

²² Hanrahan-Cahuzak MH. Mum to mum. An evaluation of a community-based health promotion programme for first-time mothers in the Netherlands [proefschrift]. Wageningen: Wageningen Universiteit; 2002.

²³ Reijneveld SA, Vogels AGC, Brugman E, Ede J van, Verhulst FC, Verloove-Vanhorick SP. Early detection of psychosocial problems in adolescents: how useful is the Dutch short indicative questionnaire (KIVPA)? Eur J Public Health [ter perse].

²⁴ Vogels T, Reijneveld SA, Brugman E, Ede J van, Verhulst FC, Verloove-Vanhorick SP. Detecting psychosocial problems among 5-6 year old children in preventive child health care. The validity of a short questionnaire used in the assessment procedure for detecting psychosocial problems among children. Eur J Public Health [ter perse].

Aanvaard op 10 maart 2003

Een welkome handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

E. BORST-EILERS

Iedere Nederlander wordt geacht de wet te kennen en na te leven. Dat is echter makkelijker gezegd dan gedaan. Wetteksten zijn vaak moeilijk toegankelijk en worden bovendien gepubliceerd in een krant die slechts weinigen lezen: het *Staatsblad*. Degenen die een wet moeten uitvoeren, zijn dan ook gebaat bij een duidelijke, toegankelijke handleiding. Zo'n handleiding verscheen afgelopen najaar voor de medisch-ethische toetsingscommissies (MEC's), de zelfstandige bestuursorganen die de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) moeten uitvoeren.¹

Alvorens de handleiding te bespreken eerst enkele woorden over de voorgeschiedenis.

DE WETSGESCHIEDENIS

De WMO, die in december 1999 in werking trad, heeft een lange en moeizame politieke voorgeschiedenis.² De staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (WVC) Simons en de minister van Justitie Hirsch Ballin dienden al in 1992 een wetsvoorstel in, waarvan de hoofdlijn was dat medische experimenten met mensen slechts geoorloofd zijn na voorafgaande goedkeuring van het onderzoeksplan door een MEC en na op adequate informatie gebaseerde toestemming van de proefpersoon ('informed consent'). Deze hoofdlijn was niet omstreden en was eigenlijk niets anders dan het vastleggen van een in de voorafgaande 15 jaar gegroeide praktijk in de medische onderzoeksweld. In 1976 was immers in Leiden de eerste MEC opgericht, een initiatief van het stafconvent van het Academisch Ziekenhuis. Na 1980 waren ook elders in Nederland de toetsingscommissies als paddestoelen uit de grond geschoten, mede onder de invloed van bezielende Leidse hoogleraren als E.L.Noach en J.Bennebroek Gravenhorst.

Dat Simons en Hirsch Ballin hun wetsvoorstel desondanks niet vlot door het parlement konden loodsen, kwam doordat het voorstel onder bepaalde voorwaarden ook niet-therapeutische experimenten toeliet met

minderjarigen en wilsonbekwamen. De meerderheid van de Tweede Kamer had hier grote bezwaren tegen en voelde zich daarin gesterkt door het oordeel van de Raad van State. De Raad achtte het wetsvoorstel op dit punt namelijk strijdig met het Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke rechten (het zogenaamde BUPO-verdrag), omdat artikel 7 van dat verdrag bepaalt dat niemand zonder zijn in vrijheid gegeven toestemming aan medische of wetenschappelijke experimenten mag worden blootgesteld. De Nederlandse artsenwereld verdedigde daarentegen de opvatting dat zonder medisch-wetenschappelijk onderzoek de geneeskunde voor kinderen en wilsonbekwamen geen vooruitgang kan boeken, maar veel juristen deelden de opvatting van de Kamermeerderheid.

Het eerste paarse kabinet, dat in 1994 aantrad, probeerde deze impasse te doorbreken door een breed samengestelde commissie (onder voorzitterschap van L.C.M.Meijers) nog eens grondig naar deze problematiek te laten kijken, vanuit de juridische, de medische en de ethische invalshoek.³ De commissie beargumenteerde op zorgvuldige en overtuigende wijze dat in bepaalde uitzonderingsgevallen medisch-wetenschappelijk onderzoek bij kinderen en wilsonbekwamen toelaatbaar is en dat artikel 7 van het BUPO-verdrag, in het licht van de historische context, geen betrekking heeft op dergelijk onderzoek.

In 1996 dienden de ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Borst en van Justitie Sorgdrager een grondig gewijzigd wetsvoorstel in, waarin voor niet-therapeutisch onderzoek met mensen, die daarvoor zelf geen toestemming kunnen geven, een duidelijk 'neen, tenzij' werd vastgelegd. Het aldus gewijzigde wetsvoorstel werd in 1997 met algemene stemmen door de Tweede Kamer aangenomen. Begin 1998 nam de Eerste Kamer het wetsvoorstel zelfs aan zonder stemming. De WMO in zijn huidige vorm heeft dus een zeer breed politiek draagvlak.

DE CENTRALE COMMISSIE

Inmiddels had ook de praktijk van de medisch-ethische toetsingscommissies niet stilgelegen. Geleidelijk was de behoefte ontstaan om voor sommige onderzoeksvoor-

Mw.dr.E.Borst-Eilers, arts, Ruysdaellaan 21, 3723 CB Bilthoven.

stellen, bijvoorbeeld op het terrein van genterapie en onderzoek met embryo's, een centrale commissie in het leven te roepen, waarin de schaarse expertise op het terrein van deze onderzoekstechnieken en hun ethische implicaties gebundeld was. Daarom werd in 1989 door de minister van WVC Brinkman de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO) ingesteld. De KEMO werd ondergebracht bij de Gezondheidsraad en kreeg als taak om de plaatselijke MEC's van advies te dienen over bijzondere onderzoeksvoorstellen. Het advies van de KEMO was niet bindend en ook was er geen wettelijke verplichting om onderzoeken bij de KEMO aan te melden. Er was dus sprake van een lichte constructie, als overgang naar een wettelijk regime voor centrale toetsing.

Ook de WMO kent een landelijke commissie: de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO heeft als eerste taak het erkennen van de MEC's. Daarnaast moet de beoordeling van sommige onderzoeksprotocollen door de CCMO zelf geschieden. Het gaat dan om bepaald onderzoek bij wilsonbekwamen en minderjarigen en om onderzoeksvoorstellen inzake genterapie, xenotransplantatie en onderzoek met embryo's. De CCMO heeft hiermee een aanzienlijk steviger positie dan de vroegere KEMO.

DE HANDLEIDING

De *Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* is een initiatief van de CCMO. Zoals de commissie in het voorwoord schrijft, groeide al snel na het in werking treden van de WMO 'de behoefte aan een normstellend document, waarin op min of meer uitputtende wijze het geldende recht ten aanzien van de (werkzaamheden) van erkende MEC's wordt beschreven en op welke wijze daaraan door de MEC's invulling zou moeten worden gegeven'.

De *Handleiding* vormt tevens voor de CCMO het normstellende kader voor de beoordeling van de kwaliteit van een MEC, ten behoeve van de wettelijk vereiste erkenning door de CCMO.

De *Handleiding* bevat 4 hoofdstukken. Hoofdstuk 1 behandelt de organisatie en structuur van een MEC, hoofdstuk 2 de wettelijke verplichtingen en procedures, hoofdstuk 3 de beoordeling van onderzoeksvoorstellen en hoofdstuk 4 het kwaliteitsbeleid.

De *Handleiding* voorziet ongetwijfeld in een behoefte. De overgang van de vroegere toetsingscommissie van een zorginstelling naar een zelfstandig bestuursorgaan is namelijk niet gering. Niet alleen is de inhoudelijke kant van het werk daarmee vergaand geformaliseerd (het gaat nu immers om het hanteren van wettelijk vastgelegde criteria voor het beoordelen van onderzoeksvoorstellen), maar als zelfstandig bestuursorgaan is een MEC ook gehouden aan de bepalingen van de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP), van de Algemene Wet Bestuursrecht (AWB) en van de Archiefwet. Aan de invulling van al deze wettelijke verplichtingen en procedures is in de *Handleiding* een apart hoofdstuk gewijd (hoofdstuk 2). Een van die verplichtingen is met name voor de onderzoekers van groot belang: de beslistermijn.

Een MEC dient binnen 8 weken een besluit te nemen over een onderzoeksvoorstel. Bij een multicentrisch onderzoek wint de MEC binnen de beslistermijn bij de andere deelnemende centra uitsluitend advies in over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek.

In hoofdstuk 2 wordt ook opgesomd in welke gevallen een MEC niet bevoegd is tot een oordeel, maar de aanvraag aan de CCMO moet doorsturen. Het gaat dan om niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwame personen en om enkele vormen van wetenschappelijk onderzoek die vanwege schaarse deskundigheid bij Algemene Maatregel van Bestuur aan de CCMO zijn voorbehouden: (a) onderzoek naar genterapie; en (b) onderzoek naar xenotransplantatie (sinds februari 2000 geldt hiervoor overigens een moratorium op grond van een motie van de Tweede Kamer).

Hier bevat de *Handleiding* een ommissie: sinds het in werking treden van de Embryowet in juli 2002 mag ook wetenschappelijk onderzoek met embryo's uitsluitend door de CCMO worden beoordeeld.⁴

Hoofdstuk 3 gaat over het hart van het werk van een MEC: de beoordeling van onderzoeksvoorstellen. Hier komen ook alle aspecten aan de orde die tijdens het parlementaire debat voor zoveel ophef zorgden: onderzoek bij wilsonbekwamen en minderjarigen, vervangende toestemming, hoe te handelen bij verzet van een proefpersoon, de definitie van 'verwaarloosbaar' risico et cetera. Op al deze punten is de tekst helder en niet voor tweërlei uitleg vatbaar. Ook wordt nog eens duidelijk gesteld dat experimentele behandelingen buiten de reikwijdte van de wet vallen en dat zogenoemde 'seeding trials' door een MEC niet ontvankelijk dienen te worden verklaard als ze geen serieuze wetenschappelijke vraagstelling hebben (een seeding trial doet zich voor als onderzoek, maar is in wezen promotie van een geneesmiddel). Ook vrijblijvende advisering raadt de CCMO in deze gevallen sterk af, omdat daarmee toch de schijn wordt gewekt van wetenschappelijke en ethische goedkeuring.

Hoofdstuk 4, tot slot, behandelt het kwaliteitsbeleid. De CCMO stelt terecht dat – alle wettelijke regels ten spijt – de kwaliteit van de toetsing toch vooral wordt bepaald door het functioneren van de leden van de MEC. Ook toetsen blijft mensenwerk. De CCMO formuleert het aldus: 'De kwaliteit van een MEC is met name afhankelijk van de mate waarin de commissieleden geïnspireerd, kritisch, onafhankelijk en in goede onderlinge samenwerking de toetsing uitvoeren. Toetsing vergt de setting van een goed geïnformeerd, kritisch debat.' In dit vierde hoofdstuk komen visitatie, scholing, zelfevaluatie, jaarverslag, literatuurbesprekingen en klachtbehandeling aan bod als instrumenten van een continu kwaliteitsbeleid.

Hoewel de *Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* slechts 53 bladzijden telt (plus 150 bladzijden bijlagen), komt de lezer toch onder de indruk van de vele veranderingen die de nieuwe wet met zich meebrengt: geheel nieuwe verantwoordelijkheden, bevoegdheden, regels en procedures.

Al deze middelen worden echter zonder meer geheiligd door het doel: een betere bescherming van de rechten van proefpersonen. De CCMO stelt dan ook terecht dat de WMO dient te worden opgevat als een kans om een kwaliteitsimpuls te bewerkstelligen op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De CCMO heeft met haar heldere *Handleiding* de MEC's in staat gesteld om deze kwaliteitsimpuls zonder al te veel hoofdbrekens te realiseren.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

A welcome guide for evaluating medical research involving human subjects. – In 1999, the Dutch Medical Research Involving Human Subjects Act came into force. The principal aim of this Act is to provide protection for human subjects who take part in medical research. Medical research involving human subjects may only be carried out after it has been approved by a recognised medical ethics committee. A central committee

(Dutch acronym: CCMO) regulates the recognition of the local medical ethics committees and monitors their performance. For some types of research the protocol has to be reviewed by the CCMO itself. These are: non-therapeutic research involving children and mentally incompetent patients and research on gene therapy, xenotransplantation and embryos. The CCMO has recently published a guide for the local medical ethics committees. It presents an excellent overview of all the legal and practical aspects of the work of medical ethics committees. The guide is highly recommended.

LITERATUUR

- ¹ Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Den Haag: CCMO; 2002.
- ² Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Den Haag: Staatsblad 1998;161.
- ³ Meijers LCM, Boer J de, Gludemans van Gelderen I, Haveman MJ, Maas PJ van der, Schroten J, et al. Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 1995.
- ⁴ Embryowet. Den Haag: Staatsblad 2002;338.

Aanvaard op 24 maart 2003

Capita selecta

Foetale chirurgie: voor geselecteerde patiënten. De ervaringen van het Fetal Treatment Center in San Francisco

L.W.E.VAN HEURN EN M.R.HARRISON

Foetale chirurgie kan worden gedefinieerd als elke invasieve behandeling van het ongeboren kind of van de placenta bij intacte foetomaternale circulatie. Foetale operaties worden met succes uitgevoerd sinds 1981, toen percutaan een vesicoamniotische katheter bij een foetus met obstructie van de lagere urinewegen werd geplaatst.¹ In 1990 volgden de succesvolle intra-uteriene sluiting van een congenitale hernia diaphragmatica en de resectie van een congenitale cystadenomatoïde malformatie van de long.^{2,3} Sindsdien wordt foetale chirurgie met wisselend succes gebruikt bij een aantal foetale aandoeningen. In dit artikel bespreken wij de meest voorkomende indicaties voor foetale chirurgie en de resultaten hiervan. Daarbij baseren wij ons vooral op de ervaringen in het Fetal Treatment Center in San Francisco, VS, waar samen met het centrum in Philadelphia wereldwijd de meeste foetale operaties verricht worden.

University of California San Francisco, Fetal Treatment Center, San Francisco, VS.
Dr.L.W.E.van Heurn (thans: Academisch Ziekenhuis, afd. Chirurgie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht) en prof.dr.M.R.Harrison, chirurgien.
Correspondentieadres: dr.L.W.E.van Heurn
(e.vanheurn@urgery.azm.nl).

Zie ook de artikelen op bl. 927 en 931.

SAMENVATTING

- Foetale chirurgie, invasieve behandeling van het ongeboren kind, heeft voors en tegens. Foetale chirurgie is behandeling van keus bij een selecte groep patiënten.
- Bij obstructieve uropathie is door tegenvallende resultaten zelden indicatie tot intra-uteriene urinedrainage.
- Bij congenitale hernia diaphragmatica wordt door therapeutische occlusie van de trachea de druk in de luchtwegen groot en zo longhypoplasie voorkomen. Dit heeft bij kinderen met een slechte prognose waarschijnlijk een gunstig effect.
- Bij congenitale cystadenomatoïde malformatie van de long en hydrops foetalis wordt met resectie van de aandoening een overleving van 70% bereikt.
- Bij sacrococcygeaal teratoom en hydrops foetalis kan soms door intra-uteriene tumorresectie het leven van de foetus worden gered.
- Bij hoge myelomeningocele leidt intra-uteriene bedekking van het defect tot nu toe niet tot verbetering van de neurologische uitkomst.
- Bij tweelingtransfusiesyndroom is lasercoagulatie van de placentaire anastomosen waarschijnlijk beter dan periodieke amnionvochtreductie.
- De sterfte en de morbiditeit bij de zwangere door foetale chirurgie is laag.