

Notitie

Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties

Inleiding

In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO, artikel 6, vierde lid), de Verordening Geneesmiddelenonderzoek (CTR, artikel 35), de Verordening Medische Hulpmiddelen (MDR, artikel 68) en de Verordening In-vitrodiagnostica (IVDR, artikel 64) is een bepaling opgenomen die onder strikte voorwaarden toelaat dat proefpersonen deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek *zonder* dat hiervoor op de gebruikelijke wijze – voorafgaand aan de uitvoering van het onderzoek – toestemming (van henzelf of hun vertegenwoordiger) is verkregen. Deze mogelijkheid geldt alleen voor onderzoek dat wordt uitgevoerd in een *noodsituatie*. Eén van de voorwaarden in dit verband is dat aan de proefpersoon of diens wettelijk vertegenwoordiger(s) *alsnog* zo spoedig mogelijk toestemming voor (de voortzetting van) deelname wordt gevraagd als de situatie dit toelaat. Voor deze constructie wordt ook wel de term 'deferred consent' (in het Nederlands: *uitgestelde toestemming*) gebruikt.

Rondom de toepassing van artikel 6, vierde lid WMO blijken in de Nederlandse onderzoekspraktijk veel vragen te rijzen. 'Wanneer kan precies een beroep op deze bepaling worden gedaan respectievelijk hoe moeten de daarin neergelegde voorwaarden worden uitgelegd? Hoe zit het met de gegevens en het lichaamsmateriaal van proefpersonen die overlijden voordat *uitgestelde toestemming* kon worden verkregen? Hetzelfde geldt voor de artikelen uit de genoemde Verordeningen: daarover zijn binnen de lidstaten veel vragen naar voren gekomen waarvoor momenteel door de Europese Commissie/DG Sante Q&A's worden opgesteld. Tegen deze achtergrond acht de CCMO het wenselijk een handreiking op te stellen die helderheid biedt over de nadere invulling en toepassing van artikel 6, lid 4 WMO en de relevante artikelen uit de genoemde Verordeningen. De handreiking gaat tevens in op de situatie waarin de proefpersoon is overleden voordat *uitgestelde toestemming* kon worden gevraagd. In dat verband rijst de vraag welke voorwaarden gelden voor het gebruik van de gegevens en het lichaamsmateriaal van de overleden proefpersoon.

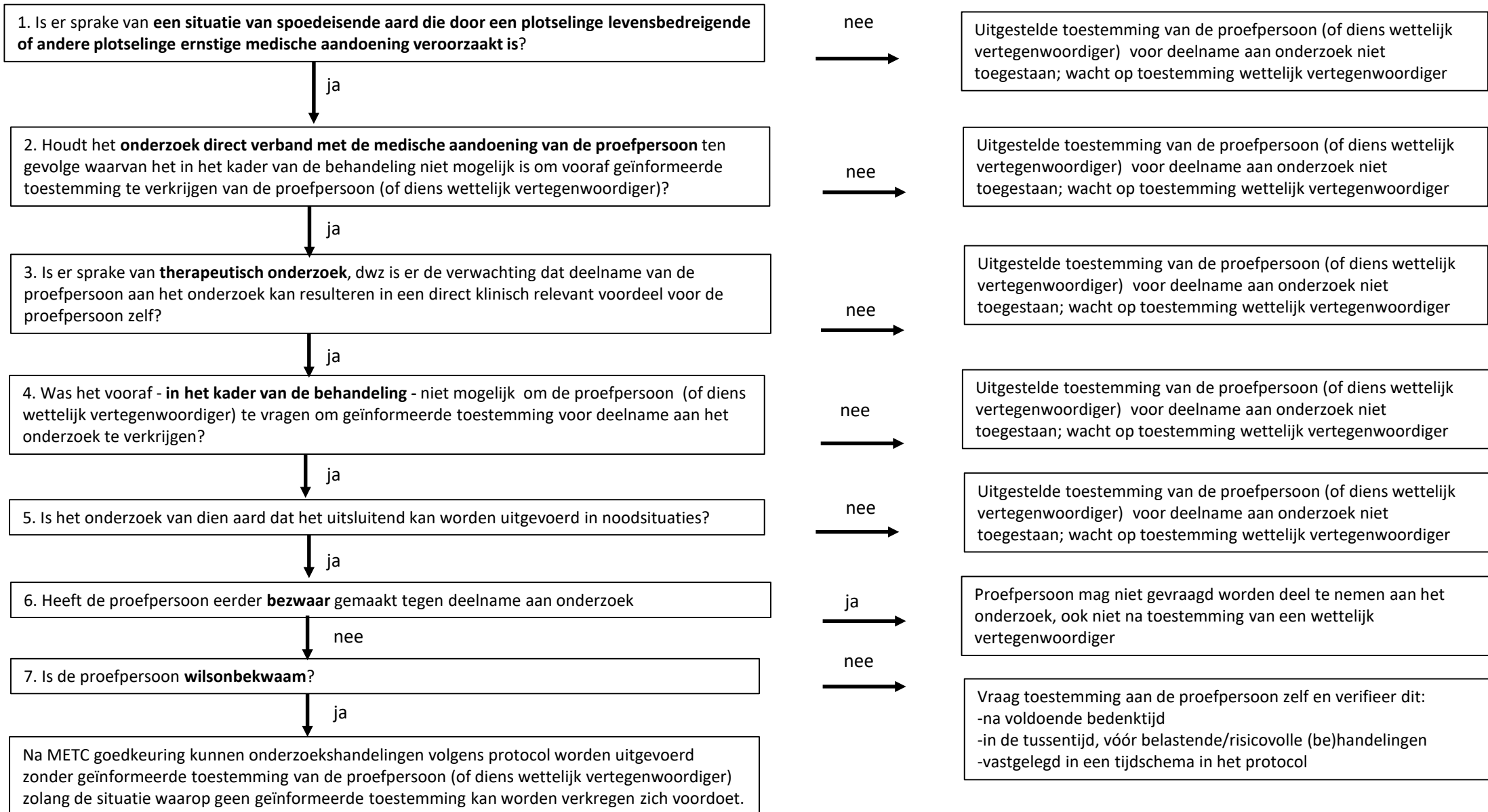
Bij de wettelijke bepalingen inzake *uitgestelde toestemming* bij onderzoek in noodsituaties gaat het om een wettelijke uitzondering op een elementair vereiste binnen de normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek, namelijk dat proefpersonen alleen aan onderzoek mogen deelnemen nadat zij (of hun vertegenwoordiger(s)) daarvoor schriftelijke toestemming hebben gegeven. Het ligt derhalve in de rede deze uitzondering zo restrictief mogelijk, en in elk geval zeer zorgvuldig toe te passen. Tegelijkertijd is onderzoek naar medische noodsituaties van groot belang. Er moet (en kan) bij de interpretatie van de in de bepalingen gehanteerde termen dan ook rekening worden gehouden met hetgeen in de praktijk realiseerbaar en redelijk te achten is.

Voorts zijn de in de genoemde Verordeningen opgenomen bepalingen uitgebreider en meer gedetailleerd dan de analoge bepaling in de WMO. Dit betekent ook dat de vereiste uit de

Verordeningen, van minimale risico's en belasting in vergelijking met de standaardbehandeling, voor de deelnemers aan het onderzoek bindend is. De CCMO heeft ervoor gekozen deze uitgebreidere bepalingen in deze Verordeningen als leidraad te nemen en dus te laten gelden voor elk medisch-wetenschappelijk onderzoek dat onder de WMO valt.¹

¹ Gelet op de gelijkloendheid van de artikelen 35, 68 en 64 in respectievelijk de CTR, MDR en IVDR, wordt in deze handreiking volstaan met verwijzing naar artikel 35 van de CTR.

Stappenplan 1: uitgestelde toestemming bij medisch-wetenschappelijk onderzoek in een noodsituatie



Toelichting bij stappenplan 1: Beroep op deferred consent gerechtvaardigd?

Stappenplan 1 is bedoeld om te bepalen of er sprake is van een noodsituatie voor de patiënt en of het dan toegestaan is om bij de betrokkene medisch-wetenschappelijk onderzoek te verrichten. Hieronder volgt een toelichting bij deze stappen.

1. Is er sprake van een situatie van spoedeisende aard die door een plotselinge levensbedreigende of andere plotselinge ernstige medische aandoening veroorzaakt is?

Toelichting

Er kan alleen een beroep op *uitgestelde toestemming* worden gedaan indien sprake is van onderzoek in een noodsituatie, of wel een situatie van 'spoedeisende aard die door een plotselinge levensbedreigende of andere plotselinge ernstige medische aandoening wordt veroorzaakt' (zie artikel 35, lid 1 onder a CTR²).

Ten gevolge van de noodsituatie kunnen proefpersonen of hun vertegenwoordigers niet vooraf over het onderzoek worden geïnformeerd en geen geïnformeerde toestemming voor deelname geven (artikel 35, lid 1 onder a en c CTR).

2. Houdt het onderzoek direct verband met de medische aandoening van de proefpersoon waardoor deze in een noodsituatie verkeert?

Toelichting

De medische aandoening die onderzocht wordt moet direct verband houden met de medische noodsituatie (artikel 35, lid 1 onder e). Te denken valt bijvoorbeeld aan septische shock, levensbedreigende hartritme stoornissen, ernstig hersenletsel, et cetera.

3. Is er sprake van therapeutisch onderzoek, d.w.z. is er de verwachting dat deelname van de proefpersoon aan het onderzoek kan resulteren in een direct klinisch relevant voordeel voor de proefpersoon zelf?

Toelichting

Er kan alleen een beroep op *uitgestelde toestemming* worden gedaan als het onderzoek aan de proefpersoon zelf ten goede *kan* komen. Het gaat hier om mogelijk voordeel voor de proefpersoon zelf. Dit voordeel kan het resultaat zijn van een nieuwe interventie, maar ook van betere diagnostiek of monitoring (zie artikel 35, lid 1 onder b CTR).

4. Is het in het kader van de behandeling niet mogelijk om de proefpersoon (of diens wettelijk vertegenwoordiger) vooraf informatie over het onderzoek te verstrekken en vooraf geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek te verkrijgen?

Toelichting

Het tijdsbestek tussen de aandoening van de patiënt en het moment waarop de behandeling zou moeten worden ingezet is dermate kort dat de eerste onderzoekshandelingen, zoals

² Verwijzing alleen naar wetsartikelen in CTR. Echter, MDR en IVDR bevatten identieke artikelen op deze punten.

toediening onderzoeksgeneesmiddel of het uitvoeren van een diagnostische test, al binnen deze korte periode plaats dienen te vinden. Hierdoor is het niet mogelijk om vooraf geïnformeerde toestemming te verkrijgen (zie artikel 35, lid 1 onder c, CTR). Er moet een medische reden zijn om de eerste studie-specifieke handeling binnen dit korte tijdsbestek uit te voeren.

5. Is het onderzoek van dien aard dat het uitsluitend kan worden uitgevoerd in noodsituaties?

Toelichting

Er kan alleen een beroep op *uitgestelde toestemming* worden gedaan indien het – vanwege de medische aandoening en daarvoor noodzakelijke behandeling van de betrokken onderzoekspopulatie – bij geen enkele proefpersoon of vertegenwoordiger mogelijk is om voorafgaande geïnformeerde toestemming te vragen (zie artikel 35, lid 1 onder e CTR). Deze voorwaarde staat in principe onderzoek met zogenoemde ‘mixed populations’ in de weg; van dat laatste is sprake als aan een deel van de proefpersonen of hun vertegenwoordigers *wel* voorafgaande geïnformeerde toestemming gevraagd kan worden, en aan een deel *niet*.³ De CCMO acht dergelijk onderzoek slechts bij uitzondering toelaatbaar, namelijk als daarvoor zwaarwegende redenen kunnen worden aangevoerd die nauwgezet in het onderzoeksprotocol zijn omschreven en door de METC worden aanvaard. Indien de vraagstelling van het onderzoek ook beantwoord kan worden in een onderzoek waarbij geen sprake is van een noodsituatie is uitgestelde toestemming niet toegestaan (artikel 35, lid 1 onder e, CTR).

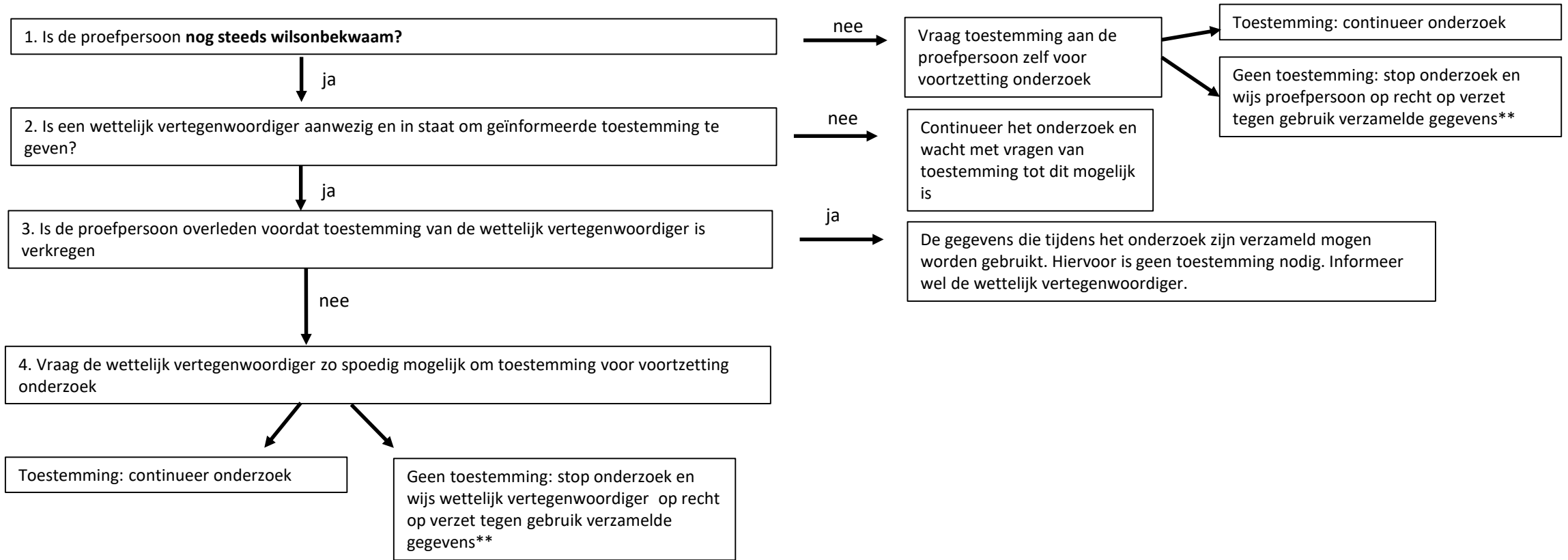
6. Heeft de proefpersoon eerder bezwaar gemaakt tegen deelname aan onderzoek?

Toelichting

Er kan – met betrekking tot een specifieke proefpersoon – alleen een beroep op uitgestelde toestemming worden gedaan als deze niet eerder (schriftelijk) bezwaar heeft gemaakt tegen deelname aan het onderzoek (zie artikel 35, lid 1 onder d CTR). In de praktijk zal dit weinig voorkomen. Vaker zal zich de situatie voordoen dat een patiënt in een wilsverklaring heeft vastgelegd geen levensverlengende behandelingen meer te wensen, of dat tijdens opname een beleid is afgesproken om niet te reanimeren en/of te beademen. Indien dit bekend is, zal de patiënt ook niet opgenomen kunnen worden in onderzoek dat leidt tot ongewenste levensverlenging. Dit sluit deelname aan onderzoek in noodsituaties niet geheel uit, bijvoorbeeld als dit is gericht op acute palliatie of diagnostiek. Het protocol dient duidelijkheid te verschaffen over de procedure omtrent mogelijk beperkende wilsverklaringen voor inclusie, en over de uitleg die hierover (achteraf) aan de patiënt en de wettelijke vertegenwoordiger wordt gegeven.

³ Uit artikel 6, lid 4 WMO lijkt overigens eenzelfde conclusie te volgen.

Stappenplan 2: verkrijgen toestemming bij onderzoek in een noodsituatie na inclusie wilsonbekwame proefpersoon*



* Het betreft hier het verkrijgen van toestemming van voortzetting onderzoek. Indien het onderzoek al is beëindigd voordat de mogelijkheid voor het verkrijgen van schriftelijke toestemming zich voordoet, is er geen noodzaak meer voor geïnformeerde toestemming. Echter, proefpersoon (en/of diens wettelijk vertegenwoordiger) moeten wel geïnformeerd worden over het onderzoek.

** Zie tekst in notitie over de afweging of het verzet gehonoreerd moet worden.

Toelichting bij stappenplan 2: Voorwaarden na inclusie proefpersoon op grond van uitgestelde toestemming

De belangrijkste voorwaarde na de start van het onderzoek in een noodsituatie (en inclusie van proefpersonen op grond van uitgestelde toestemming) is dat de onderzoeker:

- *zo spoedig mogelijk* informatie aan de proefpersoon en diens vertegenwoordiger(s) verstrekt;
- *zonder onnodig uitstel* geïnformeerde toestemming van de proefpersoon of, bij gebleken wilsonbekwaamheid, diens vertegenwoordiger(s) verkrijgt om de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek voort te zetten.

In stappenplan 2 worden de verschillende opties besproken die mogelijk zijn om alsnog toestemming te verkrijgen na inclusie van de wilsonbekwame proefpersoon en het gebruik van reeds verzamelde gegevens als de proefpersoon is overleden voordat toestemming is verkregen.

1. Is de proefpersoon nog steeds wilsonbekwaam?

Toelichting

Indien ja, ga naar stap 2. Indien de proefpersoon weer wilsbekwaam is én daartoe in staat is moet zonder onnodig uitstel de geïnformeerde toestemming van de proefpersoon voor de voortzetting van diens deelname aan het onderzoek worden verkregen. Wanneer de proefpersoon **geen** toestemming geeft, moet hij of zij ervan op de hoogte worden gebracht dat hij of zij zich kan verzetten⁴ tegen het gebruik van de uit het onderzoek eerder verkregen gegevens.

2. Is een wettelijk vertegenwoordiger aanwezig en in staat om geïnformeerde toestemming te geven?

Toelichting

Als de patiënt ten gevolge van de noodsituatie niet in staat is om geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan onderzoek, dient dit zo snel mogelijk aan een wettelijke vertegenwoordiger te worden voorgelegd. Het kan echter moeilijk zijn om familieleden van zeer ernstig zieke patiënten met een grote kans op snel overlijden, in een zeer onzekere klinische situatie, uitvoerig te informeren over deelname aan de studie zodra zij in het ziekenhuis arriveren.¹ In de praktijk wordt het moment van vragen van informed consent daarom nogal eens uitgesteld totdat de klinische situatie van de ernstig zieke patiënt wat meer gestabiliseerd is en de familieleden meer tot rust zijn gekomen. Sommige onderzoekers noemen in hun protocol een termijn van maximaal 72 uur waarbinnen (alsnog)

⁴ In de genoemde Verordeningen is uitdrukkelijk aangegeven dat ook na het intrekken van toestemming voor deelname aan het onderzoek de tot dan toe verzamelde persoonsgegevens rechtmatig zijn verwerkt. In dezelfde Verordeningen is echter specifiek voor de situatie van deferred consent de mogelijkheid opgenomen voor de deelnemer c.q. diens wettelijk vertegenwoordiger om – indien geen deferred consent wordt gegeven voor de (voortgezette) deelname – zich te verzetten tegen het gebruik van reeds verzamelde gegevens. De genoemde Verordeningen maken echter niet duidelijk of dergelijk verzet ook altijd gehonoreerd moet worden. Voor de METC is er hier geen rol. In voorkomende gevallen kan de (ex-)deelnemer een klacht bij de instelling en/of de Autoriteit Persoonsgegevens indienen vanwege het niet honoreren van het verzet tegen de verwerking van persoonsgegevens.

informed consent (van betrokkene of diens wettelijke vertegenwoordiger) moet worden verkregen voor de deelname aan het onderzoek.ⁱⁱ

De CCMO acht het aanvaardbaar om, in gevallen waarin de vertegenwoordigers vanwege de acute situatie niet onmiddellijk benaderbaar zijn, hen enige tijd te geven om zich te oriënteren op en te wennen aan de situatie waarin betrokkene verkeert (vergelijkbaar met het vragen van toestemming aan naasten voor orgaandonatie), alvorens hen te informeren en om toestemming te vragen. Dat laatste betekent echter niet dat de CCMO voorstander van een systematische toepassing van uitstelbaarheid (van bijvoorbeeld 72 uur). In de rede ligt per onderzoek vast te stellen in hoeverre een uitstelperiode noodzakelijk is (dit hangt af van specifieke omstandigheden en factoren).

De procedure (waaronder vaste tijdstippen) voor het (zo nodig bij herhaling) nagaan van mogelijkheden om te informeren en te vragen om informed consent van naasten/vertegenwoordigers, dient in het protocol te worden vastgelegd. Het is aan de METC om te beoordelen of de procedure, gelet op het onderzoek in kwestie, passend is.

Daarbij kan ook meewegen dat er in de genoemde Verordeningen ruimte is om te differentiëren tussen situaties waarin de onderzoekshandelingen (inclusief de gegevensverzameling) al zijn afgerond voordat de mogelijkheid voor het verkrijgen van informed consent zich voordoet en situaties waarin de onderzoekshandelingen nog (moeten) worden voortgezet nadat uitgestelde toestemming is verkregen. Als de onderzoekshandelingen al zijn afgerond, heeft toestemming van de vertegenwoordiger alleen betrekking op het verwerken en analyseren van gegevens (en lichaamsmaterialen) in het kader van het onderzoek. Er kan dan meer tijd en ruimte worden genomen om de vertegenwoordiger te informeren en om toestemming te vragen. In gevallen waarin sprake is van voortzetting van de onderzoekshandelingen zou die termijn zo beperkt mogelijk moeten blijven. Dat laatste geldt helemaal als er in het kader van het onderzoek een nieuwe procedure wordt verricht en/of bepaalde onderzoekshandelingen worden herhaald die belasting of risico met zich mee brengen (zoals een invasieve test of toediening van medicatie).

3. Is de proefpersoon overleden voordat er toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger is verkregen?

Toelichting

Als de omstandigheid zich voordoet dat de proefpersoon overlijdt voordat toestemming is verkregen rijst de vraag of, en zo ja, onder welke voorwaarden de tijdens het onderzoek verkregen gegevens en lichaamsmaterialen voor het onderzoek gebruikt mogen worden. In een artikel in het Tijdschrift voor Gezondheidsrecht^{iv}, en later ook in het onderzoeksrapport van de 3e evaluatie van de WMOⁱ, wordt door Ploem e.a. geconstateerd dat daarover meerdere juridische zienswijzen mogelijk zijn. Jansen, Bakker en Kompanje beargumenteren – in een publicatie over de impact van het niet gebruiken van gegevens van overleden deelnemers van wie geen uitgestelde toestemming was verkregen^v – dat het buiten beschouwing laten van die gegevens tot onbetrouwbare conclusies over de onderzochte interventie kan leiden. Ook in andere publicaties over onderzoek in spoedeisende situaties wordt gewezen op risico's op vertekening van de onderzoeksresultaten en het daardoor trekken van onjuiste conclusies wanneer de gegevens van overleden deelnemers (van wie geen uitgestelde toestemming is verkregen) buiten beschouwing worden gelaten. Naar oordeel van de CCMO leggen deze redeneringen

te veel nadruk op het belang van betrouwbare resultaten en gaat het met name om de vraag wat de proefpersoon zelf zou hebben gewild. Door het overlijden is dit niet meer formeel vast te stellen, mede omdat de naasten van de proefpersoon na overlijden niet langer de rol van vertegenwoordiger vervullen. Onderzoek dat onder ‘deferred consent’ wordt uitgevoerd is goedgekeurd door een METC, die daarbij de mogelijke voordelen voor de patiënt zwaarder heeft laten wegen dan de kans op nadelige effecten. Zolang geen toestemming kan worden verkregen, kan het onderzoek worden voortgezet. Na het overlijden van de proefpersoon duurt deze situatie feitelijk voort. De CCMO meent dan ook dat de gegevens van overleden proefpersonen in principe voor het betreffende onderzoek gebruikt mogen worden (mits die proefpersonen daartegen bij leven in algemene zin geen bezwaar hebben gemaakt). Hierbij zij aangetekend dat het, ook al hebben de naasten na overlijden van de proefpersoon formeel-juridisch geen rol meer te vervullen in het kader van de verdere uitvoering van het onderzoek, vanuit het oogpunt van transparantie en ethisch besef redelijk is hen wel te informeren en het belang hiervan voor een goede afronding van het onderzoek te onderstrepen. Mocht een naaste hiertegen toch bezwaar maken, dan kan men – afhankelijk van de omstandigheden – overwegen dit te honoreren. De CCMO acht dit een gepaste werkwijze, die – naar verwachting – het maatschappelijk draagvlak voor gebruik van verzamelde persoonsgegevens en lichaamsmateriaal niet zal aantasten.

4. Vraag de wettelijk vertegenwoordiger zo spoedig mogelijk om toestemming voor voortzetting onderzoek.

Toelichting

Indien door de vertegenwoordiger(s) geïnformeerde toestemming is gegeven, moet de geïnformeerde toestemming van de proefpersoon voor de voortzetting van diens deelname aan het onderzoek worden verkregen, *zodra de proefpersoon daartoe in staat is (zie stap 1)*; Wanneer de wettelijk vertegenwoordiger **geen** toestemming geeft, moet hij of zij ervan op de hoogte worden gebracht dat hij of zij zich kan verzetten⁴ tegen het gebruik van de uit het onderzoek eerder verkregen gegevens.

Referenties

ⁱ Ploem MC, Woestenburg NOM, Floor S, et al. *Derde evaluatie van de WMO, Den Haag*. ZonMw 2018. Eén van de aanbevelingen van de wetsevaluatie is dat de CCMO een landelijke richtlijn inzake de toepassing van artikel 6 lid 4 WMO (en artikel 35 CTR) opstelt.

ⁱⁱ Kompanje EJO, Jansen TC, Le Noble JLML, et al. *Uitgestelde toestemming voor inclusie van beslissingsonbekwame patiënten in studies van spoedeisende geneeskunde*. Ned Tijdschrift Geneeskde 2008; 152: 2060.

ⁱⁱⁱ Timmers M., van Duijn D., Kompanje E.J.O., *Medisch-wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties*. Ned Tijdschr Geneeskde 2019;163: D3857.

^{iv} Ploem M.C., Dute J.C.J. *Wetenschappelijk onderzoek na overlijden: goed geregeld?* Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2016; 498-512.

^v Jansen T.C., Bakker J., Kompanje E.J.O. *Inability to obtain deferred consent due to early death in emergency research: effect on validity of clinical trials*. Intensive Care Med 2010; 36: 1962-1965.