Van wantoestanden tot geïnformeerde toestemming

Proeven met mensen

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ KWARTAAL 2 2017

Cahier 2 | 2017 | 36e jaargang

Proeven met mensen

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR
Dr. J.J.E. van Everdingen (voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra (penningmeester)
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. E. van Donk
Prof. dr. W.A. van Gool
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Dr. M.A. van der Hoven
Prof. dr. C.L. Mummery

RAAD VAN ADVIES
Prof. dr. P. van Aken
Prof. dr. J. van den Broek
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse
Prof. dr. E. Schroten

REDACTIE
Prof. dr. Adam Cohen
Prof. dr. Agnes van der Heide
Dr. Mariëtte van der Hoven
Dr. Jannes van Everdingen
Dr. ir. Astrid van de Graaf

BUREAU
Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE
B en U international picture service, Amsterdam

VORMGEVING
Studio Bassa, Culemborg

DRUK
Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE, ABONNEMENTEN EN BESTELLEN LOSSE NUMMERS
Informatie, abonnementen en bestellen losse nummers
Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
telefoon: 070-34 95 402
e-mail: info@biomaatschappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM
ISBN/EAN 978-90-73196-86-5
Stichting BWM heeft zich ingespannen om alle rechthebbenden van de illustraties in deze uitgave te achterhalen. Mocht u desondanks menen rechten te kunnen laten gelden, dan verzoeken wij u vriendelijk om contact met ons op te nemen.

FSC
www.fsc.org
MIX
Papier van verantwoorde herkomst
FSC® C005670

bio wetenschap+ maatschappij

Inhoud

Voorwoord 2
Inleiding: Proeven en mensen 4

1 Proeven in historisch perspectief 7
De periode voor 1900 7
Een begin van regeling 12
Naoorlogse excessen 15
Box Zelfexperimenten, mag dat wel? 20
Intermezzo Proeven op mensen door de eeuwen heen 22

2 De lange weg naar regelgeving 25
De regelloze periode: 1945-1999 25
Regelgeving mensgebonden onderzoek 29
Zeggenschap over lichaamsmateriaal 33
Blootstellingsonderzoek aan stoffen 37
Het grote grijze gebied 39
Box Geïnformeerde en wilsbekwame kinderen, kan dat? 42

3 Proeven in de praktijk 45
Op zoek naar proefpersonen 45
De onderzoeker als evenwichtskunstenaar 48
Medicijnonderzoek bij eczeem 51
Verbetert EPO de fietsprestatie of niet? 54
Experimentele malaria-infecties bij gezonde vrijwilligers 57
Box Onverwachte bijeffecten 60

4 Nieuwe ontwikkelingen 63
Doen we wel het goede onderzoek, en doen we het onderzoek wel goed? 63
Thuistrials 67
Biobanken 69
Recht op experimentele medicijnen 73
Zijn dierproeven nog nodig? 76
Box Van voorproevers en dierproeven tot mensenkweekjes 00

Epiloog 82

Meer informatie 84
Auteurs 86
Illustratieverantwoording 88

Voorwoord

Soms moet je als onderzoeker op een feestje uitleggen dat je proeven met mensen doet. De reacties zijn dan wisselend. Meestal overheerst de nieuwsgierigheid. Wat houden die proeven in? Is er een wetenschappelijke doorbraak te verwachten? Maar er is ook wantrouwen. Zijn die proeven veilig? Weten de deelnemers waar ze aan meedoen? Wat heeft de patiënt eraan? Wat is de rol van de commercie? Soms gaat het over misstanden. Over concentratiekampen, proefkonijnen, rampzalige bijwerkingen, fraude en doofpotten. Films en boeken vormen tijdens feestjes ook een dankbaar gespreksonderwerp. Maar onderzoek met mensen speelt daarin zelden een positieve rol.

Hoe dan ook, proeven met mensen is een spannend thema. Dat zit al in het begrip zelf. De proef doet inbreuk op de persoon en dat maakt hem of haar kwetsbaar voor onzekere risico's of foute inschattingen. Proefpersonen geven zich over aan een experiment. Ze doen dat in goed vertrouwen dat de onderzoeker deskundig en integer is en dat alles goed geregeld is, zodat de veiligheid zo goed mogelijk verzekerd is en de resultaten van het onderzoek betrouwbaar en relevant zullen zijn.

Missers en dilemma's

De geruststelling van de onderzoeker is daarvoor niet meer voldoende. De media berichten over wetenschappelijke zwendel, gevaarlijke geneesmiddelen en implantaten, misleide deelnemers en ondeugdelijke resultaten. Het internet staat vol medische missers en tegenstrijdige informatie. Tegelijkertijd is er een toenemende behoefte aan medische vooruitgang en er bestaat weinig twijfel aan de noodzaak van proeven met mensen. Ze laten zien hoe ziekten ontstaan en hoe deze voorkomen en behandeld kunnen worden.

De samenleving heeft steeds meer behoefte aan betaalbare en doelmatige behandelingen, en patiënten zoeken naar genezing of verbetering van hun klachten. Iedereen wil profiteren van medische vooruitgang, maar niet iedereen wil of kan meedoen aan onderzoek. Dat wringt op verschillende plekken, zowel in de relatie tussen de zelfstandige proefpersoon en de deskundige onderzoeker, als tussen de belangen van het individu en die van de samenleving. Deze dilemma's worden niet allemaal vanzelf soepel opgelost. Er worden steeds meer wetten en regels gemaakt. Dikwijls waren misstanden de directe aanleiding voor nieuwe of strengere voorschriften. Dit cahier geeft verschillende voorbeelden.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft een aanzienlijk economisch en politiek belang. Dit vraagt om internationale harmonisatie en controleerbaarheid. Ook hier liggen weer dilemma's aan ten grondslag. Betrouwbaar wetenschappelijk onderzoek vereist niet alleen flexibiliteit en creativiteit, maar ook kwaliteit en continuïteit. Onze hoogopgeleide en goed geïnformeerde samenleving wil meer zekerheid dan alleen het oordeel van de professionals zelf.

Bescherming van de proefpersoon

Sinds 1999 is er daarom een aparte wet voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, die de rechten van proefpersonen en de plich-

ten van onderzoekers beschrijft. De beoordeling van proeven met mensen door medisch-ethische toetsingscommissies is wettelijk geformaliseerd. De inspectie voor de gezondheidszorg houdt steeds meer toezicht op de uitvoering van studies. Er worden hogere eisen gesteld aan de opleiding van onderzoekers en aan de manier waarop ze hun onderzoek doen.

Onder invloed van de Europese autoriteiten worden de regels in de komende jaren nog uitgebreider, vooral voor geneesmiddelonderzoek maar toenemend ook op andere gebieden zoals medische hulpmiddelen voor diagnostiek en behandeling, onderzoek met lichaamsmateriaal en niet-medisch-wetenschappelijk onderzoek. Al deze regels zijn bedoeld om de patiënt die deelneemt aan onderzoek een betere bescherming te bieden, om de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten te vergroten en uiteindelijk om de samenleving sneller te laten profiteren van de wetenschappelijke vorderingen. Over deze doelstellingen bestaat brede overeenstemming.

Voer voor gesprek

Dit cahier over Proeven met mensen geeft een actueel overzicht van de verschillende aspecten van mensgebonden onderzoek in ons land, met een terugblik naar een soms beschamend verleden en een kijkje in een onzekere toekomst. De geschiedenis van dit onderwerp maakt duidelijk dat onderzoek met mensen steeds verandert omdat de wetenschap niet stil staat. Onderzoek naar *personalized medicine* en gebruik van alternatieve, minder belastende en informatievere onderzoeksmethoden zijn volop in ontwikkeling. Dergelijke nieuwe methoden roepen nieuwe vragen op, bijvoorbeeld over de toegankelijkheid van gegevens en privacy.

De geschiedenis leert ook dat onderzoek met mensen sterk wordt beïnvloed door maatschappelijke ontwikkelingen en gebeurtenissen. Wetenschappelijke en sociale veranderingen zullen onze opvattingen over ziekte en gezondheid blijven beïnvloeden. Dat brengt nieuwe mogelijkheden voor proeven met mensen met zich mee, maar ook risico's en onzekerheden. Vooruitgang gaat onvermijdelijk gepaard gaat met vallen en opstaan en we zullen opnieuw fouten maken. Er blijft dus altijd voer voor boeiende gesprekken, niet alleen op feestjes. Maar de geschiedenis laat ook zien dat patiënten en onderzoekers elkaar bij tegenslagen steeds weer overeind helpen. Het gaat dus om proeven *samen* met mensen. Als dit de titel is van het volgende cahier over dit onderwerp, dan hebben we vooruitgang geboekt.

Veel leesplezier!

Joop van Gerven
Voorzitter a.i. van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Inleiding: Proeven en mensen

Om zieke mensen te genezen of te behandelen is kennis nodig. Kennis van de anatomie, van de werking van het menselijk lichaam en hoe ziekten ontstaan. Daarvoor zijn proefpersonen nodig, zowel gezonde vrijwilligers als patiënten. In dit cahier wordt dat onderzoek van alle kanten belicht.

In de beginjaren van het medisch-wetenschappelijk onderzoek gebeurden proeven voornamelijk OP mensen. Toen daarna ethiek en wetgeving hun intrede deden, veranderde dat in proeven MET mensen, weldra gevolgd door proeven SAMEN MET mensen. Inmiddels lopen we met experimenten met mensen tegen allerlei grenzen aan en als het even kan zal men dan steeds vaker kiezen voor onderzoek ZONDER mensen (en dieren).

Een fragment van de anatomische les van Dr. Frederik Ruysch uit 1683, geschilderd door Jan van Neck.

Proeven op mensen

Eerst kijken we terug op de beginjaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek op mensen, waarin veel ontdekkingen werden gedaan maar ook het nodige misging. Het dieptepunt vormen de gruwelijke proeven waaraan Duitse en Japanse artsen gevangenen in de Tweede Wereldoorlog blootstelden. Ook de Amerikaanse geschiedenis kent schandalige praktijken rond het syfilisonderzoek in Tuskegee. De term proeven *óp* mensen is daardoor zeer beladen.

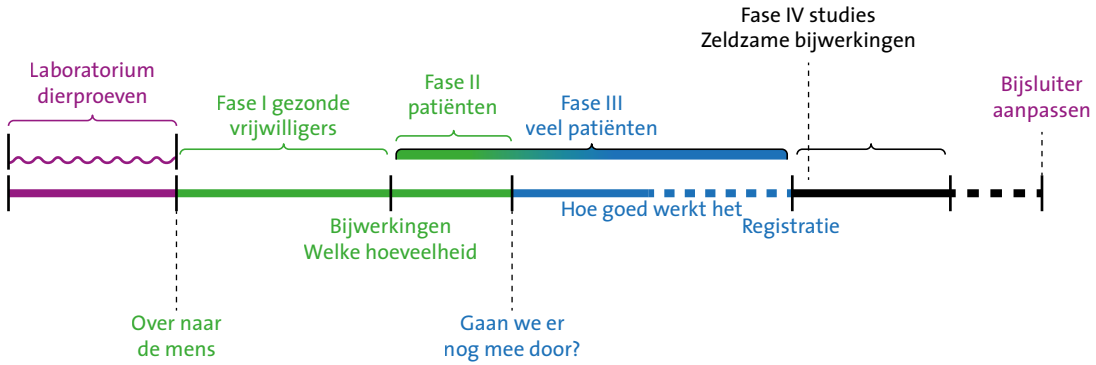
We komen dan ook van ver. Deels uit onwetendheid op zoek naar meer kennis, deels omdat menswaardigheid vroeger anders werd ingevuld dan nu, deels omdat men vroeger niet de kritische vragen stelde die men nu wel stelt. Vandaar dat het kon gebeuren dat mensen aan experimenten werden onderworpen die nu ontoelaatbaar worden gevonden. Dat geldt overigens ook voor psychologisch onderzoek. Sommige proefnemingen, zoals het beroemde Milgram-experiment, kunnen om die reden nooit meer worden herhaald. De onderzoeker zou nu in de gevangenis terechtkomen.

Proeven met mensen

Het heeft lang geduurd voordat wetenschappers tot het inzicht kwamen dat mensen blootstellen aan onverantwoorde risico's niet ethisch verantwoord is. De rechten en bescherming van proefpersonen werden nog weleens uit het oog verloren. De experimenten die in Nazi-Duitsland zijn uitgevoerd, hebben uiteindelijk de wereld wakker geschud, zij het dat er nog enkele decennia overheen gingen voordat er (mondiale) regelgeving kwam. In Nederland duurde dat relatief lang, waarschijnlijk omdat de zelfregulering heel goed werkte en de overheid ervoor terugdeinsde om medisch-wetenschappelijke onderzoekers aan strenge regels te binden. De Federatie van Medische Vakverenigingen, de Federa, ontwikkelde in de jaren '90 bijvoorbeeld alom gerespecteerde en gevolgde codes voor het gedrag van wetenschappers en de omgang met onderzoeksmateriaal. Sinds 1998 hebben we in Nederland de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO) en is er sprake van proeven *mét* mensen. Wel bleven sommige wetenschappers de vraag stellen of het vereiste van geïnformeerde toestemming niet werd overdreven.

Proeven samen met mensen

Behalve dat het onderzoek wetenschappelijk



Overzicht van de ontwikkeling van geneesmiddelen. In de voorfase vinden eerst dierproeven plaats, in Fase I van de klinische trials gaat het om tientallen gezonde vrijwilligers, Fase II om honderden vrijwillige patiënten en in Fase IV om duizenden patiënten.

deugdelijk moet zijn en dat de risico's en voordelen zich tot elkaar moeten verhouden, is een belangrijke regel dat er sprake is van vrijwillige toestemming na volledige en begrijpelijke informatie, de zogenoemde geïnformeerde toestemming. Dit is echter minder eenduidig dan het lijkt. Om erop toe te zien dat het onderzoeksvoorstel aan de ethische eisen voldoet, zijn er speciale medisch-ethische toetsingscommissies die het onderzoek van tevoren beoordelen.

Per 1 maart 2017 is de leeftijd waarop kinderen zonder toestemming van hun ouders of verzorgers mogen besluiten mee te doen aan een medisch onderzoek verlaagd van 18 naar 16 jaar. Voor geïnformeerde toestemming zal de informatie nog begrijpelijker moeten worden aangeboden. Iets dat ook voor menig volwassene een uitkomst zal zijn.

Behalve dat de proefpersoon expliciet toestemming moet geven, heeft deze volgens de wet recht om zich te bedenken en zich terug te trekken. Het is net als met de verkoop van gas en stroom aan de deur. Er zijn allerlei redenen waarom mensen onder druk bezwijken en iets kopen waar ze een paar uur later al spijt van hebben. Om die mensen te beschermen tegen zichzelf en tegen colporteurs, heeft men altijd de mogelijkheid, ook midden in het onderzoek, om er mee te stoppen. Dat is een van de redenen waarom onderzoeken soms mislukken. Als het terugtrekken op kleine schaal gebeurt, worden de onderzoeksresultaten nog niet zodanig beïnvloed dat het hele onderzoek de prullenbak in kan. Maar als het aantal uitvallers te groot wordt (> 10-20%) levert dit wel problemen op bij de interpretatie van de resultaten. Lastig, want voor een valide uitspraak over het effect van een behandeling zijn goeduitgevoerde proeven noodzakelijk. Medisch onderzoek is mede door de betrokkenheid van patiëntenorganisaties, veel meer een zaak geworden van proeven *samen met* mensen.

Proeven zonder mensen

De geschiedenis maakt duidelijk dat onderzoek met mensen ook verandert omdat de wetenschap niet stil staat. Alternatieve, minder belastende en informatievere onderzoeksmethoden dienen zich aan. Zo is onderzoek door nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen als big data, het kweken van mini-organen en *body-on-a-chip* ook steeds vaker *zonder* mensen (en dieren) mogelijk. Dergelijke nieuwe ontwikkelingen roepen nieuwe vragen op, bijvoorbeeld over de toegankelijkheid van gegevens en privacy, kosten en vertaalbaarheid. Alle vernuftigheid ten spijt, zal de ultieme test uiteindelijk er toch een IN de mens zijn.

Namens de redactie
Jannes van Everdingen en Astrid van de Graaf

Vroeger was het menselijk lichaam en het ontstaan van ziekten een groot mysterie en onderwerp van studie. Er waren wel enkele regels, maar zeker niet dekkend voor alle denkbare situaties. Zo konden artsen proeven op mensen, of op zichzelf, verrichten zonder dat anderen hen op de vingers tikten.

1 Proeven in historisch perspectief

Onze huidige medische kennis hebben we onder meer te danken aan experimenten op mensen waar we niet graag aan herinnerd worden. Het ethisch besef van de risicovolle handelingen leek ver te zoeken. Totdat bizarre wantoestanden tijdens de Tweede Wereldoorlog iedereen weer met de neus op de feiten drukte. Dat had echter niet meteen het verwachtte remmende effect op proeven met mensen. Deze excessen waren immers niet het werk van wetenschappers maar van onmensen, zo dacht men. Echter in ogenschijnlijk normale situaties vonden experimenten plaats die – volgens de huidige inzichten- niet door de beugel konden. Onder het mom van de Koude oorlog en flinke investeringen en doorbraken in medisch onderzoek, kregen de rechten en bescherming van proefpersonen minder aandacht. Totdat artsen zelf de ethiek van het medisch onderzoek aan de kaak gingen stellen waardoor dit ook meer aandacht van media en politiek kreeg, en het medisch onderzoek aan (wettelijke) banden werd gelegd.

De periode voor 1900

PROF. DR. MART VAN LIEBURG

In 1902 publiceerde Albert Moll, een psychiater in Berlijn die vooral bekend is geworden door zijn publicaties over seksuologie, een lijvig boek over medische ethiek (Ärtzliche Ethik). In dit standaardwerk vindt men een overzicht van alle ethische problemen van de geneeskunde aan het begin van de twintigste eeuw, of zoals Moll het in de ondertitel van dit boek formuleerde, van alle beroepsplichten van een medicus. De tientallen pagina's waar Moll 'de wetenschappelijke ingrepen bij levende mensen' beschrijft, laten er geen twijfel over bestaan: medische experimenten met mensen vonden in de geneeskunde vóór en rond 1900 op grote schaal plaats.

Deze vroege geschiedenis wordt gewoonlijk overschaduwd door de aandacht voor de ontwikkeling van het medisch-wetenschappelijk onderzoek in de twintigste eeuw, in het bijzonder voor

de ontsporing van medische ethiek in het Derde Rijk en de invoering van de medisch-ethische codes van Neurenberg en Helsinki daarna.

De medisch-historische context

Bij de beschrijving van die vroege geschiedenis moet men rekening houden met de ontwikkeling van de medische wetenschap voordat de natuurwetenschappelijke geneeskunde aan het einde van de negentiende eeuw haar dominante positie kreeg. De beoordeling van wetenschappelijke experimenten, ook van experimenten op mensen, vereist kennis van de medisch-historische context en van het wetenschappelijke kader waarin die experimenten werden opgezet en uitgevoerd.

Door deze geschiedenis heen speelde de vraag naar de specifieke aard van het menselijk organisme, naar de overeenkomsten en verschillen tussen mens en dier, naar de plaats van de mens in de macrokosmos en naar de betekenis van levensprincipes en natuurkrachten. Anders dan de natuurwetenschappen, bleef de geneeskunde een onzekere wetenschap zoekend naar de wetmatigheden in een organisme dat behalve door lichamelijke processen ook door psychische factoren wordt bepaald.

Bovendien speelt in de medische wetenschap de bijzondere relatie tussen arts en patiënt een cruciale rol. In de ethiek van Hippocrates (460-370 v.Chr.) gold al het gebod dat de arts nimmer zijn patiënt mag schaden. Dit werd in de twaalfde eeuw door de Joodse rabbijn en arts Maimonides in zijn 'Gebed van de arts' omgekeerd en als diens plicht geformuleerd om, gesteund door kennis en ervaring, de patiënt altijd geheel ten dienste te staan en hem te helpen.

De vraag of deze ethische standaard ook van toepassing was op misdadigers, krankzinnigen, zedelijk ontspoorden, wanschepsels en lichamelijk 'onvolwaardigen' werd vaak ontkennend beantwoord. Hetzelfde geldt voor de vraag naar de toelaatbaarheid van medische experimenten op dode lichamen. In 1865 publiceerde de geniale Franse onderzoeker Claude Bernard zijn klassieke werk over de experimentele geneeskunde: Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Hierin stelde hij deze ethische kwesties in de context van de opkomende natuurwetenschappelijke geneeskunde aan de orde. Naast de experimenten met menselijke individuen kwamen aan het einde van de negentiende eeuw proeven met sociale groepen zoals militairen, prostituees, scholieren, gevangenen en kinderen in instellingen, meer en meer in de belangstelling.

Therapeutische experimenten

De gesignaleerde onzekerheid van de geneeskunde gaf het therapeutisch handelen gemakkelijk het karakter van een experiment. Dokters schreven

De anatomische les van Dr. Nicolaes Tulp in 1632 geschilderd door Rembrandt van Rijn. Het Amsterdamse chirurgijnsgilde stond enkel één openbare ontleding per jaar toe en het lichaam moest van een geëxecuteerde crimineel zijn.

recepten voor waarin middelen waren opgenomen met een onbekende of onzekere werking. Chirurgijns verrichtten handelingen waarbij niet zelden nieuwe instrumenten of procedures van opereren werden uitgeprobeerd.

In het midden van de achttiende eeuw gaf de Verlichtingsgeneeskunde een krachtige impuls aan deze therapeutische experimenten door de aanzwellende kritiek op de bestaande voorschriftenboeken voor de samenstelling en bereiding van geneesmiddelen en het arsenaal van kwakzalversmiddelen. Ook de opkomst van de chirurgie en verloskunde die meer rekening hielden met de anatomie en fysiologie van het menselijke lichaam droegen daar aan bij. Beroemd zijn de experimenten van de Weense medicus Anton von Störck met krachtige therapeutische middelen (zogeheten heroïca) waarvan hij proefondervindelijk de precieze werking en de geschikte dosering wilde vaststellen. Zo bestudeerde hij de werking van de gevlekte scheerling (*Conium maculatum*), de doornappel (*Datura stramonium*) en het bilzekruid (*Hyoscyamus niger*). In Engeland deed William Withering zijn beroemde onderzoek naar de werking van het vingerhoedskruid (*Digitalis purpurea*) dat in de volksgeneeskunde gebruikt werd tegen oedeem van de benen en dat in de moderne geneeskunde nog wordt toegepast bij hartritmestoornissen en hartfalen. In de Parijse hospitalen begon men rond 1800 met klinische 'trials'. Vooral de Franse fysioloog François Magendie – die al een reputatie had vanwege zijn gruwelijke vivisecties bij fysiologische experimenten – maakte hier naam met het testen van geneesmiddelen, samen met de arts Pierre-Charles-Alexandre Louis.

Bloedtransfusies en stroomschokken

De geschiedenis van de medische experimenten op mensen kent verschillende bekende thema's waarvoor spraakmakende experimenten hebben plaatsgevonden. Zo'n thema was in de zeventiende eeuw de bloedtransfusie, een techniek die zich ontwikkelde in het kielzog van de ontdekking van de bloedsomloop (1628). Op 15 juni 1667 verrichtte de Franse arts en filosoof Jean Baptiste Denis een eerste bloedtransfusie van een lam op een mens. De ernstige, soms fatale gevolgen van deze experimenten leidde al snel tot een verbod op transfusies. Pas aan het begin van de negentiende eeuw vatte Britse gynaecoloog James Blundell de draad weer op met een gewijzigde techniek die hij toepaste bij een vrouw die na haar bevalling aan een bloeding dreigde te bezwijken.

Een bloeitijd van het experimenteren op mensen viel samen met de beginperiode van de studie van de elektriciteit, het magnetisme en de gaschemie. Met Leidse flessen en elektriseermachines onderzochten medici de eigenschappen van zenuwen en de reacties van het organisme op allerlei soorten prikkeling. In Nederland nam de arts en natuurkundige Martinus van Marum het voortouw met de elektriseermachine die nu nog in Teylers Museum te Haarlem staat opgesteld. In 1795

William Withering was een van de eerste artsen die min of meer systematisch de werking van vingerhoedskruid (*Digitalis purpurea*) testte, een middel dat tot op vandaag gebruikt wordt.

Eed van Hippocrates

Door het afleggen van de Eed van Hippocrates verplichten artsen zichzelf vroeger aan de beroepsregels te houden. De eed is vernoemd naar de Griekse arts Hippocrates die omstreeks 400 voor Christus zijn leerlingen deze belofte liet afleggen. In 2003 is deze eed vernieuwd. De arts belooft geen misbruik te maken van zijn medische kennis, ook niet onder druk.

Sinds 2003 is er een moderne Nederlandse artseneed, deze sluit beter aan bij de openheid en toetsbaarheid die de maatschappij tegenwoordig vraagt.

Ik zweer bij Apollo de Genezer, bij Asklepios, Hygieia en Panakeia, en bij alle goden en godinnen, en ik roep hen als getuigen aan, dat ik deze eed en deze verbintenis naar beste weten en vermogen zal nakomen.

Ik zal hem die mij deze kunst heeft geleerd gelijk stellen aan mijn ouders, hem laten delen in mijn levensonderhoud en hem, als hij in behoeftige omstandigheden mocht komen te verkeren, steun verlenen. Zijn nakomelingen zal ik beschouwen als mijn broers. Ik zal hun die kunst onderwijzen, als zij die willen leren, zonder beloning en zonder schuldbewijs. Tot de voorschriften, voordrachten en heel mijn verder onderwijs zal ik toelaten mijn zonen en die van mijn leermeester, en de leerlingen die zich bij mij hebben ingeschreven en zich onder ede verbonden hebben aan de medische code, maar niemand anders.

Ik zal dieetregels naar beste weten en vermogen aanwenden ten bate van de zieken, maar van hen weren wat kan leiden tot verderf en onrecht.

En ook niet zal ik iemand, daarom gevraagd, een dodelijk medicijn geven en ik zal ook geen advies geven van deze aard. En evenmin zal ik ook aan een vrouw een verderfelijke tampon geven.

Rein en vroom zal ik mijn leven leiden en mijn vak uitoefenen.

Ik zal niet snijden, zelfs geen steenlijders, maar ik zal dat werk overlaten aan degenen die daarin deskundig zijn.

In welk huis ik ook binnenga, ik zal er binnengaan ten bate van de zieken, mij onthoudend van elk opzettelijk onrecht en verderfelijke handeling in het algemeen, in het bijzonder van seksuele omgang met de lichamen van mannen of vrouwen, vrijen of slaven.

Wat ik ook bij de behandeling, of ook buiten de praktijk, over het leven van mensen zal zien of horen aan dingen die nooit mogen worden rondverteld, zal ik verzwijgen, ervan uitgaande dat zulke dingen geheim zijn.

Moge het mij, als ik deze eed in acht neem en niet breek, goed gaan in mijn leven en in mijn vak en moge ik altijd aanzien genieten bij alle mensen, maar als ik hem overtreed en meinedig word, moge dan het tegendeel daarvan mij overkomen.

rapporteerde hij over een experiment waarbij hij bij elf proefpersonen – onder wie een achtjarige jongen – had onderzocht welk effect het elektriseren had op hun polsfrequentie en de zweetsecretie. Het zweten bleek vooral een gevolg van de angst van de proefpersoon voor de stroomschokken die zij konden verwachten. Chemici en apothekers ontdekten en bereidden nieuwe gassoorten, waarvan men de effecten van het toedienen in verschillende mengsels en doseringen wilde vaststellen. Op dit spoor volgde de introductie van de ethernarcose in 1846.

Immunisatieproeven

De geschiedenis van de preventie van de pokken is één lange geschiedenis vol experimenten met mensen en met kinderen. In lang niet alle gevallen bleek de besmetting met humane pokstof (variolatie) of koepokstof (vaccinatie) de beoogde bescherming te bieden. Immuniseren was feitelijk een gezonde persoon blootstellen aan meer of minder ernstige risico's, waarop men onvoldoende greep had zolang de immunologische processen nog niet goed in kaart waren gebracht. Wie zich verdiept in het werk van de Engelse arts Edward Jenner die in 1796 de vaccinatie introduceerde, de Franse chemicus Louis Pasteur die in 1885 de vaccinatie tegen rabiës bekend maakte en de Duitse arts Robert Koch die in 1890 meende een middel tegen tuberculose te hebben gevonden, komt daarin tal van experimenten op mensen tegen die de toets van de huidige medische ethische normen niet zouden doorstaan. Het feit dat artsen dergelijke experimentele immunisaties op zichzelf (auto-experimenten) en hun eigen kinderen uitvoerden, geeft aan dit hoofdstuk uit de geschiedenis van het experimenteren met mensen een bijzondere dimensie. Instemming met en toestemming voor (later *informed consent*) was in deze gevallen niet nodig.

Van 'vrijwillige' toestemming was bij de meeste experimenten vóór 1900 geen sprake, en zeker niet in de betekenis die nu aan die term wordt gegeven. De Canadese medicus William Beaumont (1785-1823) nam tien jaar lang proeven op zijn patiënt Alexis St. Martin die na een schotwond een opening in de maag overhield waardoor Beaumont direct toegang had tot zijn maaginhoud. Bij de behandeling van patiënten met ongeneeslijke kwalen voelden artsen zich vrij om ingrepen te doen die eerder tot de categorie 'experimenten op mensen' dan tot de categorie 'geneeskundige behandeling' behoorden. De twintigste eeuw bracht daarin vooralsnog geen verbetering.

Vroeger voerden artsen hun experimenten vaak op zichzelf of op hun eigen kinderen uit

Een begin van regeling

PROF. MR. DR. DICK ENGBERTS

Zolang de geneeskunde bestaat, hebben artsen geprobeerd behandelingen effectiever en minder belastend te maken. Om dat te bereiken is kennis nodig, kennis over oorzaken van ziekten, over het menselijk lichaam, over de opname en uitscheiding van voeding en vocht, over de werking van medicijnen, over het beloop van ziekten, over de besmettelijkheid ervan en over nog veel meer.

Een manier om die kennis te verwerven is nauwgezet observeren: systematisch kijken, luisteren, voelen en ruiken wat er met patiënten gebeurt en dan proberen daarin patronen te herkennen.

Albert Neisser spoot in 1892 serum van syfilispatiënten in bij proefpersonen in de hoop dat ze afweer ontwikkelden tegen de geslachtsziekte.

Lijken snijden en dierproeven

Een andere manier om kennis te verwerven is het bestuderen van dode mensen. Een stoffelijk overschot, een lijk, kun je opensnijden en bestuderen. Daaruit kan duidelijk worden hoe het menselijk lichaam is opgebouwd uit huid, spieren, botten, bloedvaten, zenuwen en uit tal van organen en weefsels die op een of andere manier met elkaar één samenwerkend geheel vormen. Ook kan zo worden vastgesteld waarom iemand is overleden: aan een hoofdwond, een inwendige bloeding, een kwaadaardig proces (kanker) of een stolsel in een bloedvat (infarct).

Beter nog dan bij dode mensen kun je in levende organismen bestuderen wat de gevolgen zijn van behandelingen en ingrepen. Dat gebeurt dan ook regelmatig. Proeven met dieren – aanvankelijk dikwijls met weinig oog voor het lijden dat het proefdier werd aangedaan – zijn tot op de dag van vandaag een veel gebruikte methode van onderzoek. Proeven met mensen ook, zij het dat kan worden aangenomen dat die mensen daarover vroeger niet altijd of onvolledig werden voorgelicht.

Proeven met tuberculine en syfilis

Pas laat in de 19de eeuw zijn aanwijzingen te vinden dat proefpersonen moeten worden geïnformeerd en dat hun toestemming moet worden gevraagd. Voor het eerst blijkt dat uit een schriftelijke aanwijzing uit 1891 van het ministerie van Onderwijs en Volksgezondheid in Pruisen. Het gaat dan om de toediening van tuberculine, een door arts en onderzoeker Robert Koch (1843-1910) ontdekt geneesmiddel, aan gedetineerden met tuberculose. Deze schriftelijke aanwijzing (circulaire) van de minister geldt als de eerste regeling ter bescherming van proefpersonen bij het doen van medische proeven met mensen.

Belangrijker nog werd een medische proefneming die omstreeks dezelfde tijd in Pruisen plaatsvond en een aantal jaren later tot opschudding leidde. In Breslau (nu: Wrocław) voerde hoogleraar huid- en geslachtsziekten Albert Neisser (1855-1916) in 1892 een experimentele behandeling uit. Bij acht patiënten, allen prostituees, spoot hij serum in (bloedvloeistof zonder cellen en stollingsfactoren) dat afkomstig was van patiënten die aan syfilis leden. Bij vier patiënten spoot hij het serum onder de huid en bij vier andere in een ader (intraveneus). Op die manier hoopte hij bij de patiënten, die vanwege hun beroep een hoog risico op geslachtsziekten hadden, afweer op te bouwen tegen besmetting met syfilis. De acht vrouwen die als proefpersonen dienden waren over deze 'preventieve behandeling' niet geïnformeerd en hadden er dus ook geen toestemming voor gegeven. De vier vrouwen die de intraveneuze toediening hadden ondergaan, kregen daarna allen syfilis.

Een eerste verordening in Pruisen

Opmerkelijk was dat deze proefneming niet werd afgedaan als een mislukt experiment, maar dat de dagbladpers erover ging schrijven en er publieke verontwaardiging ontstond over de gang van zaken. Het eindigde ermee dat de Pruisische minis-

De resten van het gebouw waar energie werd op gewekt voor Eenheid 731, de geheime divisie van het Japans Keizerlijk Leger in Mantsjoerije onder leiding van medisch-generaal Shiro Ishii. De divisie deed onder andere onderzoek naar het effect van biologische wapens op mensen. Ze experimenteerden met allerlei dodelijke virussen en bacteriën, en met nog heel veel meer. Dit gebouw was ook de plek waar ze duizenden lijken van de slachtoffers verbrandden.

ter van Onderwijs en Volksgezondheid in 1900 een verordening publiceerde die was gericht aan de verantwoordelijke bestuurders van instellingen voor gezondheidszorg.

De verordening bevatte een aantal uitgangspunten die sindsdien onveranderd belangrijk zijn gebleven. Zij geeft aan dat de bepalingen geen betrekking hebben op de reguliere patiëntenzorg. Vervolgens bepaalt zij dat ook al gaat het om proeven die op zichzelf legitiem en verdedigbaar zijn, deze proeven desalniettemin niet mogen worden uitgevoerd indien:

- de proefpersoon minderjarig of wilsonbekwaam is;
- de proefpersoon, na adequaat te zijn geïnformeerd over risico's en belasting, niet ondubbelzinnig akkoord is gegaan met de uitvoering van de proef.

Bovendien wordt bepaald dat de proefneming alleen door of met uitdrukkelijke machtiging van de verantwoordelijke bestuurder mag worden uitgevoerd. Tenslotte moet de inachtneming van de genoemde voorwaarden alsmede het beloop van de proefneming nauwgezet worden gedocumenteerd.

Het is een eenvoudige regeling, die niet aangeeft welke straf of maatregel volgt in geval van overtreding en waarvan niet bekend is of zij is nageleefd. Toch is het een belangrijk signaal, omdat voor het eerst door de regering van een land algemeen geldende regels worden vastgesteld waaraan onderzoekers zich dienen te houden als zij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen uitvoeren.

Het was een bescheiden begin, deze regeling uit 1900. Niet eens een wet, maar een ministeriele verordening, die alleen in Pruisen gold. Het is

dan ook niet zo dat na 1900 geen wantoestanden meer voorkwamen. Integendeel. Niet alleen in Duitsland, maar in vele landen vond medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen plaats waarover achteraf negatief moet worden geoordeeld. Proefpersonen werden soms niet goed (of helemaal niet) geïnformeerd, risico's en belasting waren soms aanzienlijk zodat proefpersonen gezondheidsschade leden of zelfs overleden. Soms ook werd aan patiënten effectieve behandeling onthouden om te kunnen bestuderen hoe een ziekte verliep zonder dat behandeling plaatsvond.

De Code van Neurenberg

Het dieptepunt vormen de medische experimenten die tijdens de Tweede Wereldoorlog werden uitgevoerd door Duitse- en Japanse onderzoekers. Vele weerloze proefpersonen verloren daarbij het leven na te zijn blootgesteld aan gruwelijke ziekten en verminkingen. Na de Tweede Wereldoorlog hebben Duitse onderzoekers zich hiervoor moeten verantwoorden voor een internationale rechtbank, het Tribunaal van Neurenberg. Daar zijn de schuldigen bestraft – sommigen zelfs met de doodstraf –, maar bovendien heeft deze rechtbank in het vonnis aangegeven aan welke eisen een medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen moest voldoen om wel gerechtvaardigd en geoorloofd te zijn. De passage in het vonnis die in tien punten aangeeft wat de kenmerken zijn van bonafide wetenschappelijk onderzoek, is bekend geworden onder de naam 'Code van Neurenberg'. Deze code begint met het punt waaraan het in het verleden juist zo had ontbroken, de vrijwillige deelname van de proefpersoon: *The voluntary consent of the human subject is absolutely essential.*

Verklaring van Helsinki

Het duurde nog geruime tijd voordat de normen van Neurenberg waren uitgekristalliseerd tot concrete regels waarop artsen en onderzoekers zich konden oriënteren in de praktijk van het onderzoek. Dat duurde tot 1964. Toen publiceerde de World Medical Association (WMA), een internationale organisatie van nationale artsenorganisaties, een document waarin vanuit de medische beroepsgroep een vertaling en toepassing van de Code van Neurenberg wordt geformuleerd: de Verklaring van Helsinki. Deze verklaring heeft een ander karakter dan de door juristen opgestelde Neurenbergse code. De Verklaring van Helsinki staat dichter bij de ervaring en de praktijk van biomedische onderzoekers.

Deze verklaring uit 1964 maakt onderscheid tussen onderzoek met patiënten en met gezonde vrijwilligers. Zij maakt ook onderscheid tussen onderzoek waarvan een patiënt mogelijk gezondheidsvoordeel ondervindt (therapeutisch onderzoek) en onderzoek waarbij dat op voorhand is

Duitse onderzoekers hebben zich voor de medische experimenten tijdens de Tweede Wereldoorlog moeten verantwoorden voor een internationale rechtbank, het Tribunaal van Neurenberg. Daar zijn de schuldigen bestraft, sommigen zelfs met de doodstraf. Het vonnis bevatte ook eisen waaraan medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen moest voldoen: de code van Neurenberg.

uitgesloten (niet-therapeutisch onderzoek). Ook heeft zij aandacht voor moeilijke onderwerpen als onderzoek met minderjarigen en onderzoek met patiënten die hun eigen situatie niet kunnen overzien (wilsonbekwamen).

De Verklaring van Helsinki is in de loop van de jaren meerdere malen gewijzigd en aangepast. De thans geldende versie dateert van 2013 en is vastgesteld tijdens de WMA-vergadering in Fortaleza (Brazilië). In veel landen is na 1964 nationale wetgeving ontstaan over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Ook in Nederland, waar in 1999 wetgeving in werking trad. Desalniettemin blijft de betekenis van de Verklaring van Helsinki groot: als plaatsvervangende regulering voor landen zonder nationale wetgeving, als internationale consensus van de biomedische beroepsgroep en als wereldwijd geldend richtsnoer bij de beoordeling van wat wel en niet is toegestaan bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

De Verklaring van Helsinki vormt een praktische toepassing van de normen uit de Code van Neurenberg

Naoorlogse excessen

DRS. NOORTJE JACOBS

In de eerste jaren na de Tweede Wereldoorlog werd bij het grote publiek langzaam duidelijk welke gruwelijkheden zich in de concentratiekampen hadden afgespeeld onder het mom van de medische wetenschap. In 1946 begon het Artsenproces in Neurenberg, waar 23 aangeklaagden terechtstonden voor de vaak dodelijke proeven die waren verricht op kampgevangenen. Kranten over de hele wereld berichtten destijds vol afschuw over de feiten die tijdens ces naar boven kwamen.

De internationale artsengemeenschap nam met klem afstand van de experimenten. Zo weigerden medische tijdschriften steevast te spreken over de nazi-dokters als 'artsen' of 'wetenschappers'. Dit was het werk geweest van sadisten, criminelen, onmensen. Dit had met reguliere medische wetenschap *niets* te maken.

Deze houding had tot gevolg dat in de eerste decennia na de Tweede Wereldoorlog kennis van de concentratiekampexperimenten nauwelijks leidde tot strengere controle op proeven met mensen. De rechters van het Artsenproces formuleerden in 1947 wel tien ethische basisprincipes voor dit soort onderzoek, maar deze werden grotendeels genegeerd in de medische wetenschap. De Neurenberg-principes waren opgesteld voor barbaren, niet voor normale, nette artsen.

Uit naam van de oorlog

De Tweede Wereldoorlog had dus, in tegenstelling tot wat wel eens gedacht wordt, niet direct een remmend effect op medische proeven met mensen. Integendeel, de oorlog zorgde juist voor een enorme toename hiervan. In 1941 besloot de Amerikaanse overheid namelijk flink te investeren in medisch onderzoek. De gedachte was dat betere kennis over het menselijk lichaam in zware

omstandigheden, zoals de effecten van guur winterweer op het soldatenlichaam, de geallieerden een belangrijk strategisch voordeel zou kunnen opleveren. Ook zou de beschikbaarheid van betere vaccins en geneesmiddelen van beslissend belang kunnen zijn voor de oorlogsvoering.

Dit soort onderzoek vereiste proeven met mensen. Soms meldden dienstweigeraars en gevangenen zich aan als proefpersoon, omdat ze op deze manier iets voor hun land konden betekenen. De Amerikaanse overheid deed echter ook proeven met gevangenen en patiënten zonder dat zij hiervoor toestemming hadden gegeven. De rechtvaardiging was *utilitair*: soldaten streden voor het vaderland, dus mocht ook van anderen verwacht worden dat zij zich nuttig maakten in de strijd tegen de Nazi's.

De Britse arts Maurice Pappworth publiceerde in 1967 het boek *Human Guinea Pigs* ('menselijke proefkonijnen') met meer dan 100 voorbeelden van twijfelachtige studies met onder meer experimenten op baby's, gevangenen, psychiatrische patiënten, zwangere vrouwen en stervende mensen.

Veel geld voor medisch onderzoek

Deze trend zette zich door na de Tweede Wereldoorlog. In landen als de Verenigde Staten en Groot-Brittannië werd in de jaren vijftig en zestig door de overheid veel geld geïnvesteerd in de medische wetenschap. Waar bijvoorbeeld de Amerikaanse National Institutes of Health in 1945 jaarlijks nog een budget van 700.000 dollar voor medisch onderzoek te besteden hadden gehad, was dit bedrag in 1965 gegroeid tot bijna 437 miljoen dollar, een verveelvoudiging van liefst 624 keer.

Deze investeringen vielen samen met een aantal spectaculaire doorbraken in de medische wetenschap. Veel antibiotica en antidepressiva werden in deze periode ontdekt of ontwikkeld. De nierdialyse kwam tot stand. De eerste harttransplantatie werd verricht. Deze ontwikkelingen sterkten overheden en wetenschappers in de gedachte dat veel ziektes voorgoed konden worden uitgeroeid als maar genoeg geld en moeite in medisch onderzoek geïnvesteerd werden.

De rechten en bescherming van proefpersonen kregen in deze koortsachtige zoektocht naar betere geneesmiddelen minder aandacht. Steeds vaker verschenen in de jaren vijftig en zestig artikelen in medische tijdschriften over proeven met mensen waarbij serieus vraagtekens geplaatst konden worden bij de ethische gang van zaken. Zo schreef de Nederlandse arts Roel Hamburger in 1955 een bezorgde brief naar een bekend Amerikaanse tijdschrift over een artikel waarin sprake was van proeven op gevangenen met ultraviolette straling. Lagen dit soort studies, vroeg Hamburger zich af, nog wel zo ver af van de nazi-experimenten in de Tweede Wereldoorlog?

Menselijke proefkonijnen

Ook in andere landen begonnen sommige artsen in deze periode zorgen te uiten over het soort studies dat in medische tijdschriften verscheen. De Britse arts Maurice Pappworth schreef bijvoor-

Tuskegee Syfilis studie. In 1972 werd bekend dat de Amerikaanse overheid al 40 jaar onderzoek deed naar het natuurlijk verloop van syfilis bij 600 arme zwarte boeren. In ruil voor deelname kregen de mannen medische zorg, warme maaltijden en een gratis begrafenis. Nooit is hen verteld dat ze syfilis hadden.

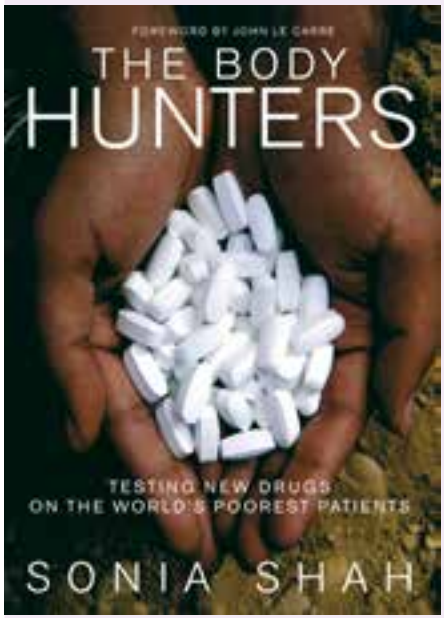
beeld regelmatig brieven naar tijdschriftredacties in de jaren vijftig en zestig om te wijzen op dubieuze proeven met mensen. In 1967 publiceerde hij zelfs een boekje genaamd *Human Guinea Pigs* ('menselijke proefkonijnen') met meer dan 100 voorbeelden van recent gepubliceerde studies waar hij zijn twijfels over had, inclusief experimenten op baby's, gevangenen, psychiatrische patiënten, zwangere vrouwen en stervende mensen.

Eén jaar eerder al had de Amerikaanse arts Henry Beecher een soortgelijk werkstuk gepubliceerd, waarin hij 22 voorbeelden gaf van twijfelachtige proeven met mensen. Eén daarvan was de nu beruchte Willowbrook State School-studie uit de jaren vijftig, waarin geestelijk beperkte kinderen opzettelijk waren besmet met het hepatitisvirus om beter te begrijpen hoe deze ziekte precies wordt overgedragen. Ook besprak Beecher een studie in een Joods verpleeghuis begin jaren zestig, waarbij 22 zieke oudere patiënten zonder hun medeweten waren besmet met 'live cancer cells' om te bestuderen hoe hun lichamen deze cellen zou afstoten.

Veel van de studies die Pappworth en Beecher bespraken, waren uitgevoerd in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië. Dit betekent niet dat in andere landen in deze periode geen dubieuze proeven met mensen plaatsvonden. In Nederland ontstond bijvoorbeeld oproer in 1966 toen bekend werd dat een groot farmaceutisch bedrijf een nieuw griepvaccin had uitgeprobeerd op patiënten van een Eindhovense psychiatriekliniek. Toch was het geen toeval of vooringenomenheid dat Pappworth en Beecher vooral Britse en Amerikaanse

Het houdt niet op: excessen in Afrika en Azië

DRS. NOORTJE JACOBS



In de jaren zeventig en tachtig van de twintigste eeuw wordt het in Westerse landen moeilijker om proeven met mensen te doen. Dit niet alleen omdat overheden strengere wetgeving (en controles) invoeren, maar ook omdat proefpersonen een 'schaars goed' worden – met name in medische onderzoekstudies. Patiënten worden mondiger en de groeiende welvaart en wetenschappelijke vooruitgang zorgen ervoor dat steeds minder zieke proefpersonen beschikbaar zijn.
In haar spraakmakende boek *The Body Hunters* uit 2006 beschrijft de Amerikaanse onderzoeksjournaliste Sonia Shah hoe, in reactie op deze ontwikkeling, farmaceutische bedrijven sinds de jaren tachtig en negentig steeds vaker commerciële bedrijven inhuren om proefpersonen te ronselen. Deze organisaties, Contract Research Organisations (CROs) geheten, voeren in opdracht vaak *klinische studies* uit: medische onderzoeken (experimenten) met menselijke proefpersonen.

Ski waar de sneeuw is

Sonia Shah stelt dat met name vanaf eind jaren negentig deze CROs steeds vaker uitwijken naar niet-Westerse landen in hun zoektocht naar geschikte proefpersonen. Met grote farmaceutische concerns richten ze bureaus op in Oost-Europese, Zuid-Amerikaanse, Afrikaanse en Aziatische landen. In gebieden waar de gezondheidszorg slecht is, zo geldt de filosofie, zijn meer patiënten voorhanden, die eerder bereid zijn om tegen betaling aan onderzoek deel te nemen. "Ski waar de sneeuw is", adverteert een CRO haar diensten in 2003, "Doe klinische studies waar de patiënten zijn".
Een andere belangrijke reden, zegt Shah, is dat in veel ontwikkelingslanden minder toezicht wordt gehouden op proeven met mensen. Ethische toetsingscommissies zijn er niet of hebben minder macht dan in Westerse landen. Regels als 'informed consent' hebben minder betekenis. Het aanzien van wetenschappers is groot, patiënten hebben minder rechten of zijn minder geneigd voor zichzelf op te komen. Misstanden, die veelvuldig voorkomen, worden vaak niet gerapporteerd.
Westerse patiënten profiteren enorm van deze onrechtvaardige situatie, stelt Shah. De risico's van medisch onderzoek worden genomen door arme patiënten in ontwikkelingslanden, die de medicijnen zelf vaak niet kunnen betalen wanneer deze eenmaal op de markt komen (en ze ook niet langer voorgeschreven krijgen nadat studies beëindigd zijn). Met *The Body Hunters* roept ze Westerse overheden op actie te ondernemen.

Ook in Nederland zijn voorbeelden bekend van dubieuze proeven met mensen

voorbeelden bespraken. In de jaren vijftig en zestig werd in deze landen verhoudingsgewijs veel meer geld in medisch onderzoek gepompt, terwijl er juist weinig aandacht was voor de rechten en bescherming van proefpersonen.

Ook de dreiging van de Koude Oorlog speelde een rol. Met name de Amerikaanse overheid ondernam veelvuldig proeven met mensen in deze periode om de effecten van radioactieve straling en besmetting vast te stellen. De experimenten waren strikt geheim en werden onder meer uitgevoerd op verstandelijk gehandicapten, gevangenen en schoolkinderen. In de jaren vijftig en zestig financierde ook de CIA proeven op onwetende mensen in haar zoektocht naar methoden om spionnen te kunnen hersenspoelen. Zo kregen gevangenen, psychiatrische patiënten, verslaafden en prostituees LSD toegediend, waarna ze werden ze blootgesteld aan extreme vormen van intimidatie en manipulatie. De CIA zocht bewust slachtoffers uit waarvan onwaarschijnlijk werd geacht dat ze zouden terugvechten. De rechtvaardiging was wederom *utilitair*: het Westen was in strijd met de Sovjet-Unie en dit soort onderzoek was nu eenmaal nodig om de Koude Oorlog te winnen.

Betere controle en wetgeving

Veel van deze experimenten kwamen uiteindelijk pas in de jaren zeventig en tachtig aan het licht. Wel vond al eerder een kentering plaats in de houding van overheden ten opzichte van proeven met mensen. Maurice Pappworth en Henry Beecher hebben daarin een belangrijke rol gespeeld. Doordat zij hun zorgen met een breed publiek deelden, kwam er eind jaren zestig steeds meer aandacht in de media en politiek voor onethische proeven met mensen. Uiteindelijk leidde dit in veel landen tot betere controle en wetgeving voor het doen van dit soort onderzoek.

In de Verenigde Staten was één onderzoek hiervoor van beslissende betekenis. In 1972 werd bekend dat de Amerikaanse overheid al 40 jaar een onderzoek gefinancierd had naar het natuurlijk verloop van de ziekte syfilis bij 600 arme zwarte boeren. In ruil voor hun participatie in de studie kregen de mannen medische zorg, warme maaltijden en – om een autopsie te kunnen verrichten – een gratis begrafenis. De mannen werd echter nooit verteld dat ze syfilis hadden en ze werden nooit behandeld met beschikbare medicijnen, ook niet toen penicilline na 1943 breed verkrijgbaar was en algemeen geaccepteerd werd dat het een heel effectief geneesmiddel was voor syfilis. Veel van de mannen stierven door de ziekte, veertig van hun vrouwen liepen de ziekte op, negentien van hun kinderen kwamen op de wereld met aangeboren syfilis.

Toen de resultaten van deze studie begin jaren zeventig bekend werden, leidde dit tot zoveel verontwaardiging in de Verenigde Staten dat de Amerikaanse overheid in 1974 een wet realiseerde om het doen van proeven met mensen aan banden te leggen. In de decennia daarna werden in veel andere landen ook maatregelen getroffen. Nederland was hierin echter uitzonderlijk laat. Pas sinds februari 1998 hebben wij officieel een Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Zelfexperimenten, mag dat wel?

PROF. DR. ADAM COHEN EN DR. JANNES VAN EVERDINGEN

Op bijna elk gebied van de geneeskunde hebben artsen op hun eigen lichaam experimenten verricht. Vooral proeven die zij hebben gedaan met levende micro-organismen hebben sterk tot de verbeelding gesproken. Sommige experimenten hebben zelfs geleid tot een Nobelprijs, zoals die van Duitse arts Werner Forssmann.

Forssmann bracht in 1929 bij zichzelf via een ader in zijn elleboog een katheter in die reikte tot in de hartholte. Zo kon hij een contrastvloeistof inspuiten om zijn eigen hart beter zichtbaar te maken op een röntgenfoto. In datzelfde jaar publiceerde hij zijn bevindingen in het artikel *Die Sondierung des rechten Herzens* in het *Klinische Wochenschrift*. Hierdoor behoorde hartonderzoek, pijnloos en zonder beschadigingen ineens tot de mogelijkheden. Maar de eer die hem toekwam, kreeg hij niet. Op een chirurgencongres in 1931 werd zijn werk als een stunt afgedaan; en hij kon zijn wetenschappelijke werk voorlopig wel vergeten. In Amerika gingen de artsen André Cournand en Dickinson Richards verder met zijn experimenten. Na de Tweede Wereldoorlog konden ze de katheter niet alleen in de rechter hartboezem inbrengen, maar ook in de rechter hartkamer. Later lukte het hen zelfs de katheter in de linker hartkamer te plaatsen en ook de kransslagaderen zichtbaar te maken. Met Forssmann kregen Cournand en Richards in 1956 de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde voor de ontwikkeling van de hartkatheterisatie.

Maagbacteriën en teeltbalextracten

Toen het de Australische arts Barry Marshall in 1984 niet lukte om varkens te infecteren met een mengsel dat vol zat met de maagbacterie *Helicobacter pylori* afkomstig van een patiënt, nam hij zelf een slok. Kort daarna kreeg hij tekenen van acute maagslijmvliesontsteking in de vorm van buikpijn, misselijkheid, braken en achloorhydrie (gebrek aan zoutzuur in het maagsap). Dit was het belangrijkste bewijs dat een maagzweer werd veroorzaakt door bacteriën. Hij publiceerde zijn resultaten in de *Medical Journal of Australia* en het werd een van de meest geciteerde artikelen uit dit tijdschrift. In 2005 kreeg hij samen met patholoog Robin Warren de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde.

Andere experimenten waren minder succesvol, zoals die van de neuroloog Charles Brown-Séquard (geboren 1817). In 1889 maakte hij, als spreker op een zitting van de Franse Academie van Wetenschappen, bekend dat hij zijn verloren gewaande potentie weer had weten op te krikken met injecties van dierlijke teelbalextracten. Ondanks dat zijn resultaten niet door anderen konden worden gereproduceerd en later werden afgedaan als een vorm van autosuggestie, hebben de bevindingen destijds wel de aanzet gegeven tot uitgebreid onderzoek naar de afscheidingsproducten van klieren.

Vrijheid heeft een grens

Omdat er vrij weinig bekend is over hoe vaak artsen en onderzoekers iets op zichzelf uitproberen hielden we in 1989 een schriftelijk enquête onder 250 leden van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie. Van de 102 (41%) respon-

denten hadden er 55 een of meer zelfexperimenten verricht in de afgelopen 30 jaar. Die experimenten liepen uiteen van bloeddrukmeting in een slagader, zwaartekrachtonderzoek in een centrifuge tot longspoeling. De meeste experimenten waren echter farmacologisch, wat te verwachten was gezien de onderzoekspopulatie. Een respondent had zelfs onderzoek gedaan bij zijn kinderen. Slechts negen respondenten hadden hun experiment van te voren voorgelegd aan een medisch-ethische commissie. De gerapporteerde bijwerkingen waren onder andere hoofdpijn, braken, diarree, koorts, spiercontracties, verwardheid en hallucinaties. Tweeëntwintig respondenten publiceerden naar eigen zeggen uiteindelijk hun resultaten, maar omschreven zichzelf meestal als *human volunteer*.

De vraag dringt zich op of dat wel 'zo maar mag'. Aan de ene kant heeft een individu de vrijheid te doen en te laten wat hij of zij wil. Iemand kan zonder enige voorbereiding de Kilimanjaro beklimmen, fietsen zonder helm of onbeschermde seks hebben. Die vrijheid houdt soms op. Immers je mag niet zelf kiezen of je zonder autogordel of zonder helm aan het verkeer deelneemt. In die gevallen treedt de wetgever op met controlemaatregelen. Dat geldt ook voor experimenteren met jezelf, waarbij fysiologische functies zoals bloeddruk of ziekteprocessen worden bestudeerd. De wetgever beschermt dan de proefpersoon, net als de verkeersdeelnemer, tegen zichzelf.

Dit soort onderzoek valt daarom sinds 1999 onder de Wet Mensgebonden Onderzoek (WMO) en mag pas worden uitgevoerd als een erkende medisch-ethische commissie toestemming verleend. Dat geldt ook voor experimenten waarbij de onderzoeker ook de proefpersoon is. De medisch-ethische commissie zal het onderzoeksvoorstel moeten afwijzen omdat de invloed van de onderzoeker te groot is, en de proefpersoon niet vrij om te kiezen. Doet de onderzoeker annex de proefpersoon het onderzoek toch dan is dat strafbaar en valt hem of haar een forse geldboete dan wel gevangenisstraf ten deel.

Daarmee zijn de mooie en heldhaftige verhalen die we in een vorige eeuw optekenden voorbij. Dat is jammer als je van verhalen houdt, maar als je ook wetenschapper bent is het voor de wetenschap beter dat de experimenten onafhankelijk en professioneel worden uitgevoerd.

Professor Barry Marshall en Dr Robin Warren ontvingen in 2005 de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde voor de ontdekking dat de bacterie *Helicobacter pylori* maagzweren veroorzaakt. Om dat te bewijzen had Warren in 1984 zichzelf met de bacterie geïnfecteerd.

Proeven op mensen door de eeuwen

ASTRID VAN DE GRAAF
JOS VAN DEN BROEK

- Ontwikkelingen medisch-ethische regelgeving
- Onethische experimenten met mensen
- Twijfelachtig volgens de huidige medisch-ethische regels
- Belangrijke gebeurtenissen
- Ontwikkeling regelgeving in Nederland

± 400 v. Chr

Eed van Hippocrates. Hippocrates liet die zijn leerlingen afleggen.

1667

Jean Baptiste Denis. Eerste bloedtransfusie van lam naar mens.

1747

James Lind test 6 gangbare behandelingen, waaronder citroenen, op 12 zeelieden met scheurbuik (eerste RCT).

1785

William Withering test geneeskrachtige werking van vingerhoedskruid op patiënten met hartfalen.

1796

Edward Jenner introduceert pokkenvaccinatie.

± 1800

Parijse hospitalen. Eerste klinische 'trials'.

1885

Louis Pasteur maakt vaccinatie tegen hondsdolheid bekend.

1898

Albert Neisser besmet zonder toestemming 8 prostituees met syfilis.

1900

Pruisische richtlijnen voor mensproeven.

1902

Ärztliche Ethik (Albert Moll). Boek over medische ethiek en beroepsplichten medicus.

1929

Werner Forssmann voert bij zichzelf via een ader een katheter in richting zijn hart.

1932-1972

Syfilisexperimenten bij 400 arme Afro-Amerikanen in Tuskegee (VS).

WO II

Nazi-experimenten op gevangen in concentratiekampen.

Eenheid 731 (arts-generaal Shiro Ishii) doet proeven op Chinese gevangenen in Mantsjoerije voor ontwikkeling biowapens.

Jaren 1940

MIT 'Science club' doet voor Quaker Oats met radioactieve tracers proeven bij zwakbegaafde kinderen (VS).

1944-1947

Stralingsexperimenten. Amerikanen testen effect van straling op mensen, weliswaar meestal met toestemming maar op basis van beperkte informatie. Onthuld in 1993.

1946

Artsenproces. Strafproces in Neurenberg tegen 23 Nazi-artsen.

1946-1948

Syfilis-experiment VS in Guatemala. 83 mensen komen om na besmetting met syfilis en gonorroe van 1300 gevangenen, soldaten, prostituees en psychiatrische patiënten om effectiviteit van penicilline te testen.

1947

VS kopen resultaten **Eenheid 731** in ruil voor vrijlating onderzoekers.

1947

Neurenberg Code. Eerste internationale standaard om proefpersonen te beschermen.

Ethische onderzoekscode American Psychological Association (APA).

1948

VN neemt **Universele Verklaring** van de Rechten van de Mens aan.

1953

Eerste Amerikaans beleid voor bescherming van proefpersonen.

Jaren 1950-1973

Geheim 'mind control' programma **MK-ULTRA** van de CIA met LSD.

1961

Milgram-experiment. Psychologisch experiment naar de gevoeligheid voor autoriteit (Stanley Milgram, Yale).

1962

Besmetting met levende kankercellen van 22 zieke oudere Joodse patiënten (Brooklyn, NY)

Jaren 1960

Hepatitis-experiment Willowbrook (VS)**.** Geestelijk gehandicapte kinderen besmet met hepatitisvirus.

1964

Verklaring van Helsinki. Ethische principes voor medisch onderzoek met proefpersonen.

1966

Henry Beecher openbaart 22 onethische studies o.a. Tuskegee en Willowbrook.

1967

Human Guinea Pigs. Maurice Pappworth beschrijft 100 twijfelachtige studies.

1971

Gevangenis-experiment Stanford. Sociaalpsychologisch experiment met studenten naar machtsmisbruik.

heen

1979

Belmont Report (VS). Ethische principes en richtlijnen bescherming proefpersonen.

1980

FDA (VS) stelt regels medisch onderzoek vast.

1981

Common Rule (VS). Ethische regels voor medisch- en gedragsonderzoek.

1982

Deeladvies inzake medische experimenten (Centrale Raad voor de Volksgezondheid): eerste stap in traject tot wetgeving.

1982

Richtlijnen CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).

1990-1991

Eerste trial gentherapie bij twee kinderen met adenosine deamidase (ADA) deficiëntie (NIH, VS).

1995

Code Goed Gedrag (FEDERA) over beschermen van privacy in medisch-wetenschappelijk onderzoek.

1998

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

1999

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Voert de WMO uit.

2000

EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken. Lidstaten moeten dit vertalen naar eigen wetgeving; harmonisatie mislukt.

2002

Code Goed Gebruik (FEDERA). Beschermt belang, zeggenschap en privacy patiënt bij gebruik van lichaamsmateriaal voor onderzoek.

2003

Artseneed in Nederland ingevoerd.

2014

EU-verordening klinische proeven met geneesmiddelen (wordt vanaf eind 2018 van kracht).

2017

Privacyverordening (GDPR) door lidstaten omgezet in nationale wetgeving (in werking vanaf 25 mei 2018).

2017

Wetswijziging WMO. Kinderen vanaf 16 jaar mogen zelf beslissen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Manhattan Project. Dr. Joseph G. Hamilton was hoofdonderzoeker voor de proeven op mensen met plutonium die van 1944 tot 1947 werden uitgevoerd.

Het wikken en wegen tussen het belang van nieuwe medische kennis en vooruitgang en de rechten en belangen van de individuele proefpersonen is een continu dilemma. Moet dit via een wet geregeld worden of is zelfregulering van de beroepsgroep voldoende?

2 De lange weg naar regelgeving

De wet- en regelgeving voor mensgebonden onderzoek heeft heel wat voeten in aarde gehad. Ruim vijftig jaar na de Tweede Wereldoorlog is er in 1998 in Nederland een aparte wet voor medisch-wetenschappelijk onderzoek tot stand gekomen, met als belangrijkste doel de proefpersoon te beschermen. Niet dat de proefpersoon daarvoor geheel vogelvrij was, er waren al medisch-ethische commissies die onderzoeksvoorstellen op hun merites beoordeelden, alleen nog niet wettelijk erkent. Nu valt alleen nog onderzoek met mensen dat niet medisch is grotendeels buiten de boot.

De regelloze periode: 1945-1999

PROF. DR. EVERT VAN LEEUWEN

Het einde van de Tweede Wereldoorlog luidt een enorme bloeiperiode in van de biomedische wetenschappen. Het onderzoek dat al voor die oorlog in verschillende landen fors was toegenomen, met Duitsland en Japan in een leidersrol, werd na de oorlog geïntensiveerd met meer internationale samenwerking onder leiding van de Verenigde Staten. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, behandelmethoden en apparatuur zoals antibiotica, nierdialyse en beeldvormende technieken met radioactieve stoffen, maar ook de fundamentele ontdekking van de dubbele helix als model voor ons DNA, springen in het oog als de voorlopers van een hausse aan nieuwe kennis. Ook het bevolkingsonderzoek, de medische psychologie en de sociale geneeskunde komen op gang tijdens de periode van wederopbouw. Gezondheidszorg van de wieg tot het graf wordt een doelstelling in het sociale ideaal van de welzijnsstaat.

Het gamma-denken als nieuwe standaard

In de tweede helft van de twintigste eeuw groeien de biomedische wetenschappen uit tot het grootste wetenschapsgebied. Academische ziekenhuizen barsten uit hun voegen en worden opnieuw gebouwd, talloze medische industrieën worden zeer winstgevend en gezondheid wordt een belangrijke, zo niet de belangrijkste, waarde in de samenleving.

De natuurwetenschappen die voor de Tweede Wereldoorlog de standaard waren voor 'echt' wetenschappelijk denken, het bèta-denken, verliezen die plaats aan de biomedische en psychosociale wetenschappen en het gamma-denken. Dat gamma-denken stelt niet langer het theoretische model van oorzaak en gevolg voorop, maar streeft naar het vaststellen en ontrafelen van verbanden die statistisch significant of overtuigend zijn.

De biomedische wetenschap zoekt een kennisbasis in voldoende bewijs, *evidence*, om producten en ingrepen aan de patiënt te leveren, zonder echter absolute zekerheid te bieden. Verwacht men van een vliegtuig dat het ons veilig en zeker op de plaats van bestemming brengt, van een geneesmiddel of een medische test accepteert men een zekere mate van onzekerheid, sensitiviteit en specificiteit.

Het ethische besef, regels en afspraken

In 1999 treedt in Nederland de Wet Medisch-Wetenschappelijke Onderzoek met mensen in werking. In de wet worden regels gesteld aan het verrichten van medische experimenten met mensen. Dat is ruim vijftig jaar na de Tweede Wereldoorlog. Waarom duurde dat zolang, hoe kwamen die regels tot stand en waaraan geven zij uitdrukking?

In 1947 werd de Code van Neurenberg geformuleerd naar aanleiding van de veroordeling van artsen die hadden geëxperimenteerd met gevangenen in concentratiekampen en gevangenissen. Naast marteling en moord was ook het niet-ethisch verrichten van wetenschappelijk onderzoek – niet alleen medisch, maar ook psychologisch en ander onderzoek – een grond voor veroordeling. In de code werden tien punten beschreven waaraan een experiment met mensen moest voldoen om ethisch aanvaardbaar te zijn. Het eerste punt was de absolute noodzaak van vrijwillige toestemming door de proefpersoon.

Vrijwillige toestemming was in veel opzichten een nieuw gegeven voor wetenschappelijke onderzoekers. De Amerikaanse medisch-ethische vertegenwoordiger bij het Neurenberg proces, de arts Andrew Ivy, loog zelfs over Amerikaanse malaria-experimenten met gevangenen in Illinois in 1941 (Green Report), om vol te kunnen houden dat onderzoek in de Verenigde Staten aan de ethische regels voldeed. Vrijwillige toestemming was, behalve in een deel van het vooroorlogse Duitsland en in Rusland, namelijk geen praktijk die was vastgelegd of waaraan eisen, zoals het verstrekken van volledige en begrijpelijk informatie, waren verbonden. Dat gold voor de biomedische wetenschappen, maar ook voor de psychologie.

Vrijblijvende standaarden en gedragscodes

In dat laatste vakgebied werden in 1953 daarom in de Verenigde Staten ethische standaarden ontwikkeld als vorm van zelfregulering. Daarin werd vrijwillige toestemming echter niet verplicht gesteld en bleef men vaag over de mogelijkheid van bedrog door de onderzoeker. Ook de gedragscodes die vanaf 1959 werden opgesteld bleven onduidelijk

De 30.000 kilo wegende tank van Ite Boerema voor hyperbare zuurstoftherapie uit 1959 wordt verhuisd van het Wilhelmina Gasthuis naar het Academisch Medisch Centrum. Nog steeds worden patiënten met verschillende aandoeningen of duikers met caissonziekte met deze therapie behandeld.

In de jaren zestig werd nauwelijks aandacht aan de Declaratie van Helsinki besteed. In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde verschijnt op 21 november 1964 het volgende bericht:

> **Proeven met zieke mensen.** — Ter gelegenheid van de 18e algemene vergadering van de Wereldvereniging van geneeskundigen, in juni te Helsinki gehouden, aanvaardde men een aantal regelen die bij wetenschappelijke onderzoekingen aan het ziekbed in acht zijn te nemen. Men hoopte dat de enigszins opzichtige titel die men aan de regeling wist te geven – "De verklaring van Helsinki"– aan de belangstelling van de professie voor het onderwerp ten goede zal komen. (*World med. J.* sept. 1964., bl. 281).

over de toestemming op basis van volledige en begrijpelijke informatie, zoals dat ook gold voor de beroepscode die het Nederlandse Instituut voor Psychologie vanaf 1960 uitbracht.

In de medische wetenschappen lag de zaak niet anders. Artikelen uit de jaren vijftig en zestig in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde over resultaten van experimenten met mensen, zoals die van de chirurg Ite Boerema over hyperbare zuurstoftherapie, vermelden nergens dat er expliciet om toestemming aan de proefpersonen is gevraagd voor het verrichten van een experiment. In de Declaratie van Helsinki die de wereldorganisatie van artsen (WMA) in 1964 aanvaardt, wordt de noodzaak van vrijwillige toestemming voorts afgezwakt tot '*if at all possible*'.

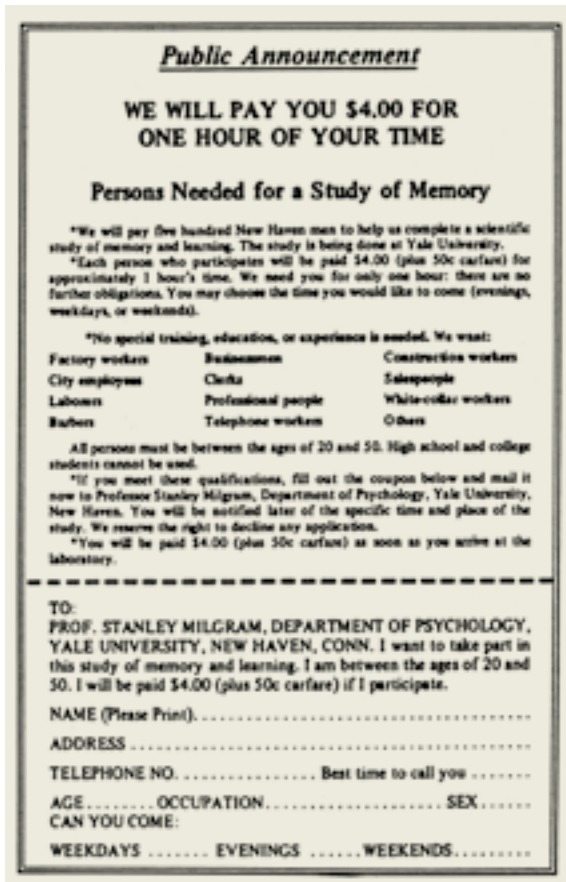
Wanneer Henry Beecher, redacteur van het toonaangevende tijdschrift New England Journal of Medicine, in 1966 tweeëntwintig experimenten analyseert en die als onethisch kwalificeert met de suggestie dat honderden patiënten niet wisten dat zij als proefpersoon werden gebruikt, levert dat een schok op in de medische wereld. Die schok leidt echter niet meteen tot een grote verandering in de praktijk van het biomedische onderzoek.

Instelling van toetsingscommissies

Dat gebeurt pas in 1972, wanneer de Tusgekeestudie wereldkundig wordt. Dan wordt in de Verenigde Staten een presidentiële commissie ingesteld die tot regulering komt met de *Institutional Review Boards* (IRB's). De verplichting om een experiment met mensen eerst te laten toetsen door een IRB geldt voor alle wetenschappen en niet alleen de biomedische. Psychologische experimenten zonder geïnformeerde toestemming, zoals die van Milgram en het Stanford-gevangenisexperiment, werden eveneens beschouwd als onethisch, zodat ook daarvoor regulering werd vereist. De kwaliteit van het onderzoek en de vastlegging van de toestemming van proefpersonen na volledig en

begrijpelijk te zijn geïnformeerd wordt daarmee de nieuwe standaard, waaraan ook de Amerikaanse wetenschappelijke tijdschriften zich conformeren.

In Nederland leiden de laatstgenoemde gebeurtenissen tot het oprichten van ethische commissies die protocollen voor het verrichten van experimenten met mensen toetsen. De noodzaak om voor publicaties over onderzoek aan de Amerikaanse eisen te voldoen was daaraan niet vreemd. Aan de Declaratie van Helsinki was in de jaren zestig namelijk nauwelijks aandacht besteed. De eerste ethische commissie wordt opgericht door de farmacoloog Noach in het Leidse academische ziekenhuis, al snel gevolgd door het academisch ziekenhuis van de Vrije Universiteit onder leiding van hoogleraar inwendige geneeskunde Cees van der Meer. Andere universiteiten en ziekenhuizen volgden, vooral nadat alle internationaal gerichte tijdschriften een verklaring gingen eisen dat het onderzoeksprotocol waarover wordt gepubliceerd is getoetst door een ethische commissie. In 1999 zijn er dan ook meer dan honderd commissies in Nederland voor de toetsing van mensgebonden onderzoek, maar deze zijn in bijna alle gevallen beperkt tot het toetsen van biomedisch- wetenschappelijk onderzoek.



Public Announcement

WE WILL PAY YOU $4.00 FOR ONE HOUR OF YOUR TIME

Persons Needed for a Study of Memory

*We will pay five hundred New Haven men to help us complete a scientific study of memory and learning. The study is being done at Yale University.

*Each person who participates will be paid $4.00 (plus 50c carfare) for approximately 1 hour's time. We need you for only one hour: there are no further obligations. You may choose the time you would like to come (evenings, weekdays, or weekends).

*No special training, education, or experience is needed. We want:

Factory workers	Businessmen	Construction workers
City employees	Clerks	Salespeople
Laborers	Professional people	White-collar workers
Barbers	Telephone workers	Others

All persons must be between the ages of 20 and 50. High school and college students cannot be used.

*If you meet these qualifications, fill out the coupon below and mail it now to Professor Stanley Milgram, Department of Psychology, Yale University, New Haven. You will be notified later of the specific time and place of the study. We reserve the right to decline any application.

*You will be paid $4.00 (plus 50c carfare) as soon as you arrive at the laboratory.

TO:
PROF. STANLEY MILGRAM, DEPARTMENT OF PSYCHOLOGY, YALE UNIVERSITY, NEW HAVEN, CONN. I want to take part in this study of memory and learning. I am between the ages of 20 and 50. I will be paid $4.00 (plus 50c carfare) if I participate.

NAME (Please Print).....

ADDRESS.....

TELEPHONE NO. ..... Best time to call you .....

AGE..... OCCUPATION..... SEX.....

CAN YOU COME:

WEEKDAYS ..... EVENINGS ..... WEEKENDS.....

Advertentie voor het werven van proefpersonen voor het Milgramexperiment.

Van zelfregulering tot wet

Terugkijkend heeft zich, in de vijftig jaar die volgden op de Tweede Wereldoorlog, een ontwikkeling voltrokken waarin eerst de wetenschappelijke gemeenschap streeft naar zelfregulering om de kwaliteit van het onderzoek en de uitvoering van experimenten te bewaken, maar waarin later het publieke belang van de bescherming van proefpersonen de overhand krijgt en waarin wordt gestreefd naar wettelijke regulering.

Nog steeds bloeit de zelfregulering volop en is in staat om publieke regulering via gedragscodes op gepaste afstand te houden. Maar waaraan geven die regels, publiek of niet, nu uitdrukking? Zij geven uitdrukking aan het ethische besef dat mensen niet zomaar als proefpersoon of object in een experiment mogen worden betrokken of gebruikt. Dat mensen respect verdienen en dat menselijke waardigheid niet zonder verantwoording ondergeschikt kan worden gemaakt aan de belangen van onderzoekers of hun opdrachtgevers.

Regelgeving voor mensgebonden onderzoek

DR. MARCEL KENTER

Na de Tweede Wereldoorlog worden in verschillende westerse landen regels opgesteld voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Het voornaamste doel is de proefpersoon die deelneemt aan een wetenschappelijk onderzoek te beschermen en tevens de betrouwbaarheid van de onderzoeksgegevens te waarborgen. In Nederland heeft het lang geduurd – tot 1999 – voordat dit bij wet geregeld was.

De late komst van de wetgeving in ons land wil overigens niet zeggen dat de proefpersonen voor die tijd vogelvrij waren. Net als in de andere westerse landen, stellen ziekenhuizen eind jaren 60 en begin jaren 70 van de vorige eeuw medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) in die onderzoeksvoorstellen van hun collega's beoordeelden. Eind 1998 kent Nederland circa 100 METC's. Het exacte aantal METC's is dan nog onbekend, evenals de samenstelling van deze commissies, het aantal en type studies die deze commissies beoordelen en het aantal proefpersonen (gezonde vrijwilligers en patiënten) die jaarlijks deelnemen aan een wetenschappelijk onderzoek. Er is geen overzicht. Het wachten is op een wettelijke regeling die meer overzicht en inzicht geeft rond het mensgebonden onderzoek.

Pas in de jaren negentig komt het debat rondom proefpersonen in Nederland goed op gang

Het eerste wetvoorstel

De eerste stap in het traject dat leidt tot wetgeving wordt gezet in 1982. Dan verschijnt het 'Deeladvies inzake medische experimenten' van de toenmalige Centrale Raad voor de Volksgezondheid (CRV; de voorloper van de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg). Pas 10 jaar later arriveert het eerste wetsvoorstel in de Tweede Kamer waar het aanleiding geeft tot veel debat. Een belangrijk discussiepunt is het zogenoemde *niet-therapeutisch* onderzoek met minderjarige en met wilsonbekwame proefpersonen. Bij niet-therapeutisch onderzoek kunnen de proefpersonen zelf geen medisch voordeel verwachten, bijvoorbeeld wanneer een experimenteel middel voor het eerst getest wordt bij de mens. Dan is nog onbekend of het middel een gunstig medisch effect heeft. Dat ligt anders bij deelname aan *therapeutisch* onderzoek. Dan is er een reële kans dat de proefpersoon er zelf baat bij heeft. Om deze reden zijn er internationaal strengere regels voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen, die gezien worden als kwetsbare groepen.

Een dreigend verbod op niet-therapeutisch onderzoek

In het debat begin jaren 90 van de vorige eeuw roepen Tweede Kamerleden op tot een volledig verbod op niet-therapeutisch onderzoek met de genoemde kwetsbare groepen. De gedachtegang van de parlementariërs is dat (jonge) kinderen en bijvoorbeeld demente bejaarden zelf geen goede afweging kunnen maken omtrent de risico, belasting en het ontbreken van voordelen aan de deelname aan een niet-therapeutisch onderzoek. Zij zouden daarom geen *informed consent* (geïnformeerde toestemming) kunnen geven.

Het onderzoeksveld laat van zich horen

De discussie in de Tweede Kamer blijft niet onopgemerkt bij Nederlandse artsen. Onder aanvoering van de Rotterdamse hoogleraar kindergeneeskunde Henk Visser vragen zij bij de politici aandacht voor het belang van niet-therapeutisch onderzoek voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en therapieën specifiek voor minderjarige en wilsonbekwame patiënten. Sommige ziekten komen namelijk vrijwel uitsluitend voor bij kinderen of bij wilsonbekwame patiënten.

Denk in het eerste geval bijvoorbeeld aan vormen van jeugdkanker zoals neuroblastoma en in laatste geval aan de Ziekte van Alzheimer. Bij het ontwikkelen van een nieuw middel tegen deze ziekten zal het ook getest moeten worden bij deze patiënten in een stadium waarbij de veiligheid en werkzaamheid nog onduidelijk is. De patiënt kan dan nog niet rekenen op een gunstig effect van dit experimentele geneesmiddel.

En de bewindslieden stellen een commissie in

De meningen en opvattingen van de Kamerleden enerzijds en de medische professionals anderzijds blijken ver uit elkaar te liggen. Daarom besluiten de toenmalige bewindslieden in 1994 tot het oprichten van de commissie-Meijers. De commissie is slagvaardig en publiceert in 1995 haar rapport waarin zij adviseert niet-therapeutisch onderzoek voor deze doelgroep niet te verbieden. Wel komt de commissie met enkele aanvullende criteria die worden opgenomen in een gewijzigd wetsvoorstel dat de naam kreeg: *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen,* met de afkorting WMO (niet te verwarren met de Wmo: *Wet maatschappelijke ondersteuning* uit 2007). Op 1 december 1999 treedt vervolgens de WMO volledig in werking, ruim 17 jaar na het CRV-advies.

Met de inwerkingtreding van de WMO wordt de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) opgericht. Deze multidisciplinaire commissie, bestaande uit experts uit het veld, krijgt een groot aantal belangrijke wettelijke taken. Tot het takenpakket behoren onder andere de erkenning van de METC's en de beoordeling van het niet-therapeutisch interventie-onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen.

Grote veranderingen voor de METC's

Voor de meer dan 100 METC's brengt de komst van de WMO in 1999 een grote verandering. Om voor erkenning in aanmerking te kunnen komen moet de samenstelling van de commissie voortaan voldoen aan wettelijke eisen: in iedere erkende METC moet een deskundige arts, een methodoloog, een ethicus, een jurist en een zogenoemd 'proefpersonenlid' (ook wel lekenlid genoemd) zitting nemen. Later wordt de wettelijke samenstelling verder uitgebreid met een klinisch farmacoloog en een

CDA roept op tot volledig verbod

Enkele citaten van de woordvoerder van het CDA uit het verslag van de Tweede Kamer op 2 oktober 1992: *'In geval van niet-therapeutische experimenten is primair de vraag echter aan de orde of dergelijke experimenten überhaupt mogen worden verricht. [.] Het geldend Nederlands recht laat geen experimenten met incompetente personen toe, indien hun belang er niet mee gediend wordt.[.] De overweging dat een principieel standpunt, in casu een verbod van niet-therapeutische experimenten met onbekwamen, een deel van de wetenschap in de weg zou staan, vormt als zodanig geen voldoende argumentatie om deze experimenten toe te staan.[.] Het maken van uitzonderingen op deze regel geeft problemen met de begrenzing van de uitzondering. Niet alleen hebben uitzonderingen de neiging steeds meer te worden opgerekt, maar scheppen zij bovendien vaak precedenten voor nieuwe uitzonderingen en draagt een en ander het gevaar in zich naar een ontwikkeling richting het zogenaamde hellend vlak.'*

ziekenhuisapotheker voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek.

Met de komst van de WMO verandert ook de toetsing door de commissies. Vóór de komst van de WMO hebben veel commissies het karakter van een lokaal ethisch beraad dat zich met name buigt over de tekst van het *informed consent*-formulier voor de proefpersoon. Ná de inwerkingtreding komt de nadruk te liggen op een geïntegreerde inhoudelijke beoordeling van de medisch-wetenschappelijke èn ethische aspecten van de onderzoeksvoorstellen. Hiermee wordt tegemoetgekomen aan de breed gedragen opvatting dat het blootstellen van proefpersonen aan een wetenschappelijk ondeugdelijk onderzoek, onethisch is.

Met een erkenning wijzigt de positie van de METC van adviescommissie voor de ziekenhuisdirectie naar een Zelfstandig Bestuursorgaan (ZBO) die een overheidstaak uitvoert en onafhankelijk zelfstandig rechtsgeldige besluiten neemt over de onderzoeksvoorstellen die zij beoordeelt.

De erkende METC's krijgen ook te maken met de eis om gemiddeld minimaal 10 onderzoeksvoorstellen per jaar te beoordelen gemeten over twee kalenderjaren. Omdat een aanzienlijk aantal erkende METC's jaarlijks slechts enkele onderzoeksvoorstellen beoordelen, leidt deze bepaling tot een vergaande concentratie van het aantal erkende METC's in ons land, van circa 80 in 1999 naar 23 anno 2017.

Reikwijdte van de WMO

Veel maar niet al het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen valt onder de WMO. Artikel 1 van de wet bepaalt de reikwijdte: *'medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze'*. Dit betekent dat onderzoek waarbij de proefpersoon zich moet onderwerpen aan een handeling (zoals bijvoorbeeld het innemen of het laten toedienen een experimenteel middel) of een bepaalde gedragswijze krijgt opgelegd (bijvoorbeeld een maand lang iedere ochtend urine opvangen) moet voldoen aan de regels uit de wet. Onderzoek waarbij slechts de gegevens uit patiëntendossiers worden verzameld, valt niet onder de WMO.

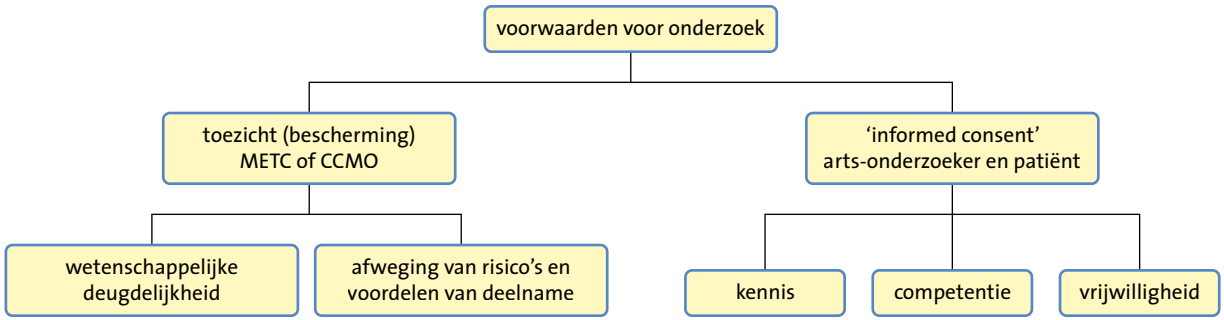
Voor de bescherming van kwetsbare groepen zijn bij niet-therapeutisch onderzoek strenge regels nodig.

Opnieuw discussie over niet-therapeutisch onderzoek

De discussie over beoordeling van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen blijft een terugkerend thema na de invoering van de WMO. Naar aanleiding van de uitgebreide parlementaire discussie in de jaren 90 van de vorige eeuw zijn in de wet extra eisen opgenomen voor dit type onderzoek: de risico's moeten verwaarloosbaar zijn, de belasting minimaal en het onderzoek moet groepsgebonden zijn. Deze laatste eis houdt in dat wanneer het onderzoek ook uitgevoerd kan worden met wilsbekwame volwassen proefpersonen, het niet toegestaan is om minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen bloot te stellen aan het onderzoek.

Aangezien de CCMO de taak krijgt al het niet-therapeutisch interventie-onderzoek met min-

De twee pijlers van ethische aanvaarbaarheid van onderzoek. Toezicht wordt gehouden door een lokale medisch-ethische toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Informed consent komt tot stand in de relatie tussen arts-onderzoeker en patiënt.



Prof. dr. Henk Visser was de eerste voorzitter van de CCMO en grote stuwende kracht om Tweede Kamerleden het belang van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen uit te leggen.

Europese regels voor geneesmiddelenonderzoek

Binnen de Europese Unie (EU) streeft de Europese Commissie in de jaren 90 van de vorige eeuw naar een wettelijk bindende richtlijn voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek waarmee de regels en procedures van de lidstaten geharmoniseerd worden. De achterliggende gedachte is dat de EU een interessante regio wordt voor de farmaceutische industrie. Na veel discussie geeft zowel het Europese Parlement als de Europese Raad met daarin de ministers van Volksgezondheid eind 2000 het groene licht voor de richtlijn *Goede Klinische Praktijken* met daarin de afspraak dat de richtlijn uiterlijk op 1 mei 2004 in de nationale wetten van alle lidstaten opgenomen is en in werking treedt.
Na de invoering van de richtlijn *Goede Klinische Praktijken* komt er veel kritiek. Van de beoogde harmonisatiebeoordeling van geneesmiddelenonderzoek komt nauwelijks iets terecht. De richtlijn leidt vooral tot hogere kosten voor onderzoekers en bedrijven.
Het mislukken van de harmonisatie zou het gevolg zijn van de keuze voor een EU-richtlijn en niet voor een EU-verordening. Bij een richtlijn 'vertaalt' iedere lidstaat de regels van de richtlijn in haar eigen (veelal bestaande) wetgeving en procedures voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek. Hierdoor ontstaat een soort *couleur nationale;* nationale interpretaties waardoor er van harmonisatie binnen de EU nauwelijks sprake is. Een roep om een krachtiger instrument uit Brussel volgt. Aan deze roep wordt gehoor gegeven en na jaren van voorbereiding en discussie publiceert de Europese Commissie in 2014 de EU-verordening *betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.* Anders dan bij de EU-*richtlijn*, dient de EU-*verordening* een-op-een overgenomen te worden in de nationale wetgeving. De EU-verordening zal naar verwachting eind 2018 van kracht worden.
Een belangrijke aanpassing betreft een verkorting van de beoordelingstermijn voor geneesmiddelenonderzoek van 60 naar 45 dagen. Dat brengt een grote uitdaging met zich mee met name voor de leden van de CCMO en erkende METC's en hun ondersteunende diensten. Het vraagt van hen een forse inspanning om de onafhankelijke inhoudelijke beoordeling van de vele vuistdikke onderzoeksvoorstellen op zorgvuldige wijze binnen de wettelijke termijn uit te voeren.

derjarige en wilsonbekwame proefpersonen te beoordelen, ontstaat gaandeweg een goed overzicht van de voor- en nadelen van de extra eisen. Het voordeel is dat de extra eisen de onderzoekers en industrie maximaal stimuleert tot het vinden van oplossingen om de risico's en belasting voor deze kwetsbare groep proefpersonen tot een minimaal niveau terug te brengen. Het nadeel is dat in een beperkt aantal gevallen belangrijk onderzoek niet goedgekeurd kan worden omdat de risico's niet verwaarloosbaar zijn en/of de belasting niet minimaal.

Om deze reden roept de CCMO op basis van de opgedane toetsingservaring in haar jaarverslag van 2006 op tot een nieuwe discussie over de wettelijke eisen. De toenmalige staatssecretaris Bussemaker pakt de oproep daadkrachtig op en stelt samen met de betrokken medebewindslieden de commissie-Doek in. Eind 2009 komt de commissie-Doek met haar rapport met daarin voorstellen om de wet aan te passen. Het duurt vervolgens nog geruime tijd voordat een wetswijziging een feit is. Op 1 maart 2017 treedt dan de gewijzigde WMO in werking met daarin een verruiming voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen. Ruim 10 jaar na de oproep van de CCMO.

Zeggenschap over lichaamsmateriaal

PROF. DR. JAN WILLEM COEBERGH
EN MR. EVERT-BEN VAN VEEN

Iedereen laat wel eens bij de dokter of in het ziekenhuis bloed afnemen of een stukje weefsel onderzoeken. Maar wat het laboratorium van het ziekenhuis daar vervolgens mee doet, of dat we daar iets over te zeggen hebben, weten maar weinig mensen. Laat staan hoe dat geregeld is en waartoe.

Waardevol voor onderzoek

Lichaamsmateriaal vormt een belangrijke basis voor gezondheidsonderzoek. Hiermee kunnen allerlei biologische, genetische en pathologische kenmerken tot op moleculair niveau worden bepaald. Met nieuwe technieken en vragen naar bewaard materiaal kijken, levert nieuwe inzichten in het ontstaan en beloop van allerlei ziekten. Goede medische zorg voor de toekomstige patiënt is daar mede op gebaseerd. Onderwijs en onderzoek eveneens.

Het gaat meestal om bloed, slijm, speeksel, biopten, botmonsters en restweefsels en steeds vaker ook om opgeslagen digitale afbeeldingen zoals röntgen, mammografie, CT-scan en MRI. Deze materialen komen voort uit bevolkingsonderzoek, diagnostiek, behandeling, controle en obductie van patiënten met uiteenlopende ziektes. Ziekenhuizen geven patiënten voorlichting dat er dergelijk 'nader gebruik' van lichaamsmateriaal plaatsvindt, en dat ze hier bezwaar tegen kunnen maken. Nader gebruik wil zeggen dat een tijdens diagnostiek of operatie verkregen weefsel of foto wordt bewaard om zo nodig later gebruikt te worden voor wetenschappelijk onderzoek. De voorlichting over 'nader gebruik' moet een duidelijke plaats krijgen in de algemene patiënteninformatie.

Bloedmonsters worden ingescand.

Het gemak van gedragscodes

Het zorgvuldig gebruik van deze lichaamsmaterialen in combinatie met patiëntgegevens is daarbij van groot belang. Deze informatie is niet alleen gevoelig op persoonlijke gronden, maar ook om verzekeringstechnische redenen. Gedragscodes geven gezondheidsonderzoekers concrete handvaten bij het afwegen wat wel en wat niet kan en dragen bij aan de bescherming van de patiënten. Zonder dat daarbij eerst een wet opgetuigd moet worden. In 1999 nam de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FEDERA) samen met een brede groep deelnemers uit de ruim 30 aangesloten verenigingen en vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, het initiatief de gedragscode Goed Gebruik te ontwikkelen. De code Goed Gedrag, officieel Gedragscode Gezondheidsonderzoek, die over het beschermen van de privacy in medisch-wetenschappelijk onderzoek gaat, was hieraan in 1995 voorafgegaan. Deze code bevat regels hoe en wanneer patiëntgegevens gebruikt mogen worden bij wetenschappelijk onderzoek. Zo mogen de geanonimiseerde gegevens door de onderzoeker niet herleidbaar zijn tot een persoon. Als dat niet mogelijk is mogen gegevens alleen met toestemming worden gebruikt.

Beide codes borduurden voort op bepalingen voor nader gebruik van patiëntengegevens voor wetenschappelijk onderzoek in de wet Geneeskundige Behandelovereenkomst uit 1994.

Verantwoord gebruik

De eerste versie van de Gedragscode Verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal ten behoeve

Wetgeving rond het gebruik van lichaamsmateriaal blijft een heikel punt

van wetenschappelijk onderzoek, zoals de code Goed Gebruik officieel heet, was in 2002 gereed. De code beschermt het belang, de zeggenschap en de privacy van de patiënt bij het gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek. Belangrijke punten waren het scheiden van de behandeling van de patiënt en het wetenschappelijk onderzoek met het restmateriaal. Het restmateriaal moet anoniem zijn voor de onderzoeker of niet makkelijk herleidbaar tot de patiënt bij eventuele koppelingen met andere relevante patiëntengegevens.

Rond 2000 begonnen patiëntenverenigingen een steeds grotere rol te spelen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek en werden zij betrokken bij het opstellen van de codes. Ook ontstond in FEDERA-verband een uitdijende groep onderzoekers uit een veelheid van onderzoeksinstituten die in plaats van te klagen over regelgeving vrijwillig samenschoolden voor regelneming met een ervaren jurist en zich verenigden tot COREON (COmmissie REgelgeving ONderzoek).

De waarde van lichaamsmateriaal voor onderzoek leidt sinds 2000 ook tot het steeds vaker ontstaan van speciale biobanken, waar niet alleen patiënten-materiaal maar ook lichaamsmateriaal van vrijwilligers (met hun instemming) kan worden opgeslagen als controle bijvoorbeeld om met terugwerkende kracht voorbodes van eventuele latere chronische ziektes te kunnen onderzoeken.

Deze vrijwilligers worden dan lange tijd gevolgd, vullen vragenlijsten in, etc. Het Groningse bevolkingsonderzoek 'Lifelines' is voorbeeld gedrapeerd rond zo'n biobank. De tweede uitgebreide versie van de code Goed Gebruik uit 2011 bevatte aanvullende regels voor deze nieuwe ontwikkelingen. Tegelijkertijd verscheen ook het geruchtmakende boek 'The immortal life of Henrietta Lacks' (zie kader). De ethische en juridische kwesties die daarin aan de orde kwamen bleken keurig te zijn ondervangen in de code, onder andere met een aanpak van voorlichting, versleuteling en inzicht in het nader gebruik.

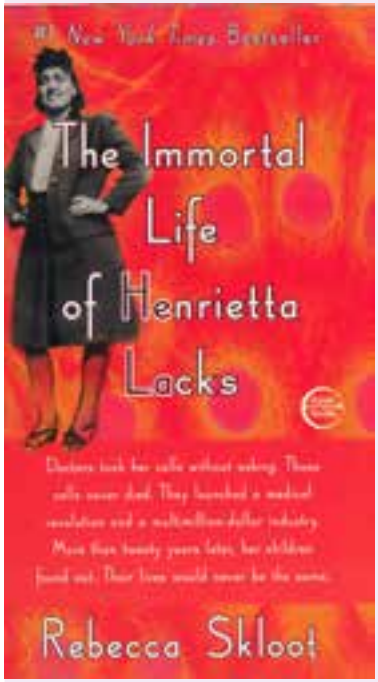
De wet die niet kwam

Een wet zeggenschap lichaamsmateriaal die het gebruik van het materiaal en privacy van de donor zou moeten regelen, is er sinds het advies van de Gezondheidsraad in 1994 niet gekomen. Men is er menigmaal aan begonnen – het eerste concept lag in 1998 al op de ambtelijke tekentafel, het tweede in 2005 en het derde in 2011 – maar men verslikte zich telkens in te gedetailleerde ontwerpen. De achtereenvolgende voorstellen bleken te zeer op micro-management gebaseerd en zouden de kwaliteit van de zorg (gebaat bij veel nader gebruik) en de wetenschapsbeoefening kunnen schaden. Het voorontwerp uit 2011 werd ter consultatie aan vele organisaties toegezonden, die zich wederom afvroegen waarom het gecompliceerde wetsvoorstel niet aansloot bij de bestaande gedragscodes.

In een brief aan de Tweede Kamer schrijft minister Schippers van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in 2015 dat er wederom gewerkt wordt aan een wetsvoorstel voor zeggenschap over lichaamsmateriaal en dat de indertijd ontvangen reacties zullen worden verwerkt. Na de verkiezingen van 2017 zal blijken wat hiervan terechtgekomen is. Omdat er in de tussentijd geen enkel incident is voorgevallen, heeft de FEDERA goede argumenten om een toekomstige wet zeggenschap lichaamsmateriaal overbodig te achten, tenzij die 'gewoon' aansluit op de bestaande codes.

HeLa hola? Lichaamsmateriaal als leermiddel

PROF. DR. JAN WILLEM COEBERGH



Sinds 2010 wordt het spraakmakende boek 'Immortal life' over het leven van Henrietta Lacks veelvuldig aangehaald om te pleiten voor de wet zeggenschap lichaamsmateriaal in Nederland. De code Goed Gebruik opgesteld in 2001 door de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FEDERA) wordt daarbij consequent over het hoofd gezien. Terwijl de essentiële principes van privacy, zorgvuldigheid en transparantie in de omgang met medische gegevens en lichaamsmateriaal hierin goed geregeld zijn en gemeengoed in de medische praktijk.
Waarom? Kwam het door de ernstige schending van de integriteit van het lichaam die had plaatsgevonden, of later door de schending van de privacy van de Afro-Amerikaanse vrouw toen uit eerbetoon een foto van haar opdook in het leerboek Genetica van McKusick in 1976.

Doorbraak
In 1951 kreeg de 31-jarige Henrietta een snel groeiende vorm van baarmoederhalskanker. Vier maanden later overleed ze jammerlijk in het John Hopkins ziekenhuis in Baltimore, dat in die tijd ook wetenschappelijk onderzoek deed naar het ontstaan van deze kanker. De behandelend vrouwenarts was verbaasd over de grootte van het gezwel waarvan enkele maanden tevoren bij de geboorte van haar vijfde kind nog niets te zien was. Haar tumormateriaal bleek in speciale kweekvloeistof zo ongewoon hard te groeien, dat de opgetogen hoofdonderzoeker zijn collega's over de hele wereld gratis van deze cellen voorzag. Vanwege de controverses over de behandeling van voorstadia van baarmoederhalskanker hoopte men via de kweek van tumorcellen kennis te krijgen van de tumorgroei en de remming ervan.

Levendige handel
Dat de beroemde HeLa-cellen afkomstig waren van Henrietta, werd pas 25 jaar na haar dood bekend bij haar echtgenoot en kinderen die een verzoek kregen om weefsel af te staan omdat zij wellicht aanleg voor dezelfde ziekte hadden. Hierdoor ontstond veel onbegrip, boosheid en verdriet over wat er met de cellen van hun moeder ongevraagd was gedaan en het idee dat de medische wetenschap zich daaraan verrijkte, terwijl zij zelf in grote armoede leefden met een gebrekkige ziektekostenverzekering.
Opvallend is dat eigenlijk niemand zich echt heeft verrijkt aan de HeLa-cellen zoals we dat tegenwoordig meemaken via beursgangen en patentering. Wel ontstond er na verloop van tijd een levendige handel in de cellen om universitaire en commerciële laboratoria van onderzoeksmateriaal te voorzien en zijn er ontelbare miljarden cellen gekweekt. Er is bijna geen ziekte die niet in HeLa-cellen is uitgetest.
De geschiedenis van het nader gebruik van de HeLa-cellen illustreert eerder het chaotische, vaak ongeplande voortschrijden van de medische kennis over vele tientallen jaren. Waarbij zonder enige nadelige invloed op de patiënt, onderzoekers met nobele motieven – achteraf bezien – ethisch verkeerde keuzes kunnen maken.

Bescherming bij blootstellingsonderzoek aan stoffen

MR. DR. RACHEL VAN HELLEMONDT

Mensen die als proefpersoon meedoen aan onderzoek naar geneesmiddelen of aan ander experimenteel medisch-wetenschappelijk onderzoek, vallen onder de bescherming van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek bij mensen (WMO). Die wettelijke bescherming geldt niet automatisch voor proefpersonen in ander onderzoek, zoals naar bestrijdingsmiddelen, cosmetica en verf. Het gaat dan bijvoorbeeld om onderzoek naar veilige blootstellingsniveaus van gevaarlijke stoffen in bestrijdingsmiddelen, toxische of allergene effecten van cosmetica of de werking van voedingsgerelateerde stoffen.

In belang van de volksgezondheid

De WMO is de wettelijk basis voor het beschermen van mensen die meedoen aan wetenschappelijk onderzoek. Medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij mensen aan handelingen worden onderworpen, het zogeheten 'WMO-plichtig' onderzoek, moet een ethische toets ondergaan. Daarnaast zijn er vele vormen van 'niet-WMO-plichtig' onderzoek. Of onderzoek daaronder valt, hangt af van de interpretatie van de term medisch-wetenschappelijk onderzoek door de wetgever en de handhavers van de wet.

Van onderzoek dat gericht is op de schadelijkheid van stoffen in voedsel of op de werkplek, kan worden gezegd dat het van belang is voor de volksgezondheid. Immers door het hanteren van op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde veilige blootstellingsniveaus van deze stoffen kan gezondheidsschade worden voorkomen. Bij een dergelijke brede interpretatie van 'geneeskundig doel' zou blootstellingsonderzoek onder de wet vallen.

Het onderscheid tussen WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek is van belang omdat op niet-WMO-plichtig onderzoek minder wetten en richtlijnen van toepassing zijn dan op WMO-plichtig onderzoek. Terwijl ook bij niet-WMO-plichtig onderzoek het ethische en juridische uitgangspunt van 'niet schaden' in het geding is. En daarmee de vraag of het onderzoek wel moreel aanvaardbaar is.

Een tractor verspreidt gewasbestrijdingsmiddelen over het land.

Blootstelling aan stoffen

In 2004 heeft het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG), een samenwerkingsverband van de Gezondheidsraad en de Raad voor de Volksgezondheid en Samenleving, een signalement geschreven over niet-WMO plichtig onderzoek, en in het bijzonder over onderzoek waarbij proefpersonen worden blootgesteld aan stoffen, zoals cosmetica, bestrijdingsmiddelen en verf. Het CEG concludeerde dat niet-WMO-plichtig onderzoek geen ethische bezwaren hoeft op te leveren zolang de proefpersonen goed geïnformeerd zijn en vrijwillig meedoen en de risico's van het onderzoek aanvaardbaar zijn. Daarbij moet het onderzoek

Tegenwoordig zijn proefpersonen beter geïnformeerd, en beter beschermd dan vroeger

voldoende zwaarwegend zijn, ofwel het onderzoeksbelang moet in evenredige verhouding staan tot de bezwaren en risico's voor de proefpersoon. Bovendien mogen er geen goede alternatieven voorhanden zijn om deze kennis te verwerven. Om te garanderen dat aan die voorwaarden wordt voldaan en dat proefpersonen bij mogelijk riskant blootstellingsonderzoek buiten de geneeskunde dezelfde mate van bescherming krijgen als binnen de geneeskunde, was volgens het CEG wel aanpassing van de wetgeving nodig. Dit signalement is nog steeds actueel.

Een kwestie van ruim uitleggen

In de praktijk lijkt het er op dat tegenwoordig een ruimere uitleg wordt gegeven aan de begrippen medisch-wetenschappelijk onderzoek en geneesmiddel dan in 2004. Volgens de notitie van de CCMO over de definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft dergelijk onderzoek als doel het beantwoorden van een vraag op gebied van ziekte en gezondheid, door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Die vraag kan gaan over de oorzaak, het beloop, symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte. Het onderzoek draagt dan bij aan medische kennis die ook nuttig is of kan zijn voor anderen buiten de directe onderzoeksgroep.

In de notitie van de CCMO over gedragswetenschappelijk onderzoek staat dat dit soort onderzoek een medisch-wetenschappelijke component kan hebben wanneer dit onderzoek tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap of de geneeskunst leidt. De Inspectie voor de Gezondheidzorg (IGZ) geeft bovendien in de handreiking 'Voedingsmiddel of geneesmiddel voor onderzoek?' aan dat het begrip actieve of werkzame stof die de gezondheid positief kan beïnvloeden, niet te streng moet worden uitgelegd.

Ook stellen branche- en beroepsverenigingen inmiddels door zelfregulering voorwaarden aan onderzoek met proefpersonen. Zo wordt sinds 1 januari 2015, op onder andere het initiatief van de brancheorganisatie van farmaceutische bedrijven, al het niet-WMO-plichtige onderzoek met geneesmiddelen dat geïnitieerd en gefinancierd is door farmaceutische bedrijven preventief getoetst door niet-WMO-adviescommissies. Hierbij kan worden gedacht aan prospectief observationeel onderzoek bij patiënten, bijvoorbeeld het verzamelen van gezondheidsgegevens of onderzoek waarbij vragenlijsten of interviews bij patienten worden afgenomen.

Het grote grijze gebied begint waar de wet ophoudt

DR. IR. ASTRID VAN DE GRAAF
EN PROF. DR. CHRISTIAN OLIVERS

Onderzoek naar een nieuw geneesmiddel bij mensen moet volgens de wet worden goedgekeurd door een medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Maar hoe zit dat met maatschappelijk en gedragsonderzoek? Voor een cognitief geheugentestje of een marktonderzoek over merkvoorkeuren – Pepsi of Coca-Cola? – hoef je niet naar de METC. Daar is iedereen het wel over eens. Daartussen ligt het grote grijze gebied. Wanneer is iets medisch of niet-medisch? En als het niet-medisch is, hoeft het dan niet getoetst te worden?

Medisch of niet-medisch?

Het grijze gebied ontstaat deels doordat de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek (WMO) vaag is over *wat* er onder valt en *wie* dat bepaalt. Zo heeft de Tweede Kamer oorspronkelijk besloten dat in principe *al* het mensgebonden onderzoek onder de WMO valt en dus door een METC getoetst zou moeten worden. In de praktijk is dat ondoenlijk. Men bepaalt daarom eerst of het om medisch of niet-medisch wetenschappelijk onderzoek gaat én of mensen aan een handeling of gedragsregel onderworpen worden. Dat laatste geldt voor bijna elk gedragsonderzoek, eigenlijk al wanneer je iemand vraagt om een vragenlijst in te vullen. Echter de meeste METC's zien vragenlijsten niet meer als WMO-plichtig. De belasting voor deelnemers is immers meestal gering en er is doorgaans weinig medisch risico. De beoorde-

Wetenschappers van de TU Delft onderzoeken welke factoren van invloed zijn op het in- en uitstapgedrag van treinreizigers. Daarvoor is in het Stevinlaboratorium een perronomgeving nagebouwd waar zo'n zeventig proefpersonen op allerlei verschillende manieren in en uit stappen. Dit om manieren te vinden om passagiers sneller in en uit te laten stappen. Op deze foto wordt de Nederlandse methode gevolgd: de vertrekkende reizigers wachten vlak voor de ingang en beginnen al met instappen voordat de aangekomen reizigers de trein hebben verlaten.

ling of iets WMO- plichtig is of niet is er dan ook vooral een van gradaties (shades of grey) geworden.

Wanneer een onderzoek niet medisch is, is het sowieso niet WMO-plichtig en hoeft het onderzoeksvoorstel niet door een METC gekeurd te worden. Dat scheelt behoorlijk in het papierwerk en de kosten. Echter, dat een onderzoek niet medisch is wil niet zeggen dat er geen ethische implicaties zijn. Daarom zijn jaren geleden bij de maatschappij- en gedragswetenschappen, bij psychologie en pedagogiek als eerste, ethische commissies in het leven geroepen om onderzoeksvoorstellen die buiten de WMO vallen te toetsen. Inmiddels vragen vele onderzoeksorganisaties, zoals ZonMw om zo'n ethische toets.

De ethische commissies binnen de psychologie volgen voor hun toets grotendeels de ethische richtlijnen van de American Psychological Association (APA). Maar ook bij de andere vakgebieden binnen de maatschappijwetenschappen, zoals sociologie, antropologie, economie en rechten, vindt mensgebonden onderzoek plaats.

Ook niet-medisch onderzoek moet voldoen aan de huidige ethische normen

Toestemming op papier

Een ethische afweging maken, kan heel ingewikkeld zijn. Zo is het maatschappelijk gezien belangrijk om onderzoek te doen onder de jeugd. Alleen zegt de wet dat onderzoek met minderjarigen niet mag, tenzij het niet anders kan. Sowieso staan kinderen onder ouderlijk gezag. Voor een medisch onderzoek naar een nieuw hartmedicijn voor kinderen is het logisch dat eerst beide ouders schriftelijk toestemming geven. Maar voor antropologen, sociologen en psychologen staat deze regel goed onderzoek soms in de weg. Denk bijvoorbeeld aan onderzoek naar jeugdcriminaliteit, of naar de werking van lesprogramma's of pestprotocollen in de klas. Moeten onderzoekers dan voor elk kind van beide ouders schriftelijke toestemming vragen? In de praktijk is dat niet altijd haalbaar en soms zelfs onwenselijk. Kinderen komen uit gebroken gezinnen, het papiertje verdwijnt in de schooltas om er nooit meer uit te komen, of ingewikkelder: de ouder is onderdeel van het onderzochte probleem. Dit zijn lastige dilemma's voor ethische commissies, waarbij soms andere afwegingen gemaakt moeten worden, door het bijvoorbeeld goed te vinden als maar één ouder tekent.

Voor cultureel antropologen ligt het soms nog ingewikkelder. Als zij bijvoorbeeld onderzoek willen doen naar corruptie in de samenleving en mensen willen interviewen die absoluut niet met naam en toenaam op een papier met een handtekening willen staan, hoe toon je dan aan dat men toestemming heeft gegeven? Hetzelfde geldt voor criminologen, die bij hun onderzoek naar misdadigers vaak hun bron, maar niet te vergeten ook zichzelf, moeten beschermen.

Het grondbeginsel van alle ethische toetsing is de bescherming van de persoon die meedoet aan het wetenschappelijk onderzoek: van proefpersoon tot respondent. Een ethische commissie kan dan besluiten dat de respondent beter beschermd is door volledige anonimiteit dan door het ondertekenen van een formulier.

Ethische Commissies

De gedragswetenschappen binnen de verschillende universiteiten in Nederland zijn veelal al enkele tientallen jaren met een vorm van toetsing bezig, de laatste tien jaar steeds meer met formele ethische commissies. Tegenwoordig hebben alle universiteiten een ethische commissie voor sociale en gedragswetenschappen. Op landelijk niveau is de afgelopen jaren gewerkt aan harmonisering van de ethische richtlijnen voor de sociale wetenschappen. Dat heeft in 2016 geresulteerd in een nationale ethische code waaraan de toetsingscommissies zich houden.

Bij andere vakgebieden zoals politicologie en economie is ethische toetsing nog veelal in ontwik-

Waarom Maurice alles mag vragen?

Het is goed dat we van onze onderzoekers hoge standaarden en zorgvuldigheid eisen wanneer het om proeven met mensen gaat. Maar bijna dagelijks worden mensen lastiggevallen met enquêtes van instanties, bedrijven en media. Waarom mag een 'Maurice de Hond' gewoon met een onderzoek beginnen en moeten academici eerst langs ethische commissies met een onderzoeksvoorstel? Accepteren we buiten de universiteit andere standaarden? Interessant hier is ook waarom onze maatschappij programma's als Big Brother en allerlei discutabele 'hulpprogramma's' accepteert. Dit is uiteraard een zaak van de omroepen en haar deelnemers, en bij misstanden van de rechter. Maar het toont wel aan dat ethiek dynamisch is: Big Brother leverde een storm van verontwaardiging op, nu kraait geen haan er meer naar. Binnen de universiteit zou zo'n proef nog steeds niet kunnen.

Ook op middelbare scholen moeten leerlingen onderzoek doen voor hun profielwerkstuk of bij het vak Onderzoek & Ontwerp van het Technasium. Ze nemen vragenlijsten af of ze moeten zelfs vrijwilligers werven voor een proef over therapietrouw met gekleurde snoepjes als substituut voor pillen. Moeten we dit soort initiatieven ook gaan toetsen en dichttimmeren of moeten we uitkijken dat we de vrijheid van onderzoek niet te veel belemmeren door overregulering?

keling. Nu duidelijk is dat economische beslissingen van mensen berusten op allerlei factoren doen economen steeds meer onderzoek naar daadwerkelijk gedrag van mensen en psychologische invloeden daar op. Deze vakgebieden nemen daarom voor de toetsing veelal de regels van de gedragswetenschappen over.

Antropologen hebben daarentegen vooral baat bij zogenaamde intervisie- en participatiestructuren. Als je onderzoek doet bij een verre stam dan is het oordeel van een westerse ethiekcommissie niet altijd even relevant. Antropologen zetten dan ook vaak binnen de onderzochte gemeenschap overlegstructuren op die als een soort ethische commissie en vraagbaak fungeren over aanpak en issues binnen de onderzochte groep – het zogeheten participerend onderzoek.

Internationaal

Ook op Europees niveau zijn er initiatieven voor harmonisering. In de meeste westerse landen is de situatie vergelijkbaar met Nederland. De Verenigde Staten vormt met haar zogenaamde Institutional Review Boards (IRBs) een uitzondering. Deze toetsen al het mensgebonden onderzoek, medisch of niet. De IRBs hebben ook wettelijke erkenning. Onze eigen niet-medische ethische toetsingscommissies aan de universiteiten hebben een adviserende of goedkeurende rol, maar geen juridische status. De wettelijke erkenning van de ethische toetsing van niet-medisch onderzoek is op termijn wel een wens, zodat er nationaal en internationaal meer waarde wordt gehecht aan het advies. Te vaak nog wordt voor een wettelijk kader nu nog naar de WMO verwezen terwijl deze niet altijd goed past bij gedrags- en sociaal-maatschappelijk onderzoek.

Geïnformeerde en wilsbekwame kin

DR. MARTINE DE VRIES, DR. IRMA HEIN EN DR. RONELLA GROOTENS-WIEGERS

Voor proeven met mensen moet altijd toestemming worden gevraagd aan de proefpersoon, nadat duidelijke informatie is gegeven over de voor- en nadelen van het onderzoek. Dat klinkt vanzelfsprekend, maar in de praktijk blijken zowel het *geven* van informatie als het *begrijpen* van informatie heel lastig. Vooral bij proeven met kinderen is het verkrijgen van een zogenaamde 'geïnformeerde toestemming' een uitdaging. Weten kinderen waar onderzoek over gaat? Kunnen zij de informatie erover begrijpen? En zijn ze wilsbekwaam om zo'n belangrijke beslissing als die over onderzoeksdeelname te nemen?

Vanaf 16 jaar zelf beslissen

Tot voor kort konden kinderen tussen de 12 en 18 jaar in Nederland (met hun ouders of verzorgers) meebeslissen of zij wilden meedoen aan bijvoorbeeld onderzoek naar nieuwe medicijnen. Per 1 maart 2017 zijn de regels voor biomedisch onderzoek bij kinderen verruimd en is de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. De leeftijd waarop kinderen zonder toestemming van hun ouders of verzorgers mogen besluiten mee te doen aan een onderzoek is hiermee verlaagd van 18 naar 16 jaar.

Door de wetswijziging wordt ook meer risicovol onderzoek mogelijk met kinderen, met als doel om de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden in de kindergeneeskunde te bevorderen. Nu de regels voor medisch onderzoek met kinderen versoepeld zijn, is de noodzaak nog groter dat kinderen goed worden geïnformeerd als zij moeten beslissen over deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Bovendien moet voor elk individueel kind duidelijk zijn of hij of zij wilsbekwaam is voor deze beslissing.

Brief of strip

In de praktijk komt er soms weinig terecht van het geven van goede informatie aan kinderen, ondanks het feit dat zij in de meeste gevallen de wettelijk verplichte informatiebrief krijgen. Het blijkt dat kinderen deze informatie vaak niet lezen en als ze dat wel proberen, begrijpen ze de informatie vaak niet. Informatiebrieven zijn soms zo moeilijk geschreven, dat je een academische opleiding moet hebben om de inhoud te kunnen begrijpen. Als het goed is krijgen kinderen en hun ouders wel nog een mondelinge uitleg over het onderzoek en voldoende bedenktijd. In de praktijk praten ouders tijdens een consult met de arts echter vaak over het hoofd van het kind heen en krijgt het kind dus ook daar niet de extra uitleg die nodig kan zijn.

Om de informatie voor kinderen over wetenschappelijk onderzoek te verbeteren is recent een stripverhaal gemaakt waarin wordt uitgelegd wat onderzoek is. De strip gaat over onderzoek naar de werking van geneesmiddelen, maar ook over het maken van hartfilmpjes of het afstaan van DNA of celmateriaal voor biobanken. De strip blijkt goed te werken en kinderen zijn er enthousiast over. De duidelijke verhaallijn en de visuele informatie sluiten beter dan de standaard informatiebrief aan bij de beleving van kinderen. In het stripboek heeft hoofdpersoon Anne de denkbeeldige ziekte groeneneuzengriep. Kinderen die dit lezen kunnen

deren, kan dat?

daarvoor hun eigen ziekte in de plaats zetten.

Vertellers Pim en Anne leggen de lezers vervolgens uit wat er allemaal kan gebeuren wanneer hun net als Anne wordt gevraagd om mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek. De strip werkt zo goed, omdat deze is ontwikkeld in nauwe samenwerking met kinderen. Op grond van hun reacties is het verhaal aangepast en verduidelijkt. Behalve de kinderen waren ook de ouders enthousiast, zij begrepen nu beter wat een ingewikkeld begrip als randomisatie inhoudt. Het stripboek over de groeneneuzengriep is voor onderzoekers beschikbaar via de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (www.NVK.nl).

Meebeslissen vanaf 12 jaar

Dat een twaalfjarige al heel goed kan meebeslissen over onderzoeksdeelname, bleek uit een onderzoek naar wilsbekwaamheid bij kinderen. Omdat voor veel onderzoekers en artsen onbekend is hoe ze precies de wilsbekwaamheid van patiënten moeten beoordelen, is een interviewmethode onderzocht die helpt om dit op een gestructureerde wijze te doen. Deze methode, de Mac Arthur Competence Assessment Tool for Clinical Research (MacCAT-CR), is goed te gebruiken bij kinderen. Uit onderzoek naar dit interview bleek dat kinderen vanaf 11,2 jaar over het algemeen goed in staat waren om mee te beslissen over deelname aan onderzoek en kinderen onder de 9,6 jaar meestal niet.

Bij kinderen bij wie getwijfeld wordt over hun wilsbekwaamheid ten aanzien van een beslissing over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, kan het interview gebruikt worden bij de beoordeling. Het interview en de handleiding zijn beschikbaar bij uitgeverij de Tijdstroom (vanaf eind 2017). Daarnaast is er ook een speciale training in het beoordelen van wilsbekwaamheid van kinderen ontwikkeld (vanaf eind 2017, www.piresearch.nl).

Als kinderen deelnemen aan onderzoek moeten zij serieus genomen worden in de informatievoorziening en in hun toestemming of weigering. De strip en het interview zijn mooie voorbeelden hoe dit bereikt kan worden. Alleen wanneer we kinderen zo benaderen, kunnen we spreken van echte *geïnformeerde* toestemming en ethisch verantwoord onderzoek doen.

Waarom doen proefpersonen mee aan wetenschappelijk onderzoek? Is het geld, altruïsme, hoop op herstel of is het puur voor de wetenschap?

3 Proeven in de praktijk

Voordat een nieuw medicijn of behandeling op de markt komt, wordt het uitgebreid getest. Eerst in het laboratorium en daarna op dieren om te kijken of het giftig is. Zo niet, dan wordt het middel op mensen getest. Eerst op gezonde proefpersonen in lage dosis of het middel veilig is, daarna op steeds meer patiënten of het ook effectief is en beter werkt dan al bestaande middelen. Voor medisch wetenschappelijk onderzoek is daardoor continu behoefte aan nieuwe proefpersonen. En niet alleen aan mannen van middelbare leeftijd.

Op zoek naar proefpersonen

HERBERT ANHOLTS

JE KOMT ze overal tegen, in kranten en tijdschriften en op websites: advertenties die werven voor proefpersonen. "Gezocht: Gezonde mannen, 18-55 jaar voor een onderzoek naar de veiligheid en werking van een nieuw middel voor de behandeling van migraine. Meld u aan op..." gevolgd door een website en een telefoonnummer. Wat zit er achter zo'n advertentie? Wie reageren erop en waarom?

Voordat zo'n advertentie geplaatst kan worden, is er achter de schermen al veel werk verricht. Onderzoekers hebben een protocol geschreven, vaak samen met een industriële sponsor, waarin onder meer staat welke selectiecriteria van toepassing zijn. Afhankelijk van de onderzoeksvraag kiezen de onderzoekers voor gezonde vrijwilligers of patiënten, voor een gemengde groep of alleen mannen of vrouwen, met eventueel specifieke kenmerken: rokers, sporters, geheelonthouders.

Dat protocol moet vervolgens worden goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Dat geldt ook voor de advertentieteksten voor de werving van proefpersonen en de informatie aan proefpersonen en de vergoeding die proefpersonen krijgen. Er wordt bijvoorbeeld kritisch gekeken of de advertentietekst klopt en of er niet te veel nadruk ligt op die financiële vergoeding. Pas als de METC het groene licht geeft, kan de werving van start gaan.

Recrutering en selectie

Bij het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden werken we met een vast team van

Voor het vinden van Japanse proefpersonen zijn sommige locaties kansrijker dan andere.

vijf *recruiters*, in drukkere tijden aangevuld met invalkrachten. Onze afdeling recruitment doet er samen met de verantwoordelijke projectleider alles aan om te zorgen dat er voldoende proefpersonen worden gevonden voor een bepaalde studie. En liefst op tijd, want de planning is strak.

We halen die deadline bijna altijd. Er reageren heel wat mensen op onze advertenties. Als zij contact opnemen, kijken we of zij binnen de selectiecriteria passen. Daarnaast beschikt CHDR over een grote database van mensen die bereid zijn om mee te doen aan onderzoek. Het hele jaar door werken we aan onze naamsbekendheid, onder meer op evenementen en festivals, en kunnen potentiële proefpersonen zich vrijblijvend aanmelden voor geneesmiddelenonderzoek.

Valt iemand binnen de criteria van een onderzoek, dan wordt hij of zij uitgenodigd voor een informatiebijeenkomst. Wie dan nog steeds mee wil doen, wordt gekeurd. Uiteindelijk valt een aanzienlijk deel van alle belangstellenden af. Sommigen komen niet door de keuring, anderen haken zelf af.

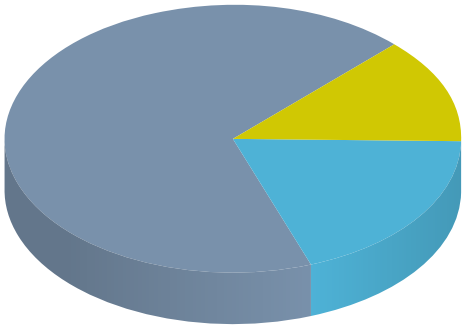
In de database wordt bijgehouden wanneer iemand meedoet aan een studie, want volgens de regels van de CHDR mag iemand maar twee keer per jaar proefpersoon zijn.

Wie worden proefpersoon?

Studenten vormen een grote meerderheid van de gezonde vrijwilligers die nodig zijn voor de eerste verkennende studies met een nieuw geneesmiddel. Voor studenten geneeskunde is het vaak extra interessant, omdat zij ook iets leren van het onderzoek. Voor anderen is het vooral de gezelligheid in het onderzoekscentrum die hen aantrekt. We doen ook altijd ons best om het verblijf daar voor de proefpersonen zo aangenaam mogelijk te maken.

De vergoeding die proefpersonen krijgen is berekend over het aantal uur dat je kwijt bent aan

AANTAL PROEFPERSONEN GEZOCHT IN 2015



Onderzoek met geneesmiddelen	42.375	(13 %)
Overig interventie-onderzoek	59.853	(19 %)
Observationeel onderzoek	220.392	(68 %)
Totaal aantal proefpersonen	322.620	

Bron jaarverslag 2015 CCMO

het onderzoek en heeft dus niets te maken met risico's.

De vergoeding is voor jonge mensen natuurlijk een belangrijke reden om mee te doen. Maar het is om ethische redenen niet toegestaan om proefpersonen te lokken met hoge vergoedingen. In de werving ligt daarom de nadruk op ideële overwegingen.

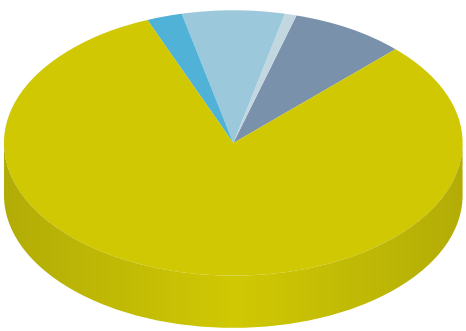
Voor sommige geneesmiddelen zoekt CHDR juist gezonde oudere proefpersonen. De afgelopen jaren hebben we heel wat gepensioneerden bereid gevonden om proefpersoon te zijn. Voor hen is de gezelligheid een belangrijke reden om te komen – en ook het gevoel iets zinvols bij te dragen aan de geneeskunde.

Een enkele keer is een farmaceutische sponsor op zoek naar een bijzondere doelgroep. Zo zocht men bijvoorbeeld Japanse mannen. De Japanners die in Nederland werken, hebben meestal weinig vrije tijd. We zijn toen alle sushibars van Amsterdam langsgegaan om voldoende vrijwilligers te werven – en het is ons gelukt!

Patiënten als proefpersoon

Uiteindelijk moeten geneesmiddelen natuurlijk op patiënten getest worden. Allereerst gebeurt dit bij kleine aantallen patiënten die intensief worden gemonitord om effecten en bijwerkingen goed in kaart te brengen. Omdat CHDR de laatste jaren steeds meer van dit soort studies doet, werven we ook veel patiënten. Via patiëntenverenigingen en tijdschriften gericht op bepaalde patiëntengroepen, maar ook via behandelend artsen zoeken we mensen die bereid zijn om mee te doen.

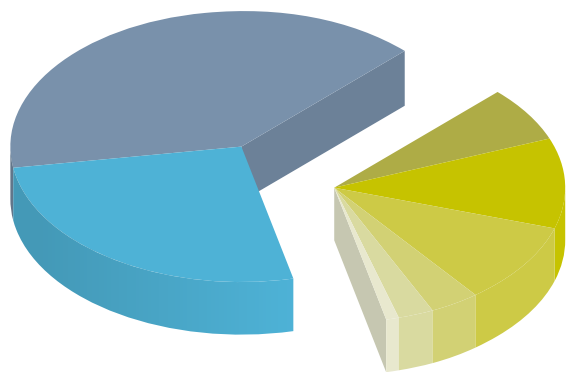
WIE WAREN DE PROEFPERSONEN?



Onderzoek met wilsbekwame volwassenen	1.629	(92 %)
Onderzoek met wilsonbekwame volwassenen	53	(3 %)
Onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)	147	(8 %)
Onderzoek met wilsonbekwame minderjarigen (12-17 jaar)	23	(1 %)
Onderzoek met minderjarigen (< 12 jaar)	166	(9 %)
Totaal aantal onderzoeksdossiers*	2.018	(113 %)

**Voor sommige studies wil men meer dan één categorie proefpersonen gaan werven. Het totaal komt daardoor boven de 100%*

WAT VOOR SOORT ONDERZOEK BETROF HET?



Overig interventie-onderzoek	464	(26 %)
Observationeel onderzoek	710	(40 %)
Onderzoek met geneesmiddelen	587	(34 %)

Fase I	119	(20 %)
Fase II	194	(33 %)
Fase III	169	(29 %)
Fase IV	53	(9 %)
Overig	43	(7 %)
NVT	9	(2 %)

Een belangrijk motief voor gezonde vrijwilligers om mee te doen aan medisch wetenschappelijk onderzoek is toch de vergoeding.

Voor patiënten is de mogelijkheid dat het middel werkt bij hun ziekte natuurlijk een goede reden om mee te doen. In de werving moeten we daar heel voorzichtig mee omgaan. Ten eerste is het onethisch om mensen valse hoop te geven. Bovendien zal het waarschijnlijk nog jaren duren voordat het middel dat zij bij wijze van proef krijgen, ook echt in de apotheek beschikbaar is.

Na de eerste verkennende studies wordt een middel in grootschalige klinische studies verder onderzocht, vaak door het te vergelijken met de beste bestaande behandeling of een nepmiddel (placebo). Dit gebeurt meestal vanuit de ziekenhuizen, begeleid en georganiseerd door *clinical research organisations*. CHDR doet dit soort onderzoek niet; het is gespecialiseerd in de eerdere fasen van geneesmiddelonderzoek. De kennis die het onderzoekscentrum in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een geneesmiddel verzamelt, draagt bij aan veiliger en informatiever onderzoek in latere fases.

De onderzoeker als evenwichtskunstenaar

DR. MR. FRANS VAN AGT

Het uitvoeren van goed en verantwoord medisch-wetenschappelijk onderzoek met patiënten of gezonde vrijwilligers is een *geweldige* klus. Het is een mooie klus, omdat hij bijdraagt aan het vergroten van de mogelijkheden ziekten te voorkomen en te behandelen. Maar het is ook een grote klus, omdat de nodige moeilijkheden moeten worden overwonnen.

Eerlijk onderzoek versus gezondheidsrisico's

Die moeilijkheden beginnen al bij het opzetten van een onderzoek. De opzet moet eerlijk zijn. Wordt in een onderzoek een experimenteel medicijn met een bestaand medicijn vergeleken, dan moet de onderzoeker erop toezien dat het bestaande medicijn in een optimale dosis en de beste doseringsvorm aan de deelnemende controlepatiënten gegeven wordt. De criteria op grond waarvan bepaald wordt of een experimenteel medicijn goed werkt, moeten bovendien klinisch relevant zijn. Dit betekent bijvoorbeeld dat een experimenteel medicijn dat bedoeld is voor langdurig gebruik door patiënten met een chronische ziekte, niet beproefd moet worden in een onderzoek van korte duur. Verder moeten in het onderzoek die patiënten worden betrokken, voor wie het experimentele medicijn uiteindelijk is bedoeld. Betreft het een medicijn tegen een ziekte die vooral bij ouderen voorkomt, dan moeten niet alleen jongeren in het onderzoek worden betrokken, bij wie de bijwerkingen vaak milder zullen zijn.

Een tweede moeilijkheid is gelegen in het waarborgen van de veiligheid en het welzijn van de deelnemers aan een onderzoek. In medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn deelnemers een middel

om kennis te vergaren. Dit betekent dat de belastende en risicodragende (be)handelingen waaraan zij onderworpen worden, doorgaans niet alleen kunnen worden gerechtvaardigd met een beroep op hun gezondheidsbelang. Hieruit volgt de verplichting om de gezondheidsrisico's en belasting voor deelnemers tot een minimum te beperken. Deze verplichting staat echter vaak op gespannen voet met het belang van eerlijk onderzoek. Met het oog op het verkleinen van de kans op bijwerkingen van een experimenteel medicijn moeten ouderen of patiënten met bijkomende gezondheidsproblemen buiten het onderzoek worden gehouden. De prijs die hiervoor wordt betaald is dat het onderzoek beperkte kennis zal opleveren over de manier waarop het medicijn zich in de dagelijkse praktijk bij die patiënten zal gedragen.

Kennisvergaring versus gezondheidsbelang

Het is onvermijdelijk dat patiënten en gezonde vrijwilligers in onderzoek belast worden en aan gezondheidsrisico's blootgesteld worden. Daarom is het van cruciaal belang dat zij op basis van goede informatie en zonder druk kunnen beslissen over deelname. Hierin schuilt een derde moeilijkheid voor onderzoekers. Recht doen aan de beslissingsvrijheid van deelnemers aan een onderzoek is namelijk makkelijker gezegd dan gedaan.

Onderzoekers moeten er bijvoorbeeld op letten geen moeilijke woorden en vaktaal te gebruiken. Worden patiënten in onderzoek betrokken, dan moeten onderzoekers er verder volstrekt helder over zijn of deelname in het gezondheidsbelang van de deelnemende patiënten is. Vaak is dat niet het geval. Neem een onderzoek waarbij een experimenteel medicijn vergeleken wordt met een placebo, terwijl deelname met zich brengt dat aan de patiënten gedurende het onderzoek een geschikte, reguliere behandeling wordt onthouden. Een patiënt kan baat hebben bij deelname, als hij loot voor het experimentele medicijn. Maar hij kan zich ook buiten het onderzoek laten behandelen. Het is daarom de plicht van de onderzoeker die vaak tegelijkertijd de behandelend arts is, om uitdrukkelijk aan patiënten te vertellen dat deelname niet zonder meer in hun gezondheidsbelang is. Dit is geen eenvoudige opgave. De arts-onderzoeker komt dan eigenlijk in een soort spagaat. Als onderzoeker stelt hij zijn patiënt iets voor dat hij hem als (behandelend) arts en hoeder van zijn gezondheid wellicht moet ontraden.

Kwaliteitsborging en sancties

Als de lange evenwichtsstok voor een koorddanser worden onderzoekers door medisch-ethische toetsingscommissies geholpen om in evenwicht te blijven. Op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) zijn toetsingscommissies in Nederland zelfstandige bestuursorganen. De positieve oordelen die zij geven, zijn vergunningen. Deze stevige juridische inkadering van de toetsing heeft voor- en nadelen.

Voordelen zijn dat de kwaliteit van de toetsing goed geborgd is en er een duidelijk sanctiestelsel is. Toetsingscommissies moeten aan een aantal kwaliteitseisen voldoen, die voor een deel in de genoemde wet staan. Aanvullende eisen worden door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) gesteld, die toezicht op de toetsingscommissies houdt. Toetsingscommissies hebben de bevoegdheid om positieve oordelen op te schorten of in te trekken, als blijkt dat onderzoek onaanvaardbare risico's voor de deelnemers oplevert. Voert een onderzoeker WMO-plichtig onderzoek zonder positief oordeel van een toetsingscommissie of zonder *informed consent* uit, dan begaat hij een strafbaar feit.

Overregulering en ongewenste beperkingen

Nadelen aan de wijze waarop de toetsing in Nederland is geregeld, zijn er echter ook. Een vergunningstelsel is een zwaar instrument dat zeker

Het gezondheidsbelang van de proefpersoon moet worden afgewogen tegen het belang van kennisvergaring

Patiënten die door hun dokter gevraagd worden deel te nemen aan een onderzoek, zijn geneigd te denken dat deelname in hun eigen gezondheidsbelang is. Maar het is geen gewoon behandelingsvoorstel, zeker niet als een experimenteel medicijn vergeleken wordt met een placebo. Het is daarom de plicht van de onderzoeker die vaak tegelijkertijd de behandelend arts is, om dit uitdrukkelijk aan patiënten te vertellen.

geëigend is voor het toezicht op experimenteel geneesmiddelenonderzoek. Maar ook onderzoek waarin bij patiënten alleen maar één extra bloedprik verricht wordt, mag niet zonder vergunning uitgevoerd worden. De vraag dringt zich op of de regulering ten aanzien van dergelijk, weinig belastend onderzoek niet doorgeslagen is.

Een groot nadeel is verder dat toetsingscommissies door de juridische inkadering beperkt worden in hun speelruimte bij de beoordeling van onderzoek. Toetsingscommissies zijn bijvoorbeeld niet bevoegd een kritische houding aan te nemen tegenover zogenoemd *me-too*-onderzoek. Dit is onderzoek waarin door een farmaceutisch bedrijf een 'nieuw' geneesmiddel beproefd wordt, dat wezenlijk overeenkomt met geneesmiddelen die al op de markt zijn. De markttoelating van zulke middelen leidt gemakkelijk tot kostenstijgingen in de zorg. Dit zou een ongewenste maatschappelijke implicatie van het onderzoek zijn. Toch levert dit voor toetsingscommissies geen grond op om het onderzoek af te wijzen. Het is immers niet hun taak de kosten van de zorg te beheersen. Voor onderzoekers zelf moet deze maatschappelijke implicatie wel degelijk een reden zijn om zich kritisch af te vragen of zij wel aan zulk onderzoek willen meewerken.

Verplichte vergoeding tegen therapeutische misvatting

Een tweede voorbeeld van de beperkte speelruimte van toetsingscommissies is het volgende. Patiënten die door hun dokter gevraagd worden deel te nemen aan een onderzoek, zijn geneigd te denken

dat deelname in hun eigen gezondheidsbelang is. Het vergoeden van hun deelname kan een probaat middel tegen deze misvatting zijn. Hiermee wordt het voor de patiënt namelijk meteen duidelijk dat het voorstel deel te nemen aan een onderzoek van een andere orde is dan een gewoon behandelingsvoorstel. Bovendien wordt hierdoor de verhouding verzakelijkt, wat het voor patiënten eenvoudiger kan maken om tegen hun dokter te zeggen dat zij liever niet meedoen. Op grond van de WMO is het echter voor toetsingscommissies niet mogelijk om naar eigen goeddunken vergoedingen verplicht te stellen. Toetsingscommissies mogen er slechts op toezien dat aan deelnemers uit te keren vergoedingen niet zo hoog zijn dat zij zich hierdoor minder goed afvragen of zij de aan deelname verbonden risico's wel echt willen lopen.

Beide voorbeelden laten zien dat toetsingscommissies voor onderzoekers geen veiligheidskoord zijn. Zij moeten dan ook vooral ook zelf blijven opletten dat zij zich moreel niet verstappen. Het uitvoeren van goed en verantwoord onderzoek is inderdaad een geweldige klus.

Medicijnonderzoek bij eczeem

BERND ARENTS

Bij kinderen komt eczeem veel vaker voor dan bij volwassenen. Ongeveer 10-15% van alle kinderen krijgt constitutioneel eczeem, met name onder de 5 jaar. Na astma is dit de meest voorkomende chronische aandoening bij kinderen onder de 12 jaar. Circa 75% van deze kinderen 'groeit over het eczeem heen' waardoor nog ongeveer 2-3% van de volwassenen eczeem heeft.

Constitutioneel eczeem is een niet-besmettelijke, chronische huidaandoening, die gepaard gaat met roodheid, zwellingen, vochtafscheiding, schilferen en kloofjes. Het overheersende kenmerk is echter de hevige jeuk, die leidt tot krabben, wat het eczeem alleen maar erger maakt. De huid van mensen met eczeem is slecht in staat vocht vast te houden en is daardoor vaak (extreem) droog.

Tobben met oude hormoonzalven

Al sinds de jaren zestig van de vorige eeuw bestaat de behandeling van eczeem uit het verbeteren van de droge huid met neutrale zalven of crèmes (zonder medicatie) en het toepassen van smeersels met corticosteroïden, de hormoonzalven. Alhoewel er nieuwe hormoonzalven ontwikkeld zijn, is de behandeling anno 2016 bijna gelijk aan die in 1970. Tot grote teleurstelling van mensen met eczeem. Een veel gehoorde klacht is dan ook: 'er wordt gewoon niet genoeg onderzoek naar gedaan'. Maar dat is niet het geval; het is immunologisch een ingewikkelde en nog onvoldoende begrepen aandoening.

Hormoonzalven hebben een zeer slechte naam. Dat komt omdat ze in het verleden te veel en te vaak zijn toegepast waardoor veel mensen met eczeem (permanente) bijwerkingen kregen zoals het dunner worden van de huid, waardoor bijvoorbeeld bloedvaatjes zichtbaar werden in het gezicht.

Ouders van kinderen met eczeem zijn hierdoor nog steeds huiverig om hormoonzalf te gebruiken. Er is zelfs een woord voor: corticofobie.

Onderzoek naar nieuwe smeermiddelen

Bij huidaandoeningen heeft het de voorkeur om het werkzame medicijn op de huid aan te brengen in plaats van het middel te slikken. Immers, zo komt het medicijn meteen op de plaats waar het moet werken. Hierdoor komt er – als het goed is – ook minder werkzame stof in het bloed wat de kans op systemische bijwerkingen vermindert.

Geneesmiddelenonderzoek bij eczeem ziet er daardoor wat anders uit. Naast de vraag of het middel werkt tegen eczeem, is het ook belangrijk te weten of het door de huid wordt opgenomen. En zo ja, hoe ver het in de huid doordringt. Dit wordt in eerste instantie onderzocht op proefdieren, soms ook op kadaver-huid van mensen, en pas daarna op menselijke proefpersonen.

Er zijn nog twee belangrijke factoren die onderzoek naar middelen tegen eczeem compliceren. Een werkzame stof kun je niet zomaar op de huid aanbrengen. Daarom wordt het gemengd in een drager: een zalf, crème, lotion of gel. Die drager kan ook van invloed zijn op de werking van het medicijn: sommige medicijnen werken beter in een zalf, anderen beter in een crème, of het maakt niet uit. Het verschil in werking kan een factor 10 bedragen. Verder zijn deze dragers, zoals zalven en crèmes, op zichzelf óók werkzaam, omdat ze de conditie van de droge huid verbeteren. Dit betekent dat in gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd medicijnonderzoek de placebo niet echt een placebo is.

Een medicijn om eczeem te genezen is (nog) niet beschikbaar. De meeste behandelingen zijn er op gericht om de klachten te verminderen met zalf en crème. Een hormoonzalf bevat corticosteroïden, stoffen die zijn afgeleid van het bijnierschorshormoon. Ze hebben een ontstekingsremmende werking en beïnvloeden de afweerreactie en vaatvernauwing. Dit vermindert de roodheid en jeuk.

Fase 3-onderzoek: een zware belasting

Wanneer een eczeempatiënt meedoet aan een zogenoemd fase 3-onderzoek van een nieuwe zalf of crème tegen eczeem, dan staat die persoon heel wat te wachten. Bij de screening en op de afgesproken tijdstippen moet eerst de ernst van het eczeem 'gemeten' worden. Omdat de ernst van eczeem niet objectief kan worden vastgesteld met een bloedtest, moet een deelnemer hiervoor uitgekleed onderzocht worden door een arts. Die bepaalt dan visueel, met gevalideerde meetinstrumenten, de ernst van het eczeem. Bij een fase 3-onderzoek van drie maanden moet dit bijna wekelijks herhaald worden. Vaak mag de patiënt tussen de screening en de start van het onderzoek ook geen medicatie meer gebruiken, de zogenaamde wash-out, waardoor het eczeem zal verergeren.
Tijdens de onderzoeksperiode zelf kan de patiënt de eigen routine niet meer volgen, maar moet hij voldoen aan het onderzoeksprotocol waarin staat wat hij wel en niet mag gebruiken. Tweemaal per dag moet hij bijvoorbeeld een neutrale zalf of crème op het hele lichaam aanbrengen en daarna volgens strikte instructies, het testsmeersel of placebo-smeersel op de eczeemplekken. Dat is ingrijpender dan eenmaal of tweemaal daags een pil slikken.

Gedurende het onderzoek moeten patiënten op verschillende momenten vragenlijsten invullen

Constitutioneel eczeem komt vooral voor bij kinderen. Het begint meestal in de eerste maanden na de geboorte.

over de ernst van de eczeemklachten, kwaliteit van leven, mate van jeuk, kwaliteit van de slaap, gemiste school- of werkdagen et cetera. Tevens wordt er, net zoals bij ander medicijnonderzoek, gekeken naar bijwerkingen en de invloed op andere organen dan de huid.

Het is daarom van groot belang dat potentiële deelnemers van tevoren goed ingelicht worden over wat hen te wachten staat. Want als teveel deelnemers voortijdig stoppen brengt dat het hele onderzoek in gevaar. Er zijn dan niet voldoende gegevens voor een betrouwbare analyse.

Hoop op betere middelen

Gelukkig doen er nog steeds voldoende mensen met eczeem mee aan medicijnonderzoek en maken ze het ook meestal af tot het einde. Wat beweegt die mensen om mee te doen en om gedurende een bepaalde periode hun leven een beetje op z'n kop te zetten? Die vraag is lastig te beantwoorden, maar er zijn grofweg twee motieven: 1) hopelijk helpt het voor mij en word ik er zelf beter van, en 2) hopelijk helpt het de wetenschap vooruit en hebben mensen met eczeem er iets aan. Wat daarbij helpt, is dat de huidige hormoonzalven een slechte naam hebben en dus elke nieuwe zalf of crème zonder hormonen zeer welkom is.

Ook de onderzoeksopzet kan patiënten over de streep trekken. Traditioneel werden patiënten bij onderzoek opgedeeld in twee groepen: de ene helft kreeg het werkzame middel, de andere een 'placebo'. Tegenwoordig zie je steeds vaker dat er 2:1 gerandomiseerd wordt, waardoor tweederde het werkzame middel krijgt en een derde het 'placebo'.

Kinderen als proefpersoon

Omdat eczeem veel meer voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen, is het belangrijk om ook kinderen te includeren in onderzoek, zowel jongens als meisjes. En dat gebeurt ook. Meestal wordt het medicijn eerst bij patiënten vanaf 18 jaar onderzocht, daarna bij 12 tot 17 jarigen, gevolgd door de groep van 5-12 jaar, 2-5 jaar en uiteindelijk van 3 maanden tot 2 jaar. Soms gebeurt dat gecombineerd in één studie, waarbij men dus rekening houdt met een evenwichtige verdeling qua aantal deelnemers per leeftijdscategorie.
Voor kinderen onder de 12 jaar en helemaal voor kinderen van 3 maanden tot twee jaar en van 2-5 jaar, gelden zeer strenge eisen ten aanzien van de veiligheid. De farmaceutische industrie vraagt over onderzoek bij kinderen aangaande nieuwe medicijnen advies aan het Comité kindergeneeskunde (PDCO, *Paediatric Committee*) van de Europese medicijnenautoriteit (EMA) . Pas na zo'n advies zal het onderzoek starten.

Op dit moment zijn er vier nieuwe middelen tegen eczeem die redelijk ver gevorderd zijn qua ontwikkeling: twee injecteerbare medicijnen (biologics), een zalf en een crème. Hopelijk worden ze op termijn goedgekeurd en blijken ze ook in de praktijk te werken. Dat komt de mensen met eczeem ten goede en dan zijn de inspanningen van de proefpersonen niet voor niks geweest.

Verbetert EPO de fietsprestatie of niet?

JULES HEUBERGER, MSC.

De laatste jaren hebben veel wielrenners toegegeven dat ze doping gebruikten. Maar kunnen middelen als EPO (erythropoïetine) je nu echt de Tour de France laten winnen? Sporters, hun artsen en het publiek zijn overtuigd van de prestatie-bevorderende effecten, maar dat is gebaseerd op suboptimale onderzoeken en subjectieve ervaringen. Datzelfde geldt voor veel van de middelen op de dopinglijst van het Wereld Antidoping Agentschap (WADA).

Het gebruik van deze middelen is echter niet zonder risico's en bovendien kost het opsporen van doping veel tijd en geld. Een dopinglaboratorium, zoals gebouwd voor de Olympische Spelen in Rio de Janeiro (2016), kost bijvoorbeeld alleen al zo'n 40 miljoen euro.

Weten of het werkt, of niet

Door onderzoek te doen, kunnen we duidelijkheid krijgen over de daadwerkelijke effecten van deze middelen bij sporters. Ook kan onderzoek bijdragen om de detectie te optimaliseren en valsspelers op te sporen. Als blijkt dat het middel niet werkt, is er voor de sporter geen reden om het middel te gebruiken en hoeft het ook niet opgespoord te worden. Tot slot kan onderzoek inzicht in de risico's van gebruik opleveren.

Omdat EPO een bijna mythische status heeft in het wielrennen is dit middel gekozen voor een onderzoek naar doping. EPO is eind jaren achtig van de vorige eeuw ontwikkeld voor de behandeling van bloedarmoede bij nierpatiënten. Het is een eiwit dat normaal gesproken door de nieren wordt aangemaakt en dat de productie stimuleert van rode bloedcellen die organen en spieren van zuurstof voorzien. Patiënten met te weinig rode bloedcellen krijgen EPO ingespoten om dit tekort te corrigeren.

Duursporters dachten al snel dat ze met meer rode bloedcellen en dus meer zuurstof beter zouden presteren. Of dat klopt is niet goed onderzocht. Dat komt deels omdat dopingautoriteiten niet willen dat sporters mogelijk prestatie-bevorderende middelen gebruiken in de tijd dat er onderzoek wordt gedaan en deels omdat de dopingwereld niet zulke strikte wetenschappelijke onderzoekmethodes hanteert zoals bij geneesmiddelenonderzoek.

Een middel tegen langzaam fietsen

Het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden doet al 30 jaar geneesmiddelenonderzoek. We hebben EPO daarom onderzocht alsof het een geneesmiddel is: een geneesmiddel tegen langzaam fietsen. Daarbij wilden we kijken of EPO een effect heeft op de prestatie van goedgetrainde wielrenners, of er bijwerkingen optreden en of de dopinganalysemethode betrouwbaar is.

De helft van de deelnemers zou daarom EPO krijgen en de andere helft een placebo (een injectie met zoutoplossing), zonder dat de deelnemer of de onderzoeker wist wie welke behandeling kreeg. Om een verschil in fietsprestatie te kunnen aantonen, moesten er voldoende deelnemers in beide groepen zitten. Voor deze studie is berekend dat met 24 deelnemers per groep een relevant effect te vinden moest zijn. Zo begon de zoektocht naar getrainde wielrenners via sociale media, wielerverenigingen, sportwinkels, krantenadvertenties en mond-op-mond reclame. De deelnemers mochten geen lid zijn van een sportvereniging en geen officiële wedstrijden rijden tijdens de studieperiode omdat ze anders onder het anti-dopingreglement vielen.

Gezond, goed getraind en gemotiveerd

Met de aangemelde kandidaten werden eerst de inhoud van de studie en de eventuele risico's

uitgebreid besproken. De deelnemers tekenden vervolgens een toestemmingsverklaring en ondergingen daarna een keuring. Behalve dat ze gezond moesten zijn mochten ook de bloedwaardes niet te hoog zijn. Het percentage rode bloedcellen, ofwel hematocrietgehalte, moest bijvoorbeeld lager dan 48% zijn, omdat het anders niet veilig was om EPO toe te dienen. Te veel bloedcellen maken het bloed te dik, waardoor er kans bestaat op een hartstilstand of bloedstolsels.

Daarnaast moesten deelnemers ook goed getraind zijn. Dit werd gemeten met een maximale inspanningstest op een spinningfiets. Tijdens deze test die steeds zwaarder wordt meten we de hartslag, het zuurstofverbruik en de verzuring in het bloed. Deze informatie, samen met het maximaal behaalde vermogen, zegt iets over de getraindheid van de wielrenner.

Uiteindelijk startten we de studie in april 2016 met achtenveertig goed getrainde en gemotiveerde wielrenners. Een onafhankelijke arts hield in de gaten of het percentage rode bloedcellen bij de wekelijkse dosering van EPO (of placebo) onder de veilige grens van 52% bleef. Ook werden mogelijke bijwerkingen nauwlettend gevolgd, zoals een verandering van de bloeddruk of de bloedstolling.

Slotbeproeving

Gedurende twee maanden deden de deelnemers elke twee weken een maximale inspanningstest. Aan het begin en eind van de studie deden zij nog een fietstest die een tijdrit van 45 minuten simuleerde. De slotbeproeving was een etappe in Zuid-Frankrijk van 130 km die eindigde op de steile, 21 km lange Mont-Ventoux, om ook iets te kunnen zeggen over het effect van EPO in een praktijksituatie.

Op het moment van schrijven zijn nog niet alle resultaten bekend. Wel is de analyse van de wedstrijd op de Mont-Ventoux gedaan en de resultaten zijn opvallend: er was geen verschil in tijd tussen de EPO- en de placebogroep.

Het injecteren van EPO is een favoriete vorm van doping onder wielrenners, terwijl onbekend is of het wel werkt. EPO is een lichaamseigen stof en zorgt voor voldoende rode bloedcellen in je lichaam. Het is ook een medicijn voor nierpatiënten die zelf te weinig EPO aanmaken. Maar is EPO ook een medicijn tegen langzaam fietsen?

Voor de *Mont Ventoux* tot het gaatje

DR. IR. ASTRID VAN DE GRAAF

"Vrienden wezen me op een oproep voor vrijwilligers op Facebook. Het onderzoekscentrum CHDR zocht goed getrainde fietsers voor dopingonderzoek," vertelt Tim Robbers (27 jaar). "Zij dachten daarbij gelijk aan mij."
Het klonk interessant en omdat hij op dat moment onregelmatige diensten draaide op de intensive care, had hij overdag wel tijd. Het was overigens niet de eerste keer dat Robbers zich aanmeldde als proefpersoon voor medisch onderzoek. Als student was hij vrijwilliger bij een onderzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) naar ketamine als mogelijke pijnstiller. "Voor een ochtendje testen kreeg ik 100 euro. Dat was snel verdiend," zegt Robbers. Nu had hij een baan. "Dat we aan het eind van het onderzoek met alle deelnemers de Mont Ventoux gingen beklimmen was de reden om me aan te melden. Anders had ik het niet gedaan." Dat hij daarnaast nog een paar honderd euro en een geavanceerde fietscomputer kreeg was leuk meegenomen.
Robbers: "Mijn vriendin had nog wel gevraagd: is dat niet gevaarlijk, je laat je allemaal rotzooi inspuiten. Maar ik had er wel vertrouwen in en voelde me veilig als proefpersoon. Bovendien is EPO een uitgebreid getest medicijn voor nierpatiënten."

Voor het zover was moest Robbers nog wel de toelatingstest halen om te laten zien dat hij goed getraind was: de maximaaltest. "Elke vijf minuten wordt de weerstand verzwaard, tot je niet meer kan. Ik heb toen alles gegeven, het zal me toch niet gebeuren dat ik niet mee kan naar Frankrijk."
Het onderzoek was behoorlijk tijdsintensief. Gedurende acht weken moesten alle proefpersonen 18 keer naar het onderzoekscentrum komen voor fietstesten, bloedonderzoek en dosering. "Het duurde ongeveer anderhalf uur per keer. Ook werden we elke keer geprikt voor een infuus om tijdens de fietstest te meten hoeveel je verzuurd was. Het was pittig. Bij zo'n test ga je helemaal stuk, je benen staan in brand. De volgende keer is dat best een drempel om er weer vol voor te gaan. Maar toch wilde ik het niet laten gebeuren dat ik minder scoorde omdat ik niet de volle 100% gaf."

Omdat hij tijdens de fietstesten maar weinig verbetering bespeurde, dacht hij bij de controlegroep te zitten. "Totdat we de Mont Ventoux beklommen. Het ging echt goed. We schoten met een klein groepje ervandoor. Richting de top voelde ik me alleen maar beter worden. Ik kon anderen inhalen en zij konden niet meer bij me aanpikken. Eenmaal boven aan de top was ik overtuigd dat ik bij de EPO-groep zat." Achteraf bleek toch van niet.

Tim Robber laat de andere deelnemers ver achter zich in zijn klim naar de top van de Mont Ventoux.

Experimentele malaria-infecties bij gezonde vrijwilligers

PROF. DR. ROBERT SAUERWEIN EN DR. JONA WALK

Bij medisch onderzoek naar een nieuw geneesmiddel bij vrijwilligers wordt gekeken naar de veiligheid. De genezende werking blijft daarbij buiten beeld. Hierop wordt een uitzondering gemaakt wanneer het bepaalde acute infectieziekten betreft. Gezonde vrijwilligers worden dan bewust blootgesteld aan een infectie, een zogenaamde 'gecontroleerde humane infectie'. Uiteraard heeft veiligheid voor de deelnemer daarbij de hoogste prioriteit met als belangrijke voorwaarde dat de proefpersonen geen blijvende schade oplopen. Daarom worden de vrijwilligers geïnfecteerd met exact gedefinieerde micro-organismen volgens strakke protocollen gevolgd door intensieve medische controles en wordt het onderzoek bij elke vrijwilliger afgesloten met een bewezen effectieve behandeling.

Veilig ziek

Vrijwilligers die malaria krijgen, hebben meestal enkele dagen hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid en/of koorts. Ongeveer de helft van de vrijwilligers heeft alleen lichte klachten, een enkele vrijwilliger ligt toch een paar dagen ziek op bed. Een tot twee dagen na behandeling met geneesmiddelen verdwijnen de klachten. Groot voordeel van een dergelijke gecontroleerde infectie is dat met een klein aantal vrijwilligers (bijvoorbeeld een 10-tal) al veel belangrijke informatie kan worden verza-

Een Afrikaanse familie onder hun muskietennet.

meld over het natuurlijke beloop van de infectie en de reactie op behandelingen. Zulke gegevens zijn belangrijk bij het bepalen van het verdere beleid en het ontwerp van meer omvangrijke en kostbare klinische studies.

Ziektes die in principe voor gezonde volwassenen niet gevaarlijk zijn, zoals een verkoudheid of griep (influenza), kunnen veilig worden onderzocht. Ziektes die mogelijk wel gevaarlijk zijn maar goed te behandelen, zoals malaria of een infectie met de darmbacterie *Salmonella*, kunnen met goede regels en protocollen toch bestudeerd worden . Uitgesloten van dit type onderzoek zijn ziektes die levensbedreigend en/of niet behandelbaar zijn, zoals HIV of Hepatitis C.

Malaria-infectiemodel

Voordelen van een gecontroleerd infectiemodel zijn er vooral voor armoede-gerelateerde infecties zoals malaria, waarbij de financiële middelen voor ontwikkeling van medicijnen beperkt zijn. Malaria is een ernstige infectie die wordt veroorzaakt door een parasiet overgebracht door malariamuggen. Jaarlijks krijgen meer dan 200 miljoen mensen een nieuwe infectie waarvan iedere minuut twee, met name jonge Afrikaanse kinderen, overlijden. Daarom zijn nieuwe medicijnen en een goed werkend vaccin dringend gewenst. Al enkele decennia is een gecontroleerd humaan malaria-infectiemodel beschikbaar in bepaalde centra in de wereld en daarmee zijn inmiddels enkele duizenden vrijwilligers besmet en behandeld. In Nederland werd dit model opgezet door het Radboudumc in Nijmegen en zijn tot op heden meer dan 380 vrijwilligers succesvol geïnfecteerd.

Vrijwilligers worden geïnfecteerd door muggen die zijn besmet met malariaparasieten. Deze muggen en malariaparasieten worden gekweekt in een laboratorium volgens gestandaardiseerde protocollen. De onderzoekers weten daardoor exact welke soort malariaparasiet vrijwilligers

krijgen en met welk medicijn ze goed te behandelen zijn.

Ongeveer een week na besmetting komt de parasiet, na verblijf in de lever, in het bloed en krijgt de besmette persoon koorts en griepachtige verschijnselen. Vanaf dat moment worden de vrijwilligers elke dag gecontroleerd op parasieten in het bloed en zodra de test positief is meteen behandeld met goedwerkende antimalaria geneesmiddelen. Een vrijwilliger die nog nooit eerder malaria heeft gehad en geen malariamiddel gebruikt, blijkt na ongeveer een week positief te worden. Gecontroleerde malaria-infecties zijn daarom goed voorspelbaar en reproduceerbaar en worden inmiddels wereldwijd geaccepteerd als een belangrijke manier om de effectiviteit van medicijnen of vaccins te bestuderen.

Voor het goede doel of geld?

Waarom zou je als vrijwilliger mee doen aan een malariastudie? Van de deelnemers wordt veel tijd en energie gevraagd en daarom staat er een financiële vergoeding tegenover. Voor vaststelling van deze vergoeding wordt een bepaalde systematiek gebruikt en voor de meeste malariastudies bedraagt de vergoeding 1000-2000 euro. Dit maakt deelname voor bijvoorbeeld studenten aantrekkelijk.

Vrijwilligers worden geworven via advertenties

Zou jij als vrijwilliger meedoen aan een malaria-studie?

en sociale media en krijgen verdere informatie op informatieavonden. Daar wordt uitgebreid stilgestaan bij het onderzoek: het doel en de opzet van de studie, alsmede de kans op ziekteverschijnselen en mogelijke risico's. De volgende fase betreft een uitgebreide medische keuring: deelnemende vrijwilligers moeten volledig gezond zijn. Als deze stappen succesvol zijn doorlopen en de vrijwilliger schriftelijk toestemming heeft gegeven kan deelname volgen. Na afloop van een studie worden de vrijwilligers gevraagd om anoniem een evaluatie in te vullen. Tot nu toe blijkt dat meer dan 90% van de deelnemers de informatievoorziening goed vindt en dat de belasting in overeenstemming is met de verwachtingen. Voorlichting en verwachtingspatroon spelen een belangrijke rol in hoe vrijwilligers hun deelname aan de studie beleven.

Bij deze evaluatie wordt ook gevraagd waarom wordt meegedaan met de studie. Hoewel de meeste deelnemers zonder de vergoeding waarschijnlijk niet mee zouden hebben gedaan, zijn de meesten oprecht geïnteresseerd en wordt deelname meestal als positief en zelfs gezellig ervaren. Deze malariastudies duren vaak maanden en er ontstaat een teamgevoel door wat er gezamenlijk wordt doorgemaakt.

Vertrouwen in de onderzoeksartsen en in professionele zorg en begeleiding is uiteraard van groot belang. Dat wordt gevoed tijdens de studie door continue uitleg met laagdrempelig contact over eventuele klachten. Aan de andere kant moeten de onderzoekers ook de vrijwilligers kunnen vertrouwen in het opvolgen van instructies. Dit wederzijdse vertrouwen is van groot belang voor een goede afloop van de studies.

Gecontroleerde infectiestudies in gezonde vrijwilligers vormen een speciale niche van klinisch onderzoek waar telkens een delicate balans moet worden gevonden tussen veiligheid voor de deelnemer en de toegevoegde waarde van de verkregen informatie.

Je laten prikken uit nieuwsgierigheid

DRS. JONA WALK

Studente Anieck Lomans deed in 2015 mee aan een malariavaccin-studie in het Radboudumc waarbij zij met malariaparasieten geïnfecteerd werd. Ruim een jaar later vragen we haar hoe ze terugkijkt op haar deelname aan dit klinisch onderzoek.

Een kooitje met bloedzuigende malariamuggen wordt tegen de arm van een vrijwilliger gehouden. De proefpersonen worden goed in de gaten gehouden. Wanneer malaria wordt geconstateerd, krijgen ze direct volledig genezende medicatie toegediend.

Waarom deed je mee aan de malariastudie?
"Voor een student is het altijd fijn om een zakcentje te verdienen, maar ik heb vooral uit nieuwsgierigheid en als leerervaring meegedaan. Zelf volg ik een medische studie waarbij je veel te maken krijgt met leerstof die voortkomt uit proefpersoon gerelateerde onderzoeken. Het leek mij dan ook interessant om zelf mee te maken hoe het is om proefpersoon te zijn."

Hoe vond je het om deel te nemen?
"Het onderzoek is mij heel goed bevallen. Niet alleen word je goed geïnformeerd en is alles goed geregeld, maar het was ook nog eens gezellig. Als je problemen had, werd daar goed naar geluisterd en ik heb me altijd op mijn gemak gevoeld. Het was natuurlijk spannend, omdat je niet wist of je in de placebogroep zat of dat je ziek zou worden. Toen ik uiteindelijk malaria kreeg, is dit mij erg meegevallen omdat wij van te voren goed waren geïnformeerd over mogelijke bijwerkingen en effecten."

Vind je dit soort onderzoek met mensen belangrijk?
"Terugkijkend op het onderzoek ben ik heel blij dat ik mee heb gedaan. Ik vind onderzoek naar malaria heel belangrijk. Onderzoek doen met mensen is noodzakelijk, hiermee boots je het beste het natuurlijke beloop van de ziekte na. Ik ben dan ook blij dat ik een steentje heb kunnen bijdragen."

Onverwachte bijeffecten

DR. CHRISTINE GISPEN-DE WIED EN DR. JOAN DECKERS

In 2010 werd het geneesmiddel Rosiglitazone van de markt gehaald. Dit middel tegen suikerziekte (diabetes) bleek bij langdurig gebruik het risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten te verhogen, terwijl een goede behandeling van suikerziekte dit risico juist probeert te verminderen. Rosiglitazone was al 11 jaar op de markt. Twee jaar eerder werd het middel Rimonabant van de markt gehaald. Rimonabant was een geneesmiddel met een nieuw werkingsmechanisme tegen vetzucht (obesitas). Kort na marktintroductie werd het optreden van depressieve klachten gemeld en later zelfs vijf zelfdodingen. Rimonabant is 1 jaar op de markt geweest.

Twee voorbeelden waarbij je je afvraagt: hoe kan dit gebeuren? Waarom duurt het in het ene geval lang voordat je achter het verband tussen een bijwerking en het gebruik van een geneesmiddel komt en is het in het andere geval al binnen een jaar bekend? Wat weten we eigenlijk van bijwerkingen als een geneesmiddel op de markt komt en hoe wordt de relatie tussen bijwerkingen en geneesmiddelen daarna nog onderzocht?

Ziek door geneesmiddelen

Bijwerkingen in de bijsluiter

Voordat een geneesmiddel tot de markt wordt toegelaten, is het in een onderzoeksomgeving al uitgebreid bestudeerd bij mensen. In de laatste fase van het geneesmiddelenonderzoek gebeurt dit bij patienten die de ziekte hebben waarvoor het middel bedoeld is. We noemen dit het fase-3-onderzoek. Afhankelijk van het geneesmiddel, de aard van de ziekte en de uiteindelijke doelgroep duren deze studies korter of langer. In het geval van het middel tegen overgewicht duurden de studies één jaar, voor het middel tegen suikerziekte twaalf weken. Niet alleen het effect, maar ook de bijwerkingen moeten goed in kaart gebracht worden en gevolgd in de tijd. Bijwerkingen die bekend worden tijdens het onderzoek, worden opgenomen in de bijsluiter en ingedeeld naar hoe vaak ze voorkomen.

Hoe dicht je met dit fase-3-onderzoek ook bij de praktijk probeert te komen, de patiënten die onderzocht worden, blijven een geselecteerde groep die het middel in precies omschreven omstandigheden gebruikt. Uiteraard wordt daarbij geprobeerd de uiteindelijke omstandigheden zo goed mogelijk na te bootsen. In de praktijk wordt het nieuwe geneesmiddel gebruikt door patiënten die mogelijk ook nog andere aandoeningen hebben en/of het geneesmiddel langer gebruiken dan dat het onderzocht is in de studies. Dit betekent dat het middel goed gevolgd moet worden als het eenmaal op de markt is.

Bijwerkingen op lange termijn

De farmaceutische industrie is verplicht bijwerkingen actief na te gaan bij voorschrijvers en gebruikers, deze gegevens regelmatig te analyseren en te laten toetsen door de geneesmiddelenautoriteiten. Voor Nederland is dit het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG, www.cbg-meb.nl). Aangezien het CBG ook verantwoordelijk is voor de toelating van geneesmiddelen, is er in Nederland een organisatie waar artsen en patiënten specifiek *bijwerkingen* kunnen melden: het bijwerkingencentrum Lareb (www.lareb.nl). Lareb rapporteert aan het CBG, dat vervolgens besluit, op basis van

Tijdens de college-vergaderingen worden alle besluiten rondom geneesmiddelen genomen.

alle beschikbare informatie, of het nodig is de bijsluiter aan te passen. Om ervoor te zorgen dat er in Europa zoveel mogelijk informatie beschikbaar komt, is er een Europese bijwerkingendatabank 'Eudravigilance'(www.ema.europa.eu). Deze wordt verplicht gevuld door de farmaceutische industrie en door de Europese lidstaten. Dit is onder andere het resultaat van de nieuwe wet op de Geneesmiddelenbewaking die in 2012 van kracht werd.

Per jaar komen er alleen al bij het Lareb 22.000 meldingen binnen. Voor alle rapportages wordt de vraag gesteld: hoe is de kwaliteit van de melding en is er inderdaad sprake van een verband tussen de bijwerking en het geneesmiddel? Pas als dit is uitgezocht, weet je of er echt sprake is van een probleem.

In het geval van Rimonabant (tegen vetzucht) waren 'depressieve klachten' al bekend: deze bijwerking bleek in de praktijk sterker te zijn dan verwacht. Bij Rosiglitazone (suikerziekte) daarentegen bleken er langetermijnbijwerkingen op te treden die eigenlijk niet waren te voorspellen. Dat is mede de reden dat het lang geduurd heeft voordat duidelijk was dat de voordelen van het middel niet meer opwogen tegen de nadelen.

Goed en veilig gebruik

Het uitgebreid blijven volgen van bijwerkingen gedurende de hele levenscyclus van een geneesmiddel is een noodzakelijke aanvulling op gerandomiseerd onderzoek; dat zegt vooral iets over de werkzaamheid. Het onafhankelijk melden van bijwerkingen door voorschrijver en patiënt, zoals dat in Nederland bij het Lareb gebeurt, is een noodzakelijke aanvulling op de meldingen van de farmaceutische industrie en maakt het mogelijk een genuanceerde afweging te maken over extra waarschuwingen en of een middel wel of niet op de markt kan blijven.

Gelukkig komen verrassingen niet zo vaak voor en worden gegevens uit de praktijk steeds beter gebruikt om in te schatten wat van een geneesmiddel verwacht kan worden als het op de markt gaat komen. Dat is pure winst voor goed en veilig gebruik van geneesmiddelen.

Biobanken vol lichaamsmaterialen, miniorganen in kweekschaaltjes of thuistrials met apps. Gaat onderzoek met mensen radicaal veranderen?

4 Nieuwe ontwikkelingen

Vanaf de bank meedoen met medisch onderzoek via een app, of onderzoek via biobanken vol ingevroren lichaamsmaterialen en afbeeldingen van röntgenonderzoek, scans, echo's, of via weefselkweken in de vorm van miniorgaantjes en waardevolle gegevens opgeslagen in computers. Onderzoek dat nog volop in ontwikkeling is, en minder belastend voor de mens. Ook bestaand onderzoek eerst grondig bekijken voordat een nieuw onderzoek wordt gestart, kan al veel onderzoek bij mens of dier besparen. Wie weet, zijn straks voor de ontwikkeling van medicijnen en nieuwe behandelingen geen proeven met mensen en dieren meer nodig.

Doen we wel het goede onderzoek en doen we het onderzoek wel goed?

PROF. DR. ROB SCHOLTEN

ER WORDT ontzettend veel medisch-wetenschappelijk onderzoek gedaan. Per jaar gaan er alleen al in Nederland miljarden euro's in om. De meest geraadpleegde database van wetenschappelijke publicaties Pubmed bevat momenteel meer dan vier miljoen verwijzingen naar artikelen over de werkzaamheid van medische behandelingen (*randomised controlled trials; RCT's*) en per dag komen er vele artikelen bij. Maar is al dat onderzoek wel nodig? En is al dat onderzoek wel goed uitgevoerd?

Onderzoeksafval

In 2014 verscheen in het prestigieuze medische tijdschrift The Lancet een serie artikelen over *research waste* oftewel verspilling van onderzoek. Met 'verspilling' bedoelden de schrijvers onderzoek waarop eigenlijk niemand zit te wachten, onderzoek dat uitkomsten betreft die niet direct van toepassing of van belang zijn voor patiënten, onnodig onderzoek naar behandelingen waarvan de werkzaamheid (of de onwerkzaamheid) allang is aangetoond en onderzoek van slechte kwaliteit (dat daardoor onjuiste resultaten oplevert) of slecht beschreven onderzoek waardoor de lezer niet kan bepalen hoe het onderzoek precies is uitgevoerd en wat de kansen op onjuiste resultaten zijn.

Een voorbeeld van onnodig onderzoek (in dit geval bij vroegbevallingen) werd al in de eind jaren

tachtig van de vorige eeuw door Sir Iain Chalmers gepresenteerd en is opgenomen in het logo van The Cochrane Collaboration (zie kader), nu kortweg 'Cochrane' genoemd. Chalmers, een van de oprichters van Cochrane, hield in navolging van de naamgever Archie Cochrane een krachtig pleidooi voor het systematisch bijhouden van de medisch-wetenschappelijke literatuur. Door systematisch te kijken naar de resultaten van eerder uitgevoerde onderzoeken, kan men zich veel sneller bewust worden van het nut (of het ontbreken daarvan) van een behandeling.

Chalmers en collega's hielden later tevens een vurig pleidooi om subsidieaanvragen voor nieuw onderzoek altijd vooraf te laten gaan door een systematische review waaruit de noodzaak voor het te initiëren onderzoek blijkt. Enkele medisch-wetenschappelijke tijdschriften vereisen ook de vermelding van een systematische review in publicaties van nieuwe RCT's en vragen de auteurs tevens in de discussieparagraaf een passage op te nemen waarin de in de inleiding genoemde review wordt geactualiseerd. Helaas worden deze handelwijzen nog niet massaal toegepast. In Nederland vragen subsidiegevers van wetenschappelijk onderzoek slecht sporadisch om een systematische review.

Cochrane

Het diagram bevat een zogenoemde meta-analyse van zeven onderzoeken (roze balkjes) naar het effect op de sterfte van de baby van een kortdurende behandeling met corticosteroïden (bijnierschorshormonen) van zwangere vrouwen die op het punt stonden te vroeg te baren. De meta-analyse (roze vierkantje) laat zien dat een eenvoudige behandeling met corticosteroïden de sterfte onder te vroeg geboren kinderen met ca. 30% doet verminderden. Deze zeven onderzoeken waren uitgevoerd tussen 1972 en 1989 en men had dus al in 1989 kunnen en moeten weten dat corticosteroïden zo effectief waren voor deze indicatie. In die periode werd nog niet zo systematisch gekeken naar de resultaten van eerder uitgevoerde onderzoeken, waardoor men zich helemaal niet bewust was van het nut van deze behandeling.

Cochrane Netherlands

Controle door voorregistratie

Een middel om overbodig onderzoek te voorkómen is het vooraf (prospectief) registreren van onderzoek, nog voordat de eerste deelnemer geïncludeerd wordt. Hiermee kan een subsidieverstrekker nagaan, of reeds onderzoek op dit gebied wordt uitgevoerd en of het nieuw uit te voeren onderzoek daarop een aanvulling is. Een bijkomend voordeel van prospectieve registratie is, dat geregistreerd is hoe een onderzoek uitgevoerd zal worden. Achteraf kan dan nagegaan worden, of men zich hieraan gehouden heeft of dat gaande het onderzoek de aanpak mogelijk gewijzigd is (met of zonder boze opzet). Ook kan het uitblijven van openbaarmaking van de resultaten van onderzoek opgespoord worden.

Er zijn wereldwijd vele erkende prospectieve trialregisters, maar het vooraf registreren van nieuwe onderzoeken gebeurt nog steeds op vrijwillige basis. Een ingreep van de ICMJE (een internationaal verbond van medisch-wetenschappelijke tijdschriftredacteuren) in 2005 heeft registratie vooraf een enorme *boost* gegeven, maar anno 2017 is het nog steeds mogelijk om een onderzoek niet aan te melden. Bij sommige trialregisters is het zelfs mogelijk om reeds afgeronde onderzoeken alsnog (retrospectief) aan te melden. Het hoeft geen betoog dat de uiteindelijke voordelen en betrouwbaarheid van zo'n registratie (voorkomen van dubbel werk, transparantie en opsporen van selectieve publicatie) hiermee nogal gefrustreerd worden.

Meta-analyse vereist minimale dataset

Systematische reviews worden nog waardevoller als de resultaten in maat en getal kunnen worden uitgedrukt door het uitvoeren van meta-analysen. Hiermee wordt alle beschikbare *evidence* gebruikt om de effecten en neveneffecten van een behandeling heel nauwkeurig te schatten. Deze kwantificering maakt het ook gemakkelijker om aanbevelingen voor de praktijk te formuleren met een afweging van de voor- en nadelen van een behandeling en met inachtneming van factoren als acceptatie door patiënten en zorgverleners, haalbaarheid in de Nederlandse situatie en kosten.

Om goed interpreteerbare systematische reviews te verkrijgen en meta-analysen uit te kunnen voeren moeten de verschillende onderzoeken wel allemaal dezelfde uitkomstparameters bestudeerd hebben. Dit moeten dan tevens uitkomstparameters betreffen die van belang zijn voor de patiënten en voor het opstellen van aanbevelingen voor de praktijk. Onderzoekers blijken echter zeer inventief te zijn in het selecteren en operationaliseren van uitkomstparameters voor hun eigen onderzoek. Zij lijken zich vaak niet veel aan te trekken van wat anderen eerder gedaan hebben.

Er worden al sinds tientallen jaren initiatieven ondernomen om afspraken te maken over welke typen uitkomst voor een bepaalde aandoening minimaal onderzocht zouden moeten worden (www.comet-initiative.org). Wil men ook nog andere uitkomsten bestuderen dan is dat uiteraard prima, zolang men zich maar aan die afgesproken minimale set houdt. Als iedereen zich aan deze afspraken zou houden zijn de onderzoeksresultaten van verschillende studies veel beter te gebruiken en is het effect van een behandeling op de belangrijkste uitkomsten veel beter te schatten. De implementatie van dergelijke *core outcome sets* verloopt echter nog erg langzaam.

Grieks-Amerikaanse epidemioloog en internist John Ioannidis stelt regelmatig de wetenschappelijk onderzoekspraktijk aan de kaak. Zo betoogt hij in 2005 in zijn spraakmakend artikel *Why Most Published Research Findings Are False* in *PLOS Medicine* dat wetenschappers hun onderzoeksgegevens zo slordig en sturend verzamelen en weergeven, dat de meeste gepubliceerde uitkomsten onjuist zijn.

Nieuw soort onderzoeksafval

Systematische reviews kunnen dus een uitstekend hulpmiddel zijn bij het selecteren en prioriteren van nieuw onderzoek en bij het actueel houden van de wetenschappelijke stand van zaken rond een bepaalde vraagstelling. In de laatste 10 jaar is de productie van systematische reviews dan ook exponentieel gestegen. Al die reviews zouden ons dus moeten helpen bij het beantwoorden van belangrijke klinische vragen en bij het bepalen van de noodzaak van nieuw onderzoek.

De immer kritische Grieks-*Amerikaanse* epidemioloog en internist John Ioannidis maakte onlangs echter overduidelijk, dat we met al die systematische reviews een nieuwe vorm van *research waste* gecreëerd hebben: een groot aantal reviews is volgens hem overbodig, slecht uitgevoerd, uitgevoerd door partijen die belang hebben bij de uitkomst, of wordt selectief gepubliceerd.

Tijdschriftredacties, onderzoekers, opdracht-

Systematische reviews creëren een nieuw soort onderzoeksafval.

gevers en onderzoeksbureaus lijken zich echter nauwelijks te bekommeren om het reeds bestaan van een goed uitgevoerde, recente review over de voorliggende vraagstelling en evident slecht uitgevoerde reviews worden gewoon gepubliceerd. Zo zochten wij onlangs voor een opdrachtgever naar systematische reviews betreffende de diagnostische waarde van onder meer coronaire CT-angiografie, een methode om kransslagaders rondom het hart te beoordelen bij mensen met stabiele pijn op de borst (angina pectoris). We vonden 20 reviews die in de afgelopen vijf jaar waren gepubliceerd, allemaal over hetzelfde onderwerp.

Systematische reviews lijken ook meer en meer gezien te worden als een eenvoudige en snelle manier van scoren: de uitvoering ervan is niet al te moeilijk, kost relatief weinig tijd en geld, de kans op publicatie is vrij groot en een systematische review wordt vaak geciteerd, wellicht zelfs vaker dan de oorspronkelijke onderzoeken zelf. In de woorden van Ioannidis is de productie van systematische reviews verworden tot een hele nieuwe industrie. Dus als we een systematische review hebben gevonden die we willen gebruiken voor het nemen van beslissingen, dan moeten we uiterst kritisch blijven kijken naar de kwaliteit ervan en ons niet laten misleiden.

Checklists met rapportage-eisen

Om vast te kunnen stellen of een onderzoek goed is opgezet en uitgevoerd (en dus of de resultaten ervan vertrouwd kunnen worden), is een goede en volledige rapportage van de methoden en resultaten van onderzoeken nodig. Hiertoe zijn voor de verschillende vormen van onderzoek-checklists gemaakt (zie www.equator-network.org), maar liefst 350 stuks. Deze checklists worden echter door slechts weinig tijdschriften gebruikt, waardoor de rapportage van veel onderzoeken nog steeds te wensen overlaat.

Samenvattend vindt nog steeds veel onderzoek plaats dat overbodig is, slecht is uitgevoerd, slecht is gerapporteerd en uitkomsten betreft die niet direct relevant zijn voor patiënten. Dat geldt niet alleen voor origineel onderzoek, maar ook voor systematische reviews. Daarnaast worden de mogelijke voordelen van systematische reviews, prospectieve registratie van onderzoeken en de talloze rapportage-eisen nog verre van volledig benut.

Voorkomen van overbodig en dubbel werk

Overbodig onderzoek kan voorkomen worden door daadwerkelijk gebruik te maken van goed uitgevoerde, hoogkwalitatieve, door onafhankelijke betrouwbare partijen uitgevoerde systematische reviews en het raadplegen van prospectieve trialregisters. Subsidieverstrekkers zouden in alle gevallen een systematische review ter onderbouwing van de noodzaak van het nieuwe onderzoek moeten eisen. Subsidieverstrekkers en medisch-

ethische commissies zouden prospectieve registratie van onderzoek verplicht moeten stellen.

De kwaliteit van het onderzoek kan verbeterd worden door het uitvoeren van onderzoek te laten ondersteunen door goed geschoolde methodologen en door striktere naleving van de regels van Goede Klinische Praktijken voor alle typen onderzoek. Manuscripten, die ter publicatie worden aangeboden, moeten niet alleen door inhoudsdeskundigen beoordeeld worden, maar ook door personen die voldoende zijn ingewijd in methodologie en statistiek. Tijdschriftredacteuren en referenten van manuscripten zouden de regels voor rapportage veel strenger moeten toepassen en de naleving ervan moeten controleren.

Tenslotte moet de overvloed aan overbodige systematische reviews ingeperkt worden en moeten we terug naar één van de belangrijkste uitgangspunten van Cochrane: voorkomen van dubbel werk.

Er vindt nog steeds veel onderzoek plaats dat dubbel is uitgevoerd, slecht is uitgevoerd, of slecht is gerapporteerd

Thuistrials

DR. ROBERT RISSMANN

Stel, een onderzoeker gaat binnenkort een dermatologisch onderzoek beginnen naar een nieuwe gel tegen eczeem. Dat betekent voor de patiënt: eenmaal daags smeren met de bewuste gel of een placebo en dat vier weken lang. De patiënten moeten regelmatig naar het onderzoekscentrum komen om metingen te laten verrichten en foto's te nemen. Op die manier is in een onderzoekssetting het effect van de behandeling goed te documenteren en aan te tonen.

Maar wat gebeurt er thuis?

Alhoewel zwaar wordt ingezet op goede meetmethoden in het onderzoeksinstituut heeft deze opzet nadelen. De patiënten komen vaak niet meer dan 1 tot 2 keer per maand bij de onderzoeker. Daarnaast is het bezoekje maar een heel kleine momentopname van het leven van een patiënt. Als onderzoeker wil je eigenlijk ook in de tussenperiode zoveel mogelijk informatie verkrijgen over het effect en de bijwerkingen van het middel. Verder is het niet zeker of de patiënt zich aan het voorgeschreven protocol houdt en, in het bijzonder voor dermatologische studies, of dagelijks de gel wordt opgebracht.

Uit onderzoek blijkt dat slechts de helft tot tweederde van alle patiënten instructies met betrekking tot medicatiegebruik correct naleven. Voor inname of aanbrengen van medicatie kan dat grote invloed hebben op de uitkomsten van het onderzoek. De vraag die wij ons bij het onderzoekscentrum CHDR drie jaar geleden dan ook stelden was: hoe kunnen wij gewenste en ongewenste effecten op een eenvoudige manier meten in de thuissetting?

Het antwoord is voor de hand liggend, tegenwoordig heeft bijna iedereen een heel nauwkeurige meetapparaat bij zich: de mobiele telefoon. En dat 24 uur per dag, zeven dagen in de week. Samen

App om thuis mee te doen aan huidonderzoek.

met een bevlogen geneeskundestudent uit Leiden gingen we zelf apps ontwerpen, bouwen en testen.

Monitoren en testen via apps

Een dermatologisch onderzoek leent zich uitstekend voor allerlei eenvoudige metingen via de mobiele telefoon: patiënten kunnen foto's maken van de aangedane huid en ze kunnen aangeven hoeveel last ze hebben van een bepaald symptoom, zoals jeuk. Deze gegevens kunnen dagelijks nauwkeurig gemeten en verzameld worden. Ook kan een app de patiënten eraan herinneren dat ze de gel moeten gebruiken. Vooral bij lokale therapie met gels, zalven en crèmes is dit een groot voordeel. De patiënt stelt aan het begin van de studie zelf in op welke tijd van de dag hij of zij de medicatie wil aanbrengen. Elke dag geeft de app een reminder. De pop-up melding blijft zich elke 30 minuten herhalen totdat de persoon aangeeft dat de medicatie is aangebracht. Als bewijs wordt een foto gemaakt van de huid met de gel. De gegevens worden vervolgens gecodeerd doorgestuurd naar ons onderzoeksinstituut en daar veilig opgeslagen. De onderzoekers kunnen de patiënten in realtime volgen en contact opnemen als ze zien dat er dagenlang niets wordt geregistreerd in de app.

De ervaringen in de eerste vier studies naar verschillende dermatologische aandoeningen, waaronder eczeem en wratten, zijn heel overtuigend. Gegevens van de eerste 150 patiënten laten zien dat de smeertrouw (of de instructies in het protocol worden gevolgd) gemiddeld boven de 92% ligt. Dit is niet alleen een fraai resultaat, ook de proefpersonen zelf geven positieve feedback. Ruim 94% van de patiënten bevestigt dat ze de voorkeur geven aan de app boven een papieren-dagboek. Vooral omdat ze het eenvoudiger vinden om de gegevens digitaal bij te houden. Ruim tweederde van de patiënten zegt dat de reminderfunctie zinvol is. Ook al zijn dit nog eerste stappen, dit is veelbelovend voor de toekomst.

Smartphonerevolutie

In het medisch-wetenschappelijke onderzoek gaat de technische revolutie door smartphones

veel veranderen. Op dit moment testen we andere sensoren en apparaten, zoals een tremor-app voor patiënten met de ziekte van Parkinson, een hartpleister met elektrodes die via de telefoon continu hartfilmpjes kan maken, een bewegingsmeter om na een heupoperatie het herstel te volgen met een dagboekfunctie waarmee de patiënt kan bijhouden welke activiteit wanneer wordt uitgevoerd.

De technologische vooruitgang maar ook de acceptatie ervan maakt deze methodologie ook toepasbaar op heel grote schaal. Zo kunnen we relatief eenvoudig heel grote patiëntengroepen monitoren, wat de hoeveelheid onderzoeksgegevens vergroot en de representativiteit verbetert. Daarbij is het belangrijk om de meetapparatuur uitgebreid te testen ofwel te valideren. Dit om zeker te zijn dat de gegevens kloppen, want de patient voert nu zelf de meting uit. Een nadeel is dat de omstandigheden van de metingen onbekend zijn en dat de situatie thuis minder gecontroleerd is dan in de kliniek.

Ook de analyse en interpretatie van de grote hoeveelheid gegevens die gegenereerd wordt, is nog lastig. Daarvoor bieden relatief nieuwe ontwikkelingen als *big data*-analyse op termijn een oplossing. Het voordeel voor patiënten is dat de onderzoeken eenvoudiger, niet-invasief en minder belastend zijn, en ze voortdurend ondersteund worden. Dat zal helpen om interventies beter te kunnen testen en meer kennis op te doen.

Hoe dan ook, smartphones en apps zijn een grote verrijking voor wetenschappelijke vraagstellingen waarbij wij nu nog aan het begin staan van de metingen in de thuissetting.

Biobanken

PROF. DR. GERHARD ZIELHUIS

Voor veel chronische ziekten zijn geneesmiddelen op de markt die bij maximaal de helft van de patiënten helpen. De andere helft (of meer) van de patiënten ervaren niet de bedoelde effecten, wel de bijwerkingen van die geneesmiddelen. Wanneer artsen de mogelijkheid zouden hebben om van te voren te *voorspellen* welke patiënten baat hebben bij een bepaald middel en welke niet, dan zouden ze op basis van die prognose kunnen besluiten het middel niet aan laatstgenoemde groep te verstrekken. Dat bespaart deze patiënten de bijwerkingen en is voor de gezondheidszorg nog goedkoper ook.

Wanneer we bovendien zouden *begrijpen* waarom de ene patiënt wel en de andere niet reageert op een bepaald middel, dan zouden we daarmee wellicht ook een aanknopingspunt hebben voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Deze ambitie om de individuele reactie op een behandeling te voorspellen en te verklaren, vormt de basis voor het wetenschappelijk onderzoek naar '*personalized medicine*'.

Verzameling lichaamsmateriaal

De zoektocht naar specifieke kenmerken die de effectiviteit van een behandeling voorspellen of verklaren, zogeheten biomarkers, is niet alleen mogelijk geworden door recente technologische ontwikkelingen om genetische variatie te meten (DNA-sequencing) en grote hoeveelheden gegevens te analyseren (big data), maar ook door de opkomst van biobanken.

Biobanken zijn verzamelingen van lichaamsmaterialen (bloed, DNA, urine, tumorweefsel en dergelijke) en beelden (Röntgen, MRI, CT en dergelijke) van grote groepen goed gedocumenteerde patiënten of gezonde personen. Onderzoekers

Lichaamsmaterialen worden bewerkt onder gecontroleerde condities en opgeslagen in vriezers of containers met vloeibaar stikstof voor nader onderzoek.

kunnen deze materialen en gegevens gebruiken om bijvoorbeeld na te gaan waarom een bepaalde ziekte zich bij de ene patiënt (al of niet na behandeling) uitgesproken gunstig ontwikkelt terwijl andere patiënten een uitgesproken ongunstig ziekteverloop laten zien.

De schaal waarop biobanken zich ontwikkelen, is enorm toegenomen, inclusief de daaruit voortvloeiende logistieke, ethische en politieke uitdagingen. Er zijn inmiddels in Nederland meer dan 200 kleine en grote biobanken (zie kader).

Stille donoren

Deelnemers aan biobanken – de donoren – doen dat over het algemeen graag en vrijwillig, maar op het moment dat zij hun donatie doen, valt vaak nog niet precies te overzien welk onderzoek zij mede mogelijk maken. Ook zijn de deelnemers zich niet altijd volledig bewust van de betekenis van hun deelname. Denk bijvoorbeeld aan ouders van kleine kinderen die in de eerste weken na de geboorte een hielprik ondergaan om erfelijke aandoeningen op te sporen. Zijn zij zich bewust van het feit dat de overgebleven bloeddruppels door het RIVM bewaard worden voor wetenschappelijk onderzoek?

Veel ziekenhuizen en andere gezondheidsinstellingen hebben het beleid dat bloed, andere weefsels en gegevens, die verkregen zijn bij diagnostiek en behandeling, voor bonafide wetenschappelijk onderzoek gebruikt mogen worden, tenzij de patiënt daartegen bezwaar heeft gemaakt. Hoewel dit beleid op de website en in folders van het ziekenhuis staat beschreven, blijken maar weinig patiënten daarvan op de hoogte te zijn.

Privacy en toevallige bevindingen

Patiënten en gezonde deelnemers hebben doorgaans zelf geen voordeel van deelname aan biobanken. Ze doen het vooral om wetenschappelijk onderzoek en medische innovatie mogelijk te maken en daarmee bij te dragen aan het welzijn van toekomstige patiënten en burgers. Tegelijk zijn de risico's voor de deelnemers aan biobanken in het algemeen gering. Het belangrijkste risico van grootschalige opslag en gebruik van medische gegevens en lichaamsmaterialen is dat deze gegevens herleidbaar zijn tot een individu en daarmee potentieel in handen kunnen komen van instanties en personen die misbruik zouden kunnen maken van deze informatie. Biobanken nemen allerlei technische en organisatorische maatregelen om dit risico op schending van de privacy van de donoren te minimaliseren, maar helemaal zonder risico is het niet.

Een ander aspect van onderzoek van lichaamsmaterialen is dat op enig moment een toevallige bevinding wordt gedaan waarvoor geldt dat de betrokken persoon baat zou kunnen hebben bij die informatie. Denk bijvoorbeeld aan een erfelijke mutatie die is geassocieerd met een ziekte waarbij vroege behandeling nuttig is. Het ligt dan voor de hand deze persoon (via de huisarts of behandelend specialist) op de hoogte te stellen van de bevinding. Maar wat nu als de betreffende persoon dit helemaal niet wil weten?

Afspraken en regels

Vanwege dit soort risico's voor deelnemers, maar ook om gebruik van biobanken voor andere doeleinden dan bedoeld te voorkomen, gelden voor biobanken een aantal regels en afspraken. Behalve de Wet Bescherming Persoonsgegevens en een enkele bepaling in de Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst is er nog geen specifieke wetgeving voor deelname aan biobanken. De medisch-wetenschappelijke verenigingen hebben al wel jaren een gedragscode waarin het opzetten en gebruik van biobanken wordt genormeerd (www.federa.org).

Ook deze regels en afspraken staan echter voortdurend ter discussie, vooral onder juristen, ethici, informatietechnologen, biobankiers en onderzoekers. De stem van patiënten en burgers hoort daarin ook een rol te spelen. De variatie aan opvattingen die vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties en burgers hebben over dit onderwerp, is de moeite van het beluisteren waard. Er zijn bijvoorbeeld patiëntenverenigingen die zich sterk maken voor de opzet en het gebruik van ziektespecifieke biobanken. Hoe meer hoe beter. Er zijn echter ook volksvertegenwoordigers die op de rem trappen en bepleiten dat wettelijk wordt vastgelegd dat onderzoekers alleen de destijds verzamelde lichaamsmaterialen mogen gebruiken van deelnemers die alsnog instemmen met het gebruik voor betreffende wetenschappelijke studie.

Vertrouwen en bedenkingen

Uit (internationaal) onderzoek onder representatieve groepen patiënten en burgers weten we dat er in Nederland en Scandinavië een grote bereidheid bestaat om aan biobanken deel te nemen. De meeste mensen vertrouwen erop dat artsen, onderzoekers en gezondheidsinstellingen zorgvuldig en verantwoord omgaan met hun gegevens en lichaamsmaterialen en hebben geen behoefte daarover voortdurend geraadpleegd te worden. Tegelijk zijn veel mensen terughoudend of zelfs uitgesproken negatief over de mogelijkheid dat lichaamsmateriaal en gegevens uit biobanken gebruikt worden voor commerciële of justitiële doeleinden, of in handen komen van verzekeringsmaatschappijen of hypotheekverstrekkers.

In het algemeen spreekt uit de cijfers een grote mate van vertrouwen in instellingen die biobanken opzetten, beheren en inzetten voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. In Zuid-Europese

Biobanken spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van personalized medicine

Nederlandse biobanken

Er zijn in Nederland meer dan 200 biobanken, grote en kleine verzamelingen van materialen en gegevens van patiënten en gezonde personen die voor korte of langere tijd zijn gevolgd. Voor een overzicht zie www.biobanken.nl en www.bbmri.nl. Enkele voorbeelden:

Lifelines is een populatiebiobank, waarin 165.000 inwoners uit Groningen, Friesland en Drenthe uit drie generaties deelnemen. Van alle deelnemers zijn gegevens verzameld over onder andere ziekten, leefstijl, gezondheid, medicijngebruik, voedingsgewoonten en zijn metingen verricht van onder andere bloeddruk, lengte, gewicht, longfunctie, hartfunctie en bloed- en urinewaarden. Deelnemers aan Lifelines zijn uitvoerig geïnformeerd voordat ze het deelnemersformulier hebben getekend. Daarbij blijkt voor velen het element van een 'gezondheidscheck' minstens zo belangrijk als het feit dat hun lichaamsmaterialen en gegevens worden ingezet voor internationaal onderzoek naar gezond ouder worden. Deelnemers worden tenminste 30 jaar gevolgd met uitgebreide metingen om de 5 jaar. Inmiddels hebben vele onderzoekers in binnen- en buitenland reeds met de materialen en gegevens van Lifelines onderzoek gedaan.
www.lifelines.nl

Het Parelsnoer Instituut is een platform voor klinische biobanken, mogelijk gemaakt door de Nederlandse Federatie van UMC's (NFU) als vertegenwoordiger van de acht Nederlandse Universitaire Medische Centra. Binnen de ziekenhuizen wordt na toestemming van patiënten met diverse ziektebeelden ('parels') extra bloed en weefsel afgenomen en een gestandaardiseerde lijst met persoonlijke en klinische kenmerken vastgelegd. Het gaat hierbij om ziekten als inflammatoire darmziekten, diabetes, reuma, leukemie, cerebrovasculair accident, erfelijke darmkanker en dementie. Het verloop van de ziekte wordt van alle deelnemende patiënten nauwkeurig vastgelegd. Patiënten hebben doorgaans zelf geen voordeel van deelname aan biobanken. Zij doen het vooral om wetenschappelijk onderzoek en medische innovatie mogelijk te maken en zo bij te dragen aan het welzijn van toekomstige patiënten en burgers. De eerste wetenschappelijke studies die gebruikmaken van deze materialen en gegevens zijn inmiddels gepubliceerd.
www.parelsnoer.org

landen, waar het vertrouwen in overheidsinstanties in het algemeen minder is, blijkt ook het vertrouwen in biobanken en instellingen voor toegepast medisch wetenschappelijk onderzoek lager.

Er zijn burgers en (toekomstige) patiënten met serieuze bedenkingen over de gevolgen van het onderzoek met 'big data', zoals een maatschappij waarin 'big brother' regeert. Soms zijn serieuze twijfels te horen of al dat geld dat wordt uitgegeven aan biobanken wel rendement oplevert en daadwerkelijk leidt tot verbetering van de gezondheidszorg en de volksgezondheid.

Anderzijds zijn er ook patiëntenvertegenwoordigers die pleiten voor een versnelling van het wetenschappelijk onderzoek. Zij pleiten er juist voor gegevens en lichaamsmaterialen van veel meer (toekomstige) patiënten te verzamelen, op te slaan en vrij beschikbaar te maken voor alle onderzoekers met een goed idee. Mark Bos, een in 2015 overleden kankerpatiënt, verwoordde het enkele weken voor zijn dood in een televisie-uitzending van RTL Late Night als volgt: 'het is al erg genoeg dat ik een ongeneeslijke vorm van kanker heb. Zorg dan in elk geval dat mijn gegevens en lichaamsmateriaal gebruikt worden voor onderzoek dat ertoe moet leiden dat toekomstige patiënten niet meer aan deze ziekte overlijden' (www.mysmallstep.com).

Professionele biobanken hebben oog voor de variatie in betrokkenheid van donoren en gaan verschillende partnerships aan met vertegenwoordigers van elk van de drie groepen: de activisten om de vaart erin te houden en op koers te blijven; de critici om te zorgen dat er geen ongelukken gebeuren en de bereidwillige donoren om voldoende materiaal te kunnen verzamelen.

Recht op experimentele medicijnen

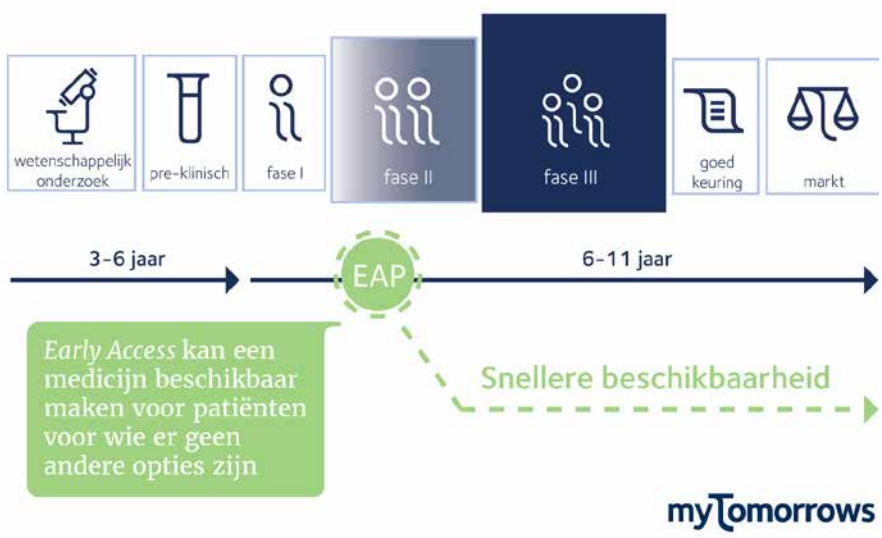
DR. ELINE BUNNIK, DR. NIKKIE AARTS EN RONALD BRUS, MD

Jaarlijks krijgen tienduizenden patiënten in Nederland te horen dat zij zijn uitbehandeld of lijden aan een ziekte die onbehandelbaar is. Terwijl sommige patiënten zullen berusten in hun lot, zullen andere patiënten gaan zoeken en zich afvragen: 'Is er dan *echt* niks? De ontwikkelingen in de gezondheidszorg gaan toch razendsnel?'

Patiënten en patiëntenverenigingen zijn steeds beter op de hoogte van nieuwe medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen. De vraag naar experimentele geneesmiddelen, die nog in een onderzoeksfase zijn, neemt dan ook toe. In Amerika heeft de 'right-to-try'-beweging ruchtbaarheid gegeven aan bestaande mogelijkheden voor toegang tot experimentele geneesmiddelen. In meer dan de helft van de Amerikaanse staten is inmiddels wetgeving aangenomen waarmee terminaal zieke patiënten het recht hebben om experimentele geneesmiddelen rechtstreeks te proberen, zonder tussenkomst van de autoriteiten. Ook in Europa krijgen farmaceutische bedrijven steeds meer aanvragen binnen van patiënten of hun behandelend artsen.

Toegangsregelingen en vergoedingen

In de meeste ontwikkelde landen bestaan er regelingen om patiënten die ernstig of levensbedreigend ziek zijn, toegang te kunnen geven tot experimentele geneesmiddelen (zie kader). Patiënten komen hiervoor pas in aanmerking als zij alle reguliere behandelingsopties hebben geprobeerd én niet kunnen deelnemen aan klinische studies, omdat zij bijvoorbeeld niet voldoen aan de inclusiecriteria. De behandelend arts moet de autoritei-



Vroege toegang tot experimentele geneesmiddelen is mogelijk voor patiënten die ernstig of levensbedreigend ziek zijn en niet in aanmerking komen voor deelname aan een klinische studie.

ten eerst om toestemming vragen: het is immers verboden om geneesmiddelen voor te schrijven die nog niet tot de markt zijn toegelaten.

Naar schatting maken op jaarbasis hooguit enkele tientallen patiënten gebruik van de regelingen voor vroege toegang in Nederland. Het gaat vooralsnog om een uitzondering. Dat is anders in sommige omliggende landen: in Frankrijk krijgen meer dan tienduizend patiënten jaarlijks toegang tot niet-geregistreerde, experimentele geneesmiddelen. In Turkije worden zo'n honderdduizend aanvragen per jaar behandeld. In die landen worden niet-geregistreerde middelen na goedkeuring van zo'n aanvraag ook gewoon vergoed.

Gebrek aan kennis

Dat in Nederland weinig gebruik wordt gemaakt van de regeling voor aflevering op artsenverklaring, heeft – naast het ontbreken van vergoeding – ook te maken met een gebrek aan kennis bij artsen en patiënten. Artsen kennen de weg vaak niet en bovendien is het doen van een aanvraag omslachtig en tijdrovend. Vroege toegang lijkt voorbehouden aan een selecte groep patiënten, die zeer goed geïnformeerd zijn of toevallig bij een specialist terechtkomt die daar werk van maakt. Een voormalig medewerker van de Amerikaanse gezondheidsautoriteit (FDA) vertelde ons in een interview: het waren vooral vrienden van *congressmen* die vroege toegang voor elkaar kregen. Het bedrijf myTomorrows probeert daar verandering in te brengen door patiënten en artsen wereldwijd via een online platform te informeren over de mogelijkheden en hen te helpen bij het doen van aanvragen voor '*expanded access*'. myTomorrows wil vroege toegang democratiseren: voor grotere groepen patiënten toegankelijk maken.

Nieuwe financieringsmodellen

Farmaceutische bedrijven willen niet altijd meewerken aan vroege toegang. Bedrijven worden in Nederland geacht de nieuwe middelen gratis ter beschikking te stellen, maar hebben soms onvoldoende productiecapaciteit of financiële draagkracht om de middelen te leveren. Er gaan geluiden op dat bedrijven ook buiten Frankrijk en Turkije een financiële bijdrage zouden moeten kunnen vragen om vroege toegang mogelijk te maken. Maar wie zal die bijdrage vervolgens betalen? Zorgverzekeraars vergoeden niet-geregistreerde zorg meestal niet en in Nederland is het maatschappelijk niet geaccepteerd om patiënten zelf te laten betalen voor gezondheidszorg. Samen met overheidspartijen zoekt myTomorrows naar nieuwe financieringsmodellen, niet alleen om individuele patiënten te helpen, maar ook om lagere prijzen voor nieuwe geneesmiddelen te realiseren, in het belang van toekomstige generaties patiënten en de samenleving als geheel. Als bedrijven het nieuwe geneesmiddel over een langere tijdsperiode kunnen verkopen, dan kunnen zij hun investeringen immers terugverdienen tegen lagere verkoopprijzen.

Valse hoop en zorgvuldige besluitvorming

Een veelgehoord argument tegen een breder gebruik van vroege toegang is dat het 'valse hoop'

biedt: er is nog onvoldoende bekend over de werkzaamheid van het middel en de kans dat de patiënt baat heeft bij het middel is beperkt. Bovendien zijn er veiligheidsrisico's: het experimentele middel kan ernstige bijwerkingen hebben. Kunnen kwetsbare patiënten wel *geïnformeerde toestemming* geven? Zijn deze patiënten niet veel meer gebaat bij berusting en acceptatie van hun naderend overlijden?

Hoe dan ook zal er altijd een groep patiënten zijn die bereid is risico's te nemen. Met de huidige ontwikkelingen in technologie, *big data* en transparantie, kunnen patiënten en hun artsen tegenwoordig beschikken over veel meer (experimentele) behandelopties dan voorheen, ook over landsgrenzen heen. Op basis van goede informatie en zorgvuldige besluitvorming, in samenspraak met de behandelend arts, moet het mogelijk zijn om patiënten met een *unmet medical need* desgewenst een laatste kans te geven, al is die nog zo klein.

Regelingen voor vroege toegang

In Nederland bestaan twee verschillende regelingen voor vroege toegang: de aflevering van niet-geregistreerde geneesmiddelen op artsenverklaring en het *compassionate use*-programma. Een *compassionate use*-programma wordt meestal geïnitieerd door het farmaceutische bedrijf zelf en wordt beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het gaat vaak om middelen die succesvol zijn geweest in fase III studies en die aan onderzoeksdeelnemers gratis beschikbaar worden gesteld, ter overbrugging, tot het middel op de markt beschikbaar komt.

De regeling voor aflevering op artsenverklaring is bedoeld om een uitzondering te maken voor een individuele patiënt, wanneer een behandelend arts ervan overtuigd is dat het potentiële medische voordeel van een nieuw middel opweegt tegen de risico's. Een aanvraag wordt ingediend door de behandelend arts, vaak in samenwerking met een ziekenhuisapotheker, en wordt beoordeeld door de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Patiënten kunnen alleen gebruik maken van deze regelingen als er echt geen geregistreerde alternatieven beschikbaar zijn en als zij niet in aanmerking komen voor deelname aan lopende klinische studies. Dergelijke regelingen ontstonden in binnen- en buitenland ten tijde van de HIV/aids epidemie in de jaren '80, toen aidspatiënten in grote getale stierven terwijl veelbelovende, potentieel levensreddende middelen nog in ontwikkeling waren. Patiënten hadden de tijd niet om te wachten op de resultaten van langlopende klinische studies en markttoelating door de registratieautoriteiten.

Via een artsenverklaring kan men bij uitzondering toegang krijgen tot een niet-geregistreerd geneesmiddel.

Zijn dierproeven nog nodig?

PROF. DR. MEREL RITSKES-HOITINGA EN DR. ROB DE VRIES

Veel van onze medische vooruitgang is mede te danken aan dierproeven. Studies met dieren helpen te begrijpen hoe ziekten ontstaan en hoe we ziekten kunnen behandelen en voorkomen. Daarnaast worden proefdieren ingezet om de werkzaamheid en veiligheid van mogelijke nieuwe geneesmiddelen te testen, zodat patiënten en gezonde vrijwilligers tijdens klinische studies aan zo laag mogelijke risico's worden blootgesteld.

Het ontwikkelen van nieuwe medicijnen voor de mens is een langdurig en kostbaar proces. Het duurt ten minste 10 jaar vanaf de eerste ontwikkelstap totdat een geneesmiddel op de markt kan worden gebracht na goedkeuring door instanties als het College Beoordeling Geneesmiddelen (CBG; Nederland), European Medicines Agency (EMA; Europa) en Food and Drug Administration (FDA; Verenigde Staten). Deze instanties baseren zich daarvoor op bewijs uit studies met proefdieren en mensen die de veiligheid en effectiviteit van het middel hebben aangetoond.

Moleculaire focus

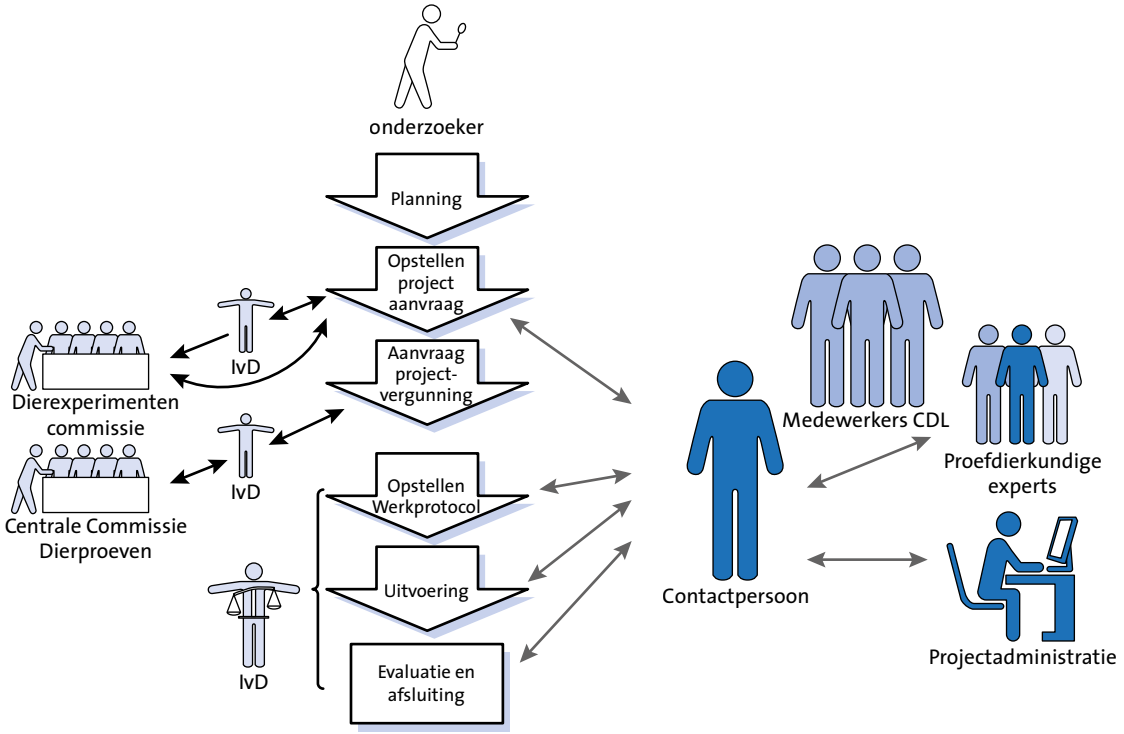
Sinds het jaar 2000 is een forse daling opgetreden in het aantal geneesmiddelen dat door de FDA wordt goedgekeurd, ondanks dat er volop onderzoek is gedaan. De vraag is waar dat door komt. Is het ontwikkelproces minder effectief geworden? Of zijn er andere verklaringen? Naast mogelijk stringentere goedkeuringsprocedures van overheidsinstanties waardoor minder geneesmiddelen de eindstreep halen, is er sprake van een meer moleculaire benadering van het farmaceutisch onderzoek. Bij deze zogenoemde *target-based*-benadering kijken onderzoekers met computermodellen of celkweken of een nieuwe stof aangrijpt op een receptor die een rol speelt in een ziekteproces. Is er een middel gevonden, dan wordt al vrij snel de stap naar klinische trials met vrijwilligers en patiënten gezet. Het lichaam als totaalsysteem is daarbij uit het oog verloren, terwijl die stof – behalve op de receptor – ook op veel andere lichaamsprocessen invloed kan hebben.

Een recent voorbeeld van een te groot belang hechten aan specifieke onderdelen van een ziekteproces en het geheel uit het oog verliezen, betreft de ziekte van Alzheimer. Na tientallen jaren onderzoek kondigde het Radboud ziekenhuis in Nijmegen begin 2017 aan te stoppen met onderzoek naar het eiwit dat plaques (amyloid-beta) vormt in de hersenen, een kenmerk van de ziekte van Alzheimer, omdat er nog steeds geen effectieve geneesmiddelen zijn gevonden. Jarenlang hebben onderzoekers deze weg gevolgd en er zijn vele dierproeven met Alzheimermuizen gedaan die deze plaques aanmaakten. De ziekte blijkt echter veel complexer, waarbij meer eiwitten, processen en andersoortige factoren een rol spelen.

Kwaliteit schiet te kort

Een andere verklaring voor het afnemende succes is dat uit systematische reviews blijkt dat de kwaliteit van rapportage en uitvoering van dierproeven ernstig tekortschiet. Mede door de beperkte ruimte die in gedrukte wetenschappelijke tijdschriften beschikbaar was om materiaal en methoden te beschrijven, is een traditie ontstaan om cruciale details van de uitvoering weg te laten. Daardoor zijn resultaten niet goed te interpreteren. Bovendien blijkt de onderzoeksopzet van dierstudies vaak niet te voldoen aan de geldende normen voor goed wetenschappelijk onderzoek: gerandomiseerd, geblindeerd en voldoende dieren om een mogelijk verschil tussen behandeling en controle aan te tonen (voldoende power). De toetsingscommissies die het onderzoeksvoorstel vooraf moeten toetsen, beschouwen een kritische evaluatie van de methodologische kwaliteit niet per definitie als

Als een onderzoeker een dierproef wil doen, moet hij daarvoor een vergunning hebben. Die wordt afgegeven door de landelijke Centrale Commissie Dierproeven, na een advies van de dierexperimentencommissie. Deze commissies beoordelen of het belang van het onderzoek opweegt tegen het gebruik van het benodigde aantal dieren en het ongerief waarmee de dieren tijdens de proef te maken krijgen. Dat gaat gepaard met veel papierwerk dat eerst moet worden besproken met de lokale Instantie voor Dierenwelzijn (IvD). Het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen (CDL) is een instituut dat het dierexperimenteel onderzoek uitvoert en input levert voor het onderzoeksvoorstel.



hun taak of hebben niet altijd de relevante expertise, bijvoorbeeld een statisticus, in hun geledingen.

De resultaten van dierproeven blijken mede daardoor slecht vertaalbaar naar de mens. Zo werden bij onderzoek naar middelen voor de behandeling van beroertes 375 stoffen gevonden waarvoor positieve resultaten in dierproeven waren gemeld. Hiervan zijn 97 middelen in klinische studies bij mensen onderzocht; één daarvan bleek echt te werken: een succespercentage van circa 1%. Uitgedrukt ten opzichte van het aantal positieve dierproeven is dit succespercentage nog maar 0.3%.

Bij multiple sclerose bleek het aantal werkzame middelen in de kliniek 4 op 1000 positieve resultaten uit dierproeven te zijn (0.4%). Dit is een uiterst mager resultaat. Zeker als je bedenkt dat hier veel proeven bij dieren maar ook bij mensen zijn gedaan.

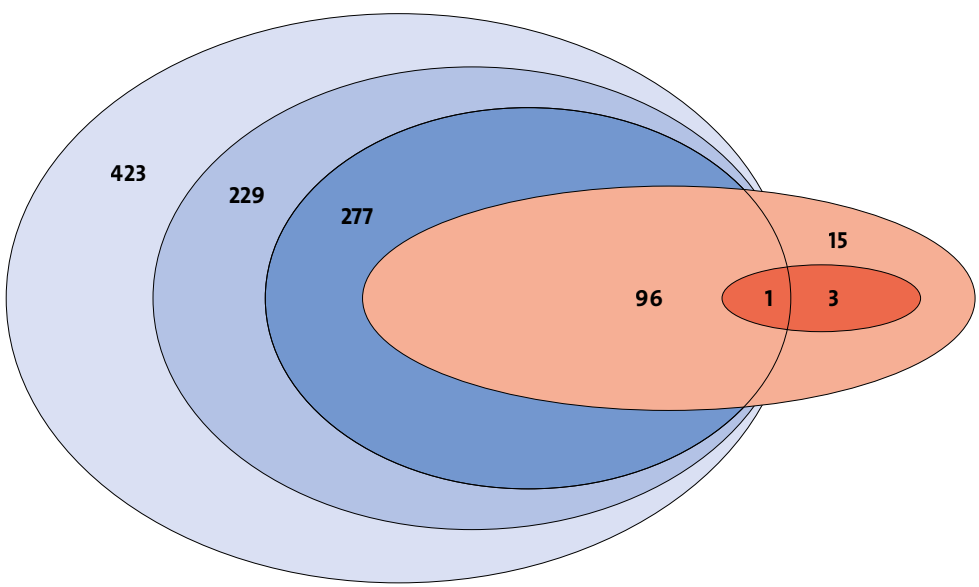
Die matige kwaliteit van rapportage van dierproeven is helaas niet nieuw. Dat het vroeger minder effect leek te hebben op de ontwikkeling van geneesmiddelen, kan komen doordat de eerste medicijnen het zogeheten 'laaghangende fruit' waren, waarop de al of niet geblindeerde en gerandomiseerde uitvoering van dierproeven niet zo veel invloed had. Nu kijken we naar details van complexere ziekten, waarvoor het cruciaal is dat de dierproeven goed opgezet zijn, om tot een werkend geneesmiddel te komen. Ook worden nieuwe geneesmiddelen tegenwoordig vaak vergeleken met reeds bestaande goede geneesmiddelen die als controle dienen, dus het bewijzen dat een nieuw middel beter is, wordt daarmee steeds lastiger. Ook de publicatiedruk kan ervoor zorgen dat proeven minder zorgvuldig worden uitgevoerd en gerapporteerd, want onderzoekers worden vooral beoordeeld op het aantal artikelen dat ze schrijven.

Wachten op de resultaten

Wat het succespercentage ook niet bevordert, is dat studies soms al bij de mens worden uitgevoerd zonder dat de resultaten van dierproeven bekend zijn. Vaak omdat er haast geboden is om patiënten een genezende behandeling te willen geven, of soms vanwege commerciële belangen. Dat dit verkeerd kan uitpakken heeft de beruchte PROPATRIA-trial (2008) in Nederland laten zien. Terwijl er nog relevante dierproeven in volle gang waren, werden de eerste patiënten met acute alvleesklierontsteking al met probiotica behandeld. In de behandelde groep stierven uiteindelijk meer mensen dan in de controlegroep. De METC had deze klinische proef al wel goedgekeurd. Uit een systematische review van dierproeven achteraf bleek dat er geen dierstudie was uitgevoerd met een vergelijkbare proefopzet als de klinische trial. Op dit moment zijn er geen eenduidige richtlijnen hoe een medisch-ethische commissie de resultaten uit dierproeven evalueert. Het lijkt voor de hand liggend om deze richtlijnen op te stellen.

Vertaalbaarheid

Het lage succespercentage kan ook liggen aan fundamentele biologische verschillen tussen mens en dier waardoor dierproeven zich slecht laten vertalen. Een dier wordt nu eenmaal nooit een mens en er zal altijd geëvalueerd moeten worden of het bewijs dat in dieren is gevonden ook geldend is voor de mens. Bovendien is de laatste jaren de focus op een nieuw type geneesmiddelen komen te liggen, de zogenaamde biologicals. Deze geneesmiddelen zijn soortspecifiek en werken bijvoorbeeld in op het humane afweersysteem, zoals monoklonale antilichamen. Specifiek humane middelen in dieren testen wordt daardoor heel ingewikkeld, omdat het afweersysteem van het dier deze stoffen per definitie als lichaamsvreemd ziet. Soms kun je een vergelijkbaar middel specifiek voor het dier ontwikkelen, maar dan test je dus eigenlijk een andere stof. De vraag doemt op of dierproeven dan nog wel zinvol zijn, als vervolgens blijkt dat de resultaten niet te vertalen zijn naar de mens. Misschien zijn we in dit geval wel beter af zonder dierproeven.



Het lot van 1026 mogelijke geneesmiddelen tegen beroertes die experimenteel zijn onderzocht. Hiervan zijn 423 stoffen alleen *in vitro* getest; 229 stoffen zijn *in vivo* getest zonder positieve resultaten in dierproeven; 277 stoffen met positieve resultaten in proefdieren zijn verder niet klinisch onderzocht; uiteindelijk zijn 97 stoffen klinisch getest waarvan 1 stof werkzaam bleek in de mens. Van 18 stoffen die niet gebaseerd zijn op preklinisch onderzoek (dus niet in vitro of in vivo) bleken 3 werkzaam.

Nieuwe wegen en alternatieven

Vanuit ethisch en maatschappelijk perspectief is er de wens om zo min mogelijk dierproeven te doen. Alternatieven voor dierproeven, zoals studies met computermodellen en menselijke cellen en weefsels, zouden meer ingezet kunnen worden om de vertaalbaarheid en het succes te verbeteren. Ook een methode als microdosering bij mensen biedt goede mogelijkheden om geen dierproeven meer te hoeven doen. Proefpersonen krijgen heel kleine hoeveelheden toegediend om effecten te meten, terwijl ze geen fysieke gevolgen ondervinden.

Onderzoek bij ziektes bij dieren in de diergeneeskunde is ook een goede methode om klinische toepassingen te kunnen ontwikkelen voor vergelijkbare ziekten bij mens en dier. Dit wordt ook wel One Medicine of One Health genoemd. Een praktijkvoorbeeld hiervan is het voor (huis)dieren ontwikkelen van botprothesen na verkeersongelukken.

Systematische reviews

Soms is nieuw proefdieronderzoek helemaal niet nodig. Het is dan voldoende om al het bewijs dat reeds voorhanden is, eerst kritisch op een rij te zetten via een systematische review. Reeds gepubliceerde studies kunnen zo al veel nieuwe resultaten opleveren. Dit had zelfs risicovolle experimenten bij de mens kunnen voorkomen. Er zijn helaas diverse voorbeelden bekend van klinische studies die gebaseerd waren op enkele positieve dierstudies. Achteraf bleek uit een systematische review van alle dierstudies dat deze positieve resultaten afwezig waren. Zo bleek het geneesmiddel Nimodipine, een bloedvatverwijder, geen effect te hebben bij mensen met beroertes; en leidde een behandeling om bloedstolling bij beroertes te verminderen (thrombolyse) tot ernstige bijwerkingen. Bij deze beide casussen werden achteraf systematische reviews van de dierproeven gedaan, waaruit bleek dat deze resultaten bij de mens voorspeld hadden kunnen worden als er kritischer naar de dierproeven was gekeken.

Systematisch reviews helpen ook bij de keuze van het meest geschikte diermodel voor het menselijke proces dat onder studie is, in plaats van te kiezen voor het meest gebruikte diermodel. Ook dit kan helpen om studies bij diersoorten die een lage vertaalbaarheid naar de mens laten zien te voorkomen. Het uitvoeren van systematische reviews voorkomt bovendien het onnodig herhalen van dierproeven en helpt de mens te behoeden voor onnodige en mogelijk schadelijke experimenten. Een systematische review van dierproeven zou daarom een logisch onderdeel vormen van een voorstel voor de eerste proeven met een nieuw middel bij mensen.

Syrcle

SYRCLE stimuleert het gebruik en de uitvoering van systematische reviews van dierproeven. Deze reviews verhogen de wetenschappelijke kwaliteit, verbeteren de vertaling van gegevens uit dierproeven naar de mens en voorkomen onnodige herhaling van dierproeven. De methode van systematische reviews wordt, gezien haar nut en effectiviteit, al sinds 1992 routinematig uitgevoerd voor klinische studies met mensen en gecoördineerd door de Cochrane Collaboration. SYRCLE (SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation) van het Radboudumc in Nijmegen is in 2012 opgericht. Omdat dierproeven worden ingezet om de veiligheid en effectiviteit van nieuwe behandelmethoden voor de mens te bepalen, is het bijzonder dat het zo lang geduurd heeft voordat deze methode ook voor dierproeven werd ingezet.

Van voorproevers en dierproeven tot

PROF. DR. JOS KLEINJANS

Vermoedelijk vanaf het prille ontstaan van de menselijke beschaving is er aandacht geweest voor de ontwikkeling van gifstoffen, uiteraard niet met de beste bedoelingen. De wereldgeschiedenis staat bol van voorbeelden van al dan niet geslaagde vergiftigingspogingen bij hoogwaardigheidsbekleders, bijvoorbeeld door gif-mengende echtgenotes van diverse Romeinse keizers. Zelfs in onze tijd zijn er gevallen zoals de dioxinevergiftiging van de Oekraïense presidentskandidaat Viktor Joesjtsjenko in 2004 en de moord met polonium op een voormalige medewerker van de Russische geheime dienst, Aleksandr Valterovitsj Litvinenkot, in 2007.

Vroeger onttrokken mensen hun gifstoffen aan de natuur; bijvoorbeeld het pijlgif curare, of arsenicum dat misschien gebruikt is om Napoleon te vergiftigen. Maar sinds de industriële revolutie synthetiseren mensen zelf chemische verbindingen, met bedoelde (oorlogsgassen zoals mosterdgas) of onbedoelde giftigheid (zoals bepaalde verfstoffen).

Toxiciteitsprotocollen

Met het toenemend besef dat chemische verbindingen gevaarlijk voor de gezondheid kunnen zijn groeide in de 20ste eeuw ook de behoefte om de toxiciteit van stoffen te controleren. Dit is geculmineerd in een uitgebreid testprotocol waaraan chemische stoffen onderworpen moeten worden voordat ze tot de markt toegelaten worden. Hierin spelen testen met muizen en ratten een centrale rol. Knaagdieren zijn immers net als de mens zoogdieren, ze zijn handzaam en gestandaardiseerd te fokken zodat er weinig variatie tussen de individuele dieren is.

Inmiddels hebben wij vele decennia ervaring met deze reeks van kortdurende en chronische experimenten die velerlei vormen van toxiciteit onderzoeken, van acute dood en orgaanschade tot kanker. Daardoor kennen wij nu ook de beperkingen van deze proefdiertesten, met name als het gaat om het daadwerkelijk betrouwbaar voorspellen van het risico op gezondheidsschade bij de mens.

Stap naar de mens

Nemen we geneesmiddelen als voorbeeld. Nadat het kandidaat-geneesmiddel een groot aantal testen op proefdieren heeft ondergaan, om zowel de genezende werkzaamheid als de veiligheid ervan te bepalen, breekt het moment aan waarop het in mensen onderzocht gaat worden. Vaak valt een dergelijke kandidaat alsnog uit.

In ongeveer 30% van de gevallen blijkt dit falen van kandidaat-geneesmiddelen toe te schrijven te zijn aan onbetrouwbare voorspellingen van veiligheid op basis van resultaten van proefdierstudies. Hiervan zijn alleszins dramatische – maar gelukkig zeldzame – voorbeelden bekend. In 1995 stierven onverwacht vijf van de 15 patiënten met chronische hepatitis B die gedurende 13 weken behandeld waren met een nieuw antiviraal middel Fialuridine, terwijl twee een levertransplantatie nodig hadden. In 2006 moesten zes vrijwilligers acuut op de intensive care opgenomen worden vanwege ernstige orgaanschade, nadat zij als eersten behandeld waren met een nieuw monoclonaal antilichaam TGN1412 dat de immunologische afweer zou moeten stimuleren en dat in apenstudies zelfs in een hoge dosering veilig was gebleken.

mensenkweekjes

Elke zichzelf respecterende middeleeuwse koning had een voorproever in dienst om te voorkomen dat een rivaal zijn eten vergiftigde. De voorproever moest het eten en drinken van de koning testen voordat de vorst het zelf op tafel kreeg. Zijn werk kon hem fataal worden. De taak werd gewoonlijk toevertrouwd aan een edele of een trouwe soldaat. Tijdens langdurige diners bewaakte de voorproever ook het bord, de beker en het bestek van de koning.

Dan is het dus zaak om betere modellen te ontwikkelen. De gemiddelde middeleeuwse vorst die zich van mogelijke vergiftigingspogingen bewust was, vertrouwde niet eens op proefdieren maar had een menselijke voorproever in dienst. Maar uitproberen van chemische verbindingen op mensen is tegenwoordig natuurlijk geen optie meer. 'Next best' zijn dan wellicht gekweekte menselijke cellen.

Nieuwe modellen

De eerste pogingen om met menselijke cellen voorspellende toxiciteitstesten te construeren, maakten gebruik van gemakkelijk te kweken cellen uit humane tumoren. Echter, kankercellen representeren natuurlijk niet de gezonde situatie. Daarom worden gezonde cellen toegepast bijvoorbeeld verkregen via postume orgaandonatie. Dit houdt wel in dat er voortdurend nieuw donormateriaal gezocht moet worden.

Menselijke stamcellen die in kweek uitgroeien tot cellen zoals deze in organen voorkomen, vormen daarvoor een oplossing. Hiervoor worden tegenwoordig zogenaamde induceerbare pluripotente stamcellen (iPS) toegepast uit donorhuid of -bloed. Technisch probleem is vooralsnog dat hooguit 30-50% van deze iPS-cellen in kweek uitgroeien tot orgaanspecifieke cellen. Aanpassing van de fysieke kweekomgeving helpt deze cellen verder de gewenste richting uit. Voorts, aangezien onze organen niet bestaan uit één enkel celtype worden meerdere orgaanspecifieke celtypes gezamenlijk in kweek gebracht die uitgroeien tot zogenaamde organoïden, minuscule organen op een kweekchip. Diverse *organs-on-a-chip* kunnen uiteindelijk gecombineerd worden tot een complete *body-on-a-chip.*

Hoe dan ook, het blijft onvermijdelijk dat voor het eerst een echt mens bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel toegediend krijgt. Het is dus zaak om voor het voortraject modellen ter beschikking te krijgen die beter dan de huidige proefdiertesten, voorspellen hoe mensen dan zullen reageren. De menselijke organoïden zullen daarbij helpen, met name als deze gecombineerd worden met de nieuwste 'omics technieken die ons vanwege de big data die ze genereren, in staat stellen om de moleculaire werkingsmechanismen van giftige stoffen met een verbluffende biologische diepgang te ontrafelen.

Wij zullen steeds meer nieuwe verbindingen ontwikkelen. Gelet op de recente technologische voortgang moet het echter mogelijk zijn om te bewerkstelligen dat die nieuwe verbindingen werkzamer en veiliger zijn.

Epiloog

PROF. DR. ADAM COHEN

Toen de arts William Withering in 1785 voor het eerst een aftreksel van de bladeren van vingerhoedskruid aan een patiënt met hartfalen gaf, zat hij vol twijfels. Wat als het middel de ziekte erger zou maken, of wat als de hevig kortademige patiënt zou overlijden en iedereen dan dacht dat het aan dit nieuwe middel had gelegen? Hij had er heel goed over nagedacht en allerlei proeven gedaan met dieren en minder zieke patiënten, dus hij durfde het aan. De verbetering van de vrouw die hij als eerste behandelde, was zo spectaculair dat vingerhoedskruid al snel deel uitmaakte van de schaarse effectieve behandelingen van die tijd en in iets meer hightechvorm nog steeds in de apotheek te vinden is.

Als er iets is waar de auteurs van dit cahier het over eens lijken te zijn, is het dat onderzoek met mensen onvermijdelijk is als we vooruit willen in de geneeskunde, want er is daar nog veel te verbeteren. Voor de veilige uitvoering van het onderzoek zijn goed opgeleide onderzoekers nodig en die hebben we in Nederland. Er zijn ook voldoende mensen nodig die vertrouwen hebben dat ze veilig als proefpersoon mee kunnen doen. Hun bijdrage is essentieel en het vertrouwen moet worden geborgd door goede wet- en regelgeving. Die hebben we ook in Nederland. Maar dat alles is nog geen reden tot zelfgenoegzaamheid.

De wet- en regelgeving is niet waterdicht en het opzetten van goed klinisch wetenschappelijk onderzoek is niet gemakkelijk. Er zijn veel valkuilen waar beginnende onderzoekers regelmatig in stappen, veel conflicterende belangen en veel mogelijkheden om de regels en afspraken die wetenschappers maken te ontduiken. Dat alles maakt het ook zo moeilijk om bij het interpreteren van wetenschappelijks onderzoeksresultaten de juiste conclusie te trekken. Gelukkig zijn er nog steeds verbeteringen mogelijk en die vinden ook plaats.

De toekomst van het onderzoek zou wel eens radicaal anders kunnen worden. Nu al kunnen we door speciale polshorloges en andere apparatuur diepe inzichten krijgen in gedrag en functies van proefpersonen en de smartphone op zich levert al meer gegevens dan we tot nu toe konden verkrijgen met in ziekenhuizen gebaseerde apparatuur. Ik voorspel dat het onderzoek steeds meer gewoon bij u thuis zal plaatsvinden, met steeds minder invasieve ingrepen en steeds minder belasting. De dilemma's waar u over heeft gelezen zijn van alle tijden, net als de ambitie van de onderzoeker en de proefpersoon om deel te mogen nemen aan dit fascinerende onderzoeksgebied.

Hersenonderzoek in het Donderscentrum in Nijmegen.

bio wetenschap + maatschappij

www.biomaatschappij.nl

Cadeautje!

Wilt u uw klanten informeren? Uw collega's verrassen? Denk eens aan een cahier! Neem contact op met BWM via 070-3495402 of bestellingen@biomaatschappij.nl. Bij afname van grote aantallen kan de prijs daarop worden afgestemd.

Ontdek met BWM de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biowetenschappen. Van diabetes tot biogrondstoffen en van hersenen tot evolutie. De cahiers zijn geschreven door topwetenschappers: objectief, scherpzinnig en verrassend.

Met BWM weet je meer!

Cahiers in 2017

- Rassenwaan
- Proeven met mensen
- Voortplantingsgeneeskunde
- Schimmels

Gratis lesmateriaal

BWM maakt ook lesmateriaal bij de cahiers.
Voor havo en vwo bovenbouw.
U kunt dit gratis downloaden via
www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/

Meer informatie

VWS-brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek: algemene informatie voor de proefpersoon. https://tinyurl.com/ktu06ek

1 Proeven in historisch perspectief

Experimenting with Humans and Animals. From Galen to Animal Rights, Anita Guerrini, Baltimore: The John Hopkins University Press, 2003.

Strangers at the Bedside. A History of How Law and Bioethics Transformed Medical Decision Making (3rd ed.) David J. Rothman, New Brunswick: AldineTransaction, 1991/2003.

Undue Risk. Secret State Experiments on Humans, Jonathan D. Moreno, New York: Routledge, 2001.

Dark Medicine. Rationalizing unethical medical research. Lafleur WR, Bőhme G, Shimazono S (eds.) Bloomington: Indiana University Press; 2007.

Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Eine Einfűhrung. Schulz S, Steigleder K, Fangerau H, Paul NW (Hrsg). Frankfurt am Main: Suhrkamp; 2006.

The World Medical Association Declaration of Helsinki 1964-2014. 50 years of evolution of medical research ethics. Wiesing U, Parsa-Parsi RW, Kloiber O (eds). Kőln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014.

The Body Hunters, Testing New Drugs on the World's Poorest Patients, Sonia Shah (2006): soniashah.com/books/the-body-hunters

The Constant Gardener (De Toegewijde Tuinier), John le Carré (2001)

Unethical human experimentation in the United States: https://tinyurl.com/6g4rbbl

2 De lange weg naar regelgeving

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO): wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2017-03-01

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek CCMO: www.ccmo.nl

E-learning Onderzoekswijs, over regels en procedures die gelden bij indiening en uitvoering van klinisch onderzoek: www.onderzoekswijs.nl

Informatie voor verrichters en uitvoerders van klinisch onderzoek: https://tinyurl.com/n4btpsn

Toetsingscommissies: www.ccmo.nl/nl/metc-s

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl

Bijwerkingencentrum Lareb: www.lareb.nl

Europese bijwerkingendatabank 'Eudravigilance': www.ema.europa.eu

Geïnformeerde weloverwogen toestemming ('informed consent'): doel of middel?, R. Schellings, F. Sturmans en A.G.H. Kessels, Ned Tijdschr Geneeskd. 1999;143:1033-7 www.ntvg.nl/system/files/publications/19991103300001a.pdf

Vijftig jaar Federa (1959-2009), een beknopte geschiedenis en vooruitblik van de Federatie van Medisch-wetenschappelijke Verenigingen. Verhoef P, Coebergh JWW, Jacobs JJL. Erasmus Publishing, Rotterdam 2012. https://www.federa.org/lustrumboek-0

Over zeggenschap lichaamsmateriaal: www.federa.org/gedragscodes
Het onsterfelijke leven van Henrietta Lacks. Rebecca Skloot. Amsterdam: uitgeverij Nieuw Amsterdam New York: Broadway Paperbacks, 2010.
Alliance for human research protection: ahrp.org

3 Proeven in de praktijk

Rapport TNS NIPO Ervaringen proefpersonen medisch-wetenschappelijk onderzoek: https://tinyurl.com/lb36atv
Informatie voor proefpersonen over rechten, toestemming geven, de wet en soort onderzoek: www.ccmo.nl/nl/proefpersonen
proefpersonen gezocht: www.proefpersonen.nl, qpsvrijwilliger.nl, www.proefbunny.nl, www.prahs.nl
Onderzoek met gecontroleerde humane infectiemodellen: www.youtube.com/watch?v=Jf8DywUJQ1E

Lopende onderzoeken met medicijnen of andere behandelingen
www.trialregister.nl: een register van Nederlandse onderzoeken waarvan de resultaten te zijner tijd gepubliceerd zullen worden in een vooraanstaand wetenschappelijk tijdschrift.
clinicaltrials.gov: een Amerikaanse site met een internationaal
overzicht van medische onderzoeken inclusief ruim zeshonderd Nederlandse onderzoeken.
www.ccmo.nl/nl/ccmo-register: de CCMO-database van beoordeelde onderzoeken

4 Nieuwe ontwikkelingen

Artikelenserie van de Lancet over onderzoeksafval: researchwaste.net/documents/articles/
The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. Ioannidis JPA. The Milbank Quarterly 2016;94:485-514
Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. DeAngelis et al. JAMA 2005;293:2927-2929.
Hoe sterk is het eenzame bewijs? Oratie RJPM Scholten, 2011, Universiteit van Amsterdam: www.oratiereeks.nl/upload/pdf/PDF-8331weboratie_Scholtendef.PDF
Initiatief voor standaardisatie meetresultaten bij medisch onderzoek: www.comet-initiative.org
Initiatief voor verbetering kwaliteit en transparantie van gezondheidsonderzoek: www.equator-network.org
Dierproeven: www.syrcle.nl
Verantwoordingsrede 2016: de huidige stand van zaken rond dierproeven: pdf, https://tinyurl.com/mrs46h7; youtube, https://tinyurl.com/l94exvw
Systematische reviews voor dierstudies: vimeo.com/142124487
Toxicogenomics-based cellular models. Alternatives to animal testing for safety assessment. J. Kleinjans (ed). Academic Press, Oxford, UK (2014).

Auteurs

Dr. Nikkie Aarts is postdoctoraal onderzoeker bij de afdeling Medische Ethiek en Filosofie van het Erasmus MC.

Dr. mr. Frans van Agt is hoofd van het bureau van de Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem – Nijmegen en als jurist verbonden aan het Radboudumc.

Herbert Anholts is teamleider Recruitment bij het Centre for Human Drug Research in Leiden.

Bernd Arents is voormalig voorzitter van de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) en patiënt-lid van de Autorisatiecommissie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Ronald Brus, MD, is oprichter en CEO van myTomorrows.

Dr. Eline M. Bunnik is medisch-ethicus en postdoctoraal onderzoeker bij de afdeling Medisch Ethiek en Filosofie van het Erasmus MC.

Prof. dr. Jan Willem Coebergh is emeritus hoogleraar Kankersurveillance aan het Erasmus MC in Rotterdam en was als voorzitter van de COREON en FEDERA eindverantwoordelijk voor de codes Goed Gedrag in 2004 en Goed Gebruik in 2002 en 2011.

Prof. dr. Adam Cohen is directeur van het Centre for Human Drug Research (CHDR) en als hoogleraar Klinische Farmacologie verbonden aan de Universiteit Leiden.

Dr. Joan Deckers is hoofd van de afdeling Geneesmiddelenbewaking van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Prof. mr. dr. Dick Engberts is hoogleraar normatieve aspecten van de geneeskunde aan de Universiteit Leiden en het Leids Universitair Medisch Centrum.

Dr. Jannes van Everdingen is voorzitter bestuur Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, directeur van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en adviseur bij het Zorginstituut Nederland.

Prof. dr. Joop van Gerven is interim-voorzitter van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum en verbonden aan het Centre for Human Drug Research in Leiden.

Dr. Christine Gispen-de Wied is hoofd van het Programmabureau Wetenschap van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Dr. ir. Astrid van de Graaf is freelance wetenschapsjournalist en science writer, gevestigd in Delft.

Dr. Ronella Grootens-Wiegers is postdoc bij het Athena Instituut van de faculteit der aard- en levenswetenschappen van de Vrije Universiteit in Amsterdam.

Dr. Irma Hein is kinder- en jeugdpsychiater en postdoc onderzoeker bij de Bascule, Centrum voor Trauma en Gezin, en het Academisch Medisch Centrum, afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, in Amsterdam.

Mr. dr. Rachel van Hellemondt is gezondheidsjurist en wetenschappelijk stafmedewerker bij het Centrum voor Ethiek en Gezondheid.

Jules Heuberger, MSc, is klinisch onderzoeker bij het Centre for Human Drug Research in Leiden.

Drs. Noortje Jacobs is wetenschapshistorica en promovendus bij de faculteit Cultuur- en Maatschappijwetenschappen van de Universiteit Maastricht.

Dr. Marcel Kenter is moleculair immunoloog en was van 1999 tot september 2012 de algemeen secretaris van de CCMO. Thans is hij directeur Paul Janssen Futurelab Leiden.

Prof. dr. Jos Kleinjans is hoogleraar Toxicogenomics aan de Universiteit van Maastricht.

Prof. dr. Evert van Leeuwen is hoogleraar medische ethiek aan het Radboudumc in Nijmegen.

Prof. dr. Mart van Lieburg is hoogleraar medische geschiedenis bij het Erasmus Universitair Medisch Centrum, Leiden Universitair Medisch Centrum en het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Prof. dr. Christian Olivers is hoogleraar Visuele Cognitie bij de afdeling Experimentele en Toegepaste Psychologie en voorzitter van de Vaste Commissie Wetenschap en Ethiek aan de Faculteit Gedrags- en Bewegingswetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam.

Dr. Robert Rissmann is apotheker-klinisch farmacoloog en directeur onderwijs bij het Centre for Human Drug Research in Leiden.

Prof. dr. Merel Ritskes-Hoitinga is hoogleraar Evidence-Based Laboratory Animal Science aan de Radboud Universiteit en hoofd van het onderwijs en -onderzoekcentrum SYRCLE (SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation) van het Radboudumc.

Prof. dr. Robert Sauerwein is hoogleraar Medische Parasitologie bij de afdeling Medische Microbiologie van het Radboudumc in Nijmegen.

Prof. dr. Rob J. P. M. Scholten is directeur van Cochrane Netherlands en hoogleraar Evidence Synthesis in Health Care bij het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijnsgeneeskunde van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht.

Mr. Evert-Ben van Veen is bestuurs- en gezondheidsheidsjurist, directeur van MedlawConsult en primair opsteller van de codes Goed Gedrag 2004 en Goed Gebruik 2002 en 2011.

Dr. Martine de Vries is kinderarts en medisch ethicus bij de Sectie Ethiek&Recht van de Gezondheidszorg van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Dr. Rob de Vries is onderzoeker systematische reviews van dierstudies bij het onderwijs- en onderzoekcentrum SYRCLE van de Radboudumc in Nijmegen.

Drs. Jona Walk is arts-onderzoeker bij de afdeling Medische Microbiologie van het Radboudumc in Nijmegen.

Prof. dr. Gerhard Zielhuis is epidemioloog en directeur van de Radboud Biobank en managing director Parelsnoer Instituut.

Illustratieverantwoording

Beeldresearch: B en U, Amsterdam

cover: iStockphoto

Patricia Nauta, Leiden: p. 3
Imageselect, Wassenaar: p. 4, 10, 28, 46 b
Sittrop Grafisch Realisatiebureau, Nijmegen: p. 5, 32 b, 46 0, 47, 77, 78
Hollandse Hoogte, Den Haag: p. 6, 27 0, 30, 39, 44, 70, 82
Wikimedia Commons: p. 8, 12, 17, 23
Courtesy of the McGovern Historical Center, Texas Medical Center Library, IC094 Medical Arts Publishing Foundation records / Boston Medical Library: p. 9
Getty Images: p. 13, 14, 55, 57
AHRP, New York: p. 16 l
Boekomslag: Human Guinea Pigs, Maurice Papworth, Beacon Press, 1967
Boekomslag: The Body Hunters, Soniah Shah, The New Press, 2006
ANP Photo, Rijswijk: p. 21
Jos van den Broek: p. 22-23
Shutterstock: p. 24, 31
Fotocollectie Anefo: p. 27 b
CCMO, Den Haag: p. 32 l
Dreamstime: p. 34, 50, 53, 60
Boekomslag: The Immortal Life of Henrietta Lacks, Rebecca Skloot, Crown, 2010: p. 36
iStockphoto: p. 37, 48, 52, 75
Nationale Beeldbank, Rotterdam: p. 41
Universiteit Leiden en Irene Cécile: p. 43
Michiel Plas, Den Haag: p. 56
Radboud university medical center, Nijmegen: p. 58
Radboudumc, Zorg in Beeld: p. 59
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport: p. 61
BBMRI-NL, Utrecht: p. 62, 72
Cochrane, Londen: p. 64
Standford University: p. 65
Fotolia: p. 66
CHDR, Leiden: p. 68
myTomorrows, Amsterdam: p. 74
SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation, www.syrcle.nl: p. 79
British Library: p. 81

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
werkt samen met:

KENNISLINK

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:

ZonMw

NWO

In dit nummer:

- Medisch onderzoek met proefpersonen
- Over wantoestanden en naoorlogse excessen
- Waarom wettelijke regelingen zo lang duren
- Het grote grijze gebied van gedragsonderzoek
- Onderzoeksafval en systematische beoordelingen
- Biobanken en thuistrials
- Zijn proefpersonen straks nog wel nodig?

Redactie:
Adam Cohen
Agnes van der Heide
Mariëtte van der Hoven
Jannes van Everdingen
Astrid van de Graaf

Met een voorwoord van Joop van Gerven

Al eeuwen lang voeren mensen proeven op mensen uit om te ontdekken hoe het menselijk lichaam er van binnen uitziet en werkt en om ziekten te begrijpen en te genezen. De geschiedenis laat zien dat de bescherming van de proefpersonen in eerste instantie veel te wensen overliet en de ethische toets der kritiek niet kon doorstaan. Tegenwoordig is dit geregeld via allerlei wetten en regels en buigen eerst ethische commissies zich naarstig over vele onderzoeksvoorstellen. Zo nemen jaarlijks vele gezonde personen en patiënten van te voren geïnformeerd en geheel vrijwillig deel aan medisch wetenschappelijk onderzoek.

Hierover vertellen auteurs uit verschillende disciplines van het medisch- en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek in dit cahier. Dit doen zij vanuit diverse invalshoeken: medisch-historisch, medisch-statistisch, organisatorisch, ethisch, juridisch en financieel. Zo ontstaat een actueel overzicht van de verschillende aspecten van mensgebonden onderzoek in ons land, met een terugblik naar een soms beschamend verleden en een kijkje in een onzekere toekomst.

bio wetenschap+ maatschappij

9 789073 196865