

RAADGEVEND COMITE VOOR BIO-ETHIEK

INLEIDEND VERSLAG BIJ ADVIES NR 13 van 9 juli 2001 betreffende experimenten met mensen

INHOUDSTAFEL

A.	Doelstellingen en methode	2
B.	Definities	2
C.	Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen – ethische en juridische problemen	6
	1. Legitimiteit op basis van efficiëntie	6
	2. Zorgverlening en onderzoek	6
	3. De culturele context	7
	4. Problemen	8
	a. Een vraag inzake methodologie	8
	b. Onderzoek van de ethische vereisten – methodologie	8
	c. Samenhang tussen autonomie en kwetsbaarheid	9
	d. Het partnerschap	9
	e. De toestemming	9
	f. Verzekeringen	9
	g. Dienen alle protocols te worden beoordeeld door een commissie voor medische ethiek ?	10
D.	Het bestaande normatieve kader	11
E.	De commissies voor medische ethiek	12
	1. Samenstelling	12
	2. Onafhankelijkheid	12
	3. Aansprakelijkheid en verzekering	12
	4. Keuzes	13
	a. Een raadgevend of een dwingend advies ?	13
	b. Professionalisering van de commissies voor medische ethiek ?	13
	c. Herstructurering van de commissies voor medische ethiek in lokale en “regionale” commissies ?	13
	d. Mogelijkheid tot beroep ?	15
	e. Ethisch shoppen (forum shopping)	15
F.	Verloop van de evaluatie op ethisch vlak van een onderzoeksprotocol door de commissie voor medische ethiek	15
	1. De ethische rechtmatigheid van het doel	15
	a. Het project heeft een wetenschappelijk belang	16
	b. Een adequaat protocol wordt voorgelegd	16
	c. Er dient vooraf aan bepaalde vereisten te worden voldaan	16
	2. Evenredigheid van de middelen	16
	3. Bekwaamheid van de onderzoekers en de omgeving waarin het experiment gebeurt	17
	4. Vrije en geïnformeerde toestemming	17
	a. Informatie vooraf, als noodzakelijke voorwaarde voor een geïnformeerde toestemming	17
	b. Het bekomen van de toestemming	18
	5. Epiloog	19

A. DOELSTELLINGEN EN METHODE

Een ethische reflectie over een bepaalde activiteit (zoals *in casu* het experimenteren met mensen), houdt in dat nagedacht wordt over de *doeleinden* van deze activiteit en dat onderzocht wordt in hoeverre deze doeleinden de mens al dan niet ten goede komen : welke voordelen experimenten opleveren, wat men er mag van verwachten, welke risico's ze inhouden (zie deel C). Op deze wijze gaat men inzien welke *waarden* men dankzij deze activiteit wil verwezenlijken.

De analyse van doeleinden en waarden laat toe te bepalen welke *verwachtingen* men mag hebben ten aanzien van de actoren bij het experiment, welke *attitudes* vereist zijn en welke de *ethische vereisten* zijn, waaraan het *experiment* moet voldoen.

Het onderzoek naar attitudes en vereisten resulteert in een *debat* over de vraag of een *normatief kader* inzake experimenten met mensen wenselijk en zelfs noodzakelijk is (deel D). Het normatief kader bestaande uit de *ethische, deontologische en juridische regels* kan richtinggevend zijn voor de werkwijze die bij het experimenteren met mensen vereist is om de ethische kwaliteit ervan te waarborgen.

De opzet van het debat over het normatief kader is dubbel : enerzijds aantonen over welke ethische normen inzake experimenten met mensen, men in het Raadgevend Comité tot een consensus kan komen ; anderzijds er op wijzen in welke mate de ethische vereisten en normen die gelden voor de verschillende actoren, moeten bevestigd worden door rechtsregels.

B. DEFINITIES

Ethische reflectie, met een analyse van doeleinden en waarden en een formulering van normen voor een bepaalde activiteit, veronderstelt dat duidelijke en correcte begrippen gehanteerd worden.

Het Raadgevend Comité heeft zich bij de eigen invulling van de kernbegrippen laten inspireren door :

1. de Verklaring van Helsinki, aangenomen door de World Medical Association in juni 1964 (gewijzigd in Tokyo in oktober 1975, in Venetië in oktober 1983, in Hong-Kong in september 1989 en een laatste maal in Edinburgh in oktober 2000)
2. de Dictionnaire Permanent de Bio-éthique, Ed. Législatives, Montrouge, France
3. de Encyclopedia of Applied Ethics, Editor CHADWICK, R., 4 volumes, Academic Press, USA, 1998
4. de Good Clinical Practice Guidelines (G.C.P.) van de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH),
5. de Europese richtlijn 2001/20/EG van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, en
6. het artikel van ATLAN, H., "Distinctions nécessaires : l'innovation thérapeutique, l'expérimentation sur l'adulte, l'expérimentation sur

l'embryon", in het verzameld werk "*Expérimentation biomédicale et Droits de l'Homme*", PUF, Parijs, 1988.

Centraal staat het begrip *experiment*.

Experimenteren betekent *onderwerpen aan een proefneming*. De onderzoeker gaat uit van een hypothese, waarvan hij wil weten of ze, getoetst aan de feiten, standhoudt of integendeel, ontkracht wordt.

Het doel van het experiment is *kennisverwerving* ten voordele van de collectiviteit en de mensheid. Het middel om deze doelstelling te bereiken is de *experimentele strategie*.

Het voorliggende rapport zich tot experimenten met mensen : deze laatsten worden aangeduid als *proefpersonen*.

Er werd beslist om concrete situaties die bijzondere voorzorgen vereisen, omwille van de kwetsbaarheid van de personen, of omwille van de onmogelijkheid om de toestemming te bekomen (zie hiervoor het advies), later te behandelen.

Ieder wetenschappelijk experiment in de geneeskunde heeft een cognitieve bedoeling, aangezien het steeds kennis beoogt te verwerven. Vandaar is er naast het eventuele voordeel voor de proefpersoon, steeds een cognitief doel.

Nochtans achten bepaalde leden van het Raadgevend Comité het nuttig om te herinneren aan het vaak gemaakte onderscheid tussen cognitieve, niet-therapeutische en therapeutische experimenten.

Een *cognitief experiment* is louter gericht op kennisvergroting, en houdt in principe geen voordeel in voor de proefpersonen.

Een *niet-therapeutisch experiment* houdt geen therapeutische bedoeling m.b.t. de proefpersonen in, en is dus eigenlijk synoniem van een cognitief experiment. De proefpersonen zijn in dit geval dikwijls (maar niet altijd) gezonde vrijwilligers.

Een *therapeutisch experiment* strekt ertoe de wetenschappelijke kennis erop vooruit te laten gaan, middels een procédé voor behandeling, diagnostiek of preventie uit te testen op personen, die daar tegelijkertijd een rechtstreeks gezondheidsvoordeel bij kunnen hebben.

Andere leden verwerpen dit onderscheid: zij onderstrepen dat het doel van een experiment steeds de vooruitgang van de kennis behelst, m.a.w. elk experiment is cognitief van aard¹. Het onderscheid "therapeutisch-cognitief" wordt hier niet verder uitgespit.

Innovatieve therapie (of *therapeutische innovatie of experimentele therapie*) valt niet onder het experimenteren. De innovatieve therapie behandelt een individuele patiënt met een nieuwe methode of een nieuw geneesmiddel en verschilt in haar doelstelling niet van de gewone therapie : er dient geen onderzoeksprotocol opgemaakt te worden, de patiënt is geen proefpersoon en de finaliteit van de therapie betreft alleen hemzelf en zijn persoonlijk welzijn. In feite is hier sprake van de legitimiteit van de medische interventie.

Het Raadgevend Comité acht het belangrijk de opeenvolgende fasen in herinnering te brengen van het biomedisch *experiment met potentieel geneeskrachtige stoffen*, want deze fasen tonen duidelijk de complexiteit aan van de te volgen stappen m.b.t. een experiment. Ze laten tevens toe zich rekenschap te geven van de ethische en juridische problemen die rijzen.

¹ Deze leden menen dat het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch experiment finaal geen beslissende draagwijdte bezit, want zowel in het ene als in het andere geval primeert het cognitief doel : het betreft immers experimenten. In deze optiek kan een therapeutisch doel dat bij het cognitief doel van een experiment aansluit, slechts worden beschouwd als een secundair doel ; in geen enkel geval heft het de experimentele (en m.a.w. : in de eerste plaats cognitieve) aard van de ondernomen stappen op, noch verzwakt het dit karakter.

Dit type van experiment vangt aan met laboratoriumstudies, bijvoorbeeld proeven op dieren, die moeten toelaten het lot en de effecten van het middel in een levend organisme te bestuderen.

Daarna volgt het klinisch onderzoek in vier opeenvolgende fasen.

Fase I betreft de eerste toediening van het middel, in principe aan een kleine groep gezonde vrijwilligers, met als doel het testen van de tolerantie, het bepalen van de maximumdosis die door de mens wordt verdragen, evenals van de minimumdosis waarbij het product nog werkzaam is, en het bestuderen van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen ervan.

Fase II betreft proeven op een beperkte groep personen die lijden aan de ziekte waarvoor het middel bestemd is. Hierdoor kan men de werkzaamheid ervan bevestigd zien, de therapeutische doeltreffendheid beoordelen, de verhouding achterhalen tussen de risico's en de voordelen m.b.t. het toedienen, evalueren en aanwenden van de meest aangewezen dosis en wijze van toediening in functie van het onderzochte effect.

In fase III voert men studies uit op een groot aantal zieken, meestal ingedeeld in vergelijkbare groepen, en dit volgens een strikte methodologie (randomisatie). Deze studies hebben de tolerantie op middellange termijn en de werkzaamheid op het oog, zodat men de verhouding tussen de voor- en de nadelen (ongewenste effecten en kost) kan berekenen. Deze fase laat ook toe om nuttige informatie te vergaren voor de voorschrijvers van het middel. Zo de proeven afdoend zijn, kan men overwegen om het te commercialiseren en de stappen te ondernemen m.b.t. het bekomen van de vergunning voor het op de markt brengen.

Fase IV bevat de studies na het op de markt brengen van het middel. Deze studies laten toe het middel nauwkeuriger te kennen : de mogelijke associatie met andere behandelingen, de ontdekking van nieuwe effecten, de zeldzame of laattijdige ongewenste effecten, enz.

Men dient er aan te herinneren dat het begrip experimenten met mensen veel ruimer is dan het farmaco-therapeutisch experiment. Zonder een volledig overzicht te geven, behelst het experimenteren ook de fysiologie en fysiopathologie en kan het ook betrekking hebben op screening- en diagnostische technieken, of nog op de evaluatie van nieuwe apparatuur of niet-geneeskrachtige behandelingen : bijvoorbeeld nieuwe technieken, medische hulpmiddelen, psychotherapie.

Naast het belangrijkste begrip *experiment*, vergen ook de volgende kernbegrippen verduidelijking.

De *proefpersoon* (Eng. : *trial subject*) is de persoon, die alleen of in groep, aan het experiment deelneemt en van wie het lichaam en/of de geest het voorwerp uitmaken van het onderzoek.

De *onderzoeker* (Eng. : *investigator*) is de persoon, die verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de klinische studie. Wanneer de studie uitgevoerd wordt door een team van individuen is één onderzoeker *de leider* (Eng. : *leader*), die verantwoordelijk is voor het team. Hij wordt aangewezen met het begrip *hoofdonderzoeker*.

De *opdrachtgever* (Eng.:*sponsor*) is de persoon, de onderneming, de instelling of de organisatie, die de verantwoordelijkheid neemt voor het concept, het beheer en/of de financiering van de klinische studie.

Het *onderzoeksprotocol* is een document dat onder andere de doelstellingen, de procedure, de methodologie, de statistische elementen en de organisatie van de studie beschrijft. Het onderzoeksprotocol verduidelijkt doorgaans ook de achtergronden en de verantwoording van

de studie, hoewel deze informatie tevens kan blijken uit andere documenten waarnaar in het onderzoeksprotocol wordt verwezen.

Een *placebo* is een pil, inspuiting of medische behandeling, waarvan de proefpersoon denkt dat ze een (positieve of negatieve) invloed zal hebben op zijn gezondheidstoestand en die deze, wegens de overtuiging van de betrokkene, ook daadwerkelijk kan hebben, maar waarvan de onderzoeker overtuigd is dat ze inert is ten aanzien van de toestand van de proefpersoon.

Wanneer bij een experiment, waarbij een behandeling vergeleken wordt met een bestaande erkende behandeling of een placebo, één of meer van de partijen in het ongewisse is of zijn over de behandeling die de proefpersoon krijgt (bv. actieve behandeling of placebo), spreekt men van een *blinde studie*. Het experiment is *enkelblind* (Eng. : *single-blind*), wanneer alleen de proefpersonen niet op de hoogte zijn en *dubbelblind* (Eng. : *double-blind*), wanneer ook de onderzoeker en zijn medewerkers niet weten welke proefpersonen welke behandeling krijgen.

Fundamenteel onderzoek is onderzoek waarbij fenomenen bestudeerd worden om wetenschappelijke kennis te verwerven, maar zonder de directe intentie deze kennis praktisch aan te wenden.

Toegepast onderzoek daarentegen, is een experiment dat de toepassing tot voorwerp heeft van verworven wetenschappelijke kennis op praktische situaties, zoals ziekten.

Randomisatie (Eng. : *randomization*) is het gebruik van het toeval om de toewijzing van proefpersonen aan de behandelings- of controlegroepen te bepalen; men tracht aldus de bias te beperken die de conclusies kunnen vervalsen.

De *controlebehandeling* is de beste of meest gebruikelijke medische behandeling voor een patiënt of o.a. zo deze niet bestaat, de behandeling met placebo, waarmee de experimentele behandeling vergeleken wordt.

Men spreekt van een *bias* (Eng. : *bias*) wanneer door een systematische fout in het onderzoeksprotocol, valse conclusies kunnen worden getrokken.

Een protocol voor een experiment dient voor advies te worden voorgelegd aan een *lokale commissie voor medische ethiek*. Voor wat hierna volgt, geldt als definitie van een lokale commissie voor medische ethiek, artikel 70ter van de wet van 7 augustus 1987 op de ziekenhuizen (ingevoegd bij artikel 194 van de wet van 25 januari 1999, B.S. 6 februari 1999). Het Raadgevend Comité herhaalt dat m.b.t. de taak van de adviesverlening, de commissie voor medische ethiek een dubbele opdracht heeft : “evaluatie en omkadering van het onderzoek”.

In het kader van dit rapport wordt de term “commissie voor medische ethiek” gebruikt.

C. MEDISCH-WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK MET MENSEN – ETHISCHE EN JURIDISCHE PROBLEMEN

1. LEGITIMITEIT OP BASIS VAN EFFICIENTIE

De geschiedenis van het medisch experiment is het verhaal van de vorderingen die geleidelijk werden gemaakt inzake het experimenteren met mensen zowel op methodologisch als op ethisch vlak. Het onderzoek met mensen vindt zijn enige rechtvaardiging in de klinische onzekerheid.

De experimentele methodes werden geleidelijk verfijnd: vergelijkende proefnemingen, experimenteel plan, randomisatie in een “behandelde” groep en in een “controle” groep, gebruik van placebo’s, dubbelblinde methode, statistische berekening, ... Zulke wetenschappelijk goed uitgevoerde experimenten leveren veel meer vruchten op voor de vooruitgang van de kennis dan het eenvoudig empirisch zoeken en tasten van de voorgaande eeuwen. Men kan dus stellen dat er een plicht is tot experimenteren ten einde aan de zieken de beste kennis en de beste behandeling te bieden.

2. ZORGVERLENING EN ONDERZOEK

Het medisch-wetenschappelijk onderzoek leidt tot een radicale omvorming van de geneeskunde. Deze wordt immers niet langer uitsluitend opgevat als de kunst van het genezen vermits het onderzoek wil dat deze kunst die haar belangrijkste doelstelling en haar prioritair kenmerk blijft, steunt op de via het experiment verworven wetenschappelijke kennis van het menselijk lichaam, van de aandoeningen en van de diagnostische en therapeutische middelen. Daardoor wordt de geneeskunde in twee actieterreinen gesplitst: zorgverlening en onderzoek. Deze onderscheiden zich van elkaar door de respectieve doelstellingen die zij prioritair nastreven: zorgverlening enerzijds, bijdragen tot de wetenschappelijke kennis anderzijds. De realisatie van deze doelstellingen vereist verschillende werkwijzen.

Therapeutische handelingen - en de zogenaamde "experimentele" therapeutische handelingen in het bijzonder - en enerzijds (al dan niet therapeutische) experimenten die worden uitgevoerd omwille van het onderzoek anderzijds, hebben weliswaar heel veel gemeenschappelijke kenmerken, maar dit belet niet dat zij niet op dezelfde wijze verlopen. Een handeling die in de eerste plaats therapeutisch bedoeld is, wordt gestuurd door de karakteristieken van de patiënt, die de arts ertoe kunnen aanzetten om af te wijken van de courante praktijk, in de hoop op een grotere doeltreffendheid. Deze werkwijze is dus van praktische aard: de arts gaat na hoe hij voor zijn patiënt het beste resultaat kan verkrijgen. Hierbij vallen twee kenmerken op: dit soort handeling heeft betrekking op een bepaalde persoon en ze streeft in de eerste plaats een resultaat na. De experimentele therapeutische handeling wordt dus vereenzelvigd met de therapeutische relatie. Ook bij een experiment met een cognitieve bedoeling kan het de bedoeling zijn een resultaat te bereiken. Maar het onderscheidt zich toch van een "experimentele" therapeutische handeling, want een experiment gebeurt in het kader van een onderzoeksplan dat bedoeld is om een hypothese te testen, meestal door ze uit te proberen op groepen mensen. Om daartoe te komen, wordt een situatie ontworpen en gecreëerd, waarbij de relevant geachte variabelen zo nauwgezet mogelijk gecontroleerd worden. Het experiment bestaat erin –eveneens gecontroleerde- variabelen aan te brengen in die situatie. De resultaten worden verzameld en geïnterpreteerd; ze maken het mogelijk om na te gaan of de beginhypothese al dan niet bevestigd kan worden. Men ziet dus duidelijk de verschillen die voortvloeien uit het feit dat verschillende doelstellingen worden nagestreefd. Belangrijk om te onthouden is dat "goed"

wetenschappelijk onderzoek veronderstelt dat een vooraf vastgesteld onderzoeksplan nauwgezet wordt gevolgd, terwijl de experimentele therapeutische handeling een constante aanpassing aan de behoeften van de zieke vergt.

Deze werkwijzen moeten op het vlak van ethiek, deontologie en recht worden bekeken omdat op beide terreinen, de verhouding tot patiënten, en tot gezonde personen, een eigen vormgeving krijgt.

Het onderscheid tussen zorgverlening en onderzoek is nochtans om diverse redenen moeilijk te handhaven. De respectieve werkwijzen zijn zo goed als niet uit elkaar te houden: dezelfde actoren, dezelfde plaatsen, dikwijls dezelfde handelingen en soms in beide gevallen het trachten te bereiken van een bepaald resultaat. Beide werkwijzen worden gekenmerkt door de onzekerheid. Men heeft het trouwens in beide gevallen over proef of test. Zij zijn onderling nauw verbonden: de praktijk stimuleert het onderzoek. Ten slotte hebben zij een gemeenschappelijke uiteindelijke doelstelling: kennis verbeteren, het lijden verlichten en de gezondheid herstellen.

De moeilijkheid dit onderscheid te handhaven, houdt het risico in het te verbergen achter de uiteindelijke therapeutische doelstelling die alle medische activiteiten gemeen hebben. Dit risico is des te groter doordat de arts ertoe gehouden is zorgen te verstrekken die “conform de huidige gegevens van de wetenschap” zijn. Vanuit zijn oogpunt is er dus een voortdurende uitwisseling tussen zorgverlening en onderzoek. Men zou het dienaangaande zelfs kunnen hebben over een continuüm: het experiment komt over als de meest nauwkeurige manier om ervaring op te doen, om een ervaren arts te worden, d.w.z. een arts die heel wat praktijk achter de rug heeft en die uit die praktijk alle nodige lessen heeft getrokken.²

Voor de arts is er een nauw verband tussen de zorgverlening en het onderzoek, ze overlappen immers elkaar grotendeels. Toch hebben beide activiteiten een verschillend epistemologisch statuut. Vandaar dat de verhouding tot de patiënten, die tevens proefpersonen zijn, op beide terreinen een eigen vormgeving krijgt.

Het onderscheid tussen zorgverlening en onderzoek handhaven is derhalve van primordiaal belang en maakt het mogelijk manke compromissen, zowel op epistemologisch als op moreel vlak te vermijden. Dit betekent echter niet dat de vereiste kwaliteiten in de uitoefening van zowel de ene als de andere activiteit elkaar wederzijds uitsluiten. Zo moet de aandacht voor personen – vereiste waarvan men verwacht dat zij primordiaal is in het kader van de zorgen – ook de onderzoeksactiviteit tot grondslag dienen en ze motiveren. In het kader van het onderzoek moet de aandacht voor personen echter samengaan met de vereisten van een klinisch experiment. In deze context prevaleert dan de aandacht voor personen niet meer, wat niet betekent dat ze verdwijnt. Omgekeerd kan men evengoed stellen dat zorgverlening zonder wetenschappelijke competentie onaanvaardbaar is.

3. DE CULTURELE CONTEXT

Het huidige denken over experimenten met mensen past in een culturele context gekenmerkt door het spanningsveld van enerzijds principes die uitdrukking geven aan de waarde van de menselijke persoon (de rechten van de mens), en anderzijds principes die de moraliteit van een handeling in verband brengen met een rationele nutsberekening en voorrang geeft aan het algemeen belang. Een overdreven voorkeur voor het algemeen belang kan ertoe leiden dat de

² cfr. dienaangaande : KENIS, Y., “Expérimentation, recherche, soins. L’expérience d’un cancérologue », in « Le devoir d’expérimenter », verzameld werk van J.N. MISSA, coll. Sciences, éthiques, sociétés, Brussel, De Boeck Universit , 1996, blz. 80-84.

rechten van het individu verwaarloosd worden; een absolutistisch begrip van de rechten van het individu kan ertoe leiden dat de wetenschappelijke vooruitgang en bijgevolg het algemeen belang belemmerd worden.

M.b.t. experimenten met mensen werkt de hierboven geschetste situatie verwarring in de hand: het belang van de patiënt, het maatschappelijk nut en het 'welzijn' via de wetenschap, worden niet langer duidelijk van elkaar onderscheiden. Daardoor krijgen reductieve denkwijzen zoals het sciëntisme en de rationele nutsberekening, meer armslag in de problematiek die ons in dit advies bezighoudt. Daarom is, zowel op ethisch als op juridisch vlak, waakzaamheid geboden om een gebrek aan coherentie te voorkomen tussen de idealistische aanspraken op principes en een pragmatisme dat, wanneer het cynisch wordt, tot mercantilisme kan leiden. Vandaar het grote belang stil te staan bij het normatieve kader van het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in de loop van de twintigste eeuw geleidelijk tot stand is gekomen, en er op toe te zien dat de heersende culturele context de principes die er verkondigd werden, onvervalst blijft interpreteren.

4. PROBLEMEN

De fundamentele principes waarop elk experiment met de mens steunt – zoals ze in het bijgevoegde advies worden vermeld, namelijk deugdelijkheid, wetenschappelijke nauwkeurigheid, "no harm", autonomie en rechtvaardigheid – roepen een aantal vragen op.

a. EEN VRAAG INZAKE METHODOLOGIE

Sommige leden van het Raadgevend Comité menen dat het essentieel is de vragen aangaande de experimenten met mensen niet te behandelen vanuit een zuiver normatief standpunt (d.w.z. in het licht van de hierboven vermelde principes). Volgens hen moet men beginnen met de beschrijving van situaties die ertoe leiden dat men de draagwijdte van de principes waarop men steunt, opnieuw in vraag kan stellen. Wat moet men bijvoorbeeld doen met patiënten die, zoals sommige aids-patiënten, eisen om deel te nemen aan een experiment, ondanks de risico's waarvan ze op de hoogte werden gebracht? Door die situatie moeten we opnieuw nadenken over de koppeling tussen autonomie, kwetsbaarheid en de aanvaardbare verhouding tussen de risico's en de baten.

b. ONDERZOEK VAN DE ETHISCHE VEREISTEN - METHODOLOGIE

De meeste teksten over medische ethiek en deontologie bevatten een reeks principes die gebaseerd zijn op diverse ethische perspectieven, zonder dat tussen die perspectieven een verband wordt voorgesteld. Die situatie kan tot afwijkingen leiden als één van die principes als de enige determinant wordt beschouwd, of als de ethische interpretatie van de basis van dat principe leidt tot de vervorming van de interpretatie van de andere principes. Om die moeilijkheid te ondervangen, komt het erop aan een methodologie voor te stellen, zoals sommige teksten³ vanaf nu doen, en die aan te vullen met de regel: als één van de voorwaarden niet vervuld is, dan moet de commissie voor medische ethiek de andere voorwaarden niet meer onderzoeken; alleen een protocol waarvan al de in volgorde – onderzochte – aspecten een positieve beoordeling hebben gekregen, kan het voorwerp uitmaken van een gunstig advies.

³ Zie meer bepaald: CIOMS, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1993, Guideline 14, Commentary, blz. 38-39.

c. *SAMENHANG TUSSEN AUTONOMIE EN KWETSBAARHEID*

Naast het autonomieprincipe dient er rekening te worden gehouden met een principe van kwetsbaarheid dat niet alleen de menselijke conditie van allen uitdrukt, maar bovendien een bijzondere aandacht oplegt wanneer het experiment betrekking heeft op bepaalde personen die kwetsbaar zijn, zoals zieken, kinderen, mentaal gehandicapten, bejaarden, personen in instellingen of lijdend aan neurologische stoornissen. Wanneer het experiment dus op zieken betrekking heeft, wordt de fundamentele vraag de volgende : “moet er geen evenredigheid zijn tussen het risico waarmee de patiënt instemt (autonomie) en de voordelen die hij ervan verwacht ?”. De samenhang van autonomie en kwetsbaarheid is ook zeer duidelijk wanneer voor een patiënt in uiterste nood het experiment waaraan hij deelneemt, de betekenis krijgt van een laatste kans op genezing.

d. *HET PARTENARIAAT*

De instemming wordt meestal opgevat als de door een patiënt of proefpersoon gegeven machtiging om op hem een experiment uit te voeren, met de bedoeling de pertinentie van een hypothese na te gaan. Maar zou het niet beter zijn de instemming en het experiment als een partnerschap op te vatten? De relatie arts-patiënt moet immers worden gezien als een evolutief akkoord dat voortdurend kan worden bijgestuurd. De echte praktijk van de geïnformeerde toestemming houdt in dat afgestapt wordt van het medisch paternalisme. De arts kan niet alleen beslissen over wat zijn patiënt ten goede komt. Hij moet de nodige tijd uittrekken om zijn partner-patiënt correct te informeren. Het individu dat uit vrije wil deelneemt aan een onderzoek is geen object dat gemanipuleerd wordt om doeleinden te realiseren die hem vreemd zijn. Idealiter gaat het over een individu dat, weliswaar op een beperkte maar toch doeltreffende wijze, meewerkt aan het verbeteren van medische therapieën en het verfijnen van de wetenschappelijke kennis van het menselijk wezen. Zou het derhalve niet goed zijn te vertrekken van een onzekerheid die zowel de patiënt als de observator gemeen hebben ?

e. *DE TOESTEMMING*

Zonder het verplichtend karakter van de vrije en geïnformeerde toestemming in vraag te stellen, dient er toch op te worden gewezen dat uit een aandachtige analyse van de internationale medische ethiek evenals van de Belgische deontologie en van het Belgisch recht blijkt dat al deze normatieve gehelen bepalingen inhouden, die ertoe strekken de bescherming van de personen te waarborgen, ongeacht of de wil al dan niet wordt uitgedrukt. Het past niet de toestemming te sacraliseren als enige uitdrukking van de autonomie van de persoon – autonomie die bovendien onterecht geïdentificeerd wordt met de waardigheid van de persoon. Toch vervult de toestemming een centrale rol in de visie waarin de deelname aan een experiment als partnerschap wordt opgevat. Men moet wel benadrukken dat wat de toestemmingsvereiste betreft, de commissies voor medische ethiek waakzaam moeten blijven.

f. *VERZEKERINGEN*

In zoverre de schade die proefpersonen, patiënten of gezonde vrijwilligers lijden, te maken heeft met het experiment, dient ze, welke de oorzaak ervan ook is gedekt te zijn door een verzekering.

Ingevolge artikel 6.3 i) van de Europese Richtlijn 2001/20/EG van 4 april 2001 (P.B. 1 mei 2001) moeten de commissies voor medische ethiek nagaan of het experiment door een verzekering gedekt is. De clausules ervan moeten worden nagekeken.

g. *DIENEN ALLE PROTOCOLS TE WORDEN BEOORDEELD DOOR EEN COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK ?*

De eerste doelstelling van deze beoordeling is het waarborgen van de bescherming van de betrokken personen. De kans bestaat echter dat deze doelstelling niet bereikt wordt. De administratieve logheid kan ertoe leiden dat men de medische handeling die men wil verrichten eerder als therapeutische innovatie dan als experiment gaat kwalificeren. Trouwens, indien het bij de beoordeling van de klinische studies door een commissie voor medische ethiek uiteindelijk gaat om de risico's, dan zijn er toch heel wat situaties die aan deze beoordeling zullen ontsnappen indien de artsen er genoeg mee nemen dat er een formele overeenstemming is met de vereisten. Dit beklemtoont het belang van een ethische sensibilisatie: deze maakt het mogelijk zich op een meer genuanceerde wijze uit te spreken over datgene waar het voor ieder van de betrokken partijen uiteindelijk om gaat. Deze sensibilisatie zou het ook mogelijk moeten maken te voorkomen dat het streven naar meer bescherming van personen, een steeds meer uitgebreide en zwaardere reglementering met zich meebrengt. Anders gaat men inderdaad strategieën ontwerpen om daaraan te ontkomen.

Sommigen antwoorden hierop dat al wat valt buiten het strikte voordeel van de patiënt, aan deze beoordeling moet worden onderworpen. Het is niet altijd zeer duidelijk wat het begrip "voordeel" inhoudt. Vandaar dat de vraag opnieuw wordt gesteld, vanuit het onderscheid tussen innoverende behandelingen enerzijds en experimenten anderzijds.

Alle aanvragen voor een experiment moeten het voorwerp uitmaken van een onderzoeksprotocol, ook al komen sommige onderzoekers misschien in de verleiding om het experiment als een therapeutische innovatie te bestempelen, om op die manier het "administratieve papierwerk" te omzeilen. De vraag of een multicentrisch onderzoeksproject aan een commissie voor medische ethiek dient voorgelegd, nadat het eerst al de goedkeuring van een andere commissie voor medische ethiek kreeg, moet positief beantwoord worden, aangezien de plaatselijke omstandigheden van het experiment instelling tot instelling kunnen verschillen.

Een andere benadering zou erin bestaan het onderscheid tussen onderzoek bij wijze van experiment enerzijds en experimentele zorgverlening anderzijds te herdenken, door in de eerste plaats rekening te houden met de risico's. Dit zou ertoe leiden dat bepaalde experimenten niet door de commissies zouden worden beoordeeld, en bepaalde innoverende behandelingen wel, terwijl tot nu toe voor laatstgenoemde dit niet het geval was omdat zij met zorgverlening worden gelijkgesteld. In deze optiek zou men er dan wel moeten op toezien dat de informatie- en toestemmingsvereisten worden nageleefd.

D. HET BESTAANDE NORMATIEVE KADER

In het **K.B. nr. 78 van 10 november 1967** betreffende de uitoefening van de geneeskunst, de verpleegkunde, de paramedische beroepen en de geneeskundige commissies (B.S. 14 november 1967), is er geen sprake van legitimiteit van experimenten met mensen. Deze experimenten zijn wel elders uitdrukkelijk vereist (**Wet van 25 maart 1964** op de geneesmiddelen (B.S. 17 april 1964) ; **K.B. van 3 juli 1969** betreffende de registratie van geneesmiddelen (B.S. 10 juli 1969)).

Bovendien dient te worden aangestipt dat de Europese Richtlijn betreffende de registratie van geneesmiddelen (**RL 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991**) geleid heeft tot het invoeren van het begrip “good clinical practice”(G.C.P.) in het Belgisch recht, met inbegrip van de verwijzing naar de Verklaring van Helsinki van de World Medical Association (**K.B. van 22 september 1992** tot wijziging van het K.B. van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (B.S. 5 december 1992)). Ten slotte schrijft de **Code van de Geneeskundige Plichtenleer** van de Nationale Raad van de Orde van Geneesheren van **1 maart 1993** de artsen deontologische principes voor en het inwinnen van het advies van een onafhankelijke commissie voor medische ethiek.

Artikel 70ter van de wet op de ziekenhuizen, ingevoegd bij art. 194 van de wet van 25 januari 1999 houdende sociale bepalingen (B.S. 6 februari 1999), geeft voortaan een wettelijke basis aan de lokale commissies voor medische ethiek. Het artikel bepaalt dat “ieder ziekenhuis moet beschikken over een plaatselijk ethisch comité”; het beschrijft tevens de opdrachten ervan. Deze zijn, na een annulatie-arrest van het Arbitragehof van 31 oktober 2000 :

- 1° *een begeleidende en raadgevende functie met betrekking tot de ethische aspecten van de ziekenhuiszorg;*
- 2° *[...];*
- 3° *een adviserende functie met betrekking tot alle protocollen inzake experimenten op mensen en reproductief menselijk materiaal”.*

Deze normen zijn zeker niet voldoende. In de praktijk worden ze aangevuld door de “good clinical practice”-bepalingen, de Verklaring van Helsinki en deontologische regels.

Bovendien wordt het begrip experimenten met mensen behandeld in de **Conventie van de Raad van Europa over de Rechten van de Mens en de Bio-geneeskunde**, Oviedo, **4 april 1997**.

Ten slotte geldt ook de Europese Richtlijn 2001/20/EG van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (P.B. 1 mei 2001).

E. DE COMMISSIES VOOR MEDISCHE ETHIEK

I.v.m. de wijze waarop de commissies voor medische ethiek werken, moet worden gewezen op een belangrijke karakteristiek. Ze steunen namelijk op de collegialiteit en de multidisciplinariteit en in tegenstelling tot de *colloque singulier* tussen de arts en zijn patiënt, plaatsen ze zich tussen de onderzoeker en de proefpersoon. Het is hun taak de onderzoeksprotocollen te evalueren in het licht van de bio-ethische normen. Zij moeten dus waken over de toepassing van de vijf principes die werden aangehaald onder C.4 hierboven en beraadslagen over de problemen van elk afzonderlijk geval. Het uitvoeren van die opdracht veronderstelt alleszins dat alle commissies voor medische ethiek dezelfde criteria gebruiken om de protocollen te evalueren, en dat de leden van de commissies voor medische ethiek op de hoogte zijn van de methodologie van de klinische tests. Sommige leden vinden het bovendien wenselijk dat leden van de commissies enige kennis zouden hebben van de basisbeginselen van de diverse disciplines in de bio-ethiek. Naast medische en biologische informatie is een initiatie in het recht en de medische ethiek op zijn plaats.

1. SAMENSTELLING

De commissie voor medische ethiek moet samengesteld zijn uit een redelijk aantal leden, die gezamenlijk beschikken over de kwalificaties en de ervaring die vereist zijn om te oordelen over en een evaluatie te maken van de wetenschappelijke, medische, ethische en juridische aspecten van een onderzoeksprotocol dat experimenten met mensen omvat.

2. ONAFHANKELIJKHEID

De commissie voor medische ethiek en al haar leden moeten hun opdracht onafhankelijk kunnen uitvoeren, zowel ten aanzien van de opdrachtgever van het onderzoek als ten aanzien van de onderzoeker of de onderzoeksinstelling.

Die onafhankelijkheid moet worden gewaarborgd door de procedure, volgens welke de leden worden aangesteld.

Opdat de commissie voor medische ethiek haar taken naar behoren kan vervullen, moet haar werking zo gefinancierd worden dat ze onafhankelijk is van de opdrachtgever, de onderzoeksinstelling en de onderzoeker. De commissie voor medische ethiek moet trouwens rekenschap afleggen over de aanwending van de financiële middelen.

Het Raadgevend Comité is van oordeel dat commissies voor medische ethiek die opgericht werden in het kader van de farmaceutische industrie niet voldoen aan de onafhankelijkheidscriteria, zoals bepaald door de medische deontologie of bij wet.

3. AANSPRAKELIJKHEID EN VERZEKERING

Het Raadgevend Comité vindt dat een commissie voor medische ethiek, door een advies te geven over het ethische karakter van een onderzoeksprotocol of over de andere opdracht die ze krijgt volgens artikel 70 ter van de wet van 7 augustus 1987 over de ziekenhuizen, noch zichzelf, noch haar leden aansprakelijk stelt, omdat haar advies geen richtlijn of toestemming inhoudt; bovendien staat de commissie voor medische ethiek niet in voor de uitvoering van het experiment. Toch beveelt het Raadgevend Comité aan dat het ziekenhuis een goede

verzekering afsluit om de leden van de commissie voor medische ethiek te beschermen tegen de gevolgen van een eventueel proces.

4. KEUZES

a. EEN RAADGEVEND OF EEN DWINGEND ADVIES?

Het principe waaraan een onderzoeksprotocol moet voldoen om van een commissie voor medische ethiek een positief advies te krijgen, alsook het controlesysteem (evaluatiecriteria) en de evaluatiestructuur (opdrachten en samenstelling), komen uit diverse internationale documenten:

- ICH-richtlijnen,
- Richtlijn 2001/20/CE van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen der Lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische tests van geneesmiddelen voor mensen (P.B, 1 mei 2001),
- de Conventie van de Raad van Europa in verband met de Rechten van de mens en de medische biologie, Oviedo, 4 april 1997.

Toch hebben sommige leden kritiek op het feit dat een verplicht positief advies vereist is, en ze hebben argumenten ten voordele van een niet-dwingend advies, zoals momenteel het geval is in de Belgische wetgeving.⁴

b. PROFESSIONALISERING VAN DE COMMISSIES VOOR MEDISCHE ETHIEK?

Sommige leden waarschuwen tegen de 'professionalisering' van de lokale commissies, gezien het gevaar dat daardoor de voeling met de realiteit van het terrein zou verloren gaan. Vanzelfsprekend is het bevorderen van de bekwaamheden van de leden gewenst.

c. HERSTRUCTURERING VAN DE COMMISSIES VOOR MEDISCHE ETHIEK IN LOKALE EN "REGIONALE" COMMISSIES ?

Sommige leden van het Raadgevend Comité pleiten ervoor dat naast lokale commissies, ook "regionale" commissies voor medische ethiek worden opgericht.

Die regionale commissies zouden uitsluitend onderzoeksprotocollen moeten evalueren, zodat men tot een zekere professionalisering komt door de beschikbare middelen en vaardigheden te combineren. De lokale commissies voor medische ethiek zouden in die structuur nog alleen moeten nagaan of het geplande onderzoek haalbaar is in de lokale context; de regionale commissies zouden hetzij door de overheid worden opgericht, hetzij op vrijwillige basis volgens geografische en ideologische criteria.

Volgens andere leden van het Raadgevend Comité is de oprichting van een nieuwe structuur niet alleen overbodig, maar ook niet opportuun.

Overbodig, omdat artikel 7 van richtlijn C.E. 2001/20 in het geval van multicentrische studies één adviesprocedure per land bepaalt. De andere commissies voor medische ethiek kunnen zich ertoe beperken na te gaan of de lokale voorwaarden overeenstemmen met de vereisten van het onderzoek. Dat enige advies zou dus van een commissie voor medische ethiek van bijvoorbeeld een universitair ziekenhuis kunnen komen (daar zal zich trouwens

⁴ Zie advies, C.1.

bijna altijd de nationale coördinator van zo'n onderzoek bevinden), zonder dat daarvoor een andere structuur moet worden opgericht. De oprichting van een tweede structuur zou bovendien twee risico's inhouden.

Ten eerste: als de structuur voor de ethische evaluatie zich verder van het terrein af bevindt, dan zal dat onvermijdelijk leiden tot een verarming van het ethische debat op het terrein en het zal de rol van de bureaucratische controle van de commissies voor medische ethiek (de evaluatie "op papier") versterken, ten nadele van hun educatieve en interactieve rol met de onderzoekers binnen de instellingen. In de tweede plaats zullen ze een kleinere rol spelen in verband met de ethische aspecten van de ziekenhuisprocedures, want hun wettelijke opdrachten houden dezelfde handelingen in, ze zijn gebaseerd op dezelfde principes en ze hebben vaak betrekking op dezelfde mensen. Daarnaast zou de oprichting van een tweede structuur een uitstroming van competente mensen en financiële middelen naar nieuwe structuren veroorzaken, terwijl die menselijke en materiële middelen al beperkt zijn en beter geconcentreerd worden bij de bestaande commissies voor medische ethiek. Deze vervullen een belangrijke rol die uitgebouwd en financieel ondersteund moet worden, wat vandaag niet altijd het geval is. Omwille van de rationaliteit en de prioriteiten in de doelstellingen is het van essentieel belang dat de huidige structuur behouden blijft, maar niet zonder een aantal aspecten te benadrukken: de bestaande commissies voor medische ethiek moeten echte middelen krijgen (secretariaat, personeel) en geleidelijk aan moet een opleidingsprogramma op poten worden gezet.

Voor onderzoek dat niet in een ziekenhuis plaatsvindt (bv. onderzoek door huisartsen) of onderzoek dat plaatsvindt in een instituut dat niet over een eigen commissie voor medische ethiek beschikt (bejaardentehuizen, rusthuizen, verzorgingscentra) is de vraag: aan welke commissie voor medische ethiek moet de onderzoeker zijn protocol voorleggen? Hier zijn vier mogelijkheden :

- De onderzoeker richt zich tot de commissie van zijn keuze. Sommige leden zien daarin echter een discriminatie van de onderzoekers die verbonden zijn aan een instelling met een eigen commissie voor medische ethiek, want zij hebben die keuze uiteraard niet.
- De tweede mogelijkheid is dat de onderzoeker wordt verzocht om zich tot een daartoe opgerichte "regionale" commissie te richten, met het risico dat dergelijke commissies slechts een klein aantal protocollen evalueren en daardoor weinig ervaring kunnen opdoen.
- De onderzoeker kan ook verzocht worden om zijn protocol voor te leggen aan de commissie voor medische ethiek van een van de faculteiten geneeskunde of van een universitair ziekenhuis, of eventueel, van een interuniversitaire commissie voor medische ethiek.
- De vierde mogelijkheid is dat de onderzoeker zijn protocol voorlegt aan een commissie voor medische ethiek die, naar het voorbeeld van het Vlaams Huisartsen Instituut, binnen een beroepsgroep werd opgericht.

Anderzijds zouden de lokale commissies voor medische ethiek hun begeleidende en adviserende functie bij de ethische aspecten van de ziekenhuisverzorging behouden.

d. MOGELIJKHEID TOT BEROEP ?

Sommige leden van het Raadgevend Comité zijn van mening dat het mogelijk moet zijn om in beroep te gaan als een commissie voor medische ethiek voor een bepaald protocol een negatief advies geeft. Men mag echter niet uit het oog verliezen dat, als het negatieve advies in beroep zal worden herroepen, de onderzoeker in de praktijk geconfronteerd zou worden met de weerstand van de betrokken instelling die niet gedwongen kan worden het onderzoek binnen haar structuur te laten plaatsvinden.

Volgens andere leden is het niet nuttig om een beroepsmogelijkheid in te stellen als het (eventueel negatieve) advies niet dwingend is. Ofwel zal het ziekenhuis in dat geval niet aanvaarden om een project te starten dat door zijn commissie voor medische ethiek werd verworpen, ofwel nemen de onderzoekers en het ziekenhuis met kennis van zaken, hun verantwoordelijkheid op en moet de onderzoeker verplicht voor de commissie verschijnen als hij zijn onderzoeksproject toch wenst uit te voeren, ondanks het negatieve advies.

Alle leden van het Raadgevend Comité vinden het alleszins noodzakelijk dat de onderzoeker tijdens een debat tussen beide partijen gehoord wordt vooraleer de commissie een negatief advies geeft.

e. ETHISCH SHOPPEN (FORUM SHOPPING)

Om te voorkomen dat onderzoekers "ethisch shoppen", stellen sommige leden voor dat een onderzoeksprotocol aan slechts één commissie voor medische ethiek mag worden voorgelegd, al dan niet de commissie van de keuze van de onderzoeker; ook is het belangrijk dat de onderzoeker zich tot slechts één erkende commissie kan richten. Maar wat dan met de legitimiteit van de commissies voor medische ethiek die niet met een ziekenhuis verbonden zijn ? Een aantal zou erkend kunnen worden op basis van hun ervaring en hun onafhankelijkheid, met name ten opzichte van de opdrachtgevers. Werken met commissies voor medische ethiek die verbonden zijn aan een medische faculteit of een universitair ziekenhuis, is in dit verband een interessante mogelijkheid.

Andere leden zijn er niet tegen dat een onderzoeker meerdere adviezen kan vragen, op voorwaarde dat hij verplicht is om de reeds verkregen adviezen bij zijn aanvraag te voegen.

F. VERLOOP VAN DE EVALUATIE OP ETHISCH VLAK VAN EEN ONDERZOEKSPROTOCOL DOOR DE COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

1. DE ETHISCHE RECHTMATIGHEID VAN HET DOEL

Het eerste principe dat onontbeerlijk is om elke handeling m.b.t. experimenten met mensen ethisch te legitimeren, impliceert de combinatie van drie parameters :

- a. Dat het project een wetenschappelijk belang heeft
- b. Dat een adequaat protocol wordt voorgelegd
- c. Dat vooraf aan bepaalde vereisten werd voldaan..

a. HET PROJECT HEEFT EEN WETENSCHAPPELIJK BELANG

Het onderwerpen van iemand aan welk experiment dan ook, kan slechts gewettigd zijn als de informatie die men ervan kan verwachten inzake de gezondheid in ruime zin, met inbegrip van de fysiologie en de fysiopathologie, belangrijk is. Het is dan ook essentieel dat men kan verantwoorden op welke wijze het geplande experiment zal leiden tot een betere kennis van de mens, door op het één of ander niveau iets nieuws te brengen, zodat de realisatie van het experiment de moeite waard is. Er is ontegenzeggelijk een verband tussen de omvang van dit belang en de risico's die inherent zijn aan elk experiment. Niettemin geldt het criterium van het wetenschappelijke belang op absolute wijze: is er geen wetenschappelijk belang, dan is er geen ethische legitimering. Dit geldt bijvoorbeeld voor studies die gewoon een herhaling zijn en dus zonder wetenschappelijk belang. Het doet bijvoorbeeld de vraag rijzen naar de legitimiteit van het vermenigvuldigen van in essentie gelijkaardige geneesmiddelen. Dit impliceert bio-equivalentie-studies waarvan de interesse betwistbaar is.

b. EEN ADEQUAAT PROTOCOL WORDT VOORGELEGD

Indien het project een wetenschappelijk belang heeft, is het voorgestelde protocol (d.w.z. het document dat de methodologie beschrijft die zal worden gebruikt) dan in staat de gestelde vraag te beantwoorden? Het gaat om een bijzonder belangrijke vereiste die steunt op het principe van de economie: wanneer experimenten worden aangevat, moet men over de middelen beschikken om het nagestreefde doel te bereiken. In het tegenovergestelde geval worden personen onnodig onderworpen aan een protocol dat niet in staat is tot strikte en geldige conclusies te komen: een dergelijke situatie leidt niet alleen tot een verspilling van menselijke en materiële middelen, maar kan misvattingen creëren en het onderzoek met mensen (terecht) in een slecht daglicht stellen. Een ander aspect dat het voorwerp moet zijn van een kritisch onderzoek van het protocol, heeft betrekking op de alternatieve methoden: kan het protocol niet op een meer spaarzame wijze worden uitgevoerd (economisch principe), of zelfs op een diermodel of een "in-vitro"-model? Een adequaat protocol omvat tal van facetten: het uitwerken van het experiment, de geldigheid van de meetinstrumenten en de statistische methoden, en de grootte van het geteste staal. Deze eis heeft echter eveneens betrekking op de praktische aspecten van de uitvoering van het protocol. Deze worden onderzocht in punt 3.

c. ER DIENT VOORAF AAN BEPAALDE VEREISTEN TE WORDEN VOLDAAN

Deze eis herinnert eraan dat de strenge wetenschappelijke benadering in haar principe zelf, op voorkennis steunt. Dit geldt voor alle wetenschappelijke experimenten, maar meer in het bijzonder voor experimenten met mensen: heeft men kennis genomen van alle bestaande gegevens die relevant zijn voor het desbetreffende protocol? Rechtvaardigen de reeds verworven gegevens het project? Volstaan de eerder verworven gegevens (in het bijzonder de gegevens die werden vergaard bij experimenten op dieren en eerder verrichte experimenten met mensen) om de in de studie geplande fase aan te vatten ?

2. EVENREDIGHEID VAN DE MIDDELEN

De notie van de evenredigheid van de middelen is een klassieke notie in de geneeskunde, ook al is ze complex: ze verwijst naar het feit dat elke handeling (a fortiori elk experiment, hoe onschuldig het ook kan lijken) een potentieel risico inhoudt. Rechtvaardigt het verwachte

resultaat dit potentiële risico? Maar ook: bestaat er geen alternatieve methode met een lager risico om de gestelde vraag te beantwoorden? (Men denkt bijvoorbeeld aan de nieuwe mogelijkheden voor experimenten op geïsoleerde cellen, ook al moet op een gegeven moment de stap worden gezet naar experimenten met mensen).

Bij experimenten met een therapeutische bedoeling kan het verhoopte directe voordeel voor de patiënt een hoog risico aanvaardbaar maken, terwijl bij een experiment met een zuiver cognitieve bedoeling het risico klein moet zijn voor de persoon die toestemt met het experiment. Anderzijds moet de evaluatie van het risico op de volledige procedure van het experiment slaan (en dus ook bijvoorbeeld op de onderzoeken die nodig zijn om een nieuw geneesmiddel te beoordelen), op inclusie- en exclusiecriteria en op de procedures m.b.t. het eventuele stopzetten van het experiment.

Ook het risicobegrip is complex: het risico voor de persoon wordt uitgedrukt in termen van fysieke en psychologische risico's, maar ook in sociale en economische termen. Er dient eveneens rekening te worden gehouden met andere risico-aspecten, zoals de ernst ervan, de waarschijnlijkheid dat het risico zich voordoet, het feit of de schade al dan niet omkeerbaar is en de mogelijkheid die de onderzoeker heeft om er tegen in te gaan. In het algemeen gaat het om een moeilijke beoordeling, ook al lijken ernstige ongevallen uitzonderlijk te zijn, in elk geval in het domein van de tests van nieuwe medicijnen.

3. BEKWAAMHEID VAN DE ONDERZOEKERS EN DE OMGEVING WAARIN HET EXPERIMENT GEBEURT

De vereiste dat een adequaat protocol wordt opgesteld, alsook de beoordeling van de risico's, houden in dat men nagaat of de onderzoeker de nodige kwaliteiten heeft (is hij de meest bekwame om het geplande experiment uit te voeren?) en of de nodige middelen voorhanden zijn, niet alleen om het experiment uit te voeren met een optimale doeltreffendheid, maar ook om in te grijpen bij ongewenste effecten.

Het experiment moet dus worden uitgevoerd door bekwame en bevoegde personen en in een aangepaste omgeving. Deze vereiste houdt in dat de onderzoekers duidelijk moeten worden geïdentificeerd en dat verklaart waarom het de hoofdonderzoeker is (en niet de promotor) is die het dossier voorlegt aan de commissie voor medische ethiek. Uit deze vereiste volgt nog dat men moet beschikken over een curriculum vitae van de onderzoekers en dat de commissie een minimale kennis heeft van de omgeving waarin het experiment zal plaatsvinden.

4. VRIJE EN GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING

Om een onderzoeksprotocol ethisch te legitimeren is het bekomen van de vrije en geïnformeerde toestemming een cruciale fase. Reeds in de Code van Nuremberg van 19 juli 1947 werd dit trouwens aangestipt als een van de belangrijkste ethische eisen van het biomedisch onderzoek .

a. INFORMATIE VOORAF, ALS NOODZAKELIJKE VOORWAARDE VOOR EEN GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING

Om tot een geïnformeerde toestemming te komen, moet de persoon voorafgaand geïnformeerd worden over de studie en de methodologie, de duur, het verwachte voordeel, de verplichtingen en de voorspelbare risico's, de belofte tot geheimhouding van de gegevens, de schadevergoeding, het recht om op elk ogenblik het experiment te

verlaten, en ten slotte de eventuele mededeling van de resultaten. Het is van cruciaal belang dat, zowel op het informatieformulier als op het formulier van de instemming, een duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen de handelingen en onderzoeken die verband houden met het experiment en degene die betrekking hebben op de behandeling van de patiënt. De voornaamste punten van deze informatie moeten worden opgenomen in een informatieformulier, opgesteld op een begrijpelijke wijze en, voor zover als mogelijk, in de taal van de patiënt. Dit formulier wordt toegevoegd aan het document m.b.t. de toestemming, zodat er geen betwisting kan zijn over de informatie die de patiënt (of de gezonde vrijwilliger) heeft ontvangen. Een bijkomende mondelinge toelichting door de onderzoeker is niettemin noodzakelijk, opdat men alles zou begrijpen en vragen kunnen worden gesteld. Het informatiedocument dient uitdrukkelijk de naam te bevatten van de commissie(s) voor medische ethiek die een advies heeft (hebben) uitgebracht, alsmede de inhoud hiervan.

b. HET BEKOMEN VAN DE TOESTEMMING

De Franse wet van 20 december 1988 betreffende de Bescherming van Personen in het biomedisch onderzoek (wet Huriet) stelt uitdrukkelijk dat door het feit dat ze hun toestemming verlenen, de personen die deelnemen aan een onderzoek partners worden van de onderzoeker, met wie ze actief gaan samenwerken. Dat wijst duidelijk op het belang van de geïnformeerde toestemming. Deze moet persoonlijk en voorafgaandelijk worden gegeven en zo mogelijk schriftelijk bevestigd. Ze moet vrij zijn (d.w.z. vrij van alle druk, ook morele of financiële).

Het aspect van de vergoeding van de kosten van de patiënt of van een eventueel indirect voordeel (voor sommigen gratis geneesmiddelen, bijvoorbeeld), is bijzonder delicaat. Het principe van de vergoeding bestaat erin dat alleen geleden ongemakken kunnen worden vergoed (opgelopen kosten, werkverlet, enz.), en dat het geen vergoeding mag worden die een stimulans zou vormen. Het directe voordeel kan een stimulans worden voor bijvoorbeeld patiënten zonder sociale verzekering.

De toestemming moet op elk moment kunnen worden ingetrokken, zonder verantwoording of gevolgen. Dit houdt in dat zeer specifieke voorzorgsmaatregelen geboden zijn indien de toestemming door de behandelende arts wordt gevraagd, wat meestal het geval is wanneer het experiment bij patiënten wordt uitgevoerd.

De discussie rond het informatieformulier en het toestemmingsdocument is dezelfde als deze voor de informatie en de toestemming in het kader van de medische behandeling. Net als bij deze laatste moet de informatie correct en volledig zijn, zonder dat ze alle eventualiteiten moet omvatten die theoretisch mogelijk zijn. Dan wordt inderdaad de informatie eerder een bron van ongerustheid. Ten slotte moet ze, wat de toestand van de patiënt betreft, rekening houden met zijn wil om de omvang van zijn toestand al dan niet te kennen. In het algemeen wordt geoordeeld dat "alle informatie die een redelijke persoon zou beschouwen als belangrijk voor het nemen van de beslissing" moet worden meegedeeld. De informatie moet inlichtingen verstrekken over al wat de aansprakelijkheid en verzekering bij ongevallen betreft, moet duidelijk maken hoever het vertrouwelijk karakter van de vergaarde gegevens reikt, en vermelden wat het advies dat door de commissie voor medische ethiek werd uitgebracht, inhoudt, alsmede de opmerkingen meedelen die door deze commissie werden gemaakt. Deze informatie dient tevens te worden bijgewerkt in de loop van het experiment, wanneer nieuwe relevante informatie zich aandient.

5. EPILOOG

Naast de algemene regels inzake experimenten met mensen, zijn er bijzondere regels die niet in dit advies worden besproken en die bedoeld zijn voor kwetsbare groepen en in bijzondere situaties, zoals bijvoorbeeld:

- gezonde vrijwilligers ;
- juridisch onbekwamen en feitelijk onbekwamen (psychiatrische patiënten, bewusteloze patiënten, minderjarigen) ;
- de protocollen van gedragsstudies waarbij het bekomen van de toestemming de uitvoering van het experiment zelf verhindert ;
- kwetsbare sociale groepen: specifieke culturele gemeenschappen, gevangenen, personen die meer nog dan anderen vatbaar zijn voor morele druk (zoals studenten geneeskunde), behoeftigen ;
- zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven ;
- menselijke embryo's in-vitro ;
- experimenten op overledenen ;
- experimenten op organen, weefsel of tumoren die werden weggenomen bij een patiënt ;
- experimenten op producten van spontane of ingeleide vruchtafdrijving.

Steeds meer bedrijven vragen om stalen bij te houden met het oog op latere genetische analyses. Dat kan leiden tot onderzoek zonder medeweten van de patiënt en creëert specifieke problemen. Hieraan zal een afzonderlijk advies worden gewijd.

De aspecten van de vertrouwelijkheid van de gegevens zijn in principe geregeld door de wetgeving inzake de bescherming van de persoonlijke levenssfeer (Wet van 8 december 1992 inzake de bescherming van het privéleven met betrekking tot het gebruik van gegevens van persoonlijke aard (B.S. 18 maart 1993)) en de richtlijnen van de Nationale Raad van de Orde van Geneesheren met betrekking tot de toegang tot de dossiers over experimenten met mensen (adviezen van 22 augustus 1992, 17 februari 1996, 13 december 1997, 19 september 1998, 24 april 1999, 15 januari 2000 en 19 februari 2000).

Ten slotte zou volgens sommige leden, de commissie voor medische ethiek voor de opvolging van het protocol moeten zorgen (informatie over de vooruitgang van het experiment, tussentijdse resultaten, ongewenste neveneffecten), een activiteit die momenteel nog niet vaak door de commissies voor medische ethiek wordt toegepast. Andere leden vinden het daarentegen wenselijk dat die opdracht niet aan de commissies zou worden toevertrouwd.

Dit inleidend verslag werd voorbereid in beperkte commissie 97/8, samengesteld uit* :

Covoorzitters	Co-verslaggevers	Leden	Bureaulid
M. Bogaert Y. Galloy	M.L. Delfosse (2000) E. Guldix	M. Abramowicz ('96-'99) M. Baum P. Devroey X. Dijon (ontslag '98) I. Liebaers ('96-'99) J.N. Missa (2000) H. Nijs G. Sokal ('96-'99) M. Somville ('96-'99) J. Stiennon (ontslag '99) F. Van Neste	Y. Englert

Lid van het Secretariaat : E. Morbé

Permanente deskundigen :

- Mevrouw M.L. Delfosse (1996-1999), filosofe, Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix-Faculté de droit, en CIDES, Namen.
- Mevrouw I. Liebaers (2000), professor, Centrum Medische Genetica, AZ-VUB, Brussel.
- De heer J.N. Missa (1996-1999), filosoof, CRIB, directeur van het « Institut de Philosophie » aan de l'ULB, Brussel.

De werkdocumenten van de beperkte commissie 97/8 – vragen om advies, persoonlijke bijdragen van de deskundigen en de experts, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – worden bewaard als bijlagen 97/8 op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar geraadpleegd en gekopieerd worden.

* Bepaalde leden namen deel aan de werkzaamheden van de commissie tijdens beide mandaatperiodes van het Comité (1996-1999 en 2000). Indien een lid slechts gedurende één mandaatperiode de werkzaamheden van de commissie volgde, wordt dit na de naam vermeld.