

DE FOTO IS HELAAS  
NIET BESCHIKBAAR  
VOOR INTERNET

BEELD: ANP

OPINIE

## DE DUPE VAN BESCHERMENDE REGELS

### *Verruim de voorwaarden voor fase-I-onderzoek met kinderen*

Onder het motto dat de risico's en de belasting voor jonge patiënten te groot zijn, wordt veel fase-I-onderzoek met kinderen in Nederland afgewezen. Dat dupeert jonge (toekomstige) patiënten. Het is de hoogste tijd dat de regels worden verruimd.

DAVID BURGER C.S.

Verschuur en Zwaan stelden onlangs in Medisch Contact dat Nederland huiverig is voor fase-I-onderzoek met kinderen en dat vooruitgang alleen mogelijk is door buitenlands onderzoek (MC 21/2007: 909). De auteurs vinden het hoog tijd om de wetgeving kritisch te herzien en roepen op tot een 'discussie om deelname van kinderen met oncologische aandoeningen aan fase-I-onderzoek bespreekbaar te maken'. Maar niet alleen fase-I-onderzoek voor kinderen met kanker moet bespreekbaar worden gemaakt, dat geldt ook voor fase-I-onderzoek met kinderen naar andere ernstige en/of chronische ziekten.

In dit artikel een verslag van de beoordeling van een voorgenomen fase-I-onderzoek naar een nieuw en experimenteel anti-hiv-middel bij kinderen: het TMC125-C216-onderzoek. De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)

heeft dit onderzoek op grond van de geldende regels afgekeurd. Bij de discussie over verruiming van de regels voor fase-I-onderzoek bij kinderen, is het de vraag of dit onderzoek te risicovol is of dat het te risicovol is dat kinderen geneesmiddelen ongetest gebruiken.

#### BEHANDELOPTIES

Het TMC125-C216-onderzoek richt zich op de experimentele non-nucleoside reverse transcriptaseremmer Etravirine (ook bekend als TMC125) bij voorbehandelde hiv-1-geïnfecteerde kinderen. Het doel van het onderzoek is de farmacokinetiek, veiligheid en tolerabiliteit van Etravirine gedoseerd tot *steady-state* vast te leggen. Aangezien het niet ethisch wordt bevonden om een dergelijk *dose finding*-onderzoek bij gezonde kinderen uit te voeren en de farmacokinetiek wezenlijk anders is dan bij volwassenen, moet dit onderzoek worden gedaan met hiv-1-geïnfecteerde kinderen.

## DE FOTO IS HELAAS NIET BESCHIKBAAR VOOR INTERNET

Bij de keuze van de onderzoekspopulatie meenden de onderzoekers en de fabrikant (Tibotec, onderdeel van Johnson & Johnson) uit twee mogelijkheden te moeten kiezen. 1: hiv-1-geïnfecteerde kinderen die geen behandelopties meer hebben en mogelijk baat hebben bij het nieuwe middel. En 2: hiv-1-geïnfecteerde kinderen die de gangbare behandeling met drie anti-hiv-middelen met succes ondergaan (dat wil zeggen: virale replicatie wordt volledig geremd; er is geen virus in het bloed aantoonbaar).

Onderzoek van het nieuwe middel bij hiv-1-geïnfecteerde kinderen die niet meer goed reageren op hun huidige therapie én geen of weinig andere behandelopties hebben, heeft als mogelijk voordeel dat zij een (zeer experimenteel) middel krijgen toegediend dat wellicht therapeutisch effectief blijkt. Belangrijk nadeel is dat als met een te lage dosering wordt gestart, het virus mogelijk resistent wordt tegen het nieuwe middel. Als in een later stadium de juiste dosering wordt gevonden, heeft het kind dat aan het onderzoek heeft deelgenomen er geen baat bij. Deze kans is reëel. Doseringen bij kinderen blijken vaak hoger uit te vallen dan bij volwassenen (na correctie voor lichaamsgewicht of -oppervlak), terwijl in een fase-I-onderzoek bij kinderen vaak wordt gestart met een veilige, maar (te) lage dosis. Daarbij komt dat het uitermate moeilijk is gebleken de virale replicatie volledig te onderdrukken met slechts één anti-hiv-middel en dit is zeker het geval in de situatie dat de plasmaconcentraties suboptimaal zijn.

### RESISTENTIE

Onderzoek van Etravirine bij hiv-1-geïnfecteerde kinderen die de gangbare combinatiebehandeling krijgen - de tweede optie - verwaarloost het risico op resistentievorming. Want als het nieuwe middel te laag wordt gedoseerd, wordt de virale replicatie onderdrukt door de bestaande combinatietherapie en zonder virale replicatie is er geen gevaar voor resistentie. Dit betekent dat de deelnemende kinderen in een later stadium ook in aanmerking zouden komen voor een behandeling met het nieuwe middel. Gelet op het (vooralsnog) chronische karakter van hiv zou het onderzoek dan ook in zekere zin als therapeutisch kun-

nen worden aangemerkt. Er bestaat immers een kans dat de kinderen op termijn baat zullen hebben bij die behandeling. Daar staat tegenover dat deze kinderen niet direct baat hebben bij deelname aan het onderzoek. Bovendien zijn er voor deze kinderen andere nadelen. Zo is er het risico van bijwerkingen en is er het ongemak van deelname aan een onderzoek (een aantal extra bezoeken aan het ziekenhuis en een dagopname voor frequente bloedafname uit een ingebracht infuus).

De voor- en nadelen afwegend, hebben de onderzoekers en Tibotec gekozen voor de tweede optie. Uiteraard heeft de overtuiging dat er geen farmacokinetische interacties zouden optreden tussen de bestaande combinatietherapie en het nieuwe middel, zodat de gevonden plasmaconcentraties ook representatief zouden zijn voor de betreffende populatie, daarbij een rol gespeeld.

### ONGEGROND

De CCMO heeft een negatief oordeel gegeven over het onderzoeksvorstel. De onderzoekers hebben hiertegen bezwaar aangetekend en dat heeft de CCMO vervolgens ongegrond verklaard. De belangrijkste reden hiervoor is dat het onderzoek volgens de commissie strijdig is met de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Hierin wordt onder meer bepaald dat niet-therapeutisch onderzoek met kinderen alleen is toegestaan als de risico's voor de deelnemende kinderen verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal.

Volgens de CCMO zijn aan de deelname van de kinderen meer dan verwaarloosbare risico's verbonden. Bij toevoeging van Etravirine aan de bestaande combinatiebehandeling bestaat immers het risico dat de deelnemende kinderen bijwerkingen

## *De huidige wetgeving bemoeilijkt verbetering van de behandeling*

zullen ondervinden die niet verwaarloosbaar klein zijn. Bovendien zouden aan deelname meer dan minimale bezwaren zijn verbonden voor de kinderen. Meer dan minimaal bezwarend voor de kinderen is bijvoorbeeld de dagopname voor farmacokinetisch onderzoek.

Het TMC125-C216-onderzoek kan door de geldende regels in de WMO niet worden uitgevoerd. Dat is een slechte zaak uit het oogpunt van de verbetering van de behandeling van hiv-1-geïnfecteerde kinderen. Het schaadt de patiëntjes van de toekomst, maar wellicht ook al de kinderen die aan het onderzoek zouden deelnemen. De huidige Nederlandse wetgeving bemoeilijkt de verbetering van de medicamenteuze behandeling van ernstig en/of chronisch zieke kinderen door middel van wetenschappelijk onderzoek. Gezien het aantal geneesmiddelen dat in ontwikkeling is voor gebruik bij kinderen (meer dan 200 aldus Medicines in Development for Children 2007 Report, PhRMA) en de ziekten waarvoor deze geneesmiddelen worden ingezet, moet dit probleem onder kinderartsen breed voelbaar zijn.

### VERRUIMING

Hoe nu verder? Verschuur en Zwaan pleiten voor een grondige discussie over de voorwaarden waaronder fase-I-onderzoek bij kinderen met kanker kan worden toegelaten. Daarbij sluiten wij ons aan. Daarnaast pleiten wij voor een verbreding van die >>

<< discussie. Met het oog op verbetering van de gezondheidszorg aan kinderen moet een nationale commissie op korte termijn onderzoeken of het mogelijk is dat de bestaande voorwaarden van het verwaarloosbare risico en de minimale bezwaren worden verruimd. Beroepsverenigingen van kinderartsen, ziekenhuisapothekers, juristen en ethici zouden het voortouw kunnen en moeten nemen om nieuwe veldnormen op te stellen.

Bij de bepaling van toelaatbare risico's en bezwaren zou onder meer moeten worden gekeken naar belasting van kinderen buiten het onderzoek. Procedures en verrichtingen die aan het onderzoek zijn verbonden, zijn niet voor alle kinderen even belastend. Dat is bijvoorbeeld het geval bij kinderen die vanwege hun ziekte daarmee al bekend zijn. Daarnaast zou bij de bepaling van de toelaatbare risico's en bezwaren ook moeten worden betrokken of de onderzoeksdeelnemers mogelijk op termijn zelf baat kunnen hebben bij de beproefde behandeling.

#### DEZELFDE REGELS

Tot slot zou deze nationale commissie moeten kijken naar de wijze waarop andere Europese landen omgaan met onderzoek met kinderen. Opvallend is dat het TMC125-C216-onderzoek dat in Nederland is gestrand, in andere Europese landen wel tot uitvoer is gebracht. Blijkbaar staat in die landen de regelgeving dit onderzoek niet in de weg. Dit is opvallend omdat in alle Europese landen dezelfde regels gelden voor geneesmiddelenonderzoek. Dit zijn de regels die zijn neergelegd in de EU directive 2001/20/EC (zie [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl)). Blijkbaar kunnen deze regels verschillend worden geïnterpreteerd.

Verruiming van de voorwaarden betekent niet dat wij willen tornen aan bescherming van kinderen die deelnemen aan onderzoek. Het is alleen de vraag of die bescherming impliceert dat kinderen in geen geval in niet-therapeutisch onderzoek mogen worden betrokken als daaraan meer dan verwaarloosbare risico's of meer dan minimale bezwaren zijn verbonden. ■

#### SAMENVATTING

- *Fase-I-onderzoek bij kinderen wordt in Nederland nauwelijks uitgevoerd.*
- *De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) heeft het onderzoeksvoorstel voor een fase-I-onderzoek bij kinderen naar een nieuw anti-hiv-middel afgewezen omdat zij de risico's en de belasting voor de kinderen te groot achtte.*
- *Er moeten normen komen voor wat als acceptabel wordt geacht voor deelname van kinderen aan niet-therapeutisch onderzoek; de wetgeving moet hiervoor worden aangepast.*

dr. D.M. Burger,  
ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog Apotheek/Klinische Farmacie,  
UMC St Radboud, Nijmegen

dr. A. Warris,  
kinderarts-infectioloog afdeling Kindergeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

prof. dr. R. de Groot,  
kinderarts-infectioloog afdeling Kindergeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

mr. drs. F. van Agt,  
jurist, Commissie Mensgebonden Onderzoek Regio Arnhem-Nijmegen

drs. N. Steinkamp,  
ethicus, afdeling Ethiek, Filosofie en Geschiedenis van de Geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

dr. H.J. Scherpbier,  
kinderarts, Emma Kinderziekenhuis, AMC, Amsterdam

Correspondentieadres: [D.Burger@akf.umcn.nl](mailto:D.Burger@akf.umcn.nl); c.c.: [redactie@medischcontact.nl](mailto:redactie@medischcontact.nl)

*D.M. Burger heeft als consultant honoraria ontvangen van Tibotec. De overige auteurs hebben geen belangenverstrengeling gemeld.*

DE FOTO IS HELAAS  
NIET BESCHIKBAAR  
VOOR INTERNET

# KIND IS GEEN VOLWASSENE

## Niet-therapeutisch onderzoek schaadt de kleintjes

Onderzoekers moeten de impact van belastend niet-therapeutisch onderzoek bij jonge kinderen niet onderschatten. De kans op schade is groot. Pas op 12-jarige leeftijd is een kind te beschouwen als een kleine volwassene.

GHISLAINE VAN THIEL  
MONICA UNIKEN VENEMA

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) riep in april 2007 op tot discussie over niet-therapeutisch onderzoek bij kinderen waarbij de belasting en risico's meer dan minimaal zijn. Het gaat om de vraag of verruiming van de mogelijkheden bij dit type onderzoek wenselijk is. De criteria voor medisch-ethische beoordeling van onderzoek met proefpersonen, verankerd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), moeten daartoe opnieuw worden bekeken. Grofweg zijn daarbij drie aspecten relevant: wetenschappelijke deugdelijkheid, *risk-benefit*-ratio en informed consent.

In Nederland is onderzoeksdeelname van kinderen waarbij geen direct klinisch voordeel voor de proefpersoon is te

verwachten, alleen toegestaan als er sprake is van minimale belasting en verwaarloosbaar risico. Een hogere belasting is toegestaan als de deelnemer er belang bij heeft. Maar dan nog moet dit belang altijd goed worden afgewogen tegen de belasting en de risico's.

Pleitbezorgers van verruiming van de mogelijkheden wijzen op het feit dat inclusie van een kind in een oncologische fase-I-studie een kans van rond de 10 procent geeft op een reductie van de tumor.<sup>1</sup> Dit roept de vraag op of dit een direct klinisch voordeel is. Zo ja, dan is een herziening van de WMO onnodig. Maar de balans tussen belasting en opbrengst kan nog steeds negatief uitpakken voor fase-I-oncologisch onderzoek bij kinderen, ook als er een kans is op enig direct klinisch voordeel.

### PSYCHOLOGISCHE RISICO'S

Het eerste aspect (wetenschappelijke deugdelijkheid) dat speelt bij verruiming van de regels, behoeft weinig betoog. Slecht opgezet of achterhaald onderzoek met proefpersonen is ethisch onacceptabel, ongeacht de hoogte van de belasting.

De vraag of de risico's en de belasting in verhouding staan tot de te verwachten opbrengst, de *risk-benefit*-ratio, vergt kennis van de psychologische risico's. Vanuit de psychologie van het kind zijn er twee belangrijke ontwikkelingsgebieden: de cognitieve ontwikkeling en de sociaal-emotionele ontwikkeling. Van het tweede tot het zevende levensjaar wordt het denken van een kind gekenmerkt door 'magisch denken'. Het is de fase waarin kinderen dieren en dingen menselijke eigenschappen toedichten en al het onmogelijke mogelijk is. Het kind heeft een tekortschietend begrip over wat normaal is en dit leidt bij alle peuters en kleuters in meer of mindere mate tot angst.

Het is belangrijk te realiseren hoe een kind zich zijn lichaam voorstelt: als een door huid omsloten reservoir dat op de een of andere wijze bloed, voedsel en afvalproducten bevat. Het verklaart de angst om bij het bloedprikken leeg te lopen. Bij schrammen, sneeën en builen doet een pleister wonderen: alsof die een lek in het reservoir dicht. Dit denken bemoeilijkt het inschatten van de gevolgen van deelname aan onderzoek. De onvoorspelbaarheid van de reactie van een kind is op zichzelf al een risico.

De peuter- en kleuterfase zijn ook de fasen van egocentrisme. Jonge kinderen denken overal een aandeel in te hebben. Het feit dat zijn broertje ernstig ziek is, kan een kind beleven als een gevolg van zijn eigen gedrag. Als een kind, in het kader van onderzoek, ongemak of pijn ervaart waarvoor het geen voor

DE FOTO IS HELAAS  
NIET BESCHIKBAAR  
VOOR INTERNET

## SAMENVATTING

- De cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling van kinderen vereist een andere inschatting van belasting en risico's van onderzoeksdeelname dan die bij volwassenen.
- Het belangrijke beschermingsmechanisme van *informed consent* is in onderzoek met kinderen altijd verzwakt.
- Toestemming van ouders is noodzakelijk om kinderen te includeren, maar biedt jonge kinderen onvoldoende bescherming.
- Kinderen moeten niet als een homogene groep worden beschouwd. Ze zijn in te delen in leeftijdscategorieën, die gebaseerd zijn op hun cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling.

<< hem begrijpelijke uitleg heeft gekregen, leidt dit gemakkelijk tot schuldgevoelens.

Aan het eind van de kleuterperiode breekt het realiteitsbesef door, al heeft het kind nog grote moeite om de werkelijkheid te overzien. De ontwikkeling van het geweten illustreert dit. Het kleutergeweten kan geen onderscheid maken tussen een goede of een slechte bedoeling en een goede of slechte daad. Kinderen van 7 en 8 jaar daarentegen zijn uitgesproken moralisten. Zij worden boos om elke vermeende onrechtvaardigheid. Ze kijken in de auto mee op de snelheidsmeter en wijzen hun ouders terecht als die te hard rijden. Deze starheid dient om controle te houden in een wereld waarvan zij de regels net leren kennen.

Kernbegrippen in de emotionele ontwikkeling zijn basisvertrouwen en hechting. Vanaf de babytijd geeft het krijgen van zorg en bescherming een kind vertrouwen in de ouders, in zichzelf en in het leven. Kinderen gaan ervan uit dat volwassenen er zijn om hen te beschermen tegen pijn en ongemak. Een ingreep in het kader van een onderzoek kan - zeker als dat gebeurt zonder dat er reden voor is die het kind begrijpt - het basisvertrouwen schaden.

### ZWAKKE BESCHERMING

In pediatrisch onderzoek wordt toestemming van de ouders en instemming van het kind gezien als een vervanging van *informed consent*. Dat biedt op zijn best een zwakke bescherming, want het kind kan zelf geen geïnformeerde toestemming geven. Bovendien is het verkrijgen van geïnformeerde toestemming moeilijk. Een studie onder ouders en artsen van kinderen met leukemie die voor een klinische trial werden gevraagd, laat zien

## Toestemming van ouders biedt kinderen onvoldoende bescherming

dat ondanks mondelinge en schriftelijke informatie de helft van de ouders niet begrijpt wat randomisatie inhoudt. Van de ouders bleek 18 procent niet te weten dat ze deelname konden weigeren en 19 procent voelde druk om mee te doen.<sup>2</sup> Toestemming van ouders is noodzakelijk, maar onvoldoende voor een adequate bescherming van kinderen in klinisch onderzoek.

Onderzoekers hebben een eigen verantwoordelijkheid. Vanwege de cognitieve ontwikkeling van kinderen mogen zij er nooit van uitgaan dat de instemming van een peuter of kleuter berust op begrepen informatie. Bovendien moeten onderzoekers rekening houden met het grote loyaliteitsgevoel van kinderen.

Vanaf 7-8 jaar begrijpen veel kinderen wat wordt uitgelegd. Toch moet dit bij kinderen tussen 7 en 12 jaar nog steeds worden nagegaan. Vanaf een leeftijd van ongeveer 12 jaar begrijpen kinderen wat het betekent om aan onderzoek mee te doen.

### KLEINE VOLWASSENEN

Pediatrisch onderzoek is belangrijk omdat kinderen geen kleine volwassenen zijn. Hun belevingswereld moet gevolgen hebben voor de medisch-ethische beoordeling van onderzoek:

1. Kinderen moeten worden ingedeeld in leeftijdsgroepen langs de lijnen van de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling.
2. Tot 7 jaar moeten kinderen niet deelnemen aan belastend medisch wetenschappelijk onderzoek waarvan zij geen direct voordeel kunnen hebben.

3. Tussen de 7 en de 12 jaar kunnen kinderen onder strikte voorwaarden deelnemen. De voorwaarden verschillen per onderzoek:
  - De psychologische risico's moeten expliciet worden gemaakt en mee gewogen in de bepaling van de *risk-benefit-ratio*.
  - Extra inspanning van de onderzoeker is vereist om de belastbaarheid van het kind te beoordelen.
  - Onderzoekers moeten de verwerking van geboden informatie bij het kind volgen. Bijvoorbeeld door het kind te laten vertellen wat er gaat gebeuren en waarom.
4. Vanaf 12 jaar kunnen kinderen deelnemen onder voorwaarden die te vergelijken zijn met die van volwassenen. ■

drs. G. van Thiel,  
onderzoeker medische ethiek bij het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde (UMC Utrecht)

dr. M. Uniken Venema  
klinisch psycholoog/psychotherapeut in het Wilhemina Kinderziekenhuis (UMC Utrecht)

De auteurs zijn lid van de METC in het UMCU, in de onderzoekskamer die uitsluitend medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen beoordeelt.

Correspondentieadres: g.j.m.w.vanthiel@umcutrecht.nl; c.c.: redactie@medischcontact.nl

### Referenties

1. Verschuur AC, Zwaan CM. Nederland kan niet achterblijven. Fase-I-onderzoek noodzaak voor kinderen met kanker. *Medisch Contact* 62; 21: 909-12.
2. Kodish E et al. Communication of randomization in childhood leukemia trials. *JAMA* 2004; 291: 470-5.

Een notitie van de CCMO over dit onderwerp en links naar andere organisaties actief op het gebied van medicijnonderzoek bij kinderen vindt u via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).

