



Julius Centrum

# Ethiek van onderzoek met kinderen

Dr. Rieke van der Graaf

DCRF Jaarcongres 26 september 2018, Ede

# Disclosure

Slides geven mijn mening weer en niet die van het UMC Utrecht of het Julius Centrum



# Ethische aspecten van onderzoek met kinderen

- Kinderen als kwetsbare studiegroep?
- Wat is goede informatie voor kinderen?
- Therapeutisch onderzoek bij kinderen en hoogte van risico's



# Ethische aspecten van onderzoek met kinderen

- Kinderen als kwetsbare studiegpopulatie?
- Wat is goede informatie voor kinderen?
- Therapeutisch onderzoek bij kinderen en hoogte van risico's



# Kinderen kwetsbaar?

Voorstel commissie-Doek voor verruiming regels gaat te ver

## Jonge proefpersonen zijn kwetsbaar

dr. mr. Frans van Agt,  
drs. Lianne Damen,  
dr. Frans Huysmans,  
respectievelijk jurist, secretaris  
en voorzitter van de Commissie  
Mensgebonden Onderzoek  
regio Arnhem-Nijmegen,  
Instituut voor Waarborging van  
Kwaliteit en Veiligheid, UMC St  
Radboud.

Vooruitgang in de kindergeneeskunde is een groot goed. Maar aan welke ongemakken mogen we huidige patiëntjes blootstellen om toekomstige patiëntjes beter te kunnen behandelen? De commissie-Doek heeft op deze vraag een nieuw antwoord geformuleerd. En dat antwoord is verontrustend.



Mengele WO II



Willowbrook '63-'66



# Mid-2000 Kwetsbaar geen groepskenmerk meer

- Over- en onderbescherming
- **Factoren** die kunnen leiden tot kwetsbaarheid:
  - Ongeletterd
  - Niet in staat tot het nemen van beslissingen
  - Hierarchische verhouding
  - Gewelddadige omgeving
- Specifieke bescherming tav **factoren**, bijv
  - Minimaal risico
  - Extra bescherming vrijwillig informed consent



# Laatste jaren: Van afschermen van onderzoek....

.....naar bescherming door onderzoek:

*“Children and adolescents **must be included in health-related research unless** a good scientific reason justifies their exclusion. **As children and adolescents have distinctive physiologies and health needs, they merit special consideration** by researchers and research ethics committees. However, their distinctive physiologies and emotional development **may also place children and adolescents at increased risk** of being harmed in the conduct of research. Moreover, without appropriate support, they may not be able to protect their own interests due to their evolving capacity to give informed consent. Specific protections to safeguard children’s rights and welfare in the research are therefore necessary.” (CIOMS guidelines 2016)*



# Ethische aspecten van onderzoek met kinderen

- Kinderen als kwetsbare studiegroep?
- **Wat is goede informatie voor kinderen?**
- Therapeutisch onderzoek bij kinderen en hoogte van risico's





# Wet (WMO 2016)

- Artikel 6, lid 1:

Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten, tenzij

- > 16 jaar + toestemming
  - 12-16 jaar + dubbele toestemming
  - < 12 jaar + toestemming ouders
- Leeftijd is verlaagd van 18 naar 16 jaar in 2016



# Informed consent, assent, dissent

- **Co-consent**: 12-16 jaar kinderen + ouders toestemming



- **Assent**: op betekenisvolle wijze betrekken in onderzoek passend bij bevattingsvermogen



- **Dissent**: uiting van afkeuring/verzet tegen bepaalde procedure



# Hoe komen we tot goede informatie voor kinderen?

taalniveau B2.

Nummer	Taalniveau	Nummer	Taalniveau	Nummer	Taalniveau
1	C1	17	C1	33	C1
2	C1	18	C1	34	B2
3	B2	19	C1	35	B2
4	C1	20	8 tot 11 jaar A2	36	C1
5	C1	21	12 tot 18 jaar B2	37	12 tot 18 jaar C1
6	C1	22	C1	38	B2
7	C1	23	12 tot 18 jaar C1	39	B1
8	B2	24	C1	40	C1
9	B2	25	C1	41	C1
10	C1	26	C1	42	C1
11	C1	27	C1	43	B2
12	C1	28	B2	44	C1
13	12 tot 18 jaar B1	29	C1	45	6 tot 12 jaar C1
14	6 tot 12 jaar B1	30	B2	46	6 tot 12 jaar B2
15	B2	31	C1	47	C1
16	C1	32	B2	48	6 tot 12 jaar B1

Bron: 3<sup>e</sup>  
wets  
evaluatie  
WMO

Een belangrijk deel van de tekst(en) zal de C1-teksten niet of onvoldoende kunnen begrijpen. Ook



# Hoe komen we tot goede informatie voor kinderen?

taalniveau B2.

Nummer	Taalniveau	Nummer	Taalniveau	Nummer	Taalniveau
1	C1	17	C1	33	C1
2	C1	18	C1	34	B2
3	B2	19	C1	35	B2
4	C1	20	8 tot 11 jaar A2	36	C1
5	C1	21	12 tot 18 jaar B2	37	12 tot 18 jaar C1
6	C1	22	C1	38	B2
7	C1	23	12 tot 18 jaar C1	39	B1
8	B2	24	C1	40	C1
9	B2	25	C1	41	C1
10	C1	26	C1	42	C1
11	C1	27	C1	43	B2
12	C1	28	B2	44	C1
13	12 tot 18 jaar B1	29	C1	45	6 tot 12 jaar C1
14	6 tot 12 jaar B1	30	B2	46	6 tot 12 jaar B2
15	B2	31	C1	47	C1
16	C1	32	B2	48	6 tot 12 jaar B1

Bron: 3<sup>e</sup>  
wets  
evaluatie  
WMO

Een belangrijk deel van de patiënten zal de C1 teksten niet of nauwelijks kunnen begrijpen. Ook



# Hoe komen we tot goede informatie voor kinderen?

taalniveau B2.

Nummer	Taalniveau	Nummer	Taalniveau	Nummer	Taalniveau
1	C1	17	C1	33	C1
2	C1	18	C1	34	B2
3	B2	19	C1	35	B2
4	C1	20	8 tot 11 jaar A2	36	C1
5	C1	21	12 tot 18 jaar B2	37	12 tot 18 jaar C1
6	C1	22	C1	38	B2
7	C1	23	12 tot 18 jaar C1	39	B1
8	B2	24	C1	40	C1
9	B2	25	C1	41	C1
10	C1	26	C1	42	C1
11	C1	27	C1	43	B2
12	C1	28	B2	44	C1
13	12 tot 18 jaar B1	29	C1	45	6 tot 12 jaar C1
14	6 tot 12 jaar B1	30	B2	46	6 tot 12 jaar B2
15	B2	31	C1	47	C1
16	C1	32	B2	48	6 tot 12 jaar B1

Bron: 3<sup>e</sup>  
wets  
evaluatie  
WMO

Een belangrijk deel van de tekstten zal de C1-teksten niet of nauwelijks kunnen begrijpen. Ook



# Hoe komen we tot goede informatie voor kinderen?



**Tabel 4.4 Welke manieren om proefpersonen te informeren (naast het PIF) gebruikt men (indieners) of komt men tegen in onderzoeksprotocollen (METC/CCMO)? (meerdere antwoorden mogelijk)**

	Indieners (N=164)	METC (N=260)	CCMO (N=20)
Een gesprek	73%	76%	80%
Een website	29%	58%	55%
Een informatiefilm	13%	17%	20%
Een bijeenkomst	12%	28%	15%
Geen	11%	10%	0%
Weet ik niet	-	4%	10%
Andere	5%	8%	5%

3<sup>e</sup> wets evaluatie WMO 2018:  
Strip 1 x METC respondenten en 1 x CCMO



# Ethische aspecten van onderzoek met kinderen

- Kinderen als kwetsbare studiegpopulatie?
- Wat is goede informatie voor kinderen?
- Therapeutisch onderzoek bij kinderen en hoogte van risico's





# WMO 2006: Absolute risicogrens

- Niet-therapeutisch onderzoek kinderen:
  1. Groepsgebonden
  2. Verwaarloosbare risico's en bezwaren minimaal



# Commissie Doek

- Beroepsgroep van kinderartsen, patiëntenverenigingen en CCMO door deze strikte extra eis belangrijk onderzoek (met name niet-therapeutische interventiestudies) kan geen doorgang vinden
- 2007-2009 Commissie Doek > advies mogelijkheden verruimen voor onderzoek bij kinderen waar zij zelf geen baat bij hebben



# WMO 2016: Relatieve risicogrens

Artikel 3, lid 1d: proefpersonen < 16 jaar:

Onderzoek dat niet aan de proefpersoon ten goede kan komen:

minimaal risico + belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon



# WMO 2016: Relatieve risicogrens

Artikel 3, lid 1d: proefpersonen < 16 jaar:

**Onderzoek dat niet aan de proefpersoon ten goede kan komen:**

minimaal risico + belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon



# “Niet-therapeutisch” onderzoek

- Therapeutisch onderzoek komt niet altijd iedereen ten goede
  - Placebo
  - Of soms: interventie inferieur aan placebo
  - Extra belasting bij therapeutisch onderzoek tov de standaard behandeling
- Niet-therapeutisch onderzoek: kan proefpersoon soms ook ten goede komen
- “Therapeutisch” vooral in praktijk gebruikt



# CCMO over fase I/II onderzoek

- Farmacokinetiek, MTD of veiligheid: niet ten goede
- Opzet en kennis van werkingsmechanisme: toch mogelijk voordeel omdat middel al is getest volwassenen.



# CCMO wanneer fase I/II: ten goede?

- Is er voorkennis aanwezig uit preklinisch onderzoek en humane studies met het betreffende middel of vergelijkbare middelen?
- Zijn er uit deze eerdere studies al aanwijzingen voor effectiviteit bij de betreffende aandoening en/of onderzoekspopulatie ?
- Zijn, in het geval van onderzoek met minderjarige patiënten, deze aanwijzingen over effectiviteit afkomstig van onderzoek bij minderjarige of volwassen patiënten? Kan in het laatste geval gesteld worden dat deze kennis toepasbaar is op minderjarige patiënten met dezelfde aandoening?
- Is er kennis over de dosering zodanig dat er, in het geval van een dosis-escalatiestudie, gesteld kan worden dat ook de begindosering effectief kan zijn?
- Wordt er (mede) naar klinische effectiviteit en eindpunten gekeken en is de opzet en duur van de studie zodanig dat gesteld kan worden dat dit effect voor de betrokken proefpersoon ook daadwerkelijk bereikt kan worden?



# Wie beoordeelt fase I/II?

- CCMO nu alleen niet-therapeutisch onderzoek
- Als EU verordening in werking treedt: CCMO voornemens om ook fase I/II te gaan beoordelen vanwege strikte termijnen EU (bron: 3<sup>e</sup> wetsevaluatie WMO 2018)





# WMO 2016: Relatieve risicogrens

Artikel 3, lid 1d: proefpersonen < 16 jaar:

Onderzoek dat niet aan de proefpersoon ten goede kan komen:

**minimaal risico + belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon**

- Niet ten goede + **gezond: absolute** bovengrens: risico's en belasting moeten minimaal zijn.
- Niet ten goede (ten goede) + **ziek: geen absolute** bovengrens voor risico's en belasting



# Standaard behandeling

- Toetsingskader NVMETC + CCMO 2017 (parlementaire stukken):
  - evidence-based behandelingen,
  - Of als er geen standaard is: behandeling de proefpersoon gewend is te ondergaan!

“Het relatieve karakter van het begrip ‘minimaal in vergelijking tot de standaardbehandeling’ brengt wel het gevaar met zich mee dat de bovengrens die nog geaccepteerd kan worden ten aanzien van belasting en risico’s onduidelijk is.” (NVMETC/CCMO 2017)



# “Minimaal risico in vgl met standaardbehandeling”

- Meerdere onderzoeken met een geringe belasting bijvoorbeeld bloedafnames, MRI-scans (al of niet met sedatie en/of contrast)
- Het afnemen van vragenlijsten met vragen die voor gezonde en/of onervaren proefpersonen indringend of confronterend kunnen zijn, bij proefpersonen bij wie dit in het kader van hun aandoening tot de standaarddiagnostiek of evaluatie van de behandeling behoort.
- Het afnemen van een lumbaal- en/of beenmergpunctie: bijvoorbeeld bij kinderen met acute lymfatische leukemie bij wie dit in het kader van diagnostiek of evaluatie van de behandeling verricht wordt.
- Het afnemen van een weefselbiopt, bijvoorbeeld een spierbiopt bij proefpersonen bij wie dit, bijvoorbeeld vanwege een congenitale progressieve spierziekte, bij de diagnostiek van hun aandoening hoort.



OPINIE

## De onterechte verruiming van onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen

Het vergroten van deelname van kwetsbare groepen aan onderzoek kan op verschillende manieren. 'Maar we moeten ons realiseren dat we van dergelijk zieke kinderen en wilsonbekwamen grote offers vragen voor de doelen van anderen en de samenleving als geheel', schrijven medisch ethici Martine de Vries en Rieke van der Graaf.

**Martine de Vries en Rieke van der Graaf en medisch ethici** 29 oktober 2016, 11:00

# Gevolgen van relatieve grens

Óf: Standaardbehandeling werkt nog

Daar bovenop: studies die bijv. gepaard gaan met invasieve metingen,

- “Wie al wat gewend is kan wel tegen een stootje”

Óf: Standaardbehandeling werkt niet (meer) >

Deelname aan onderzoek waar alleen anderen wat aan hebben (bijv fase I) .

- Altruïsme als plicht?
- Mogelijk toename therapeutische misvatting



# Gevolgen van relatieve grens

**Er zal moed nodig zijn om uit onderzoeksparadigma weg te blijven:**

- METC-goedkeuring moet niet leiden tot vanzelfsprekende inclusie
- Van ouders en hun zieke kinderen gaan we nu grote offers vragen. Juist ook alternatieven blijven bieden



# Conclusie

- Ethische issues niet nieuw, maar nog geen duidelijkheid over precieze invulling informed consent en hoogte van de risico's
- Onderbescherming > Overbescherming > losgelaten
- Verdere discussie over ethische grenzen onderzoek kinderen blijft nodig

