



Eens in de twee weken vergadert de Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC) van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam (4). Tijdens zulke vergaderingen bespreekt de commissie vooraf of een medisch experiment met mensen uitgevoerd mag worden. Die toetsing vooraf is wettelijk verplicht en vindt plaats achter gesloten deuren. De Algemene Wet Bestuursrecht eist geheimhouding van 'vertrouwelijke' gegevens, en METC's beschouwen alle gegevens als vertrouwelijk, licht METC-voorzitter Mieke Trip (3) toe. Foto's Rien Zilvold

Wikken en wegen

WETENSCHAP IN UITVOERING De medisch-ethische toetsingscommissie bekijkt vooraf of een medisch onderzoek gerechtvaardigd is.

Hester van Santen

Tienduizenden Nederlandse patiënten en vrijwilligers deden in 2011 met eigen instemming mee aan medisch-wetenschappelijke experimenten. Zij zullen daar soms baat bij gehad hebben, maar meestal niet. Ze zullen er last van gehad hebben: het onderzoek kost tijd, of geeft pijn of risico's. Maar het brengt, zo is de bedoeling, de wetenschap verder.

26 commissies, de meeste verbonden aan ziekenhuizen, toetsen die studies. Deze Medisch-Ethische Toetsingscommissies, oftewel METC's, bepalen of medische experimenten met mensen uitgevoerd mogen worden.

Mogen vijf gezonde bejaarden met hun elleboog in de CT-scanner om elleboogoperaties te verbeteren? Mogen 314 vrouwen met overmatige menstruatie behandeld worden met of een spiraalje, of het wegbranden van het baarmoederslijmvlies, om die behandelingen te vergelijken? Mogen 12 gezonde vrouwen twee of vier weken lang de pil slikken, om meer te weten te komen over de invloed van oestrogeen op het beenmerg? Ja, zei een METC de afgelopen maand. En dat zeiden ze vorig jaar ook 1.761 keer. Veel minder vaak, 66 keer, was het antwoord 'nee'.

De beslissingen vallen achter gesloten deuren. Soms, als er iets flink mis gaat, hoort de buitenwereld ervan. Dat gebeurde in februari 2008, toen ernstig zieke patiënten in het UMC Utrecht een 'probiotisch' bacteriepreparaat kregen toegediend en daardoor stierven. Strengere procedures voor METC's waren het resultaat. Maar toen in juli 2010 een Neder-

landse METC werd geschorst – ze had een riskant experiment met vrijwilligers goedgekeurd zonder grondige onderbouwing – kwam dat niet in het nieuws.

Wat is het dagelijkse werk van een METC? Op dondermiddag 21 juni vergaderde, net als elke twee weken, de METC in het AMC Amsterdam, in vleugel E op de tweede verdieping. Tien mensen aan tafel, bijna allemaal artsen. Zoals een kinderarts, een neuroloog, een internist. Een medisch ethicus, een medisch statisticus. Een jurist, een lekenlid.

De commissie is officieel niet van het AMC, maar de meeste leden zijn er zelf wel in dienst. Als ze een studie moeten beoordelen waar ze zelf bij betrokken zijn, gaan ze even op de gang zitten. Hoe kunnen ze zo veel belangrijke beslissingen nemen in zo'n korte tijd? Wat zijn hun overwegingen? Werken alle METC's hetzelfde? En hoe onafhankelijk zijn ze?

Het antwoord op al die vragen is grotendeels onbekend. En dit stuk verandert daar maar een beetje aan. Want de deur van de vergaderzaal op afdeling E2 ging dicht nadat de fotograaf zijn foto's had gemaakt. De vergaderingen van METC's zijn besloten, de notulen zijn vertrouwelijk, de leden mogen niets zeggen over concrete zaken, recent of van jaren her.

"Dat is bij wet geregeld", zegt voorzitter

'De vrouwen bewijzen ons een dienst'

ter Mieke Trip. Ze is een vijftiger, aimabel, maar ook beslist. De Algemene Wet Bestuursrecht eist geheimhouding van 'vertrouwelijke' gegevens, en METC's beschouwen alle gegevens als vertrouwelijk. Trip geeft wel toestemming commissieleden te spreken over de algemene gang van zaken, en om twee artsen te volgen die op de vergadering van 21 juni een onderzoeksvorstel indienden.

Eén op de tien zwangerschappen eindigt al in de eerste drie maanden in een miskraam. Bij sommige vrouwen gebeurt het twee, drie keer of nog vaker. Is dat met medicijnen te voorkomen? Dat willen Mariëtte Goddijn en Peter Bisschop weten. Zij is gynaecoloog, hij endocrinoloog (hormoonspecialist) in het AMC. Vrouwen die veel miskramen krijgen, hebben vaker dan anderen antistoffen tegen de schildklier in hun bloed. De schildklier wordt dus aangevallen door het eigen lichaam; goed mogelijk dat deze vrouwen een gebrek aan schildklierhormoon ontwikkelen.

Misschien helpt het dus om hen te behandelen met kunstmatig schildklierhormoon. Dat kunsthormoon, levothyroxine, is een gangbaar medicijn. Artsen geven het weleens aan zwangere, zonder wetenschappelijke onderbouwing. Goddijn en Bisschop willen uitzoeken of dat miskramen voorkomt, besluiten ze in de winter van 2012. Ze zetten de T4-Life-studie op.

Iets wat gezegd moet: het woord papier valt vaak tijdens gesprekken met commissieleden. Een stapel – figuurlijk dan, bijna alles gaat digitaal – ter voorbereiding van de vergadering. Voortgangsrapportages, contracten met medewerkende ziekenhuizen, amendementen, meldingen van bijwerkingen. Secretaris Yvonne Donselaar laat het hok zien waar de archiefkasten staan. Ze is zelf medisch bioloog en heeft de leiding over nog eens twee academisch opgeleide 'ambtelijke secretarissen' en vier secretaresses. Hun papierwerk zit in vier meter kast, met kartonnen dozen vol dossiers in gekleurde bindertjes. Een rode binder voor elke geneesmiddelenstudie, een blauwe voor andersoortige stu-

achter gesloten deuren

dies. Alles ouder dan eind 2009 staat al beneden, zegt Donselaar.

In de vergaderingen gaat de discussie vooral over de probleemgevallen – en de commissieleden zijn eensgezind welke dat zijn. Het zijn studies waarbij niet meteen duidelijk is dat de wetenschappelijke baten opwegen tegen de lasten voor de patiënt of vrijwilliger. Onderzoek met kinderen. Geneesmiddelenstudies, zeker die waar de patiënt zelf geen baat bij heeft omdat er bijvoorbeeld alleen de juiste dosering mee wordt bepaald. En onderzoek dat ingrijpend is voor patiënten: omdat er een röntgenfoto gemaakt wordt, veel bloed afgenomen wordt, stukjes weefsel (een 'biopt') worden weggenomen, een infuus wordt aangelegd of een buis in slokdarm of darm geschoven.

Of, aan de batenkant: onderzoek dat niet bijdraagt aan betere therapieën of diagnostiek, maar alleen medisch-biologische kennis oplevert. Het ene commissielid kan zeggen: "Als ze met hun pilstudie klaar zijn, weten ze net zoveel als toen ze begonnen." Een ander antwoord: "Maar dat is niet erg, want het is niet gevaarlijk voor de deelnemers." Of de een zegt: "Ik vond het nogal belastend voor de controlegroep." En een ander werpt tegen: "Ik dacht dat de onderzoeksvraag de belasting rechtvaardigt."

Goddijn en Bisschop hebben een paar maanden gewerkt aan hun onderzoeksprotocol. Ze berekenen hoe veel patiënten ze nodig hadden voor een betrouwbaar resultaat: 120 vrouwen met herhaalde miskramen krijgen een vaste dosis levothyroxine, 120 vergelijkbare vrouwen vormen de controlegroep. Die 'controles' krijgen in principe geen levothyroxine, tenzij ze een gebrek aan schildklierhormoon ontwikkelen.

De onderzoekers verwachten geen grote bezwaren van de METC. Levothyroxine is een bekend middel, de onderzoeksdosering is normaal. Bij de vrouwen moet tijdens de zwangerschap alleen drie keer een buis bloed afgenomen worden voor het onderzoek, maar dat kan tegelijk met het reguliere bloedprikken bij de gynaecoloog.

Goddijn: "Ik zie het niet alsof de deelnemende vrouwen ons een dienst bewijzen. Ik merk dat ze graag aan onderzoek meedoen. Anders grijpen ze misschien naar medicatie waarvan niet bekend is wat de effecten zijn, van aspirine tot heparinespuiten of prednison." Bisschop: "Stel dat levothyroxine werkt, dan hebben deelnemende vrouwen direct voordeel. Maar stel, ik verwacht het niet, dat er juist méér miskramen komen. Dan zijn ze in het nadeel. In die zin bewijzen de vrouwen ons, en de wetenschap, toch een dienst." Goddijn: "Maar zo voelt het niet. Als je vijf miskramen hebt gehad, ben je wanhopig."

Deelnemers aan onderzoek moeten van tevoren weten waar ze aan toe zijn. Dat staat in de verplichte schriftelijke patiëntinformatie (PIF), die voor elke studie wordt opgesteld – een document van meer pagina's. Daar is ook veel discussie over op METC-vergaderingen, zegt Mieke Trip. "Je moet in staat zijn om het onderzoek in lekentaal uit te leggen, en sommige onderzoekers kunnen dat écht niet." Dus niet beginnen met paragrafen vol technische biologische informatie. Maar ten eerste duidelijk maken dat deelnemers verzocht wordt deel te nemen. En wat deelnemers extra moeten doen voor de studie, los van de normale behandeling.

Neer, dan farmaceuten, "vooral de Amerikaanse", voegt Trip toe. Die leveren vaak twintig pagina's, met zelfs de bijwerkingen in muizen. "Allemaal juridische inbedding. De commissie wil dat ze dat schrappen. Soms willen ze dat niet, het is schipperen." Om de positie van de proefpersoon te vertegenwoordigen, heeft elke METC een lekenlid of 'proefpersoonlid'. Maar hoe de informatie overkomt, ligt uiteindelijk ook aan de behandelend arts: die bespreekt de informatie met deelnemers.

'Je moet het kunnen uitleggen in lekentaal'

"We proberen het zo duidelijk mogelijk te maken, maar de vraag is of dat ook echt duidelijk is", zegt Goddijn. "Wij geven de patiëntinformatie, daarna hebben de deelnemers een gesprek met de research nurse." Zij en Bisschop hebben een bestaand sjabloon gebruikt voor het document. Bisschop: "Als we dat niet doen, denk ik dat de METC gek wordt."

Aan het afwegen van baten en lasten, en het beoordelen van de patiëntinformatie besteedt de vergadering de meeste tijd. Verder wordt vooral nagegaan of alle documentatie in orde is. Is vermeld wie het onderzoek sponsort? Verzekering geregeld? Hoe om te gaan met ernstige bijwerkingen? Enzovoort. Tientallen punten op een lijst. Het dagelijks bestuur van de commissie en de drie secretarissen handelen de meeste vragen en omissies verder af.

Alleen als er belangrijke kwesties zijn, buigt de METC zich na enkele weken nog eens over een studie. Soms wordt dan een onderzoeker uitgenodigd om tekst en uitleg te geven, of een extern deskundige. Twee studies van het dozijn van 21 juni gingen 'terug naar de vergadering' – waaronder de T4-Life-studie.

Maandag 2 juli kregen Goddijn en Bisschop een brief van de METC. Goddijn vertelt aan de telefoon wat erin staat. De commissie heeft een paar vragen. Of ze de dosering van levothyroxine willen onderbouwen. Normaal gesproken wordt die individueel vastgesteld, maar dat kan niet vanwege de studieopzet. Maar vooral ging het over het gebruik van afgenomen bloed en weefsels: dat moet duidelijker in de patiëntinformatie.

"We willen bij vrouwen extra bloed afnemen om in de toekomst verder onderzoek te doen. Wat we dan willen onderzoeken, weten we nog niet – misschien zijn er over vijf jaar nieuwe inzichten. Verder willen we navelstrengbloed opslaan, placentaweefsel en miskraamweefsel." Als deelnemers niet willen dat weefsels worden bewaard, kunnen ze dat aangeven.

De gevraagde informatie moet per brief naar de METC, die zich er op een volgende vergadering

dan nog eens over buigt. Op 22 augustus mailt Goddijn dat die brief is verstuurd én dat de T4-Life-studie op de agenda van de volgende vergadering van de METC staat. Eerder zei ze al: "Ik denk dat het wel goed komt."

'Goed' komt het met de meeste studies die de METC beoordeelt. Dit jaar keurde de commissie van het AMC pas één studie af. In alle andere gevallen mochten de onderzoekers beginnen. Ze hebben, zoals gynaecoloog Goddijn het noemt, een 'stempeel' gekregen. Een kwaliteitskeurmerk.

Daarna verliest de METC de onderzoekers grotendeels uit het oog. Pas sinds kort zijn alle onderzoekers verplicht om, na een jaar, een voortgangsrapportage in te leveren – voorheen gold dat alleen voor studies met geneesmiddelen. Een goed idee, want de METC zou wel meer van de afloop willen weten, zeggen alle geïnterviewde commissieleden.

Of de deelnemers echt begrijpen waar ze aan beginnen. Of patiënten meedoen uit altruïsme, of om er zelf beter van te worden. Hoe vaak geplande onderzoeken stranden, doordat de subsidieaanvraag dichtgaat, een arts ontslag neemt, deelnemers wegblijven. Hoe vaak uitgevoerd onderzoek in een lade belandt. Dat is in het verleden regelmatig gebeurd, weten ze. Maar als het goed is zullen ze het nu, na een jaar althans, horen. Op de vergadering.

Voor dit stuk is behalve met de genoemde personen gesproken met commissieleden Corrette Ploem (gezondheidsjurist), Jan Tijssen (methodoloog) en Dick Willems (medisch ethicus), en met Jean Philippe de Jong die bij het AMC werkt aan een promotieonderzoek over de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hij woonde tussen 2007 en 2009 13 vergaderingen van de METC van het AMC bij. De citaten van anonieme commissieleden zijn afkomstig uit een artikel van De Jong in *Sociology of Health & Illness* (2012).

