippocrates.
584 Mulder 1996, p. 32.
585 Zie H10.2 Soorten arts-patiëntrelatie.

'Therapie' bestond hoofdzakelijk uit verzorging en bemoediging. Er werd van alles voorgeschreven - alcohol bevattende drankjes o.a. - maar deze 'geneesmiddelen' hadden hooguit een opwekkend effect of een placebo-effect.[586] De genezing werd overgelaten aan geloof, hoop en natuurlijk herstel. Gelukkig eerden de genezen patiënten niet de natuur, maar de dokter. Het aanzien van artsen steeg weer.[587]

Het enige terrein waarop er actieve verbetering was eind 19e/begin 20ste eeuw, was de volksgezondheid. Hygiëne, voeding en woonomstandigheden werden beter. De kraamvrouwen- en zuigelingenzorg kwamen tot ontwikkeling. De gemiddelde levensverwachting steeg.[588]

Een paar ontdekkingen uit de 19e eeuw leidden wel tot behandelingsmogelijkheden in de 20ste. Chemicus Louis Pasteur (1822-1895) deed - in zijn pogingen om de heersende theorie 'dat leven spontaan kan ontstaan' te ontkrachten - in 1861 proeven waarmee hij bewees dat overal ziektekiemen aanwezig zijn en dat die ziektekiemen worden gedood door verhitting (pasteurisatie, sterilisatie).[589] Een belangrijke ontdekking voor de geneeskunde.

In 1881 werkte Pasteur aan een onderzoek naar miltvuur in vee en kippencholera. Hij deed een proef met 50 schapen - waarvan hij de helft had ingeënt met krachteloze bacteriën. Vervolgens werd aan alle schapen een dodelijke dosis mildvuurbacteriën toegediend. Alle niet-ingeënte schapen stierven en de ingeënte schapen niet.[590] Pasteur gaf met zijn proeven de wetenschappelijke onderbouwing van wat Jenner (1749-1823) in 1796 al had ontdekt: dat inenting met koepokken beschermde tegen mensenpokken[591] Pasteur gaf met zijn proef ook de mogelijkheid aan van actieve vaccinatie.[592]

Al snel werden in navolging van Pasteur tal van ziekteverwekkende bacteriën ontdekt: de lepra-bacil, de gonokok, de tyfus-bacil, de difterie-bacil en de meningokok.[593] Die ontdekkingen werden niet altijd op moreel verantwoorde wijze gedaan.[594]

In 1892 injecteerde A. Neisser (1855-1916) - hoogleraar dermatologie en geslachtsziekten in Breslau - in het kader van een onderzoek naar de mogelijkheid om besmetting met syfilis te voorkomen - acht vrouwelijke patiënten[595] (merendeels prostituées, dus

586 Mulder 1996, p. 31-32.
587 Mulder 1996, p. 29-31.
588 Engberts 1997, p. 7.; Mulder 1996, p. 29.
589 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 216.
590 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 217.
591 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 182-183.
592 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 216-218.
593 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 218-220.
594 Zie ook H3.1 Verschijnen en verdwijnen - eerste ethische code.
595 Een groep van vier prostituées kreeg serum van syfilispatiënten intraveneus toegediend. Een soort controlegroep, bestaande uit drie kinderen en een prostituée, kreeg het serum subcutaan toegediend. Van de vijf prostituées waren er twee minderjarig.

vrouwen met een hoog risico om met syfilis te worden besmet), die met een andere diagnose dan syfilis in het ziekenhuis waren opgenomen, met het serum van syfilispatienten om te testen of dit serum als vaccin zou werken.[596] De beoogde werking bleef uit. Bij de vrouwen die intraveneus waren geïnjecteerd, werd later syfilis vastgesteld - post aut propter. Dit schokkende misbruik van patiënten voor medisch-wetenschappelijk onderzoek was een van de vroege schandalen die aanleiding gaven voor een roep om regulatie van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De ontdekkingen van Pasteur en anderen brachten bacteriologie, virologie, serologie en immunologie tot ontwikkeling en die ontwikkelingen wierpen vruchten af voor verzorging en preventie. De betere hygiëne kwam de verpleging ten goede.[597] Verloskunde en heelkunde profiteerden ook van de nieuwe kennis. De 'kraamvrouwenkoorts' werd drastisch teruggedrongen door de regel 'dat handen ontsmet moeten worden voorafgaand aan touchering'. In de heelkunde konden door ontsmetting onnodige complicaties worden voorkomen.[598]

De heelkunde ging niet alleen vooruit door de mogelijkheid van asepsis, maar ook als gevolg van andere ontwikkelingen in de 18e en 19e eeuw:

- Het belangrijkste (naast asepsis) was de uitvinding van de narcose: de vondst dat aanvankelijk lachgas, later ether en chloroform konden worden gebruikt om patiënten te bedwelmen tijdens een operatie.[599]
- De afstand tussen heelkunde en geneeskunde was kleiner geworden. Slecht opgeleide chirurgijns hadden plaats gemaakt voor universitair opgeleide chirurgen.[600]
- Chirurgen konden volop ervaring opdoen in het behandelen van oorlogsgewonden en het verrichten van amputaties tijdens oorlogen, zoals de veldtochten van Napoleon. Zo leidde de vondst om voorafgaand aan een amputatie de vaten af te binden, tot verbetering.[601]

Voor de interne geneeskunde bleven de therapeutische mogelijkheden beperkt.[602] Er waren slechts vier werkzame geneesmiddelen in de 18e eeuw: kinine bij malaria en koorts, mercurium bij geslachtsziekten, digitalis bij oedeem door hartfalen en opium als pijnstiller. In het begin van de 20ste eeuw kwamen daar slechts vier werkzame geneesmiddelen bij: aspirine, morfine, adrenaline en insuline.[603]

596 Proctor 2013, p. 239; Schulz 2006, p. 249-259; Elkeles 1985, p. 138-139.
597 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 227.
598 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 219-223.
599 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 224-225; Mulder 1996, p. 29.
600 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 223.
601 Lindeboom en Van Lieburg 1993, p. 229.
602 Borst-Eilers 1993, p. 8-9.
603 Mulder 1996, p. 29.

In 1933 ging de latere arts en medisch-essayist T. Lewis (1913-1993) medicijnen studeren. Lewis schreef over zijn coschap interne geneeskunde 'dat er in drie maanden drie patiënten waren geweest, voor wie iets kon worden gedaan. Dat hield in dat zij naar chirurgie waren verwezen.'[604]

In 1937 kwam de ontwikkeling van therapeutische mogelijkheden in een stroomversnelling doordat sulfamide werd ontdekt. Met sulfamide konden infecties worden bestreden. Snel daarna kwamen er meer sulfapreparaten en kwamen antibiotica ter beschikking.[605] De tientallen jaren van fundamenteel bacteriologisch en immunologisch onderzoek die hieraan vooraf waren gegaan, zorgden eindelijk voor een doorbraak in de interne geneeskunde.

Ziekenhuizen en laboratoria gingen samenwerken. De pathofysiologie kwam tot ontwikkeling. Het inzicht in het ontstaan van de ziekten van de inwendige organen breidde zich uit. Daardoor konden werkzame behandelingen worden bedacht, getest en ingevoerd.

De explosieve ontwikkeling van kennis had ook tot gevolg dat het voor één arts onmogelijk werd om alle aspecten en mogelijkheden te overzien en alle kennis bij te houden. Er ontstonden meer dan 30 medische specialismen.[606]

8.9 Tweede Wereldoorlog

Toen kwam de Tweede Wereldoorlog. Artsen in nazi-Duitsland en in Japan[607] deden op grote schaal vreselijke medische experimenten met joden en krijgsgevangenen in de concentratiekampen. Enerzijds om oplossingen te vinden voor de grote aantallen gewonde soldaten, anderzijds aangedreven door een meer algemene medische vooruitgangsroes.[608] Moreel gezien vormden deze gruwelijke gebeurtenissen in de Tweede Wereldoorlog een dieptepunt. Het bracht een grote schok teweeg toen na de oorlog naar buiten kwam tot welke onmenselijke (be)handelingen zichzelf respecterende artsen in staat waren geweest.

De gebeurtenissen in de Tweede Wereldoorlog waren aanleiding voor bezinning op de ethische kant van het artsenberoep. In 1947 werd de World Medical Association opgericht.[609] De WMA bracht in 1948 de Verklaring van Genève uit, een neerslag van de internationaal geldende ethische gedragsregels voor artsen.[610]

604 Mulder 1996, p. 30-32.
605 Borst-Eilers 1993, p. 9-10; Mulder 1996, p. 32-33.
606 Borst-Eilers 1993, p. 9.
607 Ten behoeve van de ontwikkeling van biologische wapens werden in 'Eenheid 731' in Mantsjoerije (het door Japan in de jaren '30 bezette deel van Noord-China, 1932-1945) politieke gevangenen en criminelen blootgesteld aan allerlei pathogenen, waaraan zij op erbarmelijke manier overleden (Proctor 2013, p. 241.)
608 Zie ook H3.2 Artsen in nazi-Duitsland t/m H3.4 Verweer artsen in Neurenberg.
609 Zie ook 4.1 World Medical Organisation.
610 Artseneed 2009, p. 18; Zie ook H4.1 World Medical Organisation.

Verklaring van Geneve[611]
World Medical Association, 1948 ; laatste herziening 2006

At the time of being admitted as a member of the medical profession:

I solemnly pledge to consecrate my life to the service of humanity;
I will give to my teachers the respect and gratitude that is their due;
I will practise my profession with conscience and dignity;
The health of my patient will be my first consideration;
I will respect the secrets that are confided in me, even after the patient has died;
I will maintain by all the means in my power, the honour and the noble traditions of the medical profession;
My colleagues will be my sisters and brothers;
I will not permit considerations of age, disease or disability, creed, ethnic origin, gender, nationality, political affiliation, race, sexual orientation, social standing or any other factor to intervene between my duty and my patient;
I will maintain the utmost respect for human life;
I will not use my medical knowledge to violate human rights and civil liberties, even under threat;
I make these promises solemnly, freely and upon my honour.

Inhoudelijk is de VvG een moderne versie van de Eed van Hippocrates: respect voor leermeesters, zorgvuldige en waardige uitoefening van het vak, collega's beschouwen als broers en zusters, in ere houden van de traditie en zwijgplicht. Deze regels uit de Hippocratische eed zijn aangevuld met gedragsregels die verband houden met - de in de oorlog zo schandelijk geschonden - mensenrechten: niet discrimineren, geen mensenrechten en civiele vrijheden schenden, ook niet in oorlogstijd. De centrale zin is 'the health of my patiënt will be my first consideration'. Die zin zal na 1948 nog vaak worden aangehaald in verband met de aanvaardbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek.[612]

De tekst van de VvG heeft de vorm van een eed, maar het 'afleggen van de tekst als eed' kon niet worden afgedwongen. De VvG had geen juridische status. Ook het nakomen van de richtlijnen kon niet met sancties worden afgedwongen. Wel was de eed - in 1948 en de jaren daarna - een internationaal ijkpunt voor artsenethiek.[613]

Vaak wordt gedacht dat de eed van Hippocrates vanaf de oudheid het leidend principe is geweest voor artsen en de artsenstand moreel op orde heeft gehouden. Uit de voorgaande hoofdstukken moge blijken dat dat niet het geval was.[614] *Meestal was het afleggen van de eed een formaliteit, die nodig was om een licentie te verkrijgen.*

611 Artseneed 2009, p. 19.
612 Zie H4 Verklaring van Helsinki.
613 www.wma.net/en/60about/70history/; Artseneed 2009, p. 19.
614 Zie H8.2 Middeleeuwen, Renaissance en zestiende eeuw t/m H8.8 Eerste helft van de 20ste eeuw.

In het ethische vacuüm na de Tweede Wereldoorlog werd voor de Verklaring van Genève teruggegrepen op de eed van Hippocrates, als boei, als reddingsmiddel, als gezamenlijk punt. De eed van Hippocrates was echter afkomstig uit een tijd waarin artsen weinig konden doen voor patiënten en moesten concurreren met andere genezers.[615] *In die zin paste de eed niet bij de 20ste eeuw, waarin de omstandigheden heel anders waren. Artsen in Nederland hadden bijvoorbeeld een wettelijk afgetimmerde positie met monopolistische trekken. De medische mogelijkheden waren toegenomen en zouden dat in de loop van de 20ste eeuw in snel tempo blijven doen. Die toename van mogelijkheden zorgde voor een nieuwe, andere ethische problematiek.*[616]

Daarmee wil niet zijn gezegd dat de eed geen waarde meer had in de 20ste eeuw. De eed had vooral reflectieve waarde. De eed gaf artsen de mogelijkheid zich persoonlijk te bezinnen op hun houding en prioriteitstelling binnen het beroep. Dat is belangrijk, maar voor de tweede helft van de 20ste eeuw was het niet genoeg. Voor de nieuwe problemen, die ontstonden door de explosieve groei van kennis en mogelijkheden, was ook regulatie van buitenaf nodig: bezinning vanuit de maatschappij, specifieke richtlijnen en maatregelen met sancties.[617]

615 Zie ook H8.1 Eed van Hippocrates.
616 Flashkar 1997, p. 1-3; Notton 1997, p. 47-50.
617 Zie H9 Medische macht, medische moraal.

Hoofdstuk 9

Medische macht, medische moraal

De ontdekking van sulfonamide - het eerste middel waarmee infecties bestreden konden worden - en even later penicilline vormden een keerpunt in de geneeskunde. Ten dode opgeschreven patiënten knapten zienderogen op. Voor het eerst hadden internisten een middel in handen, dat genezing bewerkstelligde en dat tevens de oorzaak van de ziekte wegnam.[618] Het enthousiasme was groot. Tientallen jaren fundamenteel bacteriologisch onderzoek hadden geleid tot deze ontdekking. Bewezen was dat fundamentele medische kennis uiteindelijk kon leiden tot effectieve geneeskunde. Het Verlichtingsideaal - dat kennis leidt tot geluk - was bewaarheid. Eindelijk zou de op trial-and-error gebaseerde geneeskunde kunnen plaatsmaken voor een geneeskunde die op wetenschap was gebaseerd.[619]

[618] Borst-Eilers 1993, p. 9-10; Mulder 1996, p. 33-34. Zie ook H8.8 Eerste helft twintigste eeuw.
[619] Mulder 1996, p. 40; Borst-Eilers 1993, p. 10.

9.1 Medische ontwikkelingen na de Tweede Wereldoorlog

De ontdekkingen volgden elkaar nu snel op. Meer antibiotica werden gevonden en ook andere geneesmiddelen: anti-epileptica, anti-hypertensiva, cytostatica, antipsychotica, antidepressiva.[620] De fysiopathologie kwam tot ontwikkeling. Ziekenhuizen en laboratoria gingen samenwerken[621] en er werden nieuwe diagnostische middelen ontwikkeld: laboratoriumonderzoek, röntgenapparatuur, apparatuur om long- en hartfunctie te meten, EEG- en ECG-apparatuur.[622]

Er konden steeds meer gegevens worden verzameld over de lichamelijke toestand van patiënten. Daardoor nam de kennis van het lichaam snel toe, evenals de kennis van de lichaamsfuncties en van verstoringen van lichaamsfuncties.[623] De chirurgie kon zich verder ontwikkelen: de anesthesiologie verbeterde en patiënten konden kunstmatig worden beademd en gevoed. Er kwam een hele medische industrie op gang: er werden kunstnieren, couveuses en hartlongmachines geproduceerd. In de ziekenhuizen kwamen intensive care-afdelingen met beademingsapparatuur. Hartchirurgie, transplantatiechirurgie en chirurgie bij pasgeborenen kwamen tot ontwikkeling.

Het geloof in de medische vooruitgang bloeide. 'Interventie' werd de leidraad voor medisch handelen. Konden artsen uit de 18e/19e eeuw weinig doen, nu werd van artsen verwacht dat zij alle beschikbare technieken inzetten om voor patiënten te doen wat mogelijk was, tot op de grens van het onmogelijke.[624]

De explosieve medisch-technische ontwikkelingen droegen ertoe bij dat de arts-patiëntrelaties nog paternalistischer werden dan ze al waren. Met het ter beschikking komen van diagnostische techniek en pathologische kennis verschoof de aandacht van de zieke naar de ziekte. De zieke verdween uit het verhaal.

Artsen uit de 18e-19e eeuw waren afhankelijk geweest van de zieke en moesten wel goed luisteren, want zij hadden het verhaal van de zieke nodig om zich een beeld van de ziekte te kunnen vormen. Zij moesten bovendien voorzichtig zijn met hun reputatie, omdat ze weinig konden doen.[625] Nu artsen zoveel diagnostische middelen ter beschikking hadden werd de zieke beschouwd als drager van een ziekte die met behulp van diagnostisch onderzoek kon worden opgespoord. De diagnostische testen werden gezien als objectieve middelen met objectieve uitkomsten. Dat maakte dat artsen minder geïnteresseerd waren in het subjectieve verhaal van de patiënt. De situatie keerde om: de arts was niet meer afhankelijk van het verhaal van de patiënt, maar de patiënt werd afhankelijk van het verhaal van de arts. De arts bepaalde wat werd onderzocht,

[620] Engberts 1997, p. 8.
[621] Zie ook H8.8 Eerste helft twintigste eeuw.
[622] Borst-Eilers 1993, p. 10; Mulder 1996, p. 64-65.
[623] Mulder 1996, p. 40-41.
[624] Mulder 1996, p. 63.
[625] Mulder 1996, p. 53.

interpreteerde uitslagen en schreef voor. Arts en patiënt hadden beide vertrouwen daarin.[626] Van de patiënt werd volgzaamheid verwacht, hij had een ondergeschikte rol: ontblootte zijn lichaam, liet het onderzoeken - al of niet inwendig en al of niet met gebruik van instrumenten.[627]

Het paternalisme en de ongelijkheid binnen arts-patiëntrelaties werden versterkt door een aantal sociale en organisatorische ontwikkelingen in de 20ste eeuw:

- Er waren meer ziekenhuizen gekomen. Binnen de muren van het ziekenhuis waren artsen heer en meester. Patiënten hadden weinig te vertellen. Sowieso was het een intimiderende situatie voor patiënten om in een ziekenhuis opgenomen te zijn.[628]
- In de 20ste eeuw waren er ook ziektekostenverzekeringen gekomen voor mensen die niet genoeg geld hadden om medische zorg te betalen.[629] Het Ziekenfondsenbesluit uit 1941 bepaalde dat een ziektekostenverzekering 'voor loontrekkers onder een bepaald bedrag' verplicht was.[630] Patiënten van een ziekenfonds - 'fondspatiënten' - werden behandeld door de artsen die bij het betreffende fonds waren aangesloten. Artsen kregen aanzienlijk minder geld voor de behandeling van een fondspatiënt dan het bedrag dat zij van particuliere patiënten konden vragen. Fondspatiënten waren meestal niet in de positie dat zij eisen konden stellen aan de behandeling. Het onderscheid in fondspatiënten en particulieren versterkte de ongelijkheid binnen de arts-patiëntrelatie.

9.2 Kentering

Begin jaren '60 werd Nederland wreed gewekt uit de vooruitgangsroes doordat er een groot aantal ernstig gehandicapte baby's werd geboren bij vrouwen die tijdens de zwangerschap Softenon® (thalidomide) voorgeschreven hadden gekregen tegen ochtendmisselijkheid, de eerder genoemde 'Softenon®-affaire'.[631] De Softenon®-affaire maakte duidelijk dat medische interventie ongewenste bijwerkingen kan hebben en dat interventie blijvende schade kan aanrichten.[632] De vooruitgang bleek niet alleen geluk, maar ook ongeluk te kunnen brengen.

626 Mulder 1996, p. 52-55.
627 Mulder 1996, p. 53.
628 Noack en Fangerau 2006, p. 79; Mulder 1996, p. 208-214.
629 Noack en Fangerau, p. 80-81.
630 http://nl.wikipedia.org/wiki/Ziekenfonds.
631 Zie ook H5.2 Schandalen.
632 In H5.2 Schandalen is al gewezen op de consequenties van de Softenon®-affaire betreffende het medisch-wetenschappelijk onderzoek: de noodzaak van medisch-wetenschappelijk onderzoek voorafgaand aan toepassing en de noodzaak van ethisch verantwoord omgaan met onderzoek en onderzoeksresultaten.

Kort daarna - in 1969 - publiceerde J. van den Berg, hoogleraar en zenuwarts te Leiden 'Medische macht en medische ethiek'. Dit boek was een aanklacht tegen 'de wreedheid' van het medisch interventionisme.[633] Van den Berg beschreef - rijk met foto's geïllustreerd - zwaar geschonden mensen die met ingrijpende therapieën in leven werden gehouden en daarmee waren veroordeeld tot een deerniswekkend bestaan.[634] Resten mens - bijvoorbeeld een hoofd met een stuk romp - werden in leven gehouden aan machines en slangen.[635] De prijs daarvoor was lijden.

In zijn boek betoogt Van den Berg 'dat het verlengen van leven geen doel op zich is'. In vroeger tijd hadden artsen de plicht gehad om alle middelen in te zetten om te proberen het leven van patiënten te redden.[636] Nu was de situatie anders: er was technisch zo veel mogelijk dat artsen 'medische macht' hadden. 'Met die medische macht moeten artsen niet zonder meer alles doen wat mogelijk is om een leven te behouden, maar zich afvragen of het zinvol is dat leven te behouden. Artsen moeten bij die afweging het belang van de patiënt voor ogen houden', aldus Van den Berg. Hij sprak artsen aan op de zinvolheid van hun handelen.[637] Van den Berg streefde (nog) niet naar zelfbeschikking voor patiënten.[638]

In dezelfde tijd (1966) werd internationaal door H. Beecher[639] onder de aandacht gebracht dat de vooruitgang in de zin van het vinden van nieuwe middelen en methoden ook veel menselijk leed met zich had meegebracht. Dat er mensen bewust ziek waren gemaakt in de hoop anderen in de toekomst te kunnen genezen. Beecher bracht de ethische kant van de ontdekkingsmethoden onder de aandacht. Beecher wees, net als Van den Berg, op het belang van zelfregulatie en zelfreflectie. Hij benadrukte het belang van bezonnenheid, integriteit en empathie, met andere woorden de innerlijke kwaliteit van artsen.[640]

Los van de schandalen en ontsporingen raakte het blinde vooruitgangsgeloof aan het wankelen door de teleurstelling over de resultaten. Het aandrijvend motief voor de medische ontwikkelingen was dat er middelen zouden worden gevonden, die - net als de antibiotica - genezing teweeg zouden brengen. De hoop was dat tevens de oorzaken van ziekten opgespoord en weggenomen zouden kunnen worden.

633 Van den Berg 1969, p. 48.
634 Van den Berg 1969, p. 25-34.
635 Van den Berg 1969, p. 29.
636 Van den Berg 1969, p. 19 en p. 47.
637 Van den Berg 1969, p. 47-49.
638 Engberts 1997, p. 10-11.
639 De al eerder genoemde anesthesioloog en onderzoeker, die in de Tweede Wereldoorlog in Noord Afrika soldaten aan het front had behandeld. Zie ook H5.2 Schandalen.
640 Zie H5.2 Schandalen.

Het teleurstellende resultaat was dat er - ondanks alle prachtige ontdekkingen die waren gedaan na de Tweede Wereldoorlog - geen oplossing was gevonden voor ziekten als kanker, suikerziekte en MS.[641] Voor veel ziekten gold dat de toestand van de zieke wel verbeterde, maar dat hij niet genas. In de jaren '70 werd vastgesteld dat er veel 'halfweegse technologie' was gekomen, maar geen middelen die ziekten konden genezen. Veel ziekten waren met behulp van de ontdekte middelen chronisch geworden. De oorzaken van de meeste ziekten waren nog steeds onbekend.

Teleurstellend was ook dat de diagnostiek, die ontegenzeggelijk tot meer kennis, inzicht en zekerheid had geleid, geen absolute zekerheid gaf. Een arts had een bepaalde verwachting van waaruit hij besliste wat zou worden onderzocht. Bovendien was de betekenis van een testuitslag niet altijd duidelijk.[642]

Het feit dat veel ziekten maar gedeeltelijk konden worden verlicht en chronisch waren geworden, schiep nieuwe problemen. In de jaren '70 werd duidelijk dat er baten waren en lasten, dat behandelingen geld kosten en dat er keuzen moesten worden gemaakt.[643] Geneeswijzen verschilden in effectiviteit, lasten, risico's en kosten.[644]

Een ander probleem was dat de ontwikkelingen zo snel waren gegaan dat de tijd voor kritische bezinning en evaluatie had ontbroken: niet alleen voor individuele artsen, maar ook voor de beroepsgroep. Veel therapieën waren ingevoerd zonder dat het effect ervan was bewezen. Daardoor waren er onwerkzame behandelingen ingevoerd en wist de beroepsgroep die zich bewust werd dat interventie geen doel op zich is, niet goed welke behandelingen werkzaam waren en welke niet.[645]

9.3 Medische ethiek en gedragscodes

Bestonden er morele richtlijnen voor artsen in de 20ste eeuw? In 1936 werd in opdracht van het hoofdbestuur van de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst geïnventariseerd 'wat er geschreven en ongeschreven bestaat op het gebied van de geneeskundige fatsoensleer' in een boekje 'Medische ethiek', geschreven door M. Colenbrander et al. In 1941 verscheen een ongewijzigde tweede druk. In het voorwoord wordt gezegd: 'Deze 'Medische Ethiek' is een neerslag van de 'communis opinio' van een groot aantal Nederlandse artsen'. en is bedoeld als morele richtlijn.'[646]

641 Mulder 1996, p. 32-33.
642 Mulder 1996, p. 55.
643 Mulder 1996, p. 35-36.
644 Mulder 1996, p. 34.
645 Borst-Eilers 1993, p. 12.
646 Ten Bokkel Huinink et al.1941, p. 5.

In het geschrift is het uitgangspunt dat men zonder 'roeping' het geneesheerschap niet ten volle goed kan uitoefenen. De arts is de dienaar van de zieke mens. Dat is de reden dat het publiek achting heeft voor de medische stand. 'Ten opzichte van de behartiging van de belangen van de patiënt kunnen wij niet principieel genoeg zijn'. Dit is ook de basis van de collegialiteit. 'Echte collegialiteit' berust op het samen najagen van een ideëel doel, zo staat er. 'Fouten tegen de ethiek worden vooral gemaakt door hen die het aanvoelen van deze dingen ontbreekt.' 'Zo iemand had geen arts moeten worden'.[647]

'Alleen een goed mens kan een goed arts zijn'. De medicus moet tal van mooie karaktereigenschappen hebben: toewijding, zorg, tact, geduld.[648] Hij moet ook opgewekt, vlot, soepel in de omgang zijn en beheerst. Hij moet beslist zijn en geen twijfel laten zien. De arts-patiëntrelatie berust op vertrouwen. Een arts wordt niet geacht reclame voor zichzelf te maken en in het openbare leven dient hij van onbesproken gedrag te zijn.[649]

In deze 'Medische ethiek' van de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst worden ook richtlijnen gegeven over hoe om te gaan met collega's, apothekers, verpleging, ziekenfondspatiënten, armen, het beroepsgeheim etc.[650] Verder wordt uitgelegd wat bemiddeling, tuchtrecht en rechtspraak inhouden en worden de voor- en nadelen van deze (in de WUG en Medische Tuchtwet geregelde) middelen om ontsporingen te corrigeren/berechten besproken.[651]

Opmerkelijk is dat er in de jaren '30-'40 vooral een vanzelfsprekende koppeling was tussen een hoog moreel en het artsenberoep. Dit hoogstaande zelfbeeld had een - uit de tijd van Hippocrates overgebleven - element van combinatie van priesterschap en arts-zijn in zich.[652] Men was arts omdat men daartoe was 'geroepen'. Samen met andere geroepenen (collegae) wijdde men zich aan hetzelfde hoge doel: het dienen van de zieke mens. Het hoge moreel van de Verlichtingsartsen - verwoord in de lofzangen van Vic d'Azyr[653] - is ook terug te vinden in dit zelfbeeld, geformuleerd door de beroepsgroep.

In 1959 verscheen er een derde druk, 'Medische ethiek en gedragsleer' geheten. Het beeld van de arts als geroepen dienaar van de zieke mens is hetzelfde gebleven. Maar verder is deze 'Medische ethiek en gedragsleer' een grondige herziening, 'omdat er in 18 jaar veel is veranderd in de beroepsuitoefening en omdat de medicus steeds meer in contact komt met de samenleving' aldus het voorwoord.[654]

647 Ten Bokkel Huinink et al.1941, p. 6.
648 Ten Bokkel Huinink et al.1941, p. 9.
649 Ten Bokkel Huinink et al.1941, p. 14-19.
650 Ten Bokkel Huinink et al.1941, p. 27-123.
651 Ten Bokkel Huinink et al.1941, p. 124-141.
652 Ten Bokkel Huinink et al.1941, p. 6.
653 Zie H8.5 Verlichting.
654 Van Berkestein et al. 1959, p. 9.

'De arts heeft nu naast verantwoordelijkheid tegenover zijn geweten, verantwoordelijkheid tegenover de buitenwereld te dragen.' Er wordt veel gevraagd van de arts: hij moet wetenschappelijke kennis bijhouden, patiënten op de juiste manier bejegenen, een band met hen vormen en er wordt door het publiek gelet op artsen. 'In een baai met zoveel klippen is het niet meer mogelijk uitsluitend op het kompas van de eigen intuïtie te varen'. 'Medische ethiek en gedragsleer' is bedoeld als loods.[655]

Er wordt uitgelegd dat ethiek het fundament biedt voor een zo goed mogelijk objectief verantwoord persoonlijk oordeel in een concrete situatie. De omschrijving van wat ethiek is, staat ver af van wat medische ethiek in de 21ste eeuw inhoudt.[656] 'Ethiek is een systeem van hoge motieven welke de mens ontleent aan zijn levensbeschouwing'. Voor artsen in Nederland zijn dat vanzelfsprekend de christelijke en humanistische idealen,[657] al moeten artsen rekening houden met de overtuigingen van andersdenkenden.[658] De arts moet zich richten naar die idealen. In de praktijk houdt dat in dat hij hulp verleent aan mensen, die in nood verkeren, met volle inzet van kennis, karakter, toewijding en deskundigheid. Het houdt ook in dat de arts - zoals is voorgeschreven door de WMA - 'absolute eerbied voor het leven' moet hebben en het leven moet behouden, ook als dit lijden teweegbrengt.[659]

Deze officiële richtlijn uit 1959 maakt duidelijk hoe baanbrekend Van den Berg is, als hij 10 jaar later de wrede gevolgen van deze regel aan de kaak stelt en oproept tot bezinning op het handelen.[660]

De gedragsleer in deze 'Medische ethiek en gedragsleer' omvat geen inhoudelijke aspecten, maar is vooral een medische etiquette. Net als in de voorgaande druk worden richtlijnen gegeven voor de omgang met instanties en aspecten, waar artsen mee te maken krijgen.[661] Wat betreft 'proeven op mensen' wordt verwezen naar de richtlijnen van de Gezondheidsraad uit 1955.[662]

Opnieuw wordt het belang van een goed karakter en toewijding benadrukt. Wie ze niet bezit moet hard daaraan werken. Ook moeten artsen de snelle wetenschappelijke ontwikkelingen zien bij te houden in de vakliteratuur, zodat zij hun patiënten geen mogelijkheden onthouden.[663]

655 Van Berkestein et al. 1959, p. 9.
656 Zie H2 Ethiek en H9.10 Vernieuwing artseneed.
657 Van Berkestein et al. 1959, p. 10.
658 Van Berkestein et al. 1959, p. 254-278.
659 Van Berkestein et al. 1959, p. 12-17.
660 Zie H9.2 Kentering.
661 Van Berkestein et al. 1959, p. 41-295.
662 Van Berkestein et al. 1959, p. 279-283; Zie H5.1 Vroege ontwikkelingen.
663 Van Berkestein et al. 1959, p. 32-33.

De laatstgenoemde aspecten - in combinatie met zo goed als 24-urige beschikbaarheid - maakten dat van artsen in de jaren '60 eigenlijk het onmogelijke werd gevraagd en dat het bijna niet anders kon dan dat er steken vielen. In de jaren '70 viel de hoge toren van de bijna volmaakte priester-arts dan ook om. Dat was niet zozeer het gevolg van voortschrijdend inzicht van de beroepsgroep als wel van maatschappelijke ontwikkelingen.

Van den Berg en Beecher wezen eind jaren '60 op het belang van zelfregulatie en bezinning van artsen. Artsen moesten nadenken over de zinvolheid van hun handelen, zij moesten integer en invoelend zijn en zich richten op het belang van hun patiënten. Het feit dat Van den Berg en Beecher een beroep deden op het verantwoordelijkheidsgevoel van artsen - regulatie van binnenuit - en niet aanstuurden op regulatie van buitenaf, paste in de context van de jaren '60. Pas later zouden er meer extern regulerende artsencodes komen.

9.4 Vanaf de jaren '70

De belangrijkste ontwikkeling vanaf de jaren '70 was het gelijkwaardiger worden van de arts-patiëntrelaties. Al doelde Van den Berg met zijn veelgelezen 'Medische macht en medische ethiek' nog niet op de medezeggenschap van patiënten, zijn boek bracht wel een belangrijke boodschap over, die aansloeg bij een breed publiek. De boodschap was dat de nieuwe vondsten en mogelijkheden van de geneeskunde, in combinatie met de paternalistische arts-patiëntverhoudingen, patiënten in een benarde positie hadden gebracht. Dat de positie van patiënten dringend verbetering behoefde.[664]

Deze boodschap viel op vruchtbare bodem in de jaren '60-'70, waarin alom de roep om 'inspraak en gelijke rechten' klonk. Ook patiënten wilden emancipatie: meer zeggenschap krijgen over zichzelf en meer de gelegenheid om zelf keuzen te maken. Patiënten wilden rechten krijgen.[665]

De paternalistische arts-patiëntrelaties voldeden niet meer. De tijd was rijp voor verandering. Dat kwam ook doordat het opleidingsniveau van de bevolking was toegenomen. Er waren meer goed opgeleide patiënten. 'Gezondheid' en 'geneeskunde' waren populaire onderwerpen in de media. Daardoor was medische kennis toegankelijker geworden. Veel patiënten waren mondiger dan vroeger en artsen waren niet meer vanzelfsprekend afkomstig uit vooraanstaande families. Er waren ook artsen uit andere lagen van de bevolking gekomen. Het verschil in maatschappelijke status tussen artsen en patiënten was kleiner geworden.[666]

664 Engberts 1997, p. 11.
665 Zie ook H5.1 Vroege ontwikkelingen; Cense 1991, p. 1153-1156.
666 Cense 1991, p. 1154.

Daarbij kwam nog een andere ontwikkeling die de verhoudingen veranderde. Vanaf de jaren ’70 maakten artsen niet langer alleen de dienst uit in de gezondheidszorg. Experts uit andere disciplines - economen, juristen, sociologen en ethici - dachten mee en kregen invloed op de regelgeving en op de organisatie van de gezondheidszorg. Ook werden er patiëntenverenigingen opgericht. Patiëntenverenigingen verzamelden empirische kennis over bepaalde ziekten en waren aanspreek- en voorlichtingspunt voor patiënten[667]

Terugkijkend in het licht van deze ontwikkelingen is het begrijpelijk waarom in de eerste VvH uit 1964 informed consent geen plaats kreeg - de richtlijnen van de CvN ten spijt - en in de tweede VvH uit 1975 wel. Voor de jaren ’70 was de artsengemeenschap nog niet toe aan informed consent. Daarna was het een must.[668]

9.5 Regulering vanuit de beroepsgroep

De KNMG reageerde op de veranderingen in 1978 met een uitgave van nieuwe ‘Gedragsregels voor artsen’, bijna twintig jaar na ‘Medische ethiek en gedragsleer’.[669] De nieuwe ‘Gedragsregels voor artsen’ waren gebaseerd op ‘datgene wat door de medische professie wordt verstaan onder zorgvuldig handelen, de beroepsuitoefening in ruime zin betreffende’. In het voorwoord staat dat de ontwikkelingen zo snel zijn gegaan, dat het niet eerder lukte nieuwe algemeen aanvaarde opvattingen en gedragsregels vast te leggen, maar dat er weer behoefte was aan een leidraad, vooral onder jonge artsen.[670]

De cultuuromslag van de jaren ’60-’70 had effect gehad op de beroepsgroep: in het voorwoord staat expliciet dat overal waar ‘hij’ staat, ‘hij/zij’ moet worden gelezen. Het was niet meer vanzelfsprekend dat een arts een man is. Ook was er medezeggenschap gekomen. Voor het formuleren van de nieuwe gedragsregels waren leden van de KNMG geraadpleegd. De inspraak van KNMG-leden, afdelingsbesturen etc. had tot wijzigingen geleid die waren verwerkt in het uiteindelijk door de Algemene Ledenvergadering goedgekeurde tweede concept.[671]

De regels in de ‘Gedragsregels voor artsen’ zijn kort geformuleerd, zonder uitleg:

(I) Algemene gedragsregels, (II) Speciale onderwerpen (o.a. proeven op mensen, euthanasie, etc.) (III) Officiële teksten (o.a. de Eed van Hippocrates, de Verklaring van Helsinki (1975), Abortusrichtlijnen van de KNMG (1971) etc.)

Met nadruk wordt gezegd dat het gaat om ‘richtlijnen’ en dat in concrete situaties, indien goed beargumenteerd, enigszins van de regels kan worden afgeweken. Dat bij

667 Cense 1991, p. 1154.
668 Zie H3.6 Code van Neurenberg, H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964 en H4.3 Tweede versie in 1975.
669 Zie H9.3 Medische ethiek en gedragscodes.
670 Maats et al. 1978, p 5.
671 Maats et al. 1978, p 5.

beoordeling van het handelen achteraf, bijvoorbeeld in het tuchtrecht, de concrete situatie van het grootste belang zal zijn.

In tegenstelling tot de gedragscode uit 1959 gaan deze gedragsregels verder dan medische etiquette. Het zijn voorschriften die ingrijpen in de praktijkvoering: o.a. regels voor inrichting en organisatie, regels voor declaratie etc.[672]

- 1. Algemene regel: De arts zal ernaar streven elke patiënt, die zich bij hem vervoegt … de voor diens klachten en/of ziekten meest adequate behandeling te verstrekken, zoals die onder zijn beroepsgenoten gebruikelijk is.
- 3. De arts dient niet alleen zijn kennis en vaardigheden op peil te houden, maar zo mogelijk ook een bijdrage te leveren aan de verdere ontwikkeling van kennis en vaardigheden.
- 5. De arts moet zijn eigen grenzen kennen en die van collegae en zich onthouden van uitspraken en handelingen die gelegen zijn buiten het terrein van zijn kennen en kunnen.[673]

Bij ‘Gedragsregels ten opzichte van patiënten’ onder andere:

- 9. De arts moet begrip hebben voor de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt.
- 14. De arts zal geen opdracht aanvaarden, noch een verzoek inwilligen, die/dat in strijd is met zijn medisch-ethische opvattingen of met de gedragsregels die voor artsen gelden.
- 15. Hij moet de patiënt informeren, tenzij hij ervan overtuigd is dat dit slecht is voor de patiënt.
- 16. Voorafgaand aan een behandeling wordt de arts geacht ‘na goed begrip van zaken verleende toestemming’ te vragen (informed consent).[674]

Bij de ‘Speciale onderwerpen’ worden richtlijnen gegeven voor proeven op mensen.

- Een arts die op enigerlei wijze experimentele behandelingen of handelingen op mensen verricht of helpt verrichten of experimentele voorschriften geeft aan gezonde of zieke mensen, moet grondig kennis nemen van de Verklaring van Helsinki, van wettelijke uitspraken dienaangaande en van de over dit onderwerp verschenen literatuur.
- De patiënt moet op voor hem begrijpelijke wijze worden voorgelicht over het te verwachten nut en het mogelijke gevaar.
- Toestemming van de patiënt is vereist (i.c.).
- De arts moet open oog hebben voor bijwerkingen, complicaties, mogelijke gevaren van elke moderne of reeds jaren toegepaste behandeling.[675]

672 Maats et al. 1978, p. 8-10.
673 Maats et al. 1978, p. 7.
674 Maats et al. 1978, p. 8-9.
675 Maats et al. 1978, p. 19.

Bij de regels voor euthanasie wordt onderscheid gemaakt tussen passieve en actieve euthanasie. Passieve euthanasie - opzettelijk nalaten van levensverlengend handelen - is toegestaan.[676] Laatstgenoemde en vele andere gedragsregels vallen buiten het bestek van dit proefschrift.

De Gedragsregels voor artsen uit 1978 geven blijk van een keerpunt in het denken over medische ethiek en -regelgeving. In 1959 werd door de beroepsgroep vooral het belang van een goed karakter en fatsoen benadrukt en werd vertrouwd op de intuïtie en het inzicht van individuele artsen. Vanaf 1978 werden artsen geacht zich te houden aan door de beroepsgroep geformuleerde voorschriften en richtlijnen. De norm was wat de beroepsgroep verstond onder 'zorgvuldig handelen'. Dat was ook de maatstaf bij (tucht)rechtszaken.[677]

9.6 Ontwikkelingen vanaf de jaren '80

De medische gemeenschap was zich er eind jaren '60 van bewust geworden dat de explosieve groei van medische mogelijkheden keerzijden had.[678] Eind jaren '70 werd duidelijk dat er nog een ander probleem was: de kennis van artsen was achtergebleven. In 1978 zei K. Winkler[679] in zijn afscheidsrede: 'De explosie van kunde in de geneeskunde heeft geleid tot een explosie van onkunde bij de beroepsbeoefenaren.'[680] De ontwikkelingen waren sneller gegaan dan individuele artsen hadden kunnen bijhouden en - kwalijker - dan de beroepsgroep had kunnen bijhouden. In snel tempo hadden nieuwe interventiemethoden zich aangediend. Deze nieuwe interventiemethoden waren ontwikkeld op grond van wetenschappelijke kennis, maar de klinische werkzaamheid was niet onderzocht voordat ze werden toegepast. Dit uitblijven van 'zorgvuldige evaluatie vooraf' had ertoe geleid dat artsen waardevolle en waardeloze behandelingen ter beschikking hadden[681], maar het onderscheid niet konden maken. Ze wisten niet welke behandelingen nuttig waren en welke niet.[682]

Bovendien bleek de interdoktervariatie - onderling verschillende strategie en aanpak - groot te zijn bij het behandelen van een aantal aandoeningen en ook bij het overgaan tot operatie. Er was veel ruimte voor niet-wetenschappelijke overwegingen en het percentage onterecht uitgevoerde verrichtingen was groot.[683]

676 Maats et al. 1978, p. 19-20.
677 Maats et al. 1978, p. 5.
678 Zie ook H9.2 Kentering.
679 Hoogleraar besmettingsleer in Utrecht.
680 Borst-Eilers 1993, p. 10.
681 Mulder 1996, p. 143-144; Borst-Eilers 1993, p. 10-11.
682 Bijvoorbeeld het plaatsen van trommelvliesbuisjes bij kinderen met oorproblemen en het verrichten van een omleidingsoperatie bij dichtgeslibde halsslagaders blijken onwerkzame behandelingen te zijn. Borst-Eilers 1993, p. 10.
683 Borst-Eilers 1993, p. 12-16. Zie ook H9.2 Kentering.

Deze problemen sijpelden door in de media en het vertrouwen dat artsen zich altijd baseerden op de laatste stand van de wetenschap en deden wat het beste was, maakte plaats voor twijfel.[684] Een poging om het vertrouwen in de medische stand te herstellen was de invoering van Evidence Based Medicine. EBM houdt in dat alleen - in ieder geval zo veel mogelijk - diagnostische en therapeutische middelen worden gebruikt waarvan de effectiviteit wetenschappelijk is bewezen.

Randomized Controlled Trials[685] werden aangemerkt als superieure[686] methode om de veronderstelde werkzaamheid van interventies experimenteel te toetsen. Invoering van de RCT - als instrument om de waarde van medische mogelijkheden te beoordelen - betekende dat medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen een belangrijke rol ging spelen. Daarmee ging ook statistiek een belangrijke rol spelen in de gezondheidszorg. De waarde van een medische interventie werd uitgedrukt in kans op gezondheidswinst en kans op gezondheidsverlies: baten tegenover lasten en risico's.[687]

De RCT was niet alleen geschikt om de waarde van bestaande diagnostische en therapeutische middelen te onderzoeken, het was ook een veelbelovend middel om nieuwe methoden te ontwikkelen. Daaraan was grote behoefte. De medische vooruitgang had weliswaar veel goeds tot stand gebracht[688], maar er was ook nog veel halfweegse technologie die handenvol geld kostte.[689] De RCT werd aangegrepen als middel om verder te zoeken naar echte oplossingen.

In de praktijk was het zoeken naar vooruitgang aantrekkelijker dan de evaluatie van bestaande methoden. RCT's werden vooral bekostigd en ingezet ten behoeve van nieuwe vindingen en weinig ten dienste van het onderscheid tussen werkzame en niet werkzame behandelingen.[690] Publicatiedruk en commerciële belangen speelden daarbij een steeds belangrijker wordende rol.[691]

De klinische praktijk kon echter niet direct uit de voeten met de vindingen van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Vaak verschilde 'wat onderzoekers hadden gemeten' van 'wat artsen wilden weten'.[692] Wetenschappers en clinici spraken een verschillende taal. Nieuwe wetenschappelijke kennis moest worden 'vertaald' voor de

684 Borst-Eilers 1993, p. 12.
685 Zie ook H2.4 Medisch-ethische principes.
686 Boven gevalsbeschrijving, observatie van series patiënten, retrospectief - en prospectief vergelijkend onderzoek. Mulder 1996, p. 140-142.
687 Mulder 1996, p. 73.
688 Behandeling voor epilepsie-, astma-, hemofiliepatiënten en voor patiënten met glaucoom, hartfalen, diabetes, versleten heup. Bestrijding van pijn, koorts, jeuk, benauwdheid, misselijkheid, slapeloosheid. Zie ook H9.1 Medische ontwikkelingen na de Tweede Wereldoorlog; Mulder 1996, p. 77.
689 Zie ook H9.2 Kentering.
690 Mulder 1996, p. 68; H6.7 Waarde voor de gezondheidszorg.
691 Zie ook H6.7 Waarde voor de gezondheidszorg.
692 Mulder 1996, p. 157.

praktijk. Ook daarvoor was medisch-wetenschappelijk onderzoek nodig.[693] Omdat de onderzoeksgelden echter vooral naar vernieuwend onderzoek gingen was het voorlopige eindresultaat dat - ondanks de grote aantallen RCT's die jaarlijks werden uitgevoerd - de EBM achterbleef en het probleem van de werkzame en niet werkzame therapieën, waarvan de beroepsgroep niet wist welke effectief en welke ineffectief waren, niet was opgelost.[694]

Het vertrouwen in de gezondheidszorg verbeterde niet, de scepsis bleef. Eind 20ste, begin 21ste eeuw werd duidelijk hoezeer de commercie greep had op beslissingen van artsen en hoe vaak er sprake was van de een of andere vorm van belangenverstrengeling. Berichten daarover verschenen in de pers. De invoering van de regel dat belangenverstrengeling moest worden gemeld en openbaar gemaakt, zou het wantrouwen moeten wegnemen. Er werd gestreefd naar transparantie en openheid.[695]

De pogingen om het vertrouwen te herstellen konden echter niet op tegen schandalen, berichten over nalatigheden, bezuinigingen, wachtlijsten en de macht van de verzekeringsmaatschappijen. Transparantie kon niet op tegen het afbrokkelen van de morele basis.[696]

Het is opmerkelijk dat er bij het publiek naast dit gebrek aan vertrouwen in de gezondheidszorg een bijna redeloos vertrouwen in medisch-wetenschappelijk onderzoek overeind is gebleven: het vertrouwen dat uiteindelijk voor alles een remedie zal worden gevonden, als er maar geld voor onderzoek beschikbaar komt. Blijkbaar zijn de problemen rond medisch-wetenschappelijk onderzoek[697] niet of in veel mindere mate tot de buitenwereld doorgedrongen.[698]

Het is ook opmerkelijk dat het vertrouwen in artsen groot was in de tijd dat artsen weinig meer te bieden hadden dan aandacht en vertroosting[699] en dat het vertrouwen een deuk opliep in de tijd dat zoveel aandoeningen effectief gediagnostiseerd en - in ieder geval deels - bestreden konden worden. Misschien was de gezondheidszorg zo ingewikkeld geworden dat de leek het niet meer kon overzien? Het kan ook een aanwijzing zijn voor het belang van het menselijk aspect. Dat tijd, zorg en aandacht belangrijke factoren zijn voor behoud van vertrouwen in de medische stand.[700]

693 Falkenburg 2000, p. 9-15.
694 Zie ook H6.6 Waarde van onderzoek.
695 Jaarverslagen CCMO.
696 Lombarts 2016, p. 60-61.
697 Zie ook H11 Doelen en belangen en H12 Integriteit.
698 Hertzberger 2019, p. 59.
699 Zie ook H8.4 Achttiende eeuw.
700 Lombarts 2016, p. 13-70.

9.7 Nieuwe wetten

De roep om 'recht op informatie' en 'recht op zelfbeschikking' voor patiënten - die begon in de jaren '70 - werd uiteindelijk vertaald in de WGBO, de Wet Geneeskundige Behandelings-Overeenkomst. De WGBO trad in werking in 1995.[701] Voortaan moesten arts[702] en patiënt een overeenkomst sluiten, de behandelingsovereenkomst. De overeenkomst en verrichtingen in het kader van die overeenkomst vereisten informed consent.[703] In Hoofdstuk 10 wordt nader ingegaan op arts-patiëntrelaties.

Los van de wettelijke regeling van de behandelingsovereenkomst was er een betere wettelijke regulatie van de beroepsuitoefening nodig, omdat de WUG uit 1865 grote bezwaren had. In de WUG waren medische handelingen exclusief voorbehouden aan artsen. Verpleegkundigen die medische handelingen verrichten, waren formeel strafbaar. Niet-artsen mochten weliswaar - als 'verlengde arm' van een arts - medische handelingen verrichten, maar alleen in opdracht van die arts en onder diens toezicht. In de praktijk was dat geen haalbare situatie. Bovendien vielen de paramedische beroepen niet onder de wet en moest er voor ieder (nieuw) paramedisch beroep een aparte wet worden gemaakt.[704] De WUG sloot niet meer aan bij het uitgebreide professionele zorgaanbod en niet aan bij de veranderende positie van de patiënt: de autonome patiënt, die zelf keuzen kon maken. De WUG was een afspiegeling van de verhoudingen in het paternalistisch-monopolistische tijdperk.[705]

Na een voorbereidingstijd van 20 jaar werd het roer diametraal omgegooid en trad de Wet BIG (Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg) in werking, eveneens in 1995. Nu stond het in beginsel iedereen vrij om de geneeskunst te beoefenen. Het uitgangspunt was 'dat een autonome burger kan kiezen en weet waarvoor hij kiest'. Gevaarlijk handelen en ook potentieel gevaarlijk handelen werden strafbaar gesteld.

Naast de strafbaarstelling van (potentieel) gevaarlijk handelen is in de Wet BIG - bij wijze van begrenzing van de vrijheid om de geneeskunde te beoefenen - een systeem van titelbescherming en een systeem van voorbehouden handelingen opgenomen. Voor acht beroepen werd er beroepstitelbescherming geregeld: arts, tandarts, apotheker, gezondheidszorgpsycholoog, psychotherapeut, fysiotherapeut, verloskundige en verpleegkundige.[706] Beroepstitelbescherming houdt in dat bijvoorbeeld de titel 'arts' wordt verkregen door inschrijving in het - door de minister van VWS beheerde - 'BIG-register'. Men wordt dus geen 'arts' bij uitreiking van de artsenbul of het masterdiploma. Voorwaarde voor inschrijving in het BIG-register is uiteraard dat de opleiding tot arts is voltooid.

701 Cense 1991, p. 1154; Engberts 1997, p. 1-16.
702 Of andere behandelaar.
703 Zie H6.8 Informed consent en H7.2 Informed consent - de praktijk.
704 Engberts 2010, p. 135. Zie ook H8.7 Wet Uitoefening Geneeskunst.
705 Zie H9.1 Medische ontwikkelingen na Tweede Wereldoorlog.
706 Art. 3 Wet BIG.

Deze registratie - op grond van voltooide opleiding - is beperkt geldig. Iedere 5 jaar moet men zich herregistreren. Voor herregistratie moet worden aangetoond dat men voldoende praktijkervaring heeft en/of voldoende is bijgeschoold. Voor artsen werd deze plicht uitgesteld en ging pas in 2012 in werking, met dien verstande dat een registratie als arts na inschrijving in het BIG-register vijf jaar geldig is en dat artsen die voor 2013 hun artsdiploma hadden behaald zich voor 1 januari 2018 moesten laten herregistreren.[707] Voor de andere zeven beroepen met titelbescherming gold de plicht tot herregistratie al langer.

Beroepstitelbescherming houdt ook in dat zorgprofessionals, die niet in het BIG-register zijn ingeschreven, geen titels mogen voeren die suggereren dat dat wel het geval is. Bijvoorbeeld 'dokter 'of 'geneeskundige' om de indruk te wekken dat men 'geregistreerd arts' is.[708] Beoefenaren van de beroepen met beroepstitelbescherming zijn onderworpen aan het in de Wet BIG geregelde tuchtrecht.

Naast beroepstitelbescherming is er opleidingstitelbescherming geregeld in de Wet BIG.[709] Opleidingstitelbescherming houdt in dat men een titel als bijvoorbeeld 'diëtiste' of 'logopedist' pas mag voeren als men een door de minister van VWS erkende opleiding daartoe heeft voltooid; inschrijving in een register is niet vereist.[710]

Ingaan op de voorbehouden handelingen en op de positionering van 'nieuwe beroepen' als 'physician assistant', 'verpleegkundig specialist' en 'klinisch technoloog' valt buiten het bestek van dit onderzoek.

9.8 Gedragsregels voor artsen

Aansluitend bij de Wet BIG bracht de KNMG in 1994 een nieuwe beroepscode uit 'Gedragsregels voor artsen'.[711] De tekst van de Wet BIG is opgesteld in algemene termen. De term 'verantwoorde zorg' is een voorbeeld daarvan.[712] De gedragsregels en

[707] www.bigregister.nl/herregistratie/arts
[708] Engberts 2010, p. 136.
[709] Art. 34 Wet BIG.
[710] Engberts 2010, p. 137.
[711] In 2002 zijn deze gedragsregels opnieuw bekrachtigd door het federatiebestuur en in 2013 zijn twee kleine wijzigingen aangebracht (I.1 en III.3) betreffende het doelmatige en rechtmatige gebruik van voor de zorg bestemde gelden en middelen gelden. Gedragsregels voor artsen, p. 2, www.KNMG.nl (23-10-201).
[712] Tot 2016 bevatte de Wet BIG (art. 40) de kwaliteitsnorm 'verantwoorde zorg' voor solistisch werkende professionals. (Met ingang van 2016 werd die norm 'goede uitoefening van individuele gezondheidszorg'). De kwaliteitsnorm voor instellingen was geformuleerd in de Kwaliteitswet Zorginstellingen (KZi). Zowel de kwaliteitsnorm voor individuele beroepsbeoefenaren van art 40 Wet BIG als de KZi zijn per 2016 opgeheven; de kwaliteitsnormen voor zowel instellingen als individuele professionals zijn sindsdien ondergebracht in de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg. (Wkkgz)

richtlijnen[713] van de KNMG zijn gedetailleerder en geven invulling aan begrippen in de wettelijke regels.[714]

'De Gedragsregels voor artsen' zijn net als de voorgaande versie uit 1978 bedoeld als 'leidraad voor het handelen van de arts'.[715] Het doel van de KNMG was 'dat artsen handvatten worden geboden om invulling te geven aan hun professioneel handelen'. 'Leden van de KNMG en van een KNMG-beroepsvereniging zijn expliciet gebonden aan de gedragsregels en richtlijnen (…). De stukken van de KNMG kunnen door de civiele en tuchtrechter gebruikt worden als 'professionele norm' bij het toetsen van handelen van de arts'. Dat laatste impliceert dat ook niet-leden te maken kunnen krijgen met de gedragsregels van de KNMG. In de 'Gedragsregels voor artsen' wordt gezegd dat er soms een rechtvaardigingsgrond is om af te wijken van een regel. Daarvoor moeten goede redenen worden gegeven.[716]

De gedragsregels zijn normen die de relaties met patiënten, collegae, de wetenschap, het bedrijfsleven, publiciteit, de volksgezondheid en de maatschappij regelen.

- Algemene regel 1.1 luidt dat de arts zich laat leiden door bevordering van de gezondheid en het welzijn van de mens; door kwaliteit van zorg; door respect voor de zelfbeschikking van de patiënt; door het doelmatige en rechtmatige gebruik van voor de zorg bestemde gelden en middelen en door het belang van de volksgezondheid.
- Regel 1.3: de hulpverlening moet van goede kwaliteit zijn. Goede kwaliteit omvat de aspecten: deskundigheid, doeltreffendheid en doelmatigheid, patiëntgerichtheid, zorgvuldigheid en veiligheid. Bij- en nascholing zijn noodzakelijk, omdat de arts zijn medische kennis en vaardigheden op peil moet houden en waar mogelijk een bijdrage moet leveren aan de ontwikkeling daarvan.
- Over de relatie tussen arts en patiënt II.1: het hoofddoel van de relatie is adequate hulpverlening, de arts mag nooit misbruik maken van deze relatie.
- II.3: De arts moet de hulpverlening afstemmen op de reële individuele behoefte van de patiënt.

Wat betreft de omgang met collegae wordt een open opstelling gevraagd en men dient collegae goed te informeren. Ook is de waarneming voor collegae geregeld in de gedragsregels. De laatste regel luidt dat geschillen tussen een arts en een collega of andere hulpverlener primair binnen eigen kring dienen te worden opgelost (resp. III.1, III.6-9, III.12).

[713] Van tijd tot tijd neemt de KNMG standpunten in ten aanzien van onderwerpen die direct of indirect aan de orde komen in de gedragsregels voor artsen. Gedragsregels voor artsen, p. 2, www.KNMG.nl (23-10-2019).
[714] www.KNMG.nl (23-10-2019).
[715] Zie ook H9.5 Regulering vanuit de beroepsgroep.
[716] www.KNMG.nl (23-10-2019).

Wat betreft wetenschappelijk onderzoek:
- IV.1: De arts verleent indien mogelijk medewerking aan onderzoek, gericht op bevordering/verbetering van de volksgezondheid. Dit kan onderzoek zijn met een medische, psychologische, epidemiologische, farmacologische opzet.
- IV.4: De arts, die wetenschappelijk onderzoek verricht stelt het belang van de patiënt altijd boven het belang van zijn onderzoek en voorkomt daarmee iedere belangenverstrengeling, die de patiënt kan schaden. De arts aanvaardt slechts beloning voor het onderzoek voor zover deze in evenredige verhouding staat tot de door hem geleverde inspanningen.

9.9 Bespiegeling

In de Wet BIG wordt gesproken van'goede uitoefening van individuele gezondheidszorg'[717] *en in de WGBO over 'zorg van een goed hulpverlener'.*[718] *In de 'Gedragsregels voor artsen' wordt geëxpliciteerd wat onder 'goede uitoefening van individuele gezondheidszorg'en 'zorg van een goed hulpverlener' moet worden verstaan. Het gaat om zorg, die gezondheid en welzijn van de mens bevordert, zelfbeschikking respecteert en van goede kwaliteit is. Goede kwaliteit wil zeggen: deskundig, doeltreffend, doelmatig, patiëntgericht, zorgvuldig en veilig.*[719]

Met 'kwaliteit' worden dus vooral deskundigheid en professionele vaardigheid bedoeld. Kennis en technische vaardigheden van artsen moeten aan wettelijke kwaliteitseisen voldoen. Bij- en nascholing zijn daartoe noodzakelijk.[720] *Met andere woorden beroepsethiek is teruggebracht naar deskundigheid, vaardigheid, het volgen van richtlijnen en het niet overschrijden van regels. Zelfverstaan, bezinning en zichzelf de maat nemen - de reflexieve aspecten van normativiteit - zijn weggevallen.*

In 'Medische ethiek en gedragsregels' uit 1959 was een goed karakter het belangrijkste aspect van 'een goed arts zijn'.[721] *In de 'Gedragsregels voor artsen' uit 1994 worden aspecten als toewijding, betrouwbaarheid, openheid en eerlijkheid niet meer genoemd.*[722]

Het verdwijnen van de persoonlijke morele aspecten uit de Gedragsregels is opmerkelijk, omdat de menselijke kant belangrijk is voor behoud van vertrouwen in individuele artsen en in de beroepsgroep.[723] *Patiënten hebben niet alleen te maken met de deskundigheid en vaardigheid van artsen, maar ook met hun morele kwaliteit: intentie, innerlijke houding, belangenafweging etc.*

717 Sinds 2016. Zie H9.8 Gedragsregels voor artsen.
718 Zie H9.7 Nieuwe wetten.
719 Zie H9.8 Gedragsregels voor artsen.
720 Zie H9.7 Nieuwe wetten.
721 Zie H9.3 Medische ethiek en gedragscodes.
722 Zie H9.8 Gedragsregels voor artsen.
723 Zie H9.6 Ontwikkelingen vanaf de jaren '80; Lombarts 2016, p. 24-28 en p. 47-56.

In de loop van de geschiedenis is de aandacht van de artsengemeenschap als een slinger heen en weer gegaan tussen het instrumentele aspect - wat kan worden bijgedragen aan de oplossing van gezondheidsproblemen? - en het morele aspect - hoe wordt er omgegaan met patiënten?[724] *De eed van Hippocrates benadrukte alle aspecten van het morele. Galenus was gericht op het instrumentele. In de Middeleeuwen en bij Paracelsus was het morele weer het belangrijkst. Het accent lag op de christelijke naastenliefde.*

In de tijd van Boerhaave ging de aandacht uit naar het instrumentele, naar de wetenschappelijke ontdekkingen. In de Verlichting werd juist het morele aspect benadrukt en actief ingezet als compensatie voor de onmacht, ook om de concurrentiepositie te verstevigen. Het ging om de aandachtsvolle en vriendelijke bejegening, om plichtsbesef en om deugden als toewijding, zorg, mededogen en 'de juiste maat van gevoeligheid'. Het arts-zijn werd als een hoge roeping beschouwd.

In de 19e eeuw raakte het morele aspect in het slop, de aandacht ging uit naar betere terreinafbakening in een wettelijke regeling. In de eerste helft van de twintigste eeuw kwam het morele aspect weer tevoorschijn in de vorm van 'Medische ethiek en gedragsregels' van de KNMG. Het ging om een goed karakter en de daaruit voortvloeiende deugden. 'Alleen een goed mens kan een goed arts zijn'.

In het midden van de 20ste eeuw ging alle aandacht uit naar de nieuwe ontdekkingen. Eind jaren '60 - toen het interventionisme een eigen leven was gaan leiden - riep Van den Berg op tot een ethisch réveil: medische macht vraagt om bezinning.

Eind 20ste-begin 21ste eeuw ging de aandacht vooral uit naar vernieuwing en vooruitgang. Wat het normatieve betreft werd ingezet op externe regulatie.

Het is moeilijk te verklaren dat er in een tijd waarin de integriteit onder druk staat - door druk vanuit de commercie, werkdruk, onderzoeksdruk, publicatiedruk, het halen van targets, druk van verzekeringsmaatschappijen, belangenconflicten, vernieuwingsdrang, financieringsproblemen[725]*- wordt gerekend op goede deugden van artsen als openheid, eerlijkheid en matigheid, zonder dat er van tijd tot tijd hoeft te worden stilgestaan en gesproken over de morele kant van het beroep, over de deugden die van artsen worden verwacht. Misschien is het 'goede karakter' van artsen als vanzelfsprekendheid overgebleven uit de medische ethiek van de jaren '50-'60 - als verborgen premisse - en vertrouwt de beroepsgroep op het fatsoen, de intuïtie en het inzicht van individuele artsen.*[726] *Goed karakter als stabiele entiteit, iets dat er vanzelfsprekend is en niet - zoals kennis en vaardigheid - voortdurend onderhoud behoeft.*

In zekere zin herhaalt de geschiedenis zich: in een tijd van grote vooruitgang van de medische mogelijkheden is de aandacht vooral gericht op de instrumentele kant en raakt de bezinning op het persoonlijk handelen naar de achtergrond.[727]

724 Zie H8 Beroepsethiek voor artsen - geschiedenis en H9 Medische macht, medische moraal.
725 Zie H6.6 Waarde van onderzoek, H7.1 Belangen, H11 Arts en onderzoeker - doelen en belangen en H12 Arts en onderzoeker -integriteit.
726 Zie H9.3 Medische ethiek en gedragscodes en H9.5 Regulering vanuit de beroepsgroep.
727 Zie H9.1 Medische ontwikkelingen na Tweede wereldoorlog en H9.2 Kentering.

De Wet BIG is effectiever dan de WUG is geweest. In de Wet BIG zijn kwaliteitseisen opgenomen, eisen die erop zijn gericht de kwaliteit van de gezondheidszorg te bewaken. Dat is een groot goed. Het is ook een groot goed dat de KNMG gedragsregels en richtlijnen uitgeeft voor artsen en in nieuwe situaties met nieuwe richtlijnen komt. Desondanks ontbreekt een belangrijk aspect van normativiteit, want normativiteit is meer dan het volgen van regels. Wat ontbreekt is aandacht voor de interne regulering: de reflectie op en bevordering van de morele kant van het beroep. De reflectie op/stimulering van empathie en andere deugden, die relevant zijn voor de professie en de omgang met kwetsbare mensen.[728]

9.10 Vernieuwing artseneed

Sinds de invoering van de Wet BIG was het afleggen van een artseneed/-belofte geen vereiste meer bij de buluitreiking. Registratie in het BIG-register was noodzakelijke en voldoende voorwaarde om zich te presenteren als arts en het beroep - met de bijbehorende bevoegdheden - uit te oefenen.[729] In eerste instantie waren de medische faculteiten blij met de afschaffing van de wettelijke verplichting de eed/belofte te laten afleggen. Men was verlost van de eed/belofte uit 1878, waarvan de tekst niet meer representatief was voor de geneeskunde eind 20e/begin 21ste eeuw en niet aansloot bij het medisch-ethisch onderwijs dat geneeskundestudenten kregen. Bovendien was de taal verouderd.[730] De aflegging van de eed/belofte was verworden tot loos ritueel.[731]

Gaandeweg werd de afschaffing van de eed/belofte echter gevoeld als leegte. In brede kring rees de behoefte om de traditie te vernieuwen en met een geactualiseerde eed/belofte een moment van ethische reflectie in te lassen bij de bijzondere gelegenheid, dat een nieuwe arts zijn opleiding heeft afgerond en kan beginnen met de uitoefening van het beroep.[732]

De Nederlandse Federatie van samenwerkende UMC's (NFU) en de KNMG stelden gezamenlijk een 'Commissie Herziening Artseneed' in met de opdracht een nieuwe - aan de geneeskunde van de 21ste eeuw aangepaste - eed te formuleren. Sinds 2003 is het ritueel van eed-/belofte-aflegging met een nieuwe tekst weer hersteld aan de Nederlandse universiteiten.

De tekst van de nieuwe eed/belofte is bedoeld 'om de kandidaat zich te laten realiseren welke hoge principes hij voor ogen heeft'.[733] Het is niet verplicht de eed/belofte af te leggen en wanneer de eed/belofte wel wordt afgelegd is het nakomen van de gedane beloften niet wettelijk afdwingbaar. De aflegging van eed of belofte heeft

728 Lombarts 2016, p. 51-58.
729 Zie ook H9.7 Nieuwe wetten.
730 Zie ook H8.7 Wet Uitoefening Geneeskunde.
731 Erkelens 2001, p. 1461; Artseneed 2009, p. 4.
732 Artseneed 2009, p. 5.
733 Artseneed 2009, p. 5.

vooral symbolische betekenis. Het ritueel kan de eed-/belofte-aflegger, -afnemer en toeschouwers doen beseffen, dat de artsenprofessie door bepaalde waarden wordt beheerst en kan aldus voor enige ethische bewustwording op een belangrijk moment zorgen.[734] Wellicht realiseren de zojuist afgestudeerden zich een moment dat zij onderdeel gaan uitmaken van een lange traditie. Ook biedt de eed-/belofte-aflegging leden van examencommissies een handreiking om in hun toespraak bepaalde aspecten van het beroep onder de aandacht van de net-afgestudeerden te brengen.

Nederlandse artseneed 2003[735]

Ik zweer / beloof dat ik de geneeskunst zo goed als ik kan zal uitoefenen ten dienste van mijn medemens.
Ik zal zorgen voor zieken, gezondheid bevorderen en lijden verlichten.
Ik stel het belang van de patiënt voorop en eerbiedig zijn opvattingen.
Ik zal aan de patiënt geen schade doen.
Ik luister en zal hem goed inlichten.
Ik zal geheim houden wat mij is toevertrouwd. Ik zal de geneeskundige kennis van mijzelf en anderen bevorderen.
Ik erken de grenzen van mijn mogelijkheden.
Ik zal mij open en toetsbaar opstellen.
Ik ken mijn verantwoordelijkheid voor de samenleving.
Ik zal de beschikbaarheid en toegankelijkheid van de gezondheidszorg bevorderen.
Ik maak geen misbruik van mijn medische kennis, ook niet onder druk.
Ik zal zo het beroep van arts in ere houden.

Dat beloof ik / Zo waarlijk helpe mij God almachtig

In de tekst - waarin elementen uit de eed van Hippocrates en uit de oude artseneed zijn opgenomen en nieuwe elementen zijn toegevoegd - worden veel aspecten genoemd van het artsenberoep in de 21ste eeuw.[736] In de inleiding van het bijbehorend boekje schrijft de Commissie Herziening Artseneed 'dat de eed wordt beschouwd als tekst, die dient als *uitgangspunt* voor gewetensvol professioneel handelen'.[737]

Het afleggen van de eed/belofte heeft pas werkelijke waarde, wanneer de genoemde aspecten in de uitoefening van het beroep tot leven worden gebracht. De eedtekst markeert de voorrang van de beroepsnormen boven de eigenbelangen van de arts.[738] 'De waarde van de eed is gelegen in de waarden van de eed', aldus J. Soeharno.[739]

734 Soeharno 2014, p. 40.
735 Artseneed 2009, p. 7.
736 Zie ook H9.8 Gedragsregels voor artsen.
737 Artseneed 2009, p. 5.
738 Soeharno 2014, p. 38.
739 Soeharno 2014, p. 42.

Een ontbrekend element uit de eed van Hippocrates is de belofte om 'rein en vroom te zullen leven'.[740] In Nederland maakte het principe dat een arts van onbesproken gedrag behoort te zijn, lange tijd onderdeel uit van medische ethiek en tuchtrecht.[741] In 1978 verdween het als expliciete regel uit de Gedragsregels voor artsen, maar het bleef aanwezig als toetsingscriterium 'ondermijnen van het vertrouwen in de stand der geneeskundigen' in de Medische Tuchtwet.[742] Met de Wet BIG verdween het aspect van 'betamelijkheid' uit het tuchtrecht.[743] De tuchtrechter kan een arts, wiens gedrag niet te verenigen is met de uitoefening van het beroep - het gepleegd hebben van gewelds- of zedendelicten bijvoorbeeld - niet schorsen, omdat privégedrag niet valt onder de toetsingscriteria. In bepaalde tuchtrechtzaken wordt dit gevoeld als omissie. Op 2 december 2014 schreef de minister van VWS in een Beleidsbrief:

'Aanpassing van de tuchtnormen vind ik (…) wenselijk om te verduidelijken dat het tuchtrecht van toepassing kan zijn op handelingen die BIG-geregistreerden niet in de hoedanigheid van geregistreerde verrichten. Het gaat hierbij om handelen of nalaten dat een beroepsbeoefenaar niet betaamt. Gedacht kan worden aan zedendelicten.'[744]

Per 1 april 2019 is de zogenoemde tweede[745] tuchtnorm uit art. 47 van de Wet BIG aangepast en omvat nu '(…) handelen of nalaten in strijd met hetgeen een behoorlijk beroepsbeoefenaar betaamt.'

Het valt buiten het bestek van dit onderzoek om hierop verder in te gaan.

740 Zie H8.1 De eed van Hippocrates.
741 Zie H9.3 Medische ethiek en gedragscodes.
742 Zie H9.8 Gedragsregels voor artsen; Leenen 1996, p. 274.
743 Leenen 1996, p. 274.
744 Kamerstukken II 2014/15, 29282, nr. 211, p. 8. Een daarmee overeenstemmend wetsvoorstel tot wijziging van de tuchtrechtelijke toetsingscriteria is eind 2016 ingediend bij de Tweede Kamer; Kamerstukken II, 2016/17, 34629, nr. 2.
745 De eerste tuchtnorm van art. 47 Wet BIG omvat – ruwweg – 'tekortschieten in de zorg jegens de patiënt, diens naasten en/of nabestaanden'.

Hoofdstuk 10

Arts en onderzoeker - relaties

Veel artsen zijn zowel behandelend arts als medisch-wetenschappelijk onderzoeker. Zij hebben twee rollen tegelijk ten aanzien van de patiënten die zij hopen te includeren. Soms vallen die rollen zo goed als samen, soms helemaal niet.

In het ene uiterste wanneer inclusie in de studie naar verwachting het beste is voor de gezondheid van de patiënt en weinig extra belasting of risico's met zich meebrengt, is het verschil tussen de rollen klein. In academische ziekenhuizen wordt voor bepaalde ziekten een mengvorm van therapie en onderzoek aangeboden. Voorbeelden van deze 'geprotocolleerde zorg' zijn:
- de geprotocolleerde behandeling van leukemie bij kinderen.
- de geprotocolleerde behandeling van vroege reumatoïde arthritis.[746]

Tijdens de behandeling worden gegevens verzameld die belangrijk zijn om meer kennis te krijgen over de ziekte en over de behandeling van de ziekte.

In het andere uiterste - 'niet-therapeutisch' onderzoek[747] - brengt inclusie in een studie risico en belasting met zich mee voor de patiënt-proefpersoon en naar verwachting geen gezondheidsvoordeel. Soms moet zelfs de standaardtherapie die heilzaam is voor de patiënt, worden stopgezet gedurende de inclusieperiode.

Uiteraard zijn er tussenvormen tussen deze uitersten. Probleem is steeds dat de mate van gezondheidsvoordeel moeilijk van te voren te voorspellen is.

In hoeverre is de rol van behandelend arts op moreel verantwoorde wijze te combineren met de rol van onderzoeker wanneer die rollen niet samenvallen? Wanneer 'doen wat het beste is voor de patiënt' niet overeenkomt met 'wat vanwege de wetenschappelijke validiteit is vereist'? Hieronder worden de morele aspecten van de combinatie van de twee rollen beschouwd vanuit het perspectief van de arts-patiëntrelatie. In Hoofdstuk 11 worden de morele aspecten van de combinatie beschouwd vanuit het perspectief van doelen en belangen en in Hoofdstuk 12 vanuit het perspectief van de integriteit.

[746] www.zorgprotocollen.nl; www.LUMC.nl/ Nieuwsbrief parelsnoerinitiatief EAC/PSI 2013. Zie ook H20.4 Alternatieve methoden.
[747] Zie H2.1 Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

10.1 Arts-patiëntrelatie

De arts-patiëntrelatie is intrinsiek ongelijkwaardig. De arts is deskundig en de patiënt niet. Een patiënt gaat uit noodzaak een band aan met iemand die hij niet kent, omwille van diens kennis en ervaring. De patiënt is min of meer gedwongen de hem in eerste instantie onbekende zijn vertrouwen te geven, zijn kwetsbaarheid te laten zien en zich in letterlijke en figuurlijke zin bloot te geven. De uitkomst is onzeker.[748]

Het is voor de patiënt dus belangrijk dat hij erop kan vertrouwen dat de arts het beste met hem voorheeft: primair het (gezondheids)belang van de patiënt voor ogen heeft en hem geen onnodige schade zal toebrengen. De patiënt wil er ook op kunnen vertrouwen dat de arts weet wat hij doet en weet wat hij kan en wat hij niet kan.[749] De patiënt wil erop kunnen vertrouwen dat hij de juiste informatie krijgt. Bovendien wil de patiënt graag als gelijkwaardig mens worden behandeld.[750]

De positie van patiënten is verbeterd sinds de jaren '70. Arts-patiëntrelaties zijn gelijkwaardiger geworden en in de WGBO is vastgelegd dat er een behandelingsovereenkomst bestaat tussen arts en patiënt en dat patiënten informed consent behoren te geven voor verrichtingen in het kader van die overeenkomst.[751] Patiënten hebben meer inspraak. Toch moet worden beseft dat 'autonomie' en 'zelfbeschikking' grote woorden zijn voor beperkte mogelijkheden om sturing te geven aan het eigen bestaan.

In de praktijk komt de zelfbeschikking van patiënten neer op kiezen met wie een behandelingsovereenkomst wordt aangegaan (voor zover er keuze is), op betrokkenheid bij de besluitvorming en op toestemming geven voor of weigeren van een behandeling. Soms kan worden gekozen uit alternatieven. Patiënten hebben geen claimrecht. De mogelijkheid om een behandeling op te eisen is beperkt doordat artsen worden geacht binnen de grenzen van de professionele standaard te blijven. Patiënten hebben wel schildrecht: het recht om een behandeling te weigeren. Zij kunnen - op grond van artikel 10 en 11 Grondwet - aanspraak erop maken dat hun persoonlijke levenssfeer en lichamelijke integriteit niet worden geschonden.[752]

10.2 Soorten arts-patiëntrelatie

Arts-patiëntrelaties zijn - ook in de 21ste eeuw - verschillend van karakter. Grof geschetst zijn er drie modellen arts-patiëntrelatie: het paternalisme-model, het overleg-model en het het contract-model.[753]

[748] Zie ook H8 Beroepsethiek voor artsen -geschiedenis; Lombarts 2016, p. 47.
[749] Lombarts 2016, p. 58.
[750] Cense 1991, p. 1154; Algemene tips voor communicatie. Huisarts en Wetenschap 2007.
[751] Zie ook H9.4 Vanaf de jaren '70 t/m H9.7 Nieuwe wetten.
[752] Engberts 1997, p. 215-217.
[753] Cense 1991, p. 1153-1156; Krones en Richter 2006, p. 94-106; Emanuel en Emanuel 1992, p. 2221-2226.

In het 'paternalisme-model' is de arts dominant. Hij is de expert, de patiënt is relatief passief en afhankelijk. De arts bepaalt wat goed is voor de patiënt, hij heeft daarvoor objectieve, algemeen geldende criteria. Het uitgangspunt is dat de arts weet wat 'het beste' is op basis van zijn kennis en ervaring. Impliciet wordt aangenomen dat arts en patiënt dezelfde visie hebben op wat 'het beste' is.[754]

De arts stelt vragen, doet diagnostisch onderzoek, vertelt de patiënt over zijn medische toestand en stelt een prognose. Vervolgens doet hij de patiënt een voorstel voor therapie en noemt de alternatieven. De arts beoordeelt of de patiënt wilsbekwaam is en of hij heeft begrepen wat er is gezegd. Tenslotte vraagt de arts de patiënt om toestemming voor de voorgestelde therapie of ingreep.[755]

Een arts die zich paternalistisch opstelt, gaat vaak uit van stilzwijgende toestemming. Hij gaat ervan uit dat de patiënt akkoord gaat als hij geen bezwaar maakt.[756] De toestemmingsprocedure binnen een paternalistisch getinte arts-patiëntrelatie is een minimale vorm van informed consent. Er is wettelijk gezien weinig op aan te merken, maar de zelfbeschikking van de patiënt is minimaal.

In het 'overleg-model' staat de patiënt centraal en probeert de arts het perspectief van de patiënt te begrijpen en af te stemmen op de mens, die voor hem zit.[757] De patiënt is object en subject tegelijk. De arts heeft de (objectieve) medische en technische kennis en de patiënt de subjectieve kennis. De patiënt weet wat voor hem belangrijk of zelfs onopgeefbaar is. Hij kent zijn plannen en wil graag (mee)beslissen. Arts en patiënt wisselen uit. Indien de patiënt nog niet goed weet wat hij het belangrijkst vindt proberen arts en patiënt in gesprek met elkaar meer duidelijkheid daarover te krijgen.

In het overleg-model worden de ongelijkwaardigheid van de arts-patiëntrelatie - kennis en ervaring aan de ene kant, onzekerheid, angst, en hulpbehoevendheid aan de andere kant - en de afhankelijkheid van de patiënt onderkend.[758] 'Zorg voor de patiënt' en 'zelfbeschikking'[759] zijn daarin geen tegengestelde of concurrerende principes: er is aandacht voor het welzijn èn voor de wil van de patiënt. De arts doet zijn best de voorwaarden te scheppen, waaronder de patiënt zo autonoom mogelijk kan zijn. Hij spant zich in om de patiënt serieus te nemen als gelijkwaardige gesprekspartner ondanks het verschil in medische kennis. De patiënt neemt van zijn kant actief deel aan het gesprek en draagt mede verantwoordelijkheid.

754 De aanname dat de arts weet wat 'het beste' is voor de patiënt is discutabel, zeker in een multiculturele samenleving.
755 Krones en Richter 2006, p. 97-98.
756 De Beaufort 1985, p. 94.
757 Cense 1991, p. 1153-1156; Krones en Richter 2006, p. 99- 103; Emanuel en Emanuel 1992, p. 2221-2226.
758 Cense 1991, p. 1153-1156; Krones en Richter 2006, p. 99- 100.
759 Zie H10.1 Arts-patiëntrelatie.

Uiteraard draagt de arts de verantwoordelijkheid voor het uitvoeren van de handelingen waartoe wordt besloten.[760] De arts respecteert de voorkeuren van de patiënt, maar probeert - uit zorg voor de patiënt - niet meer zelfbeschikking te vragen dan de patiënt zelf wil hebben en kan hanteren.[761]
Het overleg-model heeft verschillende varianten:

- De *interpretatieve variant*, waarin de arts door vragen te stellen en de antwoorden van de patiënt samen te vatten of te parafraseren, probeert de patiënt erachter te laten komen wat voor de patiënt belangrijk is, wat zijn prioriteiten zijn en wat onopgeefbaar is.
- De *deliberatieve variant*. Arts en patiënt gaan evenals bij de interpretatieve variant met elkaar in gesprek, maar in de deliberatieve variant heeft de arts meer inbreng. De arts brengt ook zijn eigen mening naar voren, zegt wat in zijn ogen belangrijk is en kan proberen de patiënt daarvan te overtuigen.
- Bij *Shared decision making (SDM)* nemen arts en patiënt - als de medische feiten en persoonlijke prioriteiten en de consequenties van niet behandelen of van het uitstellen van therapie besproken zijn - gezamenlijk een beslissing over de verdere aanpak. Arts en patiënt worden het eens over het doel dat ze beogen, over kansen en risico's, over de verantwoordelijkheden van de arts en van de patiënt en over de rechten van de patiënt. De arts kan aanbevelingen doen, maar de beslissing nemen arts en patiënt samen. Desgewenst kunnen anderen - de partner, de familie, het behandelend team - bij de besluitvorming worden betrokken. De patiënt neemt verantwoordelijkheid voor de beslissing door een handtekening onder het informed consentformulier te zetten.[762]

In het derde model voor arts-patiëntrelaties - het 'contract-model' - wordt ervan uitgegaan dat de patiënt zelfstandig is en autonoom en in staat zelfstandig te beslissen. Hij is in staat informatie van de arts en zelf ingewonnen informatie van ervaringsdeskundigen of van internet in verband te brengen met eigen wensen en belangen en vervolgens een afweging te maken
Er zijn twee varianten van het contract-model:

- De *informed consent-variant*, waarbij de arts verantwoordelijk is voor de inbreng van medische kennis en voor het zo goed mogelijk informeren van de patiënt. De arts onthoudt zich echter van advies. Het uitgangspunt is dat de patiënt weet wat hij belangrijk vindt en desgewenst overlegt met familie en vrienden.[763] De patiënt neemt een beslissing en ondertekent een informed consentformulier.
- De *consument-variant*, waarbij de patiënt wordt gezien als een autonome consument, die op de vrije markt gezondheidszorgprestaties van artsen en/of ziekenhuizen

760 Cense 1991, p. 1154.
761 Krones en Richter 2006, p. 101.
762 Krones en Richter 2006, p. 102-103.
763 Krones en Richter 2006, p. 103-105.

inkoopt. De consument wint informatie in via voorlichtingsbrochures, internet en bij de arts. De arts informeert de patiënt over de te verwachten resultaten of complicaties. Dat doet de arts mede om latere claims te voorkomen.

10.3 Betekenis van de soorten arts-patiëntrelatie

In het paternalisme-model komt de ongelijkwaardigheid van de arts-patiëntrelatie het sterkst tot uiting. Als het goed is heeft de arts het (gezondheids)belang van de patiënt voor ogen en zet hij zich in voor de patiënt. De inbreng van de patiënt is minimaal: accepteren of weigeren van de voorgestelde behandeling.
In situaties, waarin geen tijd is voor overleg - noodsituaties waarin snel moet worden ingegrepen en situaties waarin patiënten bewusteloos of totaal de kluts kwijt zijn - is het noodzakelijk dat de arts beslist en de leiding neemt.[764]

Het overleg-model doet recht aan het feit dat arts-patiëntrelaties vertrouwensrelaties zijn. In de drie varianten van het overleg-model wordt ernaar gestreefd de asymmetrie betreffende de gelijkwaardigheid te verminderen. De kennis van de arts vertegenwoordigt niet zozeer overwicht, maar is mede voorwaarde voor zoveel mogelijk zelfbeschikking van de patiënt. De arts zoekt de balans tussen zorg en zelfbeschikking. De gelijkwaardige bejegening van de patiënt en de - op de patiënt afgestemde - uitleg heffen een deel van de asymmetrie op. De opstelling van de patiënt en de inspanningen van de arts zijn beide bepalend. Het overleg-model vergt nogal wat gespreksvaardigheid en tijd van artsen.[765]

De interpretatieve en deliberatieve variant van het overlegmodel betreffen de informatieuitwisseling. De derde variant van het overleg-model SDM gaat over besluitvorming. Uiteraard kan SDM worden gecombineerd met het interpretatieve of het deliberatieve model voor informatie-uitwisseling.[766]

Bij het contract-model is de patiënt vooral op zichzelf aangewezen: de zorg voor de patiënt beperkt zich tot het geven van informatie over het instrumentele en over consequenties. De zelfbeschikking van de patiënt is maximaal.[767] Dat neemt niet weg dat de patiënt doorgaans afhankelijk is en blijft van de indicatiestelling door de arts en van de kwaliteit van diens handelen.[768] De patiënt kan niet zomaar[769] medicamenteuze of chirurgische ingrepen claimen als daarvoor geen indicatie is.

764 Krones en Richter 2006, p. 97-98.
765 Emanuel en Emanuel 1992, p. 2226.
766 Emanuel en Emanuel 1992, p. 2221-2222; Krones en Richter 2006, p. 99- 103.
767 Emanuel en Emanuel 1992, p. 2224; Krones en Richter 2006, p. 99-106.
768 Cense 1991, p. 1155.
769 Afgezien van kosmetische verrichtingen en anti-conceptiemethoden.

De consument-variant van het contract-model is geschikt voor de niet-vergoede zorg, voor consulten en ingrepen die door de ziektekostenverzekeringen als niet direct noodzakelijk worden gezien en daarom niet worden vergoed, bijvoorbeeld kosmetische ingrepen.[770] De consument-variant van het contract-model is het model dat ten grondslag ligt aan 'de marktwerking in de zorg': de patiënt-consument die zelf uitzoekt waar de zorg goed en goedkoop is.

De aard van de arts-patiëntrelatie hangt mede af van het soort vraag, het soort gezondheidsprobleem waarmee de patiënt komt. Een eenmalige kleine chirurgische ingreep vergt een ander soort arts-patiëntrelatie dan een chronische ziekte. Bij een chronische ziekte moet van tijd tot tijd worden overlegd en bijgesteld. Het overleg-model is daarvoor het aangewezen model. Voor een kleine ingreep op verzoek van de patiënt is het contract-model geschikt.

Arts-patiëntrelaties zijn zelden helemaal het ene of het andere type, maar vaak een mengvorm. Veel patiënten zijn enerzijds gespitst op de informatie die de arts kan geven, maar laten anderzijds de beslissing liever over aan de arts, omdat die het beste op de hoogte is. In zo'n geval helt de overleg-modelrelatie over naar het paternalisme-model. Levensbedreigende situaties kunnen patiënten die in normale omstandigheden zelf zouden beslissen, afhankelijk maken.

Arts-patiëntrelaties volgens het overleg-model met patiënten die juist zo min mogelijke bemoeienis willen, hellen over naar het contract-model.[771]

In situaties waarin patiënten te maken krijgen met veel verschillende artsen en/of situaties waarin weinig tijd wordt uitgetrokken voor een consult, is er geen ruimte voor het overleg-model en zullen arts-patiëntrelaties de vorm hebben van het paternalisme-model of van het contract-model. Voor patiënten en artsen die graag de menselijke aspecten laten meewegen in de besluitvorming, maar hun standpunten en prioriteiten niet kant-en-klaar paraat hebben, zijn dat onbevredigende situaties.

10.4 Onderzoeker-proefpersoonrelatie

De onderzoeker-proefpersoonrelatie verschilt cruciaal van de arts-patiëntrelatie omdat nu niet de patiënt de arts nodig heeft, maar de arts-onderzoeker de patiënt.[772] De arts-onderzoeker zoekt patiënten, die voldoen aan bepaalde inclusiecriteria. Aan die patiënten vraagt hij of zij proefpersoon willen zijn.[773] Een tweede - zo mogelijk nog belangrijker -

770 Krones en Richter 2006, p. 105-106.
771 Krones en Richter 2006, p. 109-110.
772 Zoals boven gezegd gaan in bepaalde gevallen/situaties de belangen in beider voordeel goed samen .
773 Het gaat hier niet gaat over gezonde vrijwilligers en ook niet over patiënten die zonder verband met hun aandoening als proefpersoon worden gezocht omdat ze een bepaald kenmerk hebben.

verschil tussen een onderzoeker-proefpersoonrelatie en arts-patiëntrelatie is dat in de onderzoeker-proefpersoonrelatie het kennisbelang voorop staat. De primaire loyaliteit van de onderzoeker ligt bij de wetenschap. Patiënten die proefpersoon worden, geven toestemming voor ingrepen in hun lichamelijke integriteit, ingrepen die primair worden verricht omwille van het verkrijgen van kennis. In veel gevallen houdt die toestemming ook in dat de patiënt-proefpersonen willekeurig in groepen worden ingedeeld (gerandomiseerd) - de ene groep krijgt de onderzoeksbehandeling, de andere groep de controleconditie (meestal standaardbehandeling of placebo) - zonder dat zij weten in welke groep zij terechtkomen.

De onderzoeker-proefpersoonrelatie is geen op de specifieke persoon afgestemde relatie zoals de arts-patiëntrelatie dat is. De onderzoeker is gericht op het wetenschappelijk aspect, hij is minder gericht op het individuele (gezondheids)belang van de proefpersoon. De onderzoeker kijkt met een gedepersonaliseerde blik. Hij is vooral geïnteresseerd in de ziekte, minder in deze zieke.[774] Voor het onderzoek is het belangrijk dat er voldoende proefpersonen zijn, niet wie de proefpersonen zijn. De inclusie- en exclusiecriteria maken de individualiteit van de potentiële proefpersonen ondergeschikt aan een algemener criterium 'vallend binnen de inclusiecriteria'. Voor de onderzoeker zijn proefpersonen mensen met wie hij een contract afsluit. Daarmee wil niet zijn gezegd dat onderzoekers niet op een menselijke manier met proefpersonen omgaan. Het gaat om de analyse van een verschil in perspectief tussen de medisch-wetenschappelijke onderzoeker en de behandelende arts, een verschil dat voortkomt uit het verschil in doelstelling.

De onderzoeker is verplicht de potentiële proefpersoon informatie te geven over aard en doel van het onderzoeksprotocol, over de kans op gezondheidsvoordeel voor de proefpersoon zelf, over risico en belasting, alternatieven, verzekering etc. De onderzoeker behoort duidelijk aan te geven dat het gaat om deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. De beslissing over wel of geen deelname moet aan de proefpersoon worden overgelaten, de arts dient zich te onthouden van het beïnvloeden van de beslissing.[775] De proefpersoon bekrachtigt zijn beslissing met een handtekening.[776]

Gedurende de studie moet de onderzoeker zich houden aan het onderzoeksprotocol. Het protocol bepaalt de handelingen. Omwille van de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten heeft de onderzoeker niet de vrijheid in te zoomen op de individuele behoeften van een specifieke proefpersoon, althans niet meer vrijheid dan het protocol veroorlooft.[777] De onderzoeker is uiteraard verplicht te letten op de

774 Spreeuwenberg 1997, p. 615.

775 Zie H4.8 Achtste versie in 2013, H5.5 Leenen over voorwaarden en H7.2 Informed consent - de praktijk.

776 Zie H6.8 Informed consent en H7.2 Informed consent - de praktijk.

777 In zekere zin is het ook in het belang van de proefpersonen dat het onderzoek zo wordt uitgevoerd dat het leidt tot betrouwbare resultaten. Dan is het proefpersoon-zijn niet voor niets geweest.

conditie van de proefpersoon en op (onverwachte) bijwerkingen. Proefpersonen wier gezondheid in gevaar komt moeten worden geëxcludeerd.[778]

Van de bovengenoemde relatiemodellen is alleen de informed consent-variant van het contract-model geschikt voor de onderzoeker-proefpersoonrelatie.[779] Omdat ethiek en regelgeving eisen dat de aspirant-proefpersoon zelfstandig beslist over wel of geen deelname, komt SDM niet in aanmerking voor die beslissing. Onderzoeker en proefpersoon sluiten een contract over deelname.

Het afsluiten van een contract suggereert gelijkwaardigheid. In werkelijkheid is de onderzoeker-proefpersoonrelatie intrinsiek ongelijkwaardig omdat er een groot verschil is in kennis over alle aspecten van het onderzoek, ook als de onderzoeker zich inspant zo open, eerlijk en 'op de proefpersoon afgestemd' mogelijk voor te lichten. Daarbij komt dat de proefpersoon voor vermindering van de ongelijkheid - dat wil zeggen voor meer kennis over en begrip van het onderzoek - afhankelijk is van de onderzoeker.[780]

De aspirant-proefpersoon moet op zijn minst wilsbekwaam zijn. In geval van wilsonbekwame proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname aan een studie, is het ingewikkelder. Er lopen meerdere relaties door elkaar en er moet plaatsvervangende toestemming (proxy consent) worden gegeven. Dat komt aan de orde in Deel III.

10.5 Arts en onderzoeker vanuit het perspectief van de relaties

De kern van de beroepsethiek voor artsen is de toewijding aan de patiënt. Een behandelend arts is verplicht om het belang van de patiënt voorop te stellen.[781] Patiënten vertrouwen erop dat een behandeling of ingreep wordt voorgesteld vanuit de intentie hun gezondheid te verbeteren of hun lijden te verminderen en dat die behandeling of ingreep hen niet onnodig zal schaden.[782]

Wanneer een behandelend arts een patiënt vraagt om proefpersoon te willen zijn, gaat hij over op een andere rol en op een andere relatie: de onderzoeker-proefpersoonrelatie. Hij kijkt nu met een andere blik: het wetenschappelijke doel. Die verandering van rol impliceert dat de arts-onderzoeker niet meer de ruimte heeft - die hij als behandelend arts wel had - om rekening te houden met de (ook subjectieve) belangen van de individuele patiënt.[783] De arts gaat over op een zakelijker relatie: de informed consent-variant

778 Art.10 lid 1.WMO.

779 Zie H10.2 Soorten arts-patiëntrelatie.

780 Miller en Weijer 2009, p. 25-37. Zie ook H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling en H7.2 Informed consent - de praktijk.

781 Nederlandse artseneed 2003.

782 Cense 1991, p. 1156.

783 Zie H10.2 Soorten arts-patiëntrelatie.

van het contractmodel.[784] Waar de patiënt vertrouwde op de beslissingen van de arts binnen de paternalistische arts-patiëntrelatie of gewend was met de arts te overleggen en samen beslissingen te nemen, wordt nu van de patiënt-(aspirant)proefpersoon een zelfstandige beslissing verwacht. De patiënt wordt als het ware uit de bescherming van 'samen' geduwd. Hij is 'een partij' geworden - tegenover de andere partij - een partij die zijn eigen belang goed in de gaten moet houden.

De arts-onderzoeker moet de proefpersoon adequate informatie geven. De patiënt heeft de arts-onderzoeker nodig om de tekst van het Patiënten Informatie-Formulier te begrijpen.[785] De arts-onderzoeker kan met de patiënt meedenken in de voor- en nadelen van inclusie, maar de arts-onderzoeker mag geen invloed uitoefenen op de beslissing. Shared Decision Making is geen optie binnen de onderzoeker-proefpersoonrelatie.[786] De arts-onderzoeker moet ervan uitgaan dat de patiënt-proefpersoon zelf in staat is zijn belangen af te wegen en een beslissing te nemen. Hij moet ervan uitgaan dat de patiënt-proefpersoon daartoe competent is.

Dat is voor de arts-onderzoeker een lastige positie. Als hij - vanuit zijn rol als behandelend arts - blijft zorgen voor de patiënten en meebeslist, overtreedt hij de onderzoeksregels. Als de arts-onderzoeker zich houdt aan de toestemmingsregels laat hij patiënten - die het oordeel van hun behandelend arts belangrijk vinden - in de kou. De arts-onderzoeker kan invoelend meedenken met patiënten over de voor - en nadelen van deelname, maar als hij tegelijkertijd op zoek is naar proefpersonen is het bijna onmogelijk om dat te doen zonder beïnvloeding. Voor de meeste patiënten is het verwarrend dat de arts zich eerst opstelde als raadgever en nu - als arts-onderzoeker - autonomie verwacht en de patiënt alleen laat met de beslissing. Wanneer de behandelrelatie naast de onderzoeksrelatie blijft bestaan heeft de arts ineens twee gezichten.

10.6 Therapeutische misconceptie

De verwarring als gevolg van de twee gezichten van de arts-onderzoeker kan ervoor zorgen dat de informed-consentprocedure niet optimaal is. Een patiënt die hulp zoekt gaat uit van een behandelrelatie: hij vereenzelvigt de arts met de rol van behandelaar en is niet erop verdacht dat de arts ook een ander doel dient. De situatie is misleidend voor de patiënt en dat kan tot gevolg hebben dat de patiënt niet goed beseft dat hij toestemming geeft voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, mede doordat hij het verschil tussen therapie en medisch-wetenschappelijk onderzoek niet goed begrijpt.

[784] Zie H10.2 Soorten arts-patiëntrelatie en H10.4 Onderzoeker-proefpersoonrelatie.
[785] Zie H6.8 Informed consent.
[786] Zie H10.4 Onderzoeker-proefpersoonrelatie.

Zelfs wanneer de arts-onderzoeker oprecht zijn best doet het verschil tussen behandeling en deelname aan de studie goed uit te leggen, is de kans aanwezig dat de patiënt - die tevens potentiële proefpersoon is - ten onrechte ervan uitgaat dat deelname aan de studie voor hemzelf van therapeutisch belang is. Patiënt-proefpersonen zijn geneigd te denken dat ook binnen de onderzoekssituatie de arts-onderzoeker primair op hun persoonlijke gezondheidsbelang gericht blijft.[787] Het samengaan van de rollen werkt die vergissing in de hand. Met andere woorden: het door elkaar lopen van de behandelings- en onderzoeksrelatie is een voedingsbodem voor de 'therapeutische misconceptie'.[788]

De therapeutische misconceptie is de tendens de wetenschappelijke gerichtheid van een studie te verwarren met de therapeutische gerichtheid.[789] Een groot aantal proefpersonen (30%,[790] 40-80%)[791] maakt deze denkfout in een of andere vorm. Bijvoorbeeld: patiënten die toestemming geven voor deelname aan een gerandomiseerd onderzoek[792], beseffen niet dat individuele eigenschappen en voorkeuren niet meetellen bij de indeling in de onderzoeksarmen en dat zij niet kunnen kiezen in welke arm zij terecht komen. Patiënten die placebo krijgen, denken dat er nog wel iets van geneesmiddel in zal zitten. Of patiënten hopen ten onrechte dat deelname aan het onderzoek een laatste kans op genezing biedt, ook wanneer hun uitvoerig is uitgelegd dat dit niet zo zal zijn. In acute situaties, waarin patiënten onder hoge psychische en emotionele druk staan, is de kans groot dat patiënten toestemming geven op basis van het verkeerd begrijpen van de situatie.[793]

In zulke gevallen is de gegeven informed consent in feite niet geldig, omdat het geen weloverwogen beslissing is, die op inzicht in de situatie berust. Patiënten die toestemming geven op grond van verkeerde verwachtingen, kijken later wellicht gedesillusioneerd terug, voelen zich misleid en vragen zich af of ze wel wilsbekwaam waren toen ze beslisten.[794]

Ook arts-onderzoekers kunnen die vergissing - de therapeutische misconceptie - begaan en onvoldoende onderscheid maken tussen hun rol van behandelaar en van onderzoeker. Zij kunnen oprecht geloven dat een studie een perfect samengaan is van

[787] Berg et al. 2001, p. 288.
[788] Berg et al. 2001, p. 288-290; De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 679-683.
[789] De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 680.
[790] ZonMw 2012, p. 45.
[791] De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 681.
[792] Gerandomiseerd onderzoek is onderzoek ,waarbij een (nieuwe) behandeling wordt vergeleken met een controleconditie (de standaardmethode, placebo of 'no treatment'). De proefpersonen worden door loting (randomisatie) ingedeeld in de verschillende onderzoeksgroepen, die de 'onderzoeksarmen' worden genoemd.
[793] De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 680.
[794] De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 680.

de doelen 'patiëntenzorg' en 'wetenschappelijke vooruitgang'. Zij kunnen denken dat de weloverwogen geïnformeerde toestemming van de patiënt van secundair belang is, omdat de toetsingscommissie het onderzoek heeft goedgekeurd. In zo'n geval worden verschillende niveaus van ethiek door elkaar gehaald: de toetsing en de ethiek bij de uitvoering van protocollen.[795]

Soms denken arts-onderzoekers ten onrechte dat zij de afweging voor de patiënt kunnen maken. Of zij vinden het als behandelend arts moeilijk om toe te geven dat er curatief niets meer te doen valt in een uitzichtloze situatie.[796] Het is dan gemakkelijker te suggereren dat er nog hoop is in de vorm van deelname aan een studie.

Vanuit ethisch perspectief is het een kwalijke zaak als een arts zelf die vergissing -therapeutische misconceptie - begaat, omdat het beïnvloeding van de patiënt in de hand werkt. Binnen de asymmetrische - in de zin van ongelijkwaardige - arts-patiëntrelatie vertrouwt de patiënt op de arts. Beïnvloeding is zo gebeurd. Het is niet moeilijk om informatie op een bepaalde manier te presenteren of om specifieke informatie weg te laten. Wie dat doet brengt een van de twee pijlers van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek - de vrijwilligheid van deelname - in gevaar.

10.7 Vrijwilligheid in de knel

De therapeutische misconceptie is niet het enige gevaar voor vrijwillige deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het kan ook dat de patiënt wil deelnemen om de arts een plezier te doen. Of dat de patiënt geen nee durft te zeggen of bang is om tegen het voorstel van de arts in te gaan. Bang om de belangstelling van de arts te verliezen of bang dat weigering gevolgen heeft voor de verdere behandeling. Artsen kunnen bewust of onbewust de neiging hebben emotionele argumenten te gebruiken. Patiënten kunnen zich ook emotioneel geclaimd voelen.

Oneigenlijke motieven en argumenten corrumperen de vrijwilligheid van deelname: de patiënt stemt toe om andere redenen dan dat hij wil deelnemen aan de studie. Toestemmen in deelname aan onderzoek dient een weloverwogen rationele beslissing te zijn. Vandaar dat potentiële proefpersonen wilsbekwaam moeten zijn.

Uiteraard kunnen emotionele aspecten meespelen. De patiënt kan graag iets willen doen voor toekomstige patiënten of graag een goed mens willen zijn. Of de patiënt wil meedoen uit sympathie voor de arts of iets terugdoen voor diens inspanning. Dit soort wensen komen voort uit de persoon en de biografie van de patiënt of uit de goede relatie. De essentie is dat de patiënt beseft dat hij deelneemt aan een studie en uit vrije wil daarvoor kiest en dat hij zich niet emotioneel geclaimd voelt en daarom geen nee durft te zeggen.

795 Zie H2.2 Gelaagde ethiek, H6 Protocollen, toetsing, toetsingscommissies en H7 Uitvoering van protocollen.

796 De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 679-683; De Vries et al. 2010, p. 123-128.

Voor een valide informed consent moet de patiënt-proefpersoon in staat zijn om informatie te begrijpen en ook in staat emotionele claims en druk te weerstaan. Het zullen vooral de in redelijke conditie verkerende hoogopgeleide mensen zijn, die de omslag van arts-patiëntrelatie naar onderzoeker-proefpersoonrelatie kunnen begrijpen en hanteren.[797] Zo bezien zijn er veel meer 'kwetsbare' - niet volledig wilsbekwame - personen, dan er in de officiële categorie 'wilsonbekwaamheid' vallen.

Bij het samengaan van therapie en medisch-wetenschappelijk onderzoek is het bovenstaande van toepassing op toestemming voor de extra verrichtingen en procedures: de handelingen die gedaan worden omwille van de wetenschap.[798]

Binnen een zakelijke arts-patiëntrelatie - de contractrelatie - is de overgang naar de onderzoeker-proefpersoonrelatie niet groot en zullen patiënten zich niet gauw emotioneel geclaimd voelen. Zij kunnen desondanks last hebben van de therapeutische misvatting.

10.8 Asymmetrie en vertrouwen

De wrijving tussen de rol van behandelend arts en die van onderzoeker doet zich vooral voor rond het vragen om informed consent. Juridisch gezien is informed consent een contract tussen onderzoeker en proefpersoon. Een contract vooronderstelt een vrijwillige en gelijkwaardige relatie. In een gelijkwaardige relatie kan de ene partij de doelen van de andere partij tot zijn eigen doelen maken. In een vrijwillig aangegane relatie tussen twee partijen die even goed in staat zijn hun eigen belangen en doelen te beoordelen en te beschermen, is informed consent moreel gezien voldoende.[799]

De asymmetrie van de arts-onderzoeker-patiënt-proefpersoonrelatie verstoort echter het idee dat beide partijen hetzelfde vermogen hebben om hun eigen belangen te behartigen en te beschermen. De arts-patiëntrelatie is - meestal - een uit noodzaak aangegane niet vrijwillige relatie, ook wanneer de patiënt keuze had uit verschillende artsen of ziekenhuizen. De arts-patiëntrelatie is - in veel gevallen - bovendien een vertrouwensrelatie. Als behandelend arts heeft de arts-onderzoeker van de patiënt het vertrouwen gekregen om diens doelen en belangen te behartigen. De patiënt vertrouwt erop dat de behandelend arts zijn eigen belangen ondergeschikt maakt aan die van de patiënt.[800]

797 Zie ook H6.8 Informed consent en H7.2 Informed consent - de praktijk.

798 Westra 2011, p. 36-47.

799 Miller en Weijer 2009, p. 25-28.

800 Lombarts 2016, p. 58; Miller en Weijer 2009, p. 30. Zie ook H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.

Vertrouwen is de enige manier waarop de asymmetrie van de relatie kan worden overwonnen.[801] De patiënt vertrouwt erop dat de arts voor hem zorgt. Dit in hem gestelde vertrouwen legt de arts de morele plicht op het belang van de patiënt daadwerkelijk te dienen. Het feit dat de arts ook medisch-wetenschappelijk onderzoeker is, ontslaat hem niet van de verplichtingen die hij als arts is aangegaan.[802]

Het feit dat de arts-onderzoeker-patiënt-proefpersoonrelatie een vertrouwensrelatie is die asymmetrisch is betreffende kennis en positie ofwel macht, maakt dat het geen gewone contractrelatie is. De arts-onderzoeker aan de ene kant heeft de meeste kennis en de meeste macht. De patiënt-proefpersoon aan de andere kant heeft de minste kennis en is voor meer kennis over het onderzoek afhankelijk van de partij met de meeste kennis en macht, de onderzoeker.[803]Door deze intrinsieke ongelijkwaardigheid binnen de relatie is er een verhoogd risico is dat de ene partij door de andere partij - bewust of onbewust - wordt 'geexploiteerd' in de zin van instrumenteel ingezet voor eigenbelang.

De patiënt heeft - in vertrouwen - zijn welzijn in handen gegeven van een persoon die hem potentieel kan schaden en in de positie is zijn vragen niet, niet goed of met eigen belang voor ogen te beantwoorden.[804] In die zin kan de onwetendheid van de patiënt worden misbruikt door de onderzoeker, die per definitie oog heeft voor de positieve kanten van het onderzoek.[805]. Er is een verhoogd risico dat het belang van de proefpersoon ondergeschikt wordt gemaakt aan een ander belang.[806]

De ongelijkwaardigheid binnen de arts-onderzoeker-patiënt-proefpersoonrelatie wordt niet weerspiegeld in de eis dat informed consent moet worden gegeven. Informed consent is weliswaar een belangrijk middel om de vrijheid van een beslissing veilig te stellen. Informed consent is echter geen middel om het gedrag van de partij, die de meeste macht heeft, te reguleren. Dat maakt dat informed consent een noodzakelijke, maar niet voldoende voorwaarde is om patiënt-proefpersonen te beschermen.[807]

Die conclusie is ook getrokken in Deel I in Hoofdstuk '6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling'. In 6.9 gaat het over de bescherming van proefpersonen door toetsingscommissies: over het belang en de noodzaak dat toetsingscommissie de proportionaliteit bepalen, voordat een protocol wordt goedgekeurd en aan proefpersonen wordt voorgelegd, zodat de bescherming van proefpersonen niet alleen aankomt op zelfbescherming door informed consent.[808]

801 Lombarts 2016, p. 59.
802 Miller en Weijer 2009, p. 32.
803 Miller en Weijer 2009, p. 29. Zie ook H6.8 Informed consent en H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.
804 Lombarts 2016, p. 59.
805 Vorstenbosch 2009, p. 3.
806 Miller en Weijer 2009, p. 29.
807 Miller en Weijer 2009, p. 30.
808 Zie H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.

Hier gaat het om de bescherming van patiënt-proefpersoon tegen de potentiële macht van de arts-onderzoeker. Informed consent is een noodzakelijke, maar onvoldoende voorwaarde om patiënt-proefpersonen te beschermen, omdat informed consent onvoldoende tegenwicht biedt tegen die macht.[809]

10.9 Compensatie voor asymmetrie

Gezien vanuit het perspectief van de combinatie van rollen hebben arts-onderzoekers - naast de plicht een geldige informed consent te verkrijgen - de morele plicht zich te onthouden van handig gebruik van de ongelijke situatie.[810] Het kennisverschil tussen arts-onderzoeker en patiënt-proefpersoon behoort ten dienste te staan van de patiënt.[811] Dat impliceert dat de arts-onderzoeker anticipeert op de therapeutische misconceptie en op toestemming om andere oneigenlijke redenen. De arts dient zich te onthouden van iedere vorm van subtiele druk. Verder dient de arts-onderzoeker uit te leggen wat de alternatieven zijn en uitdrukkelijk aan te geven dat de patiënt kan weigeren en dat dit geen consequenties heeft voor de verstandhouding.[812]

Deze asymmetrie-compenserende verantwoordelijkheden van de arts-onderzoeker zijn vanaf het begin onderdeel geweest van de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek.[813] Er is in die zin weinig mis met die ethiek. De vraag 'worden deze asymmetrie-compenserende verantwoordelijkheden ook levend gehouden in de onderzoekscultuur?' en de vraag 'worden de regels nageleefd?' zijn moeilijk te beantwoorden vragen omdat er geen specifiek onderzoek is gedaan naar de uitvoering van informed consent op de werkvloer.

In de eerste, tweede en derde evaluatie van de WMO is vastgesteld dat er hardnekkige problemen zijn met informed consent in de praktijk.[814] In die evaluaties wordt vooral gedoeld op de onvolledigheid en onvoldoende begrijpelijkheid van de patiëntinformatiebrieven (PIF's). Ook wordt geconstateerd dat de therapeutische misvatting op grote schaal voorkomt. Uit de literatuur komt naar voren dat artsen weinig opleiding hebben gehad in het vragen om informed consent en dat er vaak weinig tijd voor is. Bovendien dat artsen soms zelf last hebben van de therapeutische misconceptie.[815]

809 Vorstenbosch 1990, p. 18.
810 Miller en Weijer 2009, p. 30; Miller en Weijer 2009, p. 30.
811 Miller en Weijer 2009, p. 30.
812 Vorstenbosch 1990, p. 18.
813 Zie H3.6 Code van Neurenberg en H4. Verklaring van Helsinki.
814 Zie H7 Uitvoering van protocollen; ZonMw 2004, p. 255; ZonMw 2012, p. 162; ZonMw 2018, p. 95-120.
815 De Vries en Van Leeuwen 2008, p. 679-683; De Vries et al. 2010, p. 123-128.

De toetsing strekt zich niet uit over de omgang met aspirant-proefpersonen bij het vragen van informed consent. Oproepen tot het kweken van een gezond onderzoeksklimaat zijn vooral gericht op de wetenschappelijke integriteit van onderzoek, niet op de ethiek van de omgang met patiënt-proefpersonen.[816] Als het onderzoekers ontbreekt aan kennis op dit vlak, er geen controle is van buitenaf of - beter dan controle - een klimaat waarbinnen het naleven van de asymmetrie-compenserende ethische regels wordt gestimuleerd, valt van het naleven van die regels weinig te verwachten.[817] Daarbij komt dat arts-onderzoekers vaak onder druk staan van andere belangen.[818]

Hoofdstuk 11

Arts en onderzoeker - doelen en belangen

[816] Zie H7 Uitvoering van protocollen en H12.1 Wetenschappelijke/morele integriteit; KNAW-advies 2012.
[817] Zie H12.3 Intentie, kennis en cultuur.
[818] Zie H11.4 Secundaire belangen.

De voortuitgang van de medische wetenschap is het gedeelde belang van arts en arts-onderzoeker. Medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft de medische wetenschap vooruit geholpen en - mede - daardoor worden ziekten beter begrepen en zijn diagnostiek, preventie en behandeling van ziekten verbeterd. Dit gedeelde belang van arts en arts-onderzoeker wordt onderstreept in de nieuwe artseneed, waarin artsen beloven dat zij de geneeskundige kennis van zichzelf en van anderen zullen bevorderen.[819] Een ander gedeeld belang van arts en arts-onderzoeker is de zorg voor de gezondheid van de patiënt-proefpersonen.

De volgorde waarin deze twee belangen worden gediend ligt omgekeerd voor de behandelend arts en de arts-onderzoeker. Voor de behandelend arts ligt de prioriteit bij de zorg voor het welzijn van de patiënten. De patiënt is doel op zichzelf. Voor de onderzoeker ligt de prioriteit bij de wetenschap. De arts-onderzoeker heeft de patiënt nodig als middel tot een ander doel. Dit verschil in focus heeft invloed op de afwegingen die worden gemaakt. In de rol van onderzoeker zal de arts-onderzoeker eerder dan in de rol van behandelend arts geneigd zijn te vinden dat het algemene belang van het onderzoek voorgaat boven het gezondheidsbelang van de individuele patiënt, wanneer die belangen niet samengaan.

[819] Zie H9.10 Vernieuwing artseneed.

11.1 Algemeen belang

De werkelijkheid is genuanceerder dan een controverse tussen het algemene belang en individuele belangen. 'Het algemeen belang vordert dat de medische wetenschap mogelijkheden tot vooruitgang heeft', schreef H. Leenen in 1975.[820] 'Dit algemene belang - de vooruitgang van de medische wetenschap en de vermeerdering van de medische mogelijkheden - staat niet op zichzelf en kan niet ten koste gaan van andere algemene maatschappelijke belangen. Het is evengoed een algemeen belang dat de wetenschap op een humane manier vooruitgaat. Het is een algemeen belang dat het publiek vertrouwen houdt in artsen.'[821] Het algemene belang van de vooruitgang van de medische wetenschap is dus geen absoluut belang, er is evenzeer een algemeen moreel belang.

Een tweede reden waarom het verrichten van onderzoek - met oog op de vooruitgang van de medische wetenschap - geen absoluut belang is, is dat er geen lineair verband is tussen het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek en de vooruitgang van de medische wetenschap.[822] Het is maar de vraag of en in hoeverre kennis die uit onderzoek is verkregen, zal bijdragen aan vermeerdering van de praktische medische mogelijkheden. Met andere woorden: het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek en het beschikbaar komen van oplossingen voor de medische praktijk zijn geen synoniemen, al wordt - bij het verwerven van fondsen en het motiveren van proefpersonen - veelvuldig gesuggereerd dat ze synoniem zijn.

Een derde reden waarom het verrichten van medisch onderzoek geen absoluut belang kan zijn, is dat de oogmerken van medisch-wetenschappelijk onderzoek een mengsel zijn van noodzaak, idealisme, ambitie en profijt.[823]

11.2 Belangen van patiënt-proefpersonen

De individuele belangen van patiënt-proefpersonen omvatten drie hoofdelementen: zelfbeschikking, psychische integriteit en lichamelijke integriteit.[824] Zelfbeschikking in verband met onderzoek komt zoals gezegd neer op ja of nee kunnen zeggen tegen deelname aan een studie.[825] Psychische en fysieke integriteit zijn grondrechten, maar geen absolute belangen. Het is ook in het belang van individuele patiënten dat de geneeskunde zich ontwikkelt en dat er nieuwe mogelijkheden ter beschikking komen.[826]

[820] Zie H5.4 Leenen over onderzoek met mensen.
[821] Zie H5.4 Leenen over onderzoek met mensen.
[822] Zie H6.6 Waarde van onderzoek.
[823] Zie H6.6 Waarde van onderzoek en H6.7 Waarde voor de gezondheidszorg.
[824] Zie ook H5.4 Leenen over onderzoek met mensen.
[825] Zie H10.1 Arts-patiëntrelatie.
[826] Zie H5.4 Leenen over onderzoek met mensen.

Dat wil zeggen dat individuele patiënten indirect belang kunnen hebben bij deelname aan onderzoek ook als dat inbreuk op de lichamelijke en psychische integriteit met zich meebrengt. Verder kunnen individuele patiënten moreel belang hebben bij deelname aan onderzoek. In dat geval vinden zij het belangrijk om een bijdrage te leveren aan de vooruitgang van de medische mogelijkheden of om iets te doen voor toekomstige patiënten.

Individuele belangen en onderzoeksbelangen zijn dus niet altijd strijdige belangen, maar kunnen overlappen of samengaan. Van protocol tot protocol moet door een toetsingscommissie worden bekeken en gewogen in hoeverre onderzoeksbelangen en individuele belangen samengaan. Verder of de inbreuk op de lichamelijke en/of psychische integriteit aanvaardbaar is – dat wil zeggen: aan de potentiële proefpersoon mag worden voorgesteld – en opweegt tegen het wetenschappelijk belang van het onderzoek (de proportionaliteitsweging).[827] Individuele morele belangen kunnen niet van buitenaf worden gewogen. Dat kunnen patiënten alleen zelf.

11.3 Belang van het onderzoek

'Kanker de wereld uit', 'Kinderen kankervrij' zijn vergezichten waarvoor iedereen warm loopt. Het zijn effectieve slogans voor het werven van fondsen. Als doelen van onderzoek zijn deze wensen te utopisch. Ze zijn te weinig concreet om bij de beoordeling van een protocol als 'belang van het onderzoek' te kunnen opwegen tegen 'de belangen van patiënt-proefpersonen hier en nu'.[828] Ook 'het belang van patiënten in de toekomst' is te vaag en daarom ongeschikt voor een proportionaliteitsweging. Daarbij komt dat er geen ethische of juridische regel is dat 'het belang van patiënten in de toekomst' voorgaat boven 'de belangen van patiënten nu'.

'Nooit meer concrete individuele belangen opofferen aan een abstract collectief belang' was de inzet bij de totstandkoming van de CvN.[829] Eerst moet de waarde van onderzoek worden vastgesteld en dan pas kan de proportionaliteit worden bepaald.[830] In de WMO staat dat 'het redelijkerwijs aannemelijk moet zijn dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden' en dat die inzichten niet op andere wijze kunnen worden verkregen.[831]

Alleen concrete en in bovengenoemde zin waardevolle doelen kunnen worden afgewogen tegen de belasting en risico's voor de proefpersonen. Volgens de VvH 2013 is het primaire doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen het genereren

827 Zie H6.4 Beoordelingsprocedure.
828 Zie H7.1 Belangen.
829 Zie H3.6 Code van Neurenberg.
830 Art. 2 CvN.
831 Art. 3 lid 1 a en b WMO.

van nieuwe kennis, maar dat doel mag nooit voorgaan boven de rechten en belangen van individuele proefpersonen.[832]

Dat lijkt helder en eenduidig, maar in de praktijk is het lastig de waarde van een onderzoeksvoorstel vast te stellen en ook lastig de belasting en risico's voor patiënten in te schatten. Vaak gebeurt het ook niet en laten toetsingscommissies het over aan de proefpersonen of zij de lasten en risico's vinden opwegen tegen het doel van onderzoek.[833]

11.4 Secundaire belangen

Het bovengeschetste beeld is vertroebeld doordat niet-wetenschappelijke belangen een meer of minder grote rol spelen bij en rondom medisch-wetenschappelijk onderzoek.[834] Zo is het produceren van publicaties een veelvoorkomend motief geworden voor het verrichten van onderzoek. Onderzoekers, onderzoeksgroepen, stafmedewerkers, professoren en instellingen staan onder druk om zoveel mogelijk publicaties te produceren en te zorgen dat die worden geplaatst in tijdschriften met een zo hoog mogelijke impact-factor, de zogenaamde High Impact Journals.[835] Wie aldus veel publiceert komt in aanmerking voor een opleidingsplaats, verhoogt de aantrekkelijkheid van zijn cv en vergroot de kans om subsidies voor nieuw onderzoek binnen te halen.[836]

In een onderzoek van het Rathenau Instituut naar de beleving van publicatiedruk bij medische onderzoekers in UMC's, discussieerden 79 onderzoekers van 4 UMC's met elkaar over publicatiedruk. Dit gebeurde in focusgroepen: groepen van 6 a 8 personen met een groepsleider. Per UMC was er een focusgroep van promovendi, een focusgroep van gepromoveerde stafleden en een focusgroep van professoren.[837] Alle aan de focusgroepen deelnemende onderzoekers gaven te kennen dat zij publicatiedruk ervaren. In de gesprekken op de verschillende niveaus van de organisatiehiërarchie (professoren, stafleden en promovendi) werden vier factoren aangewezen die publicatiedruk veroorzaken:

- het publicatiesysteem met impact-factoren
- de onderlinge competitie
- de organisatie van het promotiesysteem
- de managementcultuur[838]

832 Art. 8 VvH 2013. Zie ook H4.8 Achtste versie in 2013.
833 Zie H6.8 Informed consent en H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.
834 Zie H6.6 Waarde van onderzoek en H7.1 Belangen.
835 Artikelen worden belangrijk wanneer zij worden geciteerd in andere publicaties. Bepaalde tijdschriften worden vaker geciteerd dan andere en hebben daarom een hogere impact-factor (Tijdink et al. 2015, p. 21).
836 Tijdink et al. 2015, p. 9-54.
837 Tijdink et al. 2015, p. 13-15.
838 Tijdink et al. 2015, p. 10, p. 50.

De onderzoekers gaven aan dat de werkdruk te hoog is als gevolg van de publicatiedruk en dat de wetenschappelijke integriteit daardoor in gevaar komt. De hoge werkdruk werkt ook selectieve publicatie in de hand. HIF-tijdschriften[839] publiceren liever artikelen met positieve resultaten dan met negatieve. Promovendi moeten 4 à 5 artikelen produceren om te kunnen promoveren, ook wanneer zij liever één artikel van hoge kwaliteit zouden schrijven. De nadruk ligt op kwantiteit en niet op kwaliteit. De kwaliteit wordt gemeten aan citatiescores.[840] Daarom is de verleiding groot 'om te rommelen met resultaten' om aan voldoende geplaatste artikelen te komen. Dat is 'een koud kunstje', want er is geen controle. Begeleiders hebben - ook weer door de publicatiedruk - niet de tijd om methoden en resultaten goed na te gaan. Peer reviewers hebben - door de steeds toenemende stroom van artikelen - ook die tijd niet.[841]

De onderlinge competitie brengt peer reviewers in de verleiding artikelen van concurrenten af te wijzen. Vriendjespolitiek en lobbyen zijn belangrijke factoren om een artikel in het begeerde tijdschrift te krijgen.[842] De onderlinge competitie doet onderzoekers en onderzoeksgroepen resultaten achterhouden uit concurrentie-overwegingen.

De managementcultuur is zo dat medewerkers worden beoordeeld op hun aantal publicaties en citaties, niet op de betekenis van hun onderzoek voor patiënten en evenmin op kwaliteit van hun onderwijs of zorg voor patiënten.[843] Aldus de bevindingen van deelnemers aan de focusgroepen binnen het onderzoek van het Rathenau Instituut.

Vrijwel alle deelnemers gaven aan zich onder druk te voelen van een mechanisme dat buiten hen om is georganiseerd en waarin zij zijn gedwongen te participeren.[844] Secundaire belangen zijn primaire belangen geworden 'in een mallemolen, die niet te stoppen lijkt'. Er is een cultuur ontstaan, waarmee weinig onderzoekers blij zijn, maar die niet door individueel handelen tot staan gebracht of bijgestuurd kan worden. Wie er niet tegen kan of gewetensbezwaren heeft moet uitstappen. 'Publish or perish.'[845]

Uit het rapport komt een beeld naar voren van een zieke medisch-wetenschappelijke onderzoekswereld. Een onderzoekswereld die last heeft van een ziekte, die kan worden gediagnostiseerd en benoemd, maar waarvoor nog geen therapie is gevonden. De ziekte is niet het gevolg van één oorzaak waarvoor één oplossing kan worden gevonden, maar zit door het hele systeem heen. De ziekte heeft meerdere oorzaken, die met elkaar een vicieuze cirkel vormen:

- *Met positieve resultaten kan worden gepubliceerd in HIF-tijdschriften.*
- *Die publicaties zijn nodig voor eigen carrière en voor het werven van onderzoeksgelden.*

839 Tijdschriften met een High Impact Factor.
840 Tijdink et al. 2015, p. 11.
841 Tijdink et al. 2015, p. 17-22.
842 Tijdink et al. 2015, p. 39.
843 Tijdink et al. 2015, p. 42.
844 Tijdink et al. 2015, p. 49.
845 Tijdink et al. 2015, p. 51.

- *Met de verkregen positie en gelden kunnen weer nieuwe positieve resultaten worden geproduceerd enz. enz.*[846]

11.5 Verspilling en vervorming

Secundaire belangen hebben ertoe geleid dat *'van belang zijn van medisch-wetenschappelijk onderzoek' en 'belang hebben bij medisch-wetenschappelijk onderzoek'* door elkaar zijn geraakt bij onderzoek waarmee geld en prestige kunnen worden verdiend. In de onderzoekswereld is de nadruk op kwantiteit komen te liggen. Voor patiënten betekent dit dat er veel 'aanbod' is van medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvoor proefpersonen worden gevraagd. Een deel van dat onderzoek brengt resultaten voort die de gezondheidszorg vooruit helpen. Een ander deel is niet of nauwelijks relevant en is in feite een verspilling van geld, inzet van onderzoekers en inzet van proefpersonen. Wanneer geld wordt verspild aan niet relevant onderzoek, blijft ander (relevanter) onderzoek achterwege, omdat de te verdelen middelen beperkt zijn.[847]

Ook bij onderzoek met geneesmiddelen komt verspilling veel voor. Wetenschappelijk belang en belang van de ondernemer zijn vaak met elkaar verstrengeld bij onderzoek met een geneesmiddel. Het is van wetenschappelijk belang dat de onderzoeksvraag - bijvoorbeeld: is het middel effectief? - wordt beantwoord. Het is van belang voor de ondernemer die het middel laat onderzoeken, dat het onderzoek gegevens oplevert die van nut zijn voor de registratie van zijn te ontwikkelen product. Wanneer gaandeweg het onderzoek duidelijk wordt dat het geen gegevens zal opleveren die registratie ondersteunen heeft de ondernemer geen belang meer bij het onderzoek. Vaak wordt het dan voortijdig afgebroken. Het gevolg is dat de onderzoeksvraag niet kan worden beantwoord en daarmee is het onderzoek wetenschappelijk gezien verspild.[848]

Het is van wetenschappelijk belang dat alle aspecten en alle resultaten van een onderzoek worden gepubliceerd.[849] Bij ongeveer 50% van het medisch-wetenschappelijk onderzoek - en bij 55% van het geneesmiddelenonderzoek[850] - worden de resultaten niet gepubliceerd omdat de onderzoekers ze teleurstellend vinden of omdat ze alweer bezig zijn met nieuwe doelen.[851] Het onderzoek is dan verspild omdat niet- gepubliceerde onderzoeksresultaten niet ter beschikking komen van de gezondheidszorg.

846 Tijdink et al. 2015, p. 49-50.
847 Zie ook H6.7 Waarde voor de gezondheidszorg.
848 Van den Bogert 2017, p. 7-22.
849 Van den Bogert 2017, p. 14.
850 Van den Bogert 2017, p. 238.
851 Chalmers en Glasziou 2009, p. 86; Scholten en Hooft 2012, A4848; Van den Bogert 2017, p. 58.

Een patiënt met de ziekte van Kahler - zelf onderzoeker - schreef in de British Medical Journal dat de resultaten van vier RCT's die relevant waren voor zijn ziekte, vijf jaar nadat de voorlopige resultaten al op congressen waren gepresenteerd, nog niet in wetenschappelijke literatuur waren verschenen, omdat de onderzoekers al weer bezig waren met nieuwe hypotheses.[852]

Het niet publiceren van negatieve of teleurstellende resultaten kan leiden tot verdere verspilling. Wanneer in de vakliteratuur niet wordt gedeeld dat een hypothese niet klopt of nog niet is bewezen, gaan andere onderzoekers nietsvermoedend dezelfde hypothese onderzoeken.[853] Er is ook kans op onnodige herhaling of onnodig 'zoeken in de verkeerde richting' wanneer systematische reviews niet grondig worden bestudeerd voordat de onderzoeksvragen worden geformuleerd.[854]

Bovendien is er verspilling doordat het aantal publicaties zo groot is dat niemand meer de tijd heeft alles te lezen wat voor zijn vakgebied relevant is.[855]

Enige verspilling is onvermijdelijk, maar het totale verspillingsniveau is hoog: 85% volgens I. Chalmers en P. Glasziou in 2009 en zelfs meer dan 85% volgens Glasziou in 2014. Al met al betekent dit dat er een groot verschil is tussen de hoeveelheid verricht medisch-wetenschappelijk onderzoek en de hoeveelheid bruikbare resultaten die het heeft opgeleverd voor de gezondheidszorg.[856]

Relevant voor dit onderzoek is dat verspilling van onderzoek met mensen betekent dat er veel inzet van proefpersonen wordt verspild.

Een ander - met de verspilling samenhangend - probleem is dat de medisch-wetenschappelijke kennis wordt vervormd. Wetenschappers doen alles eraan om positieve bevindingen te rapporteren. Wanneer er alleen positieve resultaten worden gepubliceerd, of wanneer resultaten zo worden gekneed dat ze positief lijken komt er foute informatie beschikbaar. Die foute informatie komt in de wetenschappelijke literatuur. Wanneer dat op grote schaal gebeurt ontstaat er een pool van onwaarheden.[857] De werkelijkheid wordt door 'de wetenschap' anders gepresenteerd dan die in feite is.[858]

Wanneer onderzoek selectief wordt gepubliceerd - gegevens over de effectiviteit van een interventie of over bijwerkingen ontbreken - wordt de gezondheidszorg als het ware op het verkeerde been gezet. Beslissingen worden dan niet genomen op het werkelijk

852 Liberati 2004, p. 531.
853 Tijdink et al. 2015, p. 40.
854 Chalmers en Glasziou 2009, p. 86.
855 Glasziou 2014, e1001651.
856 Glasziou 2014, e1001651.
857 Bogert 2017, p. 79-115; Zie ook H11.4 Secundaire belangen.
858 Tijdink et al. 2015, p. 11

beschikbare bewijs, maar op een door selectieve publicatie vertekende voorstelling van zaken.[859]

Dit staat haaks op het doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek: het vooruit helpen van de gezondheidszorg door bewijs te verzamelen voor het gunstig effect van bepaalde middelen of ingrepen (Evidence Based Medicine) of juist aan te tonen dat een bepaalde behandeling niet effectief is.

Er is onvoldoende tegenwicht tegen de vervorming. Zoals gezegd[860] hebben peer reviewers onvoldoende tijd om goed te kunnen reviewen en eventuele vervormingen eruit te halen als gevolg van het grote aantal publicaties.[861] Grote bedrijven hebben een PR-apparaat dat het belang van publicaties kan opblazen ten koste van het werk van minder rijke groepen.[862] Ook dat leidt tot vervorming van de wetenschappelijke kennis.

Opmerkelijk is dat alle 79 aan de focusgesprekken deelnemende onderzoekers het erover eens waren dat de wetenschap ontspoort, maar dat de impact die dat heeft op de patiëntenzorg niet is genoemd. Dat het een probleem is dat de inzet van een groot deel van de 300.000 proefpersonen[863] - die jaarlijks deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland - in feite wordt verspild. Evenmin wordt genoemd dat de ontsporing impliceert dat patiënten worden behandeld met middelen waarvan bekend is of had kunnen zijn, dat ze niet werken of ernstige bijwerkingen hebben, maar dat die informatie is achtergehouden. Of dat het oorspronkelijke doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek - Evidence Based Medicine - op het spel staat of misschien al is gepasseerd.

De consequenties voor de gezondheidszorg van de door secundaire belangen aangestuurde vervorming van de medische wetenschap - het niet-publiceren van resultaten, achterhouden van negatieve resultaten en opblazen van positieve resultaten om niet-wetenschappelijke redenen - zijn groot. De consequenties zijn dat onwerkzame therapieën worden ingevoerd.

Ten tijde van de Galenische geneeskunde werd de gezondheidszorg vervormd door de theorieën waarop invasieve interventies waren gebaseerd, interventies die niet - of zelfs in de verkeerde richting - werkten. Toen artsen in de 19e eeuw stopten met deze interventies stonden ze met lege handen totdat de medische mogelijkheden snel tot ontwikkeling kwamen na de Tweede Wereldoorlog.[864]

Eind jaren´70 werd ingezien dat de ontwikkelingen zo snel waren gegaan dat artsen en de beroepsgroep ze niet hadden kunnen bijhouden. De artsengemeenschap zat voor de tweede

859 Scholten en Hooft 2012, A4848
860 Zie H11.4 Secundaire belangen.
861 Zie H11.4 Secundaire belangen.
862 Glasziou 2014, e1001651.
863 Jaarverslagen CCMO 2015 en 2016.
864 Zie H8.3 Zeventiende eeuw t/m H8.6 Negentiende eeuw en H8.8 Eerste helft twintigste eeuw.

keer met het probleem dat er tal van onwerkzame therapieën in omloop waren.[865] *Er waren middelen en methoden ingevoerd, die niet eerst klinisch waren getest. Voor dit probleem leek Evidence Based Medicine de oplossing. Er zou onderscheid worden gemaakt tussen werkzame en niet werkzame methoden. Er zouden alleen middelen worden gebruikt waarvan de effectiviteit wetenschappelijk was bewezen. De RCT werd ingevoerd als instrument om de werkzaamheid van interventies experimenteel te toetsen, maar de vernieuwingsdrift zorgde ervoor dat RCT's vooral werden ingezet om nieuwe therapieën te testen. Het proefondervindelijk onderscheid maken tussen werkzame en onwerkzame bestaande therapieën bleef achter.*[866]

Nu de resultaten van medisch-wetenschappelijk onderzoek worden vervormd zijn de problemen nog groter. Er worden ten derde male onwerkzame therapieën ingevoerd: therapieën waarvan de werkzaamheid is 'bewezen' met vervormd onderzoek. Tegelijkertijd worden er werkzame therapieën ingevoerd, waarvan de werkzaamheid is aangetoond met integer onderzoek. Het probleem is dat het onderscheid niet kan worden gemaakt, wanneer het daartoe geëigende instrument - de wetenschap - is vervormd.

Objectiviteit, methodologische nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid waren de pijlers waaraan de kwaliteit van onderzoek werd gemeten. Nu wordt de kwaliteit van onderzoek vooral gemeten aan het tellen van publicaties en citaties.[867] *De waarde van de medische wetenschap zelf staat op het spel.*[868]

Het valt buiten het bestek van dit onderzoek om in te gaan op mogelijke oplossingen voor dit probleem.[869] Hier gaat het om de betekenis voor het tegelijkertijd arts en onderzoeker zijn.

11.6 Science in Transition

Uit onvrede met de verspilling van tijd, geld en talent aan de door publicatiedruk geregeerde universiteiten hebben drie wetenschappers aan de Universiteit Utrecht onder aanvoering van F. Miedema 'Science in Transition' opgericht. Inmiddels telt de groep Science in Transition - bestaande uit acht leden - ook leden van andere universiteiten.

De leden van Science in Transition zetten zich in om het debat te stimuleren over universiteit en wetenschap. 'Wetenschappers publiceren veel, maar de kwaliteit is niet zelden onder de maat en de maatschappelijke waarde onduidelijk. Dat is goed te begrijpen, want wetenschappers zijn economisch afhankelijk geworden van hun publicaties. Ze worden geprikkeld om veel te publiceren, niet om maatschappelijk relevant onderzoek te doen', aldus Science in Transition.[870]

865 Zie H9.6 Ontwikkelingen vanaf de jaren '80.
866 Zie H9.6 Ontwikkelingen vanaf de jaren '80.
867 Tijdink et al. 2015, p. 9.
868 Hertzberger 2019, p. 54.
869 Tijdink et al. 2015, p. 52-54.
870 www.scienceintransition.nl/over-science-in-transition

Een tweede punt is dat zij het ondemocratisch vinden dat het onzichtbaar is voor het publiek hoe de beslissingen over het verdelen van onderzoeksgelden tot stand komen, terwijl de keuzes iedereen aangaan. 'Buiten de universiteit, in de maatschappij, bestaat nog steeds het beeld van onkreukbare wetenschappers die op zoek naar de waarheid nuttige ontdekkingen doen. De burger weet niet wat wetenschappers écht drijft, of hoe wetenschapsgeld verdeeld wordt, of hoe wetenschappelijke resultaten tot stand komen. Ook de media houden de mythe van belangeloze wetenschappers in stand en blijven zich daardoor verbazen over fraudegevallen en ruziënde wetenschappers'.[871]

De leden van Science in Transition vinden dat er andere kwaliteitsnormen moeten komen voor wetenschap. Het belang van onderzoek voor de maatschappij en de kwaliteit van onderzoek moeten worden meegewogen. Het moet gaan over impact, niet over impactfactor.[872] Verder moeten volgens Science in Transition de maatschappelijke afnemers van onderzoek meebeslissen over de kennisproductie. Zij vinden het cruciaal dat het publiek beter gaat begrijpen hoe wetenschap tot stand komt en welke belangen een rol spelen.[873]

De input van Science in Transition heeft effect. Er wordt door de KNAW en aan de universiteiten nagedacht over andere criteria voor de waardering van wetenschappelijk werk.

11.7 Andere onderzoekswereld

Het bovengeschetste beeld van een door publicatiedruk en competitie op drift geraakte onderzoekswereld gaat vooral over onderzoek waarmee veel geld en prestige kan worden verdiend. Dat is niet het hele verhaal. Er is ook een wereld van onderzoek dat dichtbij de spreekkamer staat, onderzoek van aan patiënten toegewijde arts-onderzoekers, die proberen de kennis op hun vakgebied verder te brengen. Onderzoek dat erop is gericht de kwaliteit van leven van een groep patiënten te verbeteren en waarmee niet veel geld of prestige wordt verdiend.[874]

Bij dergelijk onderzoek staan de belangen van patiënten centraal. De feedback van patiënten wordt gebruikt om behandelingen te evalueren en onderzoeksdoelen te formuleren. Er is direct verband tussen onderzoek en spreekkamer. De rollen van arts en van onderzoeker liggen in elkaars verlengde en leveren weinig wrijving op.

871 www.scienceintransition.nl/over-science-in-transition. Zie ook Herzberger 2019, p. 59.
872 Verna 2015, p. 7875-7876.
873 www.scienceintransition.nl/over-science-in-transition
874 Bijvoorbeeld: www.epilepsie.nl/onderzoek/pagina/267-2/onderzoeken-naar-behandelmethode (Vliet Vlieland 2014).

Veel patiëntenverenigingen streven ernaar om de doelen van patiënt-leden op de onderzoeksagenda te krijgen.[875] Patiënten hebben vaak andere preferenties dan onderzoekers. Voor patiënten staat 'kwaliteit van leven' centraal. Dat vertaalt zich in andere parameters dan de medische en fysiologische parameters die doorgaans centraal staan in onderzoek: overleven, een periode recidiefvrij zijn, longvolume, hoofdpijn.[876]

Voor patiënten met een korte levensverwachting bijvoorbeeld is het belangrijk of ze nog smaak hebben en hoe lang ze vermoeid zullen zijn na een behandeling. De correlatie tussen chemotherapie en smaak zou voor kankerpatiënten een belangrijk onderzoeksdoel zijn.[877] Voor veel oudere patiënten is het belangrijker dat ze hun kleinkinderen nog kunnen zien dan of ze last hebben van slapeloosheid. Voor kinderen met astma is belangrijker dat ze kunnen spelen en naar school kunnen dan of ze een beetje meer of minder longvolume hebben.[878]

Het is een dringende behoefte van patiënten in allerlei patiëntenverenigingen om vooraf te kunnen meedenken over protocollen. Vaak wordt aan een patiëntenvereniging als Levenmetkanker gevraagd om een studie te ondersteunen als het protocol al klaar is. Liever zouden patiënten de gelegenheid krijgen om paramaters die ze zelf belangrijk vinden op de onderzoeksagenda te krijgen.[879]

Medisch-wetenschappelijk onderzoek dient kennis op te leveren die ten dienste staat van menselijk welzijn. Dat is de uiteindelijke bestaansgrond van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Onderzoek dient daarom niet alleen op ziekten gericht te zijn, maar vooral ook op de preferenties van de zieken.[880]

11.8 Arts en onderzoeker - perspectief doelen en belangen

Onderzoek is altijd een samenstel geweest van noodzaak, idealisme, ambitie en profijt.[881] Waar ambitie en profijt een overheersende rol zijn gaan spelen, wordt de ethiek van het medisch-wetenschappelijk onderzoek gecorrumpeerd. Proefpersonen lopen dan een reële kans te worden ingezet voor in feite niet-wetenschappelijke doelen. Dat is nooit de bedoeling geweest. Er is ook een reële kans dat er niets gebeurt met de resultaten van onderzoek, waarvoor interventies zijn ondergaan of risico's zijn gelopen. Er is geen garantie dat inspanning, gelopen risico en bereidwilligheid ten goede komen aan patiënten in de toekomst. Er is een discrepantie tussen de idealistische verwachtingen

875 Bögel 2014; www.als-centrum.nl; www.me-vereniging.nl; www.participatiekompas.nl; enz.
876 Slaets 2014; Verkerk 2014; Bögel 2014.
877 Bögel 2014.
878 Slaets 2014.
879 Bögel 2014.
880 Van Lanschot 2014; De Haes 2014.
881 Zie ook H11.1 Belang van onderzoek, H6.6 Waarde van onderzoek en H6.7 Waarde voor de gezondheidszorg.

die worden geschapen bij fondswerving[882] en de inclusie van proefpersonen en de daadwerkelijke vruchten voor de gezondheidszorg die de onderzoeksmachine aflevert.

Wat betekent dit voor de behandelend arts, die heeft beloofd het belang van zijn patiënten voorop te stellen en die ook proefpersonen nodig heeft voor een onderzoeksproject? De arts-onderzoeker blijft arts en wordt niet ineens alleen maar onderzoeker.

Gedragsregels voor artsen, KNMG 2013
(...)
De arts, die wetenschappelijk onderzoek verricht, stelt het belang van de patiënt altijd boven het belang van zijn onderzoek en voorkomt daarmee iedere belangenverstrengeling, die de patiënt kan schaden…

Als arts heeft hij binnen de arts-patiënt-vertrouwensrelatie het vertrouwen gekregen om de doelen en belangen van de gever van het vertrouwen te behartigen. Wanneer hij persoonlijk belang heeft bij het onderzoek of van buitenaf onder druk wordt gezet, is het voor de arts-onderzoeker lastig, zo niet onmogelijk om voldoende afstand te bewaren en voldoende gemotiveerd te zijn om de informed-consentprocedure uit te voeren, zoals die is voorgeschreven.[883]

De arts-onderzoeker kan niet tegelijkertijd patiënten 'motiveren' om deel te nemen aan onderzoek en hun gezondheidsbelangen voor ogen hebben wanneer sommen geld worden uitgeloofd voor iedere geïncludeerde patiënt en de publicatiedruk hoog is. Tenzij er een reële verwachting is dat de patiënt gezondheidsvoordeel zal ondervinden van deelname aan het onderzoek. In alle gevallen moet de patiënt een eerlijk geïnformeerde en pressievrije keuze worden gelaten.

Secundaire belangen maken de moreel gezien lastige combinatie van tegelijkertijd behandelend arts en onderzoeker zijn problematisch.[884] Patiënten kunnen het onderscheid niet maken tussen onderzoek dat primair commercieel en carrièregericht is en onderzoek dat primair is gericht op de belangen en behoeften van een groep patiënten. Zij kunnen alle belangen niet overzien en vertrouwen bijna vanzelfsprekend erop dat de voorgestelde behandelingen en ingrepen in hun belang worden verricht en hen niet of hoogstens minimaal zullen schaden.[885]

882 Zie ook H11.3 Belang van het onderzoek.
883 Zie ook H10.5 Arts en onderzoeker vanuit het perspectief van de relaties.
884 Zie ook H10.5 Arts en onderzoeker vanuit het perspectief van de relaties.
885 Cense 1991, p. 1156. Zie ook H10 Arts en onderzoeker - relaties.

Hoofdstuk 12

Arts en onderzoeker - integriteit

Sinds de jaren ’90 is in boeken en artikelen alarm geslagen over ontsporing van de wetenschap.
- In 1994 riep D. Altman in een spraakmakend artikel ‘The Scandal of Poor Medical Research’ op tot ‘less research, better research and research for the right reasons’.
- S. Krimsky beschreef hoe de commercie de biomedische wetenschap in zijn greep heeft.
- J. Ioannides schudde met ‘Why Most Published Research Findings are False’ - het vaakst geciteerde artikel ooit - de wereld wakker voor de vervorming van wetenschap.[886]

Langzamerhand is in de wetenschappelijke wereld het bewustzijn gegroeid dat er een probleem is met de integriteit.[887]

Sinds 2010 kwamen er in Nederland een aantal wetenschapsschandalen aan het licht. Een onderzoeker had verzonnen resultaten gepubliceerd.[888] Een andere onderzoeker had alle onderzoekshypothese-weerleggende resultaten weggelaten en verzonnen hypothese-ondersteunende resultaten gepresenteerd. Hij had ook geen informed consent gevraagd aan de patiënten die aan zijn onderzoeken deelnamen.[889]

De gevolgen van wetenschapsfraude en wetenschappelijk wangedrag - fabriceren en falsificeren van data - zijn niet te overzien. Artikelen moeten worden herroepen. Werk dat voortbouwt op of verwijst naar de onjuist gebleken gegevens is waardeloos geworden. Promoties kunnen niet plaatsvinden. Behandelingsprotocollen moeten worden herzien. Kortom: wetenschapsfraude veroorzaakt een lawine van ellende.

De KNAW bracht in reactie op de gevallen van wetenschapsfraude een Advies uit over Zorgvuldigheid en Integriteit.[890] De voorzitter van die commissie K. Schuyt schreef een boek over integriteit en oneerlijk gedrag in wetenschappelijk onderzoek.[891] De Vereniging van Universiteiten - VSNU - paste in 2012 en 2014 de gedragscode aan.[892]

In de gedragscode van de VSNU ‘The Netherlands Code of Conduct for Academic Practice’ wordt gewezen op zes kernwaarden die belangrijk zijn voor integer wetenschappelijk onderzoek.
1. Eerlijkheid en precisie.
- Precies zijn.
- Geen delen uit eerder gepubliceerd werk opnieuw als ‘nieuw’ publiceren.

886 Zie H11.5 Verspilling en vervorming.
887 o.a. Altman 1994; Krimsky 2003; Ioannides 2005; Scholten en Hooft 2012; KNAW-advies 2012; Hertzberger 2019.
888 KNAW Advies p. 9.
889 Smit 2012.
890 Zie H7.3 Zorgvuldigheid en Integriteit.
891 Schuyt 2015.
892 VSNU 2014.

2. Betrouwbaarheid.
- Echte resultaten presenteren.
- Onderscheid maken tussen resultaat en speculatie.
- Als peer reviewer geen misbruik maken van ideeën uit artikelen die moeten worden beoordeeld.
3. Verifieerbaarheid.
- Het onderzoek zo presenteren dat het door anderen kan worden herhaald.
4. Onpartijdigheid.
- Geen ander belang - commercieel, politiek, naam, carrière - hebben bij het onderzoek dan wetenschappelijk belang.
5. Onafhankelijkheid.
- Het denken van onderzoekers vrijlaten.
- Onderzoekers moeten niet onder druk staan om een bepaalde conclusie te trekken.
6. Verantwoordelijkheid.
- Verantwoordelijkheid nemen voor de keuzen van onderzoeksdoel, fondsen en keuzen in de loop van het onderzoek.

Hiervoor (in Hoofdstuk 11 ‘Arts en Onderzoeker - doelen en belangen’) is uiteengezet dat het moeilijk is deze kernwaarden na te leven wanneer publicatiedruk en druk om positieve resultaten te produceren medisch-wetenschappelijke onderzoekers min of meer dwingen af te wijken van deze kernwaarden. ‘Gedwongen’ ontsporingen doen niets af aan het belang van de kernwaarden uit de gedragscode van de VSNU.

Deze kernwaarden zijn voorwaarden voor integer wetenschappelijk onderzoek, dus ook voorwaarden voor het behoud van vertrouwen in de wetenschap. Wetenschap kan alleen ‘wetenschap’ blijven als onderzoekers elkaar en elkaars publicatie kunnen vertrouwen.

12.1 Wetenschappelijke/morele integriteit

In bovengenoemde boeken en artikelen en ook in de gedragscode van de VSNU gaat het over ‘wetenschappelijke integriteit’: verifieerbaarheid, onpartijdigheid, onafhankelijkheid, verantwoordelijkheid, betrouwbaarheid, eerlijkheid en precisie. Veel minder - liever gezegd vrijwel nooit - komt ‘morele integriteit’ aan de orde. Eerlijkheid en betrouwbaarheid zijn weliswaar aspecten van morele integriteit, maar in de gedragscode gaat het over eerlijkheid en betrouwbaarheid in verband met het produceren, weergeven en publiceren van resultaten.[893] ‘Morele integriteit’ gaat over de humane aspecten van onderzoek met mensen.

893 Zie H12 Arts en Onderzoeker - integriteit.

Het is van algemeen belang dat nieuwe medische kennis op een humane manier wordt verkregen.[894] Sinds de Tweede Wereldoorlog is er op internationaal niveau consensus dat het ontwikkelen van medische kennis op moreel aanvaardbare wijze moet geschieden. Daarom is er een ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ontwikkeld.[895]

Morele integriteit behelst op zijn minst dat onderzoekers zich houden aan die onderzoeksethiek en integer omgaan met informed consent. Daartoe moeten er een aantal deugden in ere worden gehouden: eerlijkheid, openheid en betrouwbaarheid.

In de bovengenoemde focusgesprekken over factoren die de integriteit van wetenschappers onder druk zetten en over de ontsporingen die daarvan het gevolg zijn, werden 'integriteit met betrekking tot de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek' en 'integriteit betreffende de omgang met proefpersonen' niet genoemd.[896] Geen van de 79 gesprekpartners bracht morele integriteit ter sprake. De morele integriteit van onderzoekers op de werkvloer lijkt een non-issue te zijn.

- Er is geen toezicht is op naleven van de voorschriften voor informed consentprocedures.
- Er is een weinig stimulerende groepscultuur.[897]
- In verslag van wetenschappelijk wangedrag betreffende onderzoek met patiënten wordt terzijde genoemd 'dat er ook geen informed consent was gevraagd aan de patiënten'

- Don Polderman, internist en wetenschapper aan de Erasmusuniversiteit - hoogleraar perioperatieve cardiovasulaire zorg, promotor van tientallen promovendi en effectief fondsenwerver - werd op non-actief gesteld en later ontslagen vanwege het publiceren van gefingeerde onderzoeksresultaten en het laten verrichten van onderzoek op patiënten die daarvoor geen (schriftelijke) informed consent hadden gegeven, Smit 2012.

- De Propatria-studie, een studie waarbij patiënten met een ernstige vorm van acute alvleesklierontsteking een probioticamengsel kregen toegediend. Van de 152 patienten die het mengsel kregen, overleden er 24; in de controlegroep overleden 9 van 144 patiënten. De IGZ, CCMO en Voedsel/ en Warenautoriteit constateerden achteraf dat er tekortkomingen waren bij opzet, toetsing en uitvoering van het onderzoek o.a. foutieve informatie aan patiënten; CCMO 2009, p.17; aflevering van 24 januari 2008; http://pauw en witteman.vara.nl;

- Om een nieuw hulpmiddel voor de behandeling van patiënten met hartritmestoornissen op de markt te krijgen - een cryoballon, een katheter met een bevroren ballon aan het eind- sloot een Amerikaans bedrijf een contract met een hoogleraar van het Erasmusziekenhuis en werden alle patiënten met de betreffende aandoening (experimenteel) behandeld met de cryoballon. De patiënten wisten niet dat het een experimentele behandeling is en om

894 Zie ook H11.1 Algemeen belang.
895 Zie H3 Voorgeschiedenis Codes en H4 Verklaring van Helsinki.
896 Zie H11.4 Secundaire belangen.
897 Zie H7.4 Toezicht en controle.

onderzoek ging. Ze kregen te horen dat de nieuwe methode beter was en veiliger. Bij twee van hen ging het dusdanig mis dat ze op de intensive care terecht kwamen en blijvende arbeidsongeschikt raakten. NRC/Handelsblad 24/25 september 2016.

Voor morele integriteit - integriteit die gaat over de bescherming van en omgang met proefpersonen - moet worden teruggegrepen op een artikel uit 1966: 'Ethics and Clinical Research' van H. Beecher.[898] Beecher - zelf arts en onderzoeker - was een uitgesproken voorstander van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Juist daarom bracht hij het belang van moreel verantwoord onderzoek onder de aandacht. Het kostte Beecher veel moeite zijn artikel met 22 schandalen geplaatst te krijgen. Zes van de zeven redacties van tijdschriften waarnaar hij het manuscript had gestuurd wezen het af 'omdat de onderzoekers zelf niet aan het woord kwamen' of 'omdat het te lang was'. Hij moest concessies doen. De ergste voorbeelden moest hij schrappen en zijn 50 voorbeelden terugbrengen naar 22. Zonder voorspraak van hoofdredacteur Garland zou het aangepaste artikel over morele integriteit niet zijn geplaatst door de sceptische redactie van de New England Journal of Medicine.[899] Het bleek echter een baanbrekend artikel te zijn. Mede door de wake-up call van Beecher is er een begin gemaakt met de wereldwijd gedragen regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek en 50 jaar later wordt Beecher nog vaak geciteerd.

12.2 Integriteit

Arts-onderzoekers moeten goed onderlegd zijn en integer. 'Integriteit' is een veel gebruikt, woord in de 21ste eeuw, maar de betekenis wordt meestal niet geëxpliciteerd. Het woord 'integriteit' komt van het Latijnse 'non tangere'. 'Non tangere' wil zeggen 'niet aantasten'. Integriteit betekent 'onaangetast zijn'. 'Integer zijn' wil dus zeggen dat men zich niet laat corrumperen, besmetten door nevenbelangen. Voor een professional betekent integriteit dat de kernwaarden van het beroep niet worden aangetast. Dat de kernwaarden worden gerespecteerd en voorgaan boven de eigenbelangen.[900]

- De integere wetenschappelijk onderzoeker respecteert de bovengenoemde wetenschappelijke waarden: verifieerbaarheid, onpartijdigheid, onafhankelijkheid, verantwoordelijkheid, betrouwbaarheid, eerlijkheid en precisie.
- De wetenschappelijk onderzoeker die met proefpersonen werkt, respecteert daarnaast de morele kernwaarden voor onderzoek met mensen: bescherming van de proefpersonen, adequate informatie en zich onthouden van druk.

898 Beecher 1966; 5.2 Schandalen.
899 Jones et al. 2016.
900 Soeharno 2014, p. 39.

- De integere arts stelt het belang van patiënten voorop, brengt geen schade toe, geeft goede informatie, respecteert de geheimhouding, stelt zich toetsbaar op en maakt geen misbruik van medische kennis.[901] Wie de eed of belofte heeft afgelegd heeft beloofd dat hij die kernwaarden trouw zal blijven ofwel dat hij integer zal zijn.[902]
- De integere arts-onderzoeker die met proefpersonen werkt, wordt geacht al deze waarden te respecteren en te combineren.[903]

T. Beauchamp en J. Childress zien integriteit als een van de vijf deugden die van belang zijn bij werken in de gezondheidszorg. Die vijf deugden zijn: compassie, onderscheidingsvermogen, betrouwbaarheid, integriteit en gewetensvol handelen.
- De eerste deugd 'compassie' gaat volgens hen vooraf aan goede zorg.
- De tweede 'onderscheidingsvermogen' - discernment, het vermogen om genuanceerde beslissingen te nemen - houdt in dat er beslissingen worden genomen die op de persoon en situatie van de patiënt zijn afgestemd.
- De derde deugd 'betrouwbaarheid' houdt in dat het vertrouwen van de patiënt niet wordt beschaamd.
- De vierde 'integriteit met betrekking tot medisch handelen' houdt volgens Beauchamp en Childress in dat de professional objectief is, onpartijdig en trouw aan de morele normen.
- De vijfde deugd tenslotte 'gewetensvol handelen' houdt in dat de professional is gemotiveerd om het goede te doen.[904]

In de visie van Beauchamp en Childress is integriteit in de zin van het niet breken van de kernwaarden niet genoeg, De arts-onderzoeker moet ook gewetensvol handelen. Dat impliceert dat de arts-onderzoeker gemotiveerd moet zijn om het goede te doen. Gewetensvol handelen impliceert ook reflectie op het handelen: Wat is in deze omstandigheden integer handelen? Kan ik dit uitleggen aan mijzelf?

Integriteit en gewetensvol handelen zijn belangrijk voor iedereen, maar in een beroepsgroep gaat het belang van die waarden/deugden verder dan het persoonlijke. K. Lombarts benadrukt dat artsen niet alleen verantwoordelijk zijn voor het behoud van vertrouwen in henzelf, maar ook voor het behoud van vertrouwen in artsen in het algemeen en voor het behoud van vertrouwen in de geneeskunde en gezondheidszorg.[905]

[901] Zie H9.10 Vernieuwing artseneed.
[902] Soeharno 2014, p. 40.
[903] Zie H10 Arts en Onderzoeker - relaties.
[904] Beauchamp en Childress 2013, p. 37-44.
[905] Lombarts 2016, p. 10.

12.3 Intentie, kennis en cultuur

Er zijn drie noodzakelijke voorwaarden voor integer handelen. Die drie voorwaarden zijn:
- de motivatie om integer te zijn.
- de kennis van wat dat inhoudt in een gegeven situatie.
- een context waarbinnen het mogelijk is om integer te handelen.

De motivatie om integer te zijn is de belangrijkste factor. De arts-onderzoeker-patiënt-proefpersoonrelatie is immers ongelijkwaardig.[906] De arts-onderzoeker heeft meer kennis en meer macht dan de patiënt-proefpersoon. De arts-onderzoeker heeft de keuze of hij die kennis inzet ten dienste van de patiënt of ten dienste van andere belangen. Hij heeft de mogelijkheid om te manipuleren en gebruik te maken van onwetendheid. De aspirant-proefpersoon kan niet weten of wat wordt gezegd juist is, volledig en objectief. De aspirant-proefpersoon kan aan wat wordt gezegd de intentie niet aflezen. Het gaat erom of de arts-onderzoeker de intentie heeft om open, eerlijk en volledig te zijn of dat hij de intentie heeft om patiënten te overtuigen en druk uit te oefenen.

Willens en wetens niet helemaal eerlijk en volledig zijn is in feite bedriegen. Het kan dat een aspect - gezondheidsvoordeel voor de patiënt, belasting of risico - verkeerd is ingeschat en dat achteraf blijkt dat een gedane uitspraak onjuist was. Het kan dat een arts-onderzoeker zich in alle oprechtheid heeft vergist. Dat is iets anders dan 'welbewust de zaken een beetje anders voorstellen dan ze zijn'.

Integriteit vraagt van een arts-onderzoeker om uit vrije wil onpartijdig te zijn. Belangen corrumperen de integriteit. Wie integer wil blijven moet bestand zijn tegen druk en in staat tegen secundaire belangen in te gaan.

De kennisfactor is minstens zo belangrijk. Niet iedereen is even moreel sensitief. Macht kan ook worden gebruikt zonder dat een arts-onderzoeker zich dat bewust is. De onderzoeker moet daarom op de hoogte zijn van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek en van de voorschriften voor informed consent. Hij moet vooral ook op de hoogte zijn van het waarom van de regels. Morele waarden en voorschriften worden makkelijker onderschreven en gerespecteerd vanuit begrip dan wanneer ze als bureaucratische bemoeizucht worden gezien.

De regels voor de omgang met informed consent vormen het tegenwicht voor het verschil in kennis en macht van de onderzoeker.[907] De arts-onderzoeker kan dit verschil compenseren door een patiënt - die bijvoorbeeld bang is voor de consequenties van weigering - uitdrukkelijk te wijzen op het recht om te weigeren of het recht om te allen tijde te stoppen.

[906] Zie H10.8 Asymmetrie en vertrouwen.
[907] Zie H10.9 Compensatie voor asymmetrie.

De kennis van de morele aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek en van de morele aspecten van informed consent blijkt gebrekkig te zijn bij de meeste onderzoekers.[908] Daardoor is er een vicieuze cirkel: wie daarvan te weinig kennis heeft en te weinig wordt gewezen op het belang van de morele aspecten zal niet gemotiveerd zijn op zoek te gaan naar meer kennis. Anderzijds maken mensen die helemaal niet op zoek gaan of die zich niet openstellen voor morele kennis zich makkelijk ervan af. De aldus graag behouden onwetendheid conflicteert met de plicht om als arts het belang van patiënten voorop te stellen.

Goede wil en inzicht zijn niet genoeg. Er moet binnen onderzoeksgroep en -instelling een cultuur zijn waarbinnen onderzoekers integer kunnen zijn. Een cultuur waarbinnen het voor onderzoekers mogelijk is secundaire belangen op te schorten, een cultuur waarin dat wordt gewaardeerd. Aan een gecorrumpeerde cultuur valt voor een individuele onderzoeker weinig te veranderen.[909]

De onderzoekscultuur in UMC's blijkt vatbaar voor beïnvloeding door secundaire belangen. Op het niveau van promovendi 'is er nog een romantisch beeld van waarheidsvinding aanwezig', hoogleraren zien het 'als een carrièrepad als alle andere'.[910] De motivatie om een integere morele cultuur te vestigen lijkt niet op de voorgrond te staan.

Sommige onderzoekers vinden dat de tijdrovende toetsing door een ethische toetsingscommissie maar genoeg moet zijn.[911] Toetsingscommissies zijn geneigd de beslissing over aanvaardbaarheid aan de proefpersonen over te laten.[912] Dat maakt het op integere wijze vragen van informed consent door de arts-onderzoeker juist een dringende noodzaak.

Er is geen toezicht op informed consentprocedures in de praktijk. Dat is een bijkomende ongunstige factor om een integere cultuur te vestigen en te handhaven.

12.4 Arts en onderzoeker - perspectief integriteit

In een cultuur waarin secundaire belangen prominent aanwezig zijn is het lastig integer blijven. In zo'n cultuur raken de secundaire belangen van onderzoekers vervlochten met het behandelende arts-zijn. Daardoor is er geen garantie dat de belangen van de patiënt zullen voorgaan.

Daarmee is niet gezegd dat het in het algemeen onmogelijk is om tegelijk behandelend arts en onderzoeker te zijn. Er is ook een onderzoekswereld waarin dat goed

908 Zie H7.3 Zorgvuldigheid en integriteit.
909 Zie ook H11.4 Secundaire belangen.
910 Tijdink et al. 2015, p. 46.
911 De Vries et al. 2010, p. 123-128.
912 Zie H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.

samengaat.[913] Wie in staat is secundaire belangen op de tweede plaats te stellen, zich te houden aan de ethische regels voor het vragen om informed consent, zich bewust is van de ongelijkwaardigheid binnen de relatie en zich inspant om die ongelijkwaardigheid te compenseren, kan het wel.[914]

Het is alsof er in opleidingen, ziekenhuizen en instellingen als vanzelfsprekend wordt gerekend op de deugden van artsen en arts-onderzoekers, zonder dat die worden benoemd en zonder dat daarin wordt geïnvesteerd middels scholing en regelmatige reflectie. Al eerder is opgemerkt dat het lijkt alsof het 'goede karakter' van artsen als vanzelfsprekendheid is overgebleven uit de medische ethiek van de jaren '50-'60.[915] Een overblijfsel uit de tijd dat artsen nog weinig konden en er werd ingezet op het fatsoen en inzicht van individuele artsen. Een beeld dat niet meer realistisch is in de 21ste eeuw, waarin tal van interventies mogelijk zijn en secundaire belangen overheersende belangen dreigen te worden.

Misschien wordt er niet gerekend op de goedheid van arts-onderzoekers, maar is er 'alleen maar' geen aandacht voor de morele kanten van onderzoek als gevolg van de publicatie- en concurrentiedrift. Lombarts wijst op een collectief falen om wenselijk professioneel gedrag te erkennen, beoordelen en ontwikkelen. De professionele waarden staan onvoldoende op de agenda in onderwijs en opleiding, aldus Lombarts.[916]

In de bespiegeling in Hoofdstuk 9 is geschetst hoe de aandacht van de artsengemeenschap in de loop van de geschiedenis is heen en weer geslingerd tussen het instrumentele - de medische vooruitgang - en het morele - de omgang met patiënten?[917] In het tweede decennium van de 21ste eeuw is de slinger zover doorgeslagen naar het instrumentele, dat de vooruitgang zichzelf in de weg kan gaan staan, omdat secundaire belangen het onderzoeksveld bedreigen en daarmee uiteindelijk de wetenschap zelf.[918]

Aandacht of geen aandacht voor het morele: arts-onderzoekers behoren de kernwaarden van het artsenberoep - verwoord in de nieuwe artseneed van de KNMG/VSNU - te respecteren. Het onderzoeksklimaat behoort zo te zijn dat arts-onderzoekers die waarden geen geweld hoeven aandoen. Lombarts heeft gelijk wanneer zij zegt: 'Tegenover het recht op zelfregulatie van de artsengemeenschap behoort de plicht te staan de kernwaarden van de professie in praktijk te brengen'.[919]

913 Zie H11.7 Andere onderzoekswereld.
914 Zie ook H10.9 Compensatie voor asymmetrie.
915 Zie H9.9 Bespiegeling.
916 Lombarts 2016, p. 21.
917 Zie H9.9 Bespiegeling.
918 Zie ook 11.5 Verspilling en vervorming.
919 Lombarts 2016, p. 15.

Deel III

Onderzoek met wilsonbekwamen

Hoofdstuk 13

Wilsonbekwamen

De mondigheid van patiënten waartoe vanaf de jaren ’70 werd opgeroepen, kreeg uiteindelijk vorm in het toestemmingsbeginsel in de WGBO.[920] Het toestemmingsbeginsel komt erop neer dat patiënten ‘ja’ of ‘nee’ kunnen zeggen tegen een voorstel tot behandeling of dat zij kunnen kiezen uit alternatieven.[921] Niet alle patiënten zijn daartoe in staat. Het onbedoelde gevolg van meer mondigheid is dat er een tweedeling is ontstaan. Er is een grote groep van patiënten die ‘in staat zijn tot het behartigen van hun belangen ter zake’ en een kleinere, maar toch aanzienlijke groep van patiënten die dat niet zijn. Ofwel er is een tweedeling ontstaan in ‘wilsbekwamen’ en ‘wilsonbekwamen’.[922]

De omschrijving ‘in staat tot het behartigen van hun belangen ter zake’ die in de wet wordt gehanteerd is adequater en preciezer dan de term ‘wilsbekwaam’, die in de zorg en ethiek wordt gebruikt. De term ‘wils(on)bekwaamheid’ schept verwarring, omdat de wilsonbekwaamheid meestal niet het hele spectrum van ‘willen’ beslaat. Veel wilsonbekwamen weten goed wat zij willen eten of mooi of prettig vinden, maar wat hen ‘wilsonbekwaam’ maakt is dat zij niet - of beperkt - in staat zijn informatie te begrijpen, verbanden te leggen, situaties te doorgronden en de gevolgen van handelingen te overzien. Daardoor zijn zij ‘niet in staat zijn tot het behartigen van hun belangen ter zake’. Zij kunnen geen beslissingen nemen, waarbij meerdere aspecten tegelijk moeten worden overzien.[923]

Zuigelingen, jonge kinderen, verstandelijk gehandicapten, comateuzen, (acuut) ernstig zieken, IC-patiënten, dementen en sommige psychiatrische patiënten zijn in die zin wilsonbekwaam.[924] Al met al een grote en heterogene groep:

- Sommige wilsonbekwamen zijn wilsbekwaam geweest, maar blijvend of tijdelijk wilsonbekwaam geworden: dementen, comateuzen en psychiatrische patiënten.
- Anderen zijn wilsonbekwaam, maar zullen in de toekomst wilsbekwaam zijn: kinderen, psychiatrische patiënten, de meeste comateuzen.
- Er zijn ook wilsonbekwamen die zo goed als zeker hun hele leven wilsonbekwaam zullen blijven: verstandelijk gehandicapten, onder wie ook kinderen.[925]

920 Zie H9.4 Vanaf de jaren ’70 t/m H9.7 Nieuwe wetten.
921 Zie H10.1 Arts-patiëntrelatie.
922 Engberts 1997, p. 227-237; art. 7: 465 BW.
923 Zie ook H1.3 Wilsonbekwaam.
924 Engberts 1997, p. 227.
925 Engberts 1997, p. 227.

13.1 Behandeling van wilsonbekwame patiënten

Wilsonbekwamen hebben net als andere burgers recht op gezondheidszorg en op de eerbiediging van hun persoonlijke levenssfeer en de integriteit van hun lichaam. Deze rechten en belangen kunnen zij niet zelf behartigen. Dat moet voor hen worden gedaan.[926]

Daardoor is de behandelingsrelatie bij de behandeling van wilsonbekwame patiënten ingewikkelder dan de behandelingsrelatie bij de behandeling van wilsbekwame patiënten. De arts-patiëntrelatie is bij de behandeling van een kind op zijn minst een driehoeksrelatie:

- arts-ouderrelatie[927]
- ouder-patiëntrelatie
- arts-patiëntrelatie

Bij de behandeling van een meerderjarige wilsonbekwame:

- arts-vertegenwoordigerrelatie[928]
- vertegenwoordiger-patiëntrelatie
- arts-patiëntrelatie

Wanneer ook verzorger-patiëntrelaties en verzorger-ouder/vertegenwoordigerrelaties een rol spelen of wanneer ouders van minderjarigen zijn gescheiden, zijn de overlegsituaties nog ingewikkelder.

Het gesprek over de behandeling van een jong kind wordt vooral gevoerd tussen de ouder/vertegenwoordiger en de arts. Tot 12 jaar geven de ouders de toestemming voor behandeling. Minderjarigen tussen 12 en 16 jaar zijn zelf belangrijke gesprekspartners.[929] Zij mogen - indien zij daartoe in staat zijn - naast de toestemming van hun ouders zelf toestemming geven. Artsen moeten in geval van 12-16 jarigen het gesprek als het ware twee keer voeren: een keer afgestemd op het begripsniveau van het kind en een keer afgestemd op de ouders.

Vanaf 16 jaar vervalt het vereiste van toestemming van de ouders. De minderjarige wordt geacht wilsbekwaam te zijn: zelf het gesprek te kunnen voeren en in staat te zijn toestemming te geven. Ouders kunnen raadgevers zijn.[930]

Wanneer een 12-16 jarige of 16-17-jarige niet voldoende wilsbekwaam is, blijven de ouders het kind vertegenwoordigen.[931] Met 18 jaar is een patiënt meerderjarig.

926 Engberts 1997, p. 228.
927 Waar ouder staat kan ook voogd worden gelezen.
928 De precieze regelgeving voor vertegenwoordiging valt buiten de focus van dit proefschrift.
929 Art.7: 450 lid 2 BW.
930 Art.7: 447 lid 1 BW.
931 Art.7: 465 lid 2 BW.

Meerderjarige wilsonbekwamen kunnen door een andere persoon dan de ouders worden vertegenwoordigd.[932]

Het centrale punt in de bovengeschetste relatiedriehoeken is het belang van de wilsonbekwame. De gesprekken en besluiten zijn gericht op het welzijn en de ontwikkeling van de patiënt. De arts dient zich op te stellen als 'goed hulpverlener' wat wil zeggen dat hij handelt in overeenstemming met de professionele standaard.[933] De vertegenwoordiger dient zich op te stellen als 'goed vertegenwoordiger' en de patiënt zo veel mogelijk bij de besluitvorming betrekken.[934]

'Goed vertegenwoordiger zijn' impliceert voor ouders dat zij - vanuit hun ervaring met het kind en zo mogelijk in overleg met het kind - hun beslissingen afstemmen op wat zij de beste optie voor het verdere leven van hun kind vinden. 'Goed vertegenwoordiger zijn' voor een wilsonbekwame meerderjarige die wilsbekwaam is geweest, impliceert dat wordt geprobeerd de veronderstelde wil van de patiënt te reconstrueren.[935] Het is behulpzaam wanneer de patiënt - in een eerdere levensfase - zijn standpunten ten aanzien van medische kwesties op schrift heeft gesteld. 'Goed vertegenwoordiger zijn' voor een patiënt die nooit wilsbekwaam is geweest, impliceert dat de vertegenwoordiger en de arts de 'best interest' van de patiënt voor ogen houden. Dat wil zeggen dat de vertegenwoordiger en de arts zich laten leiden door wat in vergelijkbare situaties wordt gezien als een goede en humane wijze van handelen.[936]

13.2 Meningsverschil en verzet

Meningen over wat het beste is voor een patiënt kunnen verschillen. Medische kennis, kennis over het gedrag en de voorkeuren van een specifieke groep patiënten en kennis over een specifieke patiënt spelen daarbij een rol.[937] Ook levensbeschouwing speelt een rol.[938]

Een arts is in principe gebonden aan wat een vertegenwoordiger wil voor de vertegenwoordigde, tenzij de arts gegronde redenen heeft om aan te nemen, dat het optreden van de vertegenwoordiger - namens de patiënt - niet in diens belang is.[939] In situaties waarin een 12-16 jarige patiënt en zijn ouders van mening verschillen - de

932 Art. 7: 465 lid 3 BW.
933 Art. 7: 453 BW; Engberts en Kalkman-Bogerd 2017, p. 18.
934 Art. 7: 465 lid 5 BW; Engberts 2006, p. 8.
935 Engberts 2006, p. 8.
936 Art 7: 450 lid 3 BW; Engberts 2006, p. 8.
937 Zie H10.1 Arts-patiëntrelatie t/m H10.3 Betekenis van de soorten arts-patiëntrelatie.
938 Kwesties als weigering van een bloedtransfusie voor het kind door ouders die Jehova's getuigen zijn, zijn interessant, maar vallen buiten de focus van dit onderzoek.
939 Art. 7: 465 lid 4 BW; Engberts en Kalkman-Bogerd 2017, p. 50.

patiënt wil bijvoorbeeld een behandeling waarvoor de ouders geen toestemming willen geven - heeft de arts het laatste woord indien hij de behandeling nodig vindt om ernstig nadeel te voorkomen.[940]

De beslissing van een wilsbekwame patiënt om een behandeling te weigeren moet door een arts worden gerespecteerd of die arts het ermee eens is of niet. De beslissing over een wilsonbekwame patiënt van een ouder of vertegenwoordiger hoeft de arts niet te respecteren, wanneer hij denkt dat die beslissing schadelijk is voor de wilsonbekwame.[941] De invloed van de arts is bij beslissingen over de behandeling van wilsonbekwame patiënten dus groter dan bij beslissingen over de behandeling van wilsbekwame patiënten.

De wilsuitingen van wilsonbekwame patiënten kunnen - omdat wilsonbekwame patiënten recht hebben op de bescherming van hun persoonlijke levenssfeer en de integriteit van hun lichaam - niet volkomen worden genegeerd, al hebben zij geen goede overwegingen en argumentaties voor wat zij willen. De wilsuitingen van wilsonbekwame patiënten die een behandeling niet willen, dienen serieus genomen te worden. Wanneer een wilsonbekwame patiënt zich verzet tegen een ingrijpende verrichting - waarvoor de vertegenwoordiger toestemming heeft gegeven - dan kan de verrichting slechts worden uitgevoerd indien die kennelijk nodig is om ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen.[942]

13.3 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen

Wie 'niet in staat is tot het behartigen van zijn belangen ter zake' is kwetsbaar en heeft begeleiding en bescherming nodig.[943] Veel wilsonbekwame patiënten zijn ook om andere redenen kwetsbaar in de medische wereld. Zij begrijpen handelingen en het doel van handelingen niet. Ze kunnen niet begrijpen wat er gaat gebeuren, niet aangeven wat ze niet begrijpen, waarvoor ze bang zijn en niet aangeven waar het pijn doet en hoeveel.

Dit maakt het in morele en in praktische zin lastig om medisch-wetenschappelijk onderzoek te doen met dergelijke groepen wilsonbekwamen. Een ander praktisch probleem is dat het aantal wilsonbekwame patiënten dat voor inclusie in een trial in aanmerking komt - dat wil zeggen aan de inclusiecriteria voldoet - vaak klein is. Het is dan moeilijk om voldoende proefpersonen te includeren.

940 Art 7: 450 lid 2 BW.
941 Engberts 1997, p. 231.
942 Art. 7: 465 lid 6 BW.
943 Zie ook H1.3 Wilsonbekwaam.

Deze morele/praktische problemen zijn niet de grootste obstakels die het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen in de weg staan. Er is een schier onoplosbare principiële kwestie. Een wilsonbekwame patiënt kan zichzelf niet vrijwillig ter beschikking stellen, omdat hij dat letterlijk niet kan of omdat hij juridisch daartoe niet bevoegd is.

Wanneer een arts-onderzoeker aan een ouder of vertegenwoordiger van een wilsonbekame patiënt toestemming vraagt om de patiënt in onderzoek te includeren is de overlegsituatie dezelfde als de overlegsituatie bij behandeling van die wilsonbekwame patiënt. Dezelfde driehoeksrelatie.[944] Ook nu vertegenwoordigt de ouder/vertegenwoordiger het belang en welzijn van de wilsonbekwame potentiële proefpersoon. Minderjarigen die dat kunnen mogen zelf (mee)beslissen. De leeftijdsgrenzen zijn dezelfde als bij beslissingen over behandeling.[945]

Het verschil tussen een onderzoeks- en een behandelingssituatie is dat de arts-onderzoeker in de onderzoekssituatie niet primair het welzijn van de potentiële proefpersoon voor ogen heeft, maar dat de onderzoeker de wilsonbekwame patiënt in wetenschappelijk onderzoek wil includeren.[946] De potentiële proefpersoon zelf kan dat niet of onvoldoende begrijpen. De arts-onderzoeker legt de ouder/vertegenwoordiger uit wat het proefpersoon-zijn inhoudt en vraagt de ouder of vertegenwoordiger om plaatsvervangende toestemming te geven voor inclusie van de wilsonbekwame.

13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen

Er kleven twee belangrijke ethisch/juridische problemen aan het geven van plaatsvervangende toestemming voor deelname van een minderjarige/wilsonbekwame aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ten eerste is het onmogelijk informed consent te geven voor een ander. Ouders/vertegenwoordigers kunnen plaatsvervangende toestemming geven voor deelname van een minderjarige/meerderjarige wilsonbekwame aan onderzoek. Dat is niet hetzelfde als informed consent, omdat de essentiële kenmerken van informed consent ontbreken: het begrip en de vrijwilligheid van de persoon om wie het gaat. Moreel gezien is er een fundamenteel verschil tussen het zichzelf weloverwogen ter beschikking stellen voor deelname aan onderzoek of daarvoor ter beschikking worden gesteld door een beslissing van buitenaf.

Het tweede probleem is dat plaatsvervangende toestemming is gebonden aan beperkende voorwaarden. De belangrijkste voorwaarde voor plaatsvervangende toestemming is dat het belang van het kind/de vertegenwoordigde wordt gediend. Het

944 Zie H13.1 Behandeling van wilsonbekwame patiënten.
945 Zie H13.1 Behandeling van wilsonbekwame patiënten; art. 6a-6d WMO.
946 Zie H10.4 Onderzoeker-proefpersoonrelatie.

ouderlijk gezag is er omwille van het kind. Ouders hebben zeggenschap over hun kind, maar daaraan gekoppeld hebben zij de plicht zich in te zetten voor het welzijn en de ontwikkeling van het kind.[947]

Het mandaat van ouders/vertegenwoordigers is dientengevolge dat zij toestemming mogen geven voor onderzoek dat heilzaam is voor het kind/de vertegenwoordigde, maar niet voor het ondervinden van lasten en lopen van risico's ten dienste van anderen, d.w.z. voor onderzoek waarvan de proefpersoon - naar verwachting - zelf geen voordeel zal ondervinden. Het welzijn van het kind/de vertegenwoordigde beperkt de reikwijdte van de plaatsvervangende toestemming.

Dat is een lastig gegeven bij toestemming voor deelname van een wilsonbekwame proefpersoon aan niet-therapeutisch onderzoek. Ouders/vertegenwoordigers kunnen oog hebben voor de belangen van derden, maar ze kunnen niet heen om de wettelijke plicht het belang van hun eigen kind/de vertegenwoordigde te dienen.

Met andere woorden: het verschil tussen plaatsvervangende toestemming en informed consent is problematischer naarmate de deelname aan onderzoek - naar verwachting - minder heilzaam zal zijn voor de wilsonbekwame proefpersoon zelf.

13.5 Noodzaak versus aanvaardbaarheid

De mogelijkheid om medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen te doen is beperkt door dit belangrijke morele verschil tussen plaatsvervangende toestemming en informed consent. In feite is er maar weinig onderzoek waarbij van te voren vaststaat dat het heilzaam zal zijn voor de proefpersonen.

Niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen was aanvankelijk nauwelijks mogelijk. Daardoor werd te weinig kennis ontwikkeld over aandoeningen die bij specifieke groepen wilsonbekwamen voorkomen en over de behandeling van die aandoeningen. Dat had lijden en risico tot gevolg. De kennis over werkzaamheid, bijwerkingen en dosering van geneesmiddelen voor kinderen bleef bijvoorbeeld achter. Om die reden is vanuit medische hoek de roep om de regels te verruimen voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen, steeds luider geworden.

Het dilemma bij onderzoek met wilsonbekwamen is dat er enerzijds goede redenen zijn om onderzoek met wilsonbekwamen te doen en dat er anderzijds goede redenen zijn om wilsonbekwame proefpersonen extra te beschermen. Er is kortom een dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid'.

Dat dilemma heeft veel discussie opgeleverd binnen de internationale gemeenschap van artsen, ethici en juristen. Het heeft die gemeenschap van artsen, ethici en juristen al meer dan 60 jaar hoofdbrekens gekost om een bevredigende oplossing te vinden voor

947 Art.1: 247 BW; Smink en Drewes 2013, p. 147-151. Zie ook H20.7 Ouderlijk gezag.

het dilemma en te komen tot een aanvaardbare regeling waarbinnen meer medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen mogelijk is. Het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek heeft daarbij vanaf het begin een grote rol gespeeld.

13.6 Onderzoek met wilsonbekwamen in eerste ethische codes

Een terugblik in de geschiedenis laat zien hoe de opvattingen over wat toelaatbaar is betreffende onderzoek met wilsonbekwamen zijn veranderd. In de CvN, de ethische code voor medisch-wetenschappelijk onderzoek uit 1947, wordt onderzoek met wilsonbekwamen niet genoemd. De CvN was de uitkomst van een strafproces waarin misdaden tegen de mensheid werden berecht, de onmenselijke experimenten met gevangenen in concentratiekampen. Het uitgangspunt voor de CvN was vooral de bescherming van mensenrechten: nooit meer onderzoek met mensen die zich niet vrijwillig, in vrijheid en vanuit begrip van de situatie ter beschikking hebben gesteld.[948] Onderzoek met wilsonbekwamen was derhalve niet toegestaan.

De eerste versie van de VvH uit 1964 was geformuleerd door de internationale artsengemeenschap. Het uitgangspunt was dat het noodzakelijk en wenselijk was om medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen te doen, omdat dat de geneeskunde vooruit zou helpen. Er moesten echter voorwaarden worden gesteld die de proefpersonen zouden beschermen.[949]

In deze eerste versie van de VvH werd onderscheid gemaakt tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek. Therapeutisch onderzoek 'Clinical Research Combined with Professional Care' hield in dat een arts een behandeling mocht uitproberen, indien hij dacht dat dit het beste was voor de gezondheid van de patiënt. Een arts mocht ook medische zorg en medisch-wetenschappelijk onderzoek - bedoeld om medische kennis te verwerven - combineren voor zover dit te rechtvaardigen was vanwege de verwachte therapeutische waarde voor de patiënt. De arts was bij therapeutisch onderzoek dus in de eerste plaats behandelend arts en in de tweede plaats onderzoeker.[950] De arts bepaalde of de patiënt in staat was om toestemming te geven voor therapeutisch onderzoek.

Therapeutisch onderzoek mocht ook met wilsonbekwamen worden uitgevoerd. Ouder of vertegenwoordiger konden dan plaatsvervangende toestemming geven.

Voor niet-therapeutisch onderzoek was informed consent van de aspirant-proefpersoon vereist. Niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen was niet toegestaan.

In de praktijk bleken veel patiënt-proefpersonen niet te weten dat zij proefpersoon

948 Zie H3.5 Ethische discussies in Neurenberg en H3.6 Code van Neurenberg; Deutsch 2014, p. 63.
949 Zie H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964; Deutsch 2014, p. 63.
950 Zie H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964.

waren bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Veel schandalen over experimenten kwamen binnen bij de WMA. Ook veranderde de sociale context in de jaren '60-'70. De leden van de WMA werden zich ervan bewust dat een ethische code waarin de arts-onderzoeker bepaalde of toestemming van de proefpersoon moest worden gevraagd, niet langer houdbaar was.[951]

Daarom werd in 1975 de tweede versie van de VvH aangenomen, waarin informed consent een basisvereiste was voor zowel therapeutisch als niet-therapeutisch onderzoek. Voor onderzoek met wilsonbekwamen moest plaatsvervangende toestemming worden geven. Daarvoor golden de voorschriften van de nationale wetgeving.[952]

In deze tweede versie van de VvH werd 'therapeutisch onderzoek' uitgebreid met het gebruik van een nieuwe diagnostische methode - wanneer een arts dacht dat daarmee een leven gered, gezondheid hersteld of lijden verlicht kon worden.[953]
Drie voorwaarden werden aan therapeutisch onderzoek gesteld:

- I Het potentiële profijt, de risico's en de belasting van een nieuwe methode moeten worden afgewogen tegen de voordelen van de beste standaard diagnostische en behandelings-methoden.[954]
- II Bij iedere medisch-wetenschappelijke studie moeten alle patiënten - ook de patiënten in een eventuele controlegroep - zijn verzekerd van de beste beproefde diagnostische en behandelingsmethoden.[955]
- III Een arts mag medisch-wetenschappelijk onderzoek en geneeskundige behandeling combineren - om nieuwe medische kennis te verkrijgen - voor zover dat wordt gerechtvaardigd door de potentiële diagnostische en therapeutische waarde die dat heeft voor de patiënt.[956]

Niet-therapeutisch onderzoek mocht alleen worden gedaan met gezonde vrijwilligers of vrijwilligers die weliswaar patiënt waren, maar wier aandoening geen verband hield met het onderzoek.[957]

Kortom, volgens de richtlijnen van de tweede versie van de VvH was aan bovengenoemde voorwaarden gebonden therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen mogelijk. Niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen was niet toegestaan. Al met al was er weinig onderzoek met wilsonbekwamen mogelijk.

951 Wiesing en Ehni, p. 21.
952 Introduction VvH 1975.
953 II.1 VvH 1975.
954 II.2 VvH 1975.
955 II.3 VvH 1975.
956 II.6 VvH 1975.
957 III VvH 1975.

Hoofdstuk 14

Wet in wording

Toen de tweede versie VvH in 1975 werd aangenomen had Nederland nog geen wet waarin het medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen was geregeld. Wel waren er sinds 1955 richtlijnen voor proeven met wilsbekwame en wilsonbekwame mensen.

14.1 Regeling voor onderzoek met wilsonbekwamen in Nederland

In 1955 had de Gezondheidsraad bepaald dat proeven op kinderen die met risico's en bijzonder ongerief of pijn gepaard zouden gaan, niet aanvaardbaar waren. Dat gold ook voor proeven met psychiatrische patiënten en voor 'groepsonderzoekingen in kindertehuizen, rusthuizen en huizen voor ouden van dagen en dergelijke'.[958]

In 1975 schreef H. Leenen - naar aanleiding van het verschijnen van de tweede versie van de VvH - in Medisch Contact over 'De juridische aspecten van experimenten met mensen'.[959] Leenen zegt in het artikel dat voor experimenten met mensen altijd in vrijheid toestemming moet worden gegeven. Men moet terughoudend zijn met experimenten met kwetsbare personen, dat wil zeggen personen die niet in de gelegenheid of niet in staat zijn om in vrijheid toestemming te geven.

Ouders of voogd kunnen eventueel toestemming geven voor experimenten die tevens als behandeling voor het kind zijn bedoeld, maar niet voor niet-medisch geïndiceerde experimenten volgens Leenen. Hij betwijfelt of het ouderlijk gezag en de bevoegdheid van een voogd zover gaan dat zij toestemming kunnen geven voor experimenten op het kind, want ouders hebben niet de volledige beschikkingsmacht over het kind.[960] In ieder geval vindt hij dat tevens moet worden geprobeerd om de toestemming van het kind zelf te krijgen. Dat laatste geldt ook voor medisch geïndiceerde experimenten.

Experimenten met kinderen zijn volgens Leenen alleen toegestaan indien het onderzoek niet met andere proefpersonen kan worden gedaan dan met deze groep kinderen. Voor experimenten met verstandelijk gehandicapten en 'geestelijk gestoorden' geldt hetzelfde als voor experimenten met kinderen.[961]

In 1982 bracht de Centrale Raad voor de Volksgezondheid een Deeladvies uit over medische experimenten met mensen. Dit Deeladvies was onderdeel van een breed samengesteld advies over de rechten van patiënten; Leenen was voorzitter van de adviescommissie 'Rechten van de Patiënt'. In het Deeladvies over medische experimenten werden de normen die Leenen in Medisch Contact had geformuleerd grotendeels overgenomen.[962]

Er wordt aanbevolen om terughoudend te zijn met extra kwetsbare personen en kwetsbare personen uitsluitend te laten deelnemen aan onderzoek dat specifiek betrekking heeft op hun eigen situatie en dat zonder hun medewerking niet kan worden uitgevoerd.[963]

---

958 Zie H5.6 Leenen over kwetsbare personen.

959 Zie H5.4 Leenen over onderzoek met mensen en H5.5 Leenen over voorwaarden.

960 Art. 1: 356 BW stelt een grens aan ouderlijke macht en bevoegdheid van een voogd bij kennelijke strijd en bij ernstig gevaar voor de zedelijke en geestelijke belangen dan wel de gezondheid van het kind.

961 Zie H5.5 Leenen over voorwaarden en H5.6 Leenen over kwetsbare personen.

962 Zie H5.8 Deeladvies Centrale Raad.

963 Centrale Raad 1982, p. 27-31; Centrale Raad 1982, p. 37-38; Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 34-35.

Verder wordt gepleit voor een wettelijke regeling voor medische experimenten met mensen, waarin tevens het toezicht is geregeld. Er wordt geadviseerd toetsingscommissies in te stellen, die het welzijn en de rechten van proefpersonen beschermen door voorafgaand aan het onderzoek de geoorloofdheid van het onderzoeksvoorstel te toetsen en ook dat deze toetsingscommissies toezicht zullen houden op de uitvoering van het onderzoek.[964] Tenslotte wordt aanbevolen een centrale commissie in te stellen die toezicht houdt op de decentrale toetsingscommissies.[965]

14.2 Voorontwerp wet

Sinds dit Deeladvies van de Centrale Raad werd de toetsing van protocollen door toetsingscommissies snel gangbare praktijk in Nederland.[966] Een wettelijke regeling voor onderzoek met mensen stond echter nog een lange moeizame weg van commissies, voorstellen, kamerdebatten, afwijzing en aanpassing te wachten.[967] De belangrijkste reden voor de vertraging was dat men het niet eens kon worden over de regelgeving voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen.

De opvolger van de Centrale Raad, de NRV - Nationale Raad voor Volksgezondheid - bracht in 1988 advies uit over een reeds gepubliceerd voorontwerp van de minister voor een wet inzake medische experimenten.[968] De NRV wees op de noodzaak van wetgeving 'omdat de conflicterende waarden van verdere ontwikkeling van de wetenschap enerzijds en de bescherming van kwetsbare mensen anderzijds niet zonder wetgeving in overeenstemming zijn te brengen'.[969]

Een tweede noodzaak om over te gaan tot wetgeving werd gevonden in de internationaalrechtelijke context - artikel 7 van het Bupo-verdrag - en in de artikelen 10 en 11 van de Grondwet.[970] In artikel 10 van de Grondwet is het recht op de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer geformuleerd en in artikel 11 het recht op de onaantastbaarheid van het lichaam.

In artikel 7 van het Bupo-verdrag staat dat het verboden is te folteren en verboden mensen op wrede, onmenselijke of vernederende wijze te behandelen of te bestraffen. 'In het bijzonder mag niemand, zonder zijn in vrijheid gegeven toestemming, worden onderworpen aan medische of wetenschappelijke experimenten.' Het Bupo-verdrag is een door de Verenigde Naties geïnitieerd Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten

964 Zie H5.8 Deeladvies Centrale Raad.
965 Zie H5.8 Deeladvies Centrale Raad.
966 Zie H5.10 Medisch-ethische toetsingscommissies.
967 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 36-47; Borst-Eilers 2003, p. 898.
968 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 36-38
969 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 36.
970 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 36.

en Politieke Rechten dat sinds 1976 van kracht is. Het Bupo-verdrag is gebaseerd op de UVRM - de Universele Verklaring voor de Rechten van de Mens.[971]

In het door de NRV becommentarieerde voorontwerp is bepaald dat het onderzoek niet in strijd mag zijn met algemeen aanvaarde ethische normen en dat er alleen onderzoek mag worden gedaan met gezonde, meerderjarige, vrije[972] proefpersonen. Verder dat onderzoek met kwetsbare personen alleen is toegestaan, wanneer geen andere categorie proefpersonen te bedenken is en de resultaten van het onderzoek ten goede komen aan de categorie van de proefpersonen die in het onderzoek worden betrokken.[973] In laatstgenoemde gevallen moet een wettelijke vertegenwoordiger plaatsvervangende toestemming geven.[974]

14.3 Wetsvoorstel

In 1992 werd - door staatsecretaris Simons van WVC en minister Hirsch Ballin van Justitie - een wetsvoorstel ingediend dat het advies van de NRV in grote lijnen volgt.[975] In het wetsontwerp zijn de normen geformuleerd waaraan medisch-wetenschappelijk onderzoek behoort te voldoen. De centrale - nogal abstract geformuleerde norm - is 'dat het redelijkerwijs aannemelijk moet zijn dat het wetenschappelijke belang van een onderzoeksproject in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon'. Daaromheen worden een aantal normen geëxpliciteerd als: 'zorg voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer', de eisen voor 'informed consent' etc. Het wetsvoorstel omvat ook bepalingen betreffende onderzoek met kwetsbare proefpersonen.[976]

Het wetsvoorstel kwam niet 'door de Kamer'. Niet omdat de hoofdlijn - die in feite de vastlegging van de bestaande praktijk was[977]- omstreden was, maar de meerderheid van de Tweede Kamer viel over het voornemen om - onder bepaalde voorwaarden - ook niet-therapeutische experimenten met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen toe te staan. De Raad van State ondersteunde die bezwaren. De Raad van State achtte het wetsvoorstel op het punt van niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek met kwetsbare personen strijdig met artikel 7 van het Bupo-verdrag.[978]

De Nederlandse artsenwereld - bij monde van de KNMG - verdedigde de opvatting dat zonder medisch-wetenschappelijk onderzoek de geneeskunde voor minderjarigen

971 http://nl.wikipedia.org/wiki/Internationaal_verdrag_inzake_burgerrechten_en_politieke_rechten
972 niet gedetineerde of in dienstbetrekking staande
973 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 37.
974 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 37.
975 Borst-Eilers 2003, p. 898.
976 Borst-Eilers 2003, p. 898.
977 Zie H6.4 Beoordelingsprocedure.
978 Borst-Eilers 2003, p. 898; Zie H14.2 Voorontwerp wet.

en meerderjarige wilsonbekwamen geen vooruitgang kon boeken. Veel juristen deelden de opvatting van de Kamermeerderheid.[979] De behandeling van het wetsvoorstel stagneerde.

In 1994 werd geprobeerd de impasse te doorbreken door een 'Commissie medische experimenten met wilsonbekwamen' aan te stellen. Deze commissie - vaak de Commissie Meijers genoemd - bestond uit juristen en artsen onder voorzitterschap van jurist L. Meijers.[980] De Commissie Meijers kreeg de opdracht om vanuit juridische, medische en ethische invalshoek grondig te kijken naar de problematiek van niet-therapeutisch onderzoek met kwetsbare personen.[981]

14.4 Advies Commissie Meijers

Meijers schreef in het voorwoord dat er drie invalshoeken zichtbaar zijn in het Advies: de medische, de ethische en de juridische. Dat de Commissie tot de conclusie is gekomen 'dat de bevindingen van elk van de bij het onderwerp betrokken disciplines elkaar in substantiële zin beïnvloeden en dat geen van de disciplines het laatste woord heeft'. En verder dat 'het advies de uitkomst is van een vruchtbare relativering van standpunten van de afzonderlijke disciplines'.[982]

De belangrijkste 'vruchtbare relativering' in het Advies Commissie Meijers is de herformulering van het begrip 'therapeutisch'.[983] 'Therapeutisch' is een medisch begrip en wil zeggen dat iets een heilzame werking heeft. Wanneer 'therapeutisch' in 'therapeutisch onderzoek' letterlijk wordt genomen en alleen therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen bij wet wordt toegestaan, komt dat bijna neer op een verbod op wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Zoals gezegd is er weinig onderzoek waarvan van te voren vaststaat dat de proefpersonen therapeutisch effect zullen ondervinden.[984] De medische wereld had juist gewezen op de noodzaak van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen, omdat de vooruitgang van medische kennis over wilsonbekwamen achterbleef.

De Commissie Meijers herformuleerde het begrip 'therapeutisch' in verband met onderzoek en gaf 'therapeutisch' in 'therapeutisch onderzoek' de betekenis dat het

979 Borst-Eilers 2003, p. 898.

980 L.C.M. Meijers was advocaat-generaal bij de Hoge Raad en hoogleraar internationaal strafrecht te Groningen.

981 Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 38-40.; Borst-Eilers 2003, p. 898.

982 Advies Commissie Meijers 1995.

983 De term 'therapeutisch onderzoek' is afkomstig uit de VvH 1964 en heeft daarin de betekenis dat het onderzoek therapeutische waarde heeft voor de deelnemende proefpersonen. In de VvH 1975 - geldig ten tijde van het voorstel van de commissie Meijers - was dit ongewijzigd. (Zie ook H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964 en H4.3 Tweede versie in 1975.)

984 Zie H13.5 Noodzaak versus aanvaardbaarheid.

onderzoek de proefpersoon ten goede *kan* komen.[985] Aldus 'relativeerde' de Commissie het medische begrip 'therapeutisch' door het een nieuwe ethisch-juridische betekenis te geven. Deze juridische herdefinitie schiep - wanneer die in de wet zou worden overgenomen - een ruimer kader voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen.

De bijwerking van de herformulering was dat voor de praktijk van onderzoek en toetsing onduidelijkheid en verwarring werden geschapen, omdat in de formulering 'dat het onderzoek de gezondheid van de proefpersonen ten goede kan komen' niet is geëxpliciteerd hoe groot de kans moet zijn dat het onderzoek de gezondheid van de proefpersonene ten goede komt. Dat moesten toetsingscommissies beoordelen.

Het begrip 'niet-therapeutisch onderzoek' bleef wel eenduidig. Niet-therapeutisch onderzoek werd gedefinieerd als 'onderzoek waarvan geen therapeutisch effect te verwachten valt voor de deelnemende proefpersonen': observationeel onderzoek, interventie-onderzoek naar werkingsmechanismen in het menselijk lichaam, vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek, interventie-onderzoek naar therapeutische effecten waarbij de proefpersonen deel uitmaken van een niet-geblindeerde controlegroep die geen behandeling ondergaat.[986]

'Het is in het belang van wilsonbekwamen dat er meer kennis komt. Daarom moet de bescherming zich vooral richten op bescherming tegen onnodig onderzoek', vond de Commissie. De Commissie stelde voor om in de wet alleen *groepsgebonden* onderzoek met wilsonbekwamen toe te staan, dat wil zeggen onderzoek dat niet met andere - wilsbekwame - proefpersonen kan worden gedaan.[987] Verder dat een ethische commissie een voorstel voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen moet goedkeuren en bezien of de beoogde nieuwe inzichten niet met minder ingrijpende middelen kunnen worden verkregen. Voorts dat aan niet-therapeutisch onderzoek de eis moet worden gesteld dat de bezwaren en risico's voor de proefpersoon gering zijn.[988] Ouders of vertegenwoordiger moeten plaatsvervangende toestemming geven en bij verzet van de wilsonbekwame - verzet dat afwijkt van het voor de desbetreffende groep wilsonbekwamen normale gedragspatroon - kan het onderzoek met die proefpersoon niet doorgaan.[989]

985 Advies Commissie Meijers 1995, p. 24-27.

986 Advies Commissie Meijers 1995, p. 24-27.

987 Advies Commissie Meijers 1995, p. 70.

988 Advies Commissie Meijers 1995, p. 70.

989 Advies Commissie Meijers 1995, p. 70.

14.5 Rechtvaardiging in Advies Commissie Meijers.

De ethische rechtvaardiging van de aanbevelingen is aanvechtbaar. De Commissie vond dat er ook andere waarden dan de vier medisch-ethische principes - respect voor autonomie, weldoen, niet-schaden en rechtvaardigheid - een rol spelen. 'Zo wordt in de maatschappij ook gemeenschapszin, het leveren van een bijdrage aan het algemeen belang, als een belangrijke waarde gezien.' De Commissie vond dat er niet categorisch vanuit moest worden gegaan dat wilsonbekwamen hiertoe niet bereid zijn.[990]

Met de rechtvaardiging gebaseerd op gemeenschapszin is de Commissie overgestapt op een ander rechtvaardigingsdiscours: deelname aan onderzoek op grond van impliciete religieuze of sociale plicht.[991] Dat valt buiten de officiële regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek waarin informed consent een belangrijke rol speelt en waarop de VvH is gebaseerd.[992] Los daarvan is het aanvechtbaar om aan te nemen dat een wilsonbekwaam persoon gemeenschapszin heeft. Gemeenschapszin vergt de verstandelijke vermogens en het overzicht die de meeste wilsonbekwamen niet hebben. Als ze die vermogens wel hadden zouden ze ook informed consent kunnen geven.[993]

Voor de juridische rechtvaardiging moest de Commissie een oplossing vinden voor het feit dat het voorstel in strijd was met artikel 7 van het Bupo-verdrag en op gespannen voet stond met de artikelen 10 en 11 Grondwet.[994] De Commissie vond dat de aanvullende voorwaarden die zij aan onderzoek met wilsonbekwamen stelt ervoor zorgen dat de artikelen 10 en 11 Grondwet niet worden aangetast.[995]

> Artikel 7 van het Bupo-verdrag: Het is verboden te folteren en verboden mensen op wrede, onmenselijke of vernederende wijze te behandelen of te bestraffen. In het bijzonder mag niemand, zonder zijn in vrijheid gegeven toestemming, worden onderworpen aan medische of wetenschappelijke experimenten.

De tweede volzin in artikel 7 van het Bupo-verdrag zou echter bij letterlijke interpretatie een absoluut verbod op onderzoek met wilsonbekwamen impliceren. De Commissie vond dat internationaalrechtelijke artikelen in een bepaalde context worden geformuleerd en daarom niet altijd samenvallen met het positieve recht. Maatschappelijke, (gedrags) wetenschappelijke en ethische inzichten bepalen mede de inhoud van woorden en begrippen van een verdrag of wet binnen de strekking van het verdrag of de wet.[996]

990 Advies Commissie Meijers 1995, p. 45-54.
991 Zie ook H21 Andere perspectieven op onderzoeksethiek.
992 Wat wil zeggen dat artsen en juristen wereldwijd jaarlijks in WMA-verband daarover nadenken
993 Zie ook H20 Terugblik en samenvatting en H21 Andere perspectieven op onderzoeksethiek.
994 Zie H14.2 Voorontwerp wet.
995 Advies Commissie Meijers 1995, p.65-66.
996 Advies Commissie Meijers 1995, p. 55-56.

De Commissie heeft zich uitgeput in het bestuderen van publicaties van gezondheidsjuristen over het Bupo-verdrag en meende in de artikelen 31 en 32 van het Weens verdrag inzake het verdragenrecht grond te vinden voor haar relativering van de begrippen 'medisch experiment' en 'vrije wil' in de tweede volzin van art.7 in het Bupo-verdrag.[997,998]

De context van medische experimenten waarover de Commissie Meijers advies uitbracht is geen oorlogscontext. Daarover gaat het Bupo-verdrag wel, anders was het woord 'research' gebruikt, redeneert de Commissie. Dus hoeft artikel 7 niet absoluut te worden genomen, zeker niet als het gaat om medisch-wetenschappelijk onderzoek onder de strikte voorwaarden die de Commissie voorstelt.[999]

Ook 'vrije wil' wordt gerelativeerd in het Advies. In de Preambule bij het Bupo-verdrag en in artikel 3 van de Universele Verklaring voor de Rechten van de Mens wordt 'bevordering van eerbied voor en inachtneming van de rechten van de mens' bepleit. De Commissie vindt dat dat niet in strijd is met de vertegenwoordiging van wilsonbekwamen. Bovendien vindt de Commissie het feit 'dat medisch-wetenschappelijk onderzoek naar bepaalde aandoeningen van wilsonbekwamen helemaal onmogelijk zou zijn' niet in overeenstemming met genoemde Preambule.

Creativiteit kan de Commissie Meijers niet worden ontzegd. De juridische rechtvaardiging is discutabel.[1000] Het voert te ver om diep daarop in te gaan. Wel kan worden gezegd dat de Commissie te gemakkelijk heenstapt over het verschil tussen plaatsvervangende toestemming en informed consent bij niet-therapeutisch onderzoek.[1001]

Ondanks de discutabele ethische en juridische rechtvaardiging waren de aanbevelingen van de Commissie Meijers voor de regelgeving betreffende medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen redelijk.[1002] De Commissie had daarmee voldaan aan haar opdracht om het stagnerende proces van wetgeving vlot te trekken.

14.6 Vervolg wetgevingsproces

De meeste Kamerfracties konden zich vinden in het advies om 'niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen onder stringente voorwaarden' toe te staan. De

997 Het valt buiten de context van dit vooral ethisch gerichte proefschrift om diep op deze juridische rechtvaardiging in te gaan.
998 Advies Commissie Meijers 1995, p. 56-59.
999 Zie H14.4 Advies Commissie Meijers; Advies Commissie Meijers 1995, p. 59-60.
1000 Advies Commissie Meijers 1995, p. 16; Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 41-44.
1001 Zie H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen.
1002 Die mening was Leenen ook toegedaan, Advies Commissie Meijers 1995, p. 16. Zie ook H14.4 Advies Commissie Meijers.

regering paste het wetsvoorstel aan en nam de meeste aanbevelingen uit het Advies van de Commissie Meijers over. 'Medisch experiment' werd vervangen door 'medisch-wetenschappelijk onderzoek'. De regering bepaalde dat op individueel niveau moest worden bezien in hoeverre een onderzoek therapeutisch kon zijn voor de proefpersoon. De term 'therapeutisch' mocht niet verder worden opgerekt.

Voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen werd een 'nee, tenzij'-beleid geformuleerd. Dat hield in dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen was verboden, tenzij het 'groepsgebonden' was en de bezwaren voor de proefpersoon minimaal en de risico's verwaarloosbaar waren.[1003]

Concreet betekende dit dat de risico's 'de risico's in het dagelijkse leven in een redelijk veilige omgeving' niet te boven mochten gaan. Ook mochten ze de risico's die routine-verrichtingen in het kader van behandeling en verpleging met zich meebrachten - bijvoorbeeld bloedafname - niet te boven gaan. De verstoring van het dagelijks leven moest beperkt blijven en de belasting in de zin van pijn mocht de belasting van 'een prik voor bloedafname' bijvoorbeeld niet overschrijden.[1004]

Verzet dat buiten het normale gedragspatroon zou vallen moest leiden tot exclusie.[1005]

Verder moest de kring van potentiële vertegenwoordigers van wilsonbekwame aspirant-proefpersonen[1006] beperkter zijn dan de kring van potentiële vertegenwoordigers in de WGBO[1007], omdat 'het bij wetenschappelijk onderzoek niet primair gaat om het gezondheidsbelang van de proefpersoon en het niet zo is dat iedere patiënt in beginsel beschikbaar moet zijn voor medisch-wetenschappelijk onderzoek'.[1008]

De regering vond dat een behandelend arts zijn eigen patiënten - al of niet wilsbekwaam - niet behoorde te werven voor deelname aan niet-therapeutisch onderzoek. Verder dat huisartsen de bij hun praktijk ingeschreven patiënten niet daarvoor behoorden te werven. In zulke situaties zouden patiënten niet vrij genoeg zijn om een onafhankelijke beslissing te nemen, aldus de regering.[1009]

[1003] Kamerstukken II, 1995/1996, 22 588, nr. 7, p. 42-44 (MvA) in: Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 46.
[1004] Kamerstukken II, 1995/1996, 22 588, nr. 7, p. 43 (MvA) in: Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 46.
[1005] Kamerstukken II, 1995/1996, 22 588, nr. 7, p. 42-44 (MvA) in: Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 46.
[1006] Art. 6 lid 1c.
[1007] Curator/mentor, schriftelijk gemachtigde, echtgenoot/geregistreerd partner of andere levensgezel, ouder/kind/broer/zus. Engberts en Kalkman-Bogerd 2017, p. 51 en 54; art. 7: 465 lid 1-3 BW.
[1008] Kamerstukken II, 1995/1996, 22 588, nr. 7, p. 36 (MvA) in: Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 45.
[1009] Kamerstukken II, 1995/1996, 22 588, nr. 7, p. 28, 32/33 (MvA) in: Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 45. Zie ook H10.5 Arts en onderzoeker vanuit het perspectief van de relaties en H10.7 Vrijwilligheid in de knel.

14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

Uiteindelijk verscheen de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen - de WMO - op 26 maart 1998 in het Staatsblad en trad op 1 december 1999 volledig in werking.[1010]

Deze eerste versie van de WMO voorzag in een systeem van verplichte toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen door lokale medisch-ethische commissies.[1011] De wet voorzag ook in een centrale commissie, die de lokale commissies moest erkennen[1012] en toezicht moest houden op de lokale commissies.[1013] Deze Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek - de CCMO - werd op 6 april 1999 geïnstalleerd.[1014]

De CCMO kon richtlijnen uitvaardigen[1015] en in bepaalde gevallen zelf optreden als toetsingscommissie.[1016] Zo bepaalde de CCMO dat niet-therapeutisch interventie-onderzoek met wilsonbekwamen centraal – dat wil zeggen: door de CCMO zelf – moest worden getoetst. Het toezicht op de uitvoering van de wet lag bij de IGZ.[1017]

De regels waaraan medisch-wetenschappelijk onderzoek moest voldoen waren weergegeven in de artikelen 3 a t/m h.[1018] De meeste van deze voorwaarden waren ontleend aan de tweede versie van de Verklaring van Helsinki.[1019] Artikel 3 h 'dat onderzoek ook overigens moet voldoen aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen' refereert impliciet aan de VvH. De VvH wordt niet expliciet genoemd omdat de VvH een 'dynamische' tekst is, die van tijd tot tijd wordt gewijzigd wanneer de inzichten van de WMA zijn veranderd .[1020] Door het niet expliciet noemen van de VvH heeft de wetgever willen voorkomen dat de inhoud van de Nederlandse WMO zou meeveranderen met veranderingen in de VvH, zonder dat de wetgever daarop invloed zou hebben.[1021]

De boven beschreven[1022] regeling voor onderzoek met wilsonbekwamen kreeg zijn neerslag in de artikelen 4 en 5. De regelgeving voor informed consent en plaatsvervangende toestemming in artikel 6.

[1010] Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 47.
[1011] Art. 2 lid 1 en 2.
[1012] Art. 16 lid 1 en 2.
[1013] Art. 14 WMO 1998.
[1014] CCMO-rapport 1999-2003, p 10.
[1015] Art. 21 lid 2.
[1016] Art. 19 lid 2.
[1017] Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 38-40.
[1018] WMO 1998.
[1019] Zie H4.3 Tweede versie VvH in 1975.
[1020] Zie H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964 t/m H4.8 Achtste versie van de VvH in 2013.
[1021] Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 47.
[1022] Zie H14.6 Vervolg wetgevingsproces.

Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
(Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen).[1023]

Paragraaf 1 – Algemene bepalingen

.....

Artikel 2

1 Wetenschappelijk onderzoek wordt verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol.
2 Over dit onderzoeksprotocol moet een positief oordeel zijn verkregen:
a van een daartoe bevoegde krachtens artikel 16 erkende commissie, wanneer onderdeel b, onder 2°, 3° en 4°, niet van toepassing is;
b van de centrale commissie, bedoeld in artikel 14, wanneer het betreft:
1° een beslissing op een administratief beroep;
2° een wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de tweede volzin van artikel 4 , eerste lid, dat niet aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen en waarbij diens toestand opzettelijk wordt gewijzigd;
3 enz.
3 De beoordeling door de onderscheiden commissies geschiedt op de grondslag van de paragrafen 2 en 3.

Paragraaf 2 – Regels voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen

Artikel 3

Een commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven, indien:
a redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst zal leiden;
b redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek dan wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen of door het verrichten van onderzoek van minder ingrijpende aard kan geschieden;
c redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon;
d het onderzoek voldoet aan de eisen van een juiste methodologie van wetenschappelijk onderzoek;
e het onderzoek wordt uitgevoerd door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en waarvan er ten minste één deskundig is op het gebied van de verrichtingen die ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden;
f redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet in onevenredige mate van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek;
g in het onderzoeksprotocol duidelijk is aangegeven in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen;
h het onderzoek ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen.

[1023] Staatsblad 1998, 161.

Artikel 4

1 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen die de leeftijd van achttien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht en waarvan voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn.
2 Indien de betrokken proefpersoon zich bij een in het eerste lid, tweede volzin, bedoeld wetenschappelijk onderzoek verzet tegen een handeling waaraan hij wordt onderworpen of tegen een aan hem opgelegde gedragswijze, vindt het onderzoek niet plaats met die proefpersoon.

Artikel 5

Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen van wie redelijkerwijs moet worden aangenomen dat zij gezien de feitelijke of juridische verhouding tot degene die het onderzoek verricht of uitvoert of degene die de proefpersonen werft, niet in vrijheid over deelneming daaraan kunnen beslissen. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht.

Artikel 6

1 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten:
a indien de proefpersoon meerderjarig is, en onderdeel c niet van toepassing is: zonder de schriftelijke toestemming van de betrokkene;
b indien de proefpersoon minderjarig is doch de leeftijd van twaalf jaar heeft bereikt en onderdeel c niet van toepassing is: zonder schriftelijke toestemming van de betrokkene alsmede die van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd;
c indien de proefpersoon twaalf jaar of ouder is en niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van de voogd dan wel indien hij meerderjarig is, van de wettelijke vertegenwoordiger van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, van de persoon die daartoe door de betrokkene schriftelijk is gemachtigd of, bij het ontbreken van zodanig persoon, van de echtgenoot, geregistreerde partner of andere levensgezel van de betrokkene;
d indien de proefpersoon de leeftijd van twaalf jaar nog niet heeft bereikt: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd.
2 Indien het wetenschappelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd in noodsituaties waarin de ingevolge het eerste lid vereiste toestemming niet kan worden gegeven, en ten goede kan komen aan de persoon die in die noodsituatie verkeert, kunnen handelingen ter uitvoering ervan plaatsvinden zonder die toestemming zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet.
3 Alvorens toestemming wordt gevraagd, draagt degene die het onderzoek uitvoert er zorg voor dat de persoon wiens toestemming is vereist, schriftelijk wordt ingelicht over:
a het doel, de aard en de duur van het onderzoek;
b de risico's die het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
c de risico's die het tussentijds beëindigen van het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
d de bezwaren die het onderzoek voor de proefpersoon met zich zou kunnen brengen.

4 De inlichtingen worden op zodanige wijze verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze naar haar inhoud heeft begrepen. Hij krijgt een zodanige bedenktijd dat hij op grond van deze inlichtingen een zorgvuldig overwogen beslissing omtrent de gevraagde toestemming kan geven.
5 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt ervoor zorg dat proefpersonen die de leeftijd van twaalf jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, over het onderzoek worden ingelicht op een wijze die past bij hun bevattingsvermogen.
6 De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan het bepaalde in dit artikel wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
7 De proefpersoon dan wel, indien deze ingevolge dit artikel niet bevoegd is tot het geven van toestemming, degene die daartoe in zijn plaats bevoegd is, kan de toestemming te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, intrekken. Hij is ter zake van de intrekking geen schadevergoeding verschuldigd.

Paragraaf 3 – Aansprakelijkheid en verzekering

…..
…..

Paragraaf 6 – De commissies

Artikel 14

1 Er is een centrale commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zij heeft ten hoogste veertien leden.
2 De centrale commissie bestaat in elk geval uit een of meer artsen, en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de embryologie, de farmacologie, de verpleegkunde, de gedragswetenschappen, de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon.
3 Enz.

Hoofdstuk 15

Wet in werking

Het netwerk van METC's was al twintig jaar actief in Nederland toen eind 1999 de WMO volledig in werking trad.[1024] Het was oorspronkelijk de bedoeling geweest dat de wet eenheid zou brengen in de toetsingscriteria en toetsingsprocedures van de verschillende METC's.[1025] De wet zou een codificatie, uniformering en aanscherping van de bestaande praktijk zijn.[1026] De inwerkingtreding van de WMO bracht echter ingrijpende veranderingen met zich mee. Gaandeweg het moeizame wordingsproces waren er wijzigingen aangebracht en ook het Advies Commissie Meijers had gezorgd voor wijzigingen.[1027]

Een organisatorische wijziging was dat de METC's onderdeel werden van een hiërarchische structuur met aan het hoofd een landelijke commissie: de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).[1028] De CCMO moest METC's erkennen. Alleen de oordelen van door de CCMO erkende METC's waren geldig.[1029] Criteria voor erkenning en voor de samenstelling van METC's stonden deels in de WMO en werden voor het overige deel uitgewerkt door de CCMO.

De toetsingscommissies kregen een andere status. Tot 1999 waren de meeste METC's gelieerd geweest aan een of aan een aantal zorginstelling(en). Nu gingen de toetsingscommissies fungeren als zelfstandige bestuursorganen en werden onderdeel van het publieke domein.[1030] De toetsingsprocedures waren geformaliseerd in de wet.[1031] Eventuele vrijblijvendheid met betrekking tot toetsing was voorbij voor onderzoekers en instellingen. Met de wettelijke regeling had de toetsing een dwingend karakter gekregen.

[1024] Zie H5.10 Medisch-ethische toetsingscommissies.
[1025] ZonMW 2004, p. 16.
[1026] Engberts 2012, p. 456.
[1027] Zie H14.2 Voorontwerp wet t/m H14.7 WMO; Engberts 2012, p. 457.
[1028] Engberts 2012, p. 457.
[1029] Art. 16.
[1030] Engberts 2012, p. 456-457.
[1031] Art. 3-art. 7.

15.1 Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De CCMO zette in op de twee aspecten van onderzoek met mensen: noodzaak en aanvaardbaarheid. De CCMO wilde enerzijds eraan bijdragen dat onderzoek met mensen als belangrijke voorwaarde voor goede gezondheidszorg werd gezien en anderzijds dat het op verantwoorde wijze zou plaatsvinden en zorgvuldig zou worden getoetst.[1032] Het motto van de CCMO was: 'De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek middels toetsing aan de daarvoor vastgestelde wettelijke bepalingen en met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap'.[1033]

Het is de taak van de CCMO om de kwaliteit van de toetsing te handhaven en waar nodig te bevorderen. De CCMO heeft behalve de bevoegdheid om METC's te erkennen, ook de bevoegdheid om richtlijnen vast te stellen. De CCMO stelt richtlijnen op voor de reglementen van toetsingscommissies. De CCMO is verantwoordelijk voor de aanpassing van de Nederlandse richtlijnen aan de internationale richtlijnen, bijvoorbeeld aan EU-richtlijnen.[1034] De CCMO is ook officiële beroepsinstantie betreffende de oordelen van toetsingscommissies.[1035] Belanghebbenden - uitvoerders, verrichters en directies van betrokken instellingen - kunnen bij de CCMO in beroep gaan tegen het oordeel van erkende toetsingscommissies.

Aanvankelijk toetste de CCMO niet-therapeutisch interventie-onderzoek met wilsonbekwamen. Desgewenst konden METC's de toetsing van observationeel onderzoek met wilsonbekwamen overdragen aan de CCMO.[1036]

15.2 Ontoereikende begrippen

In de WMO staat dat toetsingscommissies onderscheid moeten maken in 'therapeutisch' en 'niet-therapeutisch' onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen en in 'interventioneel' en 'observationeel' onderzoek. Het probleem is dat deze - schijnbaar duidelijke - tweedelingen niet aansluiten bij de begrippen die belangrijk zijn voor de toetsing.[1037]

[1032] CCMO Jaarverslag 1999-2000, p.7.
[1033] CCMO Jaarverslag 2002, p. 2.
[1034] CCMO Jaarverslag 2001, p. 15.
[1035] Art. 23; CCMO Jaarverslag 2001, p. 41.
[1036] Art. 2 lid 2b en art. 19. In de loop der jaren is wat de CCMO centraal toetst veranderd; zie Jaarverslagen CCMO.
[1037] Engberts 2000, p. 150-151.

Voor toetsingscommissies zijn de duur, de mate van invasiviteit[1038], de risico's en de belasting belangrijke aandachtspunten. Nauwkeurige omschrijving en inschatting van de invasiviteit, van risico's en van belasting zijn nodig om de proportionaliteit van een onderzoeksvoorstel te kunnen beoordelen en de aanvaardbaarheid te kunnen bepalen.[1039] Of onderzoek 'interventioneel' of 'observationeel' is zegt niets over de duur, de mate van invasiviteit of over risico's en belasting.[1040]

- Een interventie is een 'doelbewust door mensen uitgevoerde wijziging van omstandigheden waarvan de gevolgen worden bestudeerd': een ingreep of verandering van beleid. Een interventie hoeft niet invasief te zijn. Onderzoek naar de gevolgen van een kleine dieetwijziging of de introductie van een voorlichtingsfolder zijn voorbeelden van niet-invasief interventieonderzoek.
- Observationeel onderzoek kan invasief zijn. Voor observationeel onderzoek kunnen ingrepen als biopsieën of puncties nodig zijn. Onderzoek naar normaalwaarden van bloed, liquor of longweefsel zijn voorbeelden van observationeel onderzoek dat niet zonder invasieve verrichtingen kan worden uitgevoerd.

De criteria 'observationeel' of 'interventioneel' sluiten dus niet goed aan bij de essentie van wat moet worden beschermd: de persoonlijke levenssfeer en de lichamelijke integriteit. Voor die bescherming is de mate van invasiviteit belangrijk.

Ook het onderscheid in 'therapeutisch' en 'niet-therapeutisch' onderzoek is problematisch.

- Aan 'niet-therapeutisch' onderzoek met wilsonbekwamen worden in de WMO strenge aanvullende voorwaarden gesteld: verwaarloosbaar risico en minimale belasting. Met andere woorden: niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen dient minimaal invasief te zijn.
- Aan 'therapeutisch' onderzoek worden die voorwaarden niet gesteld, terwijl 'therapeutisch onderzoek' invasief en riskant kan zijn. Het woord 'therapeutisch' suggereert dat 'therapeutisch onderzoek' per definitie 'goed en heilzaam' is en dus aanvaardbaar. In feite houdt de juridische kwalificatie 'therapeutisch' slechts in dat er een kans moet zijn dat het onderzoek aan de proefpersoon ten goede zal komen. Er is niet gedefinieerd hoe groot die kans moet zijn en ook de grootte van het voordeel voor de patiënt - als die kans werkelijkheid wordt - is niet gedefinieerd.[1041]

De kwalificatie 'therapeutisch' zegt niets over de relevantie of over de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek. Met andere woorden: de term 'therapeutisch' zegt niets over

[1038] Een behandeling/methode is invasief wanneer men met apparatuur of anderszins het te behandelen/onderzoeken lichaam binnendringt.
[1039] Zie H6.4 Beoordelingsprocedure.
[1040] Zie H6.4 Beoordelingsprocedure; Engberts 2000, p. 150.
[1041] Zie H14.4 Advies Commissie Meijers.

ethische aanvaardbaarheid.[1042] Een belangrijk nadeel van de indeling 'therapeutisch/niet therapeutisch' is dat er voor onderzoekers en sponsoren een prikkel is gekomen om protocollen voor onderzoek met wilsonbekwamen - als het maar enigszins aannemelijk te maken is - in te dienen als 'therapeutisch onderzoek', omdat voor 'therapeutisch onderzoek' met wilsonbekwamen de beperkende voorwaarden voor risico en invasiviteit niet gelden.[1043]

De WMO heeft enerzijds meer eenheid geschapen in de toetsing door toetsingscommissies en anderzijds voor problemen gezorgd. Er zijn twee parallelle talen ontstaan: de taal waarmee de toetsingscommissies werken en de juridische taal van de WMO. Er waren minder problemen (geweest) indien de tweedeling 'invasief'/'niet-invasief' in plaats van 'interventioneel'/'observationeel' in de wet was opgenomen.

De indeling in 'therapeutisch' en 'niet-therapeutisch' onderzoek bezorgt de internationale onderzoeksgemeenschap al decennia lang hoofdbrekens. Voor beide standpunten - afschaffing of handhaving van het onderscheid - is iets te zeggen. Daarbij maakt het verschil of de discussie wordt gevoerd met het doel van 'meer onderzoek mogelijk maken' of van 'betere bescherming van patiënten' voor ogen.[1044]

De CCMO heeft in aansluiting op de inwerkingtreding van de WMO geprobeerd duidelijkheid te scheppen voor de toetsing door richtlijnen te formuleren. De CCMO heeft ook begrippen nader geëxpliciteerd, maar heeft het inherente probleem dat de begrippen in de wet ontoereikend zijn voor de toetsing niet kunnen opheffen.[1045]

15.3 Internationale ontwikkelingen rondom de WMO

Nog geen jaar na de inwerkingtreding van de WMO werd in de zesde versie van de VvH het onderscheid in therapeutisch[1046] en niet-therapeutisch onderzoek afgeschaft.[1047] Het motief daarvoor was enerzijds dat onderzoek dat netto therapeutisch is voor de proefpersonen, vaak risicovolle niet-therapeutische procedures omvat. Anderzijds dat ook weinig risicovol of belastend onderzoek dat belangrijk was om de mechanismen van ziekten beter te begrijpen, niet kon worden uitgevoerd omdat - volgens de versies van de VvH tot dan toe - niet-therapeutisch onderzoek alleen was toegestaan met gezonde vrijwilligers of patiënten die een andere dan de te onderzoeken ziekte hadden.[1048]

[1042] Engberts 2000. p. 150.
[1043] Engberts 2000. p. 150-151.
[1044] Zie verder H17 Verdeeldheid.
[1045] Toetsingshandleiding 2002; CCMO-notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'nee-tenzij' 2002; Jaarverslagen CCMO.
[1046] Bedacht moet worden dat met 'therapeutisch onderzoek' in eerdere versies van de VvH werd bedoeld dat het onderzoek in werkelijke zin therapeutisch is voor de proefpersonen.
[1047] Zie H4.6 Zesde versie in 2000; Wiesing et al. 2014, p. 78; Myllymäki 2014, p. 59-60.
[1048] Levine 2014, p. 61-62; Levine 1999, p. 531-532; VvH 1975 II.6 en III.2.

In deze zesde versie van de VvH staan weinig specifiek op wilsonbekwamen gerichte bepalingen, behalve dat onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen groepsgebonden moet zijn en dat plaatsvervangende toestemming moet worden gegeven.[1049] De beoordeling van risico's en belasting van dergelijk onderzoek wordt aan de toetsingscommissies overgelaten.

De zesde versie van de VvH vormde dus geen bedreiging voor de ingeslagen weg betreffende onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO. In iedere versie van de VvH wordt benadrukt dat onderzoekers en sponsoren op de hoogte moeten zijn van de ethische regels en wettelijke voorschriften voor mensgebonden onderzoek in eigen land en van de internationale eisen.

Er waren twee internationale ontwikkelingen die de ingeslagen weg voor de regeling van onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO wel bedreigden. Ten eerste had het VN-Mensenrechtencomité in juli 2001 de WMO beoordeeld en gemeend dat niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen ontoelaatbaar is en Nederland derhalve gevraagd de WMO aan te passen.[1050]

In een reactie daarop in de Tweede Kamer wees de minister van VWS op de beschermende voorwaarden voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen in artikel 4 van de WMO: groepsgebondenheid, verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren. Verder vroeg de minister de CCMO om extra aandacht te besteden aan naleving van deze criteria in de praktijk.[1051]

De CCMO heeft daarop de toetsing van alle in 2000 en 2001 getoetste protocollen voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen gecontroleerd betreffende het respecteren van genoemde criteria. De conclusie was dat de toetsingscommissies die criteria goed hadden gerespecteerd.[1052] De CCMO zag zich verder geroepen om met ingang van januari 2002 ook het invasief niet-therapeutisch observationeel onderzoek bij minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen voorlopig zelf te beoordelen.

Eind 2002 bracht de CCMO een notitie 'Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: nee, tenzij' uit. In die notitie werd nader ingegaan op het begrip 'groepsgebondenheid' en op de criteria 'verwaarloosbare risico's' en 'minimale bezwaren'.[1053]

[1049] Zie H4.6 Zesde versie in 2000.
[1050] CCMO Jaarverslag 2001, p. 25.
[1051] CCMO Jaarverslag 2002. p. 23.
[1052] CCMO Jaarverslag 2002, p. 23.
[1053] CCMO-notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'nee-tenzij', 2002.

'Onderzoek is *groepsgebonden*[1054] als het zonder deelname van de groep waartoe de minderjarige of wilsonbekwame proefpersoon behoort (kinderen, IC-patiënten, dementen, verstandelijk gehandicapten, …) niet kan plaatsvinden'.[1055]
- Onderzoek is òf groepsgebonden om inhoudelijke redenen: bijvoorbeeld omdat normaalwaarden moeten worden gemeten voor een diagnostische bepaling voor een aandoening die alleen bij kinderen voorkomt. Òf omdat de aandoening specifiek verband houdt met wilsonbekwaamheid: onderzoek naar nieuwe behandelmethoden voor dementie bijvoorbeeld.[1056]
- Onderzoek kan in uitzonderlijke gevallen groepsgebonden zijn om haalbaarheidsredenen: wanneer er bijvoorbeeld bij onderzoek naar de overerving van een zeldzame erfelijke ziekte, te weinig wilsbekwame proefpersonen beschikbaar zijn.

Verwaarloosbare risico's zijn risico's die vergelijkbaar zijn met risico's die minderjarige of meerderjarige wilsonbekwamen in het dagelijks leven lopen.[1057] Dat impliceert dat 'verwaarloosbare' risico's per leeftijdsgroep verschillend zijn en ook verschillend voor zieke of gezonde wilsonbekwamen.[1058] Gewoon lichamelijk onderzoek, een prik voor bloedafname, verzamelen van urine, tijdelijke dieetbeperkingen, vaccinatie en toediening van geneesmiddelen brengen volgens de CCMO risico's met zich mee die vergelijkbaar zijn met risico's die een kind loopt in het dagelijks leven. Ouders kunnen aangeven of een risico meer is dan de risico's in het dagelijks leven van hun kind.

De *belasting* voor de proefpersonen hangt samen met de duur, de frequentie van de onderzoekingen en ingrepen en met de mate van invasiviteit van de handelingen. Het is lastig om te zeggen waar de grens ligt van 'minimale belasting'. Per leeftijdsgroep en per kind kan die verschillend zijn.

De CCMO onderstreept in de notitie dat 'groepsgebondenheid' een op zichzelf staand criterium is en losstaat van de eisen 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' en ook los van de gradaties van kwetsbaarheid van de verschillende leeftijdsgroepen.[1059]

Verder dat de WMO geen ruimte biedt voor het betrekken van het belang van het onderzoek bij de afweging betreffende de aanvaardbaarheid van risico's en belasting. Met andere woorden: de grenzen voor risico's en belasting kunnen niet worden verruimd voor onderzoek dat van groot belang is.[1060]

[1054] Voor het verschil tussen groepsgebonden en groepsgericht zie 15.6 Verschillen tussen internationale richtlijnen en WMO.
[1055] CCMO-notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'nee-tenzij', 2002, p. 1.
[1056] CCMO Jaarverslag 2002, p. 23-25.
[1057] In een relatief beschermd dagelijks leven; niet in een oorlogs- of ander onveilig gebied bijvoorbeeld.
[1058] CCMO-notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'nee-tenzij', 2002, p. 2.
[1059] De Beaufort en Van Leeuwen in CCMO Jaarverslag 2002, p. 33.
[1060] CCMO-notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'nee-tenzij', 2002, p. 3.

De tweede internationale bedreiging voor de regeling van onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen in de WMO was dat er in 2001 een EU-richtlijn voor onderzoek met geneesmiddelen verscheen. Deze EU-richtlijn 2001/20/EG - ook Good Clinical Practice- of GCP-richtlijn genoemd[1061] - moest in de nationale wetgeving worden verwerkt.

De GCP richtlijn omvatte de eisen waaraan klinisch onderzoek met een geneesmiddel - gericht op de registratie van het geneesmiddel - moest voldoen. De GCP-richtlijn kwam voort uit het onderzoeksveld van de farmaceutische industrie. Vandaar dat de richtlijn alleen het onderzoek met geneesmiddelen betrof.[1062]

Het doel van de GCP-richtlijn was het op een lijn te brengen van de nationale wetgevingen voor klinisch geneesmiddelenonderzoek. Aanleiding daarvoor waren de vertragingen die de trials met een geneesmiddel die in meerdere EU-lidstaten tegelijk werden uitgevoerd opliepen voordat zij van start konden gaan en de daaruit volgende vertraging in registratieprocedures. Met de GCP-richtlijn zou vertraging worden voorkomen en concurrentie worden bevorderd. In tweede instantie - na de nodige amendementen - ging het in de richtlijn ook om de optimale bescherming van proefpersonen.[1063]

De richtlijn stelt dat niet-therapeutische klinische proeven met minderjarigen alleen onder strikte voorwaarden mogen plaatsvinden en dat klinische proeven met meerderjarige wilsonbekwamen slechts mogelijk zijn als er gegronde hoop bestaat dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel - ten behoeve van het onderzoek - voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat er helemaal geen risico's zijn voor de patiënt.[1064]

De CCMO vreesde dat niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen dat in de WMO was toegestaan onder strikte voorwaarden, door deze EU-richtlijn onmogelijk zou worden. Aangezien de GCP-richtlijn echter bindend was en 1 mei 2004 in de nationale wetgeving van de lidstaten moest zijn geïmplementeerd, waren de minister van VWS en de CCMO genoodzaakt na te denken over een wetswijziging.

15.4 Verdrag van Oviedo

Er was nog een internationaalrechtelijke ontwikkeling die een rol speelde bij de beraadslaging over het wijzigen van de WMO. De Raad van Europa had op 4 augustus 1997 het Verdrag van Oviedo - het 'Verdrag inzake de rechten van de mens en de

[1061] Richtlijn 2001/20/EG; CCMO; Jaarverslag 2004, p.32.-33; Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 64-66.
[1062] Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 64.
[1063] Evaluatie WMO 2004, p. 102.
[1064] CCMO Jaarverslag 2001, p. 15 en p. 25.

biogeneeskunde' - tot stand gebracht, een verdrag tot bescherming van de mens en de waardigheid van het menselijk wezen met betrekking tot de toepassing van de biologie en de geneeskunde.[1065]

Het Verdrag van Oviedo bevat drie artikelen die specifiek op medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen zijn gericht:

- Artikel 15 en artikel 16 gaan over de vrijheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek binnen de grenzen van het Verdrag en over de voorwaarden voor de bescherming van proefpersonen, voorwaarden die vergelijkbaar zijn met de voorwaarden in de WMO.
- Artikel 17 gaat over medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Er mag alleen onderzoek worden gedaan dat potentieel een rechtstreeks voordeel oplevert voor de gezondheid van de proefpersoon en waarvoor geen vergelijkbaar alternatief is. De wettelijke vertegenwoordiger moet toestemming geven voor deelname. Voorwaarde is ook dat de proefpersoon zich niet verzet.[1066] Onder twee voorwaarden kan worden afgeweken van rechtstreeks potentieel voordeel voor de wilsonbekwame proefpersoon.
  Ten eerste wanneer de onderzoeksresultaten potentieel een voordeel opleveren voor leeftijdgenoten of voor patiënten met dezelfde aandoening of ziekte als de wilsonbekwame proefpersoon (groepsgerichtheid).
  Ten tweede wanneer de proefpersoon slechts aan minimaal risico en minimale last wordt onderworpen.[1067]

Op 30 juni 2004 werd er een aanvullend 'Protocol inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek' toegevoegd aan het Verdrag. Het Protocol bevat aanvullende en verduidelijkende bepalingen voor art 15 t/m 17. In art. 17 van het Protocol worden bijvoorbeeld de begrippen 'minimaal risico' en 'minimale last' nader gedefinieerd.[1068]

Het Verdrag was in 1999 in werking getreden. Nederland had het Verdrag niet geratificeerd en het Protocol niet ondertekend.[1069] Ondertekening van het Protocol zou hebben betekend dat de WMO op een aantal punten gewijzigd zou moeten worden.[1070] Verdrag en Protocol zijn dus niet bindend voor Nederland, maar omdat het Verdrag en het Protocol uitdrukkingen waren van de Europese consensus inzake de toelaatbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen kon niet zomaar aan de bepalingen in het Verdrag en het Protocol worden voorbijgegaan.[1071,1072]

[1065] Evaluatie WMO 2004, p. 100-101; Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 69-71.
[1066] Art. 17 lid 1.
[1067] Art. 17 lid 2.
[1068] Zie tabel 'Regelgeving voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen' in H15.6.
[1069] Om redenen die te maken hebben met het creëren van embryo's voor onderzoek; Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 69.
[1070] Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 70.
[1071] ZonMw 2004, p. 100.
[1072] Inmiddels heeft Nederland definitief besloten het Verdrag en Protocol niet te ratificeren, Dute 2015, p. 394-402.

15.5 Wijziging WMO

Tegen de achtergrond van bovengenoemde - verderop in een tabel weergegeven[1073] - internationale normen was Nederland verplicht de GCP-richtlijn in de WMO te integreren. De tekortkomingen die uit de eerste evaluatie van de WMO naar voren waren gekomen gaven eveneens aanleiding om de WMO aan te passen:. Ook waren er wat formuleringen die aanscherping of aanvulling behoefden.[1074]

Een wetsvoorstel voor wijziging van de WMO kwam vlot door de Tweede Kamer, maar stuitte op forse kritiek in de Eerste Kamer.[1075] De senatoren hadden bezwaar tegen:
- de duale toetsing, die als gevolg van de implementatie van de GCP-richtlijn zou worden ingevoerd.[1076]
- de te strenge en daarmee te kostbare regels voor niet-industrieel geïnitieerd onderzoek met een geneesmiddel.

Voor de invoering van de overige wijzigingen was het niet nodig de ingrijpende wijziging ter implementatie van de GCP-richtlijn af te wachten.

Op 1 mei 2005 werd de WMO tussentijds gewijzigd. Een belangrijke verandering - naast enkele aanvullende definities en aanscherpingen[1077] - was dat de kring van vertegenwoordigers die bevoegd waren om toestemming te geven voor deelname van meerderjarige wilsonbekwamen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, werd verruimd. De kring van bevoegde vertegenwoordigers was in de eerste versie van de WMO bewust klein gehouden: alleen formele wettelijke vertegenwoordigers.[1078] In de praktijk bleek onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen daardoor te zeer bemoeilijkt te worden. De kring van bevoegde vertegenwoordigers werd nu uitgebreid met naaste familieleden van de patiënt: ouders, meerderjarige kinderen, broers en zussen. Daarmee werd de kring vertegenwoordigers die toestemming voor deelname aan onderzoek mochten geven gelijk getrokken met de kring vertegenwoordigers die toestemming mochten geven voor behandeling.[1079]

Een jaar later - op 1 maart 2006 - trad de WMO in werking waarin de GCP-richtlijn is ingevoerd in het Nederlandse toetsingssysteem.[1080] In de gewijzigde WMO

[1073] Zie H15.6 Verschillen tussen internationale richtlijnen en WMO.
[1074] CCMO Jaarverslag 2004, p. 15.
[1075] CCMO Jaarverslag 2004, p. 14.
[1076] Volgens de GCP-richtlijn moet onderzoek met geneesmiddelen dubbel worden getoetst: door een toetsingscommissie en door een Bevoegde Instantie.
[1077] Art. 1 lid h t/m l; art. 6 lid 9 WMO 2006.
[1078] Zie H14.6 Vervolg wetgevingsproces.
[1079] CCMO Jaarverslag 2005, p. 37; zie ook H14.6 Vervolg wetgevingsproces.
[1080] CCMO Jaarverslag 2006, p. 4.

wordt onderscheid gemaakt tussen wetenschappelijk onderzoek met en zonder geneesmiddelen.[1081] Voor onderzoek met een geneesmiddel gelden aanvullende regels.[1082] Onderzoek met een geneesmiddel moet duaal worden getoetst. Dat wil zeggen dat het onderzoek binnen een termijn van 60 dagen moet zijn beoordeeld door een toetsingscommissie die beschikt over een door de CCMO erkende klinisch farmacoloog en ziekenhuisapotheker.[1083] Daarna moet binnen 14 dagen een verklaring van geen bezwaar worden afgegeven door de Bevoegde Instantie (BI).

De CCMO is BI voor onderzoek dat is getoetst door een METC, de minister van VWS voor onderzoek dat is getoetst door de CCMO. De BI voert slechts een marginale toets uit. Dat houdt in dat in een speciaal daarvoor ingerichte Europese databank wordt gezocht of er informatie is over het te onderzoeken geneesmiddel, die aanleiding geeft om het onderzoek tegen te houden.[1084]

In de nieuwe WMO is ook vastgelegd dat alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen, susar's (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions), binnen een termijn van 7 of 15 dagen door de verrichter aan de METC (CCMO), de BI en het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) moeten worden gemeld.[1085]

Artikel 4[1086] betreffende onderzoek met wilsonbekwamen is niet gewijzigd. Wel zijn er een aantal extra beperkende voorwaarden gekomen voor onderzoek met een geneesmiddel bij wilsonbekwamen.[1087] In geval van minderjarigen geldt:
- Het onderzoek moet van essentieel belang zijn om de resultaten van onderzoek met het geneesmiddel bij wilsbekwame proefpersonen of de resultaten van andersoortig onderzoek te bevestigen.
- Het onderzoek moet groepsgericht zijn dat wil zeggen dat het enig direct voordeel moet inhouden voor de betrokken groep minderjarige patiënten.[1088]
- Het risico en de mate van belasting moeten specifiek zijn gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd.[1089]
- De toetsingscommissie moet beschikken over expertise op het gebied van kindergeneeskunde of pediatrisch advies inwinnen over de klinische, ethische en psychosociale aspecten van het onderzoek.[1090]
- De belangen van de patiënt moeten altijd prevaleren boven die van wetenschap en samenleving.[1091]

[1081] Art. 1 lid 1 sub n.
[1082] Paragraaf 5a van de WMO (art. 13a e.v.).
[1083] Zie H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom de WMO.
[1084] CCMO Jaarverslag 2006, p. 36.
[1085] Art. 13 sub o, sub p en sub q; CCMO Jaarverslag 2006, p. 36.
[1086] Zie H14.7 WMO.
[1087] Art. 13e WMO 2006.
[1088] Art. 13e sub a WMO 2006.
[1089] Ar.t 13e sub c WMO 2006.
[1090] Art. 13e sub d WMO 2006.
[1091] Art. 13e sub e WMO 2006

Voor wetenschappelijk onderzoek met een geneesmiddel bij meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen gelden voor het merendeel dezelfde voorwaarden, maar zijn er twee extra voorwaarden opgenomen:
- Onderzoek met een geneesmiddel bij wilsonbekwame volwassenen moet direct zijn gerelateerd aan een levensbedreigende of de gezondheid ondermijnende klinische toestand waarin de proefpersoon verkeert.[1092]
- Er moet een redelijke verwachting zijn dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel (voor onderzoek) voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat er aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is.[1093]

De voorwaarden voor onderzoek met een geneesmiddel bij meerderjarige wilsonbekwamen zijn dus strenger dan die voor geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen.

15.6 Verschillen tussen de internationale richtlijnen en de WMO

De WMO en de internationale richtlijnen - GCP-richtlijn, Verdrag van Oviedo en Aanvullend Protocol[1094] - stellen globaal dezelfde voorwaarden aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen: groepsgebondenheid, minimaal risico en minimale belasting. Ze verschillen onderling in de precieze formulering van die voorwaarden.
- In het Verdrag van Oviedo is bepaald dat ook therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen groepsgebonden moet zijn[1095], in de WMO en de GCP-richtlijn betreft de groepsgebondenheid alleen het niet-therapeutisch onderzoek.
- In het Verdrag van Oviedo wordt bovendien geëist dat al het onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen groepsgericht is, dat wil zeggen dat de resultaten direct aan de proefpersonen zelf ten goede kunnen komen.[1096]
- In de GCP-richtlijn wordt geëist dat de klinische proef enig direct voordeel moet inhouden voor de (deelnemende) groep patiënten.[1097]
- In de WMO wordt geëist dat het onderzoek enig direct voordeel moet inhouden voor de specifieke groep minderjarige patiënten.[1098]

[1092] Art. 13f sub a WMO 2006.
[1093] Art. 13f sub e WMO 2006.
[1094] De CIOMS-richtlijnen zijn hierin niet meegenomen omdat ze geen rol hebben gespeeld in de Nederlandse discussie en literatuur.
[1095] Art. 17 lid 1 sub iii Verdrag van Oviedo.
[1096] Art 17 lid 1 sub ii Verdrag van Oviedo.
[1097] Art. 4 sub e.
[1098] Art. 13e sub a WMO 2006.

Regelgeving voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen

	therapeutisch-niet-therapeutisch	n-t: groeps-gebonden	n-t: risico's	n-t: belasting	verdere afwijking van WMO
WMO	+	+ geneesmiddelen-onderzoek groepsgericht	verwaarloos-baar	minimaal	-
VvH 2000	-	+	beoordeling door toetsings-commissies	beoordeling door toetsings-commissies	nationale wetgeving moet worden gevolgd
GCP-richtlijn bindend	+	+ groepsgericht	tot minimum beperkt, geen bovengrens	tot minimum beperkt, geen bovengrens	betreft alleen geneesmiddelen onderzoek geen niet-therapeutisch onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen, tenzij risicoloos
Verdrag van Oviedo niet-bindend	+	+ groepsgericht	minimaal	minimaal	onderzoek draagt bij aan belangrijk groepsgericht wetenschappelijk inzicht therapeutisch onderzoek groepsgebonden
Aanvullend Protocol niet-bindend	+	+	zeer beperkte en tijdelijke invloed op de gezondheid van de betrokken proefpersonen	ongemak tijdelijk en zeer beperkt	idem

De internationale richtlijnen en de WMO verschillen ook betreffende de explicitering van 'minimaal risico' en 'minimale belasting'.

- Volgens de GCP-richtlijn moet 'de klinische proef dusdanig zijn opgezet dat pijn, ongemak, angst en andere voorzienbare risico's, die verband houden met de ziekte en het ontwikkelingsstadium van de minderjarige proefpersonen, tot een minimum worden beperkt en moeten de risicodrempel en de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd.'[1099] Er wordt geen bovengrens genoemd in de GCP-richtlijn.

- In het Verdrag van Oviedo worden 'minimaal risico' en 'minimale belasting' aangehouden.[1100] Wat dat inhoudt wordt nader uitgelegd in het Aanvullend Protocol:
-- 'Minimaal risico': 'dat … gelet op de aard en omvang van de interventie, te verwachten is dat het onderzoek zal resulteren, in een hooguit zeer licht en tijdelijk negatief effect op de gezondheid van de betrokken persoon.'[1101]
-- 'Minimale belasting': 'dat het te verwachten ongemak hooguit tijdelijk en zeer gering mag zijn voor de betrokkene'. Dat wordt niet nader geëxpliciteerd. Gezegd wordt dat een persoon die zeer vertrouwd is met de proefpersoon moet mee-oordelen over de belasting.[1102]

- In de WMO zijn de voorwaarden voor onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen: 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting'. In de 'CCMO-Notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'nee-tenzij'' worden die begrippen nader geëxpliciteerd.[1103]

Concluderend:

- Het Verdrag van Oviedo is het strengst wat betreft 'groepsgebondenheid' en 'groepsgerichtheid': onderzoek met wilsonbekwamen - therapeutisch of niet-therapeutisch - moet groepsgebonden zijn en groepsgericht. Het moet de specifieke groep proefpersonen ten goede kunnen komen.
- In de GCP-richtlijn en de WMO betreffende geneesmiddelenonderzoek is de eis van groepsgerichtheid minder streng. Het onderzoek moet direct voordeel inhouden voor de groep patiënten, niet voor de groep proefpersonen.
- Het overige niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen hoeft volgens de WMO slechts groepsgebonden te zijn.

[1099] Art. 4 sub g; art. 5 sub f.
[1100] Art. 17 lid 2 sub ii Verdrag van Oviedo.
[1101] Art. 17 lid 1 Aanvullend Protocol.
[1102] Art. 17 lid 2 Aanvullend Protocol.
[1103] Zie tekstvak in H15.3. Internationale ontwikkelingen rondom de WMO.

De Commissie Meijers vond dat 'groepsgebondenheid' in feite 'groepsgerichtheid' impliceert.[1104] Wanneer onderzoek alleen kan worden verricht met een groep wilsonbekwame 'patiënten met een specifieke aandoening', moet het wel zo zijn dat de resultaten aan de groep 'patiënten met die specifieke aandoening' ten goede komen, zo was de redenering. In die redenering is niet ingecalculeerd dat er binnen de groep 'patiënten met een specifieke aandoening' verschillende leeftijdscategorieën zijn en dat de ziekteverschijnselen niet bij alle patiënten of in elke leeftijdscategorie even ernstig zijn. Dat het bovendien mogelijk is dat binnen 'de groep patiënten met de specifieke aandoening' een andere subgroep dan de proefpersonen zelf kans heeft op gezondheidsvoordeel van het onderzoek. Denk hierbij bijvoorbeeld aan patiënten met de ziekte van Duchenne.

- De WMO is het strengst betreffende 'risico'. Aan 'verwaarloosbaar risico' - gepreciseerd als risico's die in het dagelijks leven worden gelopen - valt weinig op te rekken. De WMO sluit invasiviteit zo goed als uit.
- De GCP-richtlijn 'dat de risico's tot een minimum moeten worden beperkt' geeft de meeste ruimte. Invasiviteit wordt in deze formulering niet uitgesloten. Wanneer grote risico's tot een minimum worden beperkt zijn het alsnog relatief grote risico's.
- Het Verdrag van Oviedo samen met het Aanvullend Protocol zit ertussenin. 'Minimaal' is beter oprekbaar dan 'verwaarloosbaar', hoewel in de nadere explicitering 'hooguit een zeer licht en tijdelijk negatief effect op de gezondheid van de betrokken persoon' weinig ruimte zit. Onderzoek dient minimaal invasief te zijn.

De VvH uit 2000 is afwijkend omdat daarin geen onderscheid wordt gemaakt tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek . De beoordeling van risico's en belasting wordt aan de toetsingscommissies overgelaten. De VvH bepaalt tevens dat de lokaal geldende richtlijnen moeten worden gevolgd. Voor Nederland zijn dat in ieder geval de GCP-richtlijn en de WMO.

[1104] Zie H14.4 Advies Commissie Meijers; Advies Commissie Meijers p. 27-31.

Hoofdstuk 16

Advies over verruiming

Met de implantatie van de GCP-richtlijn in de WMO was er onderscheid gekomen tussen onderzoek met geneesmiddelen en ander onderzoek. De regels voor onderzoek met een geneesmiddel waren strenger. Onderzoek met een geneesmiddel bij wilsonbekwame proefpersonen moest van essentieel belang zijn om de resultaten van onderzoek met dat middel bij wilsbekwame proefpersonen of van andersoortig onderzoek te bevestigen. Bovendien moest het onderzoek de betrokken groep patiënten direct voordeel brengen.[1105]

De reactie op de wetswijziging vanuit de geneeskunde was dat er te weinig onderzoek met wilsonbekwamen mogelijk was en dat de ontwikkeling van de gezondheidszorg voor wilsonbekwamen zou achterblijven. De klacht betrof vooral het onderzoek naar geneesmiddelen voor ziekten die uitsluitend bij kinderen voorkomen.

Bij dergelijke ziekten is er geen kans dat onderzoek met volwassenen heeft uitgewezen dat het onderzoek 'therapeutisch' kan zijn voor de kinderen met zo'n ziekte. Dus valt onderzoek naar zulke ziekten altijd in de categorie 'niet-therapeutisch' en moet het risico verwaarloosbaar en de belasting minimaal zijn. Daardoor is bijna al het onderzoek met geneesmiddelen ten behoeve van kinderen onmogelijk.

Vroege-fase-onderzoek naar een geneesmiddel voor kinderen kan bijvoorbeeld niet worden uitgevoerd, omdat de belasting bij vroege-fase-onderzoek meestal fors is en de risico's onbekend zijn. De ontwikkeling van chemotherapeutica tegen vormen van kanker die alleen bij kinderen voorkomen, is eigenlijk onmogelijk met deze regels.

'In het buitenland is meer mogelijk' klaagde het werkveld. 'Waarom niet de soepeler normen van de GCP-richtlijn aanhouden, zoals in het buitenland veelal wordt gedaan?'[1106]

De aandacht van de CCMO was aanvankelijk uitgegaan naar de naleving van de criteria 'groepsgebonden', 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' in de praktijk van onderzoek en toetsing naar aanleiding van de berisping door het VN-mensenrechtencomité betreffende het toestaan van niet-therapeutisch onderzoek met kinderen in Nederland.[1107]

Gaandeweg groeide echter het besef bij de CCMO dat de beperkende regelgeving voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen de ontwikkeling van sommige kind-specifieke geneesmiddelen in de weg stond.[1108] Met andere woorden: de CCMO kwam te staan voor het dilemma van 'noodzaak versus aanvaardbaarheid'.[1109]

[1105] Zie H15.5 Wijziging WMO.
[1106] CCMO Jaarverslag 2007, p. 4.
[1107] Zie H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO.
[1108] CCMO Jaarverslag 2007, p. 4.
[1109] Zie H13.5 Noodzaak versus aanvaardbaarheid.

Overigens was de regelgeving niet de enige reden waarom er weinig onderzoek was gedaan met geneesmiddelen die specifiek op de ziekten van kinderen waren gericht. Er waren ook commerciële redenen. Voor de farmaceutische industrie zijn kinderen met zeldzame ziekten een kleine doelgroep, waaraan weinig te verdienen valt. Bovendien is de uitvoering van onderzoek met kinderen lastiger dan met volwassen vrijwilligers of volwassen patiënten.[1110]

16.1 Discussie

In het jaarverslag van 2006 riep de CCMO op tot 'een discussie in Nederland over onderzoek bij kinderen als ze daar zelf geen baat van kunnen hebben'.[1111] Die oproep vond veel weerklank. Er werd een landelijke discussie gevoerd. De pers, radio en televisie besteedden aandacht aan het probleem.

Er waren voorstanders van uitbreiding van de wettelijke mogelijkheden voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen. Zij zagen vooral de noodzaak. Er waren tegenstanders van verruiming van de mogelijkheden voor onderzoek met kinderen. Zij zagen vooral de problemen betreffende de aanvaardbaarheid. Er waren ook tegenstanders die erop wezen dat het een vorm van verblinding is dat medisch-wetenschappelijk onderzoek de enige oplossing zou zijn.[1112]

Het ministerie van VWS organiseerde een expertmeeting over wetenschappelijk onderzoek met kinderen. De conclusie daarvan was dat kinderen ook onrecht kan worden aangedaan, indien er geen mogelijkheden worden geschapen voor onderzoek naar ziekten die alleen voorkomen bij kinderen en voor onderzoek naar doseringen van geneesmiddelen bij kinderen. De Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetsingscommissies (NVMETC) organiseerde een symposium over medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen, waar door voor- en tegenstanders van uitbreiding van de mogelijkheden voor onderzoek met kinderen zeer uiteenlopende argumenten werden gegeven.

'Het kind is geen kleine volwassene, niet-therapeutisch onderzoek schaadt de kleintjes', 'Kinderen met kanker worden de dupe van beschermende regels, het is de hoogste tijd dat deze veranderen', 'We moeten waken voor de therapeutische misconceptie, onderzoek is géén therapie'. 'Kinderen met kanker zijn heel wat gewend, zij zien niet op tegen wat extra belasting'. 'Kinderen met kanker hebben al genoeg te verduren, wij moeten hen ontzien en niet nog eens met onderzoek belasten in de laatste uren van hun leven'. De CCMO concludeerde in haar jaarverslag 'Iedereen had gelijk'.[1113]

[1110] CCMO Jaarverslag 2007, p. 41.
[1111] CCMO Jaarverslag 2006, p. 20.
[1112] CCMO Jaarverslag 2007, p. 4.
[1113] CCMO Jaarverslag 2007, p. 4-5.

In september 2007 kondigde staatssecretaris J. Bussemaker aan dat zij een adviescommissie in het leven had geroepen die haar zou gaan adviseren over de vele aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. De commissie stond onder leiding van professor mr. J. Doek, emeritus hoogleraar jeugd- en familierecht en oud-voorzitter van het VN-comité voor de rechten van het kind.[1114]

16.2 Advies Commissie Doek

De Commissie Doek had tot taak de staatssecretaris van VWS en de minister van Justitie te adviseren over de wenselijkheid en - gesteld dat die wenselijkheid er zou zijn - over de aard van aanpassing van de geldende regeling van niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen. De commissie moest bezien 'hoe een evenwichtige invulling kon worden gegeven aan de belangen en bescherming van de minderjarigen enerzijds en aan de vooruitgang van de wetenschap anderzijds'.[1115]

De Commissie Doek bestond uit acht leden, die elk een vakgebied, ervaringsdeskundigheid of belang vertegenwoordigden: jeugd- en familierecht, gezondheidsrecht, gezondheidszorg, kindergeneeskunde, epidemiologie, psychologie, farmacologie, farmacie, researchverpleegkunde, medische ethiek, ouders van patiënten. Daarnaast zaten er een aantal waarnemers vanuit het ministerie van VWS en het ministerie van Justitie in de commissie. Emeritus-hoogleraar dr. H. Visser - binnen de commissie expert op het gebied van kindergeneeskunde - was eerder lid geweest van de Commissie Meijers.[1116]

De experts binnen de Commissie maakten ieder een notitie vanuit het perspectief van hun deskundigheid en naar aanleiding van die notities werd van gedachten gewisseld. 'Deze notities gaven een beeld van de medische, farmacologische, psychologische, ethische en juridische aspecten van onderzoek met minderjarigen'. Daarnaast werd literatuur uit binnen- en buitenland geraadpleegd over medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Ook werd aan twee externe deskundigen om advies gevraagd. In het uiteindelijke Advies werd aan ieder aspect een hoofdstuk besteed.[1117]

16.3 Nationale juridische aspecten

In Hoofdstuk 4 van het Advies behandelt de Commissie Doek de wenselijkheid van aanpassing van de huidige regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen 'in het licht van de voor Nederland bindende internationale verdragen en richtlijnen …..en van de nationale regelgeving voor onderzoek met kinderen.'[1118]

[1114] CCMO Jaarverslag 2007, p. 5 en p.57.
[1115] Advies Commissie Doek 2009, p. 8.
[1116] Zie H14.4 Advies Commissie Meijers.
[1117] Advies Commissie Doek 2009, p. 8-9.
[1118] Advies Commissie Doek 2009, p. 15.

Eerst wordt de nationale regelgeving onder de loep genomen 'vanuit historisch perspectief'. De Commissie laat het historische perspectief beginnen bij de discussies over medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarigen in de Tweede Kamer tijdens de behandeling van het wetsvoorstel in 1992, de discussies die aanleiding gaven tot de instelling van de Commissie Meijers.[1119] De Commissie Doek constateert dat de Commissie Meijers de strikte voorwaarden voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen heeft geformuleerd: 'groepsgebondenheid' en 'geringe risico's en bezwaren'. Dat het Advies Commissie Meijers ten grondslag heeft gelegen aan de WMO, maar dat tijdens de behandeling in de Tweede Kamer is gekozen voor 'verwaarloosbaar risico' in plaats van voor 'gering risico'. Dat Nederland met deze wettelijke voorwaarde afwijkt van 'de meer gangbare eis van gering risico'.

Vervolgens wordt gezegd: 'Tenslotte gaf de Commissie Meijers aan dat naar haar mening er voor proefpersonen geen therapeutisch effect mag worden verwacht van de vroegste fasen van geneesmiddelenonderzoek.'[1120]

De Commissie Doek gaat - door het historisch perspectief bij de Commissie Meijers te laten beginnen - voorbij aan de nationale historische en ethische achtergrond van de WMO: de richtlijnen geformuleerd door Leenen en Visser en het Deeladvies van de Centrale Raad.[1121]

Het is geen arbitraire beslissing geweest van de Commissie Meijers om vroege-fasen-onderzoek met een geneesmiddel als 'niet-therapeutisch onderzoek' te bestempelen. Er zijn internationaal geldende standaarden voor fase-1-t/m fase-4-geneesmiddelenonderzoek. De definities van fase 1-, 2-, 3- en 4-onderzoek worden jaarlijks weergegeven in de verslagen van de CCMO.[1122] *Bij vroege-fasenonderzoek is de kans op gezondheidsvoordeel voor de proefpersoon zelf meestal niet of nauwelijks aanwezig. Dit feit is ook door de Commissie Meijers geconstateerd.*
Of vroege-fasenonderzoek inderdaad niet-therapeutisch is of toch therapeutisch kan zijn, wordt voor elk protocol afzonderlijk aangegeven door verrichter en onderzoeker en beoordeeld door de CCMO. Richtlijnen daarvoor zijn door de CCMO geformuleerd .[1123]

De Commissie Doek stelt dat de Nederlandse risiconorm 'verwaarloosbaar' voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen afwijkend is van 'de gangbare eis'.[1124] *Op die constatering valt af te dingen dat Nederland in Europa voorloper was in het nadenken over en vorm geven aan een toetsingspraktijk en een wettelijke regeling voor medisch-wetenschappelijk*

[1119] Zie H14.3 Wetsvoorstel.
[1120] Advies Commissie Doek 2009, p. 15.
[1121] Zie H5 Naar toetsing in Nederland.
[1122] Bijvoorbeeld: Jaarverslag CCMO 2008, p.68.
[1123] CCMO-notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'nee-tenzij' 2002.
[1124] Advies Commissie Doek 2009, p. 15.

onderzoek. Toen de GCP-richtlijn kwam moest die in Nederland worden geïmplementeerd in de net bestaande WMO waarover lang en uitvoerig was nagedacht, zonder de WMO geweld aan te doen. In bijvoorbeeld België was nog niets geregeld. In België werden pas in 1994 ethische commissies ingesteld die bij de beoordeling van protocollen de Verklaring van Helsinki en de GCP-richtlijn als enige leidraad hadden. België had geen centrale commissie. In 2004 is in België de GCP-richtlijn overgenomen in de wet, niet uit weloverwogen keus, maar bij gebrek aan iets anders.[1125]

16.4 Internationale juridische aspecten

Over de internationale verdragen en richtlijnen zegt de Commissie Doek dat 'Nederland partij is bij een groot aantal internationale mensenrechtenverdragen. Deze verdragen bevatten echter geen bepalingen die expliciet betrekking hebben op medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen.'[1126] Het Bupo-verdrag (IVBPR)[1127], het Europees Verdrag voor de rechten van de mens (EVRM)[1128] en het VN-verdrag inzake de rechten van het kind (IVRK)[1129] worden genoemd.

Volgens de Commissie Doek bevatten deze verdragen geen bepalingen die expliciet over medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen gaan. Opmerkelijk, omdat artikel 7 van het Bupo-verdrag gaat over medische experimenten. De Commissie citeert de eerste zin van artikel 7 'Niemand mag worden onderworpen aan folteringen, of aan wrede, onmenselijke of vernederende behandeling of bestraffing' en laat de tweede zin 'In het bijzonder mag niemand, zonder zijn in vrijheid gegeven toestemming, worden onderworpen aan medische of wetenschappelijke experimenten'[1130] weg.

De Commissie Meijers had er juist mee geworsteld hoe artikel 7 uit het Bupo-verdrag moest worden geïnterpreteerd in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. De Commissie Meijers zag in het Weens Verdrag inzake het verdragenrecht ruimte om artikel 7 van het Bupo-verdrag zo op te vatten dat onderzoek met kinderen toelaatbaar is, maar 'dat extra waarborgen in acht moeten worden genomen.'[1131]

De Commissie Doek gaat vooral in op het IVRK, dat is bedoeld om kinderen te beschermen tegen mishandeling, uitbuiting en verwaarlozing, maar niet specifiek gaat

[1125] Bogaert in CCMO Jaarverslag 2004, p. 16-17.
[1126] Advies Commissie Doek 2009, p. 16.
[1127] Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke rechten; Tractatenblad 1969, 99 en 1978, 177.
[1128] Tractatenblad 1954, 151.
[1129] Tractatenblad 1990, 170 en 1997, 83 (rectificatie).
[1130] Bupo-Verdrag; Tractatenblad 1969, 99 en 1978, 177.
[1131] Zie H14.5 Rechtvaardiging in Advies Commissie Meijers.

over medisch-wetenschappelijk onderzoek. 'Het kind is niet alleen een object van zorg en bescherming in het IVRK' constateert de Commissie. 'Een van de belangrijkste gevolgen van het IVRK is dat het kind uitdrukkelijk wordt erkend als een subject van rechten, rechten die het kind in overeenstemming met zijn ontwikkelende vermogens moet kunnen uitoefenen. In dit verband is cruciaal dat het kind, dat in staat is een eigen mening te vormen, het recht heeft zijn mening vrijelijk te uiten in alle aangelegenheden die hem betreffen, terwijl met die eigen mening van het kind rekening moet worden gehouden in overeenstemming met zijn leeftijd en rijpheid'.[1132]

In het verlengde hiervan vindt de Commissie dat kinderen naar vermogen op basis van goede informatie actief moeten worden betrokken bij besluitvormingsprocessen die henzelf betreffen. 'Dit geldt ook voor beslissingen betreffende medische behandeling en medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

De Commissie Doek vergelijkt vervolgens de bepalingen voor onderzoek met minderjarigen in de WMO met de bepalingen daarvoor in het Verdrag van Oviedo en in de GCP-richtlijn. De Commissie constateert dat de WMO strenger is, omdat volgens de WMO het risico 'verwaarloosbaar' moet zijn bij niet-therapeutisch onderzoek en in het Verdrag en de GCP-richtlijn 'minimaal'. Niet wordt opgemerkt dat de WMO soepeler is bij therapeutisch onderzoek, omdat de GCP-richtlijn bij therapeutisch onderzoek enig direct voordeel voor de groep patiënten eist en tevens minimalisatie van risico's en bezwaren en de WMO niet.[1133]

De Commissie vergelijkt de WMO met de wetgeving in de ons omringende landen en stelt: 'In België, Duitsland, Engeland en Frankrijk is medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen toegestaan als zij daarvan niet zelf rechtstreeks voordeel hebben.'[1134] 'Deze landen hebben de eisen van de GCP-richtlijn overgenomen: het onderzoek moet enig direct voordeel hebben voor de groep patiënten waartoe de minderjarige proefpersoon behoort'.

Bij het noemen van de internationale verdragen gaat de Commissie Doek voorbij aan de Verklaring van Helsinki. Dat is opmerkelijk omdat alle versies van de VvH bepalingen over onderzoek met minderjarigen bevatten.[1135] *De VvH heeft weliswaar geen afdwingbare juridische status, maar de VvH is internationaal erkend en wordt beschouwd als bindend voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Bovendien zijn de voorwaarden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek in de WMO ontleend aan de VvH.*[1136]

[1132] Advies Commissie Doek 2009, p. 17.
[1133] Advies Commissie Doek 2009, p. 17.
[1134] Advies Commissie Doek 2009, p. 18.
[1135] Zie H4 Verklaring van Helsinki.
[1136] Zie H14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen.

Vanuit het perspectief van het IVRK - waarin de algemene rechten van kinderen worden verwoord - is het juist dat kinderen 'subject van rechten' zijn, wat inhoudt dat zij in overeenstemming met hun leeftijd en rijpheid zelf moeten kunnen beslissen. In de WGBO en de WMO wordt daarom ook vanaf 12 jaar en indien mogelijk jonger rekening gehouden met de mening van het kind.

Wanneer de Commissie het kind - in verband met deelname aan niet-therapeutisch onderzoek - echter primair ziet als 'subject van rechten', gaat de Commissie voorbij aan het grote verschil tussen medische behandeling op indicatie - waarbij de aandacht is gericht op wat goed is voor het kind zelf - en niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek - waarbij het kind risico's loopt en lasten ondergaat ten behoeve van kinderen in de toekomst. De Commissie gaat eraan voorbij dat de beslissing over deelname aan niet-therapeutisch onderzoek meestal een ongewone en ingewikkelde beslissing is. Een beslissing die van een andere orde is dan de beslissing of je bijvoorbeeld bij je vader of je moeder wilt wonen. Veel volwassenen blijken al niet goed in staat te zijn de consequenties van deelname aan niet-therapeutisch onderzoek te overzien en ten prooi te vallen aan de 'therapeutische misconceptie'.[1137]

Ook als kinderen intellectueel in staat zijn te beslissen over deelname aan niet-therapeutisch onderzoek, is er een probleem met de vrijwilligheid. Zieke kinderen bevinden zich in een vrijheid beperkende situatie. Zij zijn afhankelijk van ouders, artsen en verzorgers. Dat maakt hen ontvankelijk voor morele druk.

Het verschil tussen de WMO en de wetgeving in de omringende landen is kleiner dan in het Advies Doek wordt geconstateerd. In Nederland was niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen ook toegestaan, mits groepsgebonden. Het enige verschil met andere landen was de risico-voorwaarde 'verwaarloosbaar' in plaats van 'minimaal' of 'tot een minimum beperkt'.

16.5 Ethische aspecten in het Advies Commissie Doek

De ethische aspecten komen kort aan bod in Hoofdstuk 3 van het Advies - over de medische aspecten - en uitgebreider in Hoofdstuk 8. In Hoofdstuk 3 wordt het historisch perspectief beschreven: 'Historisch gezien is de bescherming van proefpersonen het uitgangspunt voor regelgeving op het terrein van medisch-wetenschappelijk onderzoek (zowel in Nederland als elders. Doordat er van alles is misgegaan in nazi-Duitsland en bij medisch-wetenschappelijk met (kwetsbare) proefpersonen in het verleden is in de regelgeving de nadruk komen te liggen op de bescherming van proefpersonen', aldus de Commissie.[1138]

[1137] Zie H10.6 Therapeutische misconceptie.
[1138] Advies Commissie Doek 2009, p. 10.

Voor de uitgebreidere behandeling van de ethische aspecten in Hoofdstuk 8 neemt de Commissie Doek opnieuw[1139] het Advies Commissie Meijers als uitgangspunt en reflecteert - in navolging van de Commissie Meijers - op de vier medisch-ethische principes van Beauchamp en Childress.[1140]

De Commissie Doek memoreert dat de afwegingen ten aanzien van voor- en nadelen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek anders zijn dan die ten aanzien van therapie. Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten de risico's en bezwaren voor de proefpersonen zo gering mogelijk zijn en dienen zij in redelijke verhouding te staan tot het belang van de proefpersoon en van de studie.[1141]
Vervolgens worden vier soorten 'voordeel van studies' genoemd:
- *aspirational benefit*: voordeel voor derden
- *future potential benefit*: mogelijk toekomstig voordeel van de resultaten van de studie voor proefpersonen zelf of voor de groep patiënten waartoe zij behoren
- *direct benefit*: direct voordeel voor de proefpersoon
- *collateral benefit*: indirect voordeel, bijvoorbeeld extra medische controle en betere monitoring[1142]

De Commissie neemt deze vier vormen van 'benefit' mee in een nieuwe definitie van de proportionaliteitsafweging: 'risico's en bezwaren moeten in redelijke verhouding staan tot de voordelen (….) voor de proefpersoon, de patiëntengroep en de samenleving'.[1143]
De Commissie Doek constateert dat de absolute eis in de WMO dat bij niet-therapeutisch onderzoek met kinderen de bezwaren minimaal en de risico's verwaarloosbaar zijn, geen ruimte laat voor deze proportionaliteitsafweging.

Ook wordt opgemerkt dat het niet-uitvoeren van onderzoek niet betekent dat er geen risico's meer zijn. Dat kinderen immers schade lijden als er geen behandeling wordt ontwikkeld of wanneer er off-label[1144] wordt behandeld. Dat die schade groter kan zijn en een groter aantal patiënten kan treffen dan de schade bij zorgvuldig benaderd wetenschappelijk onderzoek.[1145]

In het licht van 'respect voor autonomie' - het derde[1146] medisch-ethische principe - wordt vervolgens de vrije geïnformeerde toestemming behandeld. De Commissie maakt onderscheid tussen negatieve vrijheid en positieve vrijheid. 'Negatieve vrijheid' is

[1139] Zie H16.3 Nationale juridische aspecten.
[1140] Zie H2.4 Medisch-ethische principes.
[1141] Advies Commissie Doek 2009, p. 31.
[1142] Advies Commissie Doek 2009, p. 31.
[1143] De door toetsingscommissies gehanteerde en in de WMO vastgelegde proportionaliteitsafweging houdt in dat het belang van de studie moet opwegen tegen de risico's en bezwaren voor de proefpersonen.
[1144] Met een geneesmiddel dat nog niet is geregistreerd of niet is geregistreerd voor de leeftijdsgroep/specifieke groep patiënten.
[1145] Advies Commissie Doek 2009, p. 32.
[1146] In het Advies als derde genoemd.

'passieve vrijheid', zegt de Commissie. 'Negatieve vrijheid' houdt in dat een proefpersoon niet aan onderzoekshandelingen mag worden onderworpen zonder informed consent. 'Positieve vrijheid' wordt opgevat als actieve vrijheid en houdt in dat proefpersonen beslissingen kunnen nemen die passen bij hun waardepatroon.[1147]

Bij de behandeling van 'rechtvaardigheid' - het vierde medisch-ethische principe - wordt gesteld dat iedereen gelijk dient te worden behandeld en dat er dus compensatie zou moeten komen voor een groep voor wie de vooruitgang van de geneeskunde achterblijft, vanwege bijvoorbeeld (wettelijke) belemmeringen of onvoldoende wetenschappelijke aandacht.[1148]

Het is opmerkelijk dat de Commissie Doek in Hoofdstuk 3 van het Advies alleen de bescherming van proefpersonen noemt en de andere pijler van de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek[1149], de in vrijheid genomen goed geïnformeerde beslissing, weglaat. De kern van het probleem bij onderzoek met wilsonbekwamen - met name bij niet-therapeutisch onderzoek - is juist dat een van de twee pijlers wegvalt. Het morele probleem is veel fundamenteler dan 'wat meer of minder bescherming'.[1150]

Bij de reflectie op de ethische aspecten in Hoofdstuk 8 van het Advies is de Verklaring van Helsinki opnieuw[1151] de grote afwezige. De Commissie benadert de ethische aspecten vanuit de - voor therapie en onderzoek geldende - algemene medisch-ethische principes, niet vanuit de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Als eerste van de vier principes behandelt de Commissie 'benefit´ en noemt vier soorten voordeel: aspirational benefit, future potential benefit, direct benefit en collateral benefit.[1152]De Commissie lijkt zich niet ervan bewust te zijn dat deze vormen van voordeel niet optelbaar zijn en dat zij verschillende rollen spelen bij beslissingen over de 'aanvaardbaarheid van' en/ of 'deelname aan' een studie.

- *Het potentiële directe voordeel - direct benefit - voor proefpersonen is van belang voor het onderscheid tussen therapeutisch- en niet-therapeutisch onderzoek.*
- *Het voordeel voor derden - aspirational benefit - en het mogelijke voordeel voor patiënten in de toekomst - future potential benefit - weerspiegelen 'het belang van een studie' dat wil zeggen het belang dat bij de toetsing wordt afgewogen tegen de bezwaren en risico's voor de proefpersonen (proportionaliteitsbepaling).[1153]*

1147 Advies Commissie Doek 2009, p. 32.
1148 Advies Commissie Doek 2009, p. 32.
1149 De ethiek die is uitgekristalliseerd in de Code van Neurenberg en in de Verklaringen van Helsinki en van daaruit terecht is gekomen in de nationale en internationale wet- en regelgevingen.
1150 Zie H21 Andere perspectieven op onderzoeksethiek.
1151 Zie H16.4 Internationale juridische aspecten.
1152 Boven genoemd en gedefinieerd.
1153 Zie H6.4 Beoordelingsprocedure.

- *Het indirecte voordeel dat er extra medische controle zal zijn - collateral benefit - kan belangrijk zijn voor proefpersonen (of hun ouders) bij hun eigen voor- en nadelenafweging rond deelname aan een studie. Indirect voordeel is geen grond om niet-therapeutisch onderzoek ´therapeutisch´ te noemen.*

In haar nieuwe definitie van de proportionaliteitsbepaling vindt de Commissie Doek dat deze incommensurabele soorten voordeel optelbaar zijn en dat hetzelfde geldt voor de verschillende soorten risico's, waartegen de voordelen moeten worden afgewogen.

De Commissie constateert terecht dat ´niet-uitvoeren van onderzoek´ niet betekent dat er geen risico's meer zijn. De Commissie laat echter verschillende incommensurabele, niet onderling uitwisselbare, risico´s door elkaar lopen in de onderbouwing van die bewering:

- *Het risico voor de proefpersoon zelf*
- *Het risico voor de groep patiënten waartoe het kind behoort.*
- *Het risico voor kinderen in het algemeen*
- *Het risico voor kinderen in de toekomst*

Een wilsbekwame proefpersoon kan zelf de afweging maken en besluiten dat hij bereid is risico's te lopen voor wat hij een goed doel vindt. De meeste kinderen kunnen dat niet. Voor hen moet die beslissing door derden worden genomen. Hierbij kan moreel gezien niet van buitenaf de utilistische afweging worden gemaakt: dit toekomstige belang is zo groot dat daarvoor maar een paar kinderen onaanvaardbare risico´s moeten lopen.

Het is de crux van de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek: dat er nooit meer van buitenaf kan worden bepaald dat bepaalde mensen worden opgeofferd voor een 'hoger' doel.[1154] Ieder mens heeft recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer en de lichamelijke integriteit. Er is geen ethisch of juridisch principe dat het recht van een kind in de toekomst zou voorgaan boven het recht van een kind nu. Ouders of vertegenwoordigers zijn eraan gehouden beslissingen te nemen die zijn gericht op wat goed is voor hun kind.[1155] Het probleem bij niet-therapeutisch onderzoek is dat het niet gaat om wat goed is voor het proefpersoon-kind, maar om wat - naar verwachting - goed is voor derden.

De Commissie Doek hanteert een ongebruikelijke invulling van het begrip 'negatieve vrijheid'. Impliciet - door 'negatieve vrijheid' op te vatten als 'passieve vrijheid' - stelt de Commissie Doek 'negatieve vrijheid' gelijk aan 'bescherming'. De in de filosofie gangbare opvatting van 'negatieve vrijheid' is: vrijheid in de zin van 'kunnen doen waar je zin in hebt zonder dat er belemmeringen in de weg worden gelegd'. 'Doen waar je zin in hebt' is echter wat de meeste patiënten niet kunnen. Er is weinig negatieve vrijheid voor patiënten, want ze ondervinden tal van beperkingen.

1154 Zie H3 Voorgeschiedenis Codes.
1155 Zie H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen en H20.7 Ouderlijk gezag.

Het is juist dat de Commissie Doek stelt dat het onrechtvaardig is dat de medische kennis voor bepaalde groepen patiënten achterblijft. Dat dit (ten dele) komt door wettelijke belemmeringen is ook juist. Dat die de wettelijke belemmeringen echter een morele reden hebben en dat er een dilemma is van 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' lijkt de Commissie niet beseft te hebben. De Commissie wijt het aan onvoldoende wetenschappelijke aandacht en laat buiten beschouwing dat onderzoek met kinderen voor bedrijven niet lucratief is en lastig.

16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen

In Hoofdstuk 8 trekt de Commissie Doek in twijfel dat kinderen wilsonbekwaam zijn. 'Het verschil tussen kinderen en volwassen ligt in de veronderstelling dat kinderen minder goed in staat zijn eventuele bezwaren en risico's reëel te kunnen inschatten en hun belangen ter zake te waarderen'. 'Op grond van de geringer geschatte vaardigheid van kinderen tot informed consent en van de veronderstelde grotere kwetsbaarheid, biedt de wet extra bescherming voor kinderen'.[1156] En: 'De beslissingsbekwaamheid van minderjarigen wordt over het algemeen lager ingeschat dan de beslissingsbekwaamheid van volwassenen'.

Verder vindt de Commissie dat er bij de proportionaliteitsbepaling rekening mee moet worden gehouden dat kinderen met een ernstige aandoening al veel behandelingen ondergaan. 'Ook zou het kunnen dat een kind met een ernstige aandoening, dat al veel heeft ondergaan, wil deelnemen uit altruïstische overwegingen, omdat het beter kan inschatten wat het betekent voor toekomstige patiënten om de betreffende ziekte te hebben'. De Commissie haalt een niet gepubliceerd onderzoek aan 'dat lijkt te leiden tot de conclusie dat kinderen op jonge leeftijd over een grotere morele competentie beschikken dan tot dusver werd verondersteld'.[1157]

'Elk individu is gerechtigd in vrijheid te leven naar eigen waardepreferenties, en beslissingen te nemen op grond van eigen inzicht en wil', vindt de Commissie. Opnieuw wordt naar voren gebracht dat het kind een moreel subject is, dat positieve vrijheid heeft. 'Niet alleen volwassenen hebben het recht om beslissingen te nemen die passen bij hun levensvisie en waardepatronen, ook kinderen komt dat recht toe.' 'Dit recht zou invulling kunnen krijgen door een vorm van instemming (assent).'[1158]

Uit het Advies Commissie Doek zou kunnen worden geconcludeerd dat het een misvatting van de wetgever is dat kinderen hun belangen ter zake niet kunnen behartigen; niet in staat zijn risico's en belasting in te schatten en informed consent te geven. Welke kinderen bedoelt

[1156] Advies Commissie Doek 2009, p. 32-33.
[1157] Advies Commissie Doek 2009, p. 34: 'Een onderzoek dat Franco Carnevale uitvoert aan de universiteit van Montreal', niet nader gespecificeerd.
[1158] Advies Commissie Doek 2009, p. 33.

de Commissie: baby's, jonge kinderen, kinderen in de leeftijd van de basisschool, middelbare scholieren? Het lijkt alleen over intelligente oudere kinderen te gaan.

De wetgever heeft juist maatregelen genomen tegen tabaksreclame en de leeftijd verhoogd waarop jongeren alcohol kunnen kopen. De wetgever wil ook de leeftijdsgrens verhogen om verplicht uit de jeugdzorg te gaan en op zichzelf te gaan wonen. De wetgever neemt deze maatregelen omdat de hersens van jongeren nog niet ver genoeg zijn ontwikkeld om de gevolgen van hun handelen te kunnen overzien. Daar staan de beweringen over wilsbekwaamheid van minderjarigen van de Commissie Doek lijnrecht tegenover.

In de bestaande regelgeving hebben kinderen vanaf 12 jaar het recht om mee te beslissen. Het is niet redelijk te verwachten dat veel jongere kinderen zulke beslissingen kunnen nemen. Zoals gezegd hebben veel volwassenen al moeite om de informatie te doorzien wanneer zij moeten beslissen over deelname aan niet-therapeutisch onderzoek?[1159]

De Commissie vindt dat de proportionaliteit anders ligt bij kinderen met een ernstige aandoening, die al veel behandelingen hebben ondergaan. Deze kinderen zijn meer gewend - dat is zeker zo - maar men zou even goed kunnen zeggen dat invasieve handelingen voor deze kinderen traumatischer zijn, omdat zij al slechte ervaringen hebben met ingrepen of middelen.[1160]

'Elk individu is gerechtigd in vrijheid te leven naar eigen waardepreferenties, en beslissingen te nemen op grond van eigen inzicht en wil' vindt de Commissie. 'In vrijheid leven naar eigen waardepreferenties' is precies wat zieke kinderen niet kunnen. Het - door de Commissie - bij kinderen veronderstelde altruïsme dat zij andere kinderen graag hun lot willen besparen, zal zeker voorkomen, maar kan niet worden verondersteld. Bovendien zal - indien een kind dat wil - onderscheid moeten worden gemaakt of deze wens uit het kind zelf voortkomt of dat het een morele verwachting is van ouders en/of artsen, waar het kind niet tegenop kan. Misschien gaat het kind met een ernstige ziekte wel veel liever met vakantie of logeren bij oma - als het nog kan - dan aan de chemo.

De Commissie haalt een bovengenoemd niet afgerond en niet gepubliceerd onderzoek aan 'dat lijkt te leiden tot de conclusie dat kinderen op jonge leeftijd over een grotere morele competentie beschikken dan tot dusver werd verondersteld'. Om welke morele competenties en om welke categorie jonge kinderen het gaat is niet geëxpliciteerd. Dat is een omissie, want 'willen delen als je twee koekjes hebt' bijvoorbeeld of 'invoelen dat een ander pijn heeft' is niet hetzelfde als 'besluiten meer pijn te ondergaan ten behoeve van kinderen die je niet kent en nooit hebt gezien, omdat ze nog geboren moeten worden'. Dat vergt een abstractieniveau dat nog niet is ontwikkeld bij jonge kinderen.

Natuurlijk zijn er intelligente altruïstische kinderen. Wanneer de Commissie Doek bedoelt dat de regelgeving deze kinderen niet in de weg mag staan om deel te nemen aan onderzoek

[1159] Zie H7.2 Informed consent - de praktijk en H10.6 Therapeutische misvatting.
[1160] Documentaire 'Pilotenmasker' 2017.

waarvan zij hopen dat het andere kinderen zal helpen, heeft de Commissie een belangrijk punt. Er kan echter niet pars pro toto op basis van niet nader gepreciseerd onderzoek worden aangenomen dat alle kinderen altruïstisch zijn.

Er is nog een probleem: wie aanneemt dat kinderen altruïstisch zijn en daarom vindt dat mag worden verondersteld dat kinderen bereid zijn deel te nemen aan niet-therapeutisch onderzoek, zal duidelijk moeten maken waarom dat niet geldt voor volwassenen: dat van volwassenen mag worden aangenomen dat zij altruïstisch zijn en bereid deel te nemen aan niet-therapeutisch onderzoek zonder dat zij daarvoor uitdrukkelijk toestemming hebben gegeven. Als dat zou mogen worden aangenomen zou de hele onderzoeksethiek op de schop moeten. In Hoofdstuk 21 van dit proefschrift worden perspectieven op onderzoeksethiek zonder informed consent beschouwd.

16.7 Medische aspecten in Advies Commissie Doek

In Hoofdstuk 3 wijst de Commissie op de noodzaak van onderzoek met kinderen:
- Aan kinderen worden veel geneesmiddelen voorgeschreven, die niet specifiek voor gebruik bij kinderen zijn geregistreerd. Of geneesmiddelen die voor een bepaalde leeftijdsgroep zijn geregistreerd en die in een aangepaste dosering off-label aan een andere leeftijdsgroep worden voorgeschreven. De doseringen voor kinderen zijn vaak niet onderbouwd in de bijsluiterteksten. Kinderartsen doseren op basis van hun ervaring, met het risico van over- of onderdosering.
- Onderzoek met kinderen is ook noodzakelijk omdat er grote biologische verschillen zijn tussen kinderen en volwassenen. Het metabolisme kan verschillen, waardoor de veiligheid van het gebruik van een geneesmiddel op de lange termijn anders is voor kinderen dan voor volwassenen. Farmacologische gegevens over de werkzaamheid en veiligheid moeten de keus voor een bepaalde dosering van een middel onderbouwen, vindt de Commissie.
- Er zijn ziekten die alleen bij kinderen voorkomen. Ook is het niet altijd mogelijk de geneesmiddelen voor bepaalde ziekten bij volwassen patiënten te onderzoeken omdat kinderen met die ziekte òf de volwassen leeftijd niet bereiken òf - als ze die wel bereiken - in een dermate slechte conditie zijn, dat ze niet meer aan onderzoek kunnen deelnemen.[1161]

Behalve interventie-onderzoek is er observationeel onderzoek nodig, bijvoorbeeld observationeel onderzoek om normaalwaarden te bepalen, zegt de Commissie. De Commissie vindt de indeling in interventie- of observationeel onderzoek problematisch, omdat er voor observationeel onderzoek vaak invasieve handelingen nodig zijn, waarvan de deelnemende kinderen zelf zelden voordeel hebben.[1162] Bij volwassenen wordt

[1161] Advies Commissie 2009, p. 11.
[1162] Zie ook H15.2 Ontoereikende begrippen.

observationeel onderzoek meestal met gezonde vrijwilligers gedaan. Het is onmogelijk om observationeel onderzoek met gezonde kinderen te doen, vanwege de eis dat de resultaten van het onderzoek ten goede moeten komen aan de specifieke groep waartoe de proefpersoon behoort.[1163]

De Commissie vindt de term 'niet-therapeutisch' voor vroege-fasen-geneesmiddelen-onderzoek te streng. De Commissie haalt resultaten aan van een fase I-oncologiestudie 'met uitgebreid behandelde en uitbehandelde kinderen waarbij 7,5% van de kinderen een gedeeltelijke of complete respons te zien gaf'. Dit impliceerde ziektestabilisering of verlenging van leven zonder dat de ziekte verergerde. De Commissie maakt daarbij de kanttekening dat dit niet altijd verlenging in een goede kwaliteit van leven betekende.[1164]

Ook in Hoofdstuk 5 over 'de WMO in de praktijk' benadrukt de Commissie dat zij het oneens is met de beslissing van de CCMO dat fase 1- en fase 2-geneesmiddelen-onderzoek bij kinderen 'niet-therapeutisch' is.
- Want bij vroege-fasenonderzoek met geneesmiddelen bij kinderen zijn immers al wat gegevens bekend uit onderzoek met het middel bij volwassenen, vindt de Commissie. Opnieuw wordt bovengenoemde fase-1 studie met uitbehandelde kinderen met kanker aangehaald, die enige levensverlenging of ziektestabilisatie bij 7,5% van de deelnemende kinderen tot resultaat had. Op grond hiervan vindt de Commissie dat enige kans op gezondheidsvoordeel voor het kind niet moet worden uitgesloten.[1165]
- Ook omdat - wanneer een kind levensbedreigend ziek is en er geen alternatieven zijn - het besluit om een kind te includeren een 'ultimum remedium' karakter heeft. Daarbij wordt opgemerkt dat includeren van een uitbehandeld kind in onderzoek, niet hetzelfde is als de behandeling van een kind met een ongeregistreerd middel als 'ultimum remedium'.

De Commissie vindt dat het geven van een middel puur als laatste redmiddel aan een individuele patiënt zo min mogelijk moet voorkomen en dat 'de koninklijke weg is om een hypothese over de mogelijke werkzaamheid en veiligheid van een behandeling in wetenschappelijk onderzoek te bewijzen'. Hiervoor worden geen argumenten gegeven.[1166]

De Commissie wijst de interpretatie van de criteria 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' aan als knelpunt in de WMO. Die criteria belemmeren in bepaalde gevallen de verdere ontwikkeling van goede zorg aan ernstig of chronisch zieke kinderen.[1167] Ter illustratie geeft de Commissie een aantal voorbeelden van onderzoek met kinderen dat door de CCMO is afgekeurd.

[1163] Advies Commissie 2009, p. 12.
[1164] Advies Commissie 2009, p. 12.
[1165] Advies Commissie Doek 2009, p. 12 en p. 20.
[1166] Advies Commissie Doek 2009, p. 20.
[1167] Advies Commissie Doek 2009, p. 19-24.

1. Een multicenter fase 1,2-studie naar het middel Tarceva® (erlotinib), dat wordt toegepast bij kinderen met kwaadaardige hersentumoren. De oudervereniging vindt de belasting en de risico's van de studie acceptabel. De CCMO vindt dat belasting en risico's niet voldoen aan de criteria in de wet en bovendien dat er onvoldoende aanwijzingen zijn uit studies met volwassenen dat dit middel een positief effect kan hebben en wijst het onderzoeksvoorstel af.[1168]

2. Een fase 1-onderzoek naar een virusremmend middel TMC125-C216 bij voorbehandelde HIV-1-geïnfecteerde kinderen. De CCMO keurt dit onderzoek af, omdat het gaat om een niet-therapeutische studie, de kinderen worden al adequaat behandeld, het risico is niet verwaarloosbaar en de belasting niet minimaal. De CCMO ziet wel in dat de studie van belang is, maar is gebonden zich te houden aan de voorwaarden in de Nederlandse wet.[1169]

3. Een onderzoek met 4 tot 6 patiënten die lijden aan de ziekte van Duchenne naar de veiligheid en tolerantie van het 'genetisch plakmiddel' (PR0051). Bij dit onderzoek zou tevens worden bezien of in een spier de productie van dystrofine kan worden hersteld.[1170] In de discussie gaat het erom of belasting en risico van het afnemen van spierbiopten kunnen worden beoordeeld als minimaal en verwaarloosbaar. De CCMO geeft uiteindelijk toestemming voor afname van één biopt, maar niet voor een tweede, waardoor geen nulmeting kan worden gedaan. Verder wil de CCMO dat de ervaringen van de kinderen worden gerapporteerd.[1171]

De Commissie Doek vindt de eisen 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' te absoluut en laat vooral met het derde voorbeeld zien dat de CCMO ook geregeld daarmee worstelt.

De Commissie verwijst naar onderzoek van Westra naar de resultaten van toetsing van onderzoek met kinderen door de CCMO. Uit het onderzoek van Westra blijkt dat de CCMO in een aantal gevallen - wanneer het onderzoek werkelijk belangrijke resultaten beloofde op te leveren - toestemming heeft gegeven voor onderzoek dat meer dan verwaarloosbare risico's en minimale belasting met zich meebracht.[1172]

De Commissie heeft een ongebruikelijke opvatting van 'kans op gezondheidsvoordeel'. In de WMO wordt gesproken over onderzoek dat mede aan de proefpersoon ten goede kan komen. Dat houdt in dat er een reële kans moet zijn op gezondheidsvoordeel voor de deelnemende proefpersonen. Bij uitbehandelde patiënten is dat per definitie niet het geval, tenzij er een reële kans is op verlichting van het lijden. De Commissie wil een kans van 7,5 % op enig effect - al gaat het gepaard met verzwaring van het lijden van alle geïncludeerde kinderen - laten gelden als 'kans op gezondheidsvoordeel'.[1173]

[1168] Advies Commissie Doek 2009, p. 22.
[1169] Advies Commissie Doek 2009, p. 22.
[1170] Advies Commissie Doek 2009, p. 23.
[1171] Advies Commissie Doek 2009, p. 23.
[1172] Westra 2008; H17.1 Onderzoek Westra.
[1173] Advies Commissie Doek 2009, p. 12 en p. 20.

Er komt een zekere vooringenomenheid ten gunste van het instrument 'medische trial' naar voren uit de argumenten waarmee de Commissie het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek wil aanvechten. Het belang van 'kunnen doen van onderzoek' lijkt meer dan de belangen van het kind voorop te staan in de argumenten van de Commissie. De Commissie is bereid doodzieke kinderen meer en langer te laten lijden ten behoeve van de 'koninklijke weg' en lijkt niet open te staan voor de mogelijkheid dat ook van de behandeling van individuele kinderen met een ongeregistreerd geneesmiddel als 'ultimum remedium' - behandeling afgestemd op de individuele belangen van het kind - veel kan worden geleerd ten behoeve van kinderen in soortgelijke omstandigheden.[1174]

De Commissie Doek heeft gelijk dat de criteria voor risico en belasting als absolute eisen in de WMO een flexibele omgang met die criteria onmogelijk maken. Het onaanvaardbaar zijn van een specifieke studie op juridische gronden kan wringen met het gevoel en het inzicht dat het gaat om belangrijk onderzoek, dat uitgevoerd zou moeten kunnen worden. Dit geldt met name voor onderzoek met oudere kinderen, die het belang begrijpen en ook begrijpen wat het proefpersoon-zijn inhoudt, zoals het geval is in het derde voorbeeld: het Duchenne-onderzoek.

De Commissie laat echter de ethische achtergrond - waaruit de wet is voortgekomen - buiten beschouwing. Daardoor heeft de Commissie te weinig oog voor het feit dat de strikte voorwaarden voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO al een concessie zijn aan het feit dat het in absolute zin moreel onaanvaardbaar is om niet-therapeutisch onderzoek te doen met mensen die daarvoor zelf geen toestemming kunnen geven.[1175]

16.8 Advies Commissie Doek nader beschouwd

Het Advies Commissie Doek is een ode aan de noodzaak van meer medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. In alle toonaarden wordt de noodzaak van geneesmiddelenonderzoek met kinderen, invasief observationeel onderzoek bij kinderen en onderzoek naar ziekten die alleen bij kinderen voorkomen, bezongen en onderstreept. De aanvaardbaarheid van onderzoek met kinderen - de andere kant van het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' - blijft onderbelicht. Het is alsof dit dilemma de Commissie is ontgaan.

De weergave van de ethische en juridische aspecten is onvolledig en niet overal juist. De Commissie heeft geen aansluiting gezocht bij de ethische en historische achtergrond van de Nederlandse regelgeving, waardoor 'het waarom' van de regels betreffende niet-therapeutisch onderzoek met kinderen in de WMO geen aandacht heeft gekregen. Het verschil tussen Nederland en de omringende landen is zwaar aangezet.

[1174] Zie ook H20.3 Kanttekeningen bij medische aspecten.
[1175] Zie H14.4 Advies Commissie Meijers t/m H14.6 Vervolg rechtsgang.

Het Advies heeft hier en daar de teneur dat bezorgd zijn over bescherming 'achterhaald denken' is, dat we nu verder zijn en inzien hoe noodzakelijk het verrichten van onderzoek met kinderen is. Deze opstelling legt een bodem voor polarisatie van de discussie. Wanneer voor- en tegenstanders van het verruimen van de regels voor onderzoek met kinderen niet samen stilstaan bij het waarom van de regels, wordt het touwtrekken.

Wie de morele aspecten van onderzoek belangrijk vindt is niet noodzakelijk een tegenstander van onderzoek, maar wel een voorstander van serieuze aandacht voor de aanvaardbaarheid van onderzoek. Moreel aanvaardbaar onderzoek is de inzet van de regelgeving.

Hoewel het Advies de noodzaak van de uitbreiding van onderzoek met kinderen in alle leeftijdscategorieën benadrukt wordt bij de juridische en ethische onderbouwing van die uitbreiding steeds de categorie 'oudere kinderen' naar voren gehaald. Dat wil zeggen: kinderen die eigenlijk zelf de situatie kunnen overzien en zelf geïnformeerde toestemming kunnen geven. Intelligente oudere kinderen, die niet al te ziek zijn en bovendien ouders, artsen en verzorgers hebben, die respect hebben voor een eventuele afwijkende mening.

Via het construct 'moreel subject' wordt de wilsonbekwaamheid van kinderen in het Advies omgetoverd tot wilsbekwaamheid. Over de situatie van baby's en jonge kinderen wordt nauwelijks gesproken.

Een ander punt is dat de Commissie Doek kennisverwerving en medisch wetenschappelijk onderzoek als synoniemen ziet. De Commissieleden lijken verblind te zijn door het goed van Evidence Based Medicine. Onderzoek wordt 'de koninklijke weg' genoemd. Dat is opmerkelijk in een tijd dat berichten over fraude, niet publiceren van ongewenste onderzoeksresultaten, selectieve publicatie, streven naar kwantiteit in plaats van naar kwaliteit, commerciële aansturing etc. laten zien dat de weg van medisch-wetenschappelijk onderzoek minder 'koninklijk' is dan in het rapport wordt voorgesteld.

Het is juist dat er een ethisch probleem is dat er minder kennis over ziekte en therapie beschikbaar is voor kinderen dan voor volwassenen. Dat dit onrechtvaardig is en dat die onrechtvaardigheid ongewenst is. Dat het van belang is dat er vanuit de maatschappij goed voor zieke kinderen wordt gezorgd en dat wordt voorkomen dat kinderen aan chronische ziekten blijven lijden of voortijdig sterven.

De ethische ruimte voor de oplossing van dit probleem door meer niet-therapeutisch onderzoek met kinderen mogelijk te maken, is in het Advies Commissie Doek echter nauwelijks gevonden. De mogelijkheid om andere wegen te vinden om medische kennis over ziekte en behandeling van kinderen te ontwikkelen - wegen waarbij behandeling en kennisverwerving hand en hand gaan en daardoor ethisch en juridisch minder beladen zijn omdat de belangen van kind en wetenschap dichter bij elkaar staan - wordt in het Advies Commissie Doek niet genoemd.

De essentie van onderzoek met kinderen behoort de uitbreiding van kennis te zijn. Het is in dit verband opmerkelijk dat de Commissie Doek niet lijkt open te staan voor het inslaan van alternatieve wegen om kennis te verwerven: bijvoorbeeld voor het aanleggen van een (internationale) databank met gegevens over dosering, werking en bijwerkingen van geneesmiddelen ofwel een farmacovigilantiesysteem. Met behulp van een farmacovigilantiesysteem kunnen gegevens worden verzameld die normaliter deel uitmaken van een registratiedossier van een geneesmiddel. Zo kan worden geleerd van het off-label voorschrijven van geneesmiddelen. Duitsland heeft zo'n systeem. Dat Nederland op dit gebied achterloopt wordt niet voren gebracht. De uitspraak 'dat Nederland achterop dreigt te raken' gaat alleen over medisch-wetenschappelijk onderzoek.[1176]

Los van de politieke weg die het Advies Commissie Doek verder is gegaan[1177] moet worden gezegd dat het Advies een stimulerende werking heeft gehad op een aantal voor de pediatrie belangrijke ontwikkelingen. Er is onderzoek gedaan naar methoden om risico's en belasting te minimaliseren.[1178] Er is onderzoek gedaan naar de leeftijd waarop kinderen informatie kunnen begrijpen en een beslissing kunnen nemen over behandeling of deelname aan onderzoek.[1179] Er is gezocht naar geschikte manieren om ingewikkelde informatie omtrent deelname aan onderzoek aan kinderen te presenteren.[1180] Er is (nog) meer aandacht gekomen voor het belang van een kindvriendelijke omgeving in ziekenhuizen.

[1176] Croonen 2010, p. 1671-1673.
[1177] Zie H18 Wetswijziging.
[1178] Klein 2013.
[1179] Hein 2015.
[1180] Grootens-Wiegers 2016.

Hoofdstuk 17

Verdeeldheid

Eind 2008, een jaar voor het uitkomen van het Advies Commissie Doek, publiceerde arts en filosoof A. Westra haar evaluatie van de toetsing van niet-therapeutisch interventie-onderzoek met minderjarigen door de CCMO: 'The evaluations of the Dutch Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) regarding minimal risk and minimal burden in paediatric research without direct benefit'.[1181]

In 2008 verscheen ook een EU-artikel[1182]waarin werd geadviseerd om de risiconorm bij niet-therapeutisch onderzoek met een geneesmiddel bij kinderen te verruimen tot 'iets meer dan minimaal risico'.[1183]

[1181] 'The evaluations of the Dutch Central Committee on Rearch Involving Human Subjects (CCMO) regarding minimal risk and minimal burden in paediatric research without direct benefit'; in: CCMO Jaarverslag 2008, p. 24-25.
[1182] Zie H17.2 Nieuw richtsnoer vanuit de EU.
[1183] European Union 2008, p. 223-250.

17.1 Onderzoek Westra

Westra analyseerde de wijze waarop de CCMO de criteria 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' had gehanteerd bij de beoordeling van 165 protocollen voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen in de periode 2000 tot juli 2007. In het verslag van haar onderzoek constateert zij dat de CCMO in het algemeen consistent is geweest in de uitleg van 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting'. In vier gevallen heeft de CCMO echter onderzoek met een hoger risico en hogere belasting goedgekeurd, omdat de CCMO in die gevallen vond dat er bij afkeuring geen optimale balans zou zijn geweest tussen 'het beperken van schade en ongemak voor de deelnemende kinderen' en 'het verbeteren van de kindergeneeskunde middels het ontwikkelen van nieuwe middelen'.[1184]

Westra vond dat het in specifieke gevallen mogelijk moet zijn om uitzonderingen te maken. Uitzonderingen moeten echter expliciet en op transparante en toetsbare wijze worden gemaakt en dat kan pas wanneer de wet dat toestaat.

Westra adviseerde daarom de criteria 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen in de WMO te handhaven, maar tevens in de wet de mogelijkheid te creëren om in een uitzonderingsgeval - wanneer onderzoek aantoonbaar belangrijk en veelbelovend is - een hoger niveau van risico en belasting toe te staan.[1185] Een uitzondering zou alleen gemaakt mogen worden wanneer de met het onderzoek beoogde resultaten niet op minder belastende en/of minder risicovolle wijze te verkrijgen zijn. Daarom zou een systematische risicoanalyse aan het maken van een uitzondering moeten voorafgaan.[1186]

Westra signaleerde dat het slechts in 3 à 4 van de 45 gevallen van door de CCMO afgewezen niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen ging om overschrijding van de criteria 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting'. In de overige gevallen waren er andere redenen voor afwijzing. De veel gehoorde verwachting dat 'verruiming van de criteria voor risico en belasting in de WMO' meer niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen mogelijk zal maken wordt gerelativeerd door deze observatie.[1187]

Westra constateerde verder dat het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek in veel gevallen niet binair is, maar complexer. Het binaire onderscheid heeft enerzijds tot gevolg dat kinderen die deelnemen aan complexe onderzoeken die het predicaat 'therapeutisch' hebben gekregen, maar die ook niet-therapeutische componenten omvatten, niet optimaal worden beschermd en anderzijds

[1184] Westra et al. 2010, p. 423.
[1185] Westra et al. 2010, p. 423-424.
[1186] CCMO Jaarverslag 2008, p. 25.
[1187] CCMO Jaarverslag 2008, p. 25.

dat belangrijk onderzoek dat het predicaat 'niet-therapeutisch' heeft gekregen, wordt afgewezen. Westra pleitte ervoor het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek te vervangen door een componentenanalyse.[1188]

17.2 Nieuw richtsnoer[1189] vanuit de EU

Een ad-hoc werkgroep vanuit de EU had de opdracht gekregen[1190] om - ter ondersteuning van de uitvoering van de GCP-richtlijn - een aantal richtsnoeren op te stellen ter verduidelijking en nadere invulling van bepalingen in de richtlijn en de verplichtingen die daaruit voortvloeiden.[1191] De werkgroep bestond uit vertegenwoordigers van de - met het toetsingswerk belaste - nationale bevoegde autoriteiten van alle lidstaten.[1192,1193]

In 2008 bracht deze werkgroep met een publicatie getiteld 'Ethical considerations for clinical trials on medical products conducted with the paediatric population' een EU-richtsnoer uit betreffende geneesmiddelenonderzoek met kinderen. Dit artikel/richtsnoer omvat - naast ethische overwegingen - een kader met criteria waaraan onderzoek met een geneesmiddel bij kinderen moet voldoen.[1194] Geadviseerd wordt om voor groepsgericht niet-therapeutisch onderzoek met een geneesmiddel bij kinderen 'iets meer dan minimaal risico' toe te staan.[1195] De belasting wordt niet expliciet genoemd in het richtsnoer, maar uit de tekst valt op te maken dat zowel 'iets meer dan minimaal risico' als 'iets meer dan minimale belasting' worden bedoeld.[1196] Deze criteria 'iets meer dan minimaal risico' en 'iets meer dan minimale belasting' zijn een nadere invulling van het open criterium 'het tot een minimum beperken van risico en belasting' in de GCP-richtlijn.

Aan het eind van het richtsnoer worden lijsten gegeven van handelingen die als 'minimaal', 'iets meer dan minimaal' en 'meer dan iets meer dan minimaal' moeten worden beschouwd. Venapunctie en een subcutane injectie vallen in de categorie

[1188] CCMO Jaarverslag 2008, p. 25; Westra 2011, p. 35-47.
[1189] In de Europese wetgeving wordt de term 'richtsnoer gebruikt om de uitwerking van een richtlijn aan te duiden. ZonMw: Tweede Evalutie WMO 2012, p. 59.
[1190] Op een Evaluerende conferentie van de EMEA (Europees Geneesmiddelen Bureau) in oktober 2007 over de richtlijn 2001/20/EG was vastgesteld dat de richtlijn zelf niet direct aangepast hoefde te worden, maar dat een aantal aanvullende richtsnoeren nodig waren. CCMO Jaarverslag 2007. p. 39.
[1191] Richtlijn 2001/20/EG voor onderzoek met geneesmiddelen (GCP-richtlijn). Zie ook H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO en H15.6 Verschillen tussen internationale richtlijnen en WMO.
[1192] Veelal werkzaam bij Bevoegde Instanties, Ethische Commissies, Inspecties of Ministeries van Volksgezondheid. Al. 2018, p. 4. De uit Nederland afkomstige afgevaardigden van de CCMO en het Ministerie van VWS. htpps://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm.do?=groupdetail
[1193] Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr.9. p. 2-3 en p. 26.
[1194] European Union 2008, p. 223-250.
[1195] European Union 2008, p. 244.
[1196] Westra et al. 2010, p. 5.

'minimaal' en het aanbrengen van een intraveneuze canule in de categorie 'iets meer dan minimaal'.[1197]

Deze lijsten bieden houvast voor de praktijk van onderzoek met wilsonbekwamen, maar heffen het door Westra gesignaleerde probleem van het onderscheid tussen 'therapeutisch' en 'niet-therapeutisch' onderzoek niet op. Vaak omvat een onderzoeksprotocol immers meerdere handelingen en die handelingen kunnen in verschillende categorieën vallen.[1198]

In een artikel in reactie op het richtsnoer schrijft Westra dat dit EU-richtsnoer geen optimum is tussen de twee morele aspiraties: het beschermen van kinderen die proefpersoon zijn en het faciliteren van belangrijk onderzoek.[1199] Enerzijds is 'iets meer dan minimaal risico' niet genoeg voor belangrijke uitzonderingsgevallen.[1200] (In een door haar onderzocht uitzonderingsgeval moesten spierbiopten worden afgenomen bij jonge Duchenne-patiënten bij een onderzoek dat hopelijk zou leiden tot werkzame behandelmogelijkheden van de spierziekte van Duchenne. Het risico van een spierbiopt is hoger dan 'iets meer dan minimaal'.)

Anderzijds is 'iets meer dan minimaal risico' te ruim voor onderzoek dat niet van uitzonderlijk belang is en dat met minder invasieve methoden kan worden uitgevoerd. De algemene verruiming tot 'iets meer dan minimaal risico' neemt voor onderzoekers de prikkel weg om minder invasieve methoden te bedenken om dezelfde resultaten te verkrijgen, aldus Westra.[1201]

Het nieuwe EU-richtsnoer benadrukt volgens haar onvoldoende dat het overgaan tot blootstelling van kinderen aan een hoger dan minimaal risico of een hogere dan minimale belasting een niet-wenselijke situatie is, waartoe pas in laatste instantie zou moeten worden overgegaan.[1202] Wel wordt in de richtlijn gezegd dat pijn, stress en angst zo veel mogelijk geminimaliseerd dienen te worden.[1203]

17.3 Aanbevelingen Advies Commissie Doek

De verruiming die in het Advies Commissie Doek wordt bepleit is veel radicaler dan wat Westra bepleit. De Commissie beredeneert vanuit het principe 'rechtvaardigheid' dat kinderen in gelijke mate moeten kunnen profiteren van de vooruitgang van de

[1197] European Union 2008, appendix 4.
[1198] Zie H17.1 Westra.
[1199] Westra et al. 2010, p. 3.
[1200] Zie H17.1 Westra.
[1201] Westra et al. 2010, p. 5.
[1202] Westra et al. 2010, p. 424; Westra et al. 2010, p. 5.
[1203] European Union 2008, p. 224, p. 240-241.

geneeskunde als volwassenen.[1204] Derhalve beveelt de Commissie aan om het 'nee-tenzij'-uitgangspunt (een verbod tenzij aan bepaalde voorwaarden is voldaan) te wijzigen in een 'ja-mits'-uitgangspunt. (onderzoek met kinderen is toegestaan mits men zich houdt aan de condities die de Commissie aanbeveelt).

De Commissie geeft aan het gebruik van de term 'therapeutisch' te willen ontmoedigen. In feite wil de Commissie het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek laten vallen.[1205] De Commissie wil het onderscheid tussen interventie-onderzoek en observationeel onderzoek handhaven.[1206]

Voor alle vormen van interventie-onderzoek raadt de Commissie aan om de condities van de GCP-richtlijn voor onderzoek met geneesmiddelen over te nemen in de WMO. Het onderzoek moet van essentieel belang zijn om de resultaten van onderzoek met wilsbekwame proefpersonen te kunnen bevestigen.[1207] Het onderzoek moet groepsgericht en groepsgebonden zijn, de risico's en bezwaren moeten worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd onder de voortdurende verplichting deze zo veel mogelijk te minimaliseren. De Commissie stelt dus voor - anders dan in het EU-richtsnoer - de bovengrens voor risico en belasting laten vallen.

Voor medisch-wetenschappelijk observationeel onderzoek maakt de Commissie twee categorieën: kinderen tot 12 jaar en kinderen vanaf 12 jaar. Voor observationeel onderzoek met kinderen onder de 12 jaar moeten de criteria 'minimaal risico' en 'minimale belasting' worden aangehouden. Voor kinderen boven de twaalf jaar zijn de condities dezelfde als voor interventie-onderzoek: risico's en bezwaren moeten worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd onder de voortdurende verplichting deze zo veel mogelijk te minimaliseren. Toestemming van zowel kind als ouders is nodig.[1208]

Verder beveelt de Commissie aan om de WMO zo te wijzigen dat bij de proportionaliteitsafweging ook de omstandigheden waarin het kind verkeert in aanmerking worden genomen:
- leeftijd
- ernst van de aandoening
- de schade die de aandoening met zich meebrengt
- (het ontbreken van mogelijke) alternatieve behandelingen.[1209]

Tenslotte wil de Commissie in overweging geven de WMO betreffende de leeftijd voor informed consent te laten aansluiten bij de WGBO. De Commissie adviseert te bevorderen dat met de wil van het jongere kind rekening wordt gehouden (assent), in de mate waarin het jongere kind in staat is te begrijpen waarom het gaat.[1210]

[1204] Advies Commissie Doek 2009, p 35.
[1205] Advies Commissie Doek 2009, p. 36.
[1206] Advies Commissie Doek 2009, p. 36.
[1207] Advies Commissie Doek 2009, p. 37.
[1208] Advies Commissie Doek 2009, p. 38.
[1209] Advies Commissie Doek 2009, p. 39.
[1210] Advies Commissie Doek 2009, p. 9-40.

In Hoofdstuk 16 is ingegaan op de onderbouwing in het Advies Commissie Doek. Hier zij opgemerkt dat de Commissie Doek haar aanbevelingen heeft gebaseerd op de opvatting van het principe 'rechtvaardigheid'[1211] in de zin van 'kinderen moeten in gelijke mate kunnen profiteren van de vooruitgang van de geneeskunde' en voorbijgaat aan de morele problemen betreffende medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen.

Verder dat de Commissie in haar aanbevelingen over de proportionaliteitsafweging geen onderscheid maakt tussen de proportionaliteitsafweging die een toetsingscommissie maakt om de aanvaardbaarheid van een protocol te beoordelen en de proportionaliteitsafweging die ouders en kind maken, na overleg met de arts-onderzoeker, om tot het besluit van wel of niet deelnemen te komen; ofwel het onderscheid tussen proportionaliteit voor de groep en individuele proportionaliteit.[1212] De Commissie lijkt zich niet bewust te zijn van het belangrijke morele verschil tussen een inter- en een intrapersoonlijke weging; een utilitaristische weging over anderen (van buitenaf) of een afweging van de persoon zelf.[1213]

17.4 Reacties op het Advies Commissie Doek

Rond 2009 waren de meeste betrokken partijen - kinderartsen, wetenschappers, patiënten-/oudervereniging en de CCMO - het erover eens dat de wettelijke bepalingen voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen moesten worden verruimd.[1214,1215] Dat wil zeggen: er was consensus over dat de wet moest worden verruimd, niet over hoe de wet moest worden verruimd. De Commissie Doek was primair gericht op het creëren van meer ruimte voor onderzoek met kinderen, de bescherming van de minderjarige proefpersonen was naar de achtergrond geschoven. Daarmee was lang niet iedereen het eens.

Er verschenen artikelen en commentaren waarin bezwaar werd gemaakt tegen de aanbevelingen van de Commissie Doek. Er was veel kritiek op het voorstel om de indeling in therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek te vervangen door de indeling in observationeel en interventie-onderzoek. De indeling in therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek was verre van ideaal in de praktijk, maar de indeling in interventioneel en observationeel onderzoek had ook grote bezwaren Bovendien deed die indeling geen recht aan het belangrijke morele verschil tussen 'mogelijk voordeel voor de proefpersoon zelf' en 'mogelijk voordeel voor toekomstige patiënten.'[1216]

[1211] Zie ook H2.4 Medisch-ethische principes.
[1212] Visser 2010, A2395.
[1213] Zie H2.3 Ethische theorieën en principes.
[1214] Ploem en Dute 2011, p. 561.
[1215] De CCMO heeft een aantal gevallen van onderzoek met kinderen waarvan de potentiële uitkomst als belangrijk voor de paediatrie werd ingeschat contre coeur moeten afkeuren vanwege de strikte voorwaarden in de WMO, waarna het onderzoek in het buitenland werd uitgevoerd, CCMO Jaarverslag 2010, p. 30-31.
[1216] Westra 2010, A2275, Van Agt et al. 2010, p. 629.

Een ander bezwaar tegen de nieuwe indeling was dat het Advies Commissie Doek niet aansloot bij de internationale regelgeving. De VvH was buiten beschouwing gelaten. GCP-richtlijn, Verdrag van Oviedo en WMO werden onvoldoende onderscheiden in het Advies.[1217]

De bewering dat het Advies Commissie Doek beter zou aansluiten bij het Europese beleid betrof alleen de GCP-richtlijn.[1218] Die richtlijn was een richtlijn vanuit de farmaceutische industrie en geen ethische richtlijn.[1219] Bovendien werd in het Advies het bij de GCP-richtlijn behorende EU-richtsnoer buiten beschouwing gelaten.

Overigens toonden de verschillen tussen de internationale richtlijnen[1220] aan dat er ook op Europees niveau geen consensus was over de regels voor onderzoek met wilsonbekwamen. 'Aansluiten bij het Europese beleid' was daardoor geen geldig argument.[1221]

17.5 Geen bovengrens

Een belangrijk punt van kritiek op de aanbevelingen van de Commissie Doek was dat de bovengrens voor risico's en belasting - bij al het interventie-onderzoek met kinderen en bij observationeel onderzoek met kinderen vanaf 12 jaar - werd losgelaten. F. van Agt et al. waarschuwden dat hiermee geen recht werd gedaan aan de kwetsbare positie van kinderen in onderzoek. Dat het Advies de deur openzette voor onderzoek waarin (jonge) kinderen zouden blootstaan aan aanzienlijke risico's en belasting zonder dat dat hun gezondheid ten goede zou komen. Het voorstel om de bovengrens te laten vallen was volgens hen in strijd met het internationale recht. De eis om risico's en ongemakken te minimaliseren 'een doekje voor het bloeden'. Die eis was immers al verankerd in artikel 3b van de WMO en gold voor ieder onderzoek.[1222]

Van Agt et al. vonden verder dat het Advies Commissie Doek te sterk de nadruk legde op de knellende regelgeving en dat er weinig aandacht was voor andere factoren die onderzoek met kinderen in de weg stonden: financiën en het feit dat goed geïnformeerde ouders dit niet wilden voor hun kinderen.

Westra waarschuwde dat 'minimale risico's en verwaarloosbare belasting' al ruim werden geïnterpreteerd. Dat het loslaten van een bovengrens het gevaar in zich bergt dat onderzoekers en toetsingscommissies op den duur vergeten dat onderzoeksrisico's en -bezwaren waar geen direct voordeel voor de minderjarige proefpersonen tegenover

[1217] Engberts en Koster-Reidsma 2010, p. 93.
[1218] Visser 2010; A2395.
[1219] Van Agt et al. 2010, p. 629; Westra 2010, A2275.
[1220] Zie H15.6 Verschillen tussen internationale richtlijnen en WMO.
[1221] Westra 2010, p. A2275.
[1222] Van Agt et al. 2010, p. 629-630.

staat eigenlijk onacceptabel zijn.[1223] Eerder had zij al erop gewezen dat het loslaten van een absolute bovengrens de prikkel zou wegnemen om te zoeken naar minder risicovolle en belastende methoden.[1224]

17.6 CCMO en minister

In 2009 schreef de CCMO in haar jaarverslag dat een lid van de Commissie Doek het uitgekomen Advies had toegelicht tijdens de jaarlijkse themabespreking en dat onderzoekster Westra daarbij haar visie op het Advies had gegeven. De CCMO zegde toe het Advies in het volgende jaarverslag (2010) te zullen bespreken en te spiegelen aan de ruim tien jaar toetsingservaring die de CCMO had ten aanzien van onderzoek met kinderen. Dat bleef uit.[1225]

In maart 2011 schreef minister E. Schippers van VWS een brief aan de Tweede Kamer waarin zij haar standpunt ten aanzien van het Advies Commissie Doek uiteenzette en aankondigde dat zij voornemens was een voorstel tot wijziging van de WMO in te dienen en ook een wetsvoorstel tot goedkeuring van het Verdrag van Oviedo.[1226]

De minister had de balans gezocht tussen de bescherming van 'het aan medisch-wetenschappelijk onderzoek deelnemende kind' enerzijds en 'de vooruitgang van de medische wetenschap die ook baten kan opleveren voor andere patiëntjes' anderzijds. Gezien de kwetsbaarheid van jonge kinderen blijft 'de bescherming van kinderen een belangrijke notie', schreef zij. Daarom nam zij het voorstel van de Commissie Doek om het 'nee, tenzij'-uitgangspunt te vervangen door 'ja, mits' niet over. Zij nam ook de indeling in observationeel en interventie-onderzoek niet over.

De minister wilde echter de absolute eis van minimale risico's en bezwaren laten vallen. Daarbij zouden dan aanvullende maatregelen in de vorm van richtlijnen en gedragscodes nodig zijn. Voor al het onderzoek met kinderen wilde zij de verplichting laten gelden risico's en bezwaren te definiëren en permanent te controleren en de verplichting risico's en bezwaren zoveel mogelijk te minimaliseren. Zij legde grotere verantwoordelijkheid neer bij de toetsingscommissies.

Zij wilde bij de proportionaliteitsafweging 'op twee niveaus' - door de toetsingscommissie en in de spreekkamer[1227] - de omstandigheden waarin het kind verkeert betrekken. Zij wilde de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) vragen richtlijnen op te stellen voor de benadering en 'assent' van kinderen, voor de rol van ouders en voor een kindvriendelijke setting. Na het advies van de NVK wilde zij bezien of de leeftijd voor informed consent 16 jaar zou kunnen worden.

[1223] Westra 2010, p. A2275.
[1224] Zie H17.2 Nieuw richtsnoer vanuit de EU.
[1225] CCMO Jaarverslag 2009, p. 24; CCMO Jaarverslag 2010.
[1226] Kamerstukken II 2010/2011, 32500 XVI, nr. 129.
[1227] Zie ook H18.1 Wijzigingsvoorstel 33508.

Opmerkelijk in de brief van de minister is dat zij - hoewel zij aankondigde de bescherming van kinderen voorop te laten staan - met haar voornemen om de bovengrens voor risico's en belasting te laten vallen voor al het onderzoek - zelfs verder ging dan de Commissie Doek. Haar voorstel gold immers ook voor observationeel onderzoek met kinderen onder de 12 jaar en haar voorstel sloot niet uit dat kinderen aan aanzienlijke risico's en belasting zouden worden blootgesteld.[1228]

De CCMO had de minister van VWS - in een brief van 23 december 2010 - ontraden om een wettelijke bovengrens voor risico en belasting los te laten. Omdat het loslaten van een wettelijke bovengrens zou betekenen dat onderzoekers niet meer worden gestimuleerd om creatieve oplossingen te vinden waarmee risico's en belasting tot een minimum worden beperkt.[1229]

[1228] Ploem en Dute 2011, p. 566-567.
[1229] Ploem en Dute 2011, p. 560 en 566.

Hoofdstuk 18

Wetswijziging

Na haar brief van maart 2011 met het plan om de absolute bovengrens voor risico's en bezwaren bij al het onderzoek met minderjarigen los te laten en het voornemen daartoe een voorstel tot wijziging van de WMO in te dienen,[1230] was het wijzigingsvoorstel dat de minister op 21 december 2012 naar de Tweede Kamer stuurde, een teleurstelling voor de vele betrokkenen die reikhalzend uitzagen naar een flinke uitbreiding van de mogelijkheden voor onderzoek met minderjarigen,[1231]

[1230] Zie H17.6 CCMO en minister.
[1231] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 2.

Wijzigingsvoorstel 33508

In het voorstel staat dat de minister de bestaande grens van 'verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren' bij niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen wil verruimen tot 'bezwaren of risico's die ten hoogste in geringe mate meer dan minimaal zijn'.[1232] Ook stelt de minister voor om een aantal compenserende maatregelen die in het Advies Commissie Doek zijn genoemd, in de WMO te verankeren.[1233]
Die compenserende maatregelen houden in:

- De omstandigheden van de groep personen waartoe de proefpersoon behoort, moeten in aanmerking worden genomen.[1234]
- In het onderzoeksprotocol moet de mate van belasting voor de proefpersonen duidelijk worden aangegeven en ook in hoeverre het onderzoek aan de betrokken proefpersonen ten goede kan komen.[1235]
- De risico's en bezwaren moeten verplicht worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd.[1236]
- In geval van onderzoek met minderjarigen moet er een kinderarts zitting hebben in de toetsingscommissie.[1237]

De twee laatstgenoemde eisen bestonden al in de WMO voor onderzoek met geneesmiddelen met wilsonbekwamen, maar zouden volgens het wijzigingsvoorstel betrekking krijgen op al het onderzoek met wilsonbekwamen.[1238]

In de Memorie van Toelichting staat dat de minister bij nader inzien - op advies van de Raad van State - een bovengrens voor risico en belasting in de wettekst heeft opgenomen. En dat een bovengrens de bescherming van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen ten goede komt. 'De Raad van State heeft geadviseerd die bescherming in de wettekst tot uitdrukking te brengen, omdat de Raad van State alleen bescherming door een op de wet gebaseerd toetsingskader onvoldoende vindt'.[1239]

Het voordeel van een bovengrens - met minder strikte eisen - is dat onderzoekers zich beter zullen inspannen om de risico's en bezwaren zo gering mogelijk te laten zijn, want de toetsingscommissies zullen 'een hard afwijzingscriterium aanhouden', aldus de

[1232] Het voorgestelde nieuwe art. 3 sub d.
[1233] Rooke 2017, p. 6.
[1234] Voorgestelde toevoeging aan art. 3 sub c.
[1235] Het voorgestelde nieuwe art. 3 sub i. Een deel van deze verplichting 'duidelijk aangeven in hoeverre het onderzoek aan de proefpersonen ten goede kan komen' stond al in de WMO: art. 3 sub h.
[1236] Het nieuw in te voeren art. 10a lid 2.
[1237] Wijziging van art. 14 lid 2; art. 16 lid 2 WMO.
[1238] Art. 13e sub c en d; art. 13f sub b.
[1239] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 3, p. 1.

minister in de Memorie van Toelichting. De bestaande belemmeringen voor onderzoek met minderjarigen zijn weggenomen door de lichtere eisen voor risico en belasting.[1240] De minister kondigt aan dat de CCMO en NVMETC een toetsingskader voorbereiden met handvatten voor de toepassing van het criterium 'ten hoogste in geringe mate meer dan minimaal'.[1241]

Over de proportionaliteitsbepaling staat er dat een groter belang van het onderzoek niet automatisch een zwaardere belasting of hoger risico rechtvaardigt. Er zijn vormen van risico en belasting die door geen enkel belang te rechtvaardigen zijn, ook bij onderzoek waarvan de betrokken deelnemers mogelijk baat hebben. Er moeten volgens de minister twee toetsingsniveaus komen voor de proportionaliteit: de bestaande proportionaliteitsbepaling door de toetsingscommissie en voorts moet de betrokken arts/onderzoeker bezien of de bezwaren en risico's voor de betreffende proefpersoon proportioneel zijn bij deelname aan onderzoek.[1242]

Het idee van twee toetsingsniveaus voor de proportionaliteit is afkomstig uit het Advies Commissie Doek.[1243] De proportionaliteitsbepaling, voortkomend uit de VvH[1244], houdt in dat een onafhankelijke commissie de proportionaliteit bepaalt tussen het belang van het onderzoek voor de vooruitgang van de gezondheidszorg en de belasting voor de proefpersonen. Indien de toetsingscommissie de proportionaliteit aanvaardbaar vindt, kan inclusie plaatsvinden. Uitgenodigde potentiële proefpersonen maken dan zelf een proportionaliteitsafweging en geven al of niet schriftelijke toestemming om te worden geïncludeerd. Voor wilsonbekwame proefpersonen maken de wettelijke vertegenwoordigers die afweging en geven al of niet plaatsvervangende toestemming voor inclusie.

Indien er nu - zoals de minister voorstelt - een tweede toetsingsniveau komt waarin de arts-onderzoeker gaat bezien of een kind de belasting van het onderzoek aankan, krijgen de belangen van de arts die ook onderzoeker is, directe invloed op de proportionaliteitsbepaling en is dit bij uitstek een gelegenheid waarbij een arts-onderzoeker de gelegenheid krijgt (c.q. aan de verleiding blootstaat) meer of minder subtiele pressie uit te oefenen op de vertegenwoordigers. Daarmee wordt de vrijheid van beslissen binnen de toch al kreupele vervanging van informed consent door toestemming van een naaste[1245] aanzienlijk verminderd.[1246]

Er zijn bij onderzoek naar een specifieke kinderziekte vaak maar weinig potentiële proefpersonen, omdat er weinig kinderen zijn die aan die ziekte lijden. Met andere woorden: iedere proefpersoon telt. Het wordt lastig om als ouder tegen het advies van de arts-onderzoeker

[1240] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 3, p. 5.
[1241] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 3, p. 7.
[1242] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 3, p. 7.
[1243] Advies Commissie Doek, aanbeveling 5, p. 38-39.
[1244] Zie H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964 t/m H4.8 Achtste versie in 2013.
[1245] Zie H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen
[1246] Zie ook H10.5 Arts en onderzoeker - perspectief relaties en H11.8 Arts en onderzoeker - perspectief doelen en belangen.

in nee te zeggen tegen deelname aan onderzoek. Dit geldt helemaal als het kind voor de zoveelste keer wordt gevraagd en er eerder al nee is gezegd. Daarmee kalft de bescherming van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen af.

18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer

De vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport bestudeerde het wetsvoorstel en kwam op 6 maart 2013 met een verslag waarin veel vragen aan de minister werden gesteld.[1247] Meerdere fracties vroegen:
- 'Waarom komt de minister nu ineens met een bovengrens?'
- 'Wat vindt het werkveld hiervan?'
- 'Welk onderzoek met wilsonbekwamen, dat volgens de criteria 'verwaarloosbaar risico en minimale belasting' niet toelaatbaar is, zal volgens het criterium 'hoogstens in geringe mate meer dan minimale risico en belasting' wel toelaatbaar zijn?'

Er werden drie amendementen ingediend - twee door VVD-kamerlid O. Tellegen (18 april en 2 mei 2013) en een door Tellegen en D66-kamerlid P. Dijkstra (29 mei 2013)[1248] - om te voorkomen dat er een absolute bovengrens voor risico en belasting in de wet zou komen. De amendementen voorzagen in een toevoeging aan artikel 3 waardoor het mogelijk zou worden bij Algemene Maatregel van Bestuur nadere regels te stellen aan de proportionaliteitsbepaling in artikel 3 sub c.

In haar antwoord op de vragen van de vaste commissie voor VWS schrijft de minister dat de regering van mening is dat met het voorliggende wetsvoorstel een goede balans is gevonden tussen enerzijds de bescherming van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen en anderzijds het belang van de ontwikkeling van nieuwe therapieën, geneesmiddelen en diagnostiek.[1249] Met het oorspronkelijke wijzigingsvoorstel[1250] - dat niet in een wettelijke bovengrens voor risico en belasting voorzag - was niet bedoeld dat er geen enkele bovengrens zou zijn, maar dat die grens door de toetsingscommissies zou worden gesteld. Een wettelijke grens, zoals in het voorliggende wijzigingsvoorstel[1251], is echter een betere borg voor de bescherming van wilsonbekwame proefpersonen. Bovendien zal een wettelijke grens de toetsingscommissies en onderzoekers houvast bieden.[1252] Het voorliggend voorstel is opgesteld in lijn met het EU-richtsnoer, aldus de minister.[1253]

[1247] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 5.
[1248] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 6-8.
[1249] Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr. 9 p. 3.
[1250] In een brief van maart 2011 aangekondigd en voorgelegd aan de Raad van State.
[1251] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 2; Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr. 10.
[1252] Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr. 9 p. 6 en p. 25-26.
[1253] Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr. 9 p. 26. Zie ook H17.2 Nieuw richtsnoer vanuit de EU.

Daarop schreef de NVK op 23 augustus 2013 aan de minister[1254] dat de NVK positief had gestaan tegenover het eerste conceptvoorstel[1255], waarin een absolute bovengrens voor risico's en bezwaren bij niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen was losgelaten. Dat de NVK echter verontrust was over het tweede conceptvoorstel[1256] waarin juist een absolute bovengrens wordt gehandhaafd.

Volgens de NVK zou laatstgenoemde wijziging de mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek met kinderen niet wezenlijk verruimen. Onder de geformuleerde voorwaarden zou door artsen geïnitieerd fase-1 onderzoek in de neonatologie of kinderoncologie nog steeds niet kunnen plaatsvinden. De NVK hechtte eraan te benadrukken dat de aanvaarding van het amendement van Tellegen en P. Dijkstra[1257] noodzakelijk was om het mogelijk te maken dat kinderen in Nederland sneller kunnen profiteren van de vooruitgang in de geneeskunde, zoals in andere Europese landen.[1258]

Op 25 januari 2014 stuurde de NVK ook namens oudervereniging[1259] en tal van afdelingshoofden, hoogleraren en emeritus-hoogleraren - voorafgaand aan de plenaire behandeling van het wijzigingsvoorstel - een emotionele brandbrief 'Kind en onderzoek: onveiligheid door bescherming!' naar de Tweede Kamer, als oproep om voor het amendement van Tellegen en P. Dijkstra te stemmen.[1260] In die brief werd de polarisatie uit het Advies Commissie Doek verder opgevoerd.[1261] 'Ethici en juristen zouden uit overdreven beschermingsdrift het verrichten van onderzoek met kinderen in de weg staan, terwijl het antwoord op alle vragen die ouders stellen in de spreekkamer - wat heeft mijn kind? wat is hieraan te doen? - toch alleen uit medisch-wetenschappelijk onderzoek kon voortkomen'.

Het is opmerkelijk hoeveel discutabele aannames en feitelijke onjuistheden er in deze - door vooraanstaande wetenschappers ondertekende - lobbybrief staan. Veel aannames en onjuistheden zijn hierboven aan de orde geweest.[1262] Hier zij slechts opgemerkt dat het de opstellers van de brief is ontgaan dat de ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek door de WMA - de wereldwijde federatie van artsenorganisaties - is opgesteld, dat METC's voor 80-90% uit artsen bestaan[1263] en dat ook de CCMO grotendeels uit artsen bestaat.

[1254] www.nvk.nl/Nieuws/Dossiers/Medisch-onderzoek-bij-kinderen
[1255] Inmiddels door de minister verlaten.
[1256] Van december 2012.
[1257] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 8.
[1258] Op de regeling voor onderzoek in andere Europese landen is reeds ingegaan: 16.3 Nationale juridisch aspecten en 16.4 Internationale juridische aspecten.
[1259] VOKK (Vereniging Ouders, Kinderen & Kanker), DPP (Duchenne Parent Project) en de VSOP, koepelorganisatie voor genetische en zeldzame aandoeningen.
[1260] www.nvk.nl/Nieuw/article Type...Open-brief-aan-Tweede-Kamer.
[1261] Zie H16.8 Advies Commissie Doek nader beschouwd.
[1262] Zie H15.6 Verschillen tussen internationale richtlijnen en WMO en H16.3 Nationale juridische aspecten t/m H16.8 Advies Commissie Doek nader beschouwd.
[1263] Zie H6.5 Rol ethicus.

In een artikel 'Niet nog meer medicijntests met kinderen' in NRC/Handelsblad van 5 maart 2014 zetten promovenda medische ethiek W. Bos, kinderarts in opleiding A. Westra en oud-CCMO-lid A. Cohen een aantal punten uit de brandbrief recht. 'In de brandbrief wordt gesuggereerd dat onderzoek met kinderen amper mogelijk is. In feite kan het meeste therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek met kinderen onder de bestaande regels gewoon plaatsvinden. Incidenteel lopen toetsingscommissies bij niet-therapeutisch onderzoek op tegen de grenzen van de wet. In die gevallen is het wenselijk dat er een wettelijke mogelijk is om een uitzondering te maken', aldus het artikel.

Bos et al. vinden dat het voorliggend wetsvoorstel hierin voorziet. Dat meer niet nodig is. In belangrijke Europese en internationale documenten is voor hetzelfde compromis gekozen. Het feit dat er minder onderzoek met kinderen wordt gedaan ligt grotendeels aan andere factoren dan aan de strenge wet. Financiering, samenwerking en infrastructuur voor onderzoek met kinderen zijn verre van optimaal. Het zou volgens hen goed zijn om in te zetten op verbetering van deze factoren om meer onderzoek met kinderen mogelijk te maken.[1264]

Vijf jaar na het verschijnen van het Advies Commissie Doek was er in Nederland nog geen consensus bereikt over een wettelijke regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. De oplossing kwam van buiten: van de op handen zijnde Europese Verordening. Op 6 februari 2014 schreef minister Schippers een brief aan de Tweede Kamer waarin zij verzoekt om die Verordening af te wachten en de plenaire behandeling van haar wetsvoorstel uit te stellen.[1265]

18.3 De Europese Verordening

Op 17 juli 2012 werd door het Europees Parlement een voorstel tot een Verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek gepubliceerd. De Verordening kwam in de plaats van de GCP-richtlijn uit 2001[1266]. De GCP-richtlijn had niet de verwachte harmonisatie van onderzoek met geneesmiddelen tussen de Europese lidstaten teweeg gebracht en een vlotter verloop, maar het tegendeel: de administratieve lasten waren groter geworden en de tijd tussen aanvraag en start van onderzoeksprojecten was toegenomen. Het aantal geneesmiddelenstudies in de Europese Unie was gedaald.

Er werd nu gedacht aan een Europese Verordening om de aantrekkelijkheid van het onderzoeksklimaat in de Europese Unie te verbeteren.[1267] Het verschil tussen een Verordening en een Richtlijn is dat een Europese Verordening direct doorwerkt in het rechtssysteem van de lidstaten en niet in nationale wetgeving hoeft te worden omgezet.

[1264] NRC/Handelsblad 5 maart 2014.
[1265] Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr. 11.
[1266] 2001/20/EG.
[1267] CCMO Jaarverslag 2012, p. 42; Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr. 9, p. 3.

Een Europese Richtlijn moet in nationale wetgeving worden omgezet, waardoor er onderlinge verschillen kunnen ontstaan in de wetten van de lidstaten.

Het conceptvoorstel voor de Europese Verordening werd in 2012 gepubliceerd. De Verordening ging over procedurele veranderingen betreffende aanlevering en toetsing van onderzoeksprotocollen:
- een centraal indieningsportaal
- beoordeling van protocollen in twee delen
- kortere beoordelingstermijnen[1268]

Een ad hoc-werkgroep van de Europese Unie die zich over het conceptvoorstel had gebogen wees op het ontbreken van een ethische toets door een ethische toetsingscommissie en van eisen voor niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen.[1269]

In de uiteindelijke versie van de Europese Verordening 'betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG' - aangenomen op 16 april 2014 - was voorzien in een regeling van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. De Verordening bracht ook ingrijpende veranderingen voor de toetsing van protocollen met zich mee. In verband met de focus van dit proefschrift wordt hier alleen ingegaan op de bepalingen die gaan over onderzoek met wilsonbekwamen. In 2016 moest de Europese Verordening zijn doorgevoerd in de lidstaten.

18.4 Onderzoek met wilsonbekwamen in Europese Verordening

In onderstaande tabel zijn de relevante punten[1270] uit de Europese Verordening weergegeven. De criteria voor therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen - artikel 31 en 32 lid 1 e t/m g en lid 2 zijn gecursiveerd.

[1268] CCMO Jaarverslag 2012, p. 42-43; CCMO Jaarverslag 2013, p. 12-13.
[1269] CCMO Jaarverslag 2013, p. 12-13; Zie H17.2 Nieuw richtsnoer vanuit de EU.
[1270] Voor dit onderzoek.

VERORDENING (EU) Nr. 536/2014 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD
van 16 april 2014
betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik
en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG.

.....
.....

(1) Bij klinische proeven moeten de rechten, de veiligheid, de waardigheid en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd en betrouwbare en robuuste gegevens worden gegenereerd. De belangen van de proefpersonen moeten altijd voorrang krijgen boven alle andere belangen.

.....
.....

(27) In het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie (het „Handvest") zijn de menselijke waardigheid en het recht op integriteit van de persoon erkend. Het Handvest schrijft in het bijzonder voor dat voor elke interventie in het kader van de biologie en de geneeskunde de vrije en geïnformeerde toestemming van de betrokkene noodzakelijk is. Richtlijn 2001/20/EG bevat een uitvoerige reeks voorschriften voor de bescherming van proefpersonen. Deze voorschriften moeten worden behouden. *De voorschriften voor het bepalen van de wettelijke vertegenwoordigers van wilsonbekwame personen en minderjarigen verschillen in de lidstaten. Daarom moet het aan de lidstaten worden overgelaten om de wettelijke vertegenwoordiger van wilsonbekwame personen en minderjarigen te bepalen. Voor wilsonbekwame personen, minderjarigen, zwangere vrouwen en borstvoeding gevende vrouwen zijn specifieke beschermende maatregelen nodig*. [1271]

Hoofdstuk I : Algemene bepalingen

Hoofdstuk II : Toelatingsprocedure voor een klinische proef

Artikel 10 : **Specifieke aandacht voor kwetsbare bevolkingsgroepen**

1. *Als de proefpersonen minderjarigen zijn, wordt specifieke aandacht besteed aan de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef op grond van pediatrische deskundigheid of na het inwinnen van advies over klinische, ethische en psychosociale problemen op het gebied van de kindergeneeskunde.*
2. *Als de proefpersonen wilsonbekwaam zijn, wordt specifieke aandacht besteed aan de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef op grond van deskundigheid inzake de desbetreffende ziekte en patiëntengroep of na het inwinnen van advies over klinische, ethische en psychosociale vraagstukken op het gebied van de desbetreffende ziekte en de betrokken patiëntengroep.*
3. Als de proefpersonen zwangere of borstvoeding gevende vrouwen zijn,....
   .....
   .....

[1271] Cursivering S. Repelaer van Driel.

Hoofdstuk V : Bescherming van proefpersonen en geïnformeerde toestemming

Artikel 28 : **Algemene voorschriften** .....

Artikel 29 : **Geïnformeerde toestemming** .....

Artikel 30 : **Geïnformeerde toestemming bij clusterproeven** .....

Artikel 31 : **Klinische proeven bij wilsonbekwame proefpersonen**

1. In het geval van wilsonbekwame proefpersonen die voor aanvang van hun wilsonbekwaamheid geen geïnformeerde toestemming hebben verleend en evenmin hebben geweigerd geïnformeerde toestemming te verlenen, mag alleen een klinische proef worden uitgevoerd als behalve aan de voorwaarden van artikel 28 ook aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:
   a) de wettelijke vertegenwoordiger heeft zijn of haar geïnformeerde toestemming gegeven;
   b) de wilsonbekwame proefpersoon heeft de in artikel 29, lid 2, bedoelde, op zijn bevattingsvermogen afgestemde informatie gekregen;
   c) de onderzoeker respecteert de uitdrukkelijke wens van een wilsonbekwame proefpersoon die zich een mening kan vormen en de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie kan beoordelen, om te allen tijde niet of niet langer aan de klinische proef deel te nemen;
   d) er worden geen aansporingen of financiële prikkels gegeven aan de proefpersoon of aan zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, afgezien van een vergoeding voor onkosten en gederfde inkomsten die rechtstreeks verband houden met de deelname aan de klinische proef;
   e) de klinische proef is essentieel met betrekking tot wilsonbekwame proefpersonen en gegevens van vergelijkbare validiteit kunnen niet worden verkregen in klinische proeven bij personen die in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of met andere onderzoeksmethoden;
   f) de klinische proef houdt direct verband met een medische aandoening waaraan de proefpersoon lijdt;
   g) er zijn wetenschappelijke redenen om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef zal leiden tot:
      i) een direct voordeel voor de wilsonbekwame proefpersoon dat groter is dan de risico's en lasten, of
      ii) enig voordeel voor de populatie waarvoor de betrokken wilsonbekwame proefpersoon representatief is wanneer de klinische proef direct verband houdt met de levensbedreigende of de gezondheid ondermijnende medische aandoening waaraan de proefpersoon lijdt en een dergelijke proef voor de proefpersoon slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de wilsonbekwame proefpersoon.
2. *Lid 1, onder g, ii, laat strengere nationale regels, waarbij het uitvoeren van dergelijke klinische proeven op wilsonbekwame proefpersonen wordt verboden wanneer er geen wetenschappelijke redenen zijn om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef een direct voordeel voor de proefpersoon zal opleveren dat groter is dan de risico's en lasten, onverlet.*
3. De proefpersoon neemt voor zover mogelijk deel aan de geïnformeerde toestemmingsprocedure.

Artikel 32 : **Klinische proeven op minderjarigen**

1 Een klinische proef op minderjarigen mag alleen worden uitgevoerd als behalve aan de voorwaarden in artikel 28 ook aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:
   a) de wettelijke vertegenwoordiger heeft zijn of haar geïnformeerde toestemming gegeven;
   b) de minderjarigen hebben de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie op een op hun leeftijd en geestelijke rijpheid afgestemde wijze gekregen van de onderzoekers of de leden van het onderzoeksteam die opgeleid zijn voor of ervaring hebben met het werken met kinderen;
   c) de onderzoeker respecteert de uitdrukkelijke wens van een minderjarige die zich een mening kan vormen en de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie kan beoordelen, om op enig moment niet of niet langer aan de klinische proef deel te nemen;
   d) er worden geen aansporingen of financiële prikkels gegeven aan de proefpersoon of aan zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, afgezien van een vergoeding voor onkosten en gederfde inkomsten die rechtstreeks verband houden met de deelname aan de klinische proef;
   e) de klinische proef is bedoeld om onderzoek te doen naar behandelingen van een medische aandoening die alleen voorkomt bij minderjarigen of de klinische proef is essentieel met betrekking tot minderjarigen voor de validering van gegevens die in klinische proeven bij personen die in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of met andere onderzoeksmethoden zijn verkregen;
   f) de klinische proef houdt direct verband met een medische aandoening waaraan de minderjarige lijdt of is van zodanige aard dat zij uitsluitend op minderjarigen kan worden uitgevoerd;
   g) er zijn wetenschappelijke redenen om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef:
      i) een voordeel voor de betrokken minderjarige zal opleveren dat groter is dan de risico's en lasten, of
      ii) enig voordeel zal opleveren voor de populatie waarvoor de betrokken minderjarige representatief is en slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de minderjarige.
2. De minderjarige neemt op een op zijn leeftijd en geestelijke rijpheid afgestemde wijze deel aan de geïnformeerde toestemmingsprocedure.
3. Wanneer de minderjarige in de loop van de klinische proef volgens het recht van de betrokken lidstaat de leeftijd bereikt waarop hij juridisch gezien zijn geïnformeerde toestemming kan geven, moet diens geïnformeerde toestemming worden verkregen vooraleer die proefpersoon zijn deelname aan de klinische proef kan verderzetten.

De Verordening begint met vijfentachtig algemene overwegingen/bepalingen[1272], die aan de tekst van de verordening voorafgaan. De eerste bepaling luidt dat de belangen van de proefpersonen altijd voorrang moeten krijgen boven alle andere belangen.[1273]

In Hoofdstuk II van de Verordening staat dat er specifieke aandacht moet zijn voor kwetsbare bevolkingsgroepen.[1274] De aanvraag of toelating van de klinische proef moet worden beoordeeld op grond van specifieke deskundigheid en/of specifiek advies.[1275]

Artikel 31 en artikel 32 gaan over onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen en minderjarigen:

- Er mogen geen aansporingen of financiële prikkels worden gegeven om de besluitvorming van de vertegenwoordigers/wilsonbekwame te beïnvloeden.[1276]
- Het onderzoek moet groepsgebonden en groepsgericht zijn.[1277]
- Er moeten wetenschappelijke redenen zijn om aan te nemen dat het onderzoek therapeutisch is voor de proefpersoon, dat wil zeggen een voordeel zal opleveren dat groter is dan het risico en de belasting.[1278]
- Of er moeten wetenschappelijke redenen zijn om aan te nemen dat het onderzoek enig voordeel zal opleveren voor de groep waartoe de proefpersoon behoort. In dat geval dienen het risico en de belasting van deelname minimaal te zijn ten opzichte van de standaardbehandeling.[1279]
- De voorschriften voor het bepalen van de wettelijke vertegenwoordigers worden aan de wetgeving in de lidstaten overgelaten.[1280]
- Strengere wetgeving in lidstaten die niet-therapeutisch onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen verbiedt, blijft onverlet.[1281]
- Laatstgenoemde bepaling geldt niet voor onderzoek met minderjarigen.

De impliciete aanname bij de - in de Verordening gegeven - criteria voor risico en belasting is dat minderjarigen/meerderjarige wilsonbekwamen, die al risicovolle en belastende handelingen ondergaan, daaraan zijn gewend en daarom meer kunnen verdragen. In sommige gevallen is dit wellicht een juiste aanname, in andere gevallen zijn de handelingen misschien juist traumatisch voor deze wilsonbekwame proefpersonen, omdat ze al weten hoe onaangenaam of pijnlijk ze zijn.[1282]

[1272] Verordening EU 2014, (1)-(85).
[1273] Verordening EU 2014, (1).
[1274] Er worden meer kwetsbare bevolkingsgroepen genoemd zoals zwangere en zogende vrouwen. Hier wordt alleen gefocust op minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen.
[1275] Verordening EU 2014, II art. 10 lid 1 en 2.
[1276] Verordening EU 2014, V art. 31 en art. 32 lid 1 sub d.
[1277] Verordening EU 2014, V art. 31 en art. 32 lid 1 sub e en f.
[1278] Verordening EU 2014, V art. 31 en art. 32 lid 1 sub g i.
[1279] Verordening EU 2014, V art. 31 en art. 32 lid 1 sub g ii.
[1280] Verordening EU 2014, (27).
[1281] Verordening EU 2014, V art. 31 lid 2.
[1282] Zie H16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen; Documentaire 'Pilotenmasker'.

In het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' zit geen prikkel voor onderzoekers om risico en belasting in het algemeen zo laag mogelijk te houden. Dit is een gemiste kans. Die prikkel zou er zijn geweest indien de eis voor risico en belasting in het algemeen 'minimaal' zou zijn, maar in uitzonderingsgevallen - als het wetenschappelijk belang groot is voor de groep waartoe de proefpersoon behoort - 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling'. Dan was de transparante en toetsbare uitzonderingsgrond gecreëerd waarop Westra doelde[1283] *en was de prikkel om risico en belasting te minimaliseren behouden gebleven.*

18.5 Reacties op Europese Verordening

De NVK en patiënt-oudervereniging[1284] schreven in een brief aan de minister[1285] dat het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' uit de Verordening ruimer is dan het criterium 'hoogstens in geringe mate meer dan minimaal' in het wetsvoorstel van de minister[1286], maar minder ruim dan het amendement Tellegen en Dijkstra[1287]. Het amendement wil voorkomen dat er een absolute bovengrens is voor risico en belasting.

In de brief schrijven de NVK en patiënt-oudervereniging dat het criterium uit de Europese Verordening slechts verruiming van de onderzoeksmogelijkheden geeft indien er een standaardbehandeling voorhanden is, maar dat die er bij veel onbehandelbare aandoeningen en chronische ziekten van kinderen niet is. Kinderen met onbehandelbare ziekten krijgen langdurige symptoombehandeling met medicijnen waarvan 'de waarschijnlijk serieuze bijwerkingen op lange termijn' onbekend zijn. In zulke gevallen moet - zo staat in de brief - de symptoombehandeling als standaardbehandeling worden gezien.

De minister onderkende het probleem dat er niet altijd een standaardbehandeling voorhanden is en schreef in een brief aan de Tweede Kamer[1288] 'dat bij de bepaling van 'minimale risico's en belasting in verhouding tot de standaardbehandeling' ook mag worden meegenomen wat patiënten in het kader van symptoombestrijding of andere niet curatief ingezette behandelingen zijn gewend'.

'De Europese wetgever heeft immers geen onderscheid beoogd tussen curatieve en niet-curatieve behandelingen. De essentie van het relatieve karakter - van het criterium in de Verordening - is dat het gaat om wat als minimale risico's en belasting kan worden beschouwd ten opzichte van wat de potentiële proefpersoon gewend is te ondergaan.'[1289]

[1283] Zie H17.1 Onderzoek Westra.
[1284] NVK, VSOP, VOKK, Duchenne Parent Project.
[1285] Bijlage Kamerstukken II, 2013/2014, 33508, nr. 12.
[1286] Zie H18.1 Wijzigingsvoorstel 33508.
[1287] Zie H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer.
[1288] Kamerstukken II, 2013/2014, 33508, nr. 12.
[1289] Kamerstukken II, 2013/2014, 33508, nr. 12, p. 6.

In de brief kondigt de minister aan het wetsvoorstel aan te passen betreffende de normen voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Zij kondigt tevens aan de leeftijdsgrens waarop minderjarigen zelfstandig mogen beslissen over deelname aan onderzoek te verlagen (op advies van de NVK).

'De commissie Kinderarts, Ethiek en Recht van de NVK heeft zich gebogen over de aanbeveling uit het Advies Commissie Doek om die grens te verlagen van 18 naar 16 jaar. Genoemde commissie van de NVK stelt dat er op cognitief niveau weinig verschil is tussen, 16-,17- en 18-jarigen en dat zij op hetzelfde niveau in staat zijn om keuzen te overzien.'[1290]

De minister schrijft 'dat het verschil in leeftijd waarop zelfstandig toestemming mag worden gegeven in de WGBO en de WMO niet is ingegeven door de cognitieve vaardigheden van de minderjarigen maar is ingegeven met oog op bescherming. In de praktijk is echter gebleken dat het hoge beschermingsniveau soms haar doel voorbijschiet. Bovendien waarborgt de toetsing door een METC dat proefpersonen niet aan onnodige risico's of een te hoge belasting worden blootgesteld'.

'De belangrijkste waarborg is echter nog steeds de weloverwogen beslissing van de proefpersoon zelf', aldus de minister. 'Uit het advies van de commissie van de NVK is gebleken dat potentiële proefpersonen vanaf 16 jaar goed tot een weloverwogen beslissing over deelname aan onderzoek in staat zijn.'[1291]

De minister schrijft 'dat zij voornemens is om de leeftijdsgrens voor deze beslissing - in lijn met de WGBO en de wetgeving voor orgaandonatie - te verlagen naar 16 jaar.[1292] De Verordening laat dit toe'. In de Europese Verordening wordt 'minderjarige' gedefinieerd als 'een proefpersoon die volgens het recht van de betrokken lidstaat jonger is dan de leeftijd waarop men wettelijk bevoegd is geïnformeerde toestemming te geven'.[1293]

18.6 Tweede Nota van wijziging 33508

In de Tweede Nota van wijziging WMO van 24 maart 2015 stelt de minister voor om 'minderjarigen' te vervangen door 'proefpersonen die de leeftijd van 16 jaar nog niet hebben bereikt' en 'meerderjarige wilsonbekwamen' door 'proefpersonen die niet in

[1290] Kamerstukken II, 2013/2014, 33508, nr. 12, p. 2.
[1291] Het is opmerkelijk dat in ongeveer dezelfde tijd de leeftijdsgrens voor het kopen van alcohol is verhoogd van 16 naar 18 jaar vanuit de redenering dat kinderen moeten worden beschermd; Kamerstukken II; 2012/2013, 33341, nr. 3. Zie ook H16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen.
[1292] Kamerstukken II, 2013/2014, 33508, nr. 12, p. 3.
[1293] Verordening EU 2014, II art. 2 lid 2 sub 18; Kamerstukken II, 2013/2014, 33508, nr. 13, p. 7.

staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake'.[1294] Waar 'achttien jaar' stond komt 'zestien jaar' te staan.[1295] Het criterium 'ten hoogste in geringe mate meer dan minimaal' wordt vervangen door 'minimaal in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening' in artikel 3 sub d.[1296]

Artikel 3
1. De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven, indien:
.....
d. het onderzoek slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon in het geval van wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen, met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake;

De minister schrijft het 'om redenen van consequentie en duidelijkheid' wenselijk te vinden één norm te stellen voor al het niet-therapeutisch onderzoek.[1297] De Verordening geldt alleen voor onderzoek met geneesmiddelen, maar de minister memoreert 'dat bij (de totstandkoming van) de WMO niet de aard van het onderzoek voorop heeft gestaan - onderzoek met geneesmiddelen of ander medisch-wetenschappelijk onderzoek - maar steeds de consequenties van deelname aan onderzoek voor de proefpersoon'. Derhalve wil zij 'dezelfde normen laten gelden voor niet-geneesmiddelenonderzoek'.

Zij stelt ook voor 'de wet gelijk te trekken voor minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. De aandacht is sinds het Advies Commissie Doek vooral uitgegaan naar onderzoek met minderjarigen.[1298] Er is echter evenzeer onderzoek nodig naar de specifieke aandoeningen van meerderjarige wilsonbekwamen, bijvoorbeeld naar dementie'.[1299] De minister vindt 'dat het voor de hand ligt voor beide groepen dezelfde norm te hanteren, hoewel de Verordening ruimte laat om niet-therapeutisch onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen anders te regelen of zelfs te verbieden'.[1300]

[1294] Art. 6 lid 1 sub a t/m c, art. 13e, art. 13f, art. 16 lid 2 sub a; Kamerstukken II, 2014/2015, 33508, nr. 13, p. 1-3.
[1295] Art. 4; Kamerstukken II, 2014/2015, 33508, nr. 13, p. 1.
[1296] Kamerstukken II, 2014/2015, 33508, nr. 13, p. 1.
[1297] Kamerstukken II, 2014/2015, 33508, nr. 13, p. 3-5.
[1298] Er is kennelijk actief druk uitgeoefend door met name VOKK en DPP, zoals blijkt uit de voorbeelden die worden genoemd in het Advies Commissie Doek (Zie H16.7 Medische aspecten) en de voorbeelden op p. 10 van het Toetsingskader CCMO/NVMETC (Zie ook H19.9 Proportionaliteitsbepaling). Het blijkt ook uit de logo's boven de brandbrief van 14 januari 2014 aan de Tweede Kamer (Zie 18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer).
[1299] Er zijn geen organisaties of instanties geweest die de belangen van specifieke groepen meerderjarige wilsonbekwamen onder de aandacht hebben gebracht. Zie ook H22.1 Conclusies en aanbevelingen.
[1300] Kamerstukken II, 2014/2015, 33508, nr. 13, p. 5.

18.7 Mondelinge behandeling in de Tweede Kamer[1301]

Bij de mondelinge behandeling in de Tweede Kamer waren de woordvoerders van alle fracties zich bewust van het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid'.[1302] Twee woordvoerders (PvdA, D66) onderstreepten vooral de noodzaak:
- 'Er kan te weinig'.
  'Nederland loopt achter bij het buitenland'.
  'Innovatie is belangrijk'.

De andere vijf (SP, CDA, CU, PVV en VVD) gingen ook expliciet in op de andere kant van het dilemma:
- 'Kinderen die al heel veel hebben meegemaakt verdienen onze bescherming'.
- 'Zoektocht naar de juiste balans'.
- 'Kan het zijn dat ernstig zieke kinderen een behandeling wordt ontzegd bij niet-therapeutisch onderzoek?'
- 'Goed dat het 'nee, tenzij'-principe niet wordt losgelaten'.
- 'Kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen hebben ook bescherming nodig',
- 'Zeker minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen dienen door de overheid te worden beschermd tegen de experimenteerdrift en publicatiedrang van onderzoekers'.
- 'Huidige wetsvoorstel is een mooi compromis'.

Alle woordvoerders brachten naar voren 'dat geneesmiddelen tot nog toe vooral op volwassenen zijn getest, de dosering bij kinderen vaak onbekend is en er off-label wordt voorgeschreven'. Alleen de minister zei: 'het gaat vooral om het mogelijk maken van fase-1-onderzoek met wilsonbekwamen'.

Er was van tevoren contact geweest tussen de fracties en vertegenwoordigers van de verenigingen die in 2014 een brandbrief naar de minister stuurden (NVK, VOKK, DPP en VSOP).[1303] Veel argumenten waren afkomstig uit de brandbrief en uit het Advies Commissie Doek:
- 'In het buitenland kan veel meer, waardoor kinderen hier succesvolle behandelingen wordt ontzegd'.
- 'In Nederland kan nog geen onderzoek met wilsonbekwamen plaatsvinden'.
- 'Het is geregeld voorgekomen dat hier afgekeurd onderzoek wel in het buitenland kon plaatsvinden'.
- 'Een bovengrens houdt belangrijk onderzoek tegen'.
- 'Kinderen die veel hebben meegemaakt zijn veel wijzer dan hun leeftijdgenoten'.
- 'Het is voor kinderen belangrijk anderen hoop te kunnen geven'.

[1301] Hand. TK 2015/2016, 5-9-1/21.
[1302] Kooiman (SP), Arib (PvdA), Keijzer (CDA), Dik-Faber (CU, tevens namens SGP), Dijkstra (D66), Klever (PVV) en A. Rutte (VVD).
[1303] Zie H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer.

De situatie van jonge kinderen en baby's werd niet genoemd; zoals dat evenmin in het Advies Commissie Doek gebeurde.

Verder werden er vragen gesteld over 'standaardbehandeling': 'geldt symptoombestrijding ook als standaardbehandeling?' Mevrouw Dik-Faber (CU) vroeg 'hoe wordt voorkomen dat geldt: hoe zwaarder iemands behandeling, hoe gemakkelijker zwaarder onderzoek wordt toegestaan?' Als enige problematiseerde zij daarmee het impliciete principe 'wie al veel te verdragen heeft kan er nog wel wat bij hebben'. De minister antwoordde: 'CCMO en medisch-ethische toetsingscommissies toetsen heel goed op individuele situaties'.

Het derde en vierde niveau van onderzoeksethiek werden hier door elkaar gehaald door de minister: de toetsing van het protocol door een toetsingscommissie en het bepalen of een individuele patiënt inclusie aankan door een arts-onderzoeker in samenspraak met ouders en de patiënt zelf indien mogelijk.

Dit onjuiste beeld van toetsing is afkomstig uit het Advies Commissie Doek.[1304] Het leefde ook bij de heer A. Rutte (VVD) die meermaals betoogde dat toetsingscommissies toetsen op de individuele omstandigheden van de patiënt. Deze misvatting - later rechtgezet in het Toetsingskader van CCMO en NVMETC - speelde een belangrijke rol in de onderbouwing van een amendement dat tijdens de plenaire behandeling werd ingediend door Dijkstra (D66) en A. Rutte (VVD).[1305]

Er was consensus over het verlagen van de leeftijd voor zelfstandig beslissen naar 16 jaar onder het mom van 'gelijktrekking met de WGBO'. Dat er verschil is tussen behandeling en deelname aan niet-therapeutisch onderzoek - de reden waarom destijds bewust is gekozen voor 18 jaar in de WMO - werd door geen van de woordvoerders genoemd. Volgens de minister 'kenmerkt zorgaanbod zich doorgaans door een hulpvraag van de patiënt, maar het zorgaanbod wordt niet door de patiënt bepaald'.

Mevrouw Klever (PVV): 'het is opmerkelijk dat de Kamer vindt dat een 16-, 17-jarige zelfstandig kan beslissen om mee te doen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan de consequenties op lange termijn niet helemaal te overzien zijn, maar dat diezelfde 16-, 17-jarige door dezelfde Kamer niet in staat wordt geacht te beslissen of hij wel of niet een alcoholisch drankje mag nuttigen'.

[1304] Zie H16.5 Ethische aspecten in het Advies Commissie Doek.
[1305] Zie H18.8 Amendementen en H19.7 Toetsingskader CCMO en NVMETC.

18.8 Amendementen

Allen konden zich vinden in het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling'. Het amendement Tellegen en Dijkstra dat een absolute bovengrens in de wet zou voorkómen, ging het niet halen.[1306] Mevrouw Dijkstra (D66) vroeg: 'als er überhaupt geen sprake is van een standaardbehandeling hoe kun je dan de relativiteit bepalen van een onderzoek?' De minister: 'Bij ziekten waarbij geen behandeling mogelijk is bestaat de behandeling vaak uit symptoombestrijding….' Dijkstra: 'Je kijkt dan dus naar de aard en ernst van de aandoening van de betreffende persoon?' De minister: 'Dat telt allemaal mee. Niet alleen de situatie van de proefpersoon en de ernst van de ziekte tellen mee, maar ook wat iemand gewend is te ondergaan….. Uiteindelijk bepaalt de toetsingscommissie wat al dan niet is toegestaan in de relativiteit van die behandeling'. De heer A. Rutte benadrukte 'dat bij de toetsing moet worden gekeken naar de persoonlijke omstandigheden.'[1307]

Dijkstra (D66) en A. Rutte (VVD) dienden een nieuw amendement in waarin wordt voorgesteld een tweede lid toe te voegen aan artikel 3, luidende:

> Indien geen sprake is van standaardbehandeling als bedoeld in het eerste lid, onderdeel d, kan de bevoegde commissie, onverminderd het eerste lid, een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven indien het onderzoek slechts een minimaal risico en minimale belasting inhoudt gezien de aard en ernst van de aandoening van de proefpersoon in het geval van wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen, met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake.

Een tweede amendement werd ingediend door mevrouw Dik-Faber (CU) die voorzag dat op middelbare scholen 16-en 17-jarigen zouden worden geronseld voor betaalde deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek zoals dat gangbaar is onder studenten aan de universiteiten. Zij wilde voorkomen dat 16-en 17-jarigen omwille van financiële argumenten de keuze zouden maken om deel te nemen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. In het amendement wordt voorgesteld aan artikel 3 een nieuw onderdeel sub g toe te voegen luidende:

> dat redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek indien de proefpersoon de leeftijd van achttien jaar nog niet heeft bereikt.

[1306] Zie H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer.
[1307] Zie hierboven.

In aansluiting daarop een nieuw sub h luidende:

> dat redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet in onevenredige mate van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek indien de proefpersoon de leeftijd van achttien jaar heeft bereikt.

Op 29 september 2015 stemde de Tweede Kamer in met het gewijzigde wetsvoorstel inclusief de beide amendementen.[1308]

[1308] Hand. TK 2015/2016, 7-16-1.

Hoofdstuk 19

Eerste Kamer en toetsingskader

Toen het wetsvoorstel was aangenomen in de Tweede Kamer bogen de leden van de vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de Eerste Kamer zich erover en vroegen opnieuw aandacht voor de morele pijnpunten.

19.1 Vragen aan de minister

Allereerst wordt in het voorlopig verslag van vaste commissie voor VWS[1309] de morele kernvraag gesteld:

- 'In hoeverre is het te verantwoorden om kinderen en wilsonbekwame volwassenen die niet in staat zijn zelf autonome toestemming te geven, te includeren in medisch-wetenschappelijk onderzoek waar ze zelf geen direct baat bij kunnen verwachten?'
- 'Hoe ziet de regering de intrinsiek complexe afweging ten aanzien van voortgang en innovatie in medisch-wetenschappelijk onderzoek enerzijds en het welzijn van de minderjarige of wilsonbekwame proefpersoon anderzijds'?

Daarmee samenhangend:

- 'Hoe ziet de regering *de proportionaliteit* van risico's, belasting en baten, als de standaardbehandeling van de aandoening in de klinische context zeer risicovol en belastend is? Is dan zeer risicovol en belastend medisch-wetenschappelijk onderzoek gerechtvaardigd?'[1310]
- 'Naarmate de medische behandeling van de wilsonbekwame zwaarder is, mag deze aan ingrijpender en risicovoller wetenschappelijk onderzoek worden onderworpen? Cynisch gezegd: wie het al zwaar heeft, kan er nog wel wat bij hebben, ook al snapt hij of zij in feite niet wat er gebeurt?'[1311]
- 'Zijn er voorbeelden te noemen van risico's die vergeleken met de standaardbehandeling minimaal zijn?'[1312]
- 'Welke ingrijpende maatregelen worden mogelijk met het nieuwe criterium?'[1313]
- 'De verruiming van de mogelijkheden voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen dient, voor zover hiertoe al zou moeten worden overgegaan, dan toch in elk geval beperkt te blijven tot wetenschappelijk en/of maatschappelijk zeer belangrijk onderzoek. Deelt de regering deze opvatting en zo ja, waarom heeft zij deze eis niet uitdrukkelijk in het wetsvoorstel neergelegd?'[1314]

- 'Aan welke invulling van minimaal risico denkt de regering in een situatie waarin een patiënt zeer ernstig en onbehandelbaar ziek is en geen standaardbehandeling meer voorhanden is?
- Hoe ziet de regering de proportionaliteit van risico's, belasting en baten in dergelijke situaties? Is in dat geval zeer risicovol en belastend medisch-wetenschappelijk

[1309] De voor dit proefschrift meest relevante vragen van de commissie zijn weergegeven. Cursivering S. Repelaer van Driel.
[1310] D66-fractie.
[1311] Dute 2014, p. 2250, geciteerd door de SP-fractie.
[1312] D66-fractie.
[1313] PVV-fractie.
[1314] SP-fractie.

onderzoek met kinderen en volwassen wilsonbekwamen, dat hun niet ten goede komt, gerechtvaardigd?'[1315]
- 'Hoe en door wie worden er *grenzen* geformuleerd aan risico's en belasting die nog acceptabel zijn?'[1316]
- 'Welke risico's en welke belasting zijn hiermee toegestaan en welke niet, waar ligt precies de grens?'[1317]
- 'Worden het minimale risico en de minimale belasting bepaald op groepsniveau of op patiëntniveau en door wie?
- Wat is de minimale belasting en het minimale risico als er geen standaardbehandeling is?
- De CCMO kan dan wel een toetsingskader vaststellen, maar het is aan de wetgever om hiervoor het speelveld af te bakenen.'[1318]

- 'Het begrip *standaardbehandeling* speelt een belangrijke rol. In de internationale literatuur is veel discussie over het begrip standaardbehandeling. Sommigen verstaan eronder wat de medische beroepsgroep als geaccepteerde behandeling beschouwt, anderen wat medische professionals gewoon zijn te doen in de praktijk. Wat verstaat de regering onder standaardbehandeling?'[1319]

- 'Hoe moet de *vertegenwoordiger* afwegen of hij wel of geen (plaatsvervangende) toestemming dient te geven voor deelname van het kind of de wilsonbekwame aan niet-therapeutisch onderzoek? Van een vertegenwoordiger mag immers worden verwacht dat deze steeds handelt in het belang van degene die hij vertegenwoordigt. Bij niet-therapeutisch onderzoek heeft de betrokkene per definitie geen belang.
- Als een vertegenwoordiger (vanwege het beschermen van de wilsonbekwame) geen toestemming wil verlenen voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, kan hij dan bijvoorbeeld (tijdelijk) uit de ouderlijke macht worden ontzet, zoals dat bij een standaardbehandeling kan?'[1320]

- 'Hoe zit het met het *internationale recht* en *internationale verdragen*? 'In hoeverre is het, gezien de ook op zieke kinderen/zieke wilsonbekwamen van toepassing zijnde mensenrechten, te rechtvaardigen dat zieke kinderen/zieke wilsonbekwamen, op grond van de voorgestelde wetgeving - meer dan nu al het geval is - risico's moeten lopen (waaronder de kans op blijvende schade) en angsten, pijn en ongemakken moeten ondergaan voor onderzoek, dat hen niet ten goede komt en waarbij zij zelf niet in staat zijn om hier ja/nee tegen te zeggen?'[1321]

[1315] D66-fractie.
[1316] D66-fractie.
[1317] SP-fractie.
[1318] SP-fractie.
[1319] D66-fractie; SP-fractie.
[1320] SP-fractie.
[1321] SP-fractie.

- 'Kan de regering uitleggen waarom zij de visie van het Mensenrechtencomité van de Verenigde Naties - dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen volstrekt ontoelaatbaar vindt - niet deelt? Hoe denkt de regering te zijner tijd aan het Mensenrechtencomité te kunnen uitleggen dat Nederland, in weerwil van de kritiek van dit comité, zelfs tot een verruiming van de criteria voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen is overgegaan?'[1322]
- 'Het is op zich al verwonderlijk dat binnen de EU een verordening tot stand komt, waardoor de meeste lidstaten - namelijk alle landen die het Verdrag inzake de Rechten van de Mens en Biogeneeskunde (VRMB) hebben geratificeerd (waartoe Nederland niet behoort) - gedwongen worden in strijd met hun verdragsverplichting te handelen. Veel erger is dat straks binnen de EU en binnen Nederland, beschaafde landen toch, wilsonbekwame proefpersonen aan ingrijpende onderzoekshandelingen kunnen worden onderworpen, zonder daar ook maar enig belang bij te hebben en zelfs zonder te beseffen dat zij proefkonijnen zijn. De vooruitgang van de medische wetenschap is een groot goed, maar mag niet over de rug van de zwaksten van de samenleving gaan.'[1323]
- 'Kan de regering aangeven wanneer Nederland het VRMB[1324] zal ratificeren? Wanneer Nederland dit niet gaat doen, is de reden dan dat dit in strijd is met onderhavige wetgeving? Heeft Nederland dit gedeeld met alle landen die het VRMB hebben geratificeerd?'[1325]

19.2 Memorie van Antwoord

Als antwoord op de vragen over risico's en belasting en over 'standaardbehandeling' schreef de minister in de Memorie van Antwoord dat risico's en belasting altijd minimaal moeten zijn ten opzichte van 'wat proefpersonen gewend zijn te ondergaan' in het kader van òf standaardbehandeling òf behandeling van symptomen òf zorg bij een ernstige ziekte. Dit is een relatief criterium, daarom zijn er volgens haar geen harde grenzen te noemen.

De beschermende stappen zijn, memoreert de minister: dat onderzoekers en verrichters wettelijk verplicht zijn risico's en belasting te minimaliseren in het onderzoeksprotocol. Het onderzoek kan niet met een andere categorie proefpersonen worden uitgevoerd en het moet groepsgebonden en groepsgericht zijn. Risico's, belasting en baten van het onderzoek worden vervolgens gewogen door een toetsingscommissie en het protocol wordt alleen goedgekeurd indien die weging positief uitvalt. De CCMO en NVMETC bereiden een toetsingskader voor ten dienste van die weging.[1326]

[1322] SP-fractie.
[1323] SP-fractie.
[1324] In het voorgaande Verdrag van Oviedo genoemd.
[1325] SP-fractie.
[1326] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. D, p. 2, 3, 5 en 8.

De minister haalt het Advies Commissie Doek aan waaruit zou blijken dat patiënten met een ernstige aandoening de lasten van een onderzoek niet op dezelfde manier zullen ervaren als gezonde proefpersonen. Verder dat minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen niet alleen als object moeten worden gezien, maar ook als subject, als drager van rechten en dat zij vaak graag willen meedoen uit altruïstische overwegingen.[1327]

Op de internationaalrechtelijke vragen antwoordt de minister dat zij per brief van 25 maart 2015 heeft aangegeven dat Nederland het Verdrag van Oviedo niet zal ratificeren. Het onderhavige wetsvoorstel is één van de voorbeelden waarbij de Nederlandse wetgeving of wetsvoorstellen op gespannen voet staan met de gedetailleerde uitwerking in het Verdrag.[1328] Daarom wordt het verdrag niet geratificeerd.

De mensenrechten van zieke minderjarige en meerderjarige wilsonbekwamen worden volgens de minister in Nederland gerespecteerd doordat de Nederlandse wet een 'nee, tenzij-principe' hanteert. Onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen is verboden, tenzij aan de 'strenge' criteria in de wet wordt voldaan.[1329]

De minister constateert dat het standpunt van het VN-Mensenrechtencomité - dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen niet toelaatbaat is - te strikt is en niet door andere internationale documenten - het Verdrag van Oviedo, de Europese Verordening en de Verklaring van Helsinki - wordt gedeeld.[1330]

19.3 Nadere vragen en Tweede Memorie van Antwoord.

De leden van de vaste commissie voor VWS van de Eerste Kamer[1331] waren nog niet tevreden met de Memorie van Antwoord en stuurden in hun verslag nadere vragen naar de minister:

- 'Waarop baseert de regering het 'dat palliatieve patiënten de lasten van een onderzoek over het algemeen niet op dezelfde manier ervaren als gezonde proefpersonen?'[1332]

- Opnieuw wordt gevraagd naar een nadere specificatie van de procedures die mogelijk worden[1333] en naar een nadere verklaring van wat onder 'standaardbehandeling' wordt verstaan?[1334]

[1327] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. D, p. 2, 6 en 7.
[1328] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. D, p. 5.
[1329] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. D, p. 6.
[1330] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. D, p. 4,5.
[1331] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. E.
[1332] D66-fractie.
[1333] D66-fractie; PVV-fractie; SP-fractie.
[1334] D66-fractie.

De SP-fractie:
- 'Voor welk probleem is dit wetsvoorstel een oplossing en waarop baseert de regering het precies dat dit een probleem is?'
- 'Heeft de regering onderzoek laten doen naar de staat van het kindergeneeskundig onderzoek in Nederland en zo ja, wat was de uitkomst hiervan?'
- 'Is er bewijs voor dat er onderzoeksvoorstellen zijn afgewezen enkel op grond van het criterium 'minimaal risico en minimale belasting'?'
- 'Waarom kiest de regering ervoor om het criterium 'minimaal risico en minimale belasting' te verruimen, in plaats van de infrastructuur voor kindergeneeskundig onderzoek te verbeteren'?

Voorts:
- 'Wie toetst er of de risico's en de belasting geminimaliseerd zijn en de proportionaliteitsafweging positief uitvalt? Wie houdt toezicht op de praktijk?'
- 'Wie behartigt de belangen van de minderjarige en de meerderjarige wilsonbekwame gedurende het onderzoek?'
- 'Hoe kunnen ouders de vermoedelijke wil van hun minderjarige kind - bijvoorbeeld een baby bepalen?
- Hoe kunnen vertegenwoordigers de vermoedelijke wil vaststellen bij zwaar dementerenden of zwaar gehandicapten die zelf niet meer in staat zijn hun wil te bepalen?
- 'Hoe kan worden uitgesloten dat ouders/vertegenwoordigers zich bij hun keuze laten leiden door bijvoorbeeld de angst dat bij weigering een baby de benodigde goede zorg wordt onthouden?'

En nogmaals[1335]:
- 'Deze verruiming zou beperkt moeten blijven tot wetenschappelijk en/of maatschappelijk zeer belangrijk onderzoek.'

De Tweede Memorie van Antwoord was teleurstellend. Er stond weinig in dat wezenlijk verhelderend was. De minister brengt in de tweede Memorie van Antwoord alles terug naar de toetsingscommissies, de proportionaliteitsbepaling, het Advies Commissie Doek en het in voorbereiding zijnde Toetsingskader door CCMO en de NVMETC. [1336]

De toetsingscommissies worden voorgesteld als de ideale waakhonden die alle te hoge risico´s eruit zouden halen en erop toe zouden zien dat alleen heel belangrijk medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd. Toetsingscommissies zouden erop toezien dat in de praktijk geen kinderen die het niet aankunnen worden geïncludeerd. Daarop zouden ook onderzoekers toezien, volgens de minister.

[1335] Ook in het voorlopig verslag van de vaste commissies voor VWS, Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. B.
[1336] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. F.

De minister leek zich niet ervan bewust te zijn dat uit de evaluaties van de WMO en ander onderzoek is gebleken dat de praktijk van het toetsen niet ideaal is. Er zijn hardnekkige problemen met informed consent[1337], toetsingscommissies zijn gewoon bijna al het onderzoek goed te keuren.[1338] Toetsingscommissies hebben niet de macht en de middelen om toezicht te houden op de praktijk.[1339]

Mogelijk liep zij in de Tweede Memorie van Antwoord vooruit op de aanscherping van het toetsen in het Toetsingskader van CCMO en NVMETC[1340], maar zij ging voorbij aan de terechte vraag of het niet beter zou zijn de invulling van het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' in de verschillende situaties in de wet te verankeren.

De minister leek zich niet bewust te zijn van de belangen - waaronder commerciële en carrièrebelangen - die het plaatje minder ideaal maken dan de minister het voorstelde.[1341]

Steeds werd door de minister de proportionaliteitsbepaling aangehaald. 'Eerst de uitvoerder en de verrichter en later de toetsingscommissies wegen de risico's en belasting af tegen het nut van het onderzoek', stelde zij gerust.

De minister zag dit als een volkomen vanzelfsprekende utilitaristische weging. Zij leek zich niet bewust te zijn dat dit bij niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen een interpersoonlijke weging[1342] is. Dat het een groot moreel en juridisch probleem is - wanneer de één bepaalt dat de ander risico's moet lopen voor wat die ene een goed doel vindt, zonder dat die ander dit ten volle kan beseffen. Zo'n interpersoonlijke weging is moreel gezien eigenlijk onaanvaardbaar - dit is het kernpunt van de problematiek rond niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen - en daarom zijn er steeds strenge regels geweest.[1343]

Verder haalde de minister in antwoord op de vragen over de rechten en de belastbaarheid van (jonge) kinderen steeds het Advies Commissie Doek aan. Aannames en nog niet bevestigd onderzoek in het Advies Commissie Doek werden gepresenteerd als feiten. 'Kinderen zijn van nature altruïstisch[1344]en moeten niet als object, maar als subject worden beschouwd.'[1345] De SP-vragen naar de onderbouwing van de noodzaak voor meer onderzoek met kinderen werden beantwoord met een verwijzing naar het Advies Commissie Doek. Die heeft geconstateerd dat het nodig is.[1346]

1337 Zie H6.6 Waarde van onderzoek t/m H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling.
1338 Zie H6.10 Resultaten van toetsing.
1339 Zie H7.4 Toezicht en controle.
1340 Zie H19.7 Toetsingskader CCMO en NVMETC t/m 19.10 Uitvoering van onderzoek.
1341 Zie H7.1 Belangen en H11. Arts en Onderzoeker - doelen en belangen.
1342 Zie H2.3 Ethische theorieën en principes en H17.3 Aanbevelingen Advies Commissie Doek.
1343 Zie H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen.
1344 Advies Commissie Doek p. 29. Zie ook H16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen.
1345 Advies Commissie Doek p. 26. Zie ook H16.4 Internationale juridische aspecten.
1346 Advies Commissie Doek, p. 7.

De minister leek vastbesloten de wetswijziging erdoor te krijgen en liet relevante vragen van de SP uit de vaste commissie voor VWS van de Eerste Kamer onbeantwoord.

De vraag: 'Voor welk probleem is dit een oplossing?' En: 'Is er onderzoek gedaan naar de staat van het kindergeneeskundig onderzoek in Nederland? Welk onderzoek is afgewezen vanwege te krappe criteria in de WMO?[1347] Waarom wordt gekozen voor verruiming van de wet en niet voor verbetering van de infrastructuur?'[1348] De minister ging ook niet in op de terechte twijfel of het mandaat van ouders en vertegenwoordiging niet is beperkt tot wat in het belang is van de vertegenwoordigde.[1349] Evenmin op het gevaar van onvrijheid van ouders die instemmen uit angst dat hun kind immers goede zorg zal worden onthouden. Enz.

19.4 Mondelinge behandeling in de Eerste Kamer[1350]

Tijdens de mondelinge behandeling van de wetswijziging in de Eerste Kamer wees mevrouw Bredenoord (D66) erop dat de voorgestelde verruiming een grote verschuiving is. Een verschuiving van een 'protectieparadigma', waarop de huidige WMO nog sterk leunt, naar een 'participatieparadigma' waarin proefpersonen een zo gelijkwaardig mogelijke partner zijn in medisch-wetenschappelijk onderzoek. In feite een verschuiving van 'nee, tenzij' naar 'ja, mits'. De minister stelde dat het 'nee, tenzij'-beleid blijft, omdat onderzoek met wilsonbekwamen nog steeds aan strenge voorwaarden moet voldoen.

'Bij de nu voorgestelde relatieve inschatting moet gaan worden gedifferentieerd naar verschillende aandoeningen en behandelingen en maakt het uit of kinderen en andere wilsonbekwamen nog een 'therapeutic window' hebben', betoogde Bredenoord. En: 'Wie houdt de belasting van patiënten in de gaten?'

'Dat doen de toetsingscommissies', antwoordde de minister. Bredenoord problematiseerde de optimistische kijk op de toetsing van de minister. 'CCMO en METC's zijn niet meer betrokken bij de uitvoering van onderzoek als het protocol eenmaal is goedgekeurd. Een METC monitort geen individuele gevallen'. Zij benadrukte dat het belangrijk is dat dit gebeurt bij onderzoek met zulke kwetsbare proefpersonen. De minister vond toetsing voldoende en wees op stoppen van het onderzoek bij verzet en op de mogelijkheid voor ouders/vertegenwoordigers om hun kind/de vertegenwoordigde uit het onderzoek te halen.

De minister stond positief tegenover de suggestie van Bredenoord om innovatieve manieren te stimuleren om kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen beter bij het onderzoek te betrekken en de belasting in kaart brengen, bijvoorbeeld door een app met smileys. De geregistreerde belasting zou kunnen worden teruggekoppeld naar

1347 Zie ook H17.1 Onderzoek Westra en H17.4 Reacties op het Advies Commissie Doek.
1348 Zie ook H20.3 Kanttekeningen bij de medische aspecten.
1349 Zie ook H13.3 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen.
1350 Hand. EK 2015/2016, 11-10-2/21.

een onafhankelijke arts. 'Het is nodig dat er een onafhankelijke instantie meekijkt, die het niet normaal vindt dat kinderen zoveel pijn lijden of zo vaak moeten braken', vond Bredenoord.

Wanneer wilsonbekwame patiënten chemotherapie hebben gehad of als zij ernstig ziek zijn komen zij volgens de nieuwe regeling in aanmerking voor fase-1 onderzoek naar een nieuwe chemotherapie. Bredenoord vroeg aandacht voor de keerzijde daarvan. Ouders realiseren zich vaak niet genoeg dat zij het zieke kind een zwaar offer voor de maatschappij laten brengen en dat zij niet verplicht zijn dat te doen. Zij kunnen de laatste levensmaanden van hun kind ook op ander wijze doorbrengen. Ouders hebben vaak last van de therapeutische misvatting, de hoop dat de therapie toch nog iets zal doen voor het kind zelf. De therapeutische misvatting komt ook voor bij artsen, aldus Bredenoord.

Wederom bracht de minister alles terug naar de toetsing waarbij baten en lasten - alle belangen - zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. De minister leek zich niet te realiseren dat het moreel gezien problematisch is een belang voor de maatschappij en voor toekomstige patiënten af te wegen tegen de individuele belangen van zeer zieke kwetsbare mensen.[1351] Bredenoord stelde voor om de waarborgen voor het ethisch verantwoord ten uitvoer brengen van de verruiming te verstevigen door:

- de therapeutische misconceptie te verminderen
- monitoring van belasting
- aan te moedigen trials zo in te richten dat een proefpersoon er toch baat bij zou kunnen hebben: trials waarin fase-1 en fase-2 onderzoek worden gecombineerd.
- een lerende praktijk.

De minister stond hier niet afwijzend tegenover.

Mevrouw Wezel (SP) stelde de vraag: 'Wat is de legitimatie van de verruiming?' en 'Is er hard bewijs dat die nodig is?'

De minster antwoordde dat de CCMO de noodzaak van verruiming heeft geconstateerd. Ook in het Advies Commissie Doek is die noodzaak geconstateerd. De Commissie Doek heeft laten zien dat verruiming op verantwoorde wijze mogelijk is. Bovendien hebben kinderen - 11-jarige jongens - zelf hierom gevraagd. De minister noemde in het debat met de Eerste Kamer bij wijze van 'pars pro toto' vier keer een onderzoek met 11-jarige jongens met de ziekte van Duchenne, dat vanwege de regelgeving niet in Nederland kon worden goedgekeurd, een onderzoek dat ook in het Advies Commisse Doek is genoemd.[1352] 'In Nederland kan onderzoek niet plaatsvinden dat al geruime tijd wereldwijd gangbaar is', aldus de minister. De situatie van baby's en jonge kinderen kwam wederom niet ter sprake.

[1351] Zie ook H19.3 Nadere vragen en Tweede Memorie van Antwoord.
[1352] Zie H16.7 Medische aspecten in het Advies Commissie Doek.

Wezel bracht de situatie van mensen met beginnende dementie onder de aandacht. Kunnen zij hun wens ten aanzien van deelname aan onderzoek laten registreren, zoals zij hun wensen ten aanzien van donorschap en euthanasie kunnen laten registreren? De minister vond de weg via de huisarts de aangewezen weg hiervoor.

Wezel vroeg verder om nadere precisering van het begrip 'standaardtherapie'. 'Kan dit betekenen dat naarmate de medische behandeling van de betrokken proefpersoon zwaarder is, deze aan ingrijpender en risicovoller wetenschappelijk onderzoek kan worden onderworpen?' Het antwoord van de minister was dat METC's (CCMO) dat zorgvuldig wegen.

Hierboven is al ingegaan op het onjuiste beeld van de minister van toetsing, de idealisering van toetsing en de utilitaristische weging van het maatschappijbelang tegen de specifieke belangen van kwetsbare zieke patiënten [1353] Hier zij opgemerkt dat het Advies Commissie Doek de status van een onbetwistbaar document had bij minister en bij Kamerleden, terwijl er - toen het uitkwam in 2009 - veel kritiek op was. De consensus was ver te zoeken.[1354]

Op 26 oktober 2016 werd de wetswijziging aangenomen en vervolgens gepubliceerd in het Staatsblad.[1355]

19.5 'Onterechte Verruiming'

Prompt daarop - 29 oktober 2016 - verscheen een artikel in De Volkskrant 'De onterechte verruiming van onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen' geschreven door kinderarts-endocrinoloog en medisch-ethicus M. de Vries en medisch-ethicus R. van der Graaf.[1356]

In het artikel wordt onderstreept dat het noodzakelijk is de deelname van kwetsbare groepen aan onderzoek te vergroten. Dit kan op verschillende manieren worden bewerkstelligd, bijvoorbeeld door het afschermende uitgangspunt van wetgeving te veranderen, stellen De Vries en Van der Graaf. In de Nederlandse wetswijziging en in de Europese Verordening is dat gedaan door te sleutelen aan het niveau van risico en belasting. Het gevolg is dat risico en belasting aanzienlijk hoger kunnen zijn dan wat tot nog toe acceptabel was, omdat risico en belasting nu relatief zijn ten opzichte van de ernst van de ziekte of ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit zijn majeure veranderingen, vinden De Vries en Van der Graaf.

Want, wanneer de standaardbehandeling nog werkzaam is komen kinderen en wilsonbekwamen in aanmerking voor studies die gepaard gaan met invasieve

[1353] Zie H19.3 Nadere vragen en Tweede Memorie van Antwoord.
[1354] Zie H17.4 Reacties op het Advies Commissie Doek.
[1355] Stb. 2016, 424.
[1356] De Volkskrant 29 oktober 2016.

metingen. 'Wie kwetsbaar is, kan wel tegen een stootje, is de gedachte'. Wanneer de standaardbehandeling niet meer werkzaam is komen patiënten mogelijk in aanmerking voor een fase 1-onderzoek. Kinderen en wilsonbekwamen mag worden gevraagd mee te doen aan onderzoek waaraan alleen anderen mogelijk in de toekomst iets hebben.

'Hoewel deze altruïstische gedachte een nobel streven is' geven De Vries en Van der Graaf twee bezwaren aan:

- Ten eerste de therapeutische misconceptie[1357]: lang niet altijd wordt begrepen dat het onderzoek niets oplevert voor de deelnemers zelf.
- Ten tweede is het de vraag of we wilsonbekwamen moeten opleggen om altruïstisch te zijn. 'Een uitbehandeld kind met kanker moet niet worden voorgehouden dat doorgaan met behandeling in de vorm van enig onderzoek de enige invulling is in de laatste levensfase. Als onderzoek het nieuwe paradigma wordt, zal het moed vergen om te zeggen, we stoppen ermee en we gaan nog een mooie reis maken.'

We moeten ons volgens De Vries en Van der Graaf goed realiseren dat we van dergelijke terminale kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen grote offers vragen voor de doelen van anderen en voor de samenleving als geheel.

De Vries en Van der Graaf merken op dat de minister erop vertrouwt dat METC's deze verandering verstandig zullen interpreteren.[1358] Een juridisch gecreëerde mogelijkheid leidt echter niet automatisch tot vergroting van de bereidwilligheid onder METC's om de ethische grenzen te verschuiven. Zij vinden dat de wetswijziging bovendien onduidelijkheid creëert, omdat het begrip 'standaardbehandeling' niet goed is gedefinieerd. Het is daardoor niet duidelijk waarmee precies risico en belasting moeten worden vergeleken. De wetswijziging botst ook met andere belangrijke ethische richtlijnen voor onderzoek met wilsonbekwamen zoals de Verklaring van Helsinki. Misschien zullen METC's en onderzoekers hierdoor juist terughoudender zijn en zou het tegendeel van het - met de wetswijziging - beoogde doel zijn bereikt, aldus De Vries en Van der Graaf.

19.6 CCMO-notitie

Voorafgaand aan het uitkomen van het 'Toetsingskader onderzoek met minderjarigen' bracht de CCMO in januari 2017 de Notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen' uit. Daarin wordt uitgelegd dat het 'nee, tenzij'-principe inhoudt dat het verboden is onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen te doen op twee uitzonderingen na: therapeutisch

[1357] Zie H10.6 Therapeutische misconceptie.
[1358] Zie ook H19.3 Nadere vragen en Tweede Memorie van Antwoord.

onderzoek en niet-therapeutisch onderzoek onder de voorwaarden die in de wet zijn geformuleerd. Het onderscheid tussen die twee uitzonderingen - tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek - is belangrijk omdat het bepaalt welke toetsingscommissie bevoegd is om het onderzoek te beoordelen.[1359]

In de Notitie wordt aangegeven dat therapeutisch onderzoek en niet-therapeutisch observationeel onderzoek met wilsonbekwamen worden beoordeeld door een METC. 'Niet-therapeutisch observationeel onderzoek' is gedefinieerd als onderzoek waarbij de bestaande situatie niet wordt veranderd, alleen in kaart gebracht. 'Interventie-onderzoek' is gedefinieerd als onderzoek waarbij de onderzoeker opzettelijk condities wijzigt om tot uitspraken te kunnen komen over de gevolgen van de interventie. Interventie-onderzoek met wilsonbekwamen wordt beoordeeld door de CCMO.

De indeling in therapeutisch en niet-therapeutisch observationeel/interventie-onderzoek bepaalt niet alleen welke toetsingscommissie het onderzoek beoordeelt. Het bepaalt tevens welke toetsingscriteria geldig zijn. De CCMO en NVMETC hebben daartoe een Toetsingskader opgesteld[1360]

In de CCMO-Notitie wordt uiteengezet aan welke voorwaarden onderzoek moet voldoen om in de categorie 'therapeutisch' te vallen. Onderzoek mag gelden als 'therapeutisch' wanneer er voldoende aanwijzingen zijn (voorkennis is) dat de interventie - in de gekozen setting - mede aan de proefpersoon ten goede kan komen. Daarbij moet de onderzoeksopzet zo zijn dat een therapeutisch effect - indien aanwezig - kan worden aangetoond.[1361]

In de Notitie wordt aangegeven dat geblindeerd placebo-gecontroleerd interventie-onderzoek wordt beschouwd als 'therapeutisch', omdat iedere deelnemer bij loting de kans heeft om in de interventiegroep terecht te komen en dus kans heeft op een therapeutisch effect. Ook 'anderszins gecontroleerd onderzoek' - onderzoek waarbij een nieuwe interventie wordt vergeleken met een standaardbehandeling - geldt als 'therapeutisch'. Verder geldt onderzoek naar nieuwe toedieningsvormen van geneesmiddelen en onderzoek met geregistreerde vaccins als 'therapeutisch onderzoek.'[1362]

Interventie-onderzoek naar werkingsmechanismen in het menselijk lichaam geldt in principe als 'niet-therapeutisch', ook wanneer er zich tijdelijk een kleine verlichting voordoet als gevolg van een interventie, die om diagnostische redenen is verricht. (De tijdelijke verlichting van astma vanwege een om diagnostische redenen gegeven bronchodilatator bijvoorbeeld).

[1359] CCMO-Notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek' 2017, p. 1.
[1360] Zie H19.7 Toetsingskader CCMO en NVMETC.
[1361] CCMO-notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek' 2017, p. 1-2.
[1362] CCMO-notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek' 2017, p. 3-4.

Niet-geblindeerd placebo-gecontroleerd interventie-onderzoek geldt als 'niet-therapeutisch' voor de controlegroep, de groep waarvan de deelnemers geen kans hebben de interventie te krijgen. Onderzoek met niet-geregistreerde vaccins geldt ook als 'niet-therapeutisch'.

De voorwaarden voor vroege fasen van geneesmiddelen onderzoek zijn gedetailleerd uitgewerkt in de Notitie.[1363] Vroege-fase-geneesmiddelenonderzoek kan pas gelden als 'therapeutisch', wanneer een vijftal precies geformuleerde vragen bevestigend kan worden beantwoord.[1364] Bijvoorbeeld de vraag of er uit eerdere studies aanwijzingen zijn voor effectiviteit bij de betreffende aandoening en/of onderzoekspopulatie. De definitieve beoordeling - van kans of geen kans op therapeutisch effect - vindt plaats tijdens een volledige METC-beoordeling van het onderzoeksprotocol, ook als de vijf vragen bevestigend zijn beantwoord.

Met deze nieuwe aanscherping van het onderscheid tussen therapeutisch en niet- therapeutisch onderzoek, werd de mogelijkheid om onderzoek in te dienen als 'therapeutisch' - en daarmee de strenge regels voor niet-therapeutisch onderzoek te omzeilen - beperkter dan die was.[1365]

19.7 Toetsingskader CCMO en NVMETC

In het meermaals door de minister aangekondigde en door CCMO en NVMETC opgestelde 'Toetsingskader onderzoek met minderjarige proefpersonen' (verder Toetsingskader genoemd) wordt ingegaan op de toetsingscriteria in de vernieuwde WMO en op de toetsingsprocedure. Het was de bedoeling dat het Toetsingskader houvast zou gaan bieden bij de interpretatie van de nieuwe bovengrens voor risico's en belasting.[1366]

In het Toetsingskader wordt aangegeven hoe risico´s en belasting van een onderzoeksproject moeten worden gewogen tegen het belang daarvan voor wetenschap en samenleving, voor de deelnemende proefpersoon en voor de groep waartoe de proefpersoon behoort.[1367]

Aansluitend bij de oproep in het Advies Commissie Doek om minderjarigen als subject te beschouwen wordt in het Toetsingskader onderscheid gemaakt tussen heel jonge kinderen en kinderen van 6 jaar en ouder. 'Kinderen vanaf 6 zijn in staat een eigen

[1363] Zie verder CCMO-notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek' 2017, p. 2-3.
[1364] Zie verder CCMO-notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek' 2017, p. 3.
[1365] CCMO-Notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek' 2002; Zie H6.4 Beoordelingsprocedure.
[1366] Zie H18.6 Tweede Nota van wijziging 33508.
[1367] CCMO/NVMETC 2017, p. 1-14.

mening te vormen, kinderen zijn altruïstischer dan veel volwassenen denken en ernstig zieke kinderen kunnen de behoefte hebben een bijdrage te leveren aan onderzoek om hun (toekomstige) medepatiënten te helpen. Jonge kinderen kunnen door middel van verzet hun keuze duidelijk maken.[1368] In de informatiebrief moet zijn vastgelegd hoe verzet wordt geconstateerd', aldus het Toetsingskader.[1369]

Hierbij wordt gewaarschuwd dat bij de afwegingen omtrent inclusie het belang en 'de wens tot deelname' van het kind dienen te worden onderscheiden van die van de ouders (of wettelijke vertegenwoordiger) en van de onderzoeker. Daarom is het belangrijk om tijdens de informed-consentprocedure het gevaar van therapeutische misconceptie zo veel mogelijk te voorkomen.[1370] (Het is begrijpelijk dat ouders vaak onrealistische verwachtingen hebben).

- Informatie kan bijvoorbeeld gefaseerd worden gegeven en/of informatie kan op verschillende manieren worden gegeven.
- De inclusie van een minderjarige in een niet-therapeutisch onderzoek zou door een onderzoeker moeten worden gedaan die niet tevens de behandelend arts is. Tenzij het belang van de patiënt juist beter is gediend wanneer de behandelend arts de inclusie doet, omdat een goede combinatie van behandeling en onderzoek dan beter is gewaarborgd. In alle gevallen kan de behandelend arts informatie geven, aldus het Toetsingskader.[1371]

Verder: minderjarigen tussen de 12 en 16 jaar geven, naast hun ouders, zelf toestemming voor deelname aan onderzoek (co-consent). Een aparte informatiebrief voor deze jongeren is wettelijk verplicht. Kinderen onder de 12 kunnen naast de informed consent van hun ouders zelf instemming (assent) geven. Daarvoor is een op de leeftijd toegesneden informatiebrief nodig. Ook bij jongeren tussen de 16 en 18 die zelf informed consent geven, moet de toetsingscommissie zich ervan vergewissen dat de informatie voor de betreffende doelgroep begrijpelijk is. Beeldverhalen kunnen de begrijpelijkheid aanzienlijk verbeteren voor jonge en oudere kinderen.[1372]

19.8 Uitleg van begrippen

In het Toetsingskader wordt onder *voordelen voor de minderjarige proefpersoon of de groep waartoe deze behoort*[1373] verstaan: dat de interventie klinisch relevante verbetering van de gezondheid tot gevolg heeft en/of toegevoegde levensjaren en/of een verbetering

[1368] Code Verzet van de NVK.
[1369] CCMO/NVMETC 2017, p. 3.
[1370] Zie H10.6 Therapeutische misconceptie.
[1371] CCMO/NVMETC 2017, p. 3.
[1372] CCMO/NVMETC 2017, p. 4.
[1373] Cursivering S. Repelaer van Driel.

van de kwaliteit van leven. Deze beoogde directe voordelen van de interventie dienen te worden omschreven in het protocol en in de proefpersoneninformatie.

Het aanbieden van een financieel voordeel, meer dan een presentje, is bij onderzoek met kinderen niet toegestaan, wordt gesteld in het Toetsingskader. Bij jongeren tussen de 16 en 18 jaar moet de toetsingscommissie beoordelen of de te betalen vergoeding niet van invloed kan zijn op het geven van toestemming. De CCMO heeft hierover een Notitie opgesteld waarin o.a. staat dat de vergoeding moet zijn gebaseerd op de tijdsinvestering en dat de vergoeding niet hoger mag zijn dan het minimumloon voor de betreffende leeftijd.[1374]

'Naast bovengenoemde *directe voordelen* kunnen er ook *indirecte voordelen* zijn van deelname aan een onderzoek: toegang tot extensiestudies met het onderzochte geneesmiddel, het gevoel dat men een bijdrage levert aan het oplossen van een medisch vraagstuk of het leggen van contacten met medepatiënten'.

De directe en indirecte voordelen voor de minderjarige proefpersoon moeten in het protocol worden beschreven. Ook moet worden beschreven in welke mate het onderzoek potentieel voordelig is voor de groep waartoe het kind behoort. *Groepsgerichtheid* is een belangrijke voorwaarde voor de goedkeuring van onderzoek met kinderen, aldus het Toetsingskader.

Wanneer er geen reële kans is dat de studie mede ten goede kan komen aan de proefpersonen zelf, moet het onderzoek tenminste *groepsgebonden* zijn om te kunnen worden goedgekeurd. Dat wil zeggen dat het onderzoek 'niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort kan worden verricht'.

Er worden voorbeelden gegeven van onderzoek waarbij de onderzoeksvraag niet met meerderjarige proefpersonen kan worden beantwoord:
- onderzoek naar (een diagnostische methode voor) een aandoening die alleen bij kinderen voorkomt
- onderzoek naar een aandoening die zich bij kinderen anders manifesteert dan bij meerderjarige proefpersonen
- onderzoek naar een aandoening die dermate progressief is dat er (te) weinig meerderjarigen als proefpersoon beschikbaar zijn.[1375]

De nadelen van een studie zijn risico en belasting. *Risico* wordt gedefinieerd als 'kans op schade of verlies'. Dat kan gezondheidsschade of schade op psychologisch/sociaal gebied zijn. De hoogte van het risico wordt bepaald door de waarschijnlijkheid (kans) dat de schade zich zal voordoen, de omvang en duur en eventuele reversibiliteit van de schade.

[1374] CCMO-Notitie 'Vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers' 2017, p. 4-5.
[1375] CCMO/NVMETC 2017, p. 5-6.

In het Toetsingskader wordt erop gewezen dat de risico's die op korte en langere termijn van de onderzoekshandelingen te verwachten zijn in kaart gebracht en gekwantificeerd dienen te worden:
- de fysieke risico's
- de psychologische risico's: stress, gevoelens van ongemak of schaamte
- de sociale risico's: schending van privacy, veranderd toekomstperspectief
- de economische risico's: minder onderwijs, werk, inkomstbronnen

Er wordt gezegd dat risico's nooit helemaal te voorspellen zijn, met name niet wanneer de interventie experimenteel is, maar in zulke gevallen dient alle informatie die uit preklinische studies voorhanden is, in het dossier te zijn opgenomen.[1376]

Verder dient de *belasting* voor de minderjarige proefpersoon in kaart gebracht te worden:
- het ongemak en het tijdsbeslag van de handelingen die de proefpersoon speciaal voor het onderzoek moet ondergaan.
- de frequentie van bezoeken, de duur en reisafstand dienen daarin te worden meegenomen
- de leeftijd, aard en ernst van onderliggend lijden
- vroegere ervaring met de interventie
- omgevingsfactoren, een kindvriendelijke setting bijvoorbeeld

In het Toetsingskader wordt gesteld dat de verantwoordelijkheid voor de inschatting van de belasting bij de behandelaar/onderzoeker ligt. Deze zal dit in afstemming met kinderen en ouders moeten beoordelen. De METC dient erop toe te zien dat het protocol beschrijft hoe de inschatting zal plaatsvinden en welke maatregelen zijn genomen om de belasting voor de proefpersonen te minimaliseren. De METC kan verzoeken gebruik te maken van nieuwe minder invasieve methoden (gebruik van speeksel in plaats van bloed, minimaliseren van de afgenomen hoeveelheid bloed etc.).[1377]

19.9 Proportionaliteitsafweging

Voor de proportionaliteitsafweging dient de METC *op groepsniveau* het wetenschappelijk, maatschappelijk en klinisch belang af te wegen tegen de risico's en belasting, aldus het Toetsingskader. De som van de niveaus van risico en belasting van het onderzoek als geheel bepaalt of het kan worden goedgekeurd en ook welke mate van monitoring nodig is. Bij een marginaal belang zullen risico's en belasting al gauw leiden tot een negatief oordeel.[1378]

[1376] CCMO/NVMETC 2017, p. 6.
[1377] CCMO/NVMETC 2017, p. 7.
[1378] CCMO/NVMETC 2017, p. 7-8.

Voor *niet-therapeutisch* onderzoek met *gezonde minderjarige proefpersonen* is er - hoe groot het belang van het onderzoek ook is - een absolute bovengrens voor risico en belasting: minimaal. 'Niet groter dan gebruikelijk in het dagelijks leven'. Hierbij spelen leeftijd en omstandigheden van het kind een rol, evenals duur, intensiteit en hoeveelheid van de gevraagde testen.

In het Toetsingskader is een lijst opgenomen van onderzoeksprocedures die als minimaal kunnen worden beschouwd.[1379] Herhaalde uitvoering (vaker bloed afnemen) beïnvloedt het niveau van risico's en belasting. Er wordt op gewezen dat het op invasieve wijze inbrengen van een stof in het lichaam, puur voor onderzoeksdoeleinden, voor een gezond kind nooit als minimaal belastend kan worden gezien.[1380]

Voor *niet-therapeutisch* onderzoek met *minderjarige proefpersonen met een aandoening* mogen risico's en belasting 'minimaal zijn ten opzichte van (de risico's en belasting van) de standaardbehandeling'. Hier komt de *individuele proportionaliteit* aan de orde. Wie door zijn/haar aandoening ervaring heeft met een vergelijkbare (be)handeling, kan de belasting en risico's die deelname aan een studie met (be)handelingen met zich mee zal brengen, goed inschatten en kan een 'geïnformeerde afweging maken'. In de patiëntenbrief moet in zulke gevallen duidelijk staan dat het gaat om meer dan minimale belasting en risico's.

Onder *standaardbehandeling* wordt in het Toetsingskader verstaan:

- evidence based behandeling[1381]
- de behandeling die een patiënt gewend is/was te ondergaan of symptoombestrijding of palliatieve behandeling.

Wanneer er geen sprake is van symptoombestrijding dient te worden gekeken naar de aard en ernst van de aandoening van de proefpersoon. Onder *aandoening* wordt 'een ziekte of een medische, psychologische of psychiatrische conditie'[1382] verstaan, die ernstig genoeg is om blootstelling aan dit hogere niveau van risico te rechtvaardigen. Er wordt gesteld dat slechte sociale omstandigheden niet hieronder vallen.

De gedachte is dat 'wat als minimaal wordt ervaren' voor kinderen met deze aandoeningen anders kan zijn dan voor gezonde kinderen, aldus het Toetsingskader. Tevens wordt gewaarschuwd dat dit niet automatisch betekent dat ernstig zieke kinderen zwaarder belast kunnen worden. Vaak is het risico van deelname voor hen juist groter, wanneer hun immuunsysteem is verzwakt bijvoorbeeld.

Deelname van ernstig zieke kinderen aan niet-therapeutisch onderzoek is - onder voorwaarden - alleen mogelijk als het onderzoek van uitzonderlijk belang is. 'Sommige kinderen zullen door eerdere ervaringen juist niet meer blootgesteld willen worden aan de voor hen bekende onderzoekshandelingen. In het protocol moet worden geborgd

[1379] CCMO/NVMETC 2017, p. 12.
[1380] CCMO/NVMETC 2017, p. 9.
[1381] Zie ook H9.6 Ontwikkelingen vanaf de jaren '80.
[1382] CCMO/NVMETC 2017, p. 9.

dat het kind of de ouders zich voldoende vrij voelt/voelen om - juist vanwege deze ervaring - niet in te stemmen met deelname aan het onderzoek.'

Er wordt gewaarschuwd dat het relatieve karakter van 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' het gevaar met zich meebrengt dat de bovengrens van 'wat nog kan worden geaccepteerd' onduidelijk is. Het is lastig om een overzicht te geven van onderzoekshandelingen die zijn toegestaan, vanwege het relatieve karakter van het criterium.

Toch wil het Toetsingskader richtinggevend zijn. Daartoe worden een aantal voorbeelden gegeven. (Bijvoorbeeld: het afnemen van een spierbiopt bij kinderen bij wie dit - vanwege een congenitale progressieve spierziekte - bij de diagnostiek van hun aandoening behoort, is aanvaardbaar. Mits ook wordt voldaan aan de overige vereisten van de WMO.) Het is de bedoeling om uit literatuur, ervaring van toetsingscommissies en ervaringen van kinderen zelf nieuwe inzichten over risico's en belasting te verkrijgen.[1383]

(In een brief van 12 januari 2018 aan de Voorzitter van de Eerste Kamer gaf minister De Jonge van VWS aan dat 'de CCMO met onderzoekers, opdrachtgevers van onderzoek en de medisch-ethische toetsingscommissies in gesprek is over de optimale wijze waarop informatie over ervaren belasting door de proefpersonen, op systematische wijze kan worden verzameld en geanalyseerd. Er wordt gewerkt aan een uniforme werkwijze voor de uitvraag van ervaren belasting aan de proefpersonen … .').[1384]

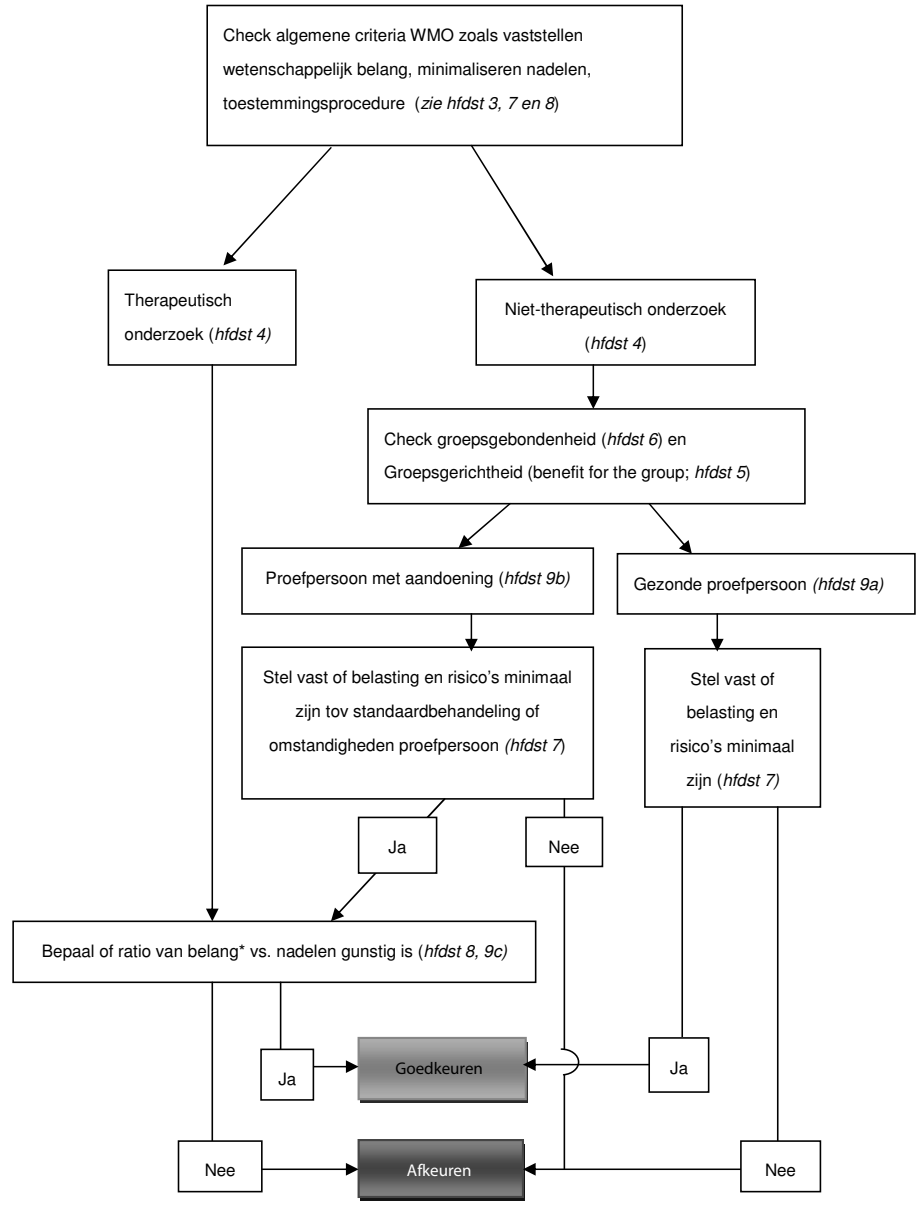
Voor *therapeutisch* onderzoek met minderjarigen zijn meer dan minimale risico's en belasting acceptabel, aldus het Toetsingskader, mits die proportioneel zijn ten opzichte van de wetenschappelijke en klinische kennis die het onderzoek oplevert. Dit moet worden getoetst door de toetsingscommissie. Invasieve onderzoekshandelingen of interventies met een hoge belasting zijn alleen aanvaardbaar bij therapeutisch onderzoek dat van uitzonderlijk wetenschappelijk en klinisch belang is. Deze interventies (hartkatheterisatie, endoscopie, volledige anesthesie etc.) kunnen immers leiden tot blijvende nadelige gezondheidseffecten en verlies van kwaliteit van leven.

'Het protocol dient duidelijk te zijn over de minimalisatie van risico's en belasting en te vermelden waarom de beoogde klinisch-wetenschappelijke kennis alleen met de beschreven procedures kan worden verkregen.'[1385]

Aan het eind van het Toetsingskader is een beslisboom opgenomen, die hieronder wordt weergegeven.[1386]

[1383] CCMO/NVMETC 2017, p. 9-10.
[1384] Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. H.
[1385] CCMO/NVMETC 2017, p. 8.
[1386] CCMO/NVMETC 2017, p. 13-14.

Beslisboom in Toetsingskader



* Bij therapeutisch onderzoek: belang voor proefpersoon en wetenschap.
Bij niet-therapeutisch onderzoek: belang voor groep waartoe proefpersoon behoort en wetenschap.

19.10 Uitvoering van onderzoek

In het Toetsingskader wordt gesteld dat elk protocol - ongeacht het risiconiveau van de studie - procedures dient te bevatten voor het omgaan met en het melden van onverwachte ontwikkelingen. Bezwaren en risico's dienen gedefinieerd en permanent gecontroleerd te worden. In het protocol moet worden aangegeven hoe dat gebeurt. Bij sterk belastende onderzoeken kan de toetsingscommissie verzoeken een monitor-commissie in te stellen. De monitor-commissie kan bij een te hoge belasting voor de proefpersoon - dat wil zeggen: zoals het kind dat zelf ervaart - vragen de proefpersoon uit de studie te halen. De toetsingscommissie kan verzoeken de registratie van ervaren belasting als extra onderzoeksvraag in de studie op te nemen.

Bij sommige onderzoeken - geblindeerde RCT's bij aandoeningen met een hoge morbiditeit of mortaliteit - is het noodzakelijk een onafhankelijke veiligheidscommissie (Data Monitoring Commissie) in te stellen.

In het Toetsingskader van CCMO en NVMETC worden belangrijke begrippen die in het Advies Commissie Doek en tijdens het wetswijzigingsproces een onduidelijke en (hier en daar)[1387] oneigenlijke invulling hadden gekregen rechtgetrokken: proportionaliteit en het onderscheid tussen directe en indirecte voordelen, bijvoorbeeld. Met 'rechttrekken' wordt bedoeld: in lijn met de wereldwijd gedragen onderzoeksethiek in de VvH. In het toetsingskader is duidelijk omschreven wat tot de directe voordelen van deelname aan onderzoek mag worden gerekend. Er wordt verschil gemaakt tussen proportionaliteit voor de groep en proportionaliteit op individueel niveau en geconstateerd dat op groepsniveau alleen de directe voordelen meetellen in de proportionaliteitsafweging.

Het lijkt erop dat de CCMO en NVMETC de gelegenheid van het maken van een Toetsingskader - leidraad voor het hanteren van de begrippen in de nieuwe WMO - hebben aangegrepen om zwakke plekken in de praktijk van de toetsing[1388] te versterken. Zo wordt in het Toetsingskader op meerdere plaatsen benadrukt dat het belang van het onderzoek - in wetenschappelijke, klinische en maatschappelijke zin - moet worden meegewogen. Ook worden instructies gegeven voor het volledig maken van patiënt-informatiebrieven en voor het verbeteren van informed consent-procedures.

'Op papier' is het Toetsingskader een belangrijke aanvulling op de gewijzigde WMO en meer dan dat. Het is tevens een uitnodiging en aansporing voor toetsingscommissies om een zorgvuldige voor- en nadelen balans op te maken. In hoeverre toetsingscommissies deze richtlijnen in de praktijk zullen volgen zal blijken uit toekomstige wetsevaluaties.

[1387] Zie H17.3 Aanbevelingen Advies Commissie Doek en H19.3 Nadere vragen en Tweede Memorie van Antwoord.

[1388] Zie H6.6 Waarde van onderzoek t/m H6.10 Resultaten van toetsing.

Omdat de EU streeft naar harmonisatie van de regelgeving voor onderzoek tussen de lidstaten bestaat de kans dat het Toetsingskader van de CCMO en NVMETC zal worden vervangen door EU-richtlijnen.

Deel IV

Evaluatie

Hoofdstuk 20

Samenvattende terugblik

'Ethiek en recht stellen belang in de praktijk van het medisch handelen omdat daar de integriteit van het menselijk lichaam en de bescherming van de persoonlijke levenssfeer in het geding zijn. In een samenleving die de beschermwaardigheid van deze basale waarden (h)erkent, behoort het tot de onopgeefbare taken van ethiek en recht om de normen te formuleren die ongerechtvaardigde aantasting van deze waarden kunnen voorkomen.'[1389]

[1389] Engberts en Lammers, 2003 p. 59.

20.1 Medische, ethische en juridische aspecten

Ziekte, gebrek en stoornis zijn onderdeel van de werkelijkheid en meestal gaan ze gepaard met een aanmerkelijke lijdensdruk. Gezien vanuit het denken over het goede leven, de ethiek - althans de West-Europese, joods/christelijke en/of humanistisch gestempelde ethiek - vraagt deze situatie om een reactie die is gericht op het verminderen, voorkomen en opheffen van lijden. De ethiek formuleert de doelen waarop deze reactie is gericht. Het organiseren, inkaderen en in goede banen leiden van de reactie - de campagne tegen het lijden - is een zaak van het recht, dat zijn eigen waardenoriëntatie - het realiseren van rechtvaardigheid - eraan toevoegt. De inhoud van de reactie bestaat uit: nabijheid, begeleiding, verzorging, verpleging en behandeling. Het aspect 'behandeling' is het aandachtsgebied en werkterrein van de geneeskunde.[1390]

Behandelingsvoorstellen[1391] worden gelegitimeerd door wat zij beogen teweeg te brengen. Opereren is niet goed op zichzelf, maar goed indien en voor zover het is gericht op het verlichten van lijden van de patiënt en ook overigens voldoet aan de wettelijke voorwaarden waaronder schending van de integriteit is geoorloofd. Behandelingen vinden hun rechtvaardiging niet in zichzelf, maar in de mate waarin zij geschikt zijn om de door de ethiek en het recht gesignaleerde belangen en doelstellingen te realiseren. Deze belangen en doelstellingen zijn het al genoemde verminderen, voorkomen en opheffen van lijden en ook het respecteren van de autonomie van patiënten en cliënten.[1392] Deze belangen en doelstellingen komen tot uitdrukking in de artikelen 10 en 11 van de Grondwet over de beschermwaardigheid van de persoonlijke levenssfeer en de lichamelijke integriteit en in de bepalingen betreffende informed consent, geformuleerd in de WGBO en andere wetten.[1393]

In de praktijk van de medische beroepsuitoefening zijn de te realiseren doelstellingen en de ethische en juridische aspecten met elkaar verweven. Medische handelingen worden verricht - op indicatie of soms alleen op verzoek - binnen een normatief kader (de Wet BIG, de WGBO en de gedragscode voor artsen van de KNMG) en binnen wat medisch, organisatorisch en financieel gezien haalbaar is. Het begrip 'goed hulpverlenerschap' in de WGBO wordt nader uitgelegd in de ethische gedragscode voor artsen. 'Goed hulpverlenerschap' wordt ook bepaald door wat in medische zin mogelijk is in een concrete situatie. De spil waarom het draait bij alle aspecten is de arts-patiëntrelatie.[1394]

[1390] Engberts 2017, p. 1-11 en p. 397-407.
[1391] Inclusief diagnostische en op preventie gerichte handelingen.
[1392] Zie H10.1 Arts-patiëntrelatie.
[1393] Uiteraard spelen ook bepalingen van internationaal recht een rol.
[1394] Zie H1.2 Normatieve aspecten, H8 Beroepsethiek voor artsen - geschiedenis, H9 Medische macht medische moraal en H10 Arts en onderzoeker - relaties.

Ingewikkelder is het bij medisch-wetenschappelijk onderzoek wanneer medisch handelen geen behandeling is, maar primair is gericht op het verkrijgen van kennis die bijdraagt aan verbetering van behandelingsmogelijkheden in de toekomst. In algemene zin behoort het uitbreiden van behandelingsmogelijkheden tot de ethische doelstelling het lijden te verminderen. Een specifieke noodzaak om onderzoek te doen wordt gesignaleerd binnen de geneeskunde.

Het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek vindt zijn rechtvaardiging niet in zichzelf, het is geen doel op zich. De voorwaarden waaronder het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek gerechtvaardigd is worden bepaald door ethiek en recht. Het centrale punt daarbij is de mate waarin de persoonlijke levenssfeer en de lichamelijke integriteit van patiënten/proefpersonen mogen worden geschonden in het belang van anderen. Het paradoxale fenomeen doet zich voor dat patiënten/proefpersonen moeten worden beschermd tegen 'de geneeskunde'.

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is een specifieke ethiek ontwikkeld, gecodificeerd in de VvH. De VvH beweegt mee met voortschrijdende morele inzichten en medische mogelijkheden. Constante factoren daarin zijn twee morele pijlers: de bescherming van proefpersonen en het geven of weigeren van informed consent door proefpersonen. In Nederland geldt sinds 1999 een specifieke wet voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, de WMO. De WMO is meerdere keren gewijzigd. Medisch-ethische toetsingscommissies toetsen onderzoeksvoorstellen aan de hand van de criteria in de WMO en morele argumenten.[1395]

Bij onderzoek met patiënten is de verstrengeling van de medische, juridische en ethische aspecten ingewikkelder dan in behandelingssituaties, vooral bij niet-therapeutisch onderzoek en vooral ook wanneer de onderzoeker tevens de behandelend arts is. Verschillende doelen en verschillende normeringen lopen dan door elkaar en ook verschillende relaties: de arts-patiëntrelatie en de onderzoeker-proefpersoonrelatie. Het onderzoeker-zijn ontslaat de arts niet van de verplichtingen van behandelend arts.[1396]

Nog ingewikkelder is de verstrengeling van medische, ethische en juridische aspecten wanneer medisch handelen geen behandeling is, maar primair is gericht op het verkrijgen van kennis ter verbetering van behandelingsmogelijkheden in de toekomst en wanneer de betrokken proefpersonen niet in staat zijn het doel van de schending van hun persoonlijke levenssfeer en de integriteit van hun lichaam te begrijpen, niet in staat zijn de gevolgen te overzien en niet in staat zijn zelf daarvoor toestemming te geven.[1397] Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen is de belangrijke pijler van zelfbescherming door het geven of weigeren van informed

[1395] Zie ook H1.1 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Deel I Onderzoek en Deel II Arts en onderzoeker.
[1396] Zie H10 Arts en onderzoeker - relaties.
[1397] Zie H13.1 Behandeling van wilsonbekwame patiënten t/m H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen.

consent weggevallen. Medici, ethici en juristen hebben zich sinds 1946 het hoofd erover gebroken of en zo ja, hoe dat gecompenseerd zou kunnen worden.

Aanvankelijk was men het erover eens dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen niet mogelijk was. Gaandeweg werd duidelijk dat de achterstand in specifiek op wilsonbekwame patiënten gerichte medische kennis ook ethisch problematisch was en niet strookte met de morele impuls om juist van deze kwetsbare mensen het lijden te verlichten. Bovendien was er een situatie van ongelijkheid ten opzichte van wilsbekwame patiënten ontstaan.[1398]

Wereldwijd is erover nagedacht hoe de patstelling 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' - er zijn goede redenen om onderzoek met wilsonbekwamen te doen, er zijn ook goede redenen om hen te beschermen - opgelost zou kunnen worden.[1399] Oppervlakkig gezien een dilemma tussen medische noodzaak aan de ene kant en ethische en juridische bezwaren aan de andere. Zo eenvoudig is het niet. Er zijn kruisverbanden. Het is van algemeen belang dat kennis op een humane - ethisch aanvaardbare - manier wordt verkregen. Dat zorgt voor behoud van vertrouwen in onderzoek en geneeskunde.[1400] Anderzijds is het verbeteren van de mogelijkheden om het leed van wilsonbekwame patiënten te verlichten een morele missie.

Het probleem is dat 'noodzaak' en 'aanvaardbaarheid' niet onderling uitwisselbaar zijn. De noodzaak om onderzoek te doen kan de noodzaak om moreel aanvaardbaar onderzoek te doen niet opheffen. De aanvaardbaarheid weegt niet minder zwaar naarmate de noodzaak groter is. Noodzaak en aanvaardbaarheid zijn twee op zichzelf staande entiteiten, allebei belangrijk en niet tegen elkaar af te wegen of weg te strepen. Er is geen gemeenschappelijke maat. De redenering 'dat het bij een dringende noodzaak gerechtvaardigd is een wat groter offer te vragen van proefpersonen' gaat eventueel op bij wilsbekwame patiënten, die zelf kunnen beslissen of zij bereid zijn het offer te brengen. Die redenering gaat niet op bij wilsonbekwame patiënten. Wilsonbekwame patiënten kunnen niet zelf beslissen of ze een offer willen brengen.[1401] Moreel gezien is het zeer problematisch om te beslissen dat een ander bereid is een offer te brengen.[1402]

Voortschrijdend inzicht betreffende evenwicht in deze patstelling heeft ertoe geleid dat het principe 'nooit'[1403] is vervangen door 'nee, tenzij'. Dat houdt in dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen is toegestaan onder strikte ethische en juridische voorwaarden. Over de inhoud van die voorwaarden is in Nederland gediscussieerd sinds het Deeladvies van de Centrale Raad in 1982. Het proces van discussies, onderzoekscommissies, wet- en regelgeving en de uiteindelijke verruiming van de WMO betreffende niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen is hierboven beschreven.[1404]

[1398] Zie Deel III Onderzoek met wilsonbekwamen.
[1399] Zie H13.5 Noodzaak versus aanvaardbaarheid.
[1400] Zie ook H11.1 Algemeen belang.
[1401] Ze zijn noch in staat te begrijpen dat zij een offer brengen noch wat het offer inhoudt.
[1402] Zie ook H3.2 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen.
[1403] Betreffende niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen.
[1404] Zie Deel III Onderzoek met wilsonbekwamen.

Wat valt er terugkijkend te zeggen over de medische, ethische en juridische aspecten in dit proces?

20.2 Medische aspecten

In het Advies Commissie Meijers uit 1995 wordt de verstrengeling van medische, ethische en juridische aspecten expliciet genoemd. De Commissie Meijers kwam tot de conclusie 'dat de bevindingen van elk van de bij het onderwerp betrokken disciplines elkaar in substantiële zin beïnvloeden en dat geen van de disciplines het laatste woord heeft'. Het Advies is de uitkomst 'van een vruchtbare relativering van standpunten van de afzonderlijke disciplines'. Het kennisbelang - het mogelijk maken van meer onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen - wordt onderstreept in het Advies Commissie Meijers, maar het wordt niet gezien als absoluut belang.

De Commissie Meijers heeft in haar Advies ruimte gemaakt voor meer onderzoek met wilsonbekwamen door het medische begrip 'therapeutisch' te herdefiniëren in het ethisch-juridische begrip 'kans op een gezondheidsvoordeel'. Wat betreft niet-therapeutisch onderzoek heeft de Commissie Meijers ernaar gestreefd wilsonbekwame patiënten te beschermen tegen onnodig en te invasief onderzoek. De Commissie heeft het verbod op niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen vervangen door een verbod met uitzonderingscriteria (nee, tenzij). Onder stringente voorwaarden - groepsgebondenheid, geringe risico's en belasting, toetsing of minder ingrijpende methoden de bedoelde inzichten kunnen opleveren, proxy consent en stoppen bij verzet - kan niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen worden toegestaan.[1405] Het door de Commissie Meijers geadviseerde nee, tenzij-beleid is overgenomen in de WMO van 1998.[1406]

In 2006 werd de WMO gewijzigd - omdat de GCP-richtlijn[1407] moest worden geïmplementeerd - en kwam er verschil tussen de regels voor onderzoek met een geneesmiddel en de regels voor ander onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen. De regels voor onderzoek met een geneesmiddel waren in de gewijzigde WMO strenger.

Het werkveld klaagde dat er te weinig mogelijk was, met name dat onderzoek naar een geneesmiddel voor ziekten die alleen bij kinderen voorkomen, niet mogelijk was.[1408] Het werkveld pleitte voor verruiming van de mogelijkheden door in de criteria voor risico en belasting de bovengrens te laten vallen.[1409] Een landelijke discussie tussen voor- en tegenstanders van die verruiming volgde. In 2007 werd de Commissie Doek ingesteld

[1405] Zie H14.4 Advies Commissie Meijers.
[1406] Zie H14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen.
[1407] Zie H15.5 Wijziging WMO.
[1408] Zie H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO en H15.6 Verschillen tussen internationale richtlijnen en WMO.
[1409] D.w.z. een pleidooi om het criterium 'tot een minimum beperkt' uit de GCP-richtlijn overnemen.

om advies uit te brengen over de vele aspecten van onderzoek met kinderen.[1410] Het Advies Commissie Doek verscheen in 2009.

Vlak voor het uitkomen van het Advies Commissie Doek publiceerde Westra de resultaten van onderzoek naar de toetsing van protocollen voor niet-therapeutisch onderzoek door de CCMO. In haar artikel bepleit Westra met de medische, ethische en juridische aspecten in het vizier, het creëren van een wettelijke mogelijkheid om in specifieke gevallen - wanneer onderzoek aantoonbaar belangrijk is en de beoogde resultaten niet op minder risicovolle en belastende wijze kunnen worden verkregen - een expliciete, transparante en toetsbare uitzondering te kunnen maken en meer risico en belasting toe te staan. Tegelijkertijd wil zij voor het meeste onderzoek met wilsonbekwamen echter de beschermende criteria handhaven, zodat de prikkel voor onderzoekers zou blijven bestaan om risico's en belasting te minimaliseren.[1411]

In het Advies Commissie Doek wordt de verstrengeling van medische, ethische, juridische aspecten niet genoemd, het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' ook niet. De medische aspecten staan op de voorgrond in het Advies. In elk hoofdstuk wordt het medisch belang benadrukt. Het risico van het off-label voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen wordt herhaaldelijk genoemd. Het medisch belang is 'meer kennis verkrijgen uit onderzoek'.[1412] 'Onderzoek is de Koninklijke Weg'.[1413]

De Commissie Doek adviseert in haar Advies een ja, mits-beleid. 'Onderzoek met wilsonbekwamen moet worden toegestaan mits aan bepaalde - verruimde - voorwaarden wordt voldaan.[1414] Het onderscheid in therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek moet worden vervangen door onderscheid in interventie- en observationeel onderzoek. De leeftijd om zelfstandig informed consent te geven moet omlaag naar 16 jaar.'

Het Advies Commissie Doek heeft de teneur dat te veel stilstaan bij de normatieve aspecten een kwestie is van onvoldoende besef van de noodzaak van onderzoek met kinderen. Daarmee heeft het Advies Commissie Doek de bodem gelegd voor een polarisatie van de discussie, een polarisatie die geen recht doet aan de verstrengeling van op medische vooruitgang gerichte aspecten en normatieve aspecten. Het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' wordt impliciet voorgesteld als een strijd tussen voor- en tegenstanders van onderzoek met minderjarigen. Die visie heeft zich vastgezet bij de betrokkenen die primair de noodzaak van meer onderzoek met wilsonbekwamen zien.

[1410] Zie H16 Advies over verruiming.
[1411] Zie H17.1 Onderzoek Westra.
[1412] Zie H16.2 Advies Commissie Doek t/m H16.8 Commissie Doek nader beschouwd.
[1413] Zie H16.7 Medische aspecten in Advies Commissie Doek.
[1414] Daarbij had de Commissie Doek een aantal compenserende maatregelen voorgesteld: een kinderarts in de toetsingscommissie bij onderzoek met minderjarigen, rekening houden met de omstandigheden van de proefpersoon, risico's en belasting definiëren en permanent controleren.

Sinds het Advies Commissie Doek is er bij de minister van VWS en de Tweede Kamer systematisch gehamerd op de noodzaak van meer onderzoek met wilsonbekwamen met als dieptepunt een brandbrief aan de Tweede Kamer van de NVK e.a. waarin wordt gesuggereerd dat er in Nederland helemaal geen onderzoek met kinderen mogelijk is. 'Dat ethici en juristen uit overdreven beschermingsdrift het verrichten van onderzoek met kinderen in de weg staan.'[1415] In feite betrof de noodzaak om de wet te verruimen slechts een klein percentage van het niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen. Het meeste therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek kon onder de bestaande regels plaatsvinden.[1416] Bovendien ging het steeds maar benadrukken van de noodzaak van verruiming van de wettelijke criteria voorbij aan de observatie van Westra[1417], dat het overgrote deel van het afgewezen onderzoek met wilsonbekwamen niet is afgewezen op grond van te strenge criteria in de WMO, maar om andere redenen (bijvoorbeeld dat de opzet niet deugde).

De strijd rond de wetswijziging van de WMO - die vooral ging over wel of geen bovengrens voor risico en belasting - werd niet beslecht door consensus, maar door het verschijnen van een Europese Verordening.[1418] In de Verordening is gesteld dat de criteria voor risico en belasting bij onderzoek met wilsonbekwamen minimaal moeten zijn ten opzichte van de standaardbehandeling. Standaardbehandeling hoeft geen curatieve behandeling te zijn, het kan ook gaan om symptomatische of palliatieve behandeling. Deze criteria werden overgenomen in artikel 3 van de WMO. Via een amendement werd daaraan toegevoegd dat toetsingscommissies de toegestane 'minimale belasting en risico's' mogen beoordelen aan de hand van de ernst van de ziekte. Kort gezegd: in Nederland mag meer met wilsonbekwame patiënten die ernstig ziek zijn.

20.3 Kanttekeningen bij de medische aspecten

In het Advies Commissie Doek en de latere roep om meer onderzoek zijn 'meer medische kennis' en 'meer onderzoek' synoniemen. De enige weg naar meer kennis - over (het behandelen van) de aandoeningen van wilsonbekwamen - is daarin het oprekken van de beschermende criteria in de wet.[1419] In de brief van de NVK aan de Tweede Kamer wordt gesteld 'dat het antwoord op alle vragen in de spreekkamer toch alleen uit medisch-wetenschappelijk onderzoek kan voortkomen'.[1420]

[1415] Zie H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer.
[1416] Zie H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer.
[1417] Zie H17.1 Onderzoek Westra.
[1418] Zie H18.1 Wijzigingsvoorstel 33508 t/m H18.4 Onderzoek met wilsonbekwamen in Europese Verordening.
[1419] Zie H16.8 Advies Commissie Doek nader beschouwd.
[1420] Zie H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer.

Er zijn kanttekeningen te plaatsen bij het als synoniemen hanteren van 'meer medische kennis' en 'meer onderzoek'.

- Ten eerste, er is geen lineair verband tussen het verrichten van onderzoek en het beschikbaar komen van oplossingen voor de medische praktijk.[1421]
- Ten tweede wordt interventie-onderzoek (zonder onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek) geïdealiseerd in het Advies Commissie Doek onder het mom van EBM.[1422] Dat is opmerkelijk in een tijd waarin veel ontsporingen rondom trials naar buiten komen. In de 21ste eeuw staat de EBM juist onder druk[1423], omdat commerciële- en carrièrebelangen de onderzoekswereld hebben gecorrumpeerd.[1424] Het gevolg hiervan is dat het bij veel middelen en therapieën - waarvan de effectiviteit met onderzoek is 'aangetoond' - twijfelachtig is in hoeverre ze daadwerkelijk effectief zijn en in hoeverre de werking/bijwerkingen-balans is zoals die in publicaties wordt voorgesteld.[1425]
- De derde kanttekening is dat voor verruiming van de mogelijkheden om onderzoek met wilsonbekwamen te doen vooral is gekeken naar verruiming van de beschermende criteria in de wet. Andere oorzaken voor het achterblijven van onderzoek met wilsonbekwamen - hoewel meermaals naar voren gebracht - zijn niet of nauwelijks ter sprake geweest, laat staan onderzocht: financiering, samenwerking en infrastructuur voor onderzoek met minderjarigen.[1426] Er zou ook kunnen worden ingezet op verbetering van laatstgenoemde aspecten.[1427]
- De vierde en misschien wel belangrijkste kanttekening is dat het zoeken naar andere wegen systematisch is vermeden. Kennis ten behoeve van nieuwe therapieën of kennis over de werkzaamheid van bestaande therapieën hoeft niet van interventie-onderzoek afkomstig te zijn. De voorwaarde dat moet worden bezien of de beoogde kennis met minder ingrijpende methoden kan worden verkregen hoeft niet noodzakelijk te worden opgevat als 'minder ingrijpende methoden binnen interventie-onderzoek'. Er zijn meer wegen om data ten behoeve van kennis over preventie, diagnostiek en behandeling te vergaren.[1428] De essentie - tevens het belang van wilsonbekwamen - is dat er meer kennis komt, niet dat er meer onderzoek wordt gedaan. Hoofdargument bij de roep om verruiming was steeds dat bestaande therapieën en doseringen moeten worden geëvalueerd.[1429] In de praktijk is het evalueren van de werkzaamheid van bestaande therapieën echter amper op de onderzoeksagenda te krijgen en moeilijk te financieren.[1430]

[1421] Zie H6.6 Waarde van onderzoek, H11.1 Algemeen belang en H11.5 Verspilling en vervorming.
[1422] Zie H16.7 Medische aspecten in Advies Commissie Doek.
[1423] Zie H11.5 Verspilling en vervorming.
[1424] Onzuivere dataverwerking, selectieve publicatie.
[1425] Zie H11.4 Secundaire belangen en H11.5 Verspilling en vervorming.
[1426] Zie H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer.
[1427] Zie ook H17.5 Geen bovengrens, H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer en H19.3 Nadere vragen en Tweede Memorie van Antwoord.
[1428] De Vries 2016, p. 11-14. Zie ook H20.4 Alternatieve methoden.
[1429] Zie bijvoorbeeld H16.7 Medische aspecten in Advies Commissie Doek.
[1430] De Vries 2018, p. 6.

De op individuele patiënten afgestemde geneeskunde (individualised/personalised medicine) vraagt ook om de ontwikkeling van andere wegen naar medische kennis. Trials gaan over gemiddelden, iedere individuele patiënt reageert anders.

20.4 Alternatieve methoden

Was interventie-onderzoek vanaf de jaren '80 hét instrument om medisch relevante data te verzamelen, in de 21ste eeuw zijn er mogelijkheden bijgekomen, mede door het wereldwijde gebruik van computers en internet.

Er worden cohortstudies gedaan:
- Prospectieve cohortstudies, waarbij een afgebakende groep patiënten een tijd wordt gevolgd, zodat gegevens over het verloop van een ziekte en over de prognose kunnen worden verzameld of over bijwerkingen van een behandeling.
- Retrospectieve cohortstudies, waarbij - terugkijkend - uit patiëntspecifieke gegevens algemene conclusies worden getrokken. Het elektronische patiëntendossier biedt nieuwe mogelijkheden hiervoor.
- Steekproefonderzoek (cross section), waarbij gelijktijdig gegevens van patiënten van verschillende leeftijd worden verzameld. Dat geeft een beeld van het verloop van een ziekte.[1431]

Er wordt ook ingezet op 'big-data'-onderzoek. Daarbij worden grote hoeveelheden patiëntgegevens verzameld en geanalyseerd met algoritmen, slimme rekenmodellen, om te zien of daaruit kennis kan worden gedestilleerd om de behandeling van patiënten te verbeteren.[1432]

Naast onderzoek met data kan laboratoriumonderzoek met weefsels worden gedaan[1433], nu het steeds beter mogelijk is 'in vivo-situaties' in vitro na te bootsen. Er is onderzoek met organoïden - klompjes cellen die als het ware een mini-orgaan vormen - in een kweekmedium. Ook is het mogelijk organen-op-chips te bouwen, celkweken op chips waarin kleine kanaaltjes zijn geconstrueerd waar vloeistof doorheen stroomt of kleine electroden zijn ingebouwd die een elektrisch signaal kunnen afgeven of omgekeerd de elektrische activiteit van de cellen kunnen meten.[1434] Verschillende organen-op-chips - hart, longen, nier, lever enz. - kunnen aan elkaar worden gekoppeld, waarmee een lichaam-op-chip wordt nagebouwd. Deze vormen van onderzoek kunnen het onderzoek met proefpersonen en met dieren niet vervangen, maar wel drastisch verminderen.[1435]

[1431] www.cochrane.org; Maassen 2019, p.15.
[1432] Van den Brink en Schellevis 2019.
[1433] De Vries 2012, p. 56.
[1434] Van Meer 2020, p. 24-27.
[1435] Toonder et al. 2020, p. 31-33.

Verder is er onderzoek in het kader van patiëntenzorg in learning healthcare systems. Dit kan zijn onderzoek naar de klinische effectiviteit van interventies en van zorghandelingen of onderzoek naar hoe wetenschappelijke inzichten kunnen worden geïmplementeerd of onderzoek gericht op kwaliteitsverbetering. Bij al deze vormen van onderzoek in het kader van patiëntenzorg - learning healthcare systems - worden patiëntgegevens verzameld en/of informatie over het handelen van zorgverleners en/of hoe zorgverleners gegevens opslaan in hun eigen administratie.

Veel kan worden geleerd van dit systematisch verzamelen van zorggegevens. Aldus verbeteren learning healthcare systems de zorg. Met een learning healthcare system kan ook in vergelijkend onderzoek onderscheid worden gemaakt tussen werkzame en niet-werkzame behandelingen.[1436]

De vraag is of dit soort onderzoek 'medisch-wetenschappelijk onderzoek' is. Het past niet in het onderscheid in de regelgeving tussen medisch-wetenschappelijk onderzoek en behandeling.[1437] Als het 'onderzoek' is moet het worden getoetst en moet informed consent worden gevraagd. Dat zijn zware middelen voor onderzoek waarin patiënten in feite alleen zorg ondergaan en weinig extra risico's lopen. Deelnemers aan learning healthcare systems worden door de huidige regelgeving - die gebaseerd is op onderscheid tussen onderzoek en behandeling - overbeschermd. Dat vertraagt en remt initiatieven die kennis over zorg en behandeling kunnen opleveren.

De voordelen van bovengenoemde methoden zijn dat ze niet belastend zijn voor patiënten en indien wel, dat de behandeling van de individuele patiënt voorop staat.[1438] Daarmee liggen de arts-patiëntrelatie en de onderzoeker-proefpersoonrelatie dicht bij elkaar.[1439] Dat reduceert de kans op verkeerde verwachtingen.[1440]

Met deze vormen van onderzoek kan ook kennis over de behandeling van wilsonbekwame proefpersonen worden gegenereerd. Plaatsvervangende toestemming voor deelname van wilsonbekwame patiënten aan dergelijk onderzoek valt binnen het mandaat van de vertegenwoordiging: het behartigen van het belang van de vertegenwoordigde.[1441]

Het zou goed zijn een specifieke ethiek en wettelijke regeling te ontwikkelen voor bovengenoemde vormen van onderzoek, zodat ze niet onnodig worden afgeremd. In ieder geval een aangepaste vorm van informed consent. [1442]

[1436] Kass et al. 2013, p. S4-S12.
[1437] Solomon en Bonham 2013.
[1438] De Vries 2012, p. 49-50.
[1439] Zie H10 Arts en onderzoeker - relaties.
[1440] Zie H10.6 Therapeutische misconceptie.
[1441] Zie H20.7 Ouderlijk gezag.
[1442] De Vries 2016, p. 13. Zie ook H21.4 Kanttekeningen bij 'morele plicht' en H22 Conlusies en aanbevelingen.

Opmerkelijk is dat in de allereerste versie van de VvH onder 'therapeutisch onderzoek' wordt verstaan: onderzoek waarbij het therapeutische doel voor de patiënten voorop staat. Dat tevens meer kennis wordt verkregen over de nieuwe therapie is niet onbelangrijk, maar niet het primaire doel. De arts blijft in de eerste plaats behandelend arts, ook in zijn rol van onderzoeker.[1443]

20.5 Normatieve aspecten - algemeen

De noodzaak om medische kennis te ontwikkelen is op zich geen rechtvaardiging voor onderzoek met proefpersonen. De aanvaardbaarheid van onderzoek wordt bepaald door recht en ethiek. In Nederland had aanvankelijk alleen de onderzoeksethiek een regulerende werking[1444], pas later kwam er een specifieke wet voor mensgebonden onderzoek. De WMO trad in werking toen de toetsing door medisch-ethische commissies al vijftien jaar gangbare praktijk was.[1445] Aspecten uit de ethiek kregen hun neerslag in de WMO. Zo zijn de voorwaarden voor onderzoek met proefpersonen uit de VvH terug te vinden in artikel 3 van de WMO.[1446]

De WMO hanteert echter andere termen en andere begrippenparen dan de termen en begrippenparen waarmee de toetsingscommissies werken (bijvoorbeeld het onderscheid in interventioneel/observationeel onderzoek in plaats van in niet-invasief/invasief onderzoek). Dit verschil in jargon compliceert de wederzijdse afhankelijkheid van recht en ethiek rond medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.[1447]

Toch hebben recht en ethiek elkaar nodig om onderzoek met proefpersonen te kunnen reguleren en rechtvaardigen. Het recht heeft de ethiek nodig om begrippen als 'in staat tot het behartigen van zijn belangen ter zake' en 'redelijkerwijs aannemelijk dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon' te interpreteren. Het is immers de morele inhoud van wettelijke voorwaarden die voor legitimatie kan zorgen.[1448] Omgekeerd heeft de ethiek het recht nodig: een wet zorgt voor uniformiteit en is afdwingbaar, morele voorwaarden zijn dat niet.[1449]

De kern van de ethische bescherming van proefpersonen is dat een mens niet louter als middel voor een doel van anderen mag worden gebruikt, tenzij die mens zichzelf

[1443] Zie H4.2 Verklaring van Helsinki in 1964.
[1444] Zie H5 Naar toetsing in Nederland.
[1445] Zie H5 Naar toetsing in Nederland, H6. Protocollen, toetsing, toetsingscommissie en H14. Wet in wording.
[1446] Zie H14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen.
[1447] Zie H15.2 Ontoereikende begrippen.
[1448] Habermas 1988, p. 32; Engberts 2017, p. 4 en p. 15-16.
[1449] Zie H5.8 Deeladvies Centrale Raad en H14. Wet in wording.

daarvoor beschikbaar stelt. Dat impliceert dat het onaanvaardbaar is wanneer er van buitenaf - door derden - wordt besloten dat bepaalde mensen risico's moeten dragen en lasten ondergaan ten dienste van anderen.

De kern van de juridische bescherming wordt gevormd door artikel 10 en artikel 11 van de Grondwet: het schenden van de persoonlijke levenssfeer en/of de lichamelijke integriteit is verboden, tenzij daarvoor een legitieme - dat wil zeggen: bij wet vastgestelde - reden is. In medisch verband wil legitieme reden zeggen: op indicatie of (soms) op verzoek van de persoon in kwestie en met diens goed geïnformeerde toestemming.[1450]

Wanneer de ethische en juridische bescherming absoluut worden genomen is medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen niet mogelijk. Omdat een absoluut verbod echter het medisch belang van wilsonbekwamen frustreert, is er gezocht naar wegen om de inbreuk op de lichamelijke integriteit en de persoonlijke levenssfeer van wilsonbekwame patiënten - ten dienste van medisch-wetenschappelijk onderzoek - toch te kunnen legitimeren.

20.6 Juridische aspecten

Drie wegen zijn er bewandeld om ruimte in de wet te creëren voor de legitimatie van meer onderzoek met wilsonbekwamen:
- Het herinterpreteren en herdefiniëren van begrippen.
- Het vergelijken van de WMO met internationale richtlijnen en verdragen en met de regelgeving voor onderzoek in andere landen.
- Het verleggen van grenzen.

De Commissie Meijers heeft in haar Advies meer ruimte voor onderzoek met wilsonbekwamen gecreëerd door het klinische begrip 'therapeutisch' te *herdefiniëren* in het juridische begrip 'therapeutisch' dat 'kans op een gezondheidsvoordeel' betekent. Door deze herinterpretatie valt er veel meer onderzoek in de categorie 'therapeutisch'. Het is immers zelden bij voorbaat zeker dat proefpersonen gezondheidsvoordeel zullen ondervinden van deelname aan onderzoek. Veel vaker is er een kans aanwezig dat dit zo zal zijn.[1451]

De kanttekening bij deze herdefiniëring van 'therapeutisch' - door de Commissie 'vruchtbare relativering' genoemd - is dat niet is omschreven hoe groot die kans moet zijn.[1452] Bovendien heeft het woord 'kans' twee betekenissen in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek in de vorm van een RCT.[1453]

[1450] Zie H9.7. Nieuwe wetten en H10.1 Arts-patiëntrelatie.
[1451] Zie H1.1 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en H14.4 Advies Commissie Meijers.
[1452] Zie H14.4 Advies Commissie Meijers.
[1453] Zie H9.6 Ontwikkelingen vanaf de jaren '80.

'Kans' heeft behalve de betekenis van 'kans op een gezondheidsvoordeel van de onderzoekshandelingen' ook een kansspel-betekenis. Bij een placebo-gecontroleerd onderzoek bijvoorbeeld heeft een proefpersoon 50% kans om in de experimentele arm van een trial terecht te komen en 50% kans om in de controle-arm terecht te komen en/of placebo te krijgen. De proefpersonen in de experimentele arm hebben een zekere kans op een gezondheidsvoordeel, de proefpersonen die placebo krijgen hebben dat niet. Voor de proefpersonen in de controle-arm is er ook een zekere kans op gezondheidsvoordeel. Het komt regelmatig voor dat de controleconditie - de standaardbehandeling - de beste blijkt te zijn.

Mogelijk ondervinden proefpersonen in een van beide armen een negatief effect van deelname aan de RCT. Netto kan de daadwerkelijke kans op een gezondheidsvoordeel voor deelnemende proefpersonen minder dan 50% zijn. Desondanks zijn er invasieve onderzoekshandelingen gerechtvaardigd, wanneer een onderzoek 'therapeutisch' heet.[1454]

Ethisch gezien wringt de inhoudelijke verschuiving van het woord 'therapeutisch'. Het wekt verkeerde verwachtingen. Ouders, vertegenwoordigers en jonge proefpersonen doorzien die verschoven inhoud niet of onvoldoende.[1455] Hetzelfde geldt voor de dubbele betekenis van het woord 'kans'. Het woord 'therapeutisch' suggereert dat het onderzoek goed in de zin van ethisch aanvaardbaar is en heilzaam zal zijn.[1456] Voor de patiënt is 'minder dan 50% kans op gezondheidsvoordeel' echter niet hetzelfde als 'gezondheidsvoordeel'.

Ook in het Advies Commissie Doek is geprobeerd meer onderzoek met minderjarigen mogelijk te maken door begrippen te relativeren en te herdefiniëren. Zo heeft de Commissie de 'wilsonbekwaamheid' van kinderen gerelativeerd door het kind te betitelen als 'moreel subject'. Als 'moreel subject' heeft het kind recht op 'positieve vrijheid'. Het uitoefenen van positieve vrijheid - in de interpretatie van de Commissie Doek - wil zeggen: beslissingen nemen op grond van eigen inzichten en wil.[1457] In het verlengde daarvan wordt bij kinderen altruïsme verondersteld en dat zou betekenen dat het kind als 'moreel subject' zich graag voor onderzoek ter beschikking van anderen wil stellen.[1458]

De kanttekening bij deze herinterpretatie van 'wilsonbekwaamheid' - tot in feite wilsbekwaamheid - is dat die hoogstens voor de oudste en intelligente minderjarigen

[1454] Zie H19.9 Proportionaliteitsafweging.
[1455] Zie H10.6 Therapeutische misconceptie.
[1456] Zie H15.2 Ontoereikende begrippen.
[1457] Zie H16.4 Internationale juridische aspecten, H16.5 Ethische aspecten in Advies Commissie Doek, H16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen en H16.8 Advies Commissie Doek nader beschouwd.
[1458] Zie H16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen en H20.8 Ethische aspecten.

kan gelden en niet voor alle minderjarigen.[1459] Dan nog moet er rekening mee worden gehouden dat begrijpen wat deelname aan onderzoek en de risico's daarvan op lange termijn impliceren een hoog niveau van begripsvermogen vraagt. Beslissen over deelname aan onderzoek is van een andere orde dan de meeste beslissingen. Daarbij komt dat de zieke minderjarige zich in een onvrije situatie bevindt. Het kind als 'moreel subject' verdient bescherming inzake kwesties waarin het nog niet volwassen is.

Deze bezwaren zijn weinig benoemd. Het beeld van de minderjarige als 'tot altruïsme geneigd moreel subject' is daarentegen veelvuldig naar voren gebracht in het proces van wetgeving dat heeft geleid tot verruiming van de WMO betreffende onderzoek met wilsonbekwamen.[1460]

De tweede manier waarop de noodzaak van verruiming van de criteria voor onderzoek met wilsonbekwamen onder de aandacht is gebracht is *het vergelijken van de beschermende criteria* betreffende niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO met die in de wetgeving van andere landen en in internationale richtlijnen en verdragen. Door velen is gewezen op het verschil tussen 'verwaarloosbaar' risico[1461] in de WMO en 'minimaal' risico in de regelgeving van andere landen.[1462] Steeds werd daarbij gesuggereerd dat Nederland achterliep ten opzichte van andere landen. In feite had Nederland een 'remmende voorsprong', omdat Nederland als een van de eerste Europese landen een specifieke wetgeving had voor onderzoek met mensen.[1463]

In het Advies Commissie Doek wordt aanbevolen de criteria uit de GCP-richtlijn uit 2001 over te nemen.[1464] Deze richtlijn geeft aan dat risico en belasting tot een minimum moeten worden beperkt, maar geeft geen bovengrens.[1465] In een later richtsnoer vanuit de EU (2008) wordt aangegeven dat deze criteria voor risico en belasting (bij niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen) in de GCP-richtlijn moeten worden uitgelegd als 'in geringe mate meer dan minimaal'.[1466] Dit richtsnoer wordt niet genoemd in het Advies Commissie Doek.[1467] Ook de VvH als internationaal erkende richtlijn blijft buiten beschouwing, even als de berisping van Nederland door het VN-mensenrechtencomité.[1468]

[1459] Zie H16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen.
[1460] Kamerstukken II 2012/2013, 33508, nr. 5, p. 8. Kamerstukken II 2013/2014, 33508, nr. 9, p. 3 en p. 23; Kamerstukken I 2015/2016, 33508, nr. D, p. 6 en p. 11; Kamerstukken I, 2015/2016, 33508, nr. E, p. 2; Kamerstukken I 2015/2016, 33508, nr. F, p. 3 en p. 9 enz.
[1461] En belasting.
[1462] Zie bijvoorbeeld H16.4 Internationale juridische aspecten.
[1463] Zie H16.4 Internationale juridische aspecten; Kamerstukken II 2010/2011, 32500-XVI nr. 129, p. 1-2.
[1464] Zie H17.3 Aanbevelingen Advies Commissie Doek.
[1465] Zie H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO.
[1466] European Union 2008, p 244.
[1467] Mogelijk hebben het richtsnoer(2008) en het Advies Commissie Doek (2009) elkaar gekruist.
[1468] Zie H17.4 Reacties op het Advies Commissie Doek.

Uiteindelijk gebiedt de Europese Verordening dat het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' in de WMO moet worden opgenomen. Door een amendement in de Tweede Kamer is daaraan toegevoegd 'minimaal gezien de ernst van de ziekte, indien er geen standaardbehandeling is'.[1469]

Inmiddels heeft de regering besloten het Verdrag van Oviedo niet te ratificeren.[1470] Eerder had de minister aangegeven voornemens te zijn het verdrag wel te ratificeren, zij het met voorbehoud op een aantal punten.[1471] Een van de redenen voor het besluit om het Verdrag van Oviedo niet te ratificeren was dat het Verdrag minder niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen toestaat dan de gewijzigde WMO.[1472]
Al met al maakt het vergelijken van de WMO met de regelgeving in internationale richtlijnen en verdragen - betreffende niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen - een selectieve indruk. Het selectiecriterium lijkt slechts 'creëren van zo veel mogelijk ruimte voor onderzoek met wilsonbekwamen' te zijn.

De derde en uiteindelijke manier om ruimte te creëren was *het verleggen van de wettelijke grens* voor risico en belasting bij niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen. Voordat het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling of minimaal gezien de ernst van de ziekte indien er geen standaardbehandeling is' in de WMO werd opgenomen, zijn tal van opties de revue gepasseerd: 'minimaal', 'in uitzonderingsgevallen meer dan minimaal', 'tot een minimum beperkt', 'in geringe mate meer dan minimaal' en 'in geringe mate meer dan minimaal, met de mogelijkheid om met een Algemene Maatregel van Bestuur daarvan te kunnen afwijken'. De meningsverschillen gingen vooral over wel of geen bovengrens voor risico en belasting in de wet.[1473]

Het uiteindelijke wettelijke criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' of 'minimaal gezien de aard en ernst van de ziekte, indien er geen standaardbehandeling is' illustreert de verstrengeling van geneeskunde, recht en ethiek. Wat 'standaardbehandeling' inhoudt wordt in algemene zin bepaald door de geneeskunde en de code voor artsen.[1474] Wat 'standaardbehandeling' voor een concrete patiënt-proefpersoon inhoudt wordt bepaald door wat in de specifieke situatie medisch gezien mogelijk en ethisch gezien aanvaardbaar is.

- Kanttekening bij het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' is dat ervan wordt uitgegaan dat wilsonbekwamen die al risicovolle en belastende handelingen ondergaan, daaraan zijn gewend en dus meer kunnen verdragen. Echter, de aanname dat die handelingen extra traumatisch zijn voor deze wilsonbekwame proefpersonen, omdat ze al hebben ervaren hoe onaangenaam of pijnlijk ze zijn[1475] is even goed te verdedigen.[1476]
- Kanttekening bij de toevoeging 'minimaal gezien de aard en ernst van de ziekte, indien er geen standaardbehandeling is' is dat daarin de bescherming van de persoonlijke levenssfeer en van de lichamelijke integriteit door de artikelen 10 en 11 van de Grondwet uit het bewustzijn is geraakt. De ernst van de ziekte zou invasief onderzoek rechtvaardigen.

Dat is ook moreel aanvechtbaar. Het dilemma 'noodzaak versus aanvaardbaarheid' is genegeerd in deze toevoeging. De noodzaak zou onderzoek met doodzieke minderjarigen rechtvaardigen. Moreel gezien is het onaanvaardbaar om de belangen van minderjarigen in de toekomst utilitaristisch te wegen tegen de kwetsbare belangen van zieke minderjarigen nu. Er is geen plicht om proefpersoon te zijn of regel dat de belangen van patiënten in de toekomst voorgaan boven de individuele belangen van patiënten nu. De utilitaristische weging[1477] maakt zieke minderjarigen tot object.[1478]

Daarnaast is het de vraag of ouders wier kind ernstig ziek en/of terminaal ziek is, in staat zijn de redelijke afweging te maken die nodig is voor toestemming of weigering, omdat de ziekte van hun kind – en de eventuele dreiging daarvan voor hun andere kinderen – emotioneel zeer belastend is. Het is ook de vraag of het mandaat van het ouderlijke gezag dat toestaat.[1479]

Op de tweede grensverlegging in de wet, het verlagen van de leeftijd van 18 naar 16 jaar voor het zelfstandig geven van informed consent, is ingegaan in Hoofdstuk 18.[1480] In hetzelfde jaar is de leeftijdsgrens voor het kopen van alcohol in tegengestelde richting veranderd met als argument dat minderjarigen van 16 nog niet goed in staat zijn de consequenties van hun handelen te overzien en tegen zichzelf moeten worden beschermd. De overwegingen rond medisch-wetenschappelijk onderzoek - dat minderjarigen dat heel goed kunnen en te veel worden beschermd - lijken vooral ingegeven door het belang om meer onderzoek mogelijk te maken.

Het is een goede zaak dat altruïstische minderjarigen die zelfstandig informed consent kunnen en willen geven, niet in de weg wordt gestaan. Het is aanvechtbaar per definitie er vanuit te gaan dat een 16-jarige dat kan.

[1469] Dit amendement maakt medisch-wetenschappelijk onderzoek op kinderen met een ernstige ziekte mogelijk.
[1470] Kamerstukken I 2014/2015, 34000 XVI, nr. E; Dute 2015, p. 394-402.
[1471] Zie H17.6 CCMO en minister; Kamerstukken II 2010/2011, 32500-XVI nr.129, p. 4 en p. 8; Dute 2015 p. 395.
[1472] Kamerstukken I 2015/2016, 33508, nr. D, p. 5.
[1473] Zie H16 Advies over verruiming, H17 Verdeeldheid, H18 Wetswijziging en H19 Eerste Kamer en toetsingskader.
[1474] Zie H9.8 Gedragsregels voor artsen.
[1475] Documentaire 'Pilotenmasker'.
[1476] Zie H18.4 Onderzoek met wilsonbekwamen in Europese Verordening.
[1477] Zie H2.3 Ethische theorieën en principes.
[1478] Ramsey 2002, p. 14-20.
[1479] Zie H20.7 Ouderlijk gezag.
[1480] Zie H18.5 Reacties op de Europese Verordening en H18.6 Tweede Nota van wijziging 33508.

20.7 Ouderlijke gezag

Plaatsvervangende toestemming is niet hetzelfde als informed consent. De essentie van informed consent is dat de betreffende persoon vrijwillig en in vrijheid toestemming geeft vanuit begrip van de situatie. Omdat bij plaatsvervangende toestemming voor een ander toestemming wordt gegeven, is plaatsvervangende toestemming gebonden aan de voorwaarde dat het belang van die ander - de minderjarige/meerderjarige wilsonbekwame - wordt gediend. Juridisch en ethisch gezien is het de vraag of het mandaat van het ouderlijk gezag (of van de vertegenwoordiging) toestemming voor invasief niet-therapeutisch onderzoek toestaat.[1481]

Die belangrijke kwestie is buiten beschouwing gebleven in het Advies van de Commissie Meijers en in het Advies van de Commissie Doek.[1482] Leenen heeft in 1975 - in de aanloop tot een wettelijke regeling voor mensgebonden onderzoek - erop gewezen dat het twijfelachtig is 'of het ouderlijk gezag en de bevoegdheid van een voogd zover gaan dat toestemming kan worden gegeven voor niet-medisch geïndiceerde experimenten op het kind, omdat ouders niet de volledige beschikkingsmacht hebben over het kind'.[1483] In 2015 heeft de SP - in vragen van de commissie voor VWS van de Eerste Kamer - onder de aandacht van de minister gebracht dat van een vertegenwoordiger wordt verwacht dat deze steeds handelt in het belang van vertegenwoordigde.[1484] Het antwoord daarop was - verwijzend naar het Advies Commissie Doek - 'dat van kinderen bekend is dat zij graag deelnemen aan onderzoek om anderen te helpen en dat zij niet alleen objecten van bescherming, maar ook subjecten van rechten met eigen opvattingen en ideeën zijn…. Dat ouders ook daarmee rekening kunnen houden bij het besluit om vervangende toestemming te geven.'[1485] (Op het kwestieuze van de herinterpretatie van wilsonbekwamen via 'moreel subject' in 'in feite wilsbekwamen' is hierboven ingegaan.[1486])
In het Burgerlijk Wetboek is het ouderlijk gezag[1487] als volgt omschreven:

> 1 Het ouderlijk gezag omvat de plicht en het recht van de ouder zijn minderjarige kind te verzorgen en op te voeden.
> 2 Onder verzorging en opvoeding worden mede verstaan de zorg voor het geestelijk en lichamelijk welzijn en de veiligheid van het kind alsmede het bevorderen van de ontwikkeling van zijn persoonlijkheid. In de verzorging en opvoeding van het kind passen de ouders geen geestelijk of lichamelijk geweld of enige andere vernederende behandeling toe. Art. 1:247 BW.

[1481] Zie H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen.
[1482] Zie H14.4 Advies Commissie Meijers, H14.5 Rechtvaardiging in Advies Commissie Meijers en H16 Advies over verruiming.
[1483] Zie H5.6 Leenen over kwetsbare personen.
[1484] Zie H19.1 Vragen aan minister.
[1485] Kamerstukken I 2015/2016, 33508, nr. D, p. 6.
[1486] Zie H20.6 Juridische aspecten.
[1487] Het BW hanteert de term ''het ouderlijk gezag', in de praktijk wordt ook 'de ouderlijke macht' gebruikt.

Het ouderlijk gezag houdt dus in het recht van zeggenschap over het kind en tegelijkertijd de plicht zich in te zetten voor het welzijn en de ontwikkeling van het kind. Die twee aspecten zijn aan elkaar gekoppeld. Het ouderlijk gezag is er omwille van het kind, niet ter wille van de ouders. Met andere woorden: ouders kunnen niet zomaar beschikken over het kind.[1488] Zij zijn niet de eigenaar van hun kind.[1489]

Wanneer ouders toestemming willen geven voor risicovol niet-therapeutisch onderzoek omdat zij aannemen dat het kind erin zou hebben toegestemd, omdat het kind 'het goede wil', lopen zij vooruit op de volwassenheid van het kind. Het kind is geen volwassene, er is een groot verschil.[1490] Ouders kunnen oog hebben voor de belangen van derden, maar zij zijn wettelijk verplicht primair het belang van hun kind te dienen. Het welzijn van het kind is de beperkende factor voor het mandaat van de ouders. Belangrijke factoren om rekening mee te houden - in verband met toestemming voor onderzoek - zijn de risico's voor de geestelijke en lichamelijke ontwikkeling van het kind nu en in de toekomst. Uiteraard ook de mate waarin het kind de standaardbehandeling als belastend ervaart. Waar het kind zelf graag wil deelnemen kan dit als belangrijke omstandigheid in verband met het psychisch welzijn worden meegenomen in de afwegingen.

Hoe dichter het wetenschappelijk belang en het welzijn van het kind bij elkaar liggen, hoe minder beperkend het mandaat van het ouderlijke gezag is. Bij toestemming voor behandeling staat het welzijn van het kind bij alle betrokkenen - ouders, artsen, verzorgenden - centraal.[1491] Een besluit tot invasieve ingreep in het kader van behandeling zal worden genomen met het belang van het individuele kind voor ogen.[1492]

Bij toestemming voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is het ingewikkelder, omdat onderzoek primair is gericht op de ontwikkeling van kennis. Soms vallen kennisbelang, de belangen van patiënten in de toekomst en de belangen van het kind-proefpersoon samen. Lang niet altijd. Daarbij komt dat de grootte van de kans op gezondheidsvoordeel voor de proefpersonen vaak niet precies van tevoren is vast te stellen.[1493] Voor ouders zijn alle belangen die spelen rond een onderzoeksproject moeilijk te overzien. Zij moeten in buitengewone psychische en emotionele omstandigheden - vaak tegen de achtergrond van een acute ernstige ziekte - beslissen.[1494] En omdat zij

[1488] Smink en Drewes 2013, p. 147.
[1489] Ramsey 2002, p. 36.
[1490] Ramsey 2002, p. 36.
[1491] Zie H13.4 Knelpunten toestemming voor onderzoek met wilsonbekwamen.
[1492] Ook die situatie kan complex zijn, omdat ouders en behandelende artsen van mening kunnen verschillen over wat het belang van het kind is. Ook kunnen ouders onderling van mening verschillen over wat het beste is voor hun kind. Wanneer second opinions of bemiddeling de partijen niet nader tot elkaar kunnen brengen, beslist uiteindelijk de kinderrechter over wat het belang is van het kind in de betreffende situatie. (Smink en Drewes 2013, p. 147-151).
[1493] Zie H10.4 Onderzoeker-proefpersoonrelatie en H10.4 Arts en onderzoeker -relaties.
[1494] De Vries 2012, p. 35.

dolgraag willen dat hun kind beter zal worden of zal blijven leven, liggen de therapeutische vergissing of het geven van toestemming uit anticiperende beslissingsspijt op de loer.[1495]

In de Adviezen van de Commissies Meijers en Doek, bij de discussies en in het proces van wetgeving is vooral de situatie van minderjarigen belicht en is veel minder aandacht geweest voor de complicaties van onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen. Over het mandaat van vertegenwoordiging van een meerderjarige wilsonbekwame kan een analoge redenering worden gevolgd. Ook vertegenwoordigers zijn gebonden aan wat goed is voor de vertegenwoordigde. Zij dienen zich te realiseren dat lichamelijk functioneren vaak het enige is dat deze mensen ter beschikking hebben en dat daarom ingrijpen omwille van medisch-wetenschappelijk onderzoek slechts minimale belasting en minimaal risico met zich mee zou moeten brengen.[1496]

Vertegenwoordigers van demente personen die eerder wilsbekwaam zijn geweest, kunnen proberen terug te kijken naar de biografie en levenshouding van de vertegenwoordigde en die meewegen in hun beslissing.

20.8 Ethische aspecten

Wat opvalt aan de ethische aspecten is dat de bestaande ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek is genegeerd in de adviezen over het wettelijk mogelijk maken van meer onderzoek met wilsonbekwamen. Zoals gezegd is de Verklaring van Helsinki, de internationaal erkende ethische code voor mensgebonden onderzoek, niet genoemd in de Adviezen van de Commissies Meijers en Doek. In beide adviezen wordt gesuggereerd dat de beschermende onderzoeksethiek is achterhaald, omdat die is ontstaan in reactie op de gruwelijke experimenten in nazi-Duitsland en door Japan bezet gebied.[1497] Dat moge zo zijn, maar het principe dat het onethisch is anderen zonder hun toestemming in te zetten voor een doel waarvan zij zich niet bewust zijn, blijft staan.

De ethische achtergrond van de WMO is uit het bewustzijn geraakt. Begrippen uit de onderzoeksethiek - voordelen, nadelen, proportionaliteit, wilsonbekwaamheid - zijn naar eigen inzicht geherinterpreteerd. Zo staat er in het Advies Commissie Doek dat er vier soorten voordeel van deelname aan onderzoek[1498] zijn en dat ze optelbaar zijn. Een analoge optelsom wordt gemaakt van de - incommensurabele - risico's. De som van die voordelen moet bij de proportionaliteitsbepaling worden afgewogen tegen de risico's.

[1495] Zie H10.5 Arts en onderzoeker vanuit het perspectief van de relaties en H10.6 Therapeutische misconceptie.
[1496] Ramsey 2002, p. 37.
[1497] Zie H14.5 Rechtvaardiging in Advies Commissie Meijers, H16.5 Ethische aspecten in Advies Commissie Doek en H3 Voorgeschiedenis Codes.
[1498] Direct voordeel, indirect voordeel, voordeel voor patiënten in de toekomst, voordeel voor zichzelf of de groep patiënten in de toekomst. Zie H3.6 Ethische aspecten in het Advies Commissie Doek.

Hiermee heeft de Commissie een andere invulling gegeven aan het begrip proportionaliteit en is voorbijgegaan aan het morele probleem om voordelen voor de een af te wegen tegen nadelen voor de ander.[1499] Bovendien heeft de Commissie de proportionaliteitsbepaling over een onderzoeksprotocol door toetsingscommissies en de proportionaliteitsbepaling die ouders en kind/vertegenwoordiger (en vertegenwoordigde) zelf maken - al of niet in overleg met de arts-onderzoeker - door elkaar laten lopen.[1500]

Omdat minister, kamerleden en lobbygroepen zich allen op het Advies Commissie Doek hebben gebaseerd in de kamerstukken en -debatten rondom verruiming van de WMO, heeft de - vanuit de ethiek gezien - oneigenlijke invulling van deze begrippen een belangrijke rol gespeeld. Uiteindelijk zijn ze in het Toetsingskader van de NVMETC en CCMO weer in hun oorspronkelijke betekenis hersteld, dat wil zeggen in lijn met de internationaal erkende onderzoeksethiek.[1501] De verruiming van de criteria voor risico en belasting in de WMO was toen al een feit.

Zowel in het Advies Commissie Meijers[1502] als in het Advies Commissie Doek[1503] wordt geput uit een andere ethiek: de ethiek van naastenliefde, solidariteit en altruïsme. Dat is aanvechtbaar omdat het argumenten zijn uit een ander discours (religieus, politiek, humaan) dat niet zomaar voor het internationaal gevoerde discours over de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek in de plaats kan worden gesteld. Belangrijker: het is aanvechtbaar om aan te nemen dat een wilsonbekwame gemeenschapszin heeft. Het hebben van gemeenschapszin vergt de verstandelijke vermogens die wilsonbekwamen niet/nog niet/ niet meer hebben: het kunnen leggen van verbanden en overzien van consequenties. Als zij die vermogens hadden zouden ze ook informed consent kunnen geven.

Altruïstische minderjarigen zijn er zeker. Altruïstische minderjarigen moet enerzijds niet in de weg worden gestaan en anderzijds moeten zij - indien nodig - tegen zichzelf worden beschermd. Beschermd, omdat zij de consequenties van hun opoffering niet goed kunnen overzien. Het is een mooie eigenschap van minderjarigen wanneer zij altruïstisch zijn, maar altruïsme kan niet worden verondersteld, met name niet wanneer men daar belang bij heeft.[1504] Wie wel altruïsme veronderstelt bij wilsonbekwamen moet kunnen uitleggen waarom dat niet kan bij wilsbekwamen.[1505] Waarom niet bij wilsbekwamen kan worden verondersteld dat zij altruïstisch zijn en zich graag - zonder informed consent - voor onderzoek beschikbaar stellen.

[1499] Zie H16.5 Ethische aspecten in Advies Commissie Doek.
[1500] Zie H17.3 Aanbevelingen Advies Commissie Doek.
[1501] Zie H19 Eerste Kamer en Toetsingskader.
[1502] Zie H14.5 Rechtvaardiging in Advies Commissie Meijers.
[1503] Zie H16.6 Morele principes bij onderzoek met kinderen.
[1504] Zie H14.5 Rechtvaardiging in het Advies Commissie Meijers.
[1505] Engberts 2012, p. 462.

Hoofdstuk 21

Andere perspectieven op onderzoeksethiek

Altruïsme is een eigenschap – een deugd – waartoe een individu kan besluiten of waartoe een individu zich kan ontwikkelen. Dat betekent in elk geval twee dingen. Ten eerste: altruïsme kan niet worden verondersteld maar moet blijken. Ten tweede: altruïsme is niet een kenmerk van een groep maar een (mogelijke) hoedanigheid van een individu.

Het idee van altruïsme als zodanig is daarom geen rechtvaardiging voor de deelname van wilonbekwame proefpersonen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.[1506] Het idee moedigt wel aan te onderzoeken of er een alternatieve rechtvaardiging te bedenken is voor de deelname van proefpersonen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bijvoorbeeld een onderzoeksethiek die minder zwaar leunt op informed consent? Wellicht zou het onderscheid in wilsbekwame en wilsonbekwame proefpersonen dan kunnen worden opgeheven.[1507] Bovendien zou een onderzoeksethiek die minder zwaar leunt op informed consent een oplossing kunnen zijn voor de hardnekkige problemen met informed consent in de praktijk.[1508]

Sinds 1947 berust de rechtvaardiging van mensgebonden onderzoek op twee pijlers: de bescherming van proefpersonen en informed consent. Bij onderzoek met wilsonbekwamen valt de pijler van informed consent weg en wordt de pijler van bescherming versterkt met extra maatregelen. Bijvoorbeeld: het onderzoek is niet mogelijk met een andere dan deze specifieke groep proefpersonen (groepsgebonden) en bij niet-therapeutisch onderzoek dienen de belasting en het risico minimaal zijn ten opzichte van de belasting en het risico van de standaardbehandeling. Het wegvallen van informed consent wordt gecompenseerd door plaatsvervangende toestemming. Plaatsvervangende toestemming is echter een tussenoplossing en heeft niet dezelfde waarde als informed consent.[1509]

In een ander beeld samengevat: er is een beschermend kader waarbinnen toestemming kan worden gegeven. Naarmate de toestemming minder met zelfbeschikking[1510] te maken heeft en daardoor minder krachtig is, wordt het beschermend kader massiever en is de ruimte voor toestemming beperkter. Het massievere beschermend kader is tevens de beperkende factor bij onderzoek met wilsonbekwamen.[1511]

Indien er een andere ethische pijler te bedenken is die voor informed consent in de plaats kan komen of naast informed consent kan worden gezet, hoeft het beschermend kader minder massief te zijn. Misschien wordt er dan meer onderzoek mogelijk met wilsonbekwamen. Het bedenken van een andere rechtvaardiging voor deelname van

[1506] Zie H20.8. Ethische aspecten.
[1507] H13 Wilsonbekwamen.
[1508] H6.8 Informed consent; H6.9 Zonder proportionaliteitsbepaling; H7.2 Informed consent - de praktijk.
[1509] Zie ook H20.7 Het ouderlijk gezag.
[1510] Zie H10.1 Arts-patiëntrelatie.
[1511] Zie H.1.4 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen en H16 Advies over verruiming t/m H18 Wetswijziging.

wilsonbekwamen aan medisch wetenschappelijk onderzoek zal echter consequenties hebben voor wilsbekwamen. Wanneer het toelaatbaar wordt wilsonbekwamen zonder toestemming in onderzoek te includeren, zal dat ook gelden voor wilsbekwamen.[1512]

21.1 Problemen met informed consent

Er is nog een reden waarom het de moeite waard is te zoeken naar een ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, waarin informed consent een minder overheersende rol speelt. Het is gebleken dat het moeilijk is de voorwaarden te creëren voor een daadwerkelijk in vrijheid genomen beslissing op basis van adequate informatie. Er zijn in de praktijk van het medisch-wetenschappelijk onderzoek hardnekkige problemen met informed consent gebleven.

De taal van de informatieformulieren is voor de meeste mensen te moeilijk, de informatie te uitgebreid. Geregeld ontbreken er relevante punten. Veel proefpersonen hebben het opleidings- en intelligentieniveau niet om de informatie te kunnen begrijpen. De onderzoeker-proefpersoonrelatie is ongelijkwaardig. Proefpersonen kunnen de belangen van de andere partij niet doorzien. Proefpersonen zijn door ziekte niet in een goede staat om te beslissen en bevinden zich in een afhankelijke positie. Er zijn secundaire belangen in het spel. Alle inspanningen om informed consent-procedures in de praktijk te verbeteren hebben niet kunnen voorkomen dat beslissingen om aan niet-therapeutisch onderzoek deel te nemen vaak berusten op de therapeutische misconceptie of op anticiperende beslissingsspijt.[1513]

Informed consent is dus een mooi ideaal, maar in de praktijk is informed consent verre van ideaal. Het werkveld levert een tijdrovend staaltje van bureaucratische acrobatiek en het resultaat is matig. Het doel – de geïnformeerde beslissing uit vrije wil – wordt lang niet altijd gehaald. Op het principe 'informed consent' valt weinig af te dingen. Wel kan men zich afvragen of zelfbeschikking - in de vorm van informed consent - een te prominente plek heeft gekregen in de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Dat informed consent zo'n centrale rol is gaan spelen heeft te maken met de historische context waarin de Code van Neurenberg is ontstaan.[1514] In de 21ste eeuw zijn de omstandigheden anders. De bescherming van proefpersonen is beter en explicieter geregeld: er is een internationale code voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, er zijn internationale verdragen,[1515] er is een EU-verordening.[1516] Nederland heeft een

[1512] Engberts 2012, p. 462. Zie ook H20.8 Ethische aspecten.
[1513] Zie H6.8 Informed consent, H7.2 Informed consent - de praktijk, H10.6 Therapeutische misconceptie en H10.7 Vrijwilligheid in de knel.
[1514] Zie H3 Voorgeschiedenis codes en H3.6 Code van Neurenberg.
[1515] Zie H4 Verklaring van Helsinki en H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO.
[1516] Zie H18.3 Europese Verordening.

wet voor mensgebonden onderzoek en een netwerk van toetsingscommissies onder toezicht van de CCMO.[1517]

Enerzijds zou het denkbaar zijn dat het belang van informed consent wordt gerelativeerd binnen dit veld van bescherming. Dat informed consent een minder fundamentele rol hoeft te spelen bij de inclusie van proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek, waardoor wilsonbekwamen minder buitengesloten zouden worden.

Anderzijds is juist in de 21ste eeuw - waarin informed consent onderdeel is geworden van de geneeskundige praktijk en de arts-patiëntrelatie zich heeft ontwikkeld tot een juridisch benoemd contract - informed consent niet meer uit die relatie weg te denken.[1518]

21.2 Vrijwilligheid

Informed consent heeft twee aspecten: vrijwilligheid en welbegrepen toestemming. Een alternatief voor informed consent impliceert derhalve twee alternatieven: een alternatief voor vrijwilligheid en een alternatief voor zelf gegeven toestemming. Wat het laatste betreft: in Hoofdstuk 20.7 is de plaatsvervangende toestemming nader beschouwd.[1519] Er kan ook worden gedacht aan toestemming door een commissie. Daarop wordt verderop ingegaan.[1520] Hier wordt dieper ingegaan op het aspect 'vrijwilligheid'.

Wat maakt dat proefpersonen bereid zijn deel te nemen aan onderzoek waarvan zij - mogelijk of zeker - zelf geen gezondheidsvoordeel zullen ondervinden? In het kader van de tweede evaluatie van de WMO werden 90 proefpersonen geïnterviewd. Hun werd onder andere gevraagd: wat hen had bewogen om mee te doen. Van deze geïnterviewden gaf 75% aan dat zij hoopten dat toekomstige patiënten er wat aan zouden hebben.[1521]

De 'hoop dat toekomstige patiënten er wat aan zullen hebben' kan - nader beschouwd - zijn ingegeven door louter altruïsme: 'iets te willen doen voor anderen' of 'de wetenschap vooruit te willen helpen'. De 'hoop dat toekomstige patiënten er wat aan zullen hebben' kan ook zijn ingegeven door de wens 'iets terug te doen'. De proefpersoon beseft dat de ontvangen medische zorg is gebaseerd op kennis, die is ontwikkeld met eerder onderzoek.

Bij de interviews gaf 46% aan dat zij hoopten dat zij zelf iets eraan zouden hebben. Voor een aantal geïnterviewden berustte dat wellicht op de therapeutische misvatting,

[1517] Zie H6 Protocollen, toetsing, toetsingscommissies, H14.7 Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen en H15.1 Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek.
[1518] Zie H10.1 Arts-patiëntrelatie.
[1519] Zie H20.7 Ouderlijk gezag.
[1520] Zie H21.7 Geven en nemen.
[1521] ZonMw 2012, p. 141.

maar voor anderen zal het 'welbegrepen eigenbelang' zijn geweest. Zij hebben beseft dat - hoewel zij geen direct voordeel zouden hebben van deelname - de kennis die misschien uit het onderzoek zou voortkomen, in een latere fase voordelig voor hen zou kunnen zijn.

Wilsonbekwamen kunnen niet deelnemen uit louter altruïstische motieven. Als hun verstandelijke capaciteiten dusdanig waren, dat zij uit zichzelf altruïstische motieven kunnen formuleren en overzien wat een daaruit voortkomend besluit impliceert, zouden ze ook in staat zijn informed consent te geven en zou er geen probleem zijn. Het kan ook niet voor een ander worden bepaald 'dat de ander graag altruïstisch wil zijn'.[1522] 'Iets terugdoen' of 'eigenbelang op lange termijn' lenen zich beter voor beoordeling van buitenaf.

In levensbeschouwelijke tradities leeft het idee van naastenliefde. Dat houdt in dat je geroepen bent iets te doen voor een ander en een bijdrage te leveren aan de gemeenschap. Dat idee wordt naar voren gebracht in het Rapport Meijers: 'een algemeen onderschreven belang een bijdrage te leveren aan een algemeen belang'.[1523]

Het is niet noodzakelijk dat wilsonbekwamen bij voorbaat daarvan moeten worden uitgesloten. In sommige gevallen is het wellicht bespreekbaar dat ook wilsonbekwamen een bescheiden bijdrage leveren aan de maatschappij waarvan zij deel uitmaken.[1524]

Er zijn auteurs die sowieso de vrijwilligheid van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek aanvechten en vinden dat deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek een plicht is.

21.3 Morele plicht

Het is een plicht om proefpersoon te zijn schreef filosoof J. Harris in een artikel in de Journal of Medical Ethics.[1525] Het is immers een morele plicht anderen geen schade toe te brengen. Wie weigert deel te nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is verantwoordelijk voor het lijden of zelfs voor de dood van anderen. Want zoeken naar remedies tegen ernstige ziekten - zoals malaria of aids - of naar vaccins ter voorkoming van die ziekten is een noodzaak, vindt Harris. Wie niet wil deelnemen aan onderzoek naar zo'n middel of vaccin - ook al zou deelname serieuze risico's voor eigen gezondheid impliceren - draagt verantwoordelijkheid voor het lijden en sterven van andere mensen.

[1522] Zie H20.8 Ethische aspecten.
[1523] Advies Commissie Meijers 1995, p. 54.
[1524] Engberts en Lammers 2003, p. 69.
[1525] Harris 2005, p. 242-248.

In een afgezwakte vorm van deze redenering legt Harris het accent bij 'weldoen' in plaats van bij 'niet schaden' en zegt hij dat het een morele plicht is om anderen in nood te helpen. Dat impliceert dat mensen de morele plicht hebben om deel te nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, want medisch-wetenschappelijk onderzoek is belangrijk voor het vinden van remedies tegen ziekten of voor het verlichten van lijden.[1526]

Harris' volgt nog een derde lijn van argumentatie gebaseerd op 'rechtvaardigheid'. Wij plukken nu de vruchten van (onderzoek in) het verleden en daarom hebben wij de plicht te zorgen voor vruchten in de toekomst. Alle mensen hebben immers dezelfde rechten. Wij hebben de plicht een bijdrage te leveren. Het is immoreel om 'zwartrijder' te zijn, vindt Harris. [1527] Een zwartrijder is iemand die gebruik maakt van een goed zonder daarvoor te betalen.

Harris vindt onomstotelijk dat medisch-wetenschappelijk onderzoek het algemene belang dient. Iedereen moet daarom bijdragen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek door onderzoek te doen, onderzoek te ondersteunen of als proefpersoon te participeren aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ieder mens is verplicht een bijdrage te leveren aan dit publieke goed. Dit zou in principe zelfs afdwingbaar kunnen zijn, zoals er meer diensten aan de maatschappij afdwingbaar zijn: bijvoorbeeld belasting betalen. In de praktijk is het beter als deelname met toestemming gebeurt, aldus Harris. Mensen hebben belang erbij om een moreel handelend persoon te zijn. Er moet niet worden aangenomen dat mensen tegen het algemene belang zouden willen handelen, vindt Harris. Ook bij kinderen en bij wilsonbekwame meerderjarigen moet ervan worden uitgegaan dat ze een goed mens willen zijn.[1528]

Na deze ferme morele argumentaties - waarin Harris in principe zelfs dwang gerechtvaardigd vindt - is hij niet duidelijk over welke vorm van medisch-wetenschappelijk onderzoek verplicht zou moeten zijn, of welke mate van invasiviteit, van belasting en van risico aanvaardbaar zou zijn. De voorbeelden die Harris noemt zijn 'bloedafname' en 'toestaan dat weefsel dat bij een operatie is verwijderd, mag worden bewaard voor onderzoeksdoeleinden'.[1529] Hij noemt geen concrete vormen van invasief niet-therapeutisch onderzoek, behalve 'onderzoek naar vaccins'.

[1526] Harris 2005, p. 242.
[1527] Harris 2005, p. 242-243.
[1528] Harris 2005, p. 243-244.
[1529] Harris 2005, p. 243.

21.4 Kanttekeningen bij 'morele plicht'

Harris' artikel is enerzijds interessant als ethische beschouwing over de morele plicht tot deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Anderzijds staat het vol aannames, die niet houdbaar of zelfs aanvechtbaar zijn. Zo stelt Harris 'medisch-wetenschappelijk onderzoek' zonder meer gelijk aan 'vruchten voor de toekomst'. Hij gaat er vanuit dat onderzoek altijd een algemeen belang dient. Dat is vijftien jaar later een onhoudbare positie, omdat duidelijk is geworden dat veel medisch-wetenschappelijk onderzoek geen reactie is op een prangende medische kwesties, maar wordt aangestuurd door secundaire belangen.[1530]

Harris vindt dat patiënten weliswaar belangen hebben, maar dat onderzoekers ook belangen hebben. Hij suggereert dat die belangen tegen elkaar af te wegen zijn.[1531] Hij gaat voorbij aan de anderssoortigheid van die belangen.[1532] Harris vindt bovendien 'dat de belangen van mensen objectief zijn'. En 'dat mensen slechte beoordelaars zijn van hun eigen belangen'. Harris gaat eraan voorbij dat mensen andere prioriteiten hebben. Hij is niet duidelijk over wie het in zijn ogen 'objectieve belang' zou moeten beoordelen. Als hij beweert dat 'je moet aannemen dat mensen het goede willen' en 'dat ouders moeten aannemen dat kinderen het goede willen' lijkt hij zich niet ervan bewust dat het niet altijd makkelijk is om uit te maken 'wat het goede is'. Bovendien: wie moet dat bepalen?

Voor Harris is duidelijk wat goed is: 'deelname aan onderzoek'. 'Het is onethisch miljoenen mensen dood te laten gaan aan ziekten', zegt hij. Wanneer hij echter beweert dat de mensen die deelname aan onderzoek weigeren, verantwoordelijk zijn voor de dood van die miljoenen mensen, laat hij de plaatselijke politieke, hygiënische en culturele problemen die zorgen dat ziekten in stand blijven en onnodig worden verspreid - begrafenisrituelen bij de verspreiding van ebola bijvoorbeeld - buiten beschouwing.

Voor de rechtvaardiging van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen of meerderjarige wilsonbekwamen biedt het betoog van Harris weinig concrete aanknopingspunten. De voorbeelden die hij noemt - bloedafname en bewaren van weefsel voor onderzoek - vallen onder 'minimaal risico' en 'minimale belasting' en vormen sowieso geen ethisch probleem. Zelfs niet voor onderzoek met wilsonbekwamen.

Het betoog van Harris zou wel een goede onderbouwing zijn van het verlichten - of zelfs afschaffen - van toestemmingsprocedures voor niet-invasieve ingrepen als het geven van wat extra bloed voor onderzoeksdoeleinden of het bewaren van weefsel. In zulke gevallen is informed consent een zware en arbeidsintensieve procedure. Er zou iets voor te zeggen zijn om in zulke gevallen aan te nemen dat mensen bereid zijn een bijdrage te

[1530] Zie H11.4 Secundaire belangen; Hertzberger 2019, p. 54-66.
[1531] Harris 2005, p. 244.
[1532] Zie H11.1 Algemeen belang t/m H11.4 Secundaire belangen.

leveren. Er zou een 'geen bezwaar'-systeem kunnen worden uitgewerkt, waarbij mensen die het niet willen de gelegenheid krijgen bezwaar te maken. Deze kwestie valt buiten het bestek van dit onderzoek, derhalve wordt niet dieper erop ingegaan.

21.5 Sociale plicht

S. John belicht - in een hoofdstuk 'Is there an obligation to participate in medical research?' in 'The limits of consent' - de plicht om proefpersoon te zijn' vanuit filosofisch/sociologisch perspectief.[1533] John vindt dat er een plicht is om deel te nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek op grond van het principe 'rechtvaardigheid'. Wie geniet van de vindingen van de medische wetenschap - vroeger of later doet iedereen dat - heeft een 'imperfecte verplichting' tot deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, vindt John.[1534] Met 'imperfecte verplichting'[1535] bedoelt hij dat die verplichting op verschillende manieren kan worden ingewilligd en dat die verplichting niet afdwingbaar is.[1536]

Net als Harris vindt John het immoreel om 'zwartrijder' te zijn. John maakt daarbij onderscheid tussen 'profiteren van het feit dat anderen vroeger hebben deelgenomen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek' en 'ervan profiteren dat er nu andere mensen meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek'. Alleen in het laatste geval is er volgens John sprake van 'zwartrijden' omdat er alleen een remedie kan worden ontwikkeld doordat anderen wel meedoen.

In het eerste geval is er geen sprake van 'zwartrijden', want er is al een remedie doordat anderen in het verleden aan onderzoek hebben deelgenomen. De beschikbaarheid van die remedie staat los van participatie aan onderzoek nu. Bij 'zwartrijden' gaat het om nu, vindt John.[1537]

John wil 'de imperfecte plicht' tot deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek bezien vanuit het perspectief van de eigentijdse gezondheidszorg als geheel. Dit in tegenstelling tot Harris, die zegt dat er een plicht is jegens toekomstige patiënten op grond van genoten vruchten uit het verleden. John redeneert: iedereen heeft baat erbij dat de gezondheidszorg bestaat, ook wie nu niet ziek is. De gezondheidszorg gaat vooruit doordat er mensen meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Wie plotseling ziek wordt, heeft profijt van wat er is ontwikkeld. Hij vergelijkt het met een ziektekostenverzekering: er is zorg beschikbaar voor wie het nodig heeft. Dus heeft iedereen de plicht aan die zorg bij te dragen, niet alleen financieel.[1538]

[1533] John 2009, p. 115-132.
[1534] John 2009, p. 116.
[1535] Te vergelijken met 'natuurlijke verbintenis': een verplichting die berust op de voorschriften van de moraal en het fatsoen, niet juridisch afdwingbaar is, maar niet als onverschuldigd geldt nadat eraan is voldaan; Engberts 2017, p. 5.
[1536] John 2009, p. 122.
[1537] John 2009, p. 118-119.
[1538] John 2009, p. 119-122.

John wil de sociale structuur betreffende deelname aan onderzoek veranderen. Hij vindt dat de informed-consent-cultuur egoïsme in de hand werkt. Informed consent is te veel gericht op 'respect voor autonomie' en te weinig op 'respect voor rechtvaardigheid'. John ziet een spanningsveld tussen 'autonomie' en 'rechtvaardigheid'. Hij stelt voor dat wie deelname aan een onderzoeksproject weigert, moet worden verplicht deel te nemen aan een ander project. Hij vindt dat categorisch 'nee' zeggen tegen deelname aan onderzoek consequenties moet hebben. Wie om egoïstische redenen - er kunnen goede redenen zijn - overal nee tegen zegt, moet uiteindelijk zelf minder profijt kunnen trekken van de zorg.[1539]

21.6 Kanttekeningen bij sociale plicht

Het is verfrissend om deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek vanuit een ander dan het medische, ethische en juridische perspectief te beschouwen. Voor de argumentatie van John vanuit sociologisch perspectief is veel te zeggen. Het vereist echter inzicht in de praktijk van het medisch-wetenschappelijke onderzoek om vanuit dit sociale perspectief tot een vruchtbare oplossing te komen. John geeft geen blijk van inzicht in relevante aspecten van de praktijk en van de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zijn artikel bevat tal van aannames die niet stroken met de realiteit.

John stelt bijvoorbeeld de verrichting van medisch-wetenschappelijk onderzoek zonder meer gelijk aan ontwikkeling van therapie.[1540] Hij maakt geen onderscheid tussen gezonde vrijwilligers en patiënten. 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek als doel op zich' en 'de specifieke doelen van onderzoeksprojecten' lopen door elkaar in zijn redenering.[1541] Vandaar zijn idee om mensen die deelname aan het ene onderzoeksproject weigeren, te verplichten tot deelname aan een ander project.

In de praktijk zijn er echter steeds specifieke onderzoeksdoelen, waarvoor specifieke categorieën proefpersonen nodig zijn, een bepaalde leeftijdsgroep met een specifiek ziektebeeld. Daarbij komt dat het ene onderzoeksproject qua risico en belasting vaak onvergelijkbaar is met een ander project.

John noemt nergens voorbeelden. Ook gaat hij eraan voorbij dat informed consent moeilijk meer weg te denken is binnen de arts-patiëntrelatie die in de 21ste eeuw (mede) een contractuele relatie is. Wilsonbekwamen worden niet specifiek genoemd door John.

Het voorstel van John roept net als het voorstel van Harris de vraag op: wie zou moeten beslissen en regelen wie aan welk project moet meedoen?

[1539] John 2009, p. 121-128.
[1540] John 2009, p. 117.
[1541] John 2009, p. 117-119.

Los daarvan: de gezondheidszorg is een onderdeel van de maatschappij. John's voorstel om een structuur van sociale plicht te ontwikkelen voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, gaat voorbij aan het feit dat er vele vormen zijn waarin je kunt bijdragen aan de maatschappij. Iedereen heeft – om geen 'zwartrijder' te zijn – weliswaar de 'imperfecte plicht' om bij te dragen, maar het is open in welke vorm dat gebeurt. De een zet zich in voor het jeugdvoetbal, de ander verricht mantelzorg. Een derde neemt geregeld deel aan medisch-wetenschappelijk onderzoek als gezonde vrijwilliger (uit geldgebrek). 'Zwartrijder van de maatschappij' is wie onvoldoende bijdraagt aan het geheel, maar het is onmogelijk dat iedereen vrijwillig bijdraagt aan ieder facet van de maatschappij.

'Zwartrijden' is een algemeen maatschappelijk probleem. Het is goed dat John dat aankaart en wil aanpakken. Hij heeft echter (nog) geen bruikbaar model bedacht voor een sociale plicht tot deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

21.7 Geven en nemen

Resumerend: het principe 'niet schaden' blijkt ongeschikt te zijn om een morele plicht tot deelname aan onderzoek te onderbouwen. Het is niet hard te maken dat mensen, die deelname weigeren, verantwoordelijk zijn voor het lijden en sterven van anderen. Daarvoor zijn er te veel andere factoren in het spel.[1542]

Het principe 'weldoen', de morele plicht om een bijdrage te leveren aan 'het goede' is in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek problematisch. In het Advies Commissie Meijers wordt gesproken van 'het algemeen onderschreven belang een bijdrage te leveren aan het algemeen belang'. Dat is voor de commissie Meijers de voornaamste ethische grond geweest om medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen - onder strikte voorwaarden - toe te staan.[1543] Harris en de Commissie Meijers gingen ervan uit dat het vaststaat 'wat goed is' of 'wat algemeen belang is'. In werkelijkheid is dat onvoldoende het geval. Als het een - internationaal erkend - probleem is dat veel onderzoek wordt uitgevoerd omwille van het publiceren of andere secundaire belangen en er slechts 1,5% tot 3 % van het medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt afgewezen door toetsingscommissies[1544] betekent dit dat er veel onderzoek wordt uitgevoerd dat niet zonder meer is gericht op het algemeen belang en dat deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek niet - zonder meer - kan worden gelijkgesteld aan 'weldoen.'[1545]

Daarbij komt dat er vele vormen zijn, waarin mensen een bijdrage kunnen leveren aan 'het goede' of aan de maatschappij. Waarom zou dat per se deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten zijn?

[1542] Zie H21.4 Kanttekeningen bij morele plicht.
[1543] Advies Commissie Meijers 1995, p. 54.
[1544] Zie H6.10 Resultaten van toetsing.
[1545] Zie H11.3 Belang van het onderzoek en H11.4 Secundaire belangen.

Een bijkomend probleem is dat niet iedereen hetzelfde denkt over ziekte en gezondheid. Er zijn mensen die een andere levensvisie hebben en een andere visie op ziekte en gezondheid, een visie die (sterk) afwijkt van de reguliere geneeskunde. Zulke mensen kunnen moeilijk worden verplicht een bijdrage te leveren aan iets wat zij niet als 'goed' zien.

Een plicht tot deelname aan onderzoek gebaseerd op 'weldoen' is om principiële en ook om praktische redenen problematisch. Wie zou moeten uitmaken 'wat goed is' en bepalen wie welke bijdrage zou moeten leveren?

Het principe 'rechtvaardigheid' - belangrijk in het betoog van Harris en van John - zou het meest geschikt zijn om een morele plicht tot deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek te onderbouwen. Niet op het eerste gezicht. Het is op geen enkele manier rechtvaardig dat sommige mensen verstandelijk gehandicapt worden geboren of een erfelijke ziekte krijgen en anderen goed functioneren en gezond zijn. In welke zin zou het dan rechtvaardig zijn dat mensen die toch al veel behandelingen moeten ondergaan en vrijheid moeten missen, meer moeten ondergaan dan strikt voor de behandeling en zorg voor hun aandoening noodzakelijk is?

'Rechtvaardigheid' zou echter ook kunnen betekenen dat er een zeker evenwicht moet zijn tussen geven en nemen. Daarop doelt Harris wanneer hij zegt dat wij allen profijt hebben van wat er in het verleden is ontdekt met behulp van medisch-wetenschappelijk onderzoek en dat wij daarom de plicht hebben ook een bijdrage te leveren. Dat het immoreel is om 'zwartrijder' te zijn.[1546] Wilsbekwame mensen kunnen inzien dat het hun morele plicht is om een bijdrage te leveren aan bijvoorbeeld de geneeskunde. Wilsonbekwamen kunnen dat niet.

Betekent dat dat het principe 'rechtvaardigheid' - in de zin van geven en nemen - niet van toepassing kan zijn bij wilsonbekwamen in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek of in sommige gevallen wel? In geval van baby's en jonge kinderen zeker niet. Het is een immoreel idee ervan uit te gaan dat baby's worden geboren met een morele schuld ten aanzien van de zorg die zij ontvangen en dat die schuld zou rechtvaardigen dat er op hen kan worden geëxperimenteerd.

Misschien ligt het enigszins anders bij andere groepen wilsonbekwamen. Er zijn groepen wilsonbekwamen - verstandelijk gehandicapten bijvoorbeeld of mensen met chronische ziekten die hun wilsbekwaamheid ondermijnen – die noodgedwongen jarenlang profijt hebben van alles wat de geneeskunde hun kan bieden op het gebied van behandeling, verzorging en bescherming. Zij hebben profijt van wat er in het verleden is gevonden en is ontwikkeld op het gebied van hun aandoening. Daarom zou het misschien te billijken zijn dat zij een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van een remedie of inzichten omtrent de omgang met de aandoening waaraan zij lijden, ook als zij geen persoonlijk voordeel daarvan ondervinden.

[1546] Harris 2005, p. 242-243.

Dit gezichtspunt is in 2003 onder de aandacht gebracht door Engberts en Lammers in een artikel over invasieve diagnostiek in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek.[1547] In dat artikel noemen zij een overweging die leefde bij de toetsingscommissie, die een onderzoeksvoorstel - met patiënten met het syndroom van Prader-Willie, een syndroom dat mentale retardatie impliceert - moest beoordelen: '….mentaal geretardeerde patiënten kunnen terecht aanspraak maken op extra zorg en bescherming, maar dat hoeft niet te betekenen dat van hen nooit kan worden gevraagd zonder direct persoonlijk voordeel een bijdrage te leveren aan de samenleving die hun verzorging faciliteert en aan de wetenschap die zich inzet voor hun gezondheid en welzijn - in het bijzonder wanneer het gaat om meer begrip van de stoornis waaraan zij lijden…..'

Op grond van het principe 'rechtvaardigheid' - in de zin van dat er een zekere balans moet zijn tussen geven en nemen - zou het in principe verdedigbaar zijn dat er in sommige gevallen - ook voor wilsonbekwamen - een morele plicht is om deel te nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het zou niet makkelijk zijn vorm daaraan te geven in de praktijk. Bovendien zou die morele plicht alleen in bepaalde specifieke gevallen kunnen gelden.

Wie zou moeten bepalen, wanneer die plicht wel en wanneer niet zou gelden? Medisch-ethische toetsingscommissies zijn qua taakomschrijving[1548] en qua samenstelling[1549] niet geschikt om die taak op zich te nemen en bovendien hebben zij de ruimte niet om die taak erbij te nemen. Dat zou betekenen dat er speciale commissies in het leven geroepen zouden moeten worden - met relatief meer ethici, met sociologisch en psychologisch geschoolde leden en leden met kennis over specifieke groepen wilsonbekwamen, zodat zij de impact van medische handelingen op een specifieke groep wilsonbekwamen kunnen inschatten.

Het in het leven roepen van extra commissies zou niet welkom zijn in de onderzoekswereld, waarin de bureaucratie juist al een probleem is. Ook zou het moeilijk - zelfs niet altijd haalbaar - zijn voldoende onafhankelijke deskundigen te vinden.

Los daarvan zou de onderzoeksvraag aantoonbaar gericht moeten zijn op de vooruitgang van de zorg voor de specifieke groep wilsonbekwamen. Ook dat zou moeten worden beoordeeld. Bovendien, als bepaalde groepen wilsonbekwamen - vanuit het principe geven en nemen - zouden kunnen worden verplicht tot deelname aan onderzoek, zou hetzelfde moeten gelden voor specifieke groepen wilsbekwamen.[1550] Dat zou niet aansluiten bij de (internationale) regelgeving waarvan informed consent een belangrijk onderdeel is.

[1547] Engberts en Lammers 2003, p. 69.

[1548] Het beoordelen van de aanvaardbaarheid van een protocol (de proportionaliteit tussen het te verwachten voordeel van het onderzoek en de risico's en belasting voor de proefpersonen) en de informed consentprocedure

[1549] Toetsingscommissies bestaan grotendeels uit medische specialisten met één ethicus en één jurist.

[1550] Zie H20.8 Ethische aspecten.

Kortom: de rechtvaardiging van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek op grond van het principe dat er een zekere balans moet zijn tussen geven en nemen, zou - hoewel denkbaar in specifieke gevallen - in de praktijk niet haalbaar zijn. Die rechtvaardiging kan de bestaande ethiek - gebaseerd op bescherming en vrijwillige toestemming of extra bescherming en plaatsvervangende toestemming - niet vervangen of aanvullen. Dat zou te gecompliceerd zijn.

Het principe van geven en nemen zou wel een lichtere toestemmingsprocedure voor weinig belastend onderzoek en voor zorgevaluatie kunnen rechtvaardigen (bijvoorbeeld een opt-outsysteem: veronderstelde deelname met de mogelijkheid om te weigeren).[1551]

21.8 Learning health care systems

In 2013 gaven Faden et al. in een artikel 'An ethics framework for a learning health care system: a departure from traditional research ethics and clinical ethics' een voorzet om te komen tot een overkoepelende ethiek voor alle vormen van kennisverwerving binnen de gezondheidszorg: medisch-wetenschappelijk onderzoek, patiënten-interviews, verzameling van medische gegevens enz. In het artikel stellen zij voor dat de gezondheidszorg wordt georganiseerd als een learning health care system waarin structureel een leerproces ter verbetering van de zorg is ingebouwd.[1552] In de ethiek voor een learning health care system wordt geen onderscheid meer gemaakt tussen ethiek voor de gezondheidszorg en ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek.[1553]

Er zijn drie problemen die volgens Faden et al. de transitie naar een learning health care system noodzakelijk maken:

- In de bestaande tweedeling van ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek[1554] enerzijds en beroepsethiek voor artsen[1555] en zorgethiek anderzijds, worden patiënten tegelijk overbeschermd en onderbeschermd.[1556] Patiënten worden overbeschermd omdat ook voor niet-invasieve handelingen die omwille van het verzamelen van medische gegevens worden verricht, informed consent moet worden gevraagd. Patiënten worden onderbeschermd omdat patiënten in de zorg soms blootstaan aan risicovolle handelingen waarvan de effectiviteit niet is bewezen. Van veel therapieën is niet bekend is of ze werkzaam zijn of niet.[1557] Ook worden veel vernieuwende handelingen in de zorg - bijvoorbeeld nieuwe operatietechnieken - ingevoerd zonder dat daaraan systematisch onderzoek is voorafgegaan.[1558]

[1551] Zie ook De Vries, 2016, p. 13.

[1552] Zie ook H20.4. Alternatieve methoden.

[1553] Faden et al. 2013, p. S16-S27.

[1554] Zie Deel I.

[1555] Zie Deel II.

[1556] Zie ook Kass et al. 2013, p. S4-S15.

[1557] Zie ook H20.3 Kanttekeningen bij de medische aspecten.

[1558] Zie ook H20.4 Alternatieve methoden.

- Er is een rechtvaardigheidsprobleem. De door wetenschappelijk onderzoek verkregen kennis is onbedoeld beperkt toepasbaar. Veelal zijn de proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek gezonde jonge mannen geweest. Geneesmiddelen die effectief zijn bij die groep proefpersonen, blijken soms niet te werken bij patiënten uit andere bevolkingsgroepen - vrouwen of ouderen - of de gevonden optimale dosering blijkt voor hen verkeerd te zijn.[1559]
  Daarbij komt dat de toename van medische kennis over specifieke groepen van de bevolking geen gelijke tred houdt met het toenemende inzicht in ziekten en behandelmogelijkheden in het algemeen - wilsonbekwamen en zwangere vrouwen zijn onderbedeeld doordat zij meer beschermd zijn.[1560]
- De kosten van de gezondheidszorg worden te hoog. Het is daarom ook vanuit economisch perspectief belangrijk niet (langer) te investeren in interventies en middelen waarvan is gebleken dat ze onwerkzaam zijn of matig effectief. Interventies en middelen moeten voortdurend worden getest.[1561]

Het ethisch kader voor (transitie naar) een learning health care system dat Faden et al. beschrijven gaat uit van de bestaande normatieve kaders voor onderzoek en zorg, maar wijkt ook daarvan af. De tweedeling in onderzoek en zorg wordt losgelaten. Er wordt ingezet op de morele plicht om te leren en leeractiviteiten mogelijk te maken/op te starten en op de morele plicht om deel te nemen aan leeractiviteiten.

Het kader omvat zeven morele plichten die even zwaarwegend zijn, niet hiërarchisch geordend en niet onderling uitwisselbaar.[1562] Altijd moeten alle zeven plichten worden meegewogen. In een specifieke situatie moet worden vastgesteld welke plichten in die situatie op de voorgrond staan en welke meer op de achtergrond.

- Twee van de zeven morele plichten komen voort uit de onderzoeksethiek: de plicht om de rechten en waardigheid van patiënten te beschermen en de plicht extra risico's en belasting van patiënten te vermijden.
- Twee andere van de zeven morele plichten komen voort uit de artsen- en zorgethiek: de plicht elke patiënt optimale zorg te geven en de plicht het oordeel van artsen te respecteren.

Deze vier plichten gelden voor artsen, onderzoekers, verzorgenden, bestuurders van gezondheidszorginstellingen, financiers en zorginkopers.

- Het kader voorziet in nog drie morele plichten. Twee daarvan gelden ook voor de bovengenoemde groep (artsen t/m zorginkopers): de plicht om ongelijkheid te verminderen en de plicht voortdurend bedacht te zijn op manieren om systematisch kennis te verzamelen ter verbetering van de gezondheidszorg en het zorgsysteem.

[1559] Zie ook Mummery en Van Meer 2020; p. 9-17.
[1560] Faden et al. 2013, p. S22; Zie ook deel III.
[1561] Faden et al. 2013, p. S17-S19.
[1562] Faden et al. 2013, p. S20-S24.

- De zevende morele plicht is een plicht voor patiënten: de plicht om bij te dragen aan het gemeenschappelijke doel om de kwaliteit en de prijs van de gezondheidszorg en van de zorgsystemen te verbeteren. Patiënten profiteren van de medische kennis die in het verleden is ontwikkeld en hebben de plicht bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe kennis. Het is niet goed om 'zwartrijder' te zijn.[1563] Het is een maatschappelijk en dus gemeenschappelijk goed dat het zorgsysteem goed is. Dat is niet door enkelingen tot stand te brengen en ook niet door het geven van geld. Het doel van een goede gezondheidszorg is alleen te bereiken met een bijna voortdurende deelname van patiënten aan leeractiviteiten, aldus Faden et al.

Deze zevende plicht houdt niet in dat alle patiënten moreel verplicht zijn deel te nemen aan alle leeractiviteiten, ongeacht de mate van extra risico en belasting. Sommige activiteiten - zoals deelname aan een RCT - zouden niet verplicht moeten zijn, vinden Faden et al. Patiënten moeten kunnen kiezen of ze proefpersoon willen zijn bij een specifieke RCT.

Andere leeractiviteiten zoals het toestaan van registratie en verzameling van geanonimiseerde medische gegevens, bereidheid tot interviews door zorgmedewerkers enz. zijn wel verplicht. Voor wilsonbekwame of tijdelijk wilsonbekwame patiënten kunnen ouders, familie, geliefden of vertegenwoordigers plaatsvervangend bijdragen door het verstrekken van gegevens of het in gesprek gaan met zorgverleners.

Het voorgestelde kader van zeven plichten is vooral gericht op de mate van extra risico en belasting van handelingen en minder op de tweedeling onderzoek-zorg. De patiënten binnen een learning health care systeem moeten ervan doordrongen worden dat deelname aan de gezondheidszorg deelname aan leeractiviteiten impliceert. Alleen wanneer een leeractiviteit potentieel een negatieve impact heeft op de kwaliteit van zorg, moet informed consent worden gevraagd voor die specifieke handeling Tot zover het voorstel van Faden et al.

Het is een goed idee de transitie naar een learning health care system te onderzoeken. Zo'n systeem zou problemen als:

- over- en onderbescherming van patiënten
- behandeling met therapieën waarvan de werkzaamheid niet is bewezen
- behandeling met geneesmiddelen waarvan de optimale dosering voor een specifieke groep onbekend is
- uitholling van informed consentprocedures
- ontduiken van het stempel 'onderzoek' om vertragende toetsingsprocedures te vermijden
- onrechtvaardige verdeling van medische kennis over bevolkingsgroepen
- het onbetaalbaar worden van zorg

[1563] Zie ook H21.3 Morele plicht en H21.5 Sociale plicht.

kunnen verminderen. Het door Faden et al. geschetste ethisch kader is een goede aanzet om op door te denken.

Het is denkbaar dat in eerste instantie de academische ziekenhuizen worden ingericht als learning health care system. Bestuur, artsen, onderzoekers, verzorgenden en financiers zouden dan voortdurend gericht moeten zijn op kwaliteitsverbetering en op het onderscheid tussen wat werkt en wat niet werkt. Aan patiënten van die ziekenhuizen zou direct bij de intake moeten worden duidelijk gemaakt dat er gegevens worden verzameld in verband met kennisontwikkeling.

Niet-invasieve projecten zouden in principe niet vooraf getoetst hoeven te worden door medisch-ethische toetsingscommissies. De ziekenhuisdirecties zouden verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit. Ontsporingen zouden vallen onder het medisch tuchtrecht.[1564]

Ziekenhuisdirecties zouden wellicht een voorselecterende commissie in het leven kunnen roepen die beoordeelt of projecten inhoudelijk primair zijn gericht op de verbetering van de gezondheidszorg. Het is een van de zeven morele plichten dat het oordeel van artsen niet wordt overgenomen door de financiële criteria van zorgverzekeraars. Tegelijkertijd is het van algemeen belang dat de gezondheidszorg betaalbaar blijft, dus financiële aspecten zullen ook meespelen.

De voorselecterende commissie zou af en toe advies kunnen inwinnen bij een toetsingscommissie, bijvoorbeeld als een vragenlijst belastend zou kunnen zijn. Ook zou onderzoek dat bij nader inzien belastend is voor patiënten kunnen worden doorverwezen naar een medisch-ethische toetsingscommissie.

Onderzoek waarbij risicovolle en belastende handelingen worden uitgevoerd zou moeten worden getoetst door een medisch-ethische toetsingscommissie op inhoud en aanvaardbaarheid.[1565] Voor dergelijk onderzoek zou informed consent moeten worden gevraagd.

Faden et al. wijzen erop dat het bij belasting voor patiënten niet alleen gaat om invasieve ingrepen. Frequent naar het ziekenhuis moeten komen voor controle of een of meerdere keren opgenomen moeten worden kan eveneens belastend zijn voor patiënt-proefpersonen. Wat risico betreft lopen patiënten het gevaar dat hun gegevens naar buiten komen en dat kan ingrijpende (o.a. financiële) gevolgen voor hen hebben. De voorwaarde voor het overgaan op een learning health care system is dus dat de bescherming van de privacy is gegarandeerd.

Bij niet-invasieve onderzoeksprojecten die in meerdere ziekenhuizen tegelijk worden uitgevoerd, zouden deelnemende patiënten in de ziekenhuizen die nog geen learning health care system zijn een lichte vorm van toestemmingsprocedure moeten krijgen.[1566]

[1564] Als in de ethiek voor learning health care systems het onderscheid tussen onderzoek en zorg vervalt, wordt het de vraag hoe toetsing volgens de WMO en tuchtrecht zich tot elkaar moeten gaan verhouden. Dit is een interessante kwestie die buiten het bestek van dit onderzoek valt.

[1565] Zie H6 Protocollen, toetsing, toetsingscommissies.

[1566] Zie ook H21.7 Geven en nemen.

Hoofdstuk 22

Conclusies en aanbevelingen

In antwoord op de eerste deelvraag 'Wat zijn de ethische aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen?' is in Deel I (Hoofdstukken 2 t/m 7) de ethiek van mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek uiteengezet. De ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is gelaagd en kent vier niveaus. Pas wanneer op alle niveaus - de ethische theorieën en principes, de ethische codes, de toetsing en de uitvoering van onderzoek - aan de voorwaarden is voldaan, kan onderzoek ethisch aanvaardbaar worden genoemd.

In antwoord op de tweede deelvraag 'Wat zijn de normatieve aspecten van het artsenberoep?' is de beroepsethiek voor artsen - vanaf Hippocrates tot in de 21ste eeuw - belicht in Deel II (Hoofdstukken 8 t/m 9). Gebleken is dat de aandacht van de artsengemeenschap door de eeuwen heen als in een slingerbeweging is heen-en-weer gegaan tussen het medisch kunnen en de normatieve aspecten van het arts-zijn.

In antwoord op de derde deelvraag 'In hoeverre is behandelend-arts-zijn te combineren met medisch-wetenschappelijk onderzoek?' zijn vervolgens in Deel II (Hoofdstuk 10 t/m 12) de mogelijkheden en onmogelijkheden van 'het tegelijkertijd arts en onderzoeker zijn' beschouwd vanuit drie perspectieven: de arts-patiëntrelatie, de belangen en de integriteit. De conclusie is dat de rollen beter te combineren zijn naarmate ze dichter bij elkaar liggen.

In antwoord op de vierde deelvraag 'Wat zijn de normatieve aspecten van onderzoek met wilsonbekwamen? is in Deel III (Hoofdstukken 13 t/m 19) de ethiek van onderzoek met wilsonbekwamen nader beschouwd en is de totstandkoming - en latere wijziging - van de regeling voor onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO onderzocht, toegespitst op de verruiming van de mogelijkheden voor onderzoek met wilsonbekwamen.

In antwoord op de vijfde deelvraag 'Wat valt er terugkijkend te zeggen over het proces dat heeft geleid tot verruiming van de WMO betreffende onderzoek met wilsonbekwamen?' zijn in Hoofdstuk 20 de medische, juridische en ethische aspecten van de weg tot verruiming onder de loep genomen.[1567] Daarbij is onder andere naar voren gekomen dat de rechtvaardiging voor verruiming van de wettelijke criteria voornamelijk is gebaseerd op het opvatten van minderjarigen als 'moreel subject' en op het veronderstellen van altruïsme bij wilsonbekwamen. Verder dat de alternatieven voor interventie-onderzoek buiten beschouwing zijn gebleven.

In antwoord op de zesde deelvraag 'Is er een ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek denkbaar, die informed consent onder omstandigheden relativeert?' is in Hoofdstuk 21 bezien of er een andere - minder zwaar op informed consent

[1567] Zie verder H20.

leunende - ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek denkbaar is. Een minder fundamentele rol van informed consent in de onderzoeksethiek zou wilsonbekwamen minder buitensluiten. Een alternatieve ethiek - gebaseerd op sociale plicht of op een balans van geven en nemen - is niet gevonden. Het belangrijkste obstakel is de beslissing van buitenaf 'wie welke belasting en welk risico moet ondergaan, ten behoeve van welk doel'.

Het principe van geven en nemen zou wel een rol kunnen spelen bij niet-belastend en niet-risicovol onderzoek met wilsbekwame en wilsonbekwame proefpersonen en bij zorgevaluatie.[1568]

22.1 Hoofdvraag

De deelvragen kwamen voort uit de hoofdvraag van dit onderzoek: 'Is de huidige regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen een ethisch aanvaardbare regeling om de medisch-wetenschappelijke kennis over ziekten en medische behandeling van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen uit te breiden?' Met de beantwoording van de deelvragen is ook de hoofdvraag te beantwoorden.

De regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen in de WMO sinds 2016 laat ethisch beschouwd te wensen over. Een evenwicht tussen noodzaak en aanvaardbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen is 'buiten bereik' gebleven. De noodzaak heeft het zwaarste gewogen bij de totstandkoming, de aanvaardbaarheid veel minder.

Voor wilsonbekwamen was het beter geweest als het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' - in de Europese Verordening en in de WMO - voor uitzonderingsgevallen zou gelden en het algemene beschermingscriterium bij niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen 'minimaal risico en minimale belasting' zou zijn gebleven. Dan zou voor onderzoekers een prikkel zijn ingebouwd om risico en belasting minimaal te houden, waardoor wilsonbekwame proefpersonen beter zouden zijn beschermd. Alleen voor onderzoek dat aantoonbaar veelbelovend is voor de groep waartoe de proefpersonen behoren - en waarvan de resultaten niet met minder invasieve methoden kunnen worden verkregen - zou het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' kunnen gelden voor risico en belasting.[1569]

De toevoeging in de Nederlandse wet dat risico's en belasting 'minimaal mogen zijn gezien de aard en ernst van de ziekte, indien er geen standaardbehandeling is' is moreel aanvechtbaar, tenzij het minderjarigen betreft die beseffen wat zij doen en deelname aan niet-therapeutisch onderzoek uit zichzelf graag willen. In algemene zin druist deze

[1568] Zie ook H21.7.

[1569] Zie H18.4 Onderzoek met wilsonbekwamen in Europese Verordening.

toevoeging in tegen de artikelen 10 en 11 van de Grondwet en gaat buiten het mandaat van het ouderlijk gezag en de vertegenwoordiging. De toevoeging is de vrucht van een utilitaristische weging - tussen de belangen van patiënten in de toekomst en van kwetsbare patiënten nu - die moreel niet te verantwoorden is.[1570]

De grenzen voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen lijken in de eerste plaats te zijn verlegd ten behoeve van onderzoek en in de tweede plaats ten behoeve van wilsonbekwame patiënten.

De Europese Verordening - die de huidige verruiming voorschrijft - kwam in de plaats van de GCP-richtlijn.[1571] De GCP-richtlijn kwam voort uit een initiatief van de farmaceutische industrie. Het doel van de richtlijn was om de nationale wetgevingen voor klinisch geneesmiddelenonderzoek op een lijn te brengen, opdat trials die in meerdere landen werden uitgevoerd, minder vertraging zouden oplopen. In tweede instantie - na een aantal amendementen - zijn ook regels voor de bescherming van proefpersonen in de richtlijn opgenomen. [1572]

Omdat de GCP-richtlijn de vertraging niet bleek weg te nemen, maar te versterken - om bureaucratische redenen - werd overgegaan op een Europese Verordening 'om de aantrekkelijkheid van het onderzoeksklimaat in de Europese Unie te verbeteren'. Een Verordening werkt immers direct door in alle lidstaten.[1573]

Ook in Nederland speelde het onderzoeksbelang een grote rol bij het zoeken naar verruiming van de mogelijkheden. Uit het Advies van de Commissie Doek[1574] komt een vooringenomenheid voor medisch-wetenschappelijk onderzoek naar voren. Het belang van 'kunnen verrichten van onderzoek' staat voorop in de argumenten van de Commissie, niet het belang van de minderjarige patiënt. De Commissie is bereid doodzieke kinderen meer en langer te laten lijden ten behoeve van de 'koninklijke weg' en staat niet open voor de mogelijkheid te leren van het off label voorschrijven van een ongeregistreerd geneesmiddel aan individuele minderjarige patiënten, als 'ultimum remedium'.[1575]

Ook de vooringenomenheid voor het verruimen van de criteria in de wet en het gebrek aan bereidheid - in het Advies Commissie Doek en bij de minister van VWS[1576] - om andere oorzaken voor het achterblijven van onderzoek met minderjarigen te onderzoeken en aan te pakken, kan moeilijk worden geduid als 'in het belang van minderjarigen'.

[1570] Zie H20.6 Juridische aspecten.
[1571] 2001/20/EG.
[1572] Zie H15.3 Internationale ontwikkelingen rondom WMO.
[1573] Zie H18.3 Europese Verordening.
[1574] Zie H16 Advies over verruiming.
[1575] Zie H16.7 Medische aspecten in Advies Commissie Doek.
[1576] Zie H19.3 Nadere vragen en Tweede Memorie van Antwoord.

Een veelgebruikt argument om de noodzaak van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen te onderstrepen is dat de fysiologie van kinderen anders is dan die van volwassenen en dat onbekend is welke doses van geneesmiddelen aan kinderen moeten worden gegeven. Daarom is het nodig de optimale dosis van geneesmiddelen uit te zoeken voor de verschillende leeftijdsgroepen.[1577] In de praktijk blijft ook sinds de verruiming van de wet dergelijk evaluerend onderzoek achterwege en wordt vooral vernieuwend onderzoek gedaan. Het evalueren van 'standaardzorg' is moeilijk te financieren.[1578] Vooral vernieuwend onderzoek komt voor financiering in aanmerking en is interessant voor publicatie in HIF vaktijdschriften.[1579]

Het vaak herhaalde en minder vaak beargumenteerde dogma van medisch-wetenschappelijk onderzoek als 'koninklijke weg' tot kennisontwikkeling is niet goed voor minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Wilsonbekwamen zijn niet het beste af bij ruimere regelgeving voor niet-therapeutisch onderzoek. Wilsonbekwamen zijn het beste af wanneer methoden worden ontwikkeld waarbij de doelen van behandeling en kennisontwikkeling dicht bij elkaar liggen.[1580] Systematisch geregistreerde off label toediening van geneesmiddelen bijvoorbeeld kan kennis over optimale doses opleveren.[1581] Ook kan structurele evaluatie van standaardzorg kennis over de effectiviteit van bestaande therapieën genereren.[1582]

Het in elkaars verlengde liggen van de arts-patiëntrelatie en de onderzoeker-proefpersoonrelatie - hetgeen het geval is wanneer de behoeften van de individuele patiënt voorop staan en er tevens kennis wordt ontwikkeld - voorkomt veel verwarring en ethisch bezwaar. Ook valt plaatsvervangende toestemming voor interventies in zulke situaties binnen het mandaat van het ouderlijke gezag of van de vertegenwoordiging.

Het zoeken naar andere wegen om kennis te verzamelen is ook gewenst in een tijd dat de 'personalised medicine' zich aandient.

Het zou vanzelfsprekend moeten zijn dat commissies, beleidsmakers en kamerleden die adviseren en beslissen over een delicaat onderwerp als medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen zich laten informeren over (het hoe en waarom van) de wereldwijd erkende ethiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en niet te makkelijk met ad hoc-argumenten meegaan in de utilitaristische afwegingen van belangengroepen. Hoewel er frequent naar het buitenland is gewezen[1583] zijn de

[1577] Zie H16.7 Medische aspecten in Advies Commissie Doek en H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer; www.nvk.nl/Nieuw/article Type...Open-brief-aan-Tweede-Kamer
[1578] De Vries, 2018.
[1579] De Vries 2018; 11.4 Secundaire belangen.
[1580] Zie H20.4 Alternatieve methoden.
[1581] Zeker nu gegevens wereldwijd digitaal gedeeld kunnen worden.
[1582] De Vries 2016, p. 12. Zie ook H20.3 Kanttekeningen bij medische aspecten.
[1583] Zie H16 Advies over verruiming t/m H19. Eerste Kamer en toetsingskader.

Verklaring van Helsinki of de richtlijnen van de CIOMS niet terug te vinden in de wetwijzigingsgeschiedenis.

Het zijn vooral de belangen geweest van relatief kleine groepen patiënten (kinderen met kanker en Duchenne-patiënten)[1584] die zijn behartigd met het mogelijk maken van meer niet-therapeutisch (fase 1,2)-onderzoek.[1585] Voor de problemen van de meeste jonge patiënten - de juiste dosering van geneesmiddelen en de evaluatie van standaardbehandeling - is meer niet-therapeutisch onderzoek geen oplossing.[1586]

De belangen van meerderjarige wilsonbekwamen zijn als vanzelfsprekend gelijk getrokken met die van minderjarigen. De belangen van meerderjarige wilsonbekwamen zijn niet nader onderzocht en er waren nauwelijks behartigers van de belangen van specifieke groepen meerderjarige wilsonbekwamen.[1587]

Het subsidiariteitsprincipe - onderzoekers en toetsingscommissies dienen te bezien of de resultaten niet met minder ingrijpende methoden kunnen worden verkregen - wordt meestal opgevat als 'met minder invasieve handelingen binnen het protocol'. Het subsidiariteitsprincipe zou moeten worden uitgebreid naar 'bezien of de beoogde kennis niet met minder ingrijpende onderzoeksmethoden kan worden verkregen'. Niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen en invasief therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen zouden uitzonderlijk moeten zijn. De wettelijke regeling daarvoor is pas aanvaardbaar als onderzoek aantoonbaar belangrijk[1588] is en de kennis aantoonbaar niet op andere wijze kan worden verkregen.

De gevleugelde uitdrukking van Dough Altman 'Less research, better research en research for the right reasons'[1589] - betrekking hebbend op onderzoek in het algemeen - zou met name voor onderzoek met wilsonbekwamen moeten gelden.

[1584] Nauwkeuriger gezegd: Wat de ouders van deze patiënten aanmerkten als het belang van hun kinderen.
[1585] Zie ook H18.2 Wetsvoorstel 33508 in Tweede Kamer en 18.6 Tweede Nota van wijziging 33508.
[1586] De Vries 2016, p. 11-14.
[1587] Zie ook 18.6 Tweede Nota van wijziging 33508.
[1588] Zie H19.7 Toetsingskader CCMO en NVMETC.
[1589] Altman 1994.

Addendum

Samenvatting

Het is noodzakelijk medische kennis te ontwikkelen ten behoeve van (betere) behandeling van wilsonbekwame patiënten: minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Een manier om kennis over ziekten, aandoeningen, preventie, diagnose en behandeling te vergroten is het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. Meer kennis over de specifieke aandoeningen van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen kan in principe worden ontwikkeld door medisch-wetenschappelijk onderzoek te doen met specifieke groepen wilsonbekwame proefpersonen. Aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen kleven echter problemen betreffende de aanvaardbaarheid.

De aanvaardbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek berust op twee ethische pijlers: proefpersonen worden beschermd en proefpersonen geven informed consent. Informed consent houdt in dat een aspirant-proefpersoon na adequate informatie te hebben gekregen (schriftelijk bevestigde) toestemming geeft voor deelname aan onderzoek - of niet - zonder dat er pressie wordt uitgeoefend. Een wilsonbekwame aspirant-proefpersoon kan geen informed consent geven, omdat een wilsonbekwaam persoon niet beslissingsbevoegd is of niet in staat is ingewikkelde informatie te begrijpen, verbanden te leggen en gevolgen te overzien.

Ouders of vertegenwoordigers kunnen plaatsvervangende toestemming geven, maar dat is niet hetzelfde als informed consent. Moreel gezien is het verschil groot tussen zichzelf ter beschikking stellen om de lasten en risico's van een onderzoek op zich te nemen of door een beslissing van buitenaf daartoe beschikbaar worden gesteld. Dit morele verschil tussen informed consent en plaatsvervangende toestemming is belangrijker naarmate de kans kleiner is dat deelname aan een onderzoek voor de proefpersoon zelf gezondheidsvoordeel zal opleveren. Het ouderlijk gezag en de vertegenwoordiging reiken niet zo ver dat toestemming kan worden gegeven voor wat niet goed is voor het kind of de vertegenwoordigde zelf, maar voor derden.

Vanwege de morele bezwaren was niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen eerst niet toegestaan. De medische kennis over groepen minderjarigen en groepen meerderjarige wilsonbekwamen bleef daardoor achter. Die achterstand was ook moreel problematisch en bovendien werd de noodzaak om medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen te doen groter. De noodzaak om onderzoek met wilsonbekwamen te doen heft echter de noodzaak om aanvaardbaar onderzoek te doen niet op. Er is een dilemma van 'noodzaak versus aanvaardbaarheid'. In de loop van 25 jaar zijn de inzichten over 'wat aanvaardbaar onderzoek met wilsonbekwamen is' verschoven.

Oorspronkelijk was er geen (nationale of) internationale regeling voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Talrijke schandalen maakten duidelijk dat er

een internationale regeling moest komen ter bescherming van proefpersonen. In 1947 verscheen de Code van Neurenberg (CvN). In de CvN was enerzijds het belang van de vooruitgang van de geneeskunde vervat (consequentialistisch aspect) en anderzijds de bescherming van de mens als mens (deontologisch aspect). De CvN was een uitkristallisatie van de medisch-ethische principes 'niet-schaden' van proefpersonen, 'weldoen' aan (toekomstige) patiënten en 'respect voor autonomie' (informed consent). In 1964 kwam de World Medical Association met de Verklaring van Helsinki (VvH), de internationaal erkende code voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De VvH is een levend document dat meegroeit met de veranderende inzichten wereldwijd. De VvH is in de loop van vijftig jaar zeven keer gewijzigd.

In de tweede versie van de VvH uit 1975 is bepaald dat protocollen moeten worden getoetst door een onafhankelijke ethische commissie. In Nederland kwam sindsdien een netwerk van medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) van de grond. Een METC beoordeelt de relevantie van een protocol en de risico's en belasting voor de proefpersonen. Risico's en belasting dienen geminimaliseerd en niet te hoog te zijn. Risico's en belasting moeten opwegen tegen het wetenschappelijk belang van het onderzoek (proportionaliteit). METC's beoordelen ook de informed-consentprocedure en het Proefpersonen Informatieformulier. METC's blijken in de praktijk weinig protocollen af te wijzen. Toetsing werkt vooral preventief. Bovendien leveren METC's een belangrijke bijdrage aan de verbetering van protocollen en de minimalisatie van risico's en belasting.

Belangrijk is tenslotte of er in de praktijk volgens de regels wordt omgegaan met het onderzoeksprotocol, met de aspirant-proefpersonen en met de informed-consentprocedure. Of dat ook gebeurt is onbekend. Er is geen systematisch onderzoek gedaan daarnaar. Wel wordt in de vijfjaarlijkse evaluaties van de WMO gemeld dat er hardnekkige problemen zijn met informed-consentprocedures.

In hoeverre is de rol van behandelend arts op moreel verantwoorde wijze te combineren met de rol van onderzoeker, wanneer die rollen niet samenvallen? Bij niet-therapeutisch onderzoek bijvoorbeeld? De artsenethiek en -gedragscodes gebieden de arts het belang van zijn patiënt voorop te stellen. Ook de patiënt die met een gezondheidsklacht naar de arts is gegaan vertrouwt erop dat de arts het gezondheidsbelang van de patiënt voor ogen heeft. Als onderzoeker heeft de arts proefpersonen nodig om in onderzoek te includeren en als onderzoeker heeft hij primair een wetenschappelijk doel voor ogen. De onderzoeker-proefpersoonrelatie verschilt dus cruciaal van de arts-patiëntrelatie.

Wanneer de arts een patiënt vraagt om proefpersoon te willen zijn gaat hij van de arts-patiëntrelatie over op de onderzoeker-proefpersoonrelatie. Dat wordt niet altijd doorzien door de patiënt. In dat geval is de informed-consentprocedure niet optimaal. De therapeutische misconceptie ligt voor de hand. De therapeutische misconceptie houdt in dat een patiënt-proefpersoon ten onrechte denkt dat de onderzoekshandelingen zijn gericht op de bevordering van zijn gezondheid, ook als er is verteld dat dit niet zo is.

Informed consent is een noodzakelijke, maar niet voldoende voorwaarde om patiënt-proefpersonen te beschermen. Beide partijen hebben niet hetzelfde vermogen om hun belangen te behartigen en te beschermen binnen de asymmetrische arts-onderzoeker-patiënt-proefpersoonrelatie. Daarom hebben arts-onderzoekers ook asymmetrie-compenserende verplichtingen die vanaf de CvN onderdeel zijn geweest van de onderzoeksethiek. Uitgangspunt daarbij is dat het gezondheidsbelang van de patiënt altijd dient voor te gaan op het belang van het wetenschappelijk onderzoek. Deze verplichtingen - het in acht nemen van ethische regels in de praktijk - vergen kennis, motivatie en een onderzoekscultuur waarin dat gangbaar is. De onderzoekscultuur wordt veelal beheerst door secundaire belangen. Dat zet de morele integriteit van individuele onderzoekers onder druk.

Er wordt weinig gesproken of geschreven over morele integriteit in de zin van verantwoord omgaan met de asymmetrie van arts-onderzoeker-patiënt-proefpersoonrelaties. Wanneer het gaat over integriteit in de wetenschappelijke wereld wordt 'wetenschappelijke integriteit' bedoeld ofwel het verantwoord omgaan met onderzoek en onderzoeksgegevens, publicatie etc. Voor de motivatie en cultuur die nodig zijn voor een verantwoorde combinatie van rollen zou ook de kennis over morele integriteit levend gehouden moeten worden. Het is niet realistisch ervan uit te gaan dat artsen van nature zo goed zijn dat ze bestand zijn tegen de corrumperende invloed van secundaire belangen zonder dat daaraan geregeld aandacht wordt besteed.

In de eerste versie van de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen uit 1998 (WMO) was niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen gebonden aan strikte voorwaarden: groepsgebondenheid, verwaarloosbare risico's en minimale belasting. Vele medisch-wetenschappelijke onderzoekers vonden die criteria te beperkend en riepen om verruiming van de wet. Er laaide een discussie op, die zich toespitste op het al dan niet handhaven van een bovengrens voor risico en belasting. Arts-filosoof Westra stelde voor om de beschermende criteria te handhaven - onderzoekers zouden gedwongen blijven belasting en risico laag te houden - maar in de wet een uitzonderingsmogelijkheid te creëren voor wat meer risico en belasting bij aantoonbaar belangrijk en veelbelovend onderzoek. De commissie Doek, die de minister van VWS adviseerde, wilde het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek laten vallen en de voorwaarde voor risico en belasting 'tot een minimum beperkt' uit de GCP-richtlijn (Richtlijn 2001/20/EG) overnemen. Daarmee zou de bovengrens voor risico en belasting vervallen.

De meningen over de beschermende criteria voor onderzoek met wilsonbekwamen bleven verdeeld. In feite ging de discussie steeds over onderzoek met kinderen. De noodzaak van kennisvermeerdering was onbetwist, maar de 'vanzelfsprekendheid' dat het verruimen van de beschermende criteria in de wet de enige weg was niet.

Een scala van opties voor wettelijke criteria voor risico en belasting passeerde de revue: 'minimaal', 'in uitzonderingsgevallen meer dan minimaal', 'tot een minimum beperkt',

'in geringe mate meer dan minimaal' en 'in geringe mate meer dan minimaal, met de mogelijkheid om met een Algemene Maatregel van Bestuur daarvan te kunnen afwijken'. Er werd geen consensus bereikt. De oplossing kwam van de Europese Verordening die in 2015 werd geïncorporeerd in de tekst van de WMO. Volgens die Verordening moeten belasting en risico van onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen minimaal zijn ten opzichte van de standaardbehandeling. Onder 'standaardbehandeling' wordt verstaan: wat een patiënt is gewend te ondergaan in het kader van curatieve of palliatieve behandeling.

Is de huidige regeling voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen een ethisch aanvaardbare regeling om de medisch-wetenschappelijke kennis over ziekten en medische behandeling van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen uit te breiden? Het is geen optimale regeling. De aanname dat wie al wat gewend is meer kan hebben is aanvechtbaar. De redenering dat ingrepen extra belastend zijn voor wie al ervaring heeft daarmee, is evengoed te verdedigen. Voor wilsonbekwame proefpersonen was het beter geweest wanneer het criterium 'minimaal ten opzichte van de standaardbehandeling' alleen zou gelden voor aantoonbaar veelbelovend onderzoek, waarvan de resultaten niet op minder invasieve wijze te verkrijgen zijn. Het was beter geweest wanneer voor het meeste niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen de criteria 'minimaal risico' en 'minimale belasting' zouden gelden. Onderzoekers zouden meer gedwongen zijn om risico en belasting laag te houden.

De toevoeging aan artikel 3 van de WMO dat 'minimaal risico en minimale belasting zijn toegestaan gezien de aard en ernst van de ziekte indien er geen standaardbehandeling voorhanden is', is moreel aanvechtbaar. Een utilitaristische weging tussen de belangen van patiënten in de toekomst en van kwetsbare patiënten nu is moreel niet te verantwoorden, tenzij het gaat om minderjarigen die zelf graag proefpersoon willen zijn en beseffen wat zij doen. De toevoeging druist in tegen de artikelen 10 en 11 van de Grondwet en gaat buiten het mandaat van het ouderlijk gezag en de vertegenwoordiging.

De vooringenomenheid voor het verruimen van de criteria voor niet-therapeutisch onderzoek in de wet en de onwil bij minister en belangengroepen om andere oorzaken voor het achterblijven van medische kennis over wilsonbekwamen te onderzoeken zijn niet in het belang van wilsonbekwame patiënten geweest.

Voor wilsonbekwamen zou het beter zijn methoden te ontwikkelen waarbij de doelen - behandeling en kennisontwikkeling - dicht bij elkaar liggen. Dat zou veel verwarring en ethisch bezwaar voorkomen en plaatsvervangende toestemming binnen het mandaat van ouderlijk gezag en de vertegenwoordiging houden. Het subsidiariteitsprincipe zou moeten worden uitgebreid naar 'bezien of de beoogde kennis niet met minder ingrijpende onderzoeksmethoden kan worden verkregen'. Niet-therapeutisch onderzoek en invasief therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen zouden uitzonderlijk moeten zijn.

Summary

It is necessary to develop knowledge for the purpose of (better) treatment of incompetent patients: minors and adult incompetent persons. A way to increase knowledge about diseases, disorders, prevention, diagnosis and treatment in general is by conducting medical scientific research with human subjects. In principle, more knowledge about the specific disorders of minors and adult incompetent persons can be developed through medical research with specific groups of incompetent patients. However, medical scientific research with incompetent persons has problems of ethical and legal justification. The acceptability of medical research rests on two ethical pillars: subjects are protected and subjects give informed consent. Informed consent means that, after receiving adequate information, a prospective research subject gives permission (confirmed in writing) for participation in research - or not - without any pressure being exerted. In case of research with incompetent patients this fundamental condition of informed consent cannot be fulfilled. An incompetent prospective subject cannot give informed consent, because an incompetent person is not legally competent to make a decision or is unable to make a decision because he cannot understand complex information, make connections and oversee consequences.

Parents or representatives can give proxy consent, but proxy consent is not the same as informed consent. From a moral point of view, there is a big difference between making yourself available to take on the burdens and risks of a study or being made available by someone else. This moral difference between informed consent and proxy consent is more important as the chance that participation in a study will yield health benefits for the subject lessens. Parental authority and representation do not extend so far that consent can be given for what is not good for the child or the person represented, but instead for third parties.

Because of the moral objections, non-therapeutic research with incompetent subjects was initially not allowed. As a result, medical knowledge about groups of minors and groups of adult incompetent people lagged behind. This backlog was also morally problematic, and the need to conduct medical research with incompetent patients increased. However, the need to conduct research with incompetent patients does not eliminate the need to conduct acceptable research. There is a dilemma of 'necessity versus acceptability'. Over the course of 25 years, insights about 'what is acceptable research with incompetent patients' have shifted.

At first there was no (national or) international regulation for medical research involving human subjects. Numerous scandals made it clear that an international regulation of research was needed to protect subjects. In 1947 the Nuremberg Code was published. The Nuremberg Code contained the importance of medical progress on the one hand (consequentialist aspect) and the protection of human subjects (deontological aspect)

on the other hand. The Nuremberg Code was a crystallization of the medical ethical principles 'non-maleficence' of subjects, 'benefit' to (future) patients and 'respect for autonomy' (informed consent). In 1964, the World Medical Association issued the Declaration of Helsinki (DoH), the internationally recognized code for medical research involving human subjects. The DoH is a living document that has changed along with changing insights worldwide. The DoH has been modified seven times over the past fifty years.

The second version of the DoH from 1975 states that protocols must be reviewed by an independent ethics committee. Since then, a network of medical ethics review committees (METCs) has been launched in the Netherlands. A METC assesses the relevance of a research protocol and the levels of risk for and burden upon the subjects. Risks and burden must be minimized and not too high. The scientific relevance of a study should outweigh the risk for and burden upon the subjects (proportionality). METCs also assess the informed consent procedure and the Research-subjects Information Form (PIF). In practice, METCs appear to reject few protocols. Their review is mainly preventive. In addition, METCs make an important contribution to improving protocols and minimizing risks and burden.

Finally, it is important whether the research protocol is used according to the rules and how in practice is dealt with the prospective research subjects and informed consent procedures. Whether these aspects are carried out according to the rules is unknown. No systematic research has been done on this. However, the five-yearly evaluations of the Dutch law on Medical Research with Humans, the WMO, report that there are persistent problems with informed consent procedures.

To what extent can the role of treating physician be combined in a morally responsible way with the role of researcher if those roles do not coincide? For example, in non-therapeutic research? The physician ethics and codes of conduct require the physician to put the interests of his patient first. The patient who has come to the doctor with a health complaint also trusts that the doctor has the patient's health interests in mind. As a researcher, the doctor needs patient subjects to be included in research and as a researcher he primarily has a scientific goal in mind. Therefore, there is a crucial difference between the researcher-subject relationship and physician-patient relationship.

When the doctor asks a patient to be a subject, he switches from the doctor-patient relationship to the researcher-subject relationship. This is not always understood by the patient. In that case, the informed consent procedure is not optimal. There is a high probability that the therapeutic misconception will occur. The therapeutic misconception means that a patient subject wrongly thinks that the research actions are aimed at promoting his health, even if he has been told that this is not the case.

Informed consent is a necessary, but not sufficient, condition to protect patient subjects. Both parties do not have the same ability to represent and protect their interests within the asymmetric physician-investigator-patient-subject relationship.

That is why physician researchers also have asymmetry-compensating obligations that have been part of the research ethics since the Nuremberg Code. The basic principle is that the patient's health interests must always take precedence over the importance of scientific research. These obligations - observing ethical rules in practice - require knowledge, motivation and a research culture in which this is common practice. The research culture is often dominated by secondary interests. This puts pressure on the moral integrity of individual researchers.

Little is said or written about moral integrity in the sense of dealing responsibly with the asymmetry of physician-investigator-patient-subject relationships. When it comes to integrity in the scientific world, 'scientific integrity' is meant or otherwise the responsible handling of research and research data, publication, etc. For the purpose of the motivation and culture needed for a responsible combination of roles the knowledge of moral integrity should also be kept alive. It is unrealistic to assume that physicians are so good by nature that they can withstand the corrupting influence of secondary interests without regular attention to moral integrity.

In the first version of the WMO in 1998, non-therapeutic research with incompetent persons was subject to strict conditions: group relatedness, negligible risks and minimal burden. Many medical researchers found these criteria too restrictive and called for the law to be extended. A discussion arose, focusing on whether or not to maintain an upper limit for risk and burden. Physician-philosopher Westra proposed to maintain the protective criteria - researchers would still continue to be forced to keep risks and burden low - but also to create an exception in the law for some more risk and burden in demonstrably important and promising research. The Doek committee, which advised the Minister of Health, Welfare and Sport, wanted to drop the distinction between therapeutic and non-therapeutic research and to copy the condition for risk and burden 'minimized' from the GCP directive (Directive 2001/20 / EC). This would remove the upper limit for risk and burden.

Opinions on the protective criteria for research with incompetent patients remained divided. In fact, the discussion was always about research with children. The need for an increase in knowledge was undisputed, but the 'obviousness' that extending the protective criteria in the law was the only way, was not.

A range of options for legal criteria for risk and burden were reviewed: 'minimal', 'exceptionally more than minimal', 'minimized', 'slightly more than minimal' and 'slightly more than minimal, with the possibility to deviate from this by delegated legislation'. No consensus was reached. The solution came from the European Regulation for clinical drug research that was incorporated in the text of the WMO in 2015. According to that Regulation, the burden and risk of research with minors and adult incompetent persons must be minimal compared to standard treatment. 'Standard treatment' means what a patient is used to undergoing in curative or palliative treatment.

Is the current regulation for non-therapeutic research with incompetent persons an ethically acceptable regulation to expand the medical-scientific knowledge about diseases and medical treatment of minors and adult incompetent persons? It is not an optimal regulation. The assumption that those who are already used to something can endure more, is questionable. The reasoning that interventions are extra burdensome for those who already have experienced them is justifiable as well. For incompetent subjects, it would have been better if the criterion 'minimal compared to standard treatment' would only apply to demonstrably promising research, the results of which cannot be obtained in a less invasive manner. It would have been better if the criteria 'minimal risk' and 'minimal burden' would apply to most non-therapeutic research with incompetent patients. Researchers would be more forced to keep risk and burden low.

The addition to Article 3 of the WMO that 'minimal risk and minimum burden are permitted relative to the nature and severity of the disease if no standard treatment is available', is morally questionable. A utilitarian weighting between the interests of patients in the future and of current vulnerable patients is morally unjustifiable, unless it concerns minors who want to be research subjects themselves and realize what they are doing. The addition goes against Articles 10 and 11 of the Constitution and goes beyond the mandate of parental authority and representation.

The bias for broadening the criteria for non-therapeutic research in the law and the unwillingness of the minister and interest groups to investigate other causes for the lack of medical knowledge about incompetent people have not been in the interests of incompetent patients.

It would be better for incompetent people if methods were developed in which the goals - treatment and knowledge development - were close together. That would avoid much confusion and ethical difficulty and keep proxy consent within the parental authority and representation mandate. The subsidiarity principle should be extended to 'consider whether the intended knowledge cannot be obtained with less invasive research methods'. Non-therapeutic research and invasive therapeutic research with incompetent subjects should be of the exception.

Afkortingen

ABR	Algemeen beoordelings- en registratieformulier
AJOB	American Journal of Bioethics
ATS	American Thoracic Society
AZL	Academisch Ziekenhuis Leiden
BIG	(Wet op de) Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers
CABLA	College van Advies en Bijstand inzake levensbeschouwelijke aangelegenheden
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CCT	Controlled Clinical Trial
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CME	Commissie Medische Ethiek
CvN	Code van Neurenberg
DCRF	Dutch Clinical Research Foundation.
DPP	Duchenne Parent Project
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EBM	Evidence-based medicine
ECG	Elektrocardiogram
EEG	Elektro-encefalogram
FDA	Food and Drug Administration
FJR	Tijdschrift voor Familie- en Jeugdrecht
GCP	Good Clinical Practice
HIF	High Impact Factor
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
IGZ	Inspectie voor de GezondheidsZorg
IVF	In-vitrofertilisatie
IVRK	Internationaal Verdrag inzake de Rechten van het Kind
JAMA	Journal of the American Medical Association
KNAW	Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
MC	Medisch Contact
MEC	Medisch-Ethische Commissie
METC	Medisch Ethische ToetsingsCommissie
MWO	Medisch Wetenschappelijk Onderzoek
NAV	Nederlands ArtsenVerbond
NFU	Nederlandse Federatie van UMC's
NTvG	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
NVAG	Nederlandse Vereniging voor Artsen in de zorg voor Verstandelijk Gehandicapten

NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVKG	Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
NVIC	Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
NVMETC	Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetsingscommissies
NZI	Nederlands Ziekenhuis Instituut
NZR	Nederlandse Ziekenhuis Raad
PIF	Proefpersoneninformatieformulier
PLOS	Public Library of Science
PNAS	Proceedings of the National Academy of Sciences
RCT	Randomized Controlled Trial
RG	Richtlijnen betreffende proeven op mensen van de Gezondheidsraad uit 1955
SDM	Shared Decision Making
TvGR	Tijdschrift voor Gezondheidsrecht
Unesco	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
VOKK	Vereniging Ouders Kinderen en Kanker
VRMB	Verdrag inzake de Rechten van de Mens en de Biogeneeskunde; ook wel: Verdrag van Oviedo
VSNU	Vereniging van Universiteiten, voorheen: Vereniging van samenwerkende Nederlandse Universiteiten
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
VvH	Verklaring van Helsinki
VU	Vrije Universiteit
VWC	(Ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Cultuur
VWS	(Ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WGBO	Wet Geneeskundige Behandelings-Overeenkomst
WMA	World Medical Association
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen
WUG	Wet op de Uitoefening der Geneeskunst

Bronnen

Advies Commissie Doek 2009. Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen (Commissie Doek). Advies Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland. Kamerstukken II 2009/10, 32123 XVI, nr. 87 (bijlage).

Advies Commissie Meijers 1995. Commissie medische experimenten met wilsonbekwamen (Commissie Meijers). Advies inzake de regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Den Haag: 1995.

Advies van de KNAW-commissie Onderzoeksgegevens. Zorgvuldig en integer omgaan met wetenschappelijke onderzoeksgegevens. Amsterdam: KNAW; 2012.

Al M. Commission Expertgroup on Clinical Trials. METCforum 2018;21(1):4.

Algemene tips voor goede communicatie. Huisarts en Wetenschap 2007;50(2):18-19.

Altman DG. The scandal of poor medical research. British Medical Journal 1994;308:283-284.

Agt F van. Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kwetsbare proefpersonen. Nijmegen: Luxor; 2009.

Agt F van, Damen L, Huysmans F. Jonge proefpersonen zijn kwetsbaar. MC 2010;65:628-630.

Arendt H. Denken. Het leven van de geest. Zoetermeer: Klement; 2012.

Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. New York: Oxford University Press, 7th ed; 2013.

Beaufort I de. Ethiek en medische experimenten met mensen. Assen: Van Gorcum; 1985.

Beaufort I de. De ethicus, goeroe, ambachtsvrouw of 'philosophe manqué'. In: Ethiek in discussie. Praktijkvoorbeelden van ethische expertise. Assen: Van Gorcum; 2010.

Beaufort I de, Dupuis HM (red). Handboek Gezondheidsethiek. Assen/Maastricht: Van Gorcum; 1988.

Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med 1966;274:1354-1360.

Berg JH van den. Medische macht en medische ethiek. Nijkerk: Callenbach; 1969.

Berg JW, Appelbaum PS, Lidz CW, Parker LS. Informed Consent: legal theory and clinical practice. New York/Oxford: Oxford University Press; 2001.

Berkestein ThGJJ van, Berkhout ADJ, Blauwkuip HJJ, Boer H de, Dekker G, Hillen FJM, Siemens JL, Rossen AW van, Versluys JJ en Wibaut F. Medische ethiek en gedragsleer. Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst. Amsterdam: 1959.

Bögels A. Betrek de patiënt bij het formuleren van onderzoeksvragen. ThemaInterview. In: CCMO Jaarverslag 2014, 50-51.

Bogaert M. Papier is geduldig. In: CCMO Jaarverslag 2004, 16-17.

Bogert CA van den. Trials and tribulations. Studies on the fate, transparency and efficiency of clinical drug trials. Thesis: Utrecht University; 2017. (https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/354870)

Bokkel Huinink A ten, Fehmers C, Hammes Th. Medische ethiek. Uitgegeven door de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst in opdracht van het hoofdbestuur. Utrecht: 1941.

Borst-Eilers E. Commentaar. Een welkome handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. NTvG 2003;147:898-900.

Borst-Eilers E. Geneeskunde op recept? Oratie Universiteit van Amsterdam. Amsterdam: UvA; 1993.

Bos W, Westra A, Cohen A. Niet nog meer medicijntests met kinderen. NRC/Handelsblad 5 maart 2014.

Bruning MR. Zorg om het kind. Bescherming van minderjarigen en het gezondheidsrecht. TvGR 2013;37:102-124.

Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. Br J Clin Pharmacol 2004;57:695-713.

CCMO Jaarverslagen 1999-2018; www.ccmo.nl

CCMO Toetsingshandleiding; 2002; www.ccmo.nl

CCMO Notitie Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen: 'neetenzij'; 2002; www.ccmo.nl

CCMO Notitie Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen; 2017; www.ccmo.nl

CCMO Notitie Vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers. 2017; www.ccmo.nl

CCMO, NVMETC. Toetsing van onderzoek met minderjarige proefpersonen; 2017; www.ccmo.nl

Cense WH. Contractmodel versus vertrouwensmodel. Enkele gedachten over de veranderende arts-patiëntrelatie. MC 1991;46:1153-1156.

Centrale Raad voor de Volksgezondheid. Deeladvies inzake medische experimenten met mensen, 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij; 1982.

Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. Lancet 2009;374:86-89.

Chen PW. De laatste fase. Een jonge chirurg over sterven en sterfelijkheid. Amsterdam: De Bezige Bij; 2007.

Chwang E. Against harmful research on non-agreeing children. Bioethics 2015;29:431-439.

Chwang E. Shared Vulnerabilities in Research. AJOB 2014;14:3-11.

CIOMS. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genève 2016; https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf

Cohen AF. Epiloog. In: Cohen AF, Heide A van der, Hoven M van der, Everdingen JJE van, Graaf A van der (red). Proeven met mensen – Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij 2017(2);36:82.

Commissie Levelt, Commissie Noort, Commissie Drenth. Falende wetenschap. De frauduleuze onderzoekspraktijken van sociaal-psycholoog Diederik Stapel. 2012; www.commissielevelt.nl

Comte-Sponville A. Kleine verhandeling over de grote deugden. Amsterdam: Olympus; 2001.

Corrigan O, McMillan J, Weijer C. The limits of consent. A socio-ethical approach to human subject research in medicine. Oxford/New York: Oxford University Press; 2009.

Crone E. Het puberende brein. Over de ontwikkeling van de hersenen in de unieke periode van de adolescentie. Amsterdam: Bert Bakker; 2008.

Croonen HE. 'Zijn kinderen wilsonbekwaam?' Neonatoloog Martin Offringa wil meer mogelijkheden voor kinderonderzoek. MC 2010;65:1671-1673.

Dehue T. De depressie-epidemie. Amsterdam: Augustus; 2009.

Dekking SAS, Graaf R van der, Zwaan CM, Delden JJM van. Voluntary informed consent is not risk dependent. AJOB 2019;19(4):33-35.

Delden JJM van, Graaf R van der. Revised CIOMS international ethical guidelines for health-related research involving humans. JAMA 2017;317(2):135-136.

Delprat CC. De geschiedenis der Nederlandsche geneeskundige tijdschriften van 1680 tot 1857. NTvG 1927;71(I):3-116; www.ntvg.nl/sites/default/files/migrated/1927100030001a.pdf

Delprat CC. Dr. A.F.H. de Lespinasse. In: Gedenkboek der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst bij haar vijf-en-zeventigjarig bestaan den leden aangeboden. Amsterdam: 1924.

Delprat CC. Het Ontstaan der Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst en haar rol bij de herziening der Geneeskundige Staatsregeling van 1818. In: Gedenkboek der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst bij haar vijf-en-zeventigjarig bestaan den leden aangeboden. Amsterdam: 1924.

Deutsch E. The Declaration of Helsinki: The way to Tokyo. In: Wiesing U, Parsa-Parsi RW, Kloiber O (eds). The World Medical Association Declaration of Helsinki 1964-2014. 50 years of evolution of medical research ethics. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014, 63-64.

Dijk G van, Klerk C de, Mol Y, Konings L. Een goede dokter - Ethiekonderwijs in de geneeskundeopleiding. KNMG Studentenplatform, mei 2011; www.medischcontact.nl.

Dörner K. 'Ich darf nicht denken.' Das medizinische Selbstverständnis der Angeklagten. In: Ebbinghaus MA und Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprozess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001, 331-357.

Dupuis H. Over moraal. Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds; 1998.

Dute JCJ. Buiten de (mensenrechten)orde? Over het niet ratificeren van het Biogeneeskundeverdrag door Nederland. TvGR 2015;39:394-402.

Dute JCJ. Recente ontwikkelingen rond de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Ars Aequi. 2011;60:565-571.

Dute JCJ. Wilsonbekwame proefpersonen. NJB 2014;89:1697.

Ebbinghaus MA, Dörner K. Zu diesem Buch. In: Ebbinghaus MA und Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprozess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001, 9-25.

Elkeles B. Medizinische Menschenversuche gegen Ende des 19. Jahrhunderts und der Fall Neisser: Rechtfertigung und Kritik einer wissenschaftlichen Methode. Medizinhistorisches Journal 1985;20:135-148.

Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physian-patient relationship. JAMA 1992;267(16):2221-2226.

Engberts DP. Met permissie. Morele argumentaties inzake het toestemmingsbeginsel bij de totstandkoming van de Wet Geneeskundige Behandelings-Overeenkomst. Deventer: Kluwer; 1997.

Engberts DP. Aan woorden geen gebrek. Tijdschr Gerontol Geriatr 2000;31:147-151.

Engberts DP. Het verhaal achter het schandaal - Medische proeven met verstandelijk gehandicapten in een Noord-Brabantse inrichting in de jaren zestig en zeventig. In: Wolff FA de (red). Geneeskunde en ethiek in harmonie (Noach-bundel). Leiden: LUMC 2001, 125-153.

Engberts DP, Lammers GJ. Vragen staat vrij – maar soms ook niet. Over invasieve diagnostiek in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In: Engberts DP, Reidsma YM, Wintzen AR (red). Dilemma's getoetst. Leiden: UFB Universiteit Leiden; 2003, 59-71.

Engberts DP. Met recht en reden. Het gemeenschappelijke belang van medische ethiek en gezondheidsrecht. Oratie Universiteit Leiden. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2006.

Engberts DP, Koster-Reidsma YM. De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. In: Wetenschappelijk onderzoek in de zorg. Den Haag: Sdu Uitgevers; 2010, 13-116.

Engberts DP. Medische beroepsuitoefening: laveren tussen vrijheid en regulering. In: Keeman JN, Mazel JA, Zitman FG. Het medisch jaar 2009-2010. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2010, 131-143.

Engberts DP. Een frisse kijk op bekende en minder bekende problemen: de tweede evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. TvGR 2012;36:456-462.

Engberts DP, Tersmette DG. Problematische protocollen. Leiden: Boerhaave Nascholing voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde Leids Universitair Medisch Centrum; 2012.

Engberts DP. Gezondheidsrecht en medische ethiek. In: Engberts DP, Kalkman-Bogerd LE (red). Leerboek Gezondheidsrecht, 4e druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2017, 397-407.

Engberts DP. Inleiding. In: Engberts DP, Kalkman-Bogerd LE (red). Leerboek Gezondheidsrecht, 4e druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2017, 1-11.

Engberts DP, Kalkman-Bogerd LE (red). Leerboek Gezondheidsrecht, 4e druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2017.

Engberts DP. Voortgezette verkenning: de saamhorigheid van medische ethiek en gezondheidsrecht. Afscheidscollege Universiteit Leiden. Leiden 2017.

Epenhuysen LS van. Ethiek in de omgang met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen: behoud van vertrouwen in onderzoekspraktijken. In: Engberts DP et al. (red). Ethiek en Recht in de gezondheidszorg (losbladig). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum: aanvulling 33 (2005), IV 51-80b.

Epenhuysen LS van. Ethici en proefpersonen. METCforum december 2006;10(3):4-6.

Epenhuysen LS van. Ethici in toetsingspraktijken: over een onbenut kapitaal. In: Hoven M van den, Scheer L van der, Willems D (red). Ethiek in discussie. Praktijkvoorbeelden van ethische expertise. Assen: Van Gorcum; 2010.

Erkelens DW. Artseneed aan herziening toe. MC 2001;40:1461-1463.

European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the padiatric population. Eur J Health Law 2008;15:223-50.

Europese Unie: Verordening nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG. Publicatieblad van de Europese Unie 27.5.2014; L158.

Faden RR, Beauchamp TL. A History and Theory of Informed Consent. NewYork/Oxford: Oxford University Press; 1986.

Faden RR, Kass NE, Goodman SN, Pronovost P, Tunis S, Beauchamp TL. An ethics framework for a learning health care system: a departure from traditional research ethics and clinical ethics. Hastings Center Report Special Report 43, no 1 (2013):S16-S27; https://doi.org/10.1002/hast.134

Feyerabend P. Tegen de methode. Rotterdam: Lemniscaat; 2008.

Falkenburg JHF. Immunotherapie en de vertaalstrijd in de medische wetenschap. Oratie Universiteit Leiden. Leiden; 2000.

Flashkar H. Ethik und Medizin - Moderne Probleme und alte Wurzeln. In: Medicine et morale dans l'antiquité. Dix exposé's suivis de discussions. Genève: Fondation Hardt; 1997, 1-29.

Glasziou P. The role of open access in reducing waste in medical research. Plos Med 2014;11(5): e1001651.doi:10.1371/journal.pmed.1001651
Graaf R van der. Ethical fundamentals in human subject research: on equipose and human dignity. Ridderkerk: Ridderprint; 2010.
Grootens-Wiegers P. Targeted Informed Consent. Empowering young participants in medical-scientific research. Ridderkerk: Ridderprint; 2016.
Haaft G ten. Dokter is ziek. Als patiënt zie je hoe zorg beter kan. Amsterdam: Contact; 2010.
Habermas J. Recht en moraal. Kampen: Kok Agora; 1988.
Haes JCJM de. De kwaliteit van leven verdient meer aandacht in wetenschappelijke publicaties. ThemaInterview. In: CCMO Jaarverslag 2014, 62-63.
Harris J. Scientific research is a moral duty. J Med Ethics 2005;31:242-248.
Have HAMJ ten, Meulen RHJ ter, Leeuwen E van. Medische ethiek, 4de druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2015.
Hertzberger R. Het grote niets. Waarom we te veel vertrouwen hebben in de wetenschap. Amsterdam: Prometheus; 2019.
Het Oude Gesticht. Virtueel museum van de psychiatrie; www.hetoudegesticht.nl
Hippokrates. Ausgewählte Schriften. Stuttgart: Reclam; 1994.
Houtzager HL. De eed van Hippocrates gezien in historisch perspectief. In: Kirkels V (red). De eed van Hippocrates. Nog van deze tijd? Nijmegen: Valkhof Pers; 2004.
Human D, Fluss SS. The World Medical Association's Declaration of Helsinki: historical and contemporary perspectives. 2001; www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/draft_historical_contemporary_perspectives.pdf
Ingelfinger FJ. Informed (but uneducated) consent. N Engl J Med 1972;287:465-466.
Ioannides JPA. Why most published research findings are false. PLOS Med 2005;2(8):e124; https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124
John S. Is there an obligation to participate in medical research? In: Corrigan O, McMillan J, Liddell K, Richards M, Weijer C (eds). The limits of consent. A socio-ethical approach to human subject research in medicine. Oxford/New York: Oxford University Press; 2009, 115-133.
Jones DS, Grady C, Lederer SE. "Ethics and Clinical Research" - The 50th Anniversary of Beecher's bombshell. N Engl J Med 2016;374:2393-2398.
Jong JM de. Geschiedenis van het genezen; badverpleging als psychiatrische therapie (1900-1950). NTvG 1997;141:1487-1491.
Jong JPh de, Zwieten MCB van, Willems DL. Ethical review from the inside: repertoires of evaluation in Research Ethics Committee meetings. Sociology of Health & Illness 2012;34:1039-1052.
Jonsen AR. Nontherapeutic research with children: the Ramsey versus McCormick debate. J Pediatr 2006;149:S12-S14.
Kant I. Fundering voor de metafysica van de zeden. Amsterdam: Boom; 1997.
Kass NE, Faden RR, Goodman SN, Pronovost P, Tunis P, Beauchamp TL. The research-treatment distinction: a problematic approach for determining which activities schould have ethical oversight. Hastings Center Report Special Report 43, no 1 (2013):S4-S15. (https://doi.org/10.1002/hast.133)
Kater MH. Die soziale Lage der Ärtzte im NS-Staat. In: Ebbinghaus MA und Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprozess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001, 51-67.

Klein RH. Minimally invasive methodology for pharmacological research involving children. Leiden: 2013.
Kloot Meijburg HH van der. De verantwoordelijkheid van instellingen. Experimenten en experimentele behandelingen. MC 1985;43:1338-1340.
Knecht-van Eekelen A de. Geschiedenis van het genezen; de behandeling van tuberculose in Nederland rond 1900. NTvG, 1996;140:2195-2199.
Kooijmans L. Het Orakel. De man die de geneeskunde opnieuw uitvond: Herman Boerhaave (1668-1738). Amsterdam: Balans; 2011.
Krimsky S. Science in the private interest. Has the lure of profits corrupted biomedical research? Lanham: Rowman & Littlefield Publishers Inc.; 2003.
Krones T, Richter G. Die Artzt-Patient-Beziehung. In: Schulz S, Steigleder K, Fangerau H, Paul NW (Hrsg). Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Eine Einführung. Frankfurt am Main: Suhrkamp Verlag; 2006, 94-116.
Labisch MA. Die 'hygienische Revolution' im medizinischen Denken. Medizinisches Wissen und ärztliches Handeln. In: Ebbinghaus MA und Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprozess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001, 86-92.
Lanschot JJB van. Overleven als een 'genezen kasplantje' is niet wat de meeste mensen willen. ThemaInterview. In: CCMO Jaarverslag 2014, 34-35.
Leenen HJJ. Juridische aspecten van medische experimenten op de mens (I). MC 1975;24:746-750.
Leenen HJJ. Juridische aspecten van medische experimenten op de mens (II). MC1975;30:763-767.
Leenen HJJ. Handboek Gezondheidsrecht. Deel II Gezondheidszorg en recht. 3e druk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1996.
Leeuwen E van. Ethics and Methodology. Symposium Ethics and Methodology. Nijmegen 2011.
Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. New Haven/London: Yale University Press; 1986.
Levine RJ. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki in the year 1999. In: Wiesing U, Parsa-Parsi RW, Kloiber O (eds). The World Medical Association Declaration of Helsinki 1964-2014. 50 years of evolution of medical research ethics. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014. 61-62.
Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. N Engl J Med 1999;341:531-534.
Lifton RJ. Nazi dokters. De psychologie van de rassenmoord in het Derde Rijk. Utrecht/Aartselaar: AW Bruna & Zoon; 1987.
Lindeboom GA. De artseneed in ons land vóór 1865. NTvG 1977;121:1758-1760.
Lindeboom GA. Inleiding tot de geschiedenis der geneeskunde. Opnieuw bewerkt door MJ van Lieburg. Rotterdam: Erasmus Publishing; 1993.
Lombarts K. Professional performance van artsen. Tussen tijd en technologie; 2e druk. Rotterdam: 2010 Uitgevers; 2016.
Luyendijk-Elshout A.M. De vier gedaanten van de arts en de wenende filosoof. Afscheidscollege Rijksuniversiteit Leiden. Oegstgeest: De Kempenaer; 1987.
Maassen H. Als standaardonderzoek tekortschiet. Randomized Controlled Trial geeft niet altijd de antwoorden die de dokter zoekt. MC 2019;74:14-17.
Maats ChJ et al. Gedragsregels voor artsen. Gebaseerd op datgene wat door de medische professie verstaan wordt onder zorgvuldig handelen, de beroepsuitoefening in ruime zin betreffende. Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst, Utrecht 1978.

Macrae DJ. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) guidelines on ethics of clinical trials. 2 maart 2007; www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/pats.200701-011GC

Manson NC, O'Neill O. Rethinking Informed Consent in bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

Meer B van. Wat is een orgaan-op-een-chip? In: Eijnden-van Raaij J van den, Meer B van, Mummery C (red). Miniorganen op chips - Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij 2020(3);24-27.

Melchior W. De dokters Andrian. Amsterdam/Antwerpen: Uitgeverij Atlas; 2003.

Miller PB, Weijer C. Trust and exploitation in clinical research. In: Corrigan O, McMillan J, Liddell K, Richards M, Weijer C (eds). The limits of consent. A socio-ethical approach to human subject research in medicine. Oxford/New York: Oxford University Press; 2009.

Minister van VWS. Brief van 30 maart 2011 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal inzake het advies van de commissie Doek (PG/E 3042932); Kamerstukken II 2010/11, 32500 XVI, nr. 129.

Moll A. Ärtzliche Ethik. Die Pflichten des Arztes in allen Beziehungen seiner Thätigkeit. Stuttgart: Enke; 1902.

Mukherjee S. The emperor of all maladies. A biography of cancer. New York: Scribner; 2010.

Mulder HC. Het medisch kunnen. Technieken, keuze en zeggenschap in de moderne geneeskunde. Assen: Van Gorcum; 1996.

Mummery C, Meer B van. Waarom veel medicijnen niet werken. In: Eijnden-van Raaij J van den, Meer B van, Mummery C (red). Miniorganen op chips - Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij 2020(3);9-17.

Musschenga AW e.a. Ethiek in Nederland van 1900 tot 1970 en daarna. Budel: Damon; 2010.

Myllymäki K. The 2000 revision of the Declaration of Helsinki. In: Wiesing U, Parsa-Parsi RW, Kloiber O (eds). The World Medical Association Declaration of Helsinki 1964-2014. 50 years of evolution of medical research ethics. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014. 59-60.

Nationale Raad voor de Volksgezondheid. Advies betreffende het voorontwerp van de Wet regelen inzake medische experimenten (27/'88); Zoetermeer: 1988.

NFU. Richtlijn Kwaliteitsborging van Mensgebonden Onderzoek 2019; www.NFU.nl

Noach EL, Kroon PJWM de. Medische ethiek: patiënten en proeven. MC 1979;50:1575-1583.

Noach EL. Ethische beoordeling van medische experimenten op mensen. In Smid H (red). Experimenten op mensen. Deventer: Ankh-Hermes; 1982.

Noack N, Fangerau H. Zur Geschichte des Verhältnisse von Artzt und Patient in Deutschland. In: Schulz S, Steigleder K, Fangerau H, Paul NW (Hrsg). Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Eine Einführung. Frankfurt am Main: Suhrkamp Verlag; 2006, 77-93.

Notton V. Hippocratic morality and modern medicine. In: Medicine et morale dans l'antiquité. Dix exposé's suivis de discussions. Genève: Fondation Hardt; 1997. 31-63.

NVK: Code Verzet; www.nvk.nl

NZR/NZI. Experimentele behandelingen en experimenten met mensen. Discussienota; tweede oplage, 1987.

O'Neill O. Autonomy and trust in bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

Peul WC. Welke behandeling is het best bij hersenletsel? www.lumc.nl/over-het-lumc/nieuws/archief/131023100456222

Ploem MC, Dute JCJ. Advies commissie-Doek inzake niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen. TvGR 2011;35:560-568.

Prakken JR. Venereologische proeven op mensen. NTvG 1974;118:795-800.

Proctor RN. Human experimental abuse in and out of context. In: Allen G, Macleod RM. Science, history and social activism. Attribute to Everett Mendelsohn. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2013. 235-254.

Ramsey P. The patient as person. Explorations in medical ethics. 2nd ed; New Haven: Yale University Press; 2002.

Reuland AJ. Menschenversuche in der Weimarer Republik. Norderstedt: Books on Demand GmbH; 2004.

Richtlijn 2001/20/EG van het Europees parlement en de Raad van de Europese Unie; www.ccmo.nl

Rooke M. Wetsvoorstel 33508: wijziging Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO). Nieuwsbrief Med Lawconsult. 12 mei 2017; www.medlaw.com

Roscam Abbing HDC. Onbekwaamheid, medisch handelen en belangen van derden: waar liggen de grenzen? NTvG 1995;139:2746-2749.

Rütten T. Medizinethischen Themen in den deontologischen Schriften des Corpus Hippocraticum. In: Medicine et morale dans l'antiquité. Dix exposé's suivis de discussions. Genève: Fondation Hardt; 1997, 65-120.

Scholten RJPM, Hooft L. Einde aan selectieve publicatie nog niet in zicht. NTvG 2012;156:A4848.

Schoute D. Het geneeskundig Nederland vóór de stichting der Maatschappij. In: Gedenkboek der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst bij haar vijf-en-zeventigjarig bestaan den leden aangeboden. Amsterdam: 1924.

Schulz S, Steigleder K, Fangerau H, Paul NW (Hg). Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Frankfurt am Main: Suhrkamp; 2006.

Schulz S. Medizinische Forschung am Menschen im 19. und 20. Jahrhundert. In: Schulz S, Steigleder K, Fangerau H, Paul NW (Hg). Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Frankfurt am Main: Suhrkamp; 2006, 249-267.

Schuyt K. Tussen fout en fraude. Integriteit en oneerlijk gedrag in wetenschappelijk onderzoek. Leiden: Leiden University Press; 2014.

Seidel R. Die Sachverständigen Werner Leibbrand und Andrew C. Ivy. In: Ebbinghaus MA, Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprozess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001. 358-373.

Slaets JPJ. Trials moeten weer om mensen gaan. Interview. In: CCMO Jaarverslag 2014, 28-29.

Smid H. Experimenten op mensen. Feiten en meningen over het gebruik van proefpersonen in de wetenschappen. Deventer: Ankh-Hermes; 1982.

Smink HJC, Drewes YM. Goed ouderschap bij medische beslissingen. FJR 2013;54:147-151.

Smit I. Verleidelijk fruit. Consumentengids 2016;7/8:66-68.

Smit M. De val van Don Poldermans. MC 11 april 2012; www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/de-val-van-don-poldermans.htm

Soeharno JE. De waarde van de eed. Den Haag: Boom Juridische uitgevers; 2014.

Solomon MZ, Bonham AC. Ethical oversight of research on patiënt care. Ethical oversight of learning healthcare systems. Hastings Center Report Special Report 43, no 1 (2013):S2-S3. (https://doi.org/10.1002/hast.132)

Sporken P. Experimenten op mensen. Kanttekeningen vanuit de ethiek. In: Smid H (red). Experimenten op mensen: feiten en meningen over het gebruik van proefpersonen. Deventer: Kluwer; 1982; 160-174.

Spreeuwenberg C. De dokter als zorgverlener en onderzoeker. MC 1997;52:615.

Tijdink J, Maclaine Pont, Jonge JFM de. Publicatiedruk bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Den Haag: Rathenau Instituut; 2015.
Toonder J den, Mastrangeli M, Passier R. Hoe maak je een chip die op een lichaam lijkt? In: Eijnden-van Raaij J van den, Meer B van, Mummery C (red). Miniorganen op chips - Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij 2020(3);31-33.
Ungar D, Joffe S, Kodish E. Children are not small adults: documentation of assent for research involving children. J Pediatr 2006;149:S31-S33.
Verkerk MA. Wie wordt er nu gelukkiger van dit onderzoek? Interview. In: CCMO Jaarverslag 2014, 37-38.
Verna IM. Impact, not impact factor. PNAS 2015 112;26:7875-7876.
Visser HKA. Wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Afweging voor- en nadelen bij ruimere wettelijke grenzen. NTvG 2010;154:A2395.
Visser MBH. Ethische aspecten van medische experimenten op de mens (I). MC 1979;42:1351-1358.
Visser MBH. Ethische aspecten van medische experimenten op de mens (II). MC 1979;43:1386-1390.
Vliet Vlieland TPM. Nieuwe hoogleraar wil meer aandacht voor revalidatie; www.lumc.nl/over-het-lumc/nieuws/archief/130605034214222/
Vorstenbosch JMG. Toestemming voor Onderzoek. Ethische beschouwingen over het toestemmingsbeginsel; met bijzondere aandacht voor de toepassing in het gedragswetenschappelijk onderzoek. Nijmegen: 1990.
Vries MC de, Leeuwen E van. Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek: informed consent en de therapeutische misconceptie. NTvG 2008;152;679-683.
Vries MC de, Wit JM, Engberts DP et al. Norms versus practice. Pediatric oncologists' attitudes towards involving adolescents in decision-making concerning research participation. Pediatr Blood Cancer 2010;55:23-128.
Vries MC de. The moral landscape of pediatric oncology. An empirical study on best interests, parental authority and child participation in decision making. Leiden: Mostert; 2012.
Vries MC de. Ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen betekent niet automatisch een verbetering van de kwaliteit van de kindergeneeskunde. Pleidooi voor een Learning Healthcare System. Podium voor Bio-ethiek 2016;23;3;11-14.
Vries MC de, Graaf R van der. De onterechte verruiming van onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen. De Volkskrant 29 oktober 2016.
Vries MC de. Elementary, my dear Watson. Oratie Universiteit Leiden. Leiden: 2018.
VSNU The Netherlands Code of Conduct for Academic Practice. Principles of good academic teaching and research. Den Haag: 2014.
Vijselaar J, Bolt T. Schroeder van der Kolk en het ontstaan van de psychiatrie in Nederland. Amsterdam: Boom; 2012.
Weel C van. Kwaliteitsbeoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek: voortaan ook op grond van maatschappelijke implicaties. NTvG 2003;147:233-235.
Weindling P. Die Internationale Wissenschaftskommission zur Erforschung medizinischer Kriegsverbrechen. In: Ebbinghaus MA, Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprocess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001, 439-451.
Westendorp GW, Delden JJM van. 'Vader zou dit nooit gewild hebben'. Plaatsvervangende oordelen van naasten over de behandeling van wilsonbekwame patiënten. NTvG 2009;194:B94.

Westra AE, Sukhai RN, Wit JM et al. Acceptable risks and burdens for children in research without direct benefit: a systematic analysis of the decisions made by the Dutch Central Committee. J Med Ethics 2010;36:420-424.
Westra AE. Final report on 'The evaluations of the Dutch Central Committee on Research involving Human Subjects (CCMO) regarding minimal risk and burden in paediatric research without direct benefit'; 2008; www.ccmo.nl
Westra AE, Engberts DP Sukhai RN et al. Drug development for children: how adequate is the current ethical guidance? Arch Dis Child 2010;95:3-6.
Westra AE. Wetenschappelijk onderzoek met kinderen: maak de regels niet te ruim. NTvG 2010;154:A2275.
Westra AE. The moral limits of medical research with children. Leiden: 2011.
Wetsvoorstel 33508: Wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in verband met het wijzigen van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Kamerstukken II 2012/13, 33508, nr. 2.
Wiesing U, Ehni H-J. The Declaration of Helsinki of the World Medical Association: its history, meaning and future. In: Wiesing U, Parsa-Parsi RW, Kloiber O (eds). The World Medical Association Declaration of Helsinki 1964-2014. 50 years of evolution of medical research ethics. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014, 18-35.
Wiesing U, Parsa-Parsi RW, Kloiber O (eds). The World Medical Association Declaration of Helsinki 1964-2014. 50 years of evolution of medical research ethics. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014.
Winau R. Der Menschenversuch in der Medizin. In: Ebbinghaus MA, Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprozess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001, 93-109.
Williams JR. The 2007-2008 revision of the Declaration of Helsinki. In: Wiesing U, Parsa-Parsi RW, Kloiber O (eds). The World Medical Association Declaration of Helsinki 1964-2014. 50 years of evolution of medical research ethics. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014, 58.
Woods S, McCormack P. Disputing the ethics of research: the challenge from bioethics and patient activism to the interpretation of the Declaration of Helsinki in clinical trials. Bioethics 2013;27:243-250.
World Medical Association. Declaration of Helsinki; www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/
Wunder M. Der Nürnberger Kodex und seine Folgen. In: Ebbinghaus MA, Dörner K. Vernichten und Heilen. Der Nürnberger Ärzteprozess und seine Folgen. Berlin: Aufbau-Verlag; 2001, 476-488.
ZonMw: Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Den Haag: 2004.
ZonMw: Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Den Haag: 2012.
ZonMw: Derde evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Den Haag: 2018.

Overige digitale bronnen

De Jong S. Documentaire Pilotenmasker. Over jonge kinderen met de diagnose kanker.
https://www.youtube.com/watch?v=t3GdSnfuegI
https://www.als-centrum.nl
http://www.archive.org/stream/Bupo-Verdrag/BuPo.pdf
http://www.artsenverbond.nl/ informatie
https://www.brittanica.com/biography/William-Withering#ref280712
https://www.epilepsie.nl/onderzoek/pagina/267-2/onderzoeken-naar-behandelmethode/
htpps://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm.do?=groupdetail
http://www.fgb.vu.nl/nl/onderzoek/onderzoek-uitgelicht/overtraining-bij-sport/index.aspx#
http://www.nfu.nl/fileadmin/documents/Artseneed2009.pdf
http// www. NFU.nl (2009) secr. CRAZ, Reis met me mee, Persoonlijke verhalen en gedachten vanuit patiëntenperspectief over Veiligheid en Vertrouwen in de zorg.
http://knmg artsennet.nl/dossiers/Gedragsregels voor artsen.
http://knmg artsennet.nl/dossiers/Toelichting op de gedragsregels.
http://knmg artsennet.nl/dossiers/Arts en Wet BIG
http://www.nvk.nl
htpps://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm.do?=groupdetail
http://lumc.nl/Nieuwsbrief Parelsnoerinitiatief EAC/PSI 2013.
https://www.me-vereniging.nl
https://www.participatiekompas.nl
http://scienceintransition.nl/over-science-in-transition
http://www.wma.net

Curriculum vitae

Sonja Repelaer van Driel (Hengelo, 1952) groeide op in Enschede, waar ze in 1971 slaagde voor het eindexamen gymnasium β. Na het kandidaatsexamen farmacie in Leiden ging ze door in de studierichting biochemie aan de faculteit wiskunde & natuurwetenschappen. In 1980 behaalde ze het doctoraal examen scheikunde (hoofdrichting: biochemie met immunologie en radiochemie). Tijdens haar studie werkte ze mee aan multidisciplinair wetenschappelijk onderzoek naar aangeboren schildklierafwijkingen bij kinderen (Binnengasthuis, Amsterdam 1975-1976) en naar afstotingsreacties bij niertransplantaten (Academisch Ziekenhuis Leiden, afd. Immunohematologie en Bloedbank (1978).

Vanaf 1980 gaf ze onderwijs in scheikunde aan het Rijnlands Lyceum in Sassenheim en thuisonderwijs aan langdurig zieke kinderen in Amsterdam. Verder werkte ze mee aan vertalingen van klassieke teksten, onder meer van de dialogen van Plato. Haar interesse verplaatste zich van de natuurwetenschappen naar de humanoria, naar filosofie en levensbeschouwing. In 2003 ging zij filosofie studeren aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Haar belangstelling ging vooral uit naar ethiek in het algemeen en ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek in het bijzonder. In 2007 behaalde ze het bachelorexamen en in 2010 de mastertitel.

Haar bachelorscriptie ging over de weging van voor- en nadelen van een medisch-wetenschappelijke studie. Haar masterscriptie was een reflectie op de vraag in hoeverre informed consent een weloverwogen intentionele beslissing is. Aansluitend begon ze met het onderzoek dat heeft geleid tot dit proefschrift.

Sonja Repelaer speelt altviool in het Amsterdams Symfonie Orkest Alphons Diepenbrock. Zij is getrouwd, heeft drie dochters en twee kleinkinderen.

Dankwoord

Mijn dank is groot. Ik ben dankbaar dat ik in de loop van mijn leven een tweede studie heb kunnen doen. Dat ik de middelen had en van mijn lieve echtgenoot de ruimte heb gekregen om me in deze materie te verdiepen en op mijn eigen manier een boek te kunnen schrijven.

Dankbaar voor de verrijkende en verdiepende gesprekken met Dick Engberts, mijn promotor, en ook voor zijn respectvolle precisie. Dankbaar voor de scherpe blik van Martine de Vries, mijn tweede promotor.

Dankbaar voor de vele inspirerende gesprekken met vriendinnen en vrienden, te veel om hier te noemen. Mijn speciale dank gaat uit naar Françoise Ledeboer voor het meelezen en voor haar waardevolle adviezen. Naar Ernestine van der Wall voor het meeleven, haar onmisbare tips en het afstaan van haar kamer. Naar Elly Kamp voor de uitwisseling over schrijven. Naar Hermine ten Haaft voor de aandacht en de gesprekken. Naar mijn dochters voor hun betrokkenheid. Last but not least naar Diek Viehoff voor zijn mooie ontwerp.