

3 Bestrijdingsmiddelen, cosmetica, verf: de bescherming van proefpersonen in blootstellingsonderzoek¹

Mensen die als proefpersonen deelnemen aan geneesmiddelenonderzoek, of aan ander wetenschappelijk onderzoek met een geneeskundig doel, vallen onder de bescherming van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek bij mensen (WMO). Maar dat lijkt niet zonder meer te gelden voor proefpersonen in al het andere onderzoek dat in ons land wordt uitgevoerd. Te denken valt aan onderzoek naar de werking van voedingsgerelateerde stoffen, naar de toxische of allergene effecten van cosmetica, of naar veilige niveaus van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Dit signalement gaat over de vraag hoe het staat met de wettelijke bescherming van proefpersonen in dergelijk onderzoek.

3.1 De reikwijdte van de WMO

In 1999 is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. Doel van de WMO is bescherming te bieden aan proefpersonen (patiënten of gezonde vrijwilligers) die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Blijkens artikel 1 lid b omvat de reikwijdte van de wet al het

medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze.

In de Memorie van Toelichting wordt dat begrip ‘medisch wetenschappelijk onderzoek’ uitgelegd als ‘wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de geneeskunde’:

De reikwijdte van de regeling voor proefpersonen strekt zich uit over wetenschappelijk onderzoek dat gelegen is op het terrein van de geneeskunst. Dit betreft niet alleen experimenten die tot doel hebben de ontwikkeling of verbetering van diagnostische methoden en curatieve behandelingen, maar ook van andere de geneeskunst dienende methoden en technieken. Zo zullen ook gedragswetenschappelijke, paramedische en verpleegkundige experimenten veelal onder de reikwijdte van het wetsvoorstel vallen. Dikwijls immers is daarbij sprake van een geneeskundig doel.

Hoewel met die toelichting juist de breedte van het door de WMO bestreken terrein wordt onderstreept, lijkt daaruit toch ook te volgen dat de reikwijdte van de wet haar grens vindt waar niet langer sprake is van onderzoek met een geneeskundig doel. Met die begrenzing van de reik-

1 Opgesteld door drs RAA Zwiars, secretaris bij de Gezondheidsraad

wijdte correspondeert ook het eerste van de in artikel 3 geformuleerde criteria voor de beoordeling van onder de WMO vallend onderzoek: een medisch-ethische toetsingscommissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven als

redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst zal leiden.

Hoewel dus gezegd lijkt te kunnen worden dat de wetgever niet al het wetenschappelijk onderzoek met mensen onder de werking van de WMO heeft willen brengen, valt een scherpe afgrenzing niet uit de aangehaalde formuleringen af te leiden. De uitleg van ‘medisch-wetenschappelijk’ als ‘op het terrein van de geneeskunst gelegen’ en ‘met een geneeskundig doel’ laat ruimte voor zowel een strikte als ruimere interpretatie van de reikwijdte van de wet.

Van onderzoek gericht op een beter begrip van de oorzaken en het verloop van ziekten of op verbetering van diagnostische of therapeutische procedures, is duidelijk dat het onder de WMO valt. Maar niet al het in ons land met proefpersonen uitgevoerde onderzoek valt in die categorie. Bepaalde (maar niet alle) vormen van psychologisch of gedragswetenschappelijk onderzoek hebben zo weinig uit te staan met het terrein of het doel van de geneeskunde, dat de conclusie moet zijn dat ze buiten de reikwijdte van de wet vallen (CCMO 2001). Bij een strikte interpretatie lijkt diezelfde conclusie te gelden voor onderzoek naar de werking en veiligheid van voedingsgerelateerde stoffen zoals voedingssupplementen, smaakstoffen, probiotica en additieven, en ook voor onderzoek naar de toxische, allergene en teratogene werking van stoffen in cosmetica, schoonmaakmiddelen, verf en bestrijdingsmiddelen. Ook deze hebben op het eerste gezicht weinig uit te staan met het terrein of het doel van de geneeskunde. Anderzijds zou men echter kunnen redeneren dat dergelijk onderzoek, voor zover het is gericht op verkrijgen van beter inzicht in de mogelijke schadelijkheid van blootstelling aan bepaalde stoffen, van belang is voor de volksgezondheid. Door het hanteren van op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde veilige blootstellingsniveaus van stoffen in voedsel of op de werkplek kan immers gezondheidsschade worden voorkomen. Bij een dergelijke brede interpretatie van ‘geneeskundig doel’ zou dergelijk onderzoek dan toch ook onder de werking van de wet kunnen vallen.

Als de striktere interpretatie wordt gevolgd, wil dat zeggen dat proefpersonen die deelnemen aan onderzoek waarbij ze, bijvoorbeeld, worden blootgesteld aan mogelijk schadelijke stoffen in schoonmaakmiddelen of cosmetica niet dezelfde wettelijke bescherming genieten als proefpersonen die deelnemen aan overigens vergelijkbaar ‘fase I’ onderzoek naar de veiligheid van geneesmiddelen. Ook als de conclusie moet luiden dat niet duidelijk is welke interpretatie hier moet worden gevolgd, kan dat in de praktijk de consequentie zijn. Die onduidelijkheid geeft immers aan bedrijven of instellingen de ruimte om te redeneren dat bij hen uitgevoerd toxicologisch onderzoek met proefpersonen buiten de reikwijdte van de WMO valt. Zulk onderzoek wordt dan niet beoordeeld door een medisch-ethische toetsingscommissie en ook overigens zijn de deelnemers dan niet verzekerd van het beschermingsniveau dat geldt voor proefpersonen in geneesmiddelenonderzoek.

De recente Europese Richtlijn Goede Klinische Praktijken, waaraan de nationale wetgeving op dit gebied moet worden aangepast, verandert niets aan de hier geconstateerde onduidelijkheid. De richtlijn zegt ook niets over de bescherming van proefpersonen in onderzoek dat (mogelijk) buiten de context van de geneeskunde valt.

3.2 Situatie in Nederland

Om een beeld te krijgen van de aard en omvang van het in ons land met proefpersonen uitgevoerde onderzoek naar de effecten van blootstelling aan stoffen waarvan in ieder geval niet vanzelfsprekend is dat het onder de reikwijdte van de WMO valt (verder korthedshalve aangeduid als 'blootstellingsonderzoek'), is ter voorbereiding van dit signalement via een vragenlijst informatie gevraagd aan de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en aan enkele grote bedrijven (zie bijlage).

De antwoorden van die bedrijven bevestigen dat niet al het bedoelde blootstellingsonderzoek aan een onafhankelijke METC ter toetsing wordt voorgelegd. De daadwerkelijke omvang van het bedoelde onderzoek in Nederland kan alleen al om die reden niet uit de antwoorden van de METC's worden afgeleid. Wel valt uit de respons te concluderen dat die omvang zeker niet verwaarloosbaar is. In totaal waren er in Nederland in 2003 minstens duizend vrijwilligers bij betrokken. De grootste categorie van het bij de METC's aangemelde blootstellingsonderzoek betreft onderzoek naar voedingssupplementen of nieuwe voedingsmiddelen. Maar ook blootstellingsonderzoeken met toxische stoffen zoals bestrijdingsmiddelen, oplosmiddelen en haarverfstoffen worden ter toetsing aangeboden. Afgaande op de antwoorden op de vragenlijst waren daar in 2003 tenminste honderd proefpersonen bij betrokken.

Uit de respons blijkt verder dat de METC's soms blootstellingsonderzoeken krijgen voorgelegd waarvan zij zelf vinden dat die niet onder de WMO vallen. Dat heeft overigens niet altijd tot gevolg dat de commissie zich van een oordeel ('advies') onthoudt. Tenslotte bestaat op grond van de reacties op de vragenlijst de indruk dat niet alle METC's de reikwijdte van de WMO op dezelfde manier interpreteren. Gelet op de daarover bestaande onduidelijkheid is dat niet verwonderlijk. Een treffend voorbeeld van de eerder genoemde brede interpretatie is vervat in het volgende commentaar van de METC van het ErasmusMC in Rotterdam:

Het is de commissie onduidelijk op grond van welke argumenten geconcludeerd wordt dat blootstellingsonderzoek met bijvoorbeeld cosmetica, voedingssupplementen, nieuwe voedingsmiddelen, schoonmaakmiddelen, bestrijdingsmiddelen, kleurstoffen etc. wellicht niet onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen valt. De commissie meent dat ook blootstellingsonderzoek onder de reikwijdte van de WMO kan vallen, indien sprake is van (i) medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij (ii) proefpersonen aan handelingen worden onderworpen of gedragsregels krijgen opgelegd.

3.3 Morele aanvaardbaarheid van blootstellingsonderzoek

In een recente controverse tussen het Amerikaanse *Environmental Protection Agency* (EPA) en de bestrijdingsmiddelenindustrie stond de morele aanvaardbaarheid van het gebruik van proefpersonen ter discussie bij onderzoek naar veilige niveaus van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Het EPA stelt die drempelwaarden vast voor in de Verenigde Staten toe te laten bestrijdingsmiddelen. Tot dan toe gebeurde dat op grond van dierproefresultaten. Bij de vertaling daarvan naar de mens worden dan verschillende veiligheidsfactoren toegepast, die samen resulteren in een factor 1000: 10x10x10. Deze factoren zijn gekozen vanwege respectievelijk: de extrapolatie van dier naar mens, de variatie in gevoeligheid tussen (volwassen) mensen en de gewenste bescherming van extra kwetsbare groepen zoals zuigelingen, kinderen en ouderen. Aanleiding tot de controverse was de wens van de bestrijdingsmiddelenindustrie om voortaan de effecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen direct bij volwassen menselijke proefpersonen te bestuderen. Bij vaststelling van veilige drempelwaarden op grond van de onderzoeksresultaten zou de eerstgenoemde veiligheidsfactor namelijk kunnen vervallen. Men benadrukt dat daardoor een nauwkeuriger risicobeoordeling mogelijk wordt. Toen langs deze weg bestudeerde bestrijdingsmiddelen daadwerkelijk ter beoordeling aan het EPA werden voorgelegd, werd daartegen door milieuorganisaties sterk geprotesteerd. Volgens hen wilde de industrie deze andere opzet alleen invoeren om uiteindelijk op minder strenge drempelwaarden te kunnen uitkomen. De kritiek van deze organisaties richtte zich onder meer op de morele aanvaardbaarheid van de opzettelijke blootstelling van menselijke proefpersonen aan mogelijk gevaarlijke niveaus van schadelijke stoffen. Ook het EPA toonde zich kritisch, vroeg advies aan bij de Amerikaanse Academie van Wetenschappen en koos in de tussentijd voor een restrictief beleid (waartegen door de industrie met succes een rechtszaak werd aangespannen). Het door het EPA gevraagde advies, opgesteld door de *National Research Council* (NRC), verscheen begin 2004. Daarin staat dat het onder strikte voorwaarden aanvaardbaar kan zijn toxicologisch blootstellingsonderzoek met menselijke proefpersonen (gezonde, volwassen vrijwilligers) uit te voeren.

Niet schaden

Bij de vraag naar de morele aanvaardbaarheid van onderzoek met menselijke proefpersonen is het ethische en juridische uitgangspunt van 'niet schaden' in het geding. Bij de beoordeling van onderzoek gaat het dan om de kans op schade, het risico voor de proefpersoon als gevolg van deelname aan het onderzoek. Zo onderscheidt de NRC in haar rapport drie, in toenemende mate moreel problematisch te achten risico-niveaus bij blootstellingsonderzoek:

- 1 'onderzoek dat geen identificeerbaar risico oplevert' (dit geldt voor No Observed Effect Level (NOEL) onderzoek bij mensen; een voorbeeld hiervan is onderzoek naar de kinetiek van stoffen in het menselijk lichaam.
- 2 'onderzoek met een redelijke zekerheid van geen schade'. hier gaat het om Lowest Observed Effect Level (LOEL) en No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) onderzoek in mensen. Een voorbeeld hiervan is biomarker onderzoek zoals cholinesterase-activiteit.
- 3 'onderzoek met een identificeerbaar risico voor de participanten van het onderzoek. Een voorbeeld hiervan is de vaststelling van de 'Lowest Observed Adverse Effect Level' (LOAEL)

bij mensen. Naar het oordeel van de NRC dient er bij de beoordelende commissie een groot vertrouwen te bestaan dat enig voorzien negatief effect niet ernstig en wel reversibel is.

Het valt niet altijd uit te sluiten dat de proefpersonen meer of minder ernstige gezondheidschade ondervinden als gevolg van blootstellingsonderzoek. Maakt dat dit onderzoek bij voorbaat moreel onaanvaardbaar?

Van belang is om te beginnen dat het hier (idealiter) gaat om onderzoek met vrijwilligers die op grond van toereikende, evenwichtige en begrijpelijke informatie weloverwogen tot deelname hebben besloten. De instemming van de betrokkene betekent dat de kans op schade in ieder geval niet zonder meer impliceert dat het onderzoek in kwestie moreel niet door de beugel kan. Anders zou ook het vergelijkbare 'fase I' onderzoek naar de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen bij voorbaat onaanvaardbaar zijn. Daarbij wordt immers eveneens gekeken naar de gezondheidseffecten van blootstelling aan soms toxische stoffen (die bovengenoemde risiconiveaus omvatten). Tot de condities waaronder dat onderzoek aanvaardbaar wordt geacht, behoort de rekrutering van gezonde vrijwilligers op basis van *informed consent*.

Ook in de context van het geneesmiddelenonderzoek is deelname op basis van vrijwilligheid echter niet voldoende om blootstelling van proefpersonen aan mogelijk schadelijke effecten van bepaalde stoffen te rechtvaardigen. Verdere voorwaarden zijn (onder meer) het belang van het onderzoek (het moet redelijkerwijs aannemelijk zijn dat het zal leiden tot nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst), de proportionaliteit (het te dienen belang moet in evenredige verhouding staan tot de bezwaren en risico's voor de proefpersoon) en de subsidiariteit (de te verwerven kennis mag niet langs minder ingrijpende weg te verkrijgen zijn).

Er is geen reden om voor de morele beoordeling van dat onderzoek andere voorwaarden aan te leggen dan die op grond waarvan onderzoek met mensen naar de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen aanvaardbaar wordt geacht. Hieronder zal worden nagegaan of blootstellingsonderzoek buiten de context van de geneeskunde al bij voorbaat met een of meer van die voorwaarden in strijd is. Als dat niet het geval is, lijkt moeilijk vol te houden dat het in moreel opzicht problematischer zou zijn dan het gebruik van gezonde vrijwilligers voor geneesmiddelenonderzoek.

Haalbaarheid van *informed consent* en vrijwillige deelname

Een van de argumenten die naar voren is gebracht in de bovengenoemde Amerikaanse discussie over de aanvaardbaarheid van het gebruik van proefpersonen ten behoeve van de vaststelling van veilige gebruiksniveaus van bestrijdingsmiddelen, betreft de haalbaarheid van vrijwillige deelname op grond van *informed consent*. Als bij dit type onderzoek aan die voorwaarde niet zou kunnen worden voldaan, zou de conclusie inderdaad moeten zijn dat het ethisch en juridisch ontoelaatbaar is. Hier valt onder meer te wijzen op het ook door Nederland geratificeerde BUPO-verdrag, waarin is bepaald dat 'niemand, zonder zijn in vrijheid gegeven toestemming, aan

medische of wetenschappelijke experimenten mag worden onderworpen.’(Internationaal verdrag inzake burgerrechten en politieke rechten, New York, 1966)

De voorwaarde dat sprake moet zijn van vrijwillige deelname op grond van expliciete informed consent stelt allereerst strikte eisen aan de aan kandidaat proefpersonen te verstrekken informatie. Die moet toereikend en evenwichtig zijn. Dat wil zeggen dat ze betrekking moet hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek, en op de mogelijke bezwaren en risico’s die het onderzoek voor de proefpersoon met zich mee kan brengen. Verder moet de informatie begrijpelijk zijn en dient de onderzoeker zich ervan te vergewissen dat de betrokkene de informatie ook daadwerkelijk heeft begrepen. Als echter in de context van het geneesmiddelenonderzoek met gezonde vrijwilligers aan deze voorwaarden kan worden voldaan, is er geen reden waarom dat *a priori* onmogelijk zou zijn in de context van onderzoek naar veilige niveaus van blootstelling aan, bijvoorbeeld, bestrijdingsmiddelen. Het geven van begrijpelijke uitleg aan kandidaat-proefpersonen kan in beide gevallen een aanzienlijke uitdaging zijn, maar is in het tweede geval niet bij voorbaat moeilijker dan in het eerste.

Verder mag de aan de proefpersonen te betalen vergoeding niet van dien aard zijn dat er sprake is van ongepaste beïnvloeding of *undue inducement*. Met name financieel zwakkere groepen zouden daardoor verleid kunnen worden aan mogelijke gezondheidsrisico’s voorbij te zien, zodat van een weloverwogen keuze geen sprake meer is. De oplossing die men hiervoor in het geneesmiddelenonderzoek hanteert is dat de proefpersoon een redelijke vergoeding mag krijgen voor zijn tijd en moeite, maar geen daarboven uitgaande beloning. De stelling dat bij onderzoek naar de veiligheid van bestrijdingsmiddelen of cosmetica, eerder dan bij medisch wetenschappelijk onderzoek, sprake is van *undue inducement* omdat het doel van het onderzoek minder aanleiding geeft tot deelname op grond van een altruïstische motivatie (FitzPatrick 2001), lijkt moeilijk vol te houden. Ook door vrijwilligers in het medisch wetenschappelijk onderzoek wordt financiële vergoeding het meest genoemd als reden voor participatie (Van Gelderen 2001).

Belang en proportionaliteit

Een ander argument dat tegen het hier bedoelde blootstellingsonderzoek wordt ingebracht, is dat het belang ervan veel minder evident is dan waar het gaat om onderzoek gericht op het vinden van nieuwe en betere geneesmiddelen (Steadman 1998). Dat met geneesmiddelenonderzoek een groot maatschappelijk belang is gediend staat buiten kijf, maar datzelfde valt toch niet te zeggen van onderzoek gericht op de ontwikkeling van nieuwe cosmetica?¹

Als het in dit signalement bedoelde onderzoek uitsluitend triviale doelen zou dienen, zou al bij voorbaat duidelijk zijn dat niet kan worden voldaan aan de eis dat het blootstellen van proefpersonen aan meer dan verwaarloosbare risico’s in verhouding moet staan tot het daarmee te dienen doel. Die stelling (uitsluitend triviale doelen) lijkt in zijn algemeenheid echter niet over-

¹ Mede op grond van het secundaire belang van dat onderzoek is het gebruik van proefdieren bij de ontwikkeling van cosmetica in ons land inmiddels bij wet verboden (Wet op dierproeven art 10 lid d). Daarmee loopt Nederland vooruit op de inwerkingtreding van Europese regelgeving (Richtlijn 2003/15/EG).

eind te houden. Zo worden bestrijdingsmiddelen ingezet bij de productie van land- en tuinbouwgewassen en dienen daarmee een groot economisch en maatschappelijk belang. De bij het gebruik van die stoffen onvermijdelijke blootstelling van mensen kan echter een gevaar opleveren voor hun gezondheid. Onderzoek naar de gevolgen van die blootstelling door onder gecontroleerde omstandigheden de effecten van bestrijdingsmiddelen op mensen te testen kan nodig zijn voor het vaststellen en wettelijk verankeren van veilig geachte drempelwaarden. Vanwege het grote maatschappelijke belang daarvan lijkt een zekere mate van risico voor op basis van vrijwilligheid en *informed consent* in zulk onderzoek te betrekken proefpersonen dan niet bij voorbaat disproportioneel.

Subsidiariteit

In de bovenaangehaalde Amerikaanse discussie gaat het onder meer om de vraag of het aanvaardbaar is onderzoek met menselijke proefpersonen te doen om een wetenschappelijke vraag te beantwoorden waarvoor tot dan toe een minder bezwaarlijk alternatief, namelijk een onzekerheidsfactor in combinatie met dierproeven werd gebruikt. Kan men zeggen dat de mogelijkheid om vast te houden aan die laatste benadering betekent dat onderzoek met menselijke proefpersonen op gespannen voet staat met het uitgangspunt van subsidiariteit? Dat zou het geval zijn als beide wegen ook inderdaad dezelfde voor het doel van het onderzoek relevante kennis kunnen opleveren. Om als te verkiezen alternatief te kunnen gelden, moet een minder bezwaarlijke route in die zin wel gelijkwaardig zijn. Dat er voor (belangrijk geacht) blootstellingsonderzoek buiten de context van de geneeskunde altijd een dergelijk alternatief bestaat, lijkt in zijn algemeenheid echter niet op te gaan.

Conclusie

Het betrekken van proefpersonen in blootstellingsonderzoek buiten de context van de geneeskunde is in ieder geval niet bij voorbaat in strijd met de vanuit moreel perspectief aan dergelijk onderzoek te stellen eisen. Of specifieke onderzoeken aan de genoemde eisen van *informed consent*, proportionaliteit en subsidiariteit voldoen, is daarmee uiteraard nog niet gezegd. Of dat zo is, zal moeten blijken bij een beoordeling van het onderzoek in kwestie, net als gebeurt bij onderzoek in de context van de geneeskunde. Het lijkt voor de hand te liggen voor die beoordeling zoveel mogelijk aan te sluiten bij het ter bescherming van proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek al ontwikkelde kader.

3.4 Het beschermingskader voor proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek

De rechten en belangen van mensen die als proefpersoon deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek in de context van de geneeskunde worden beschermd door de WMO. De elementen van het in deze wet vastgelegde beschermingskader zijn ontleend aan internationale afspraken en gezaghebbende rapporten over de condities waaronder medisch-wetenschappelijk onderzoek

met mensen moreel verantwoord kan zijn. Dit zijn onder meer de verklaring van Helsinki (1964, laatst herzien 2002), het Belmont rapport (1979), het CIOMS rapport (1993) en de richtlijnen van Good Clinical Practice (1993). Belangrijke voorwaarden zijn:

- De onderzoeker heeft de plicht om leven, gezondheid, privacy en waardigheid van de vrijwilliger te beschermen;
- De wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek moet vaststaan: onwetenschappelijk onderzoek is onethisch;
- Het voorgenomen onderzoek moet zijn beschreven in een protocol en worden beoordeeld door een onafhankelijke deskundige commissie;
- Er mag geen ethisch minder bezwaarlijk alternatief bestaan om de gezochte kennis te verkrijgen;
- Er moet sprake zijn van een vrijwillig besluit tot deelname, na voldoende bedenktijd, op grond van voldoende informatie over het doel van het onderzoek en over de risico's die aan het onderzoek verbonden zijn. Er moet een onafhankelijke arts ter raadpleging aanwezig zijn. Er dient te worden gewaakt voor ongepaste druk of dwang om mensen tot deelname aan onderzoek over te halen. De proefpersonen hebben altijd het recht zich (zonder opgave van redenen) terug te trekken uit het onderzoek. Het recht op privacy moet worden gerespecteerd;
- Personen die behoren tot afhankelijke en/of kwetsbare groeperingen (kinderen, ouderen, patiënten, gevangenen, werknemers van een instituut, studenten, armen etc.) verdienen bijzondere bescherming. De noodzaak van onderzoek met dergelijke personen (vooral wanneer het kinderen betreft) moet expliciet worden beargumenteerd en er moeten aanvullende zorgvuldigheidsmaatregelen getroffen bij hun eventuele deelname;
- De belangen die met het onderzoek worden nagestreefd moeten de risico's rechtvaardigen. De risico's voor de betrokken vrijwilligers moeten zo klein mogelijk zijn. De belangen van de proefpersoon mogen niet worden opgeofferd aan het grotere maatschappelijke belang. Er mogen geen onaanvaardbare risico's met proefpersonen worden genomen.
- Indien er schade optreedt als gevolg van participatie aan onderzoek moet dat onmiddellijk worden gemeld bij de beoordelende commissie; het onderzoek moet dan onmiddellijk worden gestopt, tenzij dit extra risico's oplevert voor de proefpersoon. Bij schade is er recht op kostenloze medische bijstand. Sommige internationale teksten spreken bovendien van een recht op adequate compensatie.

Om binnen de Europese Unie de wetgeving op dit terrein te harmoniseren, geldt de recente Europese Richtlijn Goede Klinische Praktijken. Een wetwijziging om de WMO aan deze richtlijn aan te passen is bijna afgerond.

In hoeverre met het zojuist geschetste kader ook het in dit signalement bedoelde blootstellingsonderzoek is afgedekt, hangt af van de eerder opgeworpen vraag naar de interpretatie van de reikwijdte van de regelgeving op dit terrein. Ook als een strikte interpretatie wordt gevolgd en onderzoek met proefpersonen naar veilig geachte niveaus van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, cosmetica en andere stoffen als niet-WMO-plichtig wordt gezien, zal gelden dat bij even-

tuele conflicten de rechter de vraag naar de bescherming van proefpersonen in dergelijk onderzoek zeker niet als *tabula rasa* zal beschouwen, gelet op de voor vergelijkbaar onderzoek op het terrein van de geneeskunde ontwikkelde regelgeving. Ook is uit de respons op de vragenlijst gebleken dat onderzoek waarvan niet zonder meer vaststaat dat het onder de reikwijdte van de WMO valt, in de praktijk toch vaak conform de WMO door een onafhankelijke METC wordt beoordeeld. Dat laat echter de vraag onverlet of het, uit oogpunt van gelijkheid, toch niet gewenst zou zijn ook de bescherming van proefpersonen in het hier bedoelde onderzoek expliciet in de wet te verankeren. De uitgangspunten van het zojuist geschetste kader lijken zich tegen een dergelijke verbreding van hun toepassingsgebied in ieder geval niet te verzetten.

3.5 Mogelijke oplossingen

Welke vorm aan die verbreding zou moeten worden gegeven is een vraag die nadere bestudering verdient. De meest ingrijpende optie is het maken van een nieuwe wet, de ‘Wet wetenschappelijk onderzoek met mensen’, waarvan dan de WMO deel zou uitmaken. Dit heeft als voordeel dat voor verschillende vormen van onderzoek, zoals onderzoek naar veilige niveaus van blootstelling aan mogelijk toxische stoffen, maar ook voor psychologisch en gedragswetenschappelijk onderzoek met proefpersonen, specifieke (op verschillende onderzoeksterreinen toegespitste) toetsingskaders kunnen worden ontwikkeld.

Een tweede mogelijkheid is recent door Gevers bepleit: uitbreiding van de werkingssfeer van de WMO naar onderzoeken buiten de sfeer van het geneeskundig onderzoek, analoog aan de reikwijdte van het *Statement on ethical conduct for research involving humans* van de *Research Councils of Canada* (1998). Het lijkt dan wel gewenst als voorwaarde te stellen dat de uitbreiding van de werkingssfeer gepaard gaat met aanvullende eisen ten aanzien van de in de METC's verzamelde deskundigheid. Een mogelijkheid kan zijn om, op basis van een nadere schatting van het te verwachten aantal protocollen, commissies aan te wijzen die zich speciaal toeleggen op de beoordeling van bepaalde vormen van mensgebonden onderzoek buiten de context van de geneeskunde. Die moeten daar dan ook de specifieke deskundigheid voor bezitten (een psychiater in een commissie die gedragswetenschappelijk onderzoek beoordeelt en een toxicoloog in een commissie die is aangewezen voor de beoordeling van onderzoek met bestrijdingsmiddelen en dergelijke). De bedoelde uitbreiding van de werkingssfeer van de WMO zou overigens gepaard moeten gaan met een aanpassing van artikel 3, lid a, waar in de huidige formulering als eis wordt gesteld dat het onderzoek redelijkerwijs moet leiden tot ‘nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst’.

Omdat het in dit signalement geconstateerde hiaat in de wetgeving zich niet alleen in Nederland lijkt voor te doen, verdient het aanbeveling deze kwestie ook in Europees verband aan de orde te stellen.

Literatuur

Buijsen MA, Van Leeuwen E. De deskundigheid van medisch-ethische toetsingscommissies voor mensgebonden onderzoek. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1999; 23: 221-232

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Notitie gedragswetenschappelijk onderzoek en de WMO: enkele conclusies. Den Haag: CCMO, 2001

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Den Haag: CCMO, 2002

Committee on the Use of Third Party Toxicity Research with Human Research Participants. Intentional Human Dosing Studies for EPA Regulatory Purposes: Scientific and Ethical Issues, Washington DC: The National Academies Press, (in druk)

Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. In collaboration with the World Health Organization. Geneva: CIOMS, 1993

Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. WMA Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Laatste versie: Washington DC, 2002

Environmental Working Group (EWG). The English Patients. Washington DC: EWG, 1998 <http://www.ewg.org/reports/english/English.pdf>

Fitzpatrick W. Ethical concerns over testing on human subjects. Human and ecological risk assessment 1998; 7: 1607-1617

Gevers JKM. Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2001; 25: 22-28

International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. Geneva: ICH, vastgesteld 1996, in werking 17 januari 1997

Internationaal verdrag inzake Burgerrechten en Politieke Rechten (BUPO). New York, 1966

Lammers JH, Meuling WJ. Protocol p5274. Kinetics of toluene after peak and constant inhalatory exposure and behavioural effects in healthy male volunteers. Zeist: TNO, 2003

Meuling WJ. Protocol VOE/PRT/423. Study to investigate the dermal absorption, and the influence of temperature and relative humidity on the dermal absorption, of malathion in human volunteers. Zeist: TNO, 1997. (1997a)

Meuling WJ. Protocol VOE/PRT/434. Study to investigate the skin absorption in human volunteers of captan, deltamethrin, malathion, orthophenylphenol applied to 4 different skin regions. Zeist: TNO, 1997. (1997b)

National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research, Washington DC: Department of Health, Education, and Welfare, 1979

Regelen inzake medische experimenten (Wet inzake medische experimenten), Memorie van toelichting, Tweede Kamer, vergaderjaar 1991-1992, 22588, nr. 3

Research Councils of Canada. Ethical conduct for research involving humans. Bull Med Eth 1998; nov: 13-19

Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad 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

Richtlijn 2003/15/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 februari 2003 tot wijziging van Richtlijn 76/768/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake cosmetische producten

Roscam Abbing HDC. Biomedisch onderzoek, recht en praktijk, Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1999; 23: 205

Steadman JH. Ethical review of human experimentation in the consumer products industry. in: Netherlands Journal of Medicine 1998; 52: 138-141

Van Gelderen CM. Toxicity testing in healthy volunteers (academisch proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 2001

Wet van 12 januari 1977, houdende regelen met betrekking tot het verrichten van proeven op dieren, Stb. 1977, 67., Stb. 1997, 63., Stb. 1997, 510

Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Stb. 1998,161

Bijlage: vragenlijst

Het doel van de vragenlijst was een indruk te verkrijgen van het voorkomen van (mogelijk) niet onder de WMO vallend blootstellingsonderzoek in Nederland. Vanwege de werklast die de beantwoording van de vragen voor de METC's zou opleveren is besloten alleen te vragen naar de gegevens over 2003. De enquête bevatte 15 vragen. Gevraagd werd naar de soorten en aantallen van aangemelde blootstellingsprotocollen en de aantallen daarbij betrokken betrokken proefpersonen. Hoe verhouden de aangemelde WMO-plichtige protocollen (inclusief de daarbij betrokken vrijwilligers) zich tot de niet-WMO plichtige protocollen? Voorts werd gevraagd naar de door de METC gevolgde procedures. Is er beoordeeld/geadviseerd conform het toetsingskader van de WMO? Krijgt de onderzoeker te horen of er sprake is van WMO-plichtig dan wel niet WMO plichtig onderzoek? Is er sprake van een (ondertekende) verklaring van 'informed consent'? Wordt er voor de proefpersonen een verzekering afgesloten? Wat waren de vergoedingen voor de betrokken proefpersonen per dag en per onderzoek? Is het onderzoek voorafgegaan door een risicobeoordeling voor de betrokken proefpersonen? Vindt er terugkoppeling plaats aan de METC ingeval van schade aan de proefpersoon? Is het blootstellingsonderzoek voorafgegaan door dierproevenonderzoek? Wordt bijgehouden of vrijwilligers vaker aan blootstellingsonderzoeken meedoen? In aanvulling op deze vragen werd gevraagd of men nog aanvullende informatie had die mogelijk van belang zou kunnen zijn voor dit signalement.

Van de 65 benaderde METC's heeft het merendeel (59) op de enquête gereageerd. Veel METC's onderschreven het belang van het in dit signalement aan de orde gestelde vraagstuk. Bij negen van de responderende METC's werden in 2003 34 relevante onderzoeken ter toetsing aangeboden. Daarnaast gaven vijf van de overige METC's aan dat hun in het nabije verleden wel blootstellingsonderzoek zoals bedoeld in de vragenlijst ter toetsing is aangeboden.

De meest genoemde categorie van aangemelde blootstellingsonderzoeken (27 protocollen) betrof onderzoeken met voedingsgerelateerde stoffen (probiotica, nieuwe voedingsmiddelen, speciale voedingen als sondevoeding etc.). Hiervoor werden overigens niet alleen gezonde vrijwilligers, maar ook patiënten ingezet. Daarnaast vinden ook onderzoeken plaats met stoffen als bestrijdingsmiddelen, kleurstoffen, cosmetica (huidcrèmes en haarkleurmiddelen) en schoonmaakmiddelen (7 protocollen). In de meeste gevallen was hier volgens de behandelende METC sprake van WMO-plichtig onderzoek. Tenslotte is de aanmelding gerapporteerd van andere niet-WMO-plichtige onderzoeken. Het betrof hier observationale onderzoeken, het invullen van enquêtes, vormen van bewegingsonderzoek, etc.